



Semnan University

Journal of Modeling in Engineering

Journal homepage: <https://modelling.semnan.ac.ir/>

ISSN: 2783-2538



Research Article

Modeling of the cest effect for determining chemical exchange rate and concentration of amine and amide in the human through magnetic resonance simultaneously

Mohammad reza, Rezaeian^a

^a Assistance Professor, Biomedical Engineering Department, Hamedan University of Technology, Hamedan, 6516913733, Iran

PAPER INFO

Paper history:

Received:

Revised:

Accepted:

Keywords:

Saturation transfer

Contrast agent

CEST effect modeling

Chemical exchange rate

ABSTRACT

The saturation transfer leads to exchange between hydrogens of water and hydrogens of molecules tissue by applying radio frequency (RF) saturation pulse to the sequence of the magnetic resonance imaging. The CEST effect, which occurs between water protons and exogeneous or endogeneous contrast agents, is considered one of the important subsections of the set of chemical exchange saturation transfer processes. The CEST effect mainly depends on relaxation times, chemical exchange rate, contrast agent concentration and characteristics of the RF saturation pulse. Based on these factors, can be obtained important information from chemical interactions, enzymes, metabolites, metal ions, pH, glucose consumption and other clinical conditions. In this article, chemical exchange rate and contrast agent concentration are determined quantitatively through the Omega-plot by computing the CEST effect. In addition, the chemical exchange rate and concentration are determined through the optimal amplitude RF rectangular at the maximum of the proposed CEST effect as goal function. The evaluation of two proposed approaches has been done using two sets of parametric data, amide-water and amine-water, and two other definitions of the CEST as a comparison with the reference definition. The Omega-plots are calculated for each parametric data based on different definitions of CEST effect, the good agreement is for water-amine through minimum relative sum square error, about 0.5% and 4.8% compared to the reference definition. On the other hand based on optimizing reference definition of the CEST, the best agreement is for water-amid, through estimating the chemical exchange rate and contrast agent concentration about 91% and 100% respectively.

DOI: <https://doi.org/>

© 2024 Published by Semnan University Press.

This is an open access article under the CC-BY 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

* Corresponding author.

E-mail address rezaeian@hut.ac.ir

How to cite this article:

مدل سازی اثر CEST از طریق تشدید مغناطیسی برای تعیین همزمان نرخ تبادل شیمیایی و غلظت آمین و آمید در بدن انسان

محمد رضا رضائیان^{۱*}

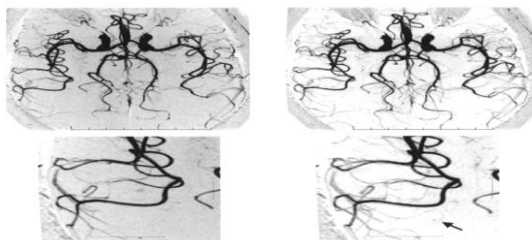
چکیده	اطلاعات مقاله
انتقال اشباع منجر به جابجایی هیدروژن‌های آب و مولکول‌های بافت‌های بدن از طریق اعمال پالس اشباع الکترومغناطیسی به رشته پالس تصویربرداری اسکنر تشدید مغناطیسی می‌شود. اثر CEST حاصل از تبادل مابین عامل‌های کنتراست درونی یا بیرونی با آب موجود در بدن، یکی از زیربخش‌های فرآیندهای تبادل شیمیایی محسوب می‌شود. اثر CEST به عواملی همچون زمان‌های استراحت، نرخ تبادل شیمیایی، غلظت عامل کنتراست و ویژگی‌های پالس اشباع الکترومغناطیسی بستگی دارد. از این عوامل می‌توان به اطلاعاتی از نحوه تعامل شیمیایی، آنزیم‌ها، متابولیت‌ها، یون‌های فلزی، pH ، مصرف گلوکز و دیگر شرایط بالینی دست یافت. این مقاله روابطی تحلیلی برای تعیین نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست از طریق مدل سازی اثر CEST به عنوان تابع هدف با استفاده از نمودار امگا تعیین می‌کند. علاوه بر آن با محاسبه دامنه بهینه پالس الکترومغناطیسی مستطیلی از طریق بیشینه‌سازی تابع هدف محدب‌گونه پیشنهادی اثر CEST ، مجدداً نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. ارزیابی نتایج دو راهکار پیشنهادی با استفاده از داده‌های پارامتری دوحوضه‌ای آمید-آب و آمین-آب از طریق مقایسه با دو بیان دیگر از اثر CEST که مورد استناد مطالعات متعددی بوده نیز انجام گرفته است. نمودارهای امگا حاصله از مدل سازی پیشنهادی اثر CEST ، بهترین انطباق در تعیین نرخ تبادل و غلظت را برای ترکیب آب-آمین بر اساس کمترین درصد خطای نسبی، حدوداً ۰/۵٪ و ۴/۸٪ به ترتیب بوده است. از طرفی بر مبنای روش تعیین دامنه بهینه، بهترین تطابق در تخمین نرخ تبادل و غلظت به ترتیب با دقت ۹۱٪ و ۱۰۰٪، در آمیدها حاصل شده است.	دریافت مقاله: بازنگری مقاله: پذیرش مقاله: واژگان کلیدی: انتقال اشباع عامل کنتراست مدل سازی اثر CEST نرخ تبادل شیمیایی

© 2024 Published by Semnan University Press.

This is an open access article under the CC-BY 4.0 license. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

۱-مقدمه

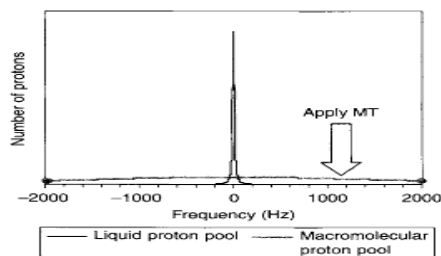
معروف به طیف Z که معرف مولفه نرمالیزه شده ممان مغناطیسی در راستای محور Z است (مطابق شکل ۱)، حاصل می‌شود [۴-۱]. این اثر که به طور خاص در اتم‌هایی از مولکولهای بافت‌های بیولوژیکی با زمان استراحت عرضی (T_2) طولانی (مانند ساختارهای متحرک همچون زنجیره‌های پروتینی و پپتیدها) قابل رصد هستند، اثر $CEST^2$ می‌گویند [۵-۱۰]. شکل ۲ اