

## تعیین همزمان نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست پارامگنتیک در تصویربرداری به روش تشدید مغناطیسی با استفاده از عرض پالس الکترومغناطیسی

محمد رضا رضاییان\*

### چکیده

تصویربرداری از پدیده تبادل شیمیایی به روش تشدید مغناطیسی با استفاده از فرآیند انتقال اشباع، امکان تشخیص غیرتهاجمی برخی از بیماریها از طریق دانش پردازش تصویر را میسر کرده است. عموماً از رشته پالس تصویربرداری شامل یک پالس اشباع کننده الکترومغناطیسی مستطیلی با دو پارامتر قابل تنظیم دامنه و عرض استفاده می شود. انتقال اشباع به پارامترهایی از جمله زمانهای استراحت، نرخ تبادل شیمیایی، غلظت عامل کنتراست و ویژگی های پالس اشباع کننده بستگی دارد. در این میان نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست به دلیل وابستگی به برخی از شاخص های بالینی از جمله pH، دما و مصرف گلوکز تاثیر گذارترند، لذا مطالعاتی برای اندازه گیری آنها انجام شده است. این دو پارامتر از طریق یک تابع هدف معتبر تحت عنوان انتقال مغناطیس شونده غیرمقارن، منطبق با عامل های پارامگنتیک در یک روش تحلیلی با استفاده از داده های پارامتری برگرفته از بافت بدن و داده های حاصل از آزمایشات تجربی، کمی سازی می شوند. دقت تابع هدف با اندازه گیری خطای نسبی حاصل از مجذور اختلاف مربعات داده های برگرفته از تابع هدف و داده های واقعی نویزدا شده (حدود ۲ درصد) ارزیابی می شود. با استفاده از عرض پالس بهینه در قالب یک رابطه بسته و بیشینه تابع هدف، نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست به صورت همزمان تعیین می شوند.

### کلیدواژه ها

انتقال اشباع، بهینه سازی، عامل کنتراست پارامگنتیک، پردازش طیف اسپکتروسکوپی Z، نرخ تبادل شیمیایی.

### ۱ مقدمه

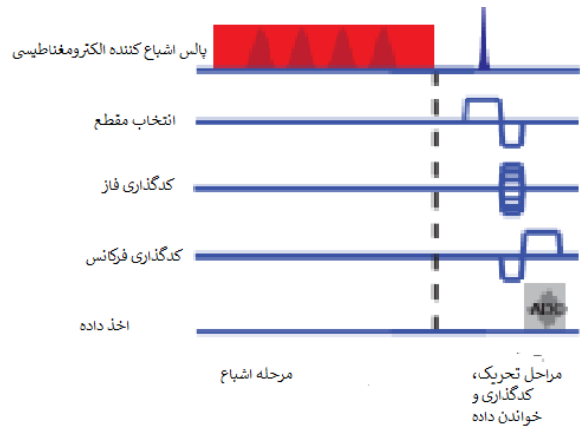
شیمیایی (CEST)<sup>۱</sup> قابل پیاده سازی بر روی اسکنر تشدید مغناطیسی است و عمدتاً برای شناسایی ساختارهای متحرک، زنجیره های پروتینی و پپتیدهای کوچک با  $T_2$  طولانی، بکار گرفته می شود [۱-۲]. در CEST عمدتاً از یک پالس اشباع کننده مستطیلی مطابق شکل (۱) با عرض پالس و دامنه معلوم و قابل تنظیم توسط کاربر استفاده می شود. وظیفه پالس اشباع کننده فراهم کردن امکان تبادل پروتون های هیدروژن میان حوضچه آب و حوضچه عامل های کنتراست است [۱]. به دنبال پالس اشباع کننده الکترومغناطیسی مستطیلی یک پالس تحریک کننده برای انکدینگ مکانی اعمال و سپس مرحله اخذ تصویر صورت می گیرد [۱]. البته می توان مراحل اشباع، خواندن دیتا و پر کردن فضای K را به صورت همزمان انجام داد [۱].

امروزه پردازش تصاویر تشدید مغناطیسی ابزار کارآمدی برای شناخت عملکرد اجزاء بدن و شناسایی بیماری های مختلف را فراهم کرده است. تغییرات متابولیکی را می توان با اسپکتروسکوپی تشدید مغناطیسی از طریق تشدید هسته های متفاوت مانند فسفر  $^{31}\text{P}$ ، کربن  $^{13}\text{C}$  و هیدروژن  $^1\text{H}$  در حضور میدان مغناطیسی خارجی اندازه گیری نمود. بررسی متابولیسم بوسیله پدیده انتقال اشباع، روشی برای تصویربرداری مولکولی از بدن انسان را موجب شده است. روش انتقال اشباع به واسطه تبادل این مقاله در ماه آذرماه سال ۱۳۹۹ دریافت، در دی ماه بازنگری و در بهمن ماه همان سال پذیرفته شد.

\* گروه مهندسی پزشکی دانشگاه صنعتی همدان

رایانامه: [rezaeian@hut.ac.ir](mailto:rezaeian@hut.ac.ir)

<sup>1</sup> Chemical exchange saturation transfer (CEST)



شکل ۱ رشته پالس انتقال اشباع به روش تبادل شیمیایی در تصویربرداری تشدید مغناطیسی [۱].

با استفاده از روش‌های مبتنی بر گرادیان و محدب‌سازی، بهینه‌سازی را انجام داد [۹] تا [۱۰].

امروزه عامل‌های کنتراست متعددی معرفی شده‌اند که می‌توان آنها را در دو دسته کلی دیامگنتیک و پارامگنتیک (PARACEST)<sup>۳</sup> تقسیم‌بندی کرد [۲]. عموماً عامل‌های دیامگنتیک که شامل گروه‌های آمید، آمین و یا هیدروکسیل‌اند، بعلت برخوردار از نرخ تبادل پایین از پالس‌های اشباع‌کننده با عرض پالس زیاد استفاده می‌کنند [۱] تا [۴]. اما اخیراً عامل‌های کنتراست پارامگنتیک با ویژگی‌هایی خاص مانند نرخ تبادل و افسست فرکانسی بالا معروف به PARACEST طراحی شده‌اند. اگر فرکانس رزونانس عامل کنتراست خیلی نزدیک به فرکانس رزونانس آب باشد، جدابپذیری و تشخیص آن مشکل خواهد بود از این جهت عامل‌های PARACEST به سبب دارا بودن افسست فرکانسی بالا (فرکانس لارمور بالا منجر به دوری بیشتر از فرکانس رزونانس آب می‌شود)، مورد توجه‌اند [۱] تا [۵]. در عامل‌های PARACEST با نرخ تبادل بالا، لزوماً افزایش زمان منجر به زیاد شدن بهره‌وری آنها نمی‌شود، لذا عرض پالس بهینه‌ای برای پالس اشباع‌کننده متصور می‌شود. برخی از محققین برای تعیین عرض پالس بهینه‌ای که منجر به بیشینه‌شدن اثر CEST می‌شود به محاسبه پاسخ گذرای میزان مغناطیس‌شوندگی متوسل شده‌اند [۹] تا [۱۲]. چون سرعت تبادل بین هیدروژن‌های آب و عامل کنتراست، ناشی از یک تعامل شیمیایی وابسته به نوع مولکول است، لذا می‌توان اطلاعات خوبی از آنزیم‌ها، متابولیت‌ها، یون‌های فلزی بدست آورد [۵]. نرخ تبادل برای آمیدها در محدوده بر ثانیه ( $s^{-1}$ ) و برای پروتون‌های هیدروکسیل که تابعی از دما، pH و خصوصیات بافری محلول هستند، در حدود  $10000 s^{-1}$  است [۱۳] تا [۱۶].

اولین روش عملی تصویربرداری از انسان مبتنی بر اثر CEST به بررسی تبادل و جابجایی پروتون‌های آمید و پپتیدها پرداخت که از قضا به دلیل تشخیص گرفتگی عروق مغزی بسیار پر اقبال بود. وابستگی شدید بین pH و پروتون‌های تبدالی NH منتج به تخمین pH بر اساس اثر CEST مطابق با رابطه  $9.4 + \text{Log}(MTR_{\text{asym}} / 5.93)$  شده‌است [۲]. تاکنون مطالعات گسترده‌ای برای اندازه‌گیری نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست صورت گرفته‌است [۵] تا [۷] و [۱۸]. سان به طور همزمان نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست را با استفاده از دامنه پالس اشباع‌کننده برای عامل‌های دیامگنتیک بر پایه بیشینه اثر CEST (برگرفته از یک تعریف تجربی) اندازه‌گیری کرد [۶]. در روش دیگر مبتنی بر نمودار امگا، بر اساس پاسخ حالت دائمی اثر CEST، رابطه‌ای خطی مابین عکس اثر CEST و عکس مجذور شدت پالس الکترومغناطیسی مورد توجه قرار گرفت [۱۸]. هر دوی این روشها بعلت در نظر نگرفتن اثر عرض پالس و پاسخ گذرا، برای عامل‌های سریع پارامگنتیک چندان معتبر نیستند. مک ماهان و

