



تعیین کنتراست CEST به روش تحلیلی در تصویربرداری مولکولی تشدید مغناطیسی

محمد رضا رضاییان

گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی همدان، همدان، ایران

چکیده

تصویربرداری مولکولی به روش تشدید مغناطیسی با ردیابی عامل‌های کنتراست، امکان تشخیص زود هنگام بیماری‌ها به شیوه‌ای غیرتهاجمی را فراهم کرده است. در همین اواخر با طراحی رشته پالس تصویربرداری مناسب بر روی پویاگر تشدید مغناطیسی، امکان اندازه‌گیری میزان تبادل شیمیایی بین عامل کنتراست و آب که به پدیده انتقال اشباع به واسطه تبادل شیمیایی (CEST) مشهور است، امکان پذیر شده است. اثر CEST منجر به کاهش تعداد هیدروژن‌های آب و پایین آمدن شدت روشنایی تصویر تشدید مغناطیسی می‌شود؛ لذا به این اثر کنتراست منفی CEST هم گفته می‌شود. وجود رابطه‌ای تحلیلی بین نرخ تبادل شیمیایی و شاخص‌های بالینی (دما، مصرف گلوکز، pH و موارد دیگر)، علاقه‌مندی به اندازه‌گیری و کمی‌سازی کنتراست CEST را افزایش داده است. این پژوهش یک فرمول ریاضی بسته دقیق از کنتراست CEST در حالت‌های گذرا و دائمی ارائه می‌دهد. در این مطالعه با شناسایی عوامل تخریبی مزاحم، مانند انتقال مغناطیس شوندگی توسط ماکرومولکول‌ها (MT) و اثر اشباع مستقیم آب، کنتراست CEST در مدل‌های دو و سه‌حوضچه‌ای با استفاده از داده‌های پارامتری برگرفته از بافت بدن و داده‌های ناشی از مشاهدات تجربی، مدل‌سازی می‌شود. تطابق کنتراست CEST پیشنهادی با روش اندازه‌گیری غیرمتقارن که مورد استناد بسیاری از پژوهش‌گران است، برای عامل‌های کنتراست پارامگنتیک در یک مدل سه‌حوضچه‌ای بررسی شده است. میزان خطای نسبی برازش به‌طور متوسط بر روی سه دسته داده تجربی از چهار درصد کمتر بود؛ علاوه بر آن سازگاری مقبولی بین کنتراست CEST پیشنهادی با یک فرمول تجربی بر اساس داده‌های مبتنی بر عامل‌های دیامگنتیک در مدل دو حوضچه‌ای هم دیده می‌شود. با دستیابی به این رابطه تحلیلی از کنتراست CEST، امکان بهینه‌سازی و درک نحوه وابستگی آن به پارامترهای اثرگذاری مانند میزان غلظت عامل کنتراست، نرخ تبادل شیمیایی و ویژگی‌های پالس الکترومغناطیسی (مانند دامنه و عرض پالس در پالس‌های مستطیلی) فراهم می‌شود.

واژگان کلیدی: انتقال اشباع و مغناطیس شوندگی، حل عددی، طیف Z ، کنتراست CEST، معادلات بلاخ مک کانل.

Analytical determination of the chemical exchange saturation transfer (CEST) contrast in molecular magnetic resonance imaging

Mohammad Reza Rezaeian

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

Abstract

Magnetic resonance based on molecular imaging allows tracing contrast agents thereby facilitating early diagnosis of diseases in a non-invasive fashion that enhances the soft tissue with high spatial resolution. Recently, the exchange of protons between the contrast agent and water, known as the chemical exchange

* Corresponding author

* نویسنده عهده‌دار مکاتبات

سال ۱۳۹۹ شماره ۳ پیاپی ۴۵

• تاریخ ارسال مقاله: ۱۳۹۸/۰۱/۲۱ • تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۰۲ • تاریخ انتشار: ۱۳۹۹/۰۹/۱۵ • نوع مطالعه: پژوهشی

فصل ۳



saturation transfer (CEST) effect, has been measured by applying a suitable pulse sequence to the magnetic resonance imaging (MRI) scanner. CEST MRI is increasingly used to probe mobile proteins and microenvironment properties, and shows great promise for tumor and stroke diagnosis. This effect leads to a reduction in magnetic moments of water causing a corresponding decrease in the gray scale intensity of the image, providing a negative contrast in the CEST image. The CEST effect is complex, and it depends on the CEST agent concentration, exchange rates, the characteristic of the magnetization transfer (MT), and the relaxation properties of the tissue. The CEST contrast is different from the inherent MT of macromolecule bounded protons which evidently occurs as a dipole-dipole interaction between water and macromolecular components. Recently it was shown that CEST agents can be strongly affected by the MT and direct saturation effects, so corrections are needed to derive accurate estimates of CEST contrast. Specifically, the existence of an analytical relation between the chemical exchange rate and physiological parameters such as the core temperature, glucose level, and PH has generated more interest in quantification of the CEST contrast. The most important model was obtained by analyzing water saturation spectrum named magnetization transfer ratio spectrum that was quantified by solving Bloch equations. This paper provides an analytical closed-formula of CEST contrast under steady state and transient conditions based on the eigenspace solution of the Bloch-McConnell equations for both of the MT and CEST effects as well as their interactions. In this paper, the CEST contrast has been modeled in two- and three-pool systems using measured (experimental- real data) and fitted data similar to the muscle tissue by considering interfering factors. The resulting error was characterized by an average of relative sum-square between three experimental data and fitted CEST contrast based on the proposed formulation lower than 4 percent. For further validation, these formulations were compared to the empirical formulation of the CEST effect based on a diamagnetic contrast agent introduced in the two-pool system. Using the proposed analytical expression for the CEST contrast, we optimized critical parameters such as concentration contrast agent, chemical exchange rate and characteristics of the electromagnetic radio frequency pulse via amplitude and pulse width in the rectangular pulse.

Keywords: Chemical exchange saturation transfer, Bloch-McConnell equations, Magnetization transfer, Numerical solution, Z-spectra modeling.

غیرمستقیم پروتون‌های حوضچه عامل کنتراست به‌وسیله مشاهده تغییرات در حوضچه آب میسر می‌شود [1-3]. در طی اعمال پالس الکترومغناطیسی اشباع‌کننده بخشی از هیدروژن‌های اشباع‌شده آب به سمت محیط یا حوضچه عامل کنتراست می‌روند که به جای آنها هیدروژن‌های اشباع‌نشده از حوضچه عامل کنتراست به سوی حوضچه آب نقل مکان می‌کند [1]. در طی این تبادل از تعداد هیدروژن‌های اشباع‌شده آب کاسته می‌شود. این میزان کاهش مبین اثر عامل کنتراست است؛ چون تعداد هیدروژن‌های اشباع‌شده کاسته‌شده در حوضچه آب، به‌طورکامل برابر با هیدروژن‌های عامل کنتراست است، که به‌صورت جزء کوچکی در سیگنال پروتون آب اثر خود را نمایان می‌کند [1-2]. پس از تقویت این سیگنال، می‌توان یک تصویربرداری غیرمستقیم از عامل کنتراست (با غلظت کم در مقابل هیدروژن‌های آب بدن) از روی سیگنال حوضچه آب انجام داد [1-2]. انتقال اشباع در بافت‌های زنده اغلب در سه حالت مختلف دیده می‌شود که اغلب تفکیک آنها از همدیگر موضوع ساده‌ای نیست [1-2].

انتقال مغناطیس شونده‌گی ماکرومولکول‌ها (MT)¹ قدیمی‌ترین و شناخته‌ترین روش تصویربرداری برمبنای

۱- مقدمه

سابقه به‌کارگیری عامل‌های کنتراست در تصویربرداری پزشکی که بیش‌تر در جهت ارتقای کیفیت تصویر پیشنهاد شده بودند، به تصویربرداری فلوروسکوپی بر می‌گردد. در تصویربرداری به روش تشدید مغناطیسی، عوامل کنتراست با نشانه‌گذاری مغناطیسی سلول‌ها، حرکت سلول‌ها در داخل بافت را دنبال می‌کنند. بر این اساس سلول‌هایی که به‌طورمستقیم قابل رؤیت نیستند از طریق نشانه‌گذاری عوامل کنتراست، که می‌تواند داخلی و یا خارجی باشند، ردیابی می‌شوند. عوامل کنتراست زمان استراحت بافت‌ها و یا چگالی شدت پروتون را تغییر می‌دهند و متعاقب آن پوشش‌گر تشدید مغناطیسی با به تصویرکشاندن این تغییرات، سلول‌های هدف را شناسایی می‌کند. یکی از روش‌های نشانه‌گذاری سلول‌های هدف در روش تشدید مغناطیسی فراهم‌کردن امکان تبادل شیمیایی بین سلول هدف و هیدروژن‌های آب است [1-2]. تبادل شیمیایی از طریق اعمال پالس اشباع‌کننده الکترومغناطیسی صورت می‌گیرد که نوع، مشخصات و فرکانس آن از اهمیت زیادی برخوردار است [2-3]. تبادل شیمیایی در اثر اعمال پالس اشباع‌کننده را انتقال اشباع می‌گویند [1]. با برقراری تبادل شیمیایی بین حوضچه آب و حوضچه عامل کنتراست، امکان اندازه‌گیری

¹ Magnetization transfer

MT، NOE و اثر اشباع مستقیم آب (که در ادامه معرفی می شود) به عنوان عوامل تداخلی و مزاحم در ارزیابی اثر CEST محسوب می شوند [6]. در بین این عوامل مزاحم، NOE سهم بسیار اندکی دارد؛ لذا در این مقاله مورد توجه قرار نمی گیرد [6].

