



Determining Chemical Exchange Rate of the CEST Contrast Agents in the Molecular Magnetic Resonance Imaging at the Steady-State Conditions

Rezaeian, Mohammad Reza

Assistant Professor, Biomedical Engineering Department, Hamedan University of Technology, Hamedan, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/ijbme.2023.553203.1771

Received: 5 May 2022

Revised: 19/11/2022 – 26/2/2023 – 15/4/2023

Accepted: 21 April 2023

KEY WORDS

*Saturation Transfer
Optimization
Contrast Agent
CEST Spectrum
Processing
Chemical Exchange Rate
Magnetization Transfer*

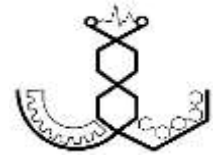
ABSTRACT

The chemical exchange due to saturation transfer by applying an electromagnetic radio frequency (RF) pulse to a magnetic resonance scanner is called the CEST effect. The CEST effect depends mainly on relaxation times, chemical exchange rate, concentration of the contrast agent and RF pulse properties. Dependence of chemical exchange rate on some clinical indicators such as pH, temperature and glucose consumption, allows diagnosis diseases non-invasively. The chemical exchange rate is determined through presenting new objective function of the CEST effect in the mathematical closed form quantitatively. A new description of the optimal amplitude of the rectangular RF pulse is obtained by applying gradient-based methods on the proposed convex objective function. Chemical exchange rate is proposed at the simple representation form independent to contrast agent by reversing the optimal amplitude description for large shift frequency contrast agents. Evaluation of the objective function and the proposed relations are performed by comparing them with valid methods derived solving Bloch-McConnell equations through parametric and real data. The mean relative square error of the objective function based on the parametric data is 7.25% and for the proposed the optimal amplitude and chemical exchange rate based on the real data are 6.3% and 4.2%, respectively.

***Corresponding Author**

Address	Biomedical Engineering Department, Hamedan University of Technology, Hamedan, Iran		
Postal Code	65169-13733	Tel	+98-81-38411509
E-Mail	rezaeian@hut.ac.ir	Fax	+98-81-38411509





تعیین نرخ تبادل شیمیایی عامل‌های کنتراست CEST در تصویربرداری مولکولی تشدید مغناطیسی در شرایط حالت دائمی

رضایان، محمدرضا

استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی همدان، همدان، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/ijbme.2023.553203.1771

پذیرش: ۱ اردیبهشت ۱۴۰۲

بازنگری: ۱۴۰۱/۸/۲۸ - ۱۴۰۱/۱۲/۷ - ۱۴۰۲/۱/۲۶

ثبت در سامانه: ۱۵ اردیبهشت ۱۴۰۱

چکیده

تبادل شیمیایی در اثر فرایند انتقال اشباع از طریق اعمال پالس اشباع کننده‌ی الکترومغناطیسی به رشته پالس تصویربرداری اسکنر تشدید مغناطیسی، اثر CEST نامیده می‌شود. اثر CEST عمدتاً به زمان‌های استراحت، نرخ تبادل شیمیایی، غلظت عامل کنتراست و ویژگی‌های پالس اشباع کننده‌ی الکترومغناطیسی بستگی دارد. میزان وابستگی نرخ تبادل شیمیایی به برخی از شاخص‌های بالینی از جمله pH، دما و مصرف گلوکز، امکان تشخیص غیرتهاجمی و زود هنگام برخی از بیماری‌ها را فراهم می‌کند. در این مقاله برای تعیین و اندازه‌گیری نرخ تبادل شیمیایی در قالب یک رابطه‌ی بسته‌ی ریاضی، تحلیل کمی از اثر CEST در قالب یک تابع هدف جدید ارائه شده است. اعمال روش‌های مبتنی بر گرادیان روی تابع هدف محدب‌گونه‌ی پیشنهادی، توصیف جدیدی را از دامنه‌ی بهینه‌ی پالس اشباع کننده‌ی الکترومغناطیسی مستطیلی ارائه کرده است. معکوس‌گیری از این توصیف، ضمن ارائه‌ی بیان تحلیلی جدیدی از نرخ تبادل، نمایش ساده‌تری برای عامل‌های کنتراست CEST دارای فرکانس تشدید بالا در قالبی ناوابسته به میزان غلظت عامل کنتراست را فراهم کرده است. ارزیابی تابع هدف و روابط پیشنهادی از طریق مقایسه با روش‌های معتبر برگرفته از حل معادلات بلاخ-مک‌کانل با استفاده از داده‌های پارامتری و واقعی انجام شده است. متوسط مجذور خطای نسبی تابع هدف بر مبنای داده‌های پارامتری ۷/۲۵٪ بوده و برای روابط پیشنهادی دامنه‌ی بهینه‌ی پالس اشباع کننده‌ی الکترومغناطیسی و نرخ تبادل شیمیایی با استفاده از داده‌های واقعی به ترتیب ۶/۳٪ و ۴/۲٪ است.

واژه‌های کلیدی

انتقال اشباع
بهینه‌سازی
عامل کنتراست
پردازش طیف CEST
نرخ تبادل شیمیایی
مغناطیس شوندرگی

*نویسنده‌ی مسئول

نشانی: گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی همدان، همدان، ایران
کد پستی: ۶۵۱۶۹-۱۳۷۳۳
تلفن: +۹۸-۸۱-۳۸۴۱۱۵۰۹
دورنگار: +۹۸-۸۱-۳۸۴۱۱۵۰۹
پست الکترونیک: rezaeian@hut.ac.ir



۱- مقدمه

شناسایی سریع انواع سرطان‌ها، تشخیص گرفتگی عروق، کنترل رشد تومورها، مطالعه در زمینه‌ی سلول‌های بنیادی و موارد متعدد دیگر ضمن کاهش هزینه‌های درمان، اثربخشی فرایند بهبود بیماران را تسهیل می‌کند [۱]. تصویربرداری مولکولی امکان اندازه‌گیری زودهنگام متغیرهای فیزیولوژیکی و متابولیسمی را به روش غیرتهاجمی میسر کرده است [۲-۵]. با به کارگیری رشته پالس‌های مناسب در تصویربرداری تشدید مغناطیسی عمل‌کردی می‌توان تغییرات متابولیسم را با طیف‌سنجی هسته‌های دارای عدد اسپینی مانند فسفر ^{31}P ، کربن ^{13}C و هیدروژن ^1H بررسی کرد [۴-۵]. در تصویربرداری مولکولی تشدید مغناطیسی، سلول‌هایی که مستقیماً قابل رویت نیستند از طریق نشانه‌گذاری عوامل کنتراست داخلی یا خارجی ردیابی می‌شوند [۲-۵]. این عوامل کنتراست عمدتاً با تغییر زمان‌های استراحت طولی و عرضی منجر به شناسایی سلول‌های هدف می‌شوند [۳-۶]. نشانه‌گذاری را می‌توان از طریق تبادل شیمیایی بین حوض‌چه‌ی عامل کنتراست و حوض‌چه‌ی آب (هیدروژن بدن) با اعمال پالس اشباع‌کننده‌ی الکترومغناطیسی که به آن انتقال اشباع گفته می‌شود انجام داد [۴-۷]. انتقال اشباع در عامل‌های کنتراست با ساختارهای متحرک، زنجیره‌های پروتئینی و پپتیدهای کوچک با زمان استراحت عرضی طولانی، منجر به کنتراست تصویربرداری مولکولی تشدید مغناطیسی جدیدی تحت عنوان (CEST^۱) شده است [۴-۷]. در روش CEST امکان اندازه‌گیری pH به عنوان یک پارامتر فیزیولوژیکی از طریق عامل‌های کنتراست آمیدی با محاسبه‌ی میزان مغناطیس شوندگی^۲ (MTR) در قالب رابطه‌ی تحلیلی $\text{Log}(MTR/5.93)$ محقق شده است [۸-۱۱].

دست‌یابی به مقدار MTR نیازمند اطلاع از مقدار نرخ تبادل شیمیایی بوده که محور اصلی این مقاله ارائه‌ی یک راه‌کار تحلیلی برای تخمین آن است. این امکان وجود دارد که با دست‌یابی به مقدار نرخ تبادل شیمیایی بتوان سایر متغیرهای متابولیسمی مانند دما، مصرف گلوکز (سوخت‌وساز) و خصوصیات بافری را نیز تخمین زد [۱۱-۱۳]. مقدار MTR در طیف تشدید مغناطیسی نسبت به فرکانس تشدید هیدروژن که عموماً مرجع در نظر گرفته شده به صورت غیرمتقارن و فقط در فرکانس‌های مثبت دیده می‌شود [۶-۸].