به پالس اشباع‌کننده اعمالی در فرکانس لارمور (فرکانس تشدید عامل کنتراست)، پالس تشدید و در فرکانس متفاوت با فرکانس لارمور، پالس خارج تشدید گفته می‌شود [۱]. پالس اشباع می‌تواند در قالب توابع مختلف پیوسته ریاضی مانند گوسی، فرمی، مستطیلی و سینک باشد. علاوه بر آنها پالس‌های گسسته با عرض پالس خیلی کوتاه که نتیجه قطع و وصل شدن در مقاطع مختلف زمانی‌اند نیز بکار گرفته می‌شوند [۲]. با اعمال پالس اشباع در فرکانس‌های مختلف از جمله فرکانس لارمور بافت‌های مختلف، طیف اسپکتروسکوپی معروف به طیف  $Z$  که معرف مولفه نرمالیزه شده ممان مغناطیسی در راستای محور  $Z$  است، حاصل می‌شود [۳] تا [۴]. طیف  $Z$  شامل یک دامنه (پیک) قوی ناشی از اشباع مستقیم آب در فرکانس مرکزی صفر پی پی ام<sup>۱</sup> و دامنه ضعیف (به دلیل غلظت خیلی کم عامل کنتراست در مقایسه با هیدروژن‌های آب در بدن) در فرکانس‌های مثبت است [۵]. با تنظیم دامنه (شدت، قدرت) و عرض پالس اشباع‌کننده، دامنه کوچک منفی در طیف  $Z$  که مبین اثر CEST است را می‌توان بهتر نمایش داد [۶] تا [۹]. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اثر CEST به پالس الکترومغناطیسی اعمالی بستگی دارد و با تخصیص عرض و دامنه بهینه می‌توان این اثر را ارتقاء داد. وجود یک توصیف تحلیلی از اثر CEST امکان بهینه‌سازی و شناسایی پارامترهای موثر و حذف عوامل ناخواسته را ممکن می‌سازد. تاکنون معیارهای مختلفی برای استخراج اثر CEST بر پایه طیف  $Z$  و با به صورت مستقل معرفی شده‌اند [۵]. یکی از معیارهای موثر، معتبر و منطبق با مشاهدات تجربی و آزمایشگاهی برای ارزیابی اثر CEST بر پایه طیف  $Z$ ، انتقال مغناطیس‌شوندگی غیرمتقارن ( $MTR_{\text{asym}}$ )<sup>۲</sup> است. با توجه به اینکه کلیه مقادیر دخیل در تعریف  $MTR_{\text{asym}}$  برگرفته از پارامترهای فیزیکی و بر پایه مشاهدات عملی‌اند، بنابراین می‌توان

<sup>1</sup> Part per million

<sup>2</sup> Magnetization transfer ratio asymmetry

<sup>3</sup> Paramagnetic chemical exchange saturation rate

ژیرومگنتیک ( $\gamma$ ) ۴۲/۵۸ مگاهرتز برتسلا از طریق معادله (۱) تعیین می‌شود.

$$B_{1,opt} = \sqrt{\frac{(pq)^2}{\gamma^4} + \frac{4(pq)(\bar{f}_a + \bar{f}_b)\bar{\beta}\eta_{2b}}{\bar{f}_b\eta_{2b}(1+2\bar{\beta} + \eta_b + 4\eta_a) + \bar{f}_a(4+4\beta^2 + \eta_{2b}(5+\eta_{2b} + 8\eta_a) - 4\beta(2+\eta_{2b} + \eta_a))} \frac{(\delta\omega_b)^2}{\gamma^4} - \frac{(pq)^2}{\gamma^4}} \quad (1)$$

در معادله (۲) پارامترهای  $k_{ba}$ ،  $f_b$ ،  $R_{2b}$ ،  $R_{1b}$ ،  $R_{2a}$ ،  $R_{1a}$  و  $\delta\omega_b$  به ترتیب معرف نرخ استراحت طولی و عرضی در حوضچه‌های a و b، غلظت عامل کنتراست CEST، نرخ تبادل شیمیایی (از حوضچه b به حوضچه a) و میزان افست فرکانسی (شیفت فرکانسی حوضچه b از حوضچه a) هستند.

$$r_{2a,b} = R_{2a,b} + k_{ab,ba}, r_{1a,b} = R_{1a,b} + k_{ab,ba}, \theta = \tan^{-1} \frac{\delta\omega_b}{\omega_1}, k_{ab} = f_b k_{ba}$$

$$r_{za} = r_{1a} \cdot \cos^2 \theta / 2 + r_{2a} \cdot \sin^2 \theta / 2, r_{zb} = r_{1b} \cdot \cos^2 \theta + r_{2b} \cdot \sin^2 \theta$$

$$\beta = \frac{k_{ba} \cdot k_{ab}}{r_{1a} \cdot r_{1b}}, \eta_{a,b} = \frac{R_{2a,b} - R_{1a,b}}{r_{1a,b}}, \eta_{2b} = \frac{r_{2b}}{r_{1b}}, \bar{f}_a = \frac{R_{1a}}{r_{1a}}, \bar{f}_b = \frac{R_{1b}}{k_{ba}} \quad (2)$$

سان بر مبنای بیشینه تابع هدف و دامنه بهینه پالس، توامان غلظت عامل کنتراست و نرخ تبادل شیمیایی را اندازه‌گیری کرد [۶]. دیکسون با استخراج رابطه خطی مابین عکس تابع معرف انتقال اشباع در حالت دایمی با عکس مجذور دامنه پالس اشباع‌کننده (تحت عنوان نمودار امگا) نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست را با استفاده از ضریب زاویه و عرض از مبدا اندازه‌گیری کرد [۱۸]. رضاییان و همکارانش در راستای دستیابی به یک رابطه بسته ریاضی، یک تابع هدف قابل تعمیم از طریق اندازه‌گیری اختلاف طیف Z در حالت دو حوضچه‌ای و تک حوضچه‌ای مطابق معادله (۳) ارائه کردند [۹].

$$MTR_{fb=0}(\omega, t) = Z(\omega, t) \Big|_{f_b=0} - Z(\omega, t) \quad (3)$$

رضاییان و همکارانش بر اساس بهینه‌سازی معادله (۳)، دامنه بهینه برای محیط‌های دو حوضچه‌ای (قابل تعمیم برای محیط‌های چند حوضچه‌ای) را از طریق معادله (۴) محاسبه کردند [۹].

$$\frac{1}{\omega_{1,opt}} - \frac{\omega_{1,opt}}{\left(\omega_{1,opt}^2 + k_{ba}(k_{ba} + R_{2b})\right)} = \frac{\partial(\text{Ln}R_{eff})}{\partial\omega_1} \quad (4)$$

بعلت وقوع اثر CEST در فرکانس‌های مثبت و متقارن بودن اثرات مزاحم مانند اشباع مستقیم آب، مغناطیس‌شوندگی ماکرومولکولها (MT) و اثر NOE<sup>۳</sup> در طیف Z، از  $MTR_{asym}$  به عنوان یک تابع هدف کارا یاد می‌شود [۲]. تابع هدف

همکارانش یک روش قابل پیاده‌سازی بر روی اسکنر تشدید مغناطیسی برای اندازه‌گیری نرخ تبادل بر پایه دامنه پالس اشباع‌کننده با استفاده از یک پاسخ ساده از حل معادلات بلاخ ارایه کردند [۱۹]. آنها نرخ تبادل را با تغییر ضریب نشانه‌گذاری که بوسیله دامنه پالس اشباع‌کننده قابل کنترل است، اندازه‌گیری کردند. این روش در نشانه‌گذاری‌های بالا که مستلزم بکارگیری پالس اشباع‌کننده با شدت قوی است، به دلیل ملاحظات ایمنی با محدودیت روبروست [۱۹]. ولی زایس و همکارانش با ارایه فرمول‌بندی جدید و بهره‌گیری از روابط دقیق موفق شدند در ضرایب نشانه‌گذاری پایین، نرخ تبادل را نیز اندازه‌گیری نمایند [۲۰]. علاوه بر آن با طراحی یک رشته پالس تحت عنوان PRO-QUEST<sup>۱</sup> ضمن ممکن ساختن اندازه‌گیری نرخ تبادل، مدت زمان تصویربرداری را کاهش دادند [۲۱]. البته این روش با محدودیت‌هایی روبرو بود از جمله آنکه در تمامی محدوده‌های نرخ تبادل معتبر نبود و از طرفی به ناهمگنی میدان  $B_0$  حساسیت داشت. در جدیدترین تحقیق کیم و همکارانش برای تعیین pH با استفاده از رشته پالس PRO-QUEST، نرخ تبادل را در یک کاربری کلینیکی (میدان مغناطیسی ۳ تسلا) اندازه‌گیری کردند [۲۲]. هسو و همکارانش روشی مبتنی بر برآزش سیگنال‌های CEST با تغییر دامنه، عرض پالس و افست فرکانسی پالس اشباع‌کننده بر اساس پاسخ تحلیلی برگرفته از معادلات بلاخ-مک کانل در حالت دایمی ارایه کردند [۲۳].

در این مقاله با بیشینه‌سازی تابع هدف بر حسب عرض پالس، همزمان نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست با نویززدایی از طیف‌های اسپکتروسکوپی منطبق بر حوزه دانش پردازش تصویر، اندازه‌گیری می‌شود. در ادامه به ترتیب در بخش دوم به نحوه محاسبه عرض بهینه پالس الکترومغناطیسی اشباع‌کننده، بیشینه تابع هدف، نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست و در بخش سوم به معرفی پایگاه داده‌ها، در بخش چهارم به ذکر نتایج و در بخش پنجم به بحث، نتیجه‌گیری و ذکر پیشنهاداتی در جهت ادامه کار پرداخته می‌شود.

## ۲ اساس روش

تاکنون معیارهای مختلفی برای سنجش انتقال اشباع به روش تبادل شیمیایی در یک محیط دو حوضچه‌ای، بین حوضچه آب (a) و حوضچه عامل کنتراست (b) مطرح شده است. سان بر اساس یک تعریف تجربی سازگار برای عامل‌های دیامگنتیک با نرخ تبادل شیمیایی آهسته، نشان داد که به ازاء یک دامنه پالس معین می‌توان میزان انتقال اشباع را بیشینه کرد [۶]. دامنه بهینه پالس اشباع‌کننده الکترومغناطیسی برای هیدروژن با ضریب

<sup>2</sup> Magnetization transfer

<sup>3</sup> Nuclear overhauser

<sup>1</sup> Progressive saturation for quantifying exchange rate using saturation time

با توجه به نرخ بالای تبادل عامل‌های پارامگنتیک ( $k_{ba} \gg R_{2b}$ ) و با حذف آرگومان برای سادگی نمایش، معادله (۱۰) به صورت معادله (۱۱) نوشته می‌شود.

$$R_{ex} \approx f_b \cdot k_{ba} \cdot \frac{\omega_1^2}{\omega_1^2 + k_{ba}^2} \quad (11)$$

با جایگذاری معادلات (۹) و (۱۱) در (۶)، معادله پیشنهادی برای عرض پالس بهینه مطابق معادله (۱۲) خواهد بود.

$$t_{opt}^{pro} \approx \frac{1}{R_{2a} \cdot \frac{\omega_1^2}{\delta\omega_b^2} + f_b \cdot k_{ba} \cdot \frac{\omega_1^2}{\omega_1^2 + k_{ba}^2}} \quad (12)$$

## ۲-۲ تعیین بیشینه تابع هدف (پاسخ زمانی اثر CEST)

برای تعیین نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست به بیشینه مقدار تابع هدف به ازاء عرض پالس بهینه نیاز است. بر اساس معادله (۱۲) بیشینه تابع هدف به صورت معادله (۱۳) بازنویسی می‌شود.

$$MTR_{max} = MTR_{asym}(t, k_{ba}, f_b) \Big|_{\omega_1 = known, t = t_{opt}^{pro}} \quad (13)$$

از طرفی چون عرض پالس بهینه علاوه بر پارامترهای معلوم حوضچه‌ها (نرخ استراحت عرضی و افست فرکانسی) به دامنه، نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست بستگی دارد بنابراین در بیان ساده‌تر معادله (۱۴) حاصل می‌گردد.

$$MTR_{max} = MTR_{asym}(k_{ba}, f_b) \Big|_{\omega_1 = known} \quad (14)$$

## ۲-۳ نحوه محاسبه نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست

میزان تغییرات  $MTR_{asym}$  بر حسب عرض پالس اشباع‌کننده یک نمونه با نرخ تبادل و غلظت مجهول در یک آزمایش عملی قابل اندازه‌گیری است. عرض پالسی که در این آزمایش تجربی منتج به ماکزیمم  $MTR_{asym}$  می‌شود  $t_{measure}$  و ماکزیمم مقدار تابع هدف (به ازاء عرض پالس بهینه)  $MTR_{measure}$  نامیده می‌شوند. با تشکیل یک دستگاه دو معادله و دو مجهول مطابق معادله (۱۵) بر اساس معادلات (۱۲) و (۱۴) و معلوم بودن مقادیر اندازه‌گیری شده شامل افست فرکانسی حوضچه CEST، دامنه پالس اشباع-کننده و زمان استراحت عرضی عامل CEST می‌توان دو مجهول نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست را تخمین زد.

$MTR_{asym}$  حاصل از تفاضل دو طیف  $Z$  در دو جهت مخالف فرکانسی مطابق معادله (۵) است [۱] تا [۲].

$$MTR_{asym}(\omega, t) = Z(-\omega, t) - Z(\omega, t) \quad (5)$$

## ۲-۱ عرض پالس اشباع‌کننده الکترومغناطیسی مستطیلی بهینه

جین و همکارانش با بهینه‌سازی  $MTR_{asym}$  به عنوان تابع هدف و

با در نظر گرفتن تقریبات معقول، فرم ساده شده‌ای از عرض پالس اشباع‌کننده مستطیلی بهینه در یک سیستم دو حوضچه‌ای شامل آب (a) و حوضچه عامل کنتراست CEST (b) مطابق معادله (۶) ارائه کردند [۲۳]. این محاسبه در فرکانس لارمور حوضچه عامل کنتراست ( $\omega_b$ ) به ازاء پالس اشباع‌کننده با دامنه معین  $B_1$  ( $\omega_1 = \gamma B_1$ )، نرخ تبادل معلوم از حوضچه b به حوضچه a ( $k_{ba}$ ) و مقدار مشخص از غلظت حوضچه عامل کنتراست ( $f_b$ ) انجام شده است. مشتق پذیری تابع هدف با توجه به اخذ مقادیر فیزیکی توسط تابع هدف و محدب بودن آن پذیرفتنی است.

$$t_{opt}^{jun} = \arg \max_t MTR_{asym}(\omega_1, k_{ba}, f_b, t) = \frac{1}{R_{1\rho}(\omega_b) - R_{1a}} \quad (6)$$

که  $R_{1\rho}$  معرف نرخ برآیند استراحت طولی در دستگاه مختصات دوار است در یک سیستم دو حوضچه‌ای از یک رابطه جمع پذیر بر حسب طیف نرخ استراحت طولی موثر ناشی از حوضچه آب و طیف حوضچه عامل کنتراست مطابق معادله (۷) بیان می‌گردد [۵].

$$R_{1\rho}(\omega_b) = R_{eff}(\omega_b) + R_{ex}(\omega_b) \quad (7)$$

طیف فرکانسی نرخ استراحت طولی موثر حوضچه آب در فرکانس لارمور حوضچه b یعنی  $\omega_b$  بر مبنای معادله (۸) است.

$$R_{eff}(\omega_b) = R_{1a} \cdot \frac{\delta\omega_b^2}{\delta\omega_b^2 + \omega_1^2} + R_{2a} \cdot \frac{\omega_1^2}{\delta\omega_b^2 + \omega_1^2} \quad (8)$$

عامل‌های پارامگنتیک نسبت به دیامگنتیک از دو ویژگی منحصر به فرد افست فرکانسی زیاد و نرخ تبادل بالا برخوردارند. با فرض  $\delta\omega_b \gg \omega_1$  و با حذف آرگومان در جهت سادگی نمایش، معادله (۸) به صورت معادله (۹) بازنویسی می‌شود.

$$R_{eff} \approx R_{1a} + R_{2a} \cdot \frac{\omega_1^2}{\delta\omega_b^2} \quad (9)$$

نرخ استراحت موثر حوضچه عامل کنتراست، در فرکانس لارمور از معادله (۱۰) حاصل می‌گردد.

$$R_{ex}(\omega_b) = f_b \cdot k_{ba} \cdot \frac{\omega_1^2}{\omega_1^2 + k_{ba}(k_{ba} + R_{2b})} \quad (10)$$

واریان ۴/۷ تسلا برنامه ریزی شده است. محدوده تغییرات فرکانس پالس اشباع کننده از ۱۰۰- تا ۱۰۰ هرتز در فاصله ۱ هرتزی (۲۰۱ نمونه) بوده است. قدرت (شدت، دامنه) پالس الکترومغناطیسی به ترتیب معادل ۵۰۵ و ۱۰۲۰ هرتز بوده است [۲۴]. میزان دقت تابع هدف یعنی  $MTR_{asym}$  بر اساس معیار  $RSSE$  مطابق معادله (۱۸) بر مبنای اندازه گیری اختلاف بین داده واقعی و خروجی مدل تحلیلی ناشی از حل معادلات بلاخ مک کانل سنجیده می شود. چون  $MTR_{asym}$  فقط در فرکانس های مثبت رخ می دهد، فقط از نمونه های مثبت (۱۰۱ نمونه) استفاده می شود.

$$\%RSSE = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{101} (MTR_{asym}|_{Bloch} - MTR_{asym}|_{Real})^2}{\sum_{n=1}^{101} MTR_{asym}|_{Real}^2}} \times 100 \quad (18)$$

جدول ۱ مقادیر پارامترهای پارامگنتیک شبیه سازی در یک سیستم دو حوضچه ای (با نادیده گرفتن اثر ماکرومولکولها) در میدان ۹/۴ تسلا بر اساس گزارش گوئرک و همکارانش [۱۷].

$\delta\omega_b$ (ppm)	$k(s^{-1})$	$f$	$T_2$ (s)	$T_1$ (s)	پارامترهای داده های شبیه سازی
			۰/۰۵۰	۱/۴۱۲	حوضچه آب (a)
۱/۹	۱۵۰۰	۰/۰۱۴	۰/۰۱۵	۱/۴۱۲	حوضچه (b) CEST

## ۴ نتایج

این قسمت شامل بخش های مختلفی است. در بخش ۴-۱ با هدف اطمینان از صحت تابع هدف،  $MTR_{asym}$  (معادله (۵)) با داده واقعی ابتدا مقایسه و متعاقب آن وابستگی و مشتق پذیری آن به تغییرات عرض پالس بررسی می شود. بدین ترتیب پس از اندازه گیری خطای نسبی بر مبنای معادله (۱۸) و اثبات تحذب این تابع هدف نسبت به تغییرات عرض پالس، وجود یک عرض پالس بهینه روشن می گردد. در بخش بعدی یعنی ۴-۲ به مقایسه رابطه پیشنهادی یعنی معادله (۱۲) با معادله (۶) پرداخته می شود. در بخش ۴-۳ وابستگی بیشینه تابع هدف به ازاء عرض پالس بهینه مطابق معادله (۱۳) وقتی که نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست تغییر می کند، بررسی می شود. وجود یک نمایش خطی از تغییرات نرخ تبادل با بیشینه تابع هدف، معکوس پذیری آنرا نشان می دهد. لذا ایده محاسبه نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست از روی بیشینه تابع هدف اثبات می گردد.

$$t_{measure} = t_{opt}^{pro} \quad (15)$$

$$MTR_{measure} = MTR_{max}$$

بدین ترتیب مطابق معادله (۱۲) می توان غلظت عامل کنتراست را بر حسب پارامترهای معلوم ذکر شده، نرخ تبادل و  $t_{measure}$  در قالب یک رابطه تحلیلی بسته یعنی معادله (۱۶) تخمین زد.

$$f_b^* = \left( \frac{1}{t_{measure}} - \frac{R_{2a}\omega_1^2}{\delta\omega_b^2} \right) \cdot \frac{\omega_1^2 + (k_{ba})^2}{\omega_1^2 k_{ba}} \quad (16)$$

برای تخمین غلظت عامل کنتراست مجهول از طریق معادله (۱۶) یعنی  $f_b^*$  (غلظت عامل کنتراست) در عرض پالس بهینه، به مقدار نرخ تبادل شیمیایی یعنی  $k_{ba}$  نیاز است. با تعیین نرخ تبادل از روی مقدار بیشینه معلوم تابع هدف یعنی  $MTR_{measure}$  می توان غلظت عامل کنتراست مجهول به ازاء هر دامنه ای معلوم ( $\omega_1$ ) را تخمین زد. معادله (۱۷) امکان تعیین نرخ تبادل در شرایطی که تغییرات آن با مقدار بیشینه تابع هدف خطی است را ممکن می سازد. این ادعا در شرایطی که عمدتاً پارامترهای فیزیکی دخیل در آن مقادیر غیرمنفی اختیار می کنند، مقرون به صحت است.

$$k_{ba}^* = \arg \max_{k_{ba}, f_b^*} MTR_{asym}(k_{ba}, f_b^*) \Big|_{t_{measure}, \omega_1 = \text{known}} \quad (17)$$

$$\arg \max_{k_{ba}} MTR_{asym}(k_{ba}) \Big|_{t_{measure}, \omega_1 = \text{known}} = \arg \max_{k_{ba}} MTR_{measure}$$

حال با تعیین نرخ تبادل از معادله (۱۷) می توان بر مبنای معادله (۱۶) غلظت عامل کنتراست مجهول را تعیین کرد. لازم به ذکر است می توان مسیر عکس را نیز طی کرد، یعنی بر مبنای تعیین غلظت عامل کنتراست از بیشینه تابع هدف می توان این بار بر مبنای معادله (۱۶) در قالب یک معادله درجه دوم، نرخ تبادل مجهول را بدست آورد.

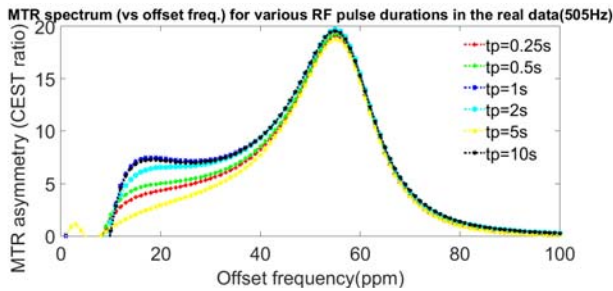
## ۳ پایگاه داده ها

برای ارزیابی و اطمینان از صحت تابع هدف  $MTR_{asym}$  (معادله (۵))، رابطه تحلیلی برای عرض پالس بهینه (معادله (۱۲)) و روش پیشنهادی برای اندازه گیری نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست از دو دسته داده معتبر پارامتری و واقعی استفاده شده است. داده های پارامتری بر اساس فانتم کریتین در میدان ۹/۴ تسلا مطابق جدول (۱) گزارش می شوند [۱۷].

داده واقعی یک مجموعه ۲ تایی از طیف اسپکتروسکوپی (Z) است که از طریق یک فرآیند میانگین گیری نويززدایی شده است [۲۴]. این داده در یک مطالعه تجربی با سنتز DOTAM به همراه محلول هایی از لیگاند آزاد EuCl<sub>3</sub> در دمای معمولی اخذ شده است. پروتکل تصویربرداری شامل یک پالس اشباع کننده مستطیلی و یک رشته پالس اسپین اکو است که بر روی اسکتر

## ۴-۱ بررسی رفتار تابع هدف بر حسب تغییرات عرض پالس اشباع کننده

$MTR_{asym}$  به عرض پالس با استفاده از داده ۵۰۵ هرتزی بررسی می‌شود. در شکل ۳ دیده می‌شود که دامنه طیف  $MTR_{asym}$  در فرکانس لارمور حوضچه عامل کنتراست، با اعمال پالس‌هایی با عرض پالس مختلف، تغییر می‌کند. به نظر می‌رسد در پالسی با عرض پالس دو ثانیه، بیشینه‌ای از  $MTR_{asym}$  به وقوع می‌پیوندد. این شبیه‌سازی تحذب تابع هدف نسبت به عرض پالس اشباع کننده و مشتق‌پذیری را نشان می‌دهد.

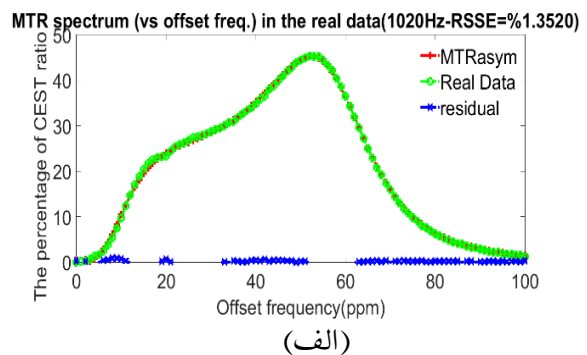


شکل ۳ نمایش طیف اثر CEST بر اساس تابع هدف  $MTR_{asym}$  از داده واقعی ۵۰۵ هرتزی و سنر و همکاران به ازاء پالس‌هایی با عرض پالس متغیر [۲۴].

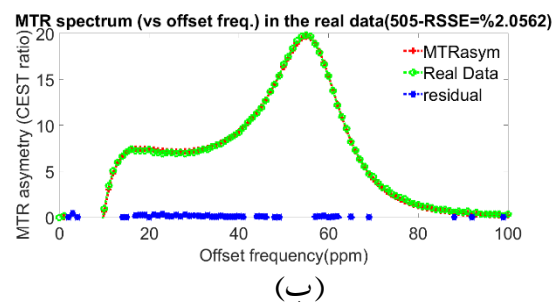
## ۴-۲ بررسی صحت رابطه پیشنهادی برای عرض پالس بهینه

این شبیه‌سازی در جهت تامین دو هدف طراحی و انجام شده است. ابتدا صحت رابطه پیشنهادی برای عرض پالس بهینه بر مبنای معادله (۱۲) از طریق مقایسه با رابطه جین و همکاران بر مبنای معادله (۶) بررسی می‌شود. در جهت اطمینان بخشی بیشتر، این مقایسه در شرایط مختلف صورت می‌پذیرد. این شرایط در مقادیر مختلفی از دامنه، غلظت عامل کنتراست و نرخ تبادل شیمیایی به ازاء فرکانس لارمور حوضچه b که به ترتیب در شکل ۴-الف، ۴-ب و ۴-ج نمایش داده شده، فراهم گردیده است. بدین ترتیب که برای بررسی تغییرات پارامتری مانند دامنه پالس الکترومغناطیسی در محدوده مرسوم، دو پارامتر دیگر یعنی نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست مطابق مقادیر جدول ۱ ثابت مفروض می‌شوند. همین تحلیل با تغییر پارامتر دیگر و تثبیت پارامترهای دیگر (دامنه در حالت تثبیت شده ۲ میکروتسلا است) مجدداً انجام گرفته است. نتایج شبیه‌سازی سازگاری رابطه پیشنهادی و جین را نشان می‌دهد. مقدار عرض پالس بهینه به ازاء مقادیر جدول ۱ در شدت پالس الکترومغناطیسی با دامنه ۲ میکرو تسلا، ۲/۰۴۸۸ ثانیه است.

از آنجاکه  $MTR_{asym}$  به عنوان تابع هدف برای تعیین عرض پالس اشباع بهینه مورد استفاده قرار گرفت، در ابتدا دقت و مشتق‌پذیری آن بر اساس مجموعه‌ای از داده واقعی سنجیده می‌شود. در شکل (۲) طیف حاصل از داده واقعی با خروجی حاصل از مدل تحلیلی ( $MTR_{asym}$ ) که برگرفته از حل معادلات بلاخ-مک کانل است، مقایسه می‌شود. برای این منظور پارامترهای معادلات بلاخ-مک کانل که همانا پارامترهای مدل تحلیلی هستند به الگوریتم برازش حداقل مربعات، اعمال می‌گردد تا بر اساس تغییرات در یک محدوده‌ی معین، جوابی با کمترین خطا حاصل گردد.



(الف)

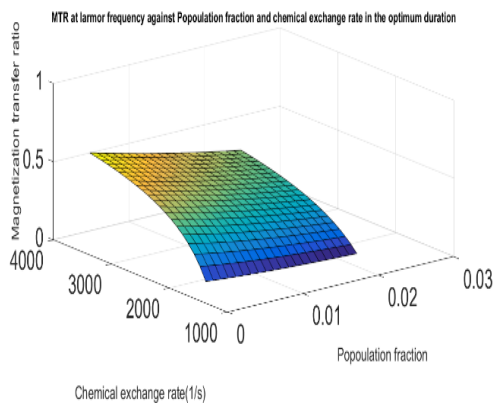


(ب)

شکل ۲ طیف اثر CEST به ترتیب بر مبنای محاسبه تابع هدف ( $MTR_{asym}$ )، داده واقعی و نمایش اختلاف آنها بر مبنای مطالعات و سنر و همکاران (الف) در میدان ۱۰۲۰ هرتز (ب) در میدان ۵۰۵ هرتز [۲۴].

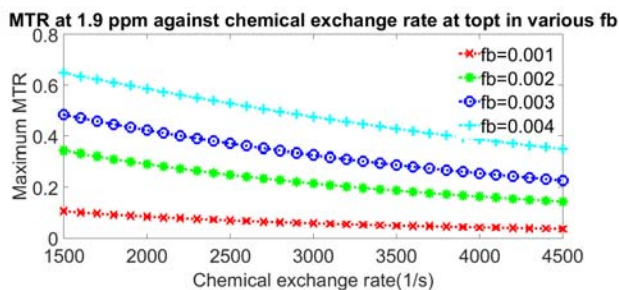
در این الگوریتم مقادیر اولیه به انضمام محدوده تغییرات پایینی و بالایی به پارامترهایی مانند زمان‌های استراحت، نرخ تبادل، و آفست فرکانسی (اختلاف فرکانس لارمور آب با فرکانس لارمور حوضچه CEST که با  $\delta\omega_b$  نمایش داده می‌شود) اختصاص می‌یابد. پارامترها به گونه‌ای انتخاب می‌شوند که خطای انطباق بین داده واقعی و رابطه تحلیلی بر اساس معادلات بلاخ-مک کانل به کمترین مقدار برسد. خطای برازش حاصل از داده‌های ۱۰۲۰ و ۵۰۵ هرتزی به ترتیب حدود ۱/۳۵٪ و ۲/۰۶٪ است. بنابراین می‌توان ادعا کرد که بر مبنای این مجموعه داده واقعی، متوسط خطای تابع هدف از ۲ درصد کمتر است. در ادامه وابستگی طیف





شکل ۵ تغییرات بیشینه تابع هدف به ازاء عرض پالس بهینه در فرکانس ۱/۹ پی پی ام در شدت میدان ۲ میکروتسلا، وقتی که نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست تغییر می کنند.

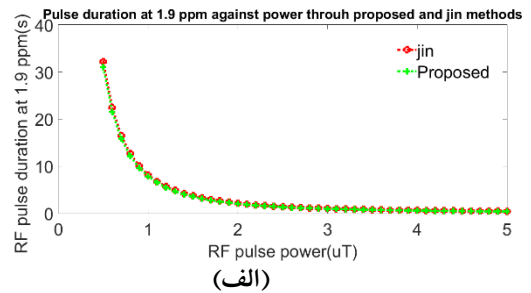
مطابق شکل ۶، در محدوده‌های انتخابی به ترتیب با افزایش نرخ تبادل و غلظت، بیشینه  $MTR_{asym}$  کاهش و افزایش می‌یابد. وجود این رابطه خطی در نرخ تبادل ۱۵۰۰ تا ۳۰۰۰ بر ثانیه به ازاء غلظت ۰/۰۰۱ تا ۰/۰۰۴ معکوس پذیری بیشینه تابع هدف را نسبت به نرخ تبادل را نشان می‌دهد. بر اساس مقدار دامنه (۲ میکروتسلا)، مقادیر جدول ۱ و عرض پالس بهینه ۲/۰۴۸۸ ثانیه، مقدار بیشینه مغناطیس شوننگی ۰/۱۳۷۹ ژول بر تسلا است.



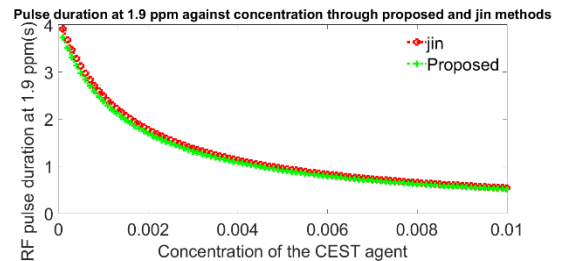
شکل ۶ تغییرات بیشینه تابع هدف (به ازاء عرض پالس بهینه) در فرکانس ۱/۹ پی پی ام و شدت میدان ۲ میکروتسلا و مقادیر متعدد غلظت عامل کنتراست وقتی که نرخ تبادل تغییر می کند.

#### ۴-۴ استخراج نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست با استفاده از $MTR_{max}$ در عرض پالس بهینه

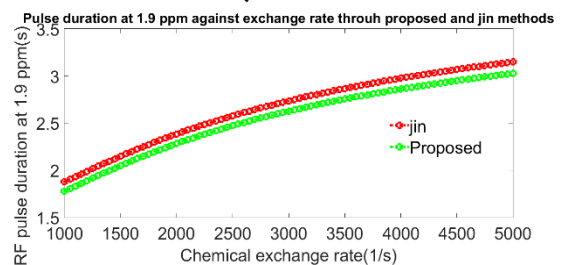
در این قسمت به بررسی نحوه محاسبه نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست از روی بیشینه تابع هدف بر اساس عرض پالس بهینه پیشنهادی پرداخته می‌شود. با فرض اندازه‌گیری و معلوم بودن مقادیر عرض پالس بهینه و بیشینه  $MTR_{asym}$  یعنی  $MTR_{max}$ ، مطابق شکل ۷ می‌توان غلظت عامل کنتراست را تعیین کرد. شکل ۷ مبین تغییرات بیشینه  $MTR_{asym}$  بر حسب عرض پالس بهینه در غلظت‌های مختلف است. بر اساس مقادیر اندازه‌گیری شده



(الف)



(ب)



(ج)

شکل ۴ تغییرات عرض پالس بهینه مبتنی بر روش پیشنهادی و جین در فرکانس لارمور حوضچه عامل کنتراست (۱/۹ پی پی ام) وقتی که (الف) دامنه پالس (ب) نرخ تبادل (ج) غلظت عامل کنتراست CEST تغییر می کند.

هدف دوم این شبیه‌سازی که از شکل (۴-ب) و (۴-ج) تامین می شود اثبات وابستگی عرض پالس بهینه به مقادیر نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست است. از آنجا که هدف گذاری این مقاله اندازه‌گیری نرخ تبادل و غلظت از روی عرض پالس بهینه است، مطابق این شبیه‌سازی می‌توان نتیجه گرفت که عرض پالس بهینه به این دو پارامتر وابستگی دارد.

#### ۴-۳ بررسی تغییرات بیشینه طیف $MTR_{asym}$ در

#### فرکانس لارمور با نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست

این بخش به وابستگی نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست به بیشینه مقدار طیف  $MTR_{asym}$  در فرکانس لارمور حوضچه عامل کنتراست به ازاء عرض پالس بهینه مطابق شکل (۵) می‌پردازد.

شکل ۸ تغییرات نرخ تبادل با بیشینه تابع هدف به ازاء عرض پالس بهینه و غلظت عامل کنتراست ۰/۰۰۱۴ در فرکانس ۱/۹ پی پی ام و شدت میدان ۲ میکروتسلا.