اطلاق کنتراست به اثر CEST از آن روی صورت می گیرد که این اثر منجر به کاهش هیدروژن های آب و متعاقب آن تاریکی تصویر می شود، لذا به آن کنتراست منفی نیز گفته می شود. یکی از مهم ترین روش ها برای استخراج و تبیین کنتراست CEST در قالب یک رابطه تحلیلی ریاضی، طیف Z است [1-3,6]. در تصویربرداری مولکولی میزان اشباع شدگی اجزای مختلف به عنوان یک تابع از فرکانس های لارمور از خودشان (هر کدام از اجزاء) توسط طیف Z بیان می شود. به عبارت بهتر طیف Z میزان هیدروژن را در فرکانس های مختلف پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده اعمالی را اندازه گیری می کند. به طور عمومی فرکانس آب را به عنوان مرجع در نظر می گیرند و فرکانس سایر اجزای تحت عنوان آفست (اختلاف) فرکانسی سنجیده می شود. در مطالعات بر روی بافت انسان طیف Z به خوبی اثرات اشباع مستقیم پروتون های آب، CEST، NOE و MT را نشان می دهد [3]. طیف Z حاصل از این عامل کنتراست به دلیل غلظت خیلی کم در مقایسه با هیدروژن های آب در بدن، منجر به اثر خیلی کوچک و با دامنه ضعیف در فرکانس های مثبت طیف Z خواهد شد؛ در حالی که در طیف Z یک پیک منفی قوی ناشی از اشباع مستقیم پروتون های آب در فرکانس مرکزی صفر پی پی ام^۲ به وقوع می پیوندد. اگر فرکانس رزونانس عامل کنتراست، خیلی نزدیک به فرکانس رزونانس آب باشد، جداپذیری و تشخیص آن مشکل خواهد بود. از این جهت اثر اشباع مستقیم آب به عنوان یکی از عوامل تخریبی محسوب می شود [1-2,6].

یکی از ویژگی های مفید عامل های پارامگنتیک برخورداری از فرکانس رزونانس بالاست؛ این در حالی است که فرکانس رزونانس عامل های دیامگنتیک به فرکانس رزونانس مرکزی آب بسیار نزدیک است. این موضوع منجر به افزایش اثر تخریبی ناشی از اشباع مستقیم پروتون های آب بر روی اثر جزیی CEST می شود. چون همواره این امکان وجود دارد که با اعمال پالس اشباع کننده در فرکانس لارمور عامل CEST، هیدروژن های آب به جای هیدروژن های عامل کنتراست اشباع شوند.

انتقال اشباع است که به سرعت کاربری بالینی پیدا کرد [2]. MT به طور عمومی در ساختارهای نیمه جامد و ماکرومولکولها با زمان استراحت عرضی (T_2) کوچک (مانند نیمه جامد و ماکرومولکولها) به همراه آب، از طریق سازوکار تبادل شیمیایی و یا استراحت متقابل مشاهده می شود. پهنای باند فرکانسی این اثر در حدود چند کیلو هرتز است [4-5]. MT به طور عمومی به صورت یک طیف پهن در کل گستره فرکانسی دیده می شود و نسبت به فرکانس صفر (فرکانس رزونانس آب) به طور تقریبی متقارن است (میزان عدم تقارن بسیار کم است) [2].

دومین حالت از انتقال اشباع که موضوع مورد مطالعه در این مقاله است، تبادل شیمیایی (CEST^۱) نامیده می شود. CEST در ساختارهایی با T_2 بزرگ (مانند ساختارهای متحرک همچون زنجیره های پروتینی و پپتیدها) به واسطه سازوکار تبادل شیمیایی با نرخ آهسته با آب مشاهده می شود. این بخش به دلیل کاربری عملی به خصوص در تشخیص زودهنگام بیماری ها (سرطان)، کنترل رشد تومورها و مسایل پژوهشی در زمینه سلول های بنیادی بسیار جذاب است. به طور عمومی عامل های کنتراست CEST شامل گروه های آمید، آمین و یا هیدروکسیل هستند که در همین اواخر عامل های کنتراست آزمایشگاهی پارامگنتیکی نیز طراحی شده اند که از نرخ تبادل شیمیایی بالایی برخوردارند. نرخ تبادل برای آمیدها در محدوده بر ثانیه (s^{-1}) و برای پروتون های هیدروکسیل در حدود $10000 s^{-1}$ است که تابعی از دما، pH و خصوصیات بافری محلول است [6]. نخستین روش عملی تصویربرداری از انسان مبتنی بر اثر CEST به بررسی تبادل و جابه جایی پروتون های آمید و پپتیدها پرداخت که از قضا به دلیل تشخیص گرفتگی عروق مغزی (استروک) بسیار پراقبال بود. وابستگی شدید بین pH و پروتون های تبدالی NH منتج به تخمین رابطه ای برای اندازه گیری pH بر اساس رابطه $9.4 + \log[APT/5.93]$ شد [2].

مورد سوم از روش های انتقال اشباع، اثر هسته ای آورهازر (NOE^۲) است. NOE به لحاظ عملکرد در مقابل سایر روش ها از اهمیت کمتری برخوردار است. NOE در ساختارهایی با T_2 های بزرگ با آب از طریق سازوکار استراحت متقابل و یا انتقال تبادل تاخیری دیده می شود. تفاوت مهم این روش با CEST در نوع سازوکار انتقال اشباع است [6].

¹ Chemical exchange saturation transfer

² Nuclear overhauser

³ Part per million

شکل (۱) طیف Z را در بافت مغز موش به ازای پالس‌های الکترومغناطیسی مستطیلی اشباع‌کننده با دامنه و عرض مختلف نشان می‌دهد [6]. مطابق شکل (۱) می‌توان نتیجه گرفت که مقدار دامنه و عرض پالس الکترومغناطیسی اشباع‌کننده، نقش تعیین‌کننده‌ای در پدیدارشدن دامنه‌های کوچک منفی در طیف Z دارند [6-9]. بدین ترتیب وقتی که عرض پالس چهار ثانیه و دامنه حدود یک میکروتسلا ($f = \gamma B_0$ ($\gamma = 42.58 \text{ MHz/Tesla}$)) انتخاب شود، امکان مشاهده پیک‌های منفی کوچک میسر می‌شود درحالی که در سایر موارد (برخلاف این که سایر مقادیر فیزیکی ثابت هستند) پیک‌های منفی علامت‌گذاری که مبین اثرات عوامل مختلف کنتراست، است، دیگر به وضوح دیده نمی‌شود؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که پالس الکترومغناطیسی بهینه (دارای عرض پالس و دامنه بهینه) منجر به ارتقای کنتراست CEST خواهد شد. براین اساس پالس الکترومغناطیسی در یک پویاگر تشدید مغناطیسی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین ابزارهای کنترلی در جهت تنظیم و ارتقای کنتراست CEST محسوب می‌شود. الگوریتم با استخراج کنتراست CEST بر حسب پارامترهای پالس الکترومغناطیسی، امکان بهینه‌سازی و تعیین پارامترهای بهینه پالس را ممکن می‌سازد. با وجود یک توصیف تحلیلی در قالب یک فرمول بسته می‌توان علاوه بر تعیین پارامترهای مؤثر و ارزیابی تأثیرگذاری آنها، کنتراست CEST را با بهینه‌سازی آنها، ارتقا داد. با توجه به این که کلیه مقادیر دخیل در استخراج و تعریف کنتراست CEST مقادیر فیزیکی دارند، بنابراین می‌توان با استفاده از روش‌های مبتنی بر گرادیان و محدب‌سازی، بهینه‌سازی را انجام داد [8-12]. برای این منظور بایستی پاسخ کامل اثر CEST مشتمل بر پاسخ گذرا، جهت تعیین عرض پالس بهینه و پاسخ دایمی را، برای محاسبه دامنه بهینه محاسبه کرد.

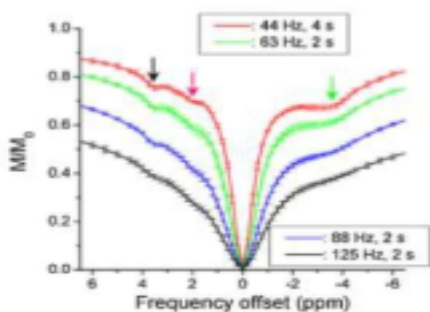
تاکنون مطالعات مختلفی برای اندازه‌گیری کنتراست CEST به‌شکلی خاص و متمایز از عوامل تخریبی صورت گرفته، که هر کدام مزایا و معایبی داشته‌اند [1-3,6]. یکی از پراقبال‌ترین این روش‌ها که بسیار پر استناد بوده و در مطالعات تجربی مختلف کارآیی خود را با دقت خوبی نشان داده، اندازه‌گیری به روش غیر متقارن ($CEST_{asym}$)¹ است [1-8]. در این تعریف اندازه‌گیری طیف Z دو مرتبه یک‌بار در جهت افزایش فرکانس رزونانس و بار دیگر در جهت کاهش فرکانس رزونانس انجام می‌گیرد. اختلاف دو طیف Z مبین

¹ Magnetization transfer ratio (asymmetry)

کنتراست CEST است. دلیل این ایده آن است که کنتراست CEST بر خلاف اثر اشباع مستقیم و اثر MT متقارن نیست و فقط در فرکانس‌های مثبت رخ می‌دهد [1-2,6]. در این روش فرض بر این است که کلیه عوامل تخریبی به‌صورت متقارن هستند که در حالت کلی چندان ناصحیح نیست، چون اثر MT عدم تقارن بسیار کمی دارد [2]؛ ولی اشکال مهم‌تر $CEST_{asym}$ عدم دسترسی به یک فرمول بسته است که کار را برای بهینه‌سازی و تبیین نقش پارامترهای دخیل در کنتراست CEST به روش تحلیلی دشوار می‌کند. در این مقاله $CEST_{asym}$ به‌عنوان معیاری مناسب جهت اطمینان و ارزیابی از صحت رابطه پیشنهادی (کنتراست CEST) مورد استفاده قرار می‌گیرد.