تا کنون روش‌های متعددی برای اندازه‌گیری MTR پیشنهاد شده که یکی از مهم‌ترین آن‌ها مبتنی بر اندازه‌گیری میزان مغناطیس شوندگی به روش غیرمتقارن^۳ (MTR_{asym}) است [۵-۸]. با تفاضل دو طیف در جهت‌های فرکانسی مخالف، ضمن حذف عوامل تخریبی مانند تیف آب و ماکرومولکول‌ها که عمدتاً به صورت متقارن نمایان شده اثر خالص CEST استخراج می‌شود [۱۴-۱۶]. عدم دست‌یابی به یک فرمول بسته‌ی تحلیلی از طریق بهینه‌سازی با استفاده از روش‌های مبتنی بر گرادیان، مشکل اصلی این روش است. برخی از محققان بر مبنای این تابع هدف اقدام به اندازه‌گیری نرخ تبادل شیمیایی کرده‌اند [۱۷-۲۱]. دیکسون و هم‌کارانش با استخراج رابطه‌ی خطی بین عکس تابع معرف انتقال اشباع در حالت دائمی و عکس مجذور دامنه‌ی پالس اشباع‌کننده (نمودار امگا) نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست را از طریق ضریب زاویه و عرض از مبدا اندازه‌گیری کرده‌اند [۲۲-۲۴]. این روش نیازمند اندازه‌گیری کل نمونه‌های طیف تشدید مغناطیسی است. پس از آن در همین راستا مک‌ماهان و هم‌کارانش با استفاده از یک پاسخ ساده از حل معادلات بلاخ-مک‌کانل با تغییر ضریب نشانه‌گذاری به وسیله‌ی دامنه‌ی پالس اشباع‌کننده، نرخ تبادل شیمیایی را اندازه‌گیری کرده‌اند [۱۷]. این روش به دلیل الزام در به کارگیری پالس اشباع‌کننده با شدت قوی در نشانه‌گذاری‌های بالا (ناقص ملاحظات ایمنی) چندان مورد توجه قرار نگرفته است. زایس و هم‌کارانش با ارائه‌ی فرمول‌بندی جدید و دقیق از MTR در ضرایب نشانه‌گذاری پایین، نرخ تبادل را با طراحی یک رشته پالس با عنوان PRO-QUEST^۴ اندازه‌گیری کرده‌اند [۱۸، ۱۹]. ایراد اصلی این روش محدودیت به کارگیری آن در تمام گستره‌ی مقادیر نرخ تبادل و وابستگی زیاد به ناهمگنی میدان اصلی B_0 است. اخیراً کیم و هم‌کارانش نرخ تبادل را روی یک اسکتر تشدید مغناطیسی^۳ تسلا با رشته پالس PRO-QUEST اندازه‌گیری کرده‌اند [۲۰، ۲۱]. در یک روش دیگر بر مبنای مشاهدات آزمایشگاهی یک تعریف تجربی از اثر CEST (MTR_{emp}^۵) در قالب یک فرمول بسته‌ی تحلیلی معتبر برای عامل‌های غیرپارامغناطیس^۶ ارائه شده است [۲۵].

سان بر اساس این توصیف از MTR، برای عامل‌های دیامغناطیس^۷ با نرخ تبادل شیمیایی آهسته، به ازای یک دامنه‌ی پالس معین میزان انتقال اشباع را پیشینه کرده است

^۱ Magnetization Transfer Ratio (Empirical)^۲ Paramagnetic^۳ Diamagnetic^۱ Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST)^۲ Magnetization Transfer Ratio^۳ Magnetization Transfer Ratio (Asymmetry)^۴ Progressive Saturation for Quantifying Exchange Rate using Saturation Time



استفاده از دامنه‌ی بهینه‌ی پالس، غلظت عامل کنتراست و نرخ تبادل شیمیایی را به طور عددی اندازه‌گیری کرده است [۲۵]. سان دامنه‌ی بهینه‌ی پالس اشباع کننده‌ی مستطیلی در یک محیط دو حوض‌چه‌ای بین حوض‌چه‌ی آب (a) و حوض‌چه‌ی عامل کنتراست (b) را از طریق رابطه‌ی (۱) تعیین کرده است.

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

در این رابطه γ ضریب ژیرومغناطیس^۱ (۴۲/۵۸) مگاهرتز بر تسلا برای هیدروژن) بوده و p و q و سایر عوامل دخیل در رابطه به صورت زیر قابل تعریف است.

$$\begin{aligned} p &= r_{2b} - \frac{k_{ba}k_{ab}}{r_{2a}} & q &= r_{1b} - \frac{k_{ba}k_{ab}}{r_{1a}} \\ r_{1a,b} &= R_{1a,b} + k_{ab,ba} & r_{2a,b} &= R_{2a,b} + k_{ab,ba} \\ \theta &= \tan^{-1} \frac{\delta\omega_b}{\omega_1} & k_{ab} &= \\ r_{za} &= r_{1a} \cdot \cos^2 \frac{\theta}{2} + r_{2a} \cdot \sin^2 \frac{\theta}{2} & (2) \\ r_{zb} &= r_{1b} \cdot \cos^2 \theta + r_{2b} \cdot \sin^2 \theta \\ \beta &= \frac{k_{ba}k_{ab}}{r_{1a}r_{1b}} & \eta_{a,b} &= \frac{R_{2a,b} - R_{1a,b}}{r_{1a,b}} \\ \eta_{2b} &= \frac{r_{2b}}{r_{1b}} & \bar{f}_a &= \frac{R_{1a}}{r_{1a}} & \bar{f}_b &= \frac{R_{1b}}{k_{ba}} \end{aligned}$$

در این رابطه پارامترهای R_{1a} , R_{2a} , R_{1b} , R_{2b} , k_{ba} , k_{ab} و $\delta\omega_b$ به ترتیب نرخ استراحت طولی و عرضی در حوض‌چه‌های a و b، غلظت عامل کنتراست CEST، نرخ تبادل شیمیایی از حوض‌چه‌ی b به حوض‌چه‌ی a، نرخ تبادل شیمیایی از حوض‌چه‌ی a به حوض‌چه‌ی b و میزان افسست فرکانسی (اختلاف یا شیفت) حوض‌چه‌ی b از حوض‌چه‌ی a است.

در مقاله‌ی رضاییان و هم‌کارانش اثر خالص CEST از تفاضل دو طیف با وجود و بدون وجود عامل کنتراست که روش جمع آثار نامیده می‌شود، تعیین شده است [۲۶]. رضاییان و هم‌کارانش با بیشینه‌سازی یک تابع هدف جدید $MTR_{superposition}$ ، دامنه‌ی بهینه‌ی پالس الکترومغناطیسی را برای محیط‌های دو حوض‌چه‌ای a و b برای پالس مستطیلی اشباع کننده‌ی الکترومغناطیسی از طریق رابطه‌ی (۳) محاسبه کرده‌اند [۲۶].

$$B_1 = (\Delta\omega_b/\gamma) \cdot \sqrt{k_{ba} \frac{(R_{2a} - 3R_{1a})k_{ba} - \sqrt{(3R_{1a} - R_{2a})^2 k_{ba}^2 + 4R_{1a} [2\Delta\omega_b^2 (R_{2a} - R_{1a}) - R_{2a} k_{ba}^2]}{2[2\Delta\omega_b^2 (R_{1a} - R_{2a}) + k_{ba}^2 R_{2b}]} \quad (3)}$$

[۲۵]. با توجه به وابستگی بسیار اندک دامنه‌ی بهینه به غلظت عامل کنتراست، سان توامان غلظت عامل کنتراست و نرخ تبادل شیمیایی را اندازه‌گیری کرده است. رضاییان و هم‌کارانش بر مبنای اختلاف دو طیف تشدید مغناطیسی در حضور و عدم حضور عامل کنتراست، MTR را استخراج کرده‌اند [۲۶]. بر اساس این روش که در این مقاله جمع آثار نام‌گذاری شده، بر مبنای عرض پالس اشباع کننده، نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست اندازه‌گیری شده است [۲۷، ۲۸]. در یک تقسیم‌بندی کلی می‌توان این روش‌ها را بر اساس دو ایده‌ی اصلی مبتنی بر اندازه‌گیری عرض و دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده متمایز کرد. روش‌های مبتنی بر زمان جهت بررسی فعالیت دینامیکی نیازمند پاسخ گذرا بوده و روش‌های مبتنی بر دامنه عمدتاً به پاسخ حالت دائمی فرایند انتقال اشباع نیاز دارند. در این مقاله با بهینه‌سازی تابع هدف پیشنهادی از MTR در حالت دائمی، دامنه‌ی پالس بهینه‌ی الکترومغناطیسی مستطیلی و نرخ تبادل شیمیایی در قالب روابط بسته‌ی تحلیلی ارائه شده است. در بخش ۲ پس از بیان پیشینه‌ی تحقیق، تابع هدف پیشنهادی، دامنه‌ی بهینه‌ی پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده و نرخ تبادل شیمیایی استخراج شده است. هم‌چنین در بخش ۳ پایگاه داده‌ها معرفی شده، در بخش ۴ به ارائه‌ی نتایج پرداخته شده و بخش ۵ به بحث و نتیجه‌گیری اختصاص داده شده است.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- پیشینه‌ی تحقیق

در این مقاله با بیشینه‌سازی تابع هدف پیشنهادی معرف اثر CEST (MTR_{pro}) دامنه‌ی بهینه و نرخ تبادل تعیین شده است. لذا مقاله‌های مرتبط با معیارهای مختلف برای سنجش MTR، دامنه‌ی بهینه‌ی پالس الکترومغناطیسی و نرخ تبادل شیمیایی جهت ارزیابی و اعتبارسنجی روش پیشنهادی در این بخش مورد بحث قرار گرفته است. برخی از محققان با استفاده از معیار MTR_{asym} (به عنوان معرف اثر CEST) برگرفته از حل معادلات بلاخ-مک‌کانل، دامنه‌ی بهینه و نرخ تبادل شیمیایی را به طور عددی اندازه‌گیری کرده‌اند [۷-۱]. سان با بهینه‌سازی اثر CEST توصیفی در قالب یک رابطه‌ی تجربی (MTR_{emp}) با

۳-۲- دامنه‌ی پالس اشباع کننده‌ی

الکترومغناطیسی مستطیلی بهینه در حالت دائمی

در یک آزمایش عملی و برای یک نمونه با نرخ تبادل مجهول، می‌توان میزان تغییرات MTR_{pro} (مبین اثر CEST پیشنهادی) را بر حسب دامنه‌ی پالس اشباع کننده اندازه‌گیری کرد. بنابراین با بیشینه‌سازی تابع هدف پیشنهادی از اثر CEST، یک رابطه‌ی بسته‌ی تحلیلی برای دامنه‌ی بهینه‌ی پالس مستطیلی الکترومغناطیسی ارائه شده است. رفتار محدب‌گونه‌ی اثر CEST گواهی بر مشتق‌پذیری و وجود دامنه‌ی بهینه‌ی است که می‌تواند تابع هدف پیشنهادی را بیشینه کند. این موضوع در بخش نتایج با استفاده از داده‌های پارامتری نشان داده شده است. با توجه به یک‌نوا بودن تابع لگاریتم می‌توان بر اساس رابطه‌ی (۱۰)، رابطه‌ی تحلیلی معرف دامنه‌ی بهینه (پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده) پیشنهادی را از طریق رابطه‌ی (۱۱) به دست آورد.

$$\frac{\partial \log MTR_{pro}}{\partial B_1^2} = 0 \quad (10)$$

بر اساس رابطه‌ی (۱۱) دامنه‌ی بهینه‌ی ناشی از بیشینه‌ی MTR_{pro} به مقدار غلظت عامل کنتراست بستگی ندارد.

$$B_{1,opt} = \left(\sqrt{\frac{-k_{ba}^2}{4} + \frac{k_{ba}}{4} \sqrt{\frac{k_{ba}^2 R_{2a} + 8R_{1a} \Delta\omega_b^2}{R_{2a}}}} \right) / \gamma \quad (11)$$

اعتبار رابطه‌ی (۱۱) از طریق داده‌های پارامتری و طیف‌های واقعی در بخش نتایج مورد بحث قرار گرفته است.