## ۵ بحث و نتیجه گیری

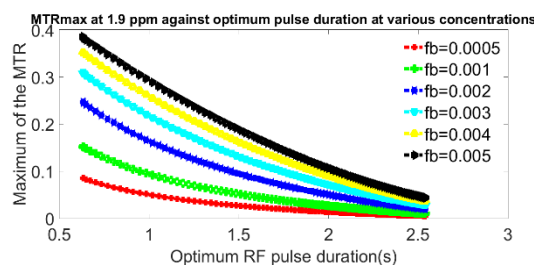
امروزه اهمیت شناسایی زودهنگام بیماری‌ها به روشی غیرتهاجمی با استفاده از نشانگرهای زیستی بسیار مورد توجه است. اثر CEST با طراحی رشته پالس‌های جدید قابل برنامه ریزی بر روی اسکنرهای کلینیکی قابلیت تصویربرداری مولکولی را فراهم کرده است. تاکنون مدل‌های مختلفی برای تحلیل این اثر جهت شناسایی پارامترهای دخیل در آن ارایه شده است [۵]. نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست از جمله پارامترهای موثر CEST هستند که به علت وابستگی به پارامترهای فیزیولوژیکی و بالینی از جمله pH، امکان شناسایی تومورهای خوش خیم و بدخیم را فراهم کرده است [۲۳]. بکارگیری دانش پردازش تصویر در حوزه طیف سنجی تشدید مغناطیسی از طریق حذف نویزهای ناشی از دریافت (عدم پایداری در طول زمان)، ساسپتیبیلیتی و آرتیفکت‌های حرکتی، دقت اندازه‌گیری این اثر و پارامترهای مربوط به آن را افزایش داده است. تاکنون روش‌های مختلفی برای اندازه‌گیری نرخ تبادل با استفاده از عرض و یا دامنه پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده پیشنهاد شده که هر کدام با محدودیت‌هایی از جمله میزان دامنه پالس، محدوده اندازه‌گیری نرخ تبادل، نوع عامل کنتراست (دیامگنتیک یا پارامگنتیک) و یا ناهمگنی میدان مغناطیسی روبرو بوده‌اند [۵] و [۲۰].

تمرکز روش پیشنهادی بر اندازه‌گیری همزمان نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست پارامگنتیک بر مبنای تابع هدف  $MTR_{asym}$  است.

دقت تابع هدف با اندازه‌گیری میزان خطای نسبی مطابق معادله (۱۸) بر مبنای داده‌های واقعی طیف Z (حدود ۲ درصد در شکل ۲) ارزیابی شده است. با استفاده از داده‌های پارامتری مندرج در جدول ۱، مشتق‌پذیری تابع هدف مطابق شکل ۳ نشان داده شد. با بهینه‌سازی تابع هدف، عرض پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده مطابق معادله (۱۲) که تطابق مناسبی با روش جین و همکارانش [۱۰] طبق شکل ۴ داشت، ارایه گردید. معادله (۱۲) که برگرفته شده از بهینه سازی  $MTR_{asym}$  است، قالبی جدید از عرض پالس

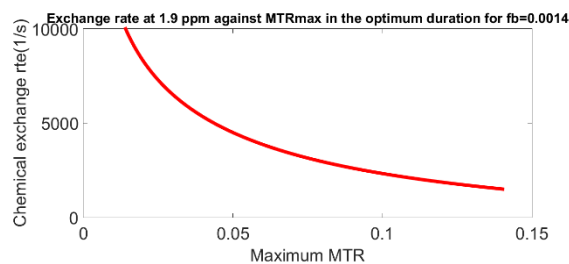
بهینه بر حسب نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست به ازاء هر شدت معین از پالس اعمالی ارایه می‌کند. مطابق شکل‌های ۵ و ۶ بیشینه مقدار تابع هدف (به ازاء عرض پالس بهینه) نیز به نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست وابستگی دارد. بر اساس مقدار بیشینه تابع هدف و عرض پالس بهینه، غلظت عامل کنتراست از طریق شکل ۷ تعیین می‌شود. حال با وجود مقدار غلظت، بر مبنای شکل ۶ می‌توان نرخ تبادل متناظر را تعیین کرد. در شکل ۸ بر مبنای میزان مفروض برای غلظت، نرخ تبادل به عنوان تابعی از بیشینه تابع هدف که بیانگر معکوس پذیری بیشینه تابع هدف (بر

مطابق معادله (۱۵) یعنی  $MTR_{measure}$  و  $t_{measure}$  می‌توان بر اساس شکل ۷ مقدار تقریبی غلظت عامل کنتراست را تعیین کرد. کلیه این محاسبات به ازاء انتخاب یک دامنه معین از پالس یعنی ۲ میکروتسلا و در فرکانس رزونانس (لارمور) حوضچه CEST صورت گرفته است. بر مبنای مقادیر جدول ۱، عرض پالس بهینه ۲/۰۴۸۸ ثانیه و مقدار بیشینه مغناطیس شونددگی ( $MTR_{max}$ ) ۰/۱۳۷۹ ژول بر تسلا، مطابق شکل ۷ غلظت بایستی بین خطوط سبز و آبی باشد که با مقدار ۰/۰۰۱۴ در جدول ۱ تقریباً سازگار است. علت اختلاف مقدار اندازه‌گیری شده با مقدار واقعی (در جدول ۱) در قسمت بحث و نتیجه‌گیری به تفصیل توضیح داده خواهد شد. پس از تعیین غلظت عامل کنتراست و با توجه به معلوم بودن عرض پالس بهینه مطابق معادله (۱۲)، نرخ تبادل استخراج می‌گردد.



شکل ۷ تغییرات بیشینه  $MTR_{asym}$  بر حسب عرض پالس بهینه به ازاء غلظت‌های متفاوت از عامل کنتراست CEST، در فرکانس ۱/۹ پی پی ام و شدت میدان ۲ میکروتسلا.

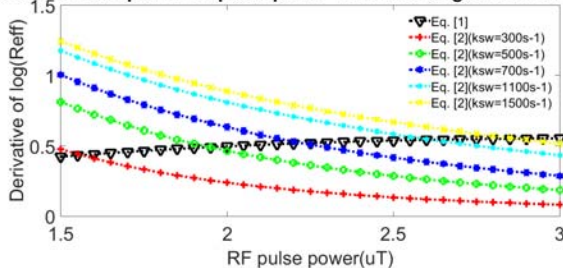
در شکل ۸ تغییرات نزولی نرخ تبادل بر حسب  $MTR_{max}$  وقتی که غلظت عامل کنتراست در مقدار ۰/۰۰۱۴ مطابق جدول ۱ تثبیت شده، نمایش داده شده است. به عبارت دیگر شکل ۸ به نوعی عکس شکل ۶ است به نحویکه در آن مغناطیس شونددگی بر حسب نرخ تبادل شیمیایی نمایش داده شد. بر اساس این شکل می‌توان علاوه بر روش تحلیلی قبلی بر مبنای معادله (۱۲)، روشی ترسیمی برای تعیین نرخ تبادل ارایه کرد. بدین ترتیب بر اساس مقدار بیشینه انتقال اشباع ( $MTR_{max}$ ) یعنی ۰/۱۳۷۹ ژول بر تسلا و بر مبنای شکل ۸ نرخ تبادل تقریباً ۱۵۰۰ بر ثانیه است، که با مقادیر جدول ۱ مطابقت دارد.





بر اساس مقادیر دامنه بهینه و بیشینه مغناطیس شونددگی (۲/۶) میکروتسلا و ۰/۱۴۵۰ ژول بر تسلا) برگرفته از شکل ۹، میزان غلظت عامل کنتراست ۰,۰۰۱۴ بر اساس شکل ۱۰ تخمین زده می‌شود. این میزان با نتایج اخذ شده بر مبنای عرض پالس بهینه برگرفته از شکل ۷ و مقادیر مندرج در جدول ۱ مطابقت دارد. حال برای تعیین نرخ تبادل شیمیایی (متناظر با غلظت عامل کنتراست تعیینی) از مطالعه انجام گرفته توسط رضاییان و همکارانش بر اساس معادله (۴) برای محاسبه دامنه بهینه استفاده می‌شود [۹]. با این تفاوت که در اینجا مقدار دامنه بهینه مشخص است و تعیین نرخ تبادل شیمیایی مورد نظر است. در شکل ۱۱ بر مبنای تقاطع دو جزء معادله (۴) یعنی  $\frac{\partial}{\partial \omega_1} \ln R_{eff}$  و  $\frac{1}{\omega_1} - \frac{\omega_1}{(\omega_1^2 + k_{ba}^2)}$  (در نرخ‌های تبدالی بالا از نرخ استراحت عرضی صرف نظر می‌شود) به ازاء دامنه بهینه مفروض، نرخ تبادل شیمیایی مجهول تعیین می‌گردد.

Calculation an optimal RF pulse power when exchange rate is changed

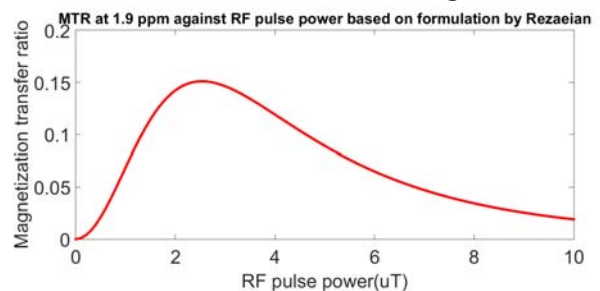


شکل ۱۱ تعیین نرخ تبادل حاصل از تقاطع از دو جزء ۱ و ۲ معادله ۴ در نرخ‌های تبادل شیمیایی متفاوت.