علاوه بر $CEST_{asym}$ ، یک تعریف تجربی از کنتراست CEST ($CEST_{emp}$) در قالب یک فرمول بسته تحلیلی نیز مطرح است که تنها برای داده‌های دیامگنتیک معتبر است، و امکان مطالعه عامل‌های سریع پارامگنتیک را فراهم نمی‌کند [9]. با این اوصاف در این مقاله جهت اطمینان مضاعف از صحت رابطه پیشنهادی، علاوه بر داده‌های پارامگنتیک، داده‌های دیامگنتیک هم مورد مقایسه و بررسی قرار می‌گیرد.

در ادامه این مقاله ابتدا روابط مبین کنتراست CEST یعنی $CEST_{asym}$ ، $CEST_{emp}$ و روش پیشنهادی ارایه می‌شوند. پس از معرفی دو دسته داده پارامتری و واقعی، به ارایه نتایج شبیه‌سازی‌ها پرداخته می‌شود. در انتها ضمن نتیجه‌گیری و بحث، پیشنهادهایی جهت ادامه پژوهش مطرح می‌شود.



(شکل-۱): طیف Z یک موش در دامنه و عرض پالس‌های الکترومغناطیسی مختلف [6].

(Figure-1): Z-spectra of rat in various (Radio frequency) RF powers and durations.

۲-۲- کنتراست تجربی ($CEST_{emp}$)

این کنتراست بر اساس مشاهدات تجربی و آزمایشگاهی از نمونه‌های واقعی مرتبط با عامل‌های دیامگنتیک، حاصل شده است. از آنجا که عامل‌های دیامگنتیک سرعت تبادل پایینی دارند؛ لذا این کنتراست فاقد بخش گذراست و به صورت حالت دائمی مطرح می‌شود. رابطه (۲) طیف پاسخ دائمی کنتراست CEST را در قالب یک فرمول ریاضی بسته برای پالس مستطیلی با دامنه ثابت در یک مدل دو حوضچه‌ای ارائه می‌کند [6,9]:

$$CEST_{emp}(\omega) = \frac{f_b k_b}{R_{1a} + f_b k_b} \cdot \alpha(\omega) \cdot (1 - \sigma(\omega)) \quad (2)$$

در این تعریف علاوه بر نرخ تبادل (k_b)، غلظت عامل کنتراست (f_b)، زمان استراحت طولی حوضچه آب (R_{1a})، از ضرایب α و σ که به ترتیب معرف بازدهی نشانه‌گذاری و میزان اثر اشباع مستقیم آب است، استفاده شده است [6,9-10].

زمانی که پالس‌های الکترومغناطیسی با دامنه ضعیف مورد استفاده قرار می‌گیرند، احتمال اشباع مستقیم آب که به وسیله ضریب σ سنجیده می‌شود، کاهش می‌یابد ($\sigma \rightarrow 0$). بنابراین رابطه (۲)، مطابق رابطه (۳) و به صورت ساده‌تر بازنویسی می‌شود [9]. درحقیقت در این حالت به علت ضعیف بودن دامنه پالس الکترومغناطیسی اعمالی شرایط برای اشباع پروتون‌های آب که عوامل مزاحم هستند، ایجاد نمی‌شود. گرچه این موضوع یک حسن محسوب می‌شود، ولی به دلیل اینکه فقط امکان اشباع تعداد ناچیزی از پروتون‌های عامل CEST حاصل می‌شود، چندان بازدهی ندارد:

$$CEST_{emp}^{Lowpower}(\omega) = \frac{f_b k_b}{R_{1a} + f_b k_b} \cdot \alpha(\omega) \quad (3)$$

این در حالی است که با استفاده از پالس‌های الکترومغناطیسی قوی احتمال انجام موفقیت‌آمیز نشانه‌گذاری و تبادل افزایش می‌یابد ($\alpha \rightarrow 1$). بنابراین کنتراست CEST در پالس‌های قوی بر اساس رابطه (۴) بیان می‌شود [9]:

$$CEST_{emp}^{Highpower}(\omega) = \frac{f_b k_b}{R_{1a} + f_b k_b} (1 - \sigma(\omega)) \quad (4)$$

۲- کنتراست CEST (مروری بر دستاوردهای قبلی)

شناسایی خیلی از ویژگی‌های بالینی بافت‌ها مانند pH، دما، متابولیسم، مصرف گلوکز و مواردی از این دست به شیوه‌ای غیرتهاجمی، از طریق اندازه‌گیری نرخ تبادل شیمیایی و میزان انتقال اشباع ممکن شده است. در این قسمت برخی از راه‌کارهای معتبر، برگرفته از مراجع مهم جهت معرفی و اندازه‌گیری میزان انتقال اشباع یا همان اثر (کنتراست) CEST مطرح می‌شود. این تعاریف برای ارزیابی و مقایسه با روش پیشنهادی مورد استناد قرار می‌گیرند.

۲-۱- کنتراست غیر متقارن ($CEST_{asym}$)

در این روش پاسخ زمانی طیف کنتراست CEST از اختلاف پاسخ‌های زمانی دو طیف Z در جهت‌های مختلف فرکانسی مطابق با رابطه (۱) تعیین می‌شود [1-8]:

$$CEST_{asym}(\omega, t) = Z(-\omega, t) - Z(\omega, t) \quad (1)$$

چون فرکانس رزونانس عامل‌های CEST فقط در فرکانس‌های مثبت رخ می‌دهد، بنابراین در فرکانس‌های منفی طیف Z ، به طور قطعی اثر CEST وجود ندارد. ادعا می‌شود که رابطه تفاضلی (۱) مبین اثر خالص کنتراست CEST است؛ چون آن دسته عوامل که از طیف به‌نسبه متقارنی برخوردارند، حذف و یا نقششان بسیار کم‌رنگ خواهد شد. پدیده‌های اشباع مستقیم آب و MT در طیف Z به صورت به‌طور تقریبی متقارن ظاهر می‌شوند، بنابراین اثر آنها مطابق رابطه تفاضلی (۱) حذف می‌شود. بر اساس رابطه (۱)، کنتراست CEST از طریق محاسبه طیف Z تعیین می‌شود.

از این روش پراستناد (مطابق مراجع و مقالات معتبر) به علت دارا بودن خطای نسبی مقبول (بر اساس داده‌های واقعی اندازه‌گیری شده در این مقاله) به‌عنوان روش مرجع برای ارزیابی استفاده می‌شود [1-8]. محاسن عمده این روش علاوه بر سازگاری با عامل‌های پارامگنتیک و دیامگنتیک، قابلیت تعمیم‌دهی و گسترش در مطالعات پیچیده واقعی منطبق با بافت زنده بدن است [6]. با توجه به فقدان یک رابطه ریاضی تحلیلی (در یک قالب بسته- $Z(-\omega, t)$)، بر اساس یک رویکرد مبتنی بر محاسبات عددی امکان بهینه‌سازی میسر می‌شود.

با اعمال پالس قوی، امکان اشباع کامل با بیشینه بازدهی فراهم می‌شود؛ این در حالی است که اثر مخرب اشباع مستقیم نیز به صورت پرننگ اثر خود را نمایان می‌کند. به عبارت بهتر افزایش بیش از حد دامنه پالس الکترومغناطیسی گرچه امکان بیشینه بازدهی اشباع را فراهم می‌کند، ولی به همان اندازه اثر تخریبی اشباع مستقیم آب را افزایش می‌دهد. برای کاهش اثر تخریبی اشباع مستقیم آب نیاز به کاهش دامنه پالس است که این موضوع از میزان اشباع شدن می‌کاهد. بر این اساس می‌توان ادعا کرد که با وجود یک دامنه بهینه، علاوه بر بیشینه نشانه‌گذاری، کمترین اثر اشباع مستقیم آب حاصل می‌شود. با وجود این توصیف تحلیلی از کنتراست CEST که مبین پاسخ حالت دایمی است، راه برای تعیین دامنه بهینه با مشتق‌گیری از رابطه (۴) متناظر با بیشینه اثر CEST حاصل می‌شود [9-10]. سان رابطه (۲) را که در حالت دوحوضه‌ای بیان شده با تقریبات محتمل به حالت‌های چندحوضه‌ای گسترش و تعمیم داد [6]. عدم ارایه پاسخ گذرا که برای عامل‌های پارامگنتیک از اهمیت زیادی برخوردار است، امکان تعیین عرض پالس بهینه را ممکن نمی‌سازد؛ بنابراین عمده ایراد این روش برخلاف ارایه یک رابطه تحلیلی بسته قابل تعمیم، عدم سازگاری با عامل‌های کنتراست پرکاربرد پارامگنتیک است.