۴-۲- تعیین نرخ تبادل شیمیایی

بر اساس مطالعات تجربی متعدد عموماً تغییرات نرخ تبادل شیمیایی با دامنه‌ی بهینه اکیدا صعودی است. بنابراین با معکوس کردن رابطه‌ی (۱۱) امکان محاسبه‌ی نرخ تبادل شیمیایی بر حسب دامنه‌ی بهینه وجود دارد. بدین ترتیب رابطه‌ی تحلیلی معرف نرخ تبادل شیمیایی بر حسب مقدار بهینه‌ی دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی از طریق رابطه‌ی (۱۲) تعیین می‌شود.

$$k_{ba}^{est} = \gamma^2 B_{1,opt}^2 \sqrt{\frac{2R_{2a}}{R_{1a} \Delta\omega_b^2 - R_{2a} \gamma^2 B_{1,opt}^2}} \quad (12)$$

رابطه‌ی (۳) از طریق بیشینه‌سازی رابطه‌ی (۴) (معرف اثر CEST در روش جمع آثار) حاصل شده است.

$$MTR_{superposition} = R_{1a} \cdot \frac{R_{ex}}{R_{eff}^2} \quad (4)$$

طبق رابطه‌ی (۵) R_{eff}^w طیف فرکانسی نرخ استراحت طولی موثر حوض‌چهی آب در فرکانس لارمور^۱ حوض‌چهی b است.

$$R_{eff} = R_{1a} \cdot \frac{\Delta\omega_b^2}{\Delta\omega_b^2 + \gamma^2 B_1^2} + R_{2a} \cdot \frac{\gamma^2 B_1^2}{\Delta\omega_b^2 + \gamma^2 B_1^2} \quad (5)$$

نرخ استراحت موثر حوض‌چهی عامل کنتراست در فرکانس لارمور حوض‌چهی b از طریق رابطه‌ی (۶) به دست می‌آید.

$$R_{ex} = f_b \cdot k_{ba} \cdot \frac{\gamma^2 B_1^2}{\gamma^2 B_1^2 + k_{ba}(k_{ba} + R_{2b})} \quad (6)$$

۲-۲- روش پیشنهادی برای استخراج اثر CEST

(MTR_{pro})

با فرض اعمال میدان‌های ضعیف (از نوع پالس الکترومغناطیسی مستطیلی با دامنه‌ی کم) در قیاس با مقدار اختلاف (افست) فرکانسی یعنی $\Delta\omega_b \gg \gamma B_1$ ، رابطه‌ی (۵) در یک سیستم دو حوض‌چهای (حوض‌چهی آب a و حوض‌چهی عامل کنتراست b) به صورت رابطه‌ی (۷) در حالت دائمی بازنویسی شده است.

$$R_{eff} \approx R_{1a} + R_{2a} \cdot \frac{\gamma^2 B_1^2}{\Delta\omega_b^2} \quad (7)$$

در نرخ‌های تبدالی سریع یعنی $k_{ba} \gg R_{2b}$ ، رابطه‌ی (۶) به صورت رابطه‌ی (۸) بازنویسی شده است.

$$R_{ex} \approx f_b \cdot k_{ba} \cdot \frac{\gamma^2 B_1^2}{\gamma^2 B_1^2 + k_{ba}^2} \quad (8)$$

با جای‌گذاری روابط (۷) و (۸) در رابطه‌ی (۴) تابع هدف جدیدی از اثر CEST (در فرکانس لارمور عامل کنتراست) پیشنهاد شده است.

$$MTR_{pro} = \frac{R_{1a} f_b k_{ba} \Delta\omega_b^4 \gamma^2 B_1^2}{(\gamma^2 B_1^2 + k_{ba}^2)(R_{1a} \Delta\omega_b^2 + R_{2a} \gamma^2 B_1^2)^2} \quad (9)$$

میزان صحت تابع هدف پیشنهادی با استفاده از داده‌های پارامتری برگرفته از مشاهدات آزمایشگاهی در بخش نتایج گزارش شده است.

^۱ Larmor

وجود عوامل تخریبی مانند نویز حرارتی و تغییرات غیرعمدی مانند دریافت (عدم پایداری در طول زمان)، ضریب حساسیت مغناطیسی^۱ و آرتیفکت‌های حرکتی، اثرات نامطلوبی در کیفیت این مطالعات و اخذ سیگنال به همراه داشته است. از این رو به کارگیری الگوریتم‌های پردازش تصویر ابزار کارآمدی برای حذف و کاهش این اغتشاشات است [۲۹، ۳۰]. داده‌های واقعی مورد استفاده در این مقاله که از طریق یک فرایند میانگین‌گیری نویززدایی شده، شامل ۴ طیف ۲۰۱ نمونه‌ای است [۳۱]. این داده‌ها در یک مطالعه‌ی تجربی با سنتز DOTAM از لیگاند آزاد EuCl₃ در دمای معمولی اخذ شده است. پروتکل تصویربرداری شامل یک پالس اشباع‌کننده‌ی مستطیلی و یک رشته پالس اسپین اکو بوده که روی اسکتر واریان ۴/۷ تسلا اجرا شده است. محدوده‌ی تغییرات فرکانس پالس اشباع‌کننده از ۱۰۰ تا ۱۰۰ هرتز در فاصله‌ی ۱ هرتزی (۲۰۱ نمونه) است. قدرت (دامنه) پالس الکترومغناطیسی نیز به ترتیب ۲/۶، ۵/۴، ۱۱/۹ و ۲۴ میکروتسلا است [۳۱]. میزان صحت تابع هدف و روابط پیشنهادی (دامنه‌ی بهینه و نرخ تبادل) بر اساس معیار RSSE مطابق رابطه‌ی (۱۴) بر مبنای اندازه‌گیری اختلاف آن از تابع مرجع بر مبنای N نمونه سنجیده شده است.

$$\%RSSE = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (\text{Proposed} - \text{reference})^2}{\sum_{n=1}^N \text{reference}^2}} \times 100 \quad (14)$$

جدول (۱) - مقادیر پارامترهای شبیه‌سازی در یک سیستم دو حوض‌چه‌ای در میدان ۴/۹ تسلا بر اساس گزارش گوئرک و هم‌کارانش [۱۱]

داده‌های شبیه‌سازی	T ₁ (s)	T ₂ (s)	F	k(s ⁻¹ δω _b (ppm) ⁻¹)
حوض‌چه‌ی آب (a)	۱/۴۱۲	۰/۰۵۰	۱	۲/۱
حوض‌چه‌ی CEST (b)	۱/۴۱۲	۰/۰۱۵	۰/۰۰۱۴	۱۵۰۰

رابطه‌ی (۱۴) سنجیده شده است. ضمناً مقایسه‌ای بین پاسخ تقریبی و دقیق نرخ تبادل یعنی به ترتیب روابط (۱۲) و (۱۳) در شرایط مختلف و با تغییر زمان‌های استراحت طولی، عرضی و شدت میدان مغناطیسی اصلی (B₀) صورت گرفته است.

۴-۱- بررسی رفتار تابع هدف بر حسب تغییرات دامنه‌ی پالس اشباع‌کننده در بازه‌ی نرخ‌های تبدالی متعدد
در راستای اطمینان از صحت تابع هدف پیشنهادی (رابطه‌ی (۱۴))، MTR_{pro} بر حسب پالس‌های الکترومغناطیسی با دامنه‌های

در شیفتهای فرکانسی بالا و میدان‌های ضعیف که شرایط $\Delta\omega_b^2 \gg R_{2a} \cdot \gamma^2 B_{1,opt}^2 / R_{1a}$ برقرار است نمایش ساده شده‌ای از نرخ تبادل شیمیایی مطابق رابطه‌ی (۱۳) حاصل می‌شود. در جهت سادگی از این پس نرخ تبادل برگرفته از رابطه‌ی (۱۲) با عبارت نرخ تبادل دقیق و نرخ تبادل برگرفته از رابطه‌ی (۱۳) با عبارت نرخ تبادل تقریبی بیان شده است.

$$k_{ba,app}^{est} = \sqrt{\frac{2R_{2a}}{R_{1a}}} \gamma^2 B_{1,opt}^2 / \Delta\omega_b \quad (13)$$

صحت روابط پیشنهادی معرف نرخ تبادل شیمیایی دقیق و تقریبی (روابط ۱۲ و ۱۳) با استفاده از داده‌های پارامتری و طیف‌های واقعی در بخش نتایج ارزیابی شده است.