برای اطمینان از نتایج شکل ۱۱ که مبنای تعیین نرخ تبادل بر اساس بیشینه دامنه بود، مقایسه‌ای با نتایج سان در نرخ‌های تبدالی پایین انجام می‌گیرد. سان بر اساس معادله (۱) نشان داد که به ازاء یک دامنه پالس معین می‌توان میزان انتقال اشباع برای عامل‌های با نرخ تبادل پایین را بیشینه کرد [۶]. بر اساس معادله (۱) می‌توان میزان دامنه بهینه برای مقادیر نرخ تبادل مندرج در شکل ۱۱ را تعیین کرد. مطابق معادله (۱) میزان دامنه بهینه ۱/۷۹، ۱/۴۱، ۲/۴۱ میکروتسلا به ترتیب برای نرخ‌های تبدالی ۳۰۰، ۵۰۰ و ۷۰۰ بر ثانیه است که با نتایج شکل ۱۱ مطابقت دارد. نرخ‌های بالاتر یعنی ۱۱۰۰ و ۱۵۰۰ بر ثانیه از طریق معادله (۱) به دلیل عدم اعتبار برای عملهای پارامگنتیک قابل محاسبه و مقایسه نیست. مطابقت این نتایج ضمن تصدیق شکل‌های ۷ و ۸، گواهی بر صحت مقادیر تعیینی برای نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست بر اساس روش پیشنهادی است.

در جهت اطمینان بخشی مضاعف، مطابقت معادله (۵) (یعنی تابع هدف مورد استفاده در این مقاله) با تابع هدف رضاییان و همکارانش در معادله (۳) که مبنای اشکال ۹، ۱۰ و ۱۱ بود، بررسی می‌شود. بر اساس شکل ۱۲ سازگاری مناسبی بین دو معادله

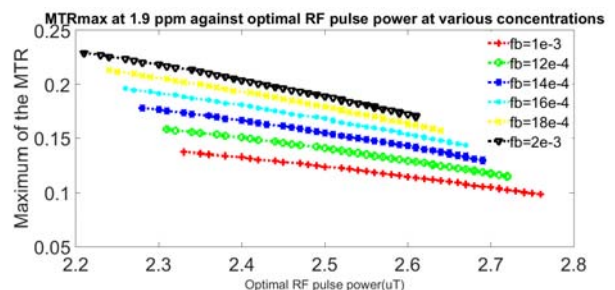
(حسب نرخ تبادل) است، نمایش داده شده است. علاوه بر آن می‌توان پس از تعیین غلظت عامل کنتراست و عرض پالس بهینه معلوم، بر اساس رابطه تحلیلی (۱۶) (که در قالب یک معادله درجه دوم است) نرخ تبادل را از یک رابطه تحلیلی محاسبه کرد. برای اطمینان از صحت روش پیشنهادی و نتایج ارائه شده، بر مبنای داده‌های مندرج در بخش ۳ (پایگاه داده‌ها) مقایسه‌ای عددی بین روش مبتنی بر عرض پالس (پیشنهادی در این مقاله) و دامنه صورت می‌گیرد. برای این منظور از مطالعات رضاییان و همکارانش [۹] بر پایه تابع هدف مبتنی بر معادله (۳)، دامنه بهینه پالس گزارش شده توسط سان [۶] در معادله (۱) (بر پایه تعریف تجربی از CEST) و نمودار امگای دیکسون [۱۸] استفاده می‌شود. ابتدا دامنه بهینه پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده که منجر به وقوع بیشینه معادله (۳) می‌شود، از طریق شکل ۹ با بررسی تغییرات دامنه بر حسب پاسخ حالت دائمی تعیین می‌گردد. دستیابی به پاسخ حالت دائمی در جهت عدم وابستگی به عرض پالس اشباع کننده، با تخصیص ۱۰۰ ثانیه برای عرض پالس در شبیه‌سازی میسر می‌گردد.



شکل ۹ تغییرات بیشینه  $MTR_{fb=0}$  مطابق با فرمول پیشنهادی رضاییان و همکارانش [۹] بر حسب دامنه پالس بهینه به ازاء مقادیر

جدول ۱

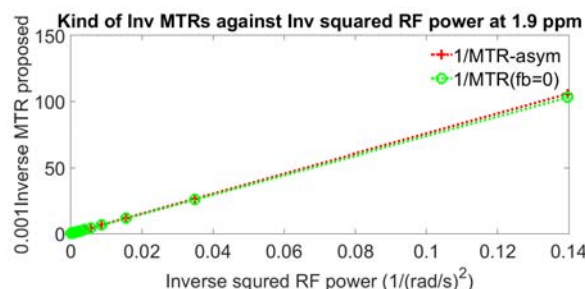
مطابق شکل ۹ میزان دامنه بهینه ۲/۶ میکروتسلا و مقدار ماکزیمم مغناطیس شونددگی متناظر با آن ۰/۱۵۱۰ ژول بر تسلا است. حال بر اساس شکل ۱۰ به ازاء دامنه بهینه و بیشینه تابع هدف برگرفته از معادله (۳)، غلظت عامل کنتراست تعیین می‌گردد. این شبیه سازی دقیقاً مشابه شکل ۷ (که بر اساس عرض پالس بهینه بود) انجام گرفته است.



شکل ۱۰ تغییرات بیشینه  $MTR_{fb=0}$  بر حسب دامنه پالس بهینه به

ازاء غلظت‌های متفاوت از عامل کنتراست CEST، در فرکانس ۱/۹ پی‌پی‌ام و شدت میدان ۲ میکروتسلا

(۳) و (۵) در حالت دائمی از طریق نمودار امگا (که توسط دیکسون و همکارانش [۱۸] مطرح گردیده) بر مبنای مقادیر مندرج در جدول ۱ مشاهده می‌شود.



شکل ۱۲ نمودار امگا معرف ارتباط عکس توابع هدف مطابق با معادلات (۳) و (۵) و عکس مجذور دامنه پالس اشباع کننده

شرایط واقعی برگرفته از آزمایشات تجربی از بدن نیست. واقعیت این است که در حین انتقال اشباع به واسطه تبادل شیمیایی در بدن انسان، تبادل شیمیایی به طور ناخواسته توسط مولکول‌های بزرگ و ساختارهای نیمه‌جامد که اصطلاحاً انتقال مغناطیس شوندگی یا MT نامیده می‌شود، نیز به وقوع می‌پیوندد. اثر MT ناشی از ماکرومولکول‌های نیمه‌جامد به صورت یک اثر تداخلی مزاحم در تبادل شیمیایی ناشی از عامل کنتراست محسوب می‌گردد [۲۵] تا [۲۷]. بکارگیری تابع هدفی با قابلیت کاهش عوامل ناخواسته مانند MT، NOE و سایر مواردی که عمدتاً به صورت متقارن در طیف Z نمایان می‌شوند را می‌توان به عنوان حسن روش پیشنهادی در این مقاله قلمداد کرد [۳]. در عین حال حسن دیگر این روش را می‌توان در اندازه‌گیری توامان نرخ تبادل و غلظت عامل‌های پارامگنتیک با افست فرکانسی بالا (امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته اند) متصور شد. بنابراین علاوه بر توصیه بکارگیری داده‌های پارامگنتیک سه حوضچه‌ای، بر مبنای تقریب استفاده شده اذعان می‌شود که این مطالعه برای عامل‌های پارامگنتیک با افست فرکانسی بالا اعتبار دارد.

## مراجع

- [1] Zijl, P. V., Yadav, N., "Chemical exchange saturation transfer (CEST): what is in a name and what isn't?", *Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 65, no. 4, pp. 927-948, 2011.
- [2] Vinogradov, E., Sherry, A., Lenkinski, R. E., "CEST: from basic principles to applications, challenges and opportunities", *Journal of Magnetic Resonance*, Vol. 229, pp. 155-172, 2012.
- [3] Zijl, P. V., Lam, W., Xu, J., Knutsson, L., Stanisz, G. J., "Magnetization Transfer Contrast and Chemical Exchange Saturation Transfer MRI. Features and analysis of the field-dependent saturation spectrum", *Neuroimage*, Vol. 168, pp. 222-241, 2018.
- [4] Jin, T., Kim, S., "Approximated analytical characterization of the steady-state chemical exchange saturation transfer (CEST) signals", *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 82, no. 5, pp. 1876-1889, 2019.
- [5] Zaiss, M., Bachert, P., "Chemical exchange saturation transfer (CEST) and MR Z-spectroscopy in vivo: a review of theoretical approaches and methods", *Phys. Med. Biol.*, Vol. 58, no. 22, pp 221-269, 2013.
- [6] Sun, P. Z., "Simultaneous determination of labile proton concentration and exchange rate utilizing optimal RF power: radio frequency power (RFP) dependence of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI", *Journal of Magnetic Resonance*, Vol. 202, no. 2, pp. 155-161, 2010.
- [7] Randtke, E., Pagel, M., Cardenas-Rodriguez, J., "QUESPOWER MRI: Quantification of exchange as a function of saturation power on the water resonance,"

این بررسی‌ها از دو جهت صحت ادعاهای پیشنهادی در این مقاله را نشان می‌دهد. از یک جهت صحت تابع هدف پیشنهادی در این مقاله ( $MTR_{asym}$  مطابق معادله (۵)) در مقایسه با توابع هدف

دیگر یعنی معادله (۳) و تعریف تجربی مورد استفاده توسط سان [۶]، نشان داده شد. از جهت دیگر مطابقت مقادیر پارامترهای اندازه‌گیری شده از طریق دامنه (به عنوان یک روش دیگر) با نتایج روش پیشنهادی (بر مبنای عرض پالس بهینه) بر مبنای داده‌های مندرج در جدول ۱، بررسی گردید. وجود اختلاف در مقادیر اندازه‌گیری شده و مقادیر واقعی را می‌توان در ماهیت مجموعه داده جدول ۱ جستجو کرد. عمدتاً داده‌های پارامگنتیک بایستی از افست فرکانسی بالایی برخوردار باشند در حالیکه داده کراتین در جدول ۱ تنها ۱/۹ پی پی ام از فرکانس رزونانس آب فاصله دارد. این موضوع به خوبی در تقریب استفاده شده ( $\delta\omega_b \gg \omega_1$ ) جهت دستیابی به معادله (۹) اثر خود را نشان می‌دهد.