۳- روش پیشنهادی برای محاسبه کنتراست CEST

روش پیشنهادی پاسخ کامل زمانی، گذرا و دائمی از کنتراست CEST در شرایطی سازگار با عامل‌های کنتراست دیامگنتیک و پارامگنتیک در قالب یک رابطه تحلیلی قابل تعمیم ارایه می‌کند. در این روش طیف Z یک‌بار بدون عامل کنتراست و بار دیگر در حضور آن، اندازه‌گیری می‌شود. از آنجا که امکان حذف اثر آب و ماکرومولکول‌های بدن در یک مطالعه واقعی وجود ندارد، لذا بایستی عامل کنتراست CEST خارجی مورد استفاده قرار گیرد؛ چون امکان حذف اثر آن با قطع تزریق میسر است. این دیدگاه را می‌توان شبیه رویکرد اصل جمع آثار تعبیر کرد. بدین ترتیب که کنتراست CEST پیشنهادی از اختلاف طیف Z مرجع پیشنهادی $(Z(\omega)|_{CEST_{agent}=0})$ از طیف کلی $(Z(\omega, t))$ کامل-شامل همه عوامل حاصل می‌شود. طیف Z مرجع پیشنهادی مبین طیف Z در شرایطی است که تصور می‌شود هیچ‌گونه عامل تبدیلی کنتراست CEST وجود ندارد؛ بنابراین مطابق

رابطه پیشنهادی (۵) کنتراست CEST خالصی که از دو عامل اصلی مزاحم یعنی اثر اشباع مستقیم آب و اثر MT به‌طور دقیق قابل افتراق است، تبیین می‌شود. علت جابه‌جا نوشتن طیف کلی و طیف Z مرجع پیشنهادی در رابطه (۵)، بیان مثبت از اثر CEST است (با توجه به وجود پیک منفی در طیف Z است):

$$CEST_{proposed}(\omega, t) = Z(\omega, t)|_{CEST_{agent}=0} - Z(\omega, t) \quad (5)$$

برای دست‌یابی به یک توصیف تحلیلی، بایستی طیف Z در هر دو حالت، در قالب فرمول بسته ریاضی توصیف شود که در بخش بعدی به این موضوع اشاره و بعد از آن و استخراج رابطه تحلیلی پیشنهادی دقت آن با تعاریف $CEST_{emp}$ و $CEST_{asym}$ به ترتیب بر اساس داده‌های پارامتری دیامگنتیک و پارامگنتیک مقایسه می‌شود.

۱-۳- پاسخ تحلیلی گذرای طیف Z

عامل‌های کنتراست با تشکیل پیوندهای شیمیایی با اسپین‌های آب، پس از اعمال پالس الکترومغناطیسی اشباع‌کننده، فرکانس‌های رزونانس (لارمور) متفاوتی ایجاد خواهند کرد [6, 2-1]. با تغییر فرکانس پالس الکترومغناطیسی، به‌ازای هر فرکانس لارمور مربوط به اجزای مختلف موجود (خواه داخلی خواه خارجی)، پیک‌های مختلفی در طیف دانسیته ایجاد می‌شود. طیف Z مبین نسبت دامنه هیدروژن پروتون‌های آب بعد از اعمال پالس الکترومغناطیسی $(M_{Z,sat})$ به مؤلفه Z هیدروژن پروتون‌های آب قبل از اعمال پالس الکترومغناطیسی (M_0) است [8-1]. از آنجا که بخش عمده بدن را آب در بر می‌گیرد، لذا این طیف برای آب که از آن به‌عنوان اثر اشباع مستقیم یاد می‌شود، به‌خوبی قابل اندازه‌گیری است؛ این در حالی است که برای عامل‌های کنتراست به‌دلیل دانسیته کم، پیک ضعیفی در طیف Z ایجاد می‌شود؛ بنابراین به‌دلیل وجود پیوندهای شیمیایی بین عوامل کنتراست و آب، که منجر به تبادل هیدروژن‌های آب با این عوامل کنتراست می‌شود، امکان تشخیص غیر مستقیم آنها از روی طیف Z آب فراهم می‌شود [6, 2-1]. بدین ترتیب که در فرکانس لارمور هر عامل کنتراست به‌علت تبادل شیمیایی، دانسیته هیدروژن‌های آب کاسته می‌شود که اثر خود را به‌صورت پیک منفی نشان خواهد داد [8-1]. جداسازی این پیک منفی که بیان‌گر اثر و کنتراست CEST است از پیک ناشی از اثر اشباع مستقیم آب، برای عامل‌های کنتراست با فرکانس

یک رابطه جمع‌پذیر بر حسب طیف نرخ استراحت طولی مؤثر ناشی از حوضچه آب و حوضچه عامل CEST حاصل می‌شود [6]. زایس و همکارانش به صورت نظری طیف نرخ برآیند استراحت طولی در یک مدل سه حوضچه‌ای را با احتساب اثر MT از طریق رابطه (۸) محاسبه کردند [19]:

$$R_{1\rho-3pool}(\omega) = R_{eff}(\omega) + \frac{R^b(\omega)}{1+f_c} + R^c(\omega) \quad (8)$$

R_{eff} طیف نرخ استراحت پروتون‌های آب و R_{ex} طیف نرخ استراحت عامل‌های کنتراست تبادل حوضچه‌های b (عامل CEST) و c (ماکرومولکول‌ها-اثر MT) در دستگاه مختصات دوار است [6]. زایس ادعا کرد تحت تأثیر حوضچه MT ، نرخ استراحت طولی حوضچه آب یعنی R_{1amt} مطابق رابطه (۹) تغییر می‌کند [19]؛ در صورتی که غلظت عامل کنتراست ناشی از اثر MT (f_c) کم باشد (و یا به بیان بهتر $f_c \rightarrow 0$) در این صورت R_{1amt} و $R_{1\rho-3pool}$ به ترتیب با R_{1a} و $R_{1\rho-2pool}$ برابر خواهند شد:

$$R_{1amt} = \frac{1}{2}(k_{ac} + k_{ca} + R_{1a} + R_{1c}) - \sqrt{(k_{ac} + k_{ca} + R_{1a} + R_{1c})^2 - 4(k_{ca}R_{1a} + k_{ac}R_{1c} + R_{1a}R_{1c})} \quad (9)$$

$$\approx \frac{R_{1a} + f_c R_{1c}}{1 + f_c}$$

۲-۳- پاسخ تحلیلی کامل کنتراست CEST

مطابق رابطه (۵) برای محاسبه کنتراست CEST به طیف Z درحالی‌که عامل CEST وجود ندارد یعنی $Z(\omega, t)|_{CEST_{agent}=0} = 0$ نیاز است. حذف اثر عامل CEST معادل صفر انگاشتن نرخ استراحت عامل‌های کنتراست CEST است؛ لذا:

$$Z(\omega, t)|_{CEST_{agent}=0} = Z(\omega, t)|_{R_{ex}^b=0} \quad (10)$$

برای محاسبه $Z(\omega, t)|_{R_{ex}^b=0}$ نیاز به محاسبه

$$R_{1\rho}(\omega)|_{R_{ex}^b=0}$$

مطابق رابطه (۸) است. پس:

لارمور نزدیک به فرکانس اشباع آب بسیار مشکل است. امروزه این خصیصه که در عامل‌های دیامگنتیک وجود دارد با طراحی عامل‌های کنتراست پارامگنتیک تا حدودی مرتفع شده است.

در هر حال استفاده از هرگونه عامل کنتراست، منجر به اثر قابل رؤیتی در طیف Z خواهد شد؛ لذا توصیف تحلیلی آن امکان دست‌یابی به یک فرمول ریاضی برای این اثرات را مهیا می‌کند. مؤلفه Z هیدروژن سیگنال تشدید مغناطیسی از معادلات بلاخ^۱ و نوع تعمیم‌یافته آن بلاخ-مک‌کانل^۲ حاصل می‌شود [13-18].

معادلات بلاخ-مک‌کانل به‌عنوان ابزار مناسب برای توصیف تحلیلی و مدل‌سازی پاسخ زمانی طیف Z به‌کار گرفته می‌شوند. این معادلات در ساده‌ترین حالت برای مدل‌های دوحوضچه‌ای با خواص شیمیایی متفاوت مطرح و سپس به مدل‌های چندحوضچه‌ای تعمیم‌دهی شدند [13-18]. در این مقاله با استفاده از داده واقعی دقت پاسخ دایمی طیف $CEST_{asym}$ بر اساس روش غیر متقارن یعنی $CEST_{asym}$ بر مبنای حل برداری معادلات بلاخ-مک‌کانل محاسبه و در شرایط مختلف ارزیابی و نمایش داده می‌شود. معادلات بلاخ-مک‌کانل در حالت کلی یک ساختار برداری دارند که در هنگام اعمال پالس الکترومغناطیسی مستطیلی شکل خارج رزونانس (با رعایت شرایطی محتمل)، در قالب یک بیان اسکالر از یک تابع اکسپونانسیل نزولی با ثابت زمانی $R_{1\rho}(\omega)$ مطابق رابطه (۶) توصیف می‌شوند [6]:

$$Z(\omega, t) = (P_{zeff} P_z - Z_i - Z^{ss}(\omega))e^{-R_{1\rho}(\omega)t} + Z^{ss}(\omega) \quad (6)$$

در رابطه (۶)، Z_i معرف مقدار اولیه هیدروژن نرمالیزه‌شده (که عموماً یک در نظر گرفته می‌شود) و Z^{ss} پاسخ طیف حالت دائمی (مقدار نهایی) است، که در قالب رابطه (۷) تعیین می‌شود:

$$Z^{ss}(\omega) = P_z \frac{\cos \theta \cdot R_{1a}}{R_{1\rho}(\omega)} \quad (7)$$

ضرایب P_z و P_{zeff} در آزمایش‌های CEST، $\cos \theta$ است که θ مبین زاویه بین بردار هیدروژن (یعنی M) و محور Z_{eff} است. Z_{eff} در حقیقت بردار برآیند هیدروژن در دستگاه مختصات دوار است؛ $R_{1\rho}(\omega)$ که معرف طیف نرخ برآیند استراحت طولی است در یک مدل دوحوضچه‌ای از

¹ Bloch equations

² Bloch-McConnell equations

لذا کسینوس تنها به یک نزدیک خواهد بود. بدین ترتیب صرف نظر کردن از آن، یک تقریب معقول است. بنابراین رابطه (۱۴) به صورت رابطه (۱۵) که کنتراست دایمی تقریبی نام دارد، حاصل می‌شود.

$$CEST_{proposed, ss}(\omega) = \left[\frac{1}{R_{eff}(\omega) + R_{ex}^c(\omega)} - \frac{1}{R_{eff}(\omega) + \frac{R_{ex}^c(\omega)}{1+f_c} + R_{ex}^c(\omega)} \right] R_{1ami} \cos^2 \theta \quad (15)$$

می‌توان روابط قبلی را که برای یک مدل سه‌حوضچه‌ای نوشته شده است، با صفر انگاشتن f_c, R_{ex}^c به یک مدل دو حوضچه‌ای تبدیل کرد؛ بنابراین با حذف اثر حوضچه MT در مدل سه‌حوضچه‌ای، کنتراست $CEST$ پیشنهادی (در حالت دایمی تقریبی) در یک مدل دو حوضچه‌ای از رابطه (۱۶) به دست می‌آید:

$$CEST_{proposed}(\omega)|_{2-pool} = \left[\frac{1}{R_{eff}(\omega)} - \frac{1}{R_{eff}(\omega) + R_{ex}^b(\omega)} \right] R_{1a} \quad (16)$$

۴- پایگاه داده‌ها

برای ارزیابی و اطمینان از صحت رابطه تحلیلی پیشنهادی معرف کنتراست $CEST$ ، از دو دسته داده معتبر پارامتری و واقعی استفاده شده است. داده‌های پارامتری دیامگنتیک و پارامگنتیک به ترتیب در محیط‌های دو و سه‌حوضچه‌ای توصیف شده‌اند. داده پارامتری پارامگنتیک توسط گوئرک^۱ و همکارانش بر اساس فانتوم کریتین در میدان ۹/۴ تسلا گزارش شده است [20]. داده پارامتری دیامگنتیک نیز توسط سان در میدان ۴/۷ تسلا معرفی شده است [9,21]. مقادیر این پارامترها به ترتیب در جدول‌های (۱) و (۲) یاد شده است. داده واقعی یک مجموعه سه‌تایی از طیف Z واقعی است که توسط وسنر و همکارانش [13] گزارش شده است. این داده با سنتز DOTAM و اضافه کردن محلول‌هایی از لیگاند آزاد EuCl₃ در دمای معمولی (اتاق) ایجاد که برای نزدیک شدن pH آن به عدد هفت مقداری NaOH نیز به آن اضافه شده است. طیف Z واقعی با استفاده از یک رشته پالس اسپین اکو که در ابتدای آن از یک پالس اشباع‌کننده مستطیلی استفاده شده بود، با استفاده از یک مدل

$$R_{1\rho}(\omega) \Big|_{R_{ex}^b=0} = R_{eff}(\omega) + R_{ex}^c(\omega) \quad (11)$$

با جای‌گذاری رابطه (۱۱) در رابطه (۵)، یک توصیف تحلیلی در مدل‌های سه‌حوضچه‌ای مطابق رابطه (۱۲ و ۱۳) که در این مقاله به آن پاسخ کامل (شامل هم بخش گذرا و هم دایمی) گفته می‌شود، حاصل می‌شود:

$$CEST_{proposed}(\omega, t) = \cos^2 \theta \cdot A(t) \quad (12)$$

$$A(t) = \left(1 - \frac{R_{1ami}}{R_{eff}(\omega) + R_{ex}^c(\omega)}\right) e^{-(R_{eff}(\omega) + R_{ex}^c(\omega))t} + \frac{R_{1ami}}{R_{eff}(\omega) + R_{ex}^c(\omega)} - \left(1 - \frac{R_{1ami}}{R_{eff}(\omega) + \frac{R_{ex}^b(\omega)}{1+f_c} + R_{ex}^c(\omega)}\right) e^{-(R_{eff}(\omega) + \frac{R_{ex}^b(\omega)}{1+f_c} + R_{ex}^c(\omega))t} + \frac{R_{1ami}}{R_{eff}(\omega) + \frac{R_{ex}^b(\omega)}{1+f_c} + R_{ex}^c(\omega)} \quad (13)$$

در صورت استفاده از عامل‌های پارامگنتیک کند و یا دیامگنتیک می‌توان از بخش گذرای پاسخ صرف نظر کرد و به توصیف ساده‌تری دست یافت. اختلاف بخش پاسخ گذرا و حالت دایمی در رابطه (۱۲ و ۱۳) در وجود و عدم وجود $R_{ex}^b(\omega)$ است، که این جزء در مقابل $R_{eff}(\omega)$ چندان زیاد نیست [6]. بخش گذرا با گذشت زمان به دلیل وجود تابع اکسپونانسیل (نمایی) با نمای منفی سرعت افت بیشتری نسبت به پاسخ دائمی (که در آن تابع $1/x$ وجود دارد) دارد؛ لذا پاسخ حالت دایمی ناشی از رابطه (۱۲) را می‌توان به عنوان توصیف ساده‌ای از کنتراست $CEST$ معرفی کرد. بر این اساس رابطه (۱۲ و ۱۳) به صورت رابطه (۱۴) تحت عنوان کنتراست دایمی پیشنهادی بازنویسی می‌شود:

$$CEST_{proposed, sv, app}(\omega) = \left[\frac{1}{R_{eff}(\omega) + R_{ex}^c(\omega)} - \frac{1}{R_{eff}(\omega) + \frac{R_{ex}^c(\omega)}{1+f_c} + R_{ex}^c(\omega)} \right] R_{1ami} \quad (14)$$

در عامل‌های پارامگنتیک که اختلاف فرکانسی لارمور زیادی نسبت به آب وجود دارد، زاویه تنها کوچک خواهد بود؛

¹ Goerke

۵- نتایج

نتایج این قسمت شامل بخش‌های مختلفی است که در آن به بررسی صحت روش غیرمستقیم و روابط پیشنهادی در شرایط مختلف با استفاده از داده‌های متفاوت پرداخته می‌شود.

۵-۱- بررسی صحت پاسخ دائمی روش غیر متقارن مطابق با داده‌های واقعی

از آنجا که کنتراست غیر متقارن ($CEST_{asym}$) به‌عنوان مبنای مقایسه برای صحت روش پیشنهادی مورد استناد قرار می‌گیرد، در ابتدا میزان دقت آن با مجموعه‌ای از داده‌های واقعی سنجیده می‌شود. در شکل (۲) پاسخ طیف کنتراست حاصل از داده واقعی $CEST_{exp}$ (بر اساس معیار غیرمستقیم از داده معرفی شده در بخش ۴) و برازش شده بر اساس حل معادلات بلاخ-مک‌کانل، نشان داده شده است. طیف $CEST_{asym}$ حاصل از داده واقعی به‌عنوان ورودی به الگوریتم برازش کمینه مربعات، اعمال می‌شود تا بر اساس تغییرات پارامترهای معادلات بلاخ-مک‌کانل در یک محدوده معین مطابق جدول (۳)، جوابی با کمترین خطا بین داده واقعی ($CEST_{exp}$) و مدل برگرفته از معادلات بلاخ-مک‌کانل ($CEST_{asym}$) حاصل شود. مقادیر اولیه پارامترها در جدول (۳) از DOTAM اضافه شده به محلول‌هایی از لیگاند آزاد $EuCl_3$ و $NaOH$ تعیین شده است. برای بررسی میزان دقت روش پیشنهادی از معیار $RSSE$ مطابق رابطه (۱۷) که معرف خطای برازش است، استفاده می‌شود. البته چون طیف خطای فقط در فرکانس‌های مثبت دیده می‌شود، لذا به جای $CEST_{asym}$ فقط در فرکانس‌های مثبت دیده می‌شود، لذا به جای $CEST_{asym}$ تنها نیمی از آنها یعنی ۱۰۱ نمونه در این محاسبه دخالت داشتند:

$$\%RSSE = \frac{\sum_{n=1}^{101} (CEST_{asym}|_{Bloch} - CEST_{asym}|_{Empirical})^2}{\sum_{n=1}^{101} CEST_{asym}|_{Empirical}^2} \times 100 \quad (17)$$

نتایج خطای برازش حاصل از سه دسته طیف کنتراست $CEST$ که در شدت میدان مغناطیسی ۱، ۲ و ۴ میکرو تسلا (یا به ترتیب ۲۲۹، ۵۰۵ و ۱۰۲۰ هرتز) اندازه‌گیری شده‌اند، گویای دقت مناسب روش $CEST_{asym}$ و بیشینه خطایی حدود شش درصد است.