۳- پایگاه داده‌ها

برای ارزیابی تابع هدف پیشنهادی اثر CEST (MTR_{pro}) در حالت دائمی (رابطه‌ی ۹) و روابط تحلیلی پیشنهادی برای دامنه‌ی بهینه و نرخ تبادل شیمیایی (روابط ۱۱ و ۱۲) از دو دسته داده‌ی معتبر پارامتری و طیف واقعی (تجربی) استفاده شده است. گوئرک و هم‌کارانش با استفاده از فانتوم کریتین در میدان ۹/۴ تسلا داده‌های پارامتری را برای دو حوض‌چه‌ی a و b به ترتیب برای آب و عامل کنتراست مطابق جدول (۱) گزارش کرده‌اند [۱۱].

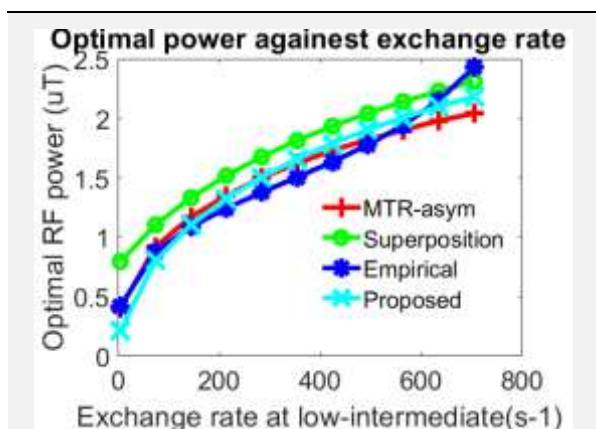
۴- نتایج

در این بخش به ترتیب صحت تابع هدف پیشنهادی یعنی MTR_{pro} (رابطه‌ی ۹) و رابطه‌ی پیشنهادی برای دامنه‌ی پالس بهینه (رابطه‌ی ۱۱) بررسی شده است. مشتق‌پذیری تابع هدف و ارتباط تقریباً افزایشی یک‌نوا بین نرخ تبادل و دامنه‌ی بهینه نیز بررسی شده است. هم‌چنین صحت روابط پیشنهادی برای دامنه‌ی بهینه‌ی پالس الکترومغناطیسی و نرخ تبادل شیمیایی (بیان و فرم‌های دقیق و تقریبی) با استفاده از داده‌های پارامتری و طیف‌های واقعی با محاسبه‌ی میزان خطای نسبی مطابق

^۱ Susceptibility

۲-۴- بررسی صحت رابطه‌ی پیشنهادی برای دامنه‌ی پالس بهینه با استفاده از داده‌های پارامتری

این شبیه‌سازی در جهت اطمینان‌بخشی از صحت و کارایی رابطه‌ی پیشنهادی برای دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی (رابطه‌ی ۱۱) انجام شده است. بر این اساس روابط (۱) و (۳) که به ترتیب معرف دامنه‌ی پالس بر مبنای روش‌های تجربی و جمع آثار بوده به همراه مقادیر دامنه‌ی پالس بهینه‌ی برگرفته از تابع هدف MTR_{asym} در مقادیر مختلف نرخ تبادل در شکل (۲) با رابطه‌ی پیشنهادی (رابطه‌ی ۱۱) مقایسه شده است. این مقایسه بیان‌گر عمل‌کرد تقریباً مشابه در نرخ‌های تبدلی کم تا متوسط است. در شکل (۲) به دلیل عدم اعتبار رابطه‌ی (۱) در نرخ‌های تبدلی متوسط به بالا، بازه‌ی تغییرات نرخ تبادل محدود انتخاب شده است. نکته‌ی قابل توجه امکان معکوس‌پذیری شکل (۲) و تعیین نرخ تبادل شیمیایی بر حسب دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی است.



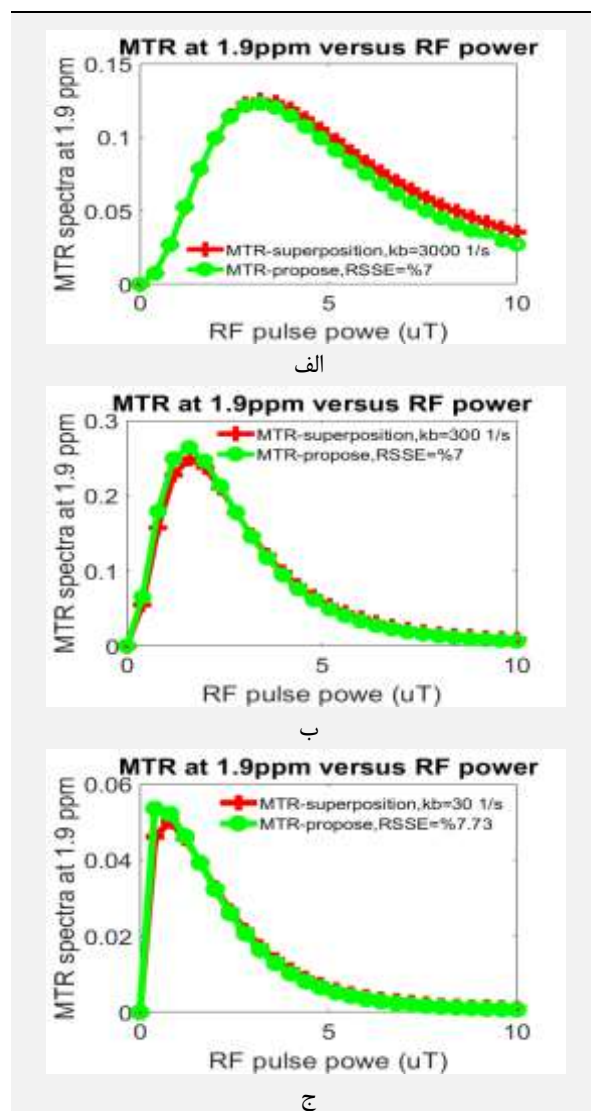
شکل (۲) - مقایسه‌ی تغییرات دامنه‌ی پالس مبتنی بر روش پیشنهادی (رابطه‌ی ۱۱) با روابط (۱) و (۳) به ترتیب برگرفته از روش‌های تجربی و جمع آثار و معیار MTR_{asym} بر حسب نرخ تبادل در محدوده‌ی تغییرات کند تا متوسط با استفاده از داده‌های پارامتری جدول (۱)

درصد خطای نسبی به ترتیب بین روش پیشنهادی با روش MTR_{asym} ، روش جمع آثار و روش تجربی برابر با $۵/۷۲۳۵$ ، $۱۲/۴۳۱۲$ و $۵/۷۲۳۵$ درصد بر اساس رابطه‌ی (۱۴) است.

۳-۴- بررسی صحت رابطه‌ی پیشنهادی برای دامنه‌ی پالس بهینه با استفاده از داده‌ی واقعی

به منظور حصول اطمینان مضاعف از صحت رابطه‌ی پیشنهادی برای دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی (رابطه‌ی ۱۱) با

متعدد در نرخ‌های تبدلی متفاوت از طریق داده‌های پارامتری (جدول ۱) با روش برگرفته از جمع آثار (رابطه‌ی ۴) مقایسه شده و نتایج آن در شکل (۱) ارائه شده است.



شکل (۱) - مقایسه‌ی تابع هدف پیشنهادی MTR_{pro} (رابطه‌ی ۹) بر حسب دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی اشباع‌کننده با روش جمع آثار مطابق رابطه‌ی (۴) در فرکانس لارمور (تشدید) عامل کنتراست، برگرفته از داده‌های پارامتری جدول (۱) در نرخ تبدلی (الف) ۳۰۰۰ بر ثانیه، (ب) ۳۰۰ بر ثانیه، (ج) ۳۰ بر ثانیه

خطای نسبی در فرکانس رزونانس عامل کنتراست طبق رابطه‌ی (۱۴) به طور متوسط حدود ۰.۷% بر اساس شکل (۱) است. ساختار محدب‌گونه‌ی تابع هدف، مشتق‌پذیری آن نسبت به تغییرات دامنه‌ی پالس را نشان می‌دهد. نکته‌ی قابل توجه دیگر تغییرات صعودی بین نرخ تبادل شیمیایی و مقدار بهینه‌ی دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی است (دامنه‌ی بهینه، مقدار دامنه‌ی است که در آن MTR_{pro} به مقدار بیشینه می‌رسد).



۴-۴- بررسی صحت رابطه‌ی پیشنهادی برای نرخ

تبادل شیمیایی (دقیق) با استفاده از داده‌ی واقعی

اعتبار رابطه‌ی پیشنهادی برای نرخ تبادل شیمیایی بر مبنای تعریف دقیق (رابطه‌ی ۱۲) به اعتبار صحت رابطه‌ی پیشنهادی برای دامنه‌ی بهینه (رابطه‌ی ۱۱) به دلیل به دست آمدن آن از طریق یک عملیات معکوس‌گیری قابل استناد است. با این وجود برای اطمینان مضاعف از صحت رابطه‌ی (۱۲)، با استفاده از داده‌ی واقعی نیز مقایسه‌ای با مقادیر منتج از حل معادلات بلاخ-مک کانل انجام شده است. در این بخش نیز از ۴ داده‌ی واقعی که طیف آن بر اساس شرایط مندرج در بخش ۳ اخذ شده استفاده شده است. خطای متوسط ۴/۱۰۸۵٪ گویای صحت خوب و کارایی روش پیشنهادی است.