در ادامه ضمن بحث در مورد مزایا و معایب روش پیشنهادی، به ارزیابی نکاتی در جهت استمرار و ارتقاء این تحقیق پرداخته می‌شود. از آنجا که در این مقاله محاسبه نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست بر اساس عرض پالس بهینه به ازاء یک دامنه پالس مشخص به وقوع پیوسته است، لذا هر گونه عامل ناخواسته که منجر به تغییر در دامنه و عرض پالس در کاربری‌های عملی شود، در تعیین پارامترهای تعیینی (نرخ تبادل و غلظت) منجر به خطا خواهد شد. البته این مشکل در سایر روشها که مبتنی بر دامنه هستند نیز محتمل است. از آنجا که امکان عملی اندازه‌گیری عرض پالس بهینه و بیشینه مقدار مغناطیس شوندگی متناظر با آن وجود دارد، لذا پیشنهاد می‌شود که با فراهم شدن بستر مناسب برای اجرای پروتکل‌های تصویربرداری انتقال اشباع بر روی اسکتر تشدید مغناطیسی، امکان اجرای عملی این الگوریتم فراهم گردد. بدین ترتیب امکان اندازه‌گیری عملی و مقایسه با نمونه‌های فانوم عملی و همچنین سایر روش‌ها میسر می‌شود. از طرف دیگر این تحقیق در شرایط دو حوضچه‌ای صورت گرفته که چندان منطبق با

- magnetic resonance imaging signal*” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 55, pp. 836–847, 2006.
- [20] Zaiss, M., Angelovski, G., Demetriou, E., McMahon, M., Golay, X., Scheffler, K., “*QUESPand QUEST Revisted-Fast and Accurate Quantitative CEST experiments*,” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 79, no. 3, pp. 1708–1721, 2018.
- [21] Demetriou, E., Tachrount, M., Zaiss, M., Shmueli, Karin, Golay, X., “*PRO-QUEST: a rapid assessment method based on progressive saturation for quantifying exchange rates using saturation times in CEST*,” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 80, no. 4, pp. 1638–1654, 2018.
- [22] Kim, M., Kujawa, A., Battiston, M., Demetriou, E., Schneider, T., Collorone, S., Tur, C., Evans, V., Okuchi, S., Atkinson, D., Gandini, C., Golay, X., “*Translating pH-sensitive PROgressive saturation for Quantifying Exchange rates using Saturation Times (PRO-QUEST) MRI to a 3T clinical scanner*” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 84, no. 4, pp. 1734–1746, 2020.
- [23] Heo, H., Han, Z., Jiang, S., Schar, M., Zijl, P. V., Zhou, J., “*Quantifying amide proton exchange rate and concentration in chemical exchange saturation transfer imaging of the human brain*,” *Neuroimage*, Vol. 189, pp. 202–213, 2019.
- [24] Woessener, D., Zhang, S., Merritt, M.E., Sherry, A., “*Numerical solution of the Bloch equations provides insights into the optimum design of PARACEST agents for MRI*,” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 53, no. 4, pp. 790–799, 2005.
- [25] Zaiss, M., Zu, Z., Xu, J., Schuenke, P., Gochberg, D., Gore, J., Ladd, M., Bachert, P., “*A combined analytical solution for chemical exchange saturation transfer and semi-solid magnetization transfer*,” *NMR in Biomed*, Vol. 28, no. 2, pp. 217–230, 2014.
- [26] Desmond, K. L., Stanisz, G. J., “*Understanding quantitative pulsed CEST in the presence of MT*,” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 67, no. 4, pp. 979–990, 2012.
- [27] Lee, J.S., Regatte, R.R., Jerschow, A., “*Isolating chemical exchange saturation transfer contrast from magnetization transfer asymmetry under two-frequency RF irradiation*,” *Journal of Magnetic Resonance*, Vol. 215, pp. 56–63, 2011.
- Journal of Magnetic Resonance, Vol. 270, pp. 56–70, 2016.
- [8] Sun, P.Z., Zijl, P., Zhou, J., “*Optimization of the irradiation power in chemical exchange dependent saturation transfer experiments*,” *Journal of Magnetic Resonance*, Vol. 175, no. 2, pp. 193–200, 2005.
- [9] Rezaeian, M. R., Hossien-Zadeh, G. A., Soltanian-Zadeh, H., “*Simultaneously optimizing power and duration of RF pulse in the paracest MRI*,” *Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 34, no. 6, pp. 743–753, 2016.
- [10] Jin, T., Wang, P., Zongand, X., Kim, S., “*Magnetic resonance imaging of the Amine-Proton Exchange (APEX) dependent contrast*,” *Neuroimage*, vol. 59, no. 2, pp. 1218–1227, 2012.
- [11] Schmitt, B., Zaiß, M., Zhou, J., Bachert, P., “*Optimization of pulse train presaturation for CEST imaging in clinical scanners*,” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 65, no. 6, pp. 1620–1629, 2011.
- [12] رضاییان، محمدرضا، “*تعیین کنتراست CEST به روش تحلیلی در تصویربرداری مولکولی تشدید مغناطیسی*”، پردازش علائم و داده‌ها، دوره ۱۷، ص ۷۱ تا ۸۵، تهران، ۱۳۹۹
- [13] Sun, P. Z., Benner, T., Kumar, A., Sorensen, A. G., “*Investigation of optimizing and translating pH-sensitive pulsed-chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging to a 3T clinical scanner*,” *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 60, no. 4, pp. 834–841, 2008.
- [14] Tang, Y., Xiao, G., Shen, Z., Zhuang, C., Xie, Y., Zhang, X., Yang, Z., Guan, J., Shen, Y., Chen, Y., Lai, L., Chen, Y., Chen, S., Dai, Z., Wang, R., Wu, R., “*Noninvasive detection of extracellular pH in human benign and malignant liver tumors using CEST MRI*”, *frontiers in oncology*, Vol. 10, pp. 1–10, 2020.
- [15] Lindeman, L. R., Randtke, E. A., High, R. A., Jones, K. M., Howison, C. M., Pagel, M. D., “*A comparison of exogenous and endogenous CEST MRI methods for evaluating in vivo pH*”, *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 79, no. 5, pp. 2766–2772, 2018.
- [16] Sun, P. Z., Xiao, G., Zhou, I. Y., Guo, Y., Wu, R., “*A method for accurate pH mapping with chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI*”, *Contrast Media Mol Imaging*, Vol. 11, no. 3, pp. 195–202, 2016.
- [17] Goerke, S., Zaiss, M., Bachert, P., “*Characterization of creatine guanidium proton exchange by water-exchange (WEX) spectroscopy for absolute pH CEST imaging in vitro*”, *NMR Biomed*, Vol. 27, pp. 507–518, 2014.
- [18] Dixon, W., Ren, J., Lubag, J., Ratnakar, A., Vinogradov, E., Hancu, I., Lenkinski, R., Sherry, A., “*A concentration-independent method to measure exchange rates in PARACEST agents*”, *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 63, no. 3, pp. 625–632, 2010.
- [19] McMahon, M., Gilad, A., Zhou, j., Sun, P., Zijl, P., “*Quantifying exchange rates in chemical exchange saturation transfer agents using the saturation power dependencies of the magnetization transfer effect on the*

محمد رضاییان تحصیلات خود را در مقطع کارشناسی در رشته مهندسی برق (الکترونیک) در دانشگاه صنعتی اصفهان (۱۳۷۳) و کارشناسی ارشد را در رشته مهندسی پزشکی (بیوالکترونیک) در دانشگاه تهران (۱۳۷۶) و دکترای خود را در رشته بیوالکترونیک همین دانشگاه به پایان رسانده است. وی هم اکنون استادیار گروه مهندسی پزشکی دانشگاه صنعتی همدان است. موضوعات مورد علاقه ایشان تشدید مغناطیسی، تصویربرداری مولکولی و پردازش تصاویر است.