تصویربرداری واریان ۴/۷ تسلا تهیه شده است. محدوده تغییرات فرکانس پالس الکترومغناطیسی اشباع‌کننده از ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ هرتز در فاصله‌های ۲۰۰ هرتز (۲۰۱ نمونه) بوده است. زمان پالس اشباع‌کننده دو ثانیه و قدرت پالس الکترومغناطیسی از ۱، ۲ و ۴ میکروتسلا به ترتیب معادل ۲۲۹، ۵۰۵ و ۱۰۲۰ هرتز تغییر می‌کند [13]. در این حالت از روش برازش کمینه مربعات استفاده شده است. مطابق جدول (۳)، برای پارامترهای مدل یعنی زمان‌های استراحت، نرخ‌های تبادل، آفست‌های فرکانسی (اختلاف فرکانس لارمور آب با فرکانس لارمور حوضچه‌ها که به ترتیب با $\delta\omega_B$ و $\delta\omega_C$ نمایش داده می‌شود)، مقادیر اولیه‌ای برای شروع الگوریتم اختصاص می‌یابد؛ علاوه بر آن دامنه تغییرات آنها تحت عنوان محدوده‌های پایینی و بالایی اختیار می‌شود. الگوریتم با اندازه‌گیری خطا بر اساس کمینه مربعات، پارامترها را به‌گونه‌ای انتخاب می‌کند که کمترین خطای انطباق بین داده واقعی و رابطه تحلیلی پیشنهادی حاصل شود.

(جدول ۱-۱): مقادیر داده‌های پارامتری پارامگنتیک در یک مدل سه‌حوضچه‌ای در میدان ۹/۴ تسلا بر اساس گزارش گوئرک و همکارانش [20].

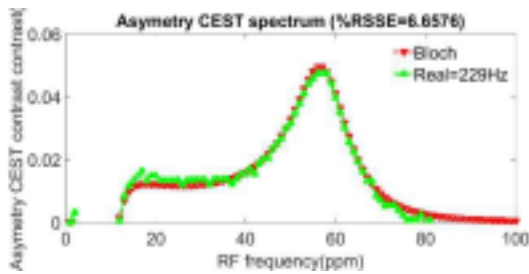
(Table-1): Paramagnetic parameters of the three-pool

پارامترها داده‌های شبه‌سازی	T_1 (s)	T_2 (s)	f	k (s^{-1})	$\delta\omega$ (ppm)
حوضچه آب (a)	1.412	0.05			
حوضچه عامل $CEST$ (b)	1.412	0.015	0.0014	1500	1.9
حوضچه اثر (c) MT	1	0.0000087	0.074	66	0

(جدول ۲-۲): مقادیر داده‌های پارامتری دیامگنتیک در یک مدل دو حوضچه‌ای در میدان ۴/۷ تسلا بر اساس گزارش سان [9].

(Table-2): Diamagnetic parameters of the two-pool

پارامترها داده‌های شبه‌سازی	T_1 (s)	T_2 (s)	f	k (s^{-1})	$\delta\omega$ (HZ)
حوضچه آب (a)	1.5	1			
حوضچه عامل $CEST$ (b)	0.06	0.01	0.001	100	700

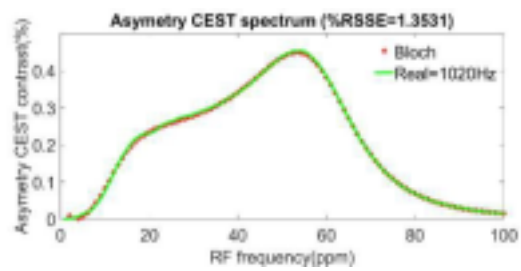


(ج)

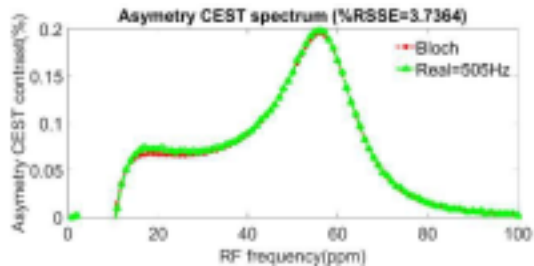
(شکل-۲): مقایسه کنتراست CEST غیرمتقارن بر اساس داده واقعی و معادلات بلاخ-مک کانل برازش شده در شدت پالس‌های الکترومغناطیسی مختلف الف) ۴ (۱۰۲۰ هرتز)، ب) ۲ (۵۰۵ هرتز) و ج) ۱ (۲۲۹ هرتز) میکرو تسلا.

(Figure-2): The asymmetry spectrum of CEST ($CEST_{asym}$)

based fitted Bloch-McConnell equations and real data in the various RF powers.



(الف)



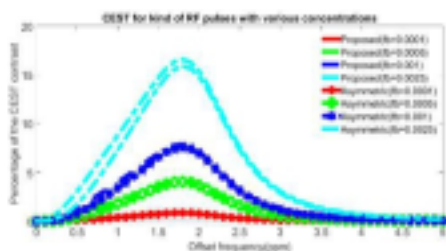
(ب)

(جدول-۳): مقادیر پارامترهای شبیه‌سازی در الگوریتم کمینه مربعات برای دامنه چهار میکرو تسلا

(Table-3): Simulated parameters in MSE algorithm at B_1

B_1 (μT)	$\delta\omega_C$ (ppm)	$\delta\omega_b$ (ppm)	k_{Ca} (s^{-1})	k_{ba} (s^{-1})	T_{rC} (s)	T_{1C} (s)	T_{rb} (s)	T_{1b} (s)	T_{ra} (s)	T_{1a} (s)	پارامترها داده شبیه‌سازی
4	-6.5	55.5	3333	14286	0.1	1.5	0.1	1.5	0.5	2	مقادیر اولیه
3.6	-10	40	667	5000	0	0	0	0	0	0	محدوده پائینی
4.4	-3	70	10000	100000	5	5	5	5	5	5	محدوده بالایی
4.004	-7.24	55.56	666.7	15285	0.0024	5	5	1.05	2.32	3.8	مقادیر نهایی

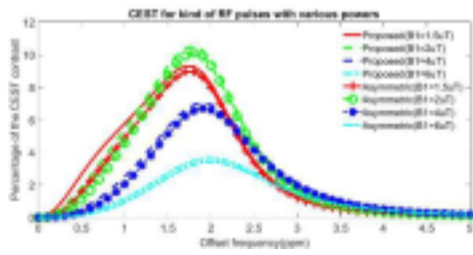
میزان شباهت طیف فرکانسی دو معیار ($CEST$) پیشنهادی و $CEST_{asym}$ در نرخ‌های تبادل شیمیایی متفاوت (۱۰۰، ۸۰۰، ۲۰۰۰ و ۲۵۰۰ بر ثانیه) و غلظت‌های مختلف عوامل کنتراست $CEST$ و MT (۰/۰۰۱، ۰/۰۰۰۵، ۰/۰۰۰۱، ۰/۰۰۲۵) مقایسه شده‌اند. محدوده تغییرات فرکانس رزونانس از صفر تا پنج پی.پی.ام متغیر بوده است. اختلاف ناچیز و رفتار مشابه در شرایط مختلف، نشان‌دهنده صحت رابطه پیشنهادی برای کنتراست $CEST$ است.



(الف)

۲-۵- بررسی صحت پاسخ کامل روش پیشنهادی مطابق با داده‌های پارامتری پارامگنتیک

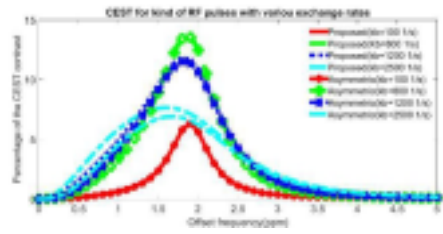
در این قسمت به مقایسه رابطه (۱۲) یعنی کنتراست $CEST$ پیشنهادی با معیار $CEST_{asym}$ مطابق با رابطه (۱) در یک مدل سه حوضچه‌ای مطابق با داده‌های پارامتری جدول (۱) پرداخته می‌شود. این مقایسه در شرایط و مقادیر مختلف در دو حالت کلی متفاوت انجام می‌گیرد. در حالت نخست تغییرات ویژگی‌های حوضچه $CEST$ و MT ، و در حالت دوم ویژگی‌های پالس الکترومغناطیسی مورد بررسی قرار می‌گیرد. این بررسی‌ها در جهت اطمینان بخشی مضاعف از صحت رابطه پیشنهادی انجام گرفته است. بر این اساس با تغییر یک ویژگی و تثبیت سایر ویژگی‌ها مطابق با جدول (۱)، هر دو معیار یعنی کنتراست $CEST$ پیشنهادی و $CEST_{asym}$ شبیه‌سازی می‌شوند. در شکل (۳) به ترتیب



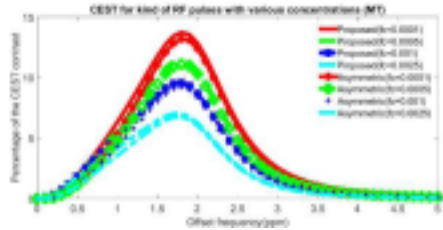
(ب)

(شکل-۴): مقایسه کنتراست CEST بر اساس روش پیشنهادی و غیر متقارن در پالس‌هایی با الف) عرض پالس‌های مختلف (ب) دامنه‌های متغیر.

(Figure-4): CEST contrast spectrum based on proposed method and $CEST_{asym}$ in different situation of RF pulse.