استفاده از داده‌ی واقعی نیز مقایسه‌ای با روش جمع آثار (رابطه‌ی ۳) صورت گرفته است. در این بخش چهار داده‌ی واقعی که طیف آن بر اساس شرایط مندرج در بخش ۳ اخذ شده، مورد استفاده قرار گرفته است. مقادیر حوض‌چه‌های مرتبط با داده‌ی واقعی مشابه با مقادیر مندرج در جدول (۱) از طریق انطباق طیف داده‌ی واقعی با طیف خروجی برگرفته از حل تحلیلی معادلات بلاخ-مک کانل (تا به دست آمدن کم‌ترین خطا) به دست آمده است. پس از دستیابی به مقادیر هر کدام از داده‌های واقعی، مطابق جدول (۲) دامنه‌ی بهینه‌ی پیشنهادی مطابق رابطه‌ی (۱۲) با روش برگرفته از حل معادلات بلاخ-مک کانل گزارش شده است. متوسط خطای نسبی مطابق رابطه‌ی (۱۴) برابر با ۶/۲۹۵۹٪ است.

جدول (۲) - دامنه‌ی بهینه‌ی پالس الکترومغناطیسی (بر حسب میکروتسلا) بر اساس روش پیشنهادی و روش جمع آثار به ازای

داده‌های متعدد واقعی

۲/۶ میکروتسلا	۵/۴ میکروتسلا	۱۱/۹ میکروتسلا	۲۴ میکروتسلا	
۹/۴۳	۳۲/۷۵۷	۵۳/۳۵	۲۸/۹۴	روش پیشنهادی مطابق رابطه‌ی (۱۱)
۹/۴۴	۳۳/۳۰۳	۵۷/۹۲	۲۹/۵	روش رضاییان مطابق رابطه‌ی (۳)

جدول (۳) - نرخ تبادل شیمیایی (دقیق) بر اساس روش پیشنهادی (رابطه‌ی ۱۲) و روش برگرفته از حل مستقیم معادلات

بلاخ-مک کانل به ازای داده‌های متعدد واقعی

۲/۶ میکروتسلا	۵/۴ میکروتسلا	۱۱/۹ میکروتسلا	۲۴ میکروتسلا	
۱۲۵۰۳	۱۱۴۳۶	۱۱۰۵۱	۱۵۳۰۸	روش پیشنهادی مطابق رابطه‌ی (۱۲)
۱۲۴۹۸	۱۱۳۰۱	۱۰۰۴۴	۱۵۴۵۰	روش برگرفته از حل معادلات بلاخ-مک کانل

شدت میدان مغناطیسی پالس اشباع کننده یعنی B_1 که دامنه‌ی بهینه‌ی آن در این مقاله مورد توجه بوده، متفاوت است. این شرایط دقیقاً با فرض که در بخش ۲-۴ برای دستیابی به رابطه‌ی (۱۳) مورد استفاده قرار گرفته، منطبق است (افزایش B_0 منجر به افزایش $\Delta\omega_b$ شده است).

$$\Delta\omega_b^2 \gg R_{2a} \cdot \gamma^2 B_{1,opt}^2 / R_{1a}$$

۴-۵- بررسی صحت رابطه‌ی پیشنهادی تقریبی

۴-۵- بررسی صحت رابطه‌ی پیشنهادی تقریبی

برای نرخ تبادل شیمیایی در شرایط مختلف

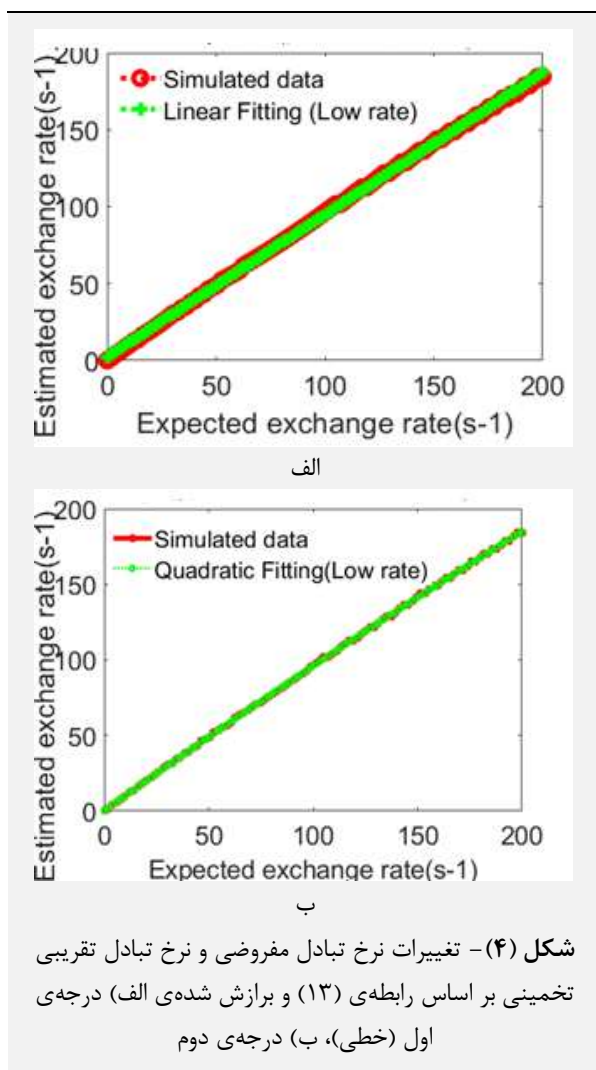
در این بخش اعتبار رابطه‌ی (۱۳) که توصیف‌گر تقریبی نرخ تبادل شیمیایی می‌باشد با مقایسه‌ی رابطه‌ی دقیق (رابطه‌ی ۱۲) که در بخش ۴-۴ مورد مطالعه قرار گرفته بررسی شده است. شرایط تقریبی به کار گرفته شده برای تبدیل رابطه‌ی (۱۲) به رابطه‌ی (۱۳) گویای به کارگیری عامل‌های کنتراست با شیفت‌های فرکانسی بالا در پالس‌های الکترومغناطیسی با دامنه‌ی ضعیف است. لذا با در نظر گرفتن این شرایط و اعمال تغییرات در پارامترهای اثرگذار یعنی زمان‌های استراحت طولی، عرضی (حوض‌چه‌ی آب) و شدت میدان مغناطیسی اصلی (B_0)، ضمن اثبات صحت رابطه‌ی پیشنهادی، شرایط وقوع مفروضات انجام شده نیز مورد توجه قرار گرفته است. به نظر می‌رسد که بهترین تطابق در شدت میدان‌های مغناطیسی اصلی بالا، زمان‌های استراحت طولی کوتاه و زمان‌های استراحت عرضی زیاد، رخ داده است (B_0 با

۴-۶- بررسی صحت رابطه‌ی پیشنهادی برای نرخ

تبادل شیمیایی تقریبی

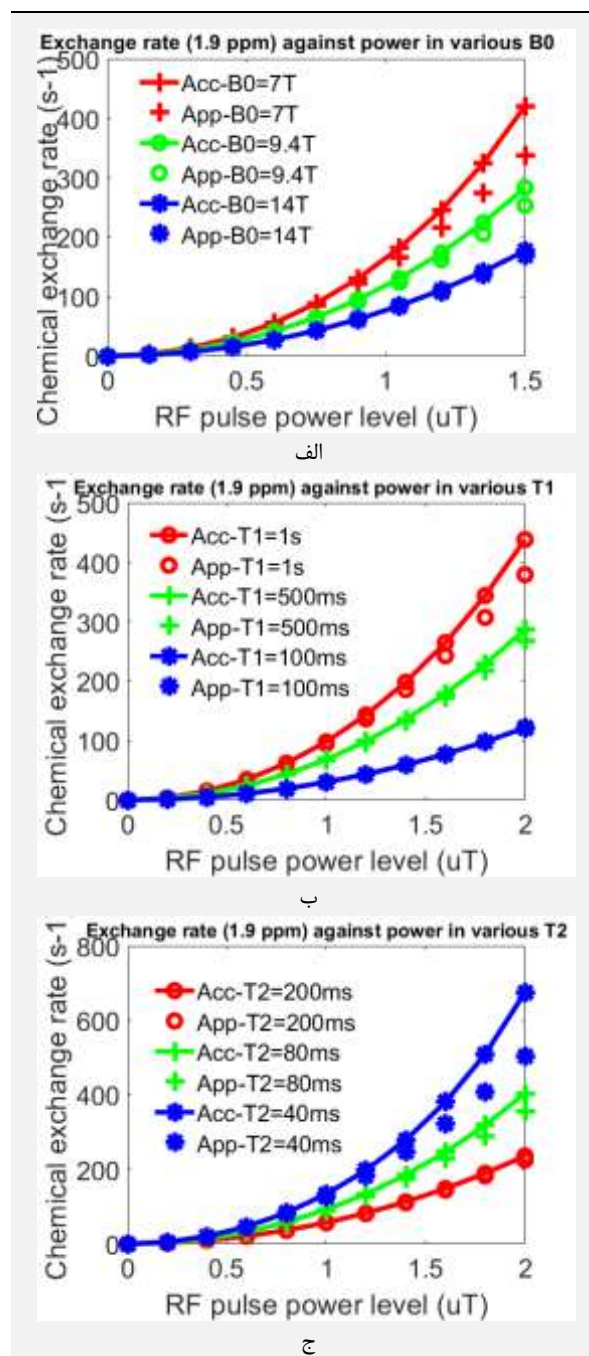
در بخش قبل اعتبار رابطه‌ی تقریبی برای نرخ تبادل شیمیایی (رابطه‌ی ۱۳) به سبب بررسی شرایط تطابق آن با توصیف دقیق از نرخ تبادل شیمیایی سنجیده شده است. از طرفی اعتبار خود توصیف دقیق از نرخ تبادل شیمیایی هم با داده‌ی واقعی (بخش ۴-۴) و هم از طریق رابطه‌ی معکوس پیشنهادی برای دامنه‌ی بهینه‌ی پالس الکترومغناطیسی که صحت آن نیز در بخش‌های

مفروضی) تابع هدف بر اساس رابطه‌ی (۹) و بر حسب دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی محاسبه شده است. این محاسبه برای محدوده‌ی معینی از مقادیر دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی تکرار شده و سپس با بیشینه‌سازی تابع هدف بر حسب دامنه‌ی پالس، دامنه‌ی بهینه‌ی پالس الکترومغناطیسی محاسبه شده است. پس از آن بر اساس رابطه‌ی (۱۲) نرخ تبادل شیمیایی (نرخ تبادل تخمینی) تخمین زده شده است. با تغییر نرخ تبادل شیمیایی مفروضی در محدوده‌ای از مقادیر کند و تکرار محاسبات قبلی، به ازای هر مقدار از نرخ تبادل مفروضی، نرخ تبادل تخمینی تعیین و در شکل (۴) نشان داده شده است.



مقادیر تخمینی گسسته با استفاده از توابع درجه‌ی اول و دوم از طریق الگوریتم حداقل مربعات برازش شده است. برازش خطی بر اساس شکل (۴-الف) گویای رابطه‌ی خطی $k_{ba} + 0.2938$ بین مقادیر نرخ تبادل مفروضی و تخمینی است. ضریب زاویه‌ی ۱ و عرض از مبدا نسبتاً کوچک نشان دهنده‌ی آن است که نرخ تبادل شیمیایی تخمین زده شده بر اساس

۲-۴ و ۳-۴ به ترتیب با داده‌ی واقعی و پارامتری مورد بحث قرار گرفته بررسی شده است. با این وجود در این قسمت مستقلاً به بررسی صحت رابطه‌ی پیشنهادی برای نرخ تبادل شیمیایی تقریبی پرداخته شده است.



با استفاده از مقادیر داده‌های پارامتری مندرج در جدول (۱) و به ازای مقدار معینی از نرخ تبادل شیمیایی (نرخ تبادل



بهبندی الکترومغناطیسی اشباع کننده از طریق ارائه‌ی یک توصیف جدید از اثر CEST (MTR_{pro}) در حالت دائمی است. در این مقاله به رغم وجود روش‌های مختلفی برای تحلیل کمی اثر CEST، روشی جدید در قالب یک رابطه‌ی بسته‌ی ریاضی پیشنهاد شده (MTR_{pro}) که صحت آن با روش مبتنی بر جمع آثار از طریق محاسبه‌ی خطای نسبی مطابق رابطه‌ی (۱۴) در شکل (۱) سنجیده شده که برابر با حدود ۰.۷٪ است. ساختار محدب‌گونه‌ی تغییرات تابع هدف پیشنهادی بر حسب دامنه‌ی پالس، وجود دامنه‌ی پالس بهینه و متعاقب آن بیشینه‌ی تابع هدف متناظر با آن را تضمین می‌کند. این مطالعه در محدوده‌های متعددی از مقادیر نرخ تبادل (کند، متوسط، سریع) بر اساس داده‌های پارامتری مندرج در جدول (۱) انجام شده است. علاوه بر این در شکل (۱) و به طور واضح‌تر در شکل (۲) رابطه‌ی اکیدا صعودی میان نرخ تبادل شیمیایی و دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده دیده شده که این موضوع گواهی بر معکوس‌پذیری دامنه‌ی پالس بر حسب نرخ تبادل شیمیایی است. در شکل (۲) دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی بر اساس معادله‌ی پیشنهادی (رابطه‌ی ۱۱) برگرفته از معادله‌ی هدف پیشنهادی برای اثر CEST (MTR_{pro}) از طریق مقایسه با سایر روش‌های تجربی، جمع آثار و MTR_{asym} اعتبارسنجی شده است. محدوده‌ی نرخ تبدالی در شکل (۲) با توجه به اعتبار روش تجربی، در نرخ‌های تبدالی پایین انتخاب شده است. میزان تطابق با اندازه‌گیری خطای نسبی از طریق رابطه‌ی (۱۴) سنجیده شده است. البته این بررسی با استفاده از دو دسته داده شامل داده‌های پارامتری که نتایج شکل (۲) از آن ناشی شده و داده‌های واقعی به دست آمده از ۴ طیف مطابق جدول (۲) (متوسط خطای نسبی ۰.۶۳٪) انجام شده است. معکوس‌پذیری معادله‌ی پیشنهادی برای دامنه‌ی پالس که امکان محاسبه‌ی تحلیلی نرخ تبادل شیمیایی در قالب یک رابطه‌ی بسته‌ی ریاضی را ممکن می‌سازد، مهم‌ترین ویژگی است که در معادلات پیشین یعنی روابط (۱) و (۳) مشاهده نمی‌شود. در شکل (۵) وابستگی اثر CEST (MTR_{pro}) مطابق رابطه‌ی (۳) به نرخ تبادل شیمیایی و دامنه‌ی پالس اشباع کننده‌ی مغناطیسی به صورت توأمان با استفاده از داده‌های پارامتری مندرج در جدول (۱) نشان داده شده است. ساختار سهمی‌شکل و محدب‌گونه‌ی تغییرات MTR_{pro} گواه وجود دامنه‌ی پالس بهینه‌ی منتج به بیشینه‌ی اثر CEST به ازای هر نرخ تبادل شیمیایی است. این موضوع مجدداً امکان بهینه‌سازی بر مبنای تحلیل گرادیان بر حسب دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی را ثابت می‌کند.

رابطه‌ی (۱۳) تفاوت ناچیزی با مقدار تخصیصی اولیه برای نرخ تبادل شیمیایی دارد.

از طرف دیگر بر اساس برازش درجه‌ی دوم، این ارتباط در قالب معادله‌ی درجه‌ی دوم به صورت زیر است.

$$8/0061 \times 10^{-7} k_{ba}^2 + 1/0017 k_{ba} + 0/2778$$

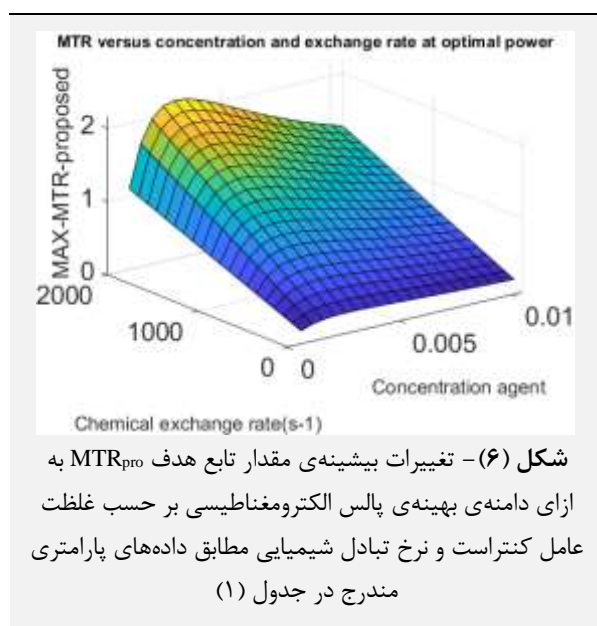
این بررسی در جهت اطمینان‌بخشی مضاعف مجدداً با تکرار رویه‌ی قبلی این بار از طریق برازش غیرخطی درجه‌ی ۲ صورت گرفته است. با حذف جزء درجه‌ی ۲ (به دلیل کوچکی بیش از حد) برازش غیرخطی به رابطه‌ی خطی زیر تبدیل شده که بسیار مشابه خروجی برازش خطی در مرحله‌ی قبل است.

$$1/0017 k_{ba} + 0/2778$$

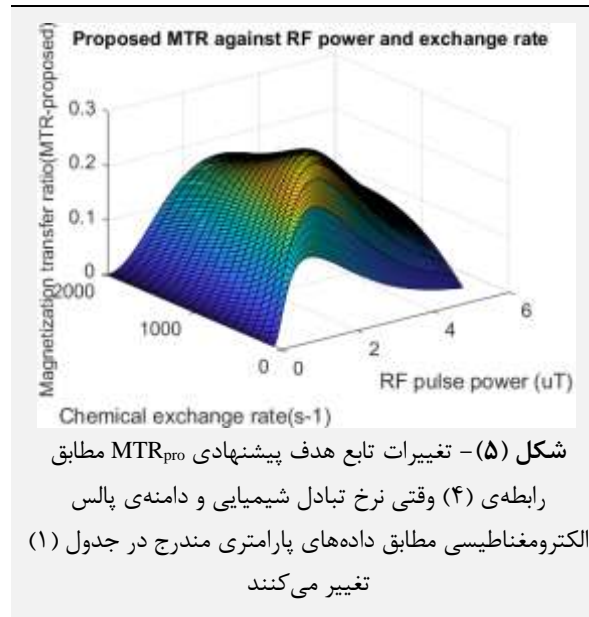
۵- بحث و نتیجه‌گیری

واکنش‌های شیمیایی متعددی بین مولکول‌های موجود در اجزای مختلف بدن به وقوع می‌پیوندد. امروزه مطالعه‌ی واکنش‌های شیمیایی بین هیدروژن‌های بافت‌های بدن در تصویربرداری به روش تشدید مغناطیسی به سبب ازدیاد آن‌ها (بیش از ۵۰٪ بدن را آب تشکیل می‌دهد) و دارا بودن عدد اسپینی رایج شده است. مطالعه‌ی اثر CEST با اعمال پالس اشباع کننده در ابتدای رشته پالس‌های مرسوم قابل برنامه‌ریزی روی اسکانه‌های کلینیکی تشدید مغناطیسی انجام شده و عمدتاً از نوع پالس اشباع کننده‌ی پیوسته‌ی مستطیلی، گوسی، فرمی و سینک استفاده می‌شود [۲-۵]. در این مطالعه با استفاده از نشان‌گرهای زیستی و آزمایشگاهی به روشی غیرتهاجمی امکان تشخیص زودهنگام برخی از بیماری‌ها فراهم شده است [۱، ۳۲]. نرخ تبادل شیمیایی از جمله پارامترهای موثر در پدیده‌ی CEST بوده که به دلیل وابستگی به پارامترهای فیزیولوژیکی و بالینی از جمله pH، دما، میزان سوخت‌وساز (مصرف گلوکز) و خصوصیات بافری از اهمیت به‌سزایی برخوردار است [۴-۷]. تا کنون روش‌های مختلفی برای اندازه‌گیری نرخ تبادل شیمیایی با استفاده از عرض و یا دامنه‌ی پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده بر مبنای بیشینه‌سازی اثر CEST پیشنهاد شده است [۱۷-۲۰]. هر کدام از این روش‌ها با محدودیت‌هایی از جمله میزان دامنه‌ی پالس، محدوده‌ی اندازه‌گیری نرخ تبادل، نوع عامل کنتراست (دیامغناطیس یا پارامغناطیس) و یا ناهمگنی میدان مغناطیسی روبه‌رو بوده است [۵، ۲۰]. تمرکز روش پیشنهادی این مقاله بر اندازه‌گیری نرخ تبادل در قالب یک رابطه‌ی تحلیلی بسته‌ی ریاضی با استفاده از دامنه‌ی پالس

شکل (۶) تغییرات بیشینه‌ی MTR_{pro} بر حسب غلظت عامل کنتراست و نرخ تبادل شیمیایی با استفاده از داده‌های پارامتری مندرج در جدول (۱) به تصویر کشیده شده است. بدین ترتیب پس از تعیین نرخ تبادل شیمیایی با استفاده از مقدار بهینه‌ی دامنه، می‌توان غلظت عامل کنتراست متناظر با نرخ تبادل تعیین شده و بیشینه‌ی MTR_{pro} را به دست آورد. به طور خلاصه می‌توان گفت که پس از ارائه‌ی یک تابع هدف مبین اثر خالص CEST، با اندازه‌گیری دامنه‌ی پالس بهینه‌ای که منجر به بیشینه شدن مقدار اثر CEST شود و خود بیشینه‌ی مقدار اثر CEST، می‌توان مقادیر نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست را به صورت یکتا تعیین کرد.



اعتبار رابطه‌ی (۱۲) که معرف نرخ تبادل دقیق بوده به دلیل آن که از معکوس کردن رابطه‌ی معتبر (۱۱) که صحت آن قبلاً بررسی شده به دست آمده، محرز است. با این وجود بر مبنای چهار مجموعه‌ی داده‌ی واقعی ناشی از طیف‌نگاری تشدید مغناطیسی، نرخ تبادل شیمیایی بر اساس رابطه‌ی (۱۲) با مقادیر نرخ تبادل شیمیایی ناشی از حل معادلات بلاخ-مک‌کانل در جدول (۳) مقایسه شده است. پس از اطمینان از صحت رابطه‌ی دقیق با توجه به مقدار متوسط میزان خطای نسبی مندرج در جدول (۳) (حدود ۰.۴٪) به بررسی صحت رابطه‌ی تقریبی برای نرخ تبادل پرداخته شده است. در شکل (۳) تغییرات توأم رابطه‌ی پیشنهادی تقریبی (رابطه‌ی ۱۳) و نرخ تبادل دقیق در محدوده‌های متغیری از زمان‌های استراحت طولی و عرضی حوض‌چه‌ی آب و شدت میدان مغناطیسی اصلی B_0 بر حسب پالس‌های الکترومغناطیسی در دامنه‌های مختلف به تصویر کشیده شده است. نتایج موید آن بوده که نرخ تبادل



تغییرات محدب‌گونه‌ی MTR_{pro} نسبت به نرخ تبادل شیمیایی این فرضیه را مطرح می‌کند که برای محاسبه‌ی نرخ تبادل شیمیایی، مستقیماً تابع هدف بر حسب نرخ تبادل شیمیایی بهینه‌سازی شود در حالی که در این مقاله با استفاده از بهینه‌سازی دامنه‌ی پالس به عنوان یک پارامتر واسطه، نرخ تبادل شیمیایی تعیین شده است. اشکال روش مستقیم در بهینه‌سازی تابع هدف بر حسب نرخ تبادل شیمیایی، وابستگی پاسخ حاصل از آن به غلظت عامل کنتراست است که عموماً اندازه‌گیری عملی آن چندان ساده نیست. از این لحاظ روندی که در این مقاله انجام شده مشابه سایر تحقیقات بوده، بدین ترتیب که به دامنه‌ی بهینه‌ی پالس الکترومغناطیسی که امکان اندازه‌گیری عملی آن وجود دارد اتکا شده است. برخی از محققان مانند سان با استفاده از دامنه‌ی بهینه‌ی پالس الکترومغناطیسی موفق شده‌اند به صورت توأم نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست (البته صرفاً برای عامل‌های دیامغناطیسی) را اندازه‌گیری کنند [۲۵].

دستیابی به یک معادله‌ی تحلیلی در قالب یک فرمول بسته‌ی قابل اعتبار برای عامل‌های کنتراست دیامغناطیسی (نرخ‌های تبدلی آهسته) و پارامغناطیسی (نرخ‌های تبدلی سریع) نکته‌ی قابل تمایز این مقاله از سایر تحقیقات است. مشابه روش سان را می‌توان به عنوان ادامه‌ی این تحقیق برای اندازه‌گیری توأم نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست توصیه کرد. عدم وابستگی معادله‌ی پیشنهادی برای دامنه‌ی بهینه‌ی پالس (رابطه‌ی ۱۱) به غلظت عامل کنتراست، مبنای اصلی این ایده است. بدین ترتیب که پس از محاسبه‌ی نرخ تبادل متناظر با دامنه‌ی بهینه، از طریق بیشینه‌ی اثر CEST که امکان اندازه‌گیری عملی آن وجود دارد، غلظت عامل کنتراست نیز قابل محاسبه است. در

معادلات پیشنهادی برای دامنه‌ی بهینه‌ی پالس الکترومغناطیسی و متعاقب آن نرخ تبادل شیمیایی حاصل خواهد شد. از طرفی تمام این محاسبات در شرایطی صورت گرفته که پالس اشباع الکترومغناطیسی از نوع مستطیلی بوده است. اما علاوه بر پالس‌های الکترومغناطیسی اشباع کننده‌ی مستطیلی در پدیده‌ی CEST از پالس‌های دیگر با تعاریف ریاضی پیچیده‌تر نیز استفاده می‌شود. انجام این محاسبات با استفاده از این توابع بسیار دشوار است به نحوی که امکان دستیابی به یک رابطه‌ی بسته‌ی تحلیلی را غیر ممکن می‌سازد. پیشنهاد می‌شود که بر اساس رابطه‌ی (۱۵)، تقریبی از شکل موج‌های غیرمستطیلی با دوره‌ی زمانی Δt در قالب پالس مستطیلی شکل فراهم شود [۳۴].

$$B_1 = \left(\frac{\int_0^{\Delta t} B_1^2(\tau) d\tau}{\Delta t} \right)^{1/2} \quad (15)$$

۶- مراجع

- [1] A. Sadet, C., Stavarache, F. Teleanu, P. Vasos, "Water hydrogen uptake in biomolecules detected via nuclear magnetic phosphorescence," *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, pp. 1-7, 2019.
- [2] W. Dou, C. E. lin, H. Ding, Y. Shen, C. Dou, L. Qian, B. Wen, B. Wu, "Chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging and its main and potential applications in pre-clinical and clinical studies," *Quant Imaging Med Surg*, vol. 9, no. 10, pp. 1747-1766, 2019.
- [3] P. V. Zijl, W. Lam, J. Xu, L. Knutsson, G. J., Stanisz, "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] J. Kim, Y. Wu, Y. Guo, H. Zheng, P.Z. Sun, "A review of optimization and quantification techniques for chemical exchange saturation transfer MRI toward sensitive in vivo imaging," *Contrast Media Mol Imaging*, vol. 10, no. 3, pp. 163-178, 2015.
- [5] E. Vinogradov, A. Sherry, R. E. Lenkinski, "CEST: from basic principles to applications, challenges and opportunities", *Journal of Magnetic Resonance*, Vol. 229, pp. 155-172, 2013.
- [6] M. Zaiss, P. Bachert, "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.

[۷] رضاییان، محمدرضا، "تعیین کنتراست CEST به روش تحلیلی در تصویربرداری مولکولی تشدید

تقریبی در میدان مغناطیسی قوی که منجر به افست فرکانسی بالا می‌شود بهترین عمل‌کرد را دارد که دقیقاً با مفروضات (بخش ۲-۲) سازگار است. از طرف دیگر کوچک بودن نسبت R_{2a}/R_{1a} که معرف بزرگ بودن T_{1a}/T_{2a} است به شرطی محقق می‌شود که زمان استراحت عرضی بزرگ و زمان استراحت طولی کوچک انتخاب شود (مطابق شکل ۳-ب و ۳-ج). در شکل (۴) بر اساس داده‌های پارامتری، مستقلاً به بررسی صحت رابطه‌ی پیشنهادی تقریبی برای نرخ تبادل (رابطه‌ی ۱۳) پرداخته شده است. در این شکل به ازای مقادیر انتخابی از نرخ تبادل (نرخ تبادل مفروضی) در محدوده‌ی مقادیر کند، از طریق دامنه‌ی بهینه‌ی محاسبه شده، نرخ تبادل تقریبی با استفاده از رابطه‌ی (۱۳) تخمین زده شده است. برازش این مشاهدات هم در قالب معادله‌ی درجه‌ی اول (خطی) و هم معادله‌ی درجه‌ی دوم گواه تطابق نسبتاً مناسب بین مقادیر مفروضی و تخمینی است.