(ب)



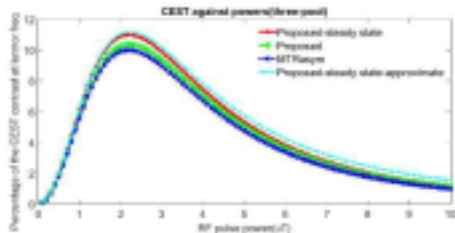
(ج)

(شکل-۳): مقایسه کنتراست CEST بر اساس روش پیشنهادی و غیر متقارن در مشخصات مختلف از حوضچه‌های CEST و MT. الف) متغیر بودن نرخ تبادل عامل کنتراست (حوضچه CEST) (ب) متغیر بودن غلظت عامل کنتراست (حوضچه MT)

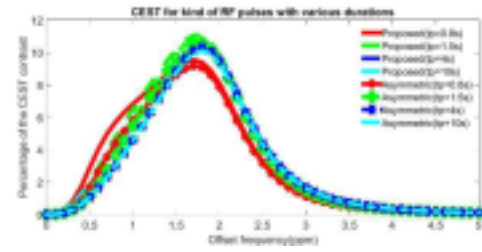
متغیر بودن غلظت ماکرومولکول‌ها (حوضچه MT). (Figure-3): CEST contrast spectrum based on proposed method and $CEST_{asym}$ in different situations of MT and CEST pools.

۳-۵- بررسی صحت پاسخ دائمی و تقریبی روش پیشنهادی مطابق با داده‌های پارامتری پارامگنتیک

در این بخش دو هدف مهم تعقیب می‌شود، هدف نخست ایجاد اطمینان بخشی مضاعف از صحت رابطه پیشنهادی (۱۲) است. بدین ترتیب که درستی روابط (۱۳) و (۱۴) که به ترتیب مبین پاسخ‌های حالت دائمی، پاسخ حالت دائمی تقریبی (منتج از پاسخ پیشنهادی) است، به همراه پاسخ کامل از خود رابطه پیشنهادی بررسی می‌شوند. هدف دوم دستیابی به یک رابطه ساده‌تر (از پاسخ کامل) و در عین حال به‌نسبه دقیق که با آن بتوان بر خی از شاخص‌های تأثیرگذار را بهینه‌سازی و در قالب فرمول‌های بسته ریاضی توصیف کرد. در شکل (۵) کنتراست‌های منتسب به $CEST$ بر اساس روابط پیشنهادی (۱۲)، (۱۳) و (۱۴) به همراه معیار کنتراست غیر متقارن ($CEST_{asym}$) در فرکانس لارمور ۱/۹ پی.پی.ام (یعنی فرکانس رزونانس حوضچه $CEST$) هنگامی که تحت تأثیر پالس الکترومغناطیسی با دامنه متغیر و عرض پالس خیلی زیاد (هزار ثانیه) قرار می‌گیرد، بر اساس مشخصات مندرج در جدول‌های (۱) و (۲) برای مدل‌های دو و سه حوضچه‌ای نمایش داده شده‌اند.



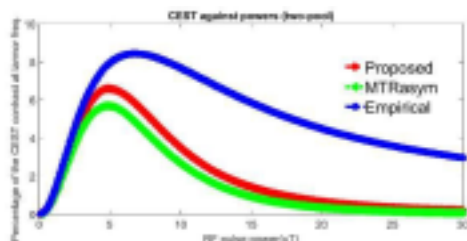
(الف)



(الف)

در شکل (۴) دوباره هر دو طیف وقتی که دامنه و عرض پالس الکترومغناطیسی تغییر می‌کنند، بررسی شده‌اند. این مقایسه در دامنه‌ها (۱/۵، ۲، ۴ و ۶ میکروتسلا) و عرض پالس‌های متغیر ۰/۸، ۱/۵، ۴ و ۱۰ ثانیه، انجام شده است. نتایج بررسی‌ها در تمامی حالات به جز در میدان‌های ضعیف تطابق خوبی را نشان می‌دهد. وابستگی مشخصات پالس الکترومغناطیسی مستطیلی یعنی دامنه و عرض پالس بر روی کنتراست $CEST$ به خوبی در شکل (۴) دیده می‌شود. به عبارت بهتر دامنه و عرض پالس بهینه‌ای وجود دارد که در آن کنتراست $CEST$ به بیشینه مقدار خود می‌رسد [8]. مطابق شکل (۴) تا حدودی در عرض پالس ۱/۵ ثانیه و دامنه دو میکرو تسلا، کنتراست $CEST$ به بیشینه مقدار خود می‌رسد.

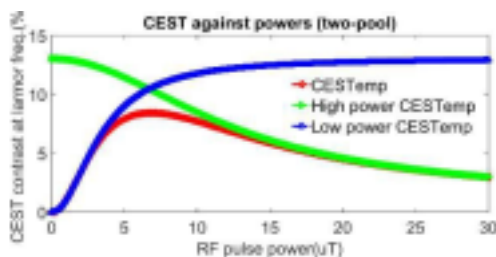
پایین تطابق خوبی بین رابطه (۲) و (۳) و در دامنه‌های بالا بین رابطه (۲) و (۴) دیده می‌شود.



(شکل-۶): مقایسه کنتراست پیشنهادی با پاسخ حالت دائمی، کنتراست تجربی و غیرمتمقارن در فرکانس لارمور حوضچه CEST بر حسب دامنه‌های مختلف پالس مطابق داده‌های دیامگنتیک جدول (۲).

(Figure-6): The spectrum of the kind of definitions of the CEST contrast (ss of the proposed method, empirical solution,

$CEST_{asym}$) against RF powers based on diamagnetic data in the Table (2).

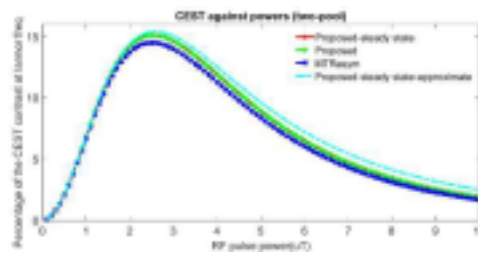


(شکل-۷): مقایسه پاسخ حالت دائمی کنتراست تجربی مطابق با رابطه (۲) با پاسخ‌های تقریبی به ترتیب روابط (۳) و (۴) در دامنه‌های مختلف پالس RF مطابق داده‌های جدول (۲).

(Figure-7): Comparing the empirical solution to approximate solution against RF powers based on Table (2).

۶- بحث و پیشنهادها

در این مقاله تلاش شد کنتراست $CEST$ در قالب یک فرمول بسته دقیق ریاضی توصیف شود. دلیل ادعای بالا بودن دقت رابطه پیشنهادی، مطابقت خوب آن با داده‌های پارامتری مختلف پارامگنتیک و دیامگنتیک بر اساس تعاریف معتبر $CEST_{asym}$ و $CEST_{emp}$ است. $CEST_{asym}$ یک معیار معتبر، مستند و مرجع است که مورد تأیید بسیاری از پژوهش‌گران در این زمینه است که با مقایسه بر روی مجموعه داده واقعی این موضوع در بخش ۱-۵ نشان داده شد. از طرفی $CEST_{emp}$ نیز یک توصیف تجربی معتبر برای داده‌های دیامگنتیک است که در بسیاری از مطالعات تجربی در میدان‌های به‌نسبه پایین و برای عامل‌های کنتراست با غلظت تا حدودی بالا صحت خود را نشان داده است [9-11].



(ب)

(شکل-۵): مقایسه پاسخ کامل، حالت دائمی و حالت دائمی تقریب یافته از کنتراست پیشنهادی با کنتراست غیر متمقارن در فرکانس لارمور حوضچه CEST بر حسب دامنه‌های مختلف پالس الف) در یک مدل سه حوضچه‌ای ب) در یک مدل دو حوضچه‌ای.

(Figure-5): Comparing complete, steady state (ss) and approximated ss of CEST to $CEST_{asym}$ in different pools at larmor frequency against RF powers.

نتایج شکل (۵) گویای تطابق مناسب روابط پیشنهادی یعنی روابط (۱۳) و (۱۴) با تعریف مرجع در محدوده دامنه پالس الکترومغناطیسی اعمالی (محدوده مرسوم در مطالعات بالینی) است.

۴-۵- بررسی صحت پاسخ کامل روش پیشنهادی مطابق با داده‌های پارامتری دیامگنتیک

در این بخش به بررسی صحت رابطه پیشنهادی مطابق رابطه (۱۲) با استفاده از داده‌های دیامگنتیک در یک محیط دو حوضچه‌ای بر اساس مقایسه با رابطه تجربی مطابق با جدول (۲) پرداخته می‌شود. برای انجام این مقایسه رابطه پیشنهادی بدون لحاظ شدن اثر ماکرومولکول‌ها بایستی بازنویسی شود. در این راستا مقایسه‌ای بین رابطه کنتراست $CEST_{emp}$ پیشنهادی با پاسخ تجربی ($CEST_{emp}$) و تعریف مرجع (کنتراست غیرمتمقارن) یعنی $CEST_{asym}$ در حالت دو حوضچه‌ای مطابق با داده‌های دیامگنتیک جدول (۲) در شدت پالس‌های مختلف صورت می‌گیرد. تطابق مناسبی در میدان‌های در حدود کمتر از چهار میکرو تسلا بر اساس شکل (۶) دیده می‌شود.

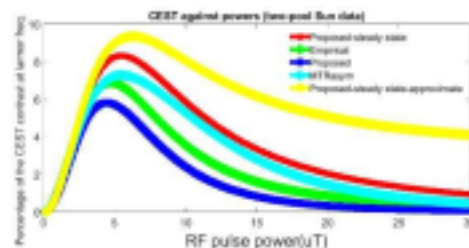
در شکل (۷) به بررسی پاسخ تجربی $CEST_{emp}$ برگرفته از رابطه (۲) و پاسخ‌های تقریبی از این اثر در میدان‌های ضعیف و قوی به ترتیب بر اساس روابط (۳) و (۴) پرداخته می‌شود. همان‌طور که دیده می‌شود در دامنه‌های

استفاده از منحنی امگا و سان [9] با استفاده از تعیین دامنه بهینه پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده (منجر به بیشینه شدن کنتراست CEST می شود) به این مهم دست یافتند [23-24].

یکی از مباحث مهم و چالش برانگیز در مطالعه اثر CEST، به کارگیری پالس های اشباع کننده اعمالی به بیمار است. اغلب برای حفاظت بیماران در این شرایط میزان آهنگ جذب انرژی در بافت (SAR¹) اندازه گیری می شود. در عمل های دیامگنتیک به علت استفاده از پالس های الکترومغناطیسی کم توان (دامنه کم در زمان به نسبت طولانی) اغلب مشکلی مشاهده نمی شود؛ ولی در استفاده از عمل های پارامگنتیک به علت استفاده از پالس های قوی اشباع کننده که در زمان کوتاه، امکان تجاوز از حد مجاز SAR تعیین شده بر اساس استانداردهای سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA²) وجود دارد. در جهت توازن در دستیابی به کنتراست معقول و از طرفی رعایت SAR مجاز تعیین دامنه و زمان بهینه با استفاده از روابط تحلیلی مبین کنتراست CEST پیشنهاد می شود [2,23-24].

کنتراست پیشنهادی فقط به حذف دو عامل مزاحم یعنی اشباع مستقیم آب و اثر MT پرداخته است؛ بنابراین سایر عوامل ناخواسته مانند NOE برخلاف کم اثر بودن، مورد توجه قرار نگرفتند؛ بنابراین بر اساس نتایج شبیه سازی ادعا می شود که با وجود اینکه کنتراست CEST پیشنهادی از طریق عمل های کنتراست خارجی فرمول بندی شد، می توان نتایج آن را برای عمل های داخلی که اغلب از نوع دیامگنتیک هستند، نیز تسری داد.

در این بخش کلیه پاسخ ها اعم از پیشنهادی، پیشنهادی در حالت دایمی، پیشنهادی در حالت دایمی تقریب یافته، $CEST_{emp}$ و $CEST_{asym}$ با هم مقایسه می شوند. روابط پیشنهادی و $CEST_{asym}$ بر روی هر دو دسته داده بررسی شده اند؛ ولی $CEST_{emp}$ به علت عدم تطابق با داده های پارامگنتیک که نرخ تبادل بالایی دارند، فقط برای داده های دیامگنتیک معتبر و سازگار است. تبدیل یک محیط سه حوضچه ای به دو حوضچه ای با چشم پوشی از اثر MT صورت می گیرد؛ بنابراین کلیه پاسخ ها در شرایط دو حوضچه ای با استفاده از محیط دو حوضچه ای گزارش شده توسط سان مطابق جدول (۲) بر حسب دامنه های پالس الکترومغناطیسی، مقایسه و ارزیابی شده اند.



(شکل-۸): مقایسه کنتراست پیشنهادی، دایمی، دایمی تقریبی، غیرمقارن و تجربی در فرکانس لارمور حوضچه CEST در دامنه های مختلف پالس الکترومغناطیسی.
(Figure-8): Proposed, ss proposed, approximated ss proposed, empirical and $CEST_{asym}$ against RF powers.

شکل (۸) علاوه بر نمایش و تطابق نسبی روش های مختلف، گویای وجود دامنه پالس الکترومغناطیسی بهینه به طور تقریبی واحدی است. با وجود یک پاسخ حالت دایمی تقریبی پیشنهادی از کنتراست CEST، امکان بهینه سازی و تعیین پارامترهایی مثل دامنه پالس الکترومغناطیسی و نرخ تبادل شیمیایی حاصل می شود. به کارگیری تصویربرداری مولکولی نبایستی فقط به تشخیص عمل های کنتراست محدود شود. نرخ تبادل شیمیایی بین عامل کنتراست و پروتون های آب یک پارامتر بسیار مهم است که وابستگی خوبی با برخی از علائم بیولوژیکی از جمله pH، دما و متابولیسم دارد. از این جهت امکان اندازه گیری غیرتهاجمی این شاخص های حیاتی فراهم می شود [6]. تاکنون روش های متعددی برای اندازه گیری دقیق نرخ تبادل شیمیایی پیشنهاد شده که وجه اشتراک آنها استفاده از یک تابع هدف مبین کنتراست CEST است. دیکسون و همکارانش [22] با

7- References

۷- مراجع

- [1] P. Zijl, and N. Yadav, "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] E. Vinogradov, A. Dean Sherry, and R. E. Lenkinski, "CEST: from basic principles to applications, challenges and opportunities," *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 229, pp. 155-172, 2012.
- [3] P. Zijl, W. W. Lam, J. Xu, L. Knutsson and G. J. Stanisz, "Magnetization Transfer Contrast and Chemical Exchange Saturation Transfer MRI. Features and analysis of the field-dependent saturation spectrum," *Nuroimage*, vol. 168, pp. 222-241, 2018.

¹ Specific absorption rate

² Food and drug administration

and slice selection," *Med Phys*, vol. 20, no.1, pp. 5-13, 1993.

- [15] S.A. Roell, W. Drcher and D. Leibfritz, "A general solution of the standard magnetization transfer model," *J Magn Reson*, vol. 132, no. 1, pp. 96-101, 1998.
- [16] P.K. Madhu and A. Kumar "Direct Cartesian-space solutions of generalized Bloch equations in the rotating frame," *J Magn Reson A*, vol. 114, no. 2, pp. 201-211, 1995.
- [17] K.Murasc and N.Tanki, "Numeric solution to the time-dependent Bloch equations revisited," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 12, no.5, pp. 1-6, 2010.
- [18] A.X. Li, R.H.E. Hudson, J.W. Barrett, C. K. Jones, S. H. Pasternak and R. Bartha, "Four-pool modeling of proton exchange processes in biological systems in the presence of MRI-paramagnetic chemical exchange saturation transfer (PARACEST) agents," *Magn. Reson.Med*, vol. 60, no. 5, pp. 1197-1206, 2008.
- [19] M. Zaiss, Z. Zu, J. Xu, P. Schuenke, D. F. Gochberg, J. C. Gore, M. E. Ladd, and 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, 2014.
- [20] S. Goerke, M. Zaiss, and 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.
- [21] S.A. Smith, J.A.D. Farrell, C.K Jones, D.S. Reich, P.A. Calabresi and P.C.M van Zijl, "Pulsed magnetization transfer imaging with body coil transmission at 3 Tesla: feasibility and application," *Magn. Reson.Med*, vol. 56, no. 4, pp. 866-875, 2006.
- [22] W. T. Dixon, J. Ren, A. J. Lubag, J. Ratnakar, E. Vinogradov, I. Hancu, R. E. Lenkinski and A. D. Sherry, "A concentration-independent method to measure exchange rates in PARACEST agents," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 63, no. 3, pp. 625-632, 2010.
- [23] T. Jin and S. G. 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.
- [24] J. Kim, Y. Wu, Y. Gue, H. Zheng, and P. Z. Sun, "A review of optimization and quantification techniques for chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI toward sensitive in vivo imaging," *Contrast Media Mol Imaging*, vol. 10, no.3, pp.163-178, 2015.
- [4] K. L. Desmond and G. J. StanisZ, "Understanding quantitative pulsed CEST in the presence of MT," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 67, no. 4, pp. 979-990, 2012.
- [5] J.S. Lee, R.R. Regatte, A. Jerschow "Isolating chemical exchange saturation transfer contrast from magnetization transfer asymmetry under two-frequency RF irradiation, " *J Magn Reson*, vol. 215, pp. 56-63, 2011.
- [6] M. Zaiss, and 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.
- [7] M.R. ReZaeian, G.A. Hossien-Zadeh and H. Soltanian-Zadeh, "Numerical Solutions to the Bloch-McConnell Equations with Radio Frequency", in: *Proceedings of the international society of Electrical Engineering, 20th Conference on Electrical Engineering*, Tehran, Iran, 2012, pp. 1584-89.
- [8] M.R. ReZaeian, G.A. Hossien-Zadeh, and H.Soltanian-Zadeh, "Simultaneously optimizing power and duration of RF pulse in the paraCEST MRI", *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 34, no. 6, pp. 743-753, 2016.
- [9] 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.
- [10] P.Z. Sun, P.C.M. van Zijl and J. Zhou, "Optimization of the irradiation power in chemical exchange dependent saturation transfer experiments," *J Magn Reson*, vol. 175, no. 2, pp. 193-200, 2005.
- [11] P. Z. Sun, T. Benner, A. Kumar, and A. G. Sorensen, "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.
- [12] B. Schmitt, M. Zaiß, J. Zhou, and 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.
- [13] D. Woessner, S. Zhang, M.E. Merritt and A.D. Sherry, "Numerical solution of the Bloch equations provides insights into the optimum design of PARACEST agents for MRI," *Magn. Reson.Med*, vol. 53, no. 4, pp. 790-799, 2005.
- [14] R.V. Mulkern and M. L. Williams, "The general solution to the Bloch equation with constant RF and relaxation terms: application to saturation



محمد رضا 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. نشانی رایانامه ایشان عبارت است از:

rezaeian@hut.ac.ir