در ادامه ضمن بحث در مورد عوامل تخریبی تاثیرگذار روی اثر CEST راه‌کارهایی برای مدل‌سازی آن‌ها در جهت استمرار و ارتقای این تحقیق ارائه شده است. از آن‌جا که در این مقاله محاسبه‌ی نرخ تبادل شیمیایی بر اساس دامنه‌ی پالس انجام شده است بنابراین هر گونه عامل ناخواسته که منجر به تغییر دامنه در کاربری‌های عملی شود، در تعیین نرخ تبادل تاثیر منفی می‌گذارد. در روند کلی و برای طیف‌های تشدید مغناطیسی برگرفته از داده‌های واقعی باید نویز ناشی از عدم پایداری میدان مغناطیسی در طول زمان، آرتیفکت‌های حرکتی و سایر موارد کاهش داده شود. الگوریتم‌های مبتنی بر پردازش تصویر ابزاری توانمند در کاهش نویز طیف تشدید مغناطیسی هستند. در یک نگرش مدل‌گرا با اجرای پروتکل بهینه‌ی تصویربرداری انتقال اشباع روی اسکنر تشدید مغناطیسی، با استفاده از مشاهدات زیاد می‌توان مدل دقیقی از نویز را ایجاد کرد. بدین ترتیب علاوه بر مدل‌سازی نویز با توجه به فراهم شدن شرایط اندازه‌گیری عملی امکان مقایسه با سایر روش‌ها نیز میسر می‌شود. نکته‌ی دیگر در نوع داده‌ی مورد استفاده در این تحقیق بوده که بر اساس مندرجات جدول (۱) از نوع دو حوض‌چه‌ای است. می‌توان این تحقیق را در شرایط سه حوض‌چه‌ای که منطبق با شرایط واقعی برگرفته از آزمایش‌های تجربی از بدن است توسعه داد. در حین انتقال اشباع به واسطه‌ی تبادل شیمیایی در بدن انسان، به طور ناخواسته مولکول‌های بزرگ و ساختارهای نیمه‌جامد نیز در تبادل شیمیایی مشارکت می‌کنند. این اثر را باید به عنوان یک اثر تداخلی در تحلیل اثر خالص CEST تلقی کرد. با دخالت دادن این اثر که منجر به تغییر تابع هدف می‌شود، تغییراتی در



- 836-847, 2006.
- [18] E. A. Randtke, M. D. Pagel, J. C. Rodriguez, "QUESPOWR MRI: QUantification of exchange as a function of saturation power on the water resonance," *Journal of magnetic resonance*, vol. 270, pp. 56-70, 2016.
- [19] M. Zaiss, G. Angelovski, E. Demetriou, M. McMahon, X. Golay, K. Scheffler, "QUEST Revisted-Fast and Accurate Quantitative CEST experiments," *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 79, no. 3, pp. 1708-1721, 2018.
- [20] E. Demetriou, M. Tachrount, M. Zaiss, X. Golay, "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.
- [21] M. Kim, A. Kujawa, M. Battiston, E. Demetriou, T. Schneider, S. Collorone, C. Tur, V. Evans. S. Okuchi, D. Atkinson, C. Gandini, X. Golay, "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.
- [22] H. Heo, Z. Han, S. Jiang, M. Schar, P. V. Zijl, J. Zhou, "Quantifying amide proton exchange rate and concentration in chemical exchange saturation transfer imaging of the human brain," *Neuroimage*, Vol. 189, pp. 202-213, 2019.
- [23] W. Dixon, J. Ren, J. Lubag, A. Ratnakar, E. Vinogradov, I. Hancu, R. Lenkinski, A. Sherry, "A concentration-independent method to measure exchange rates in PARACEST agents", *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 63, no. 3, pp. 625-632, 2010.
- [24] P. Z. Sun, Y. Wang, G. Xiao, R. Wu, "Quantitative chemical exchange saturation transfer (qCEST) MRI—RF spillover effect-corrected omega plot for simultaneous determination of labile proton fraction ration and exchange rate" *Contrast Media Mol Imaging*, vol. 9, no.4, pp. 268-275, 2014.
- [25] J. E. Meissner, S. Goerke, E. Rerich, K. D. Klika, A. Radbruch, M. E. Ladd, P. Bachert, M. Zaiss, "Quantitative pulsed CEST-MRI using omega plots," *NMR in Biomedicine*, vol. 28, no. 10, pp. 1196-1208, 2015.
- [26] P.Z. Sun, "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.
- [27] M. R. Rezaeain, G. A. Hosien-Zadeh, H. Soltanian-Zadeh, "Simultaneous optimization of power and duration of radio-frequency pulse in PARACEST MR,I" *Magnetic resonance imaging*, vol. 34, no.6, pp. 743-753, 2016.
- مغناطیسی"، پردازش علائم و داده‌ها، دوره ۱۷، ص ۷۱ تا ۸۵، تهران، ۱۳۹۹.
- [8] Y. Tang, G. Xiao, Z. Shen, C. Zhuang, Y. Xie, X. Zhang, Z. Yang, J. Guan, Y. Shen, Y. Chen, L. Lai, Y. Chen, S. Chen, Z. Dai, R. Wang, R. Wu, "Noninvasive detection of extracellular pH in human benign and malignant liver tumors using CEST MRI "frontiers in oncology, Vol .10, pp.1-10, 2020.
- [9] L. R. Lindeman, E. A. Randtke, R. A. High, K. M. Jones, C. M. Howison, M. D. Pagel, "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.
- [10] P. Z. Sun, G. Xiao, I. Y. Zhou, Y. Guo, R. Wu, "A method for accurate pH mapping with chemical 1 exchange saturation transfer (CEST) MRI", *Contrast Media Mol Imaging*, Vol. 11, no. 3, pp. 195-202, 2016.
- [11] S. Goerke, M. Zaiss, P. Bachert, "Characterization of creatine guanidium proton exchange by water-exchange (WEX) spectroscopy for absolute pH CEST imaging in vitro", *NMR Biomed*, Vol. 27, no. 5, pp 507-518, 2014.
- [12] J. Zhou, H. Y. Heo, L. Knutsson, P. V. Zijl, S. Jiang, "APT-weighted MRI: Techniques, current neuro applications, and challenging issues," *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 50, no. 2, pp. 347-364, 2019.
- [13] Y. Zheng, X. Wang," The Applicability of Amide Proton Transfer Imaging in the Nervous System: Focus on Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Neonate," *cell Mol Neurobiol*, vol. 38, no. 4, pp. 797-807, 2018.
- [14] H. Heo, Y. Zhang, D. H. Lee, X. Hong, J. Zhou, "Quantitative assessment of amide proton transfer (APT) and nuclear overhauser enhancement (NOE) imaging with extrapolated semi-solid magnetization transfer reference (EMR) signals: Application to a rat glioma model at 4.7 Tesla," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 75, no. 1, pp. 137-149, 2016.
- [15] M. Zaiss, Z. Zu, J. Xu, P. Schuenke, D. F. Gochberg, J. C. Gore, M. E. Ladd, P. Bachert, "A combined analytical solution for chemical exchange saturation transfer and semi-solid magnetization transfer," *NMR in Biomed*, vol. 28, no.2, pp. 217-230, 2015.
- [16] K. L. Desmond, G. J. Stanisiz, "Understanding quantitative pulsed CEST in the presence of MT", *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 67, no. 4, pp. 979-990, 2012.
- [17] M. McMahon, A. Gilad, j. Zhou, P. Z. Sun, P. V. Zijl, "Quantifying exchange rates in chemical exchange saturation transfer agents using the saturation time and saturation power dependencies of the magnetization transfer effect on the magnetic resonance imaging signal " *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 55, pp.



[۳۱] رضاییان، محمدرضا، "اشکارسازی اثر CEST از طریف Z تشدید مغناطیسی آغشته به نويز بر اساس مدل تحلیلی برگرفته از حل معادلات بلاخ مک‌کانل"، مهندسی پزشکی زیستی، دوره ۱۵، شماره ۱، ص ۳۱ تا ۴۰، تهران، ۱۴۰۰.

[32] D. Woessener, S. Zhang, M. E. Merritt, A. Sherry, "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.

[33] S. H. Shin, M. F. Wendland, B. Zhang, A., Tran, A. Tang, M. H. Vandsburger, "Noninvasive imaging of renal urea handling by CEST-MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 83, no. 3, pp. 1034-1044, 2019.

[34] B. Schmitt, M. Zaiß, J. Zhou, P. Bachert, "Optimization of pulse train presaturation for CEST imaging in clinical scanners", *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 65, no. 6, pp. 1620-1629, 2011.

[۲۸] رضاییان، محمدرضا، "تعیین همزمان نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست پارامگنتیک در تصویربرداری به روش تشدید مغناطیسی با استفاده از عرض پالس الکترومغناطیسی"، ماشین بینایی و پردازش تصویر، دوره ۸، شماره ۴، ص ۱ تا ۱۱، تهران، ۱۴۰۰.

[29] T. Jin, S. Kim, "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.

[30] Y. Tang, G., Xiao, Z. Shen, C. Zhuang, Y. Xie, X. Zhang, Z. Yang, J. Guan, Y. Shen, Y. Chen, L. Lai, R. Wu, "Noninvasive detection of extracellular pH in human benign and malignant liver tumors using CEST MRI ", *frontiers in oncology*, Vol .10, pp.1-10, 2020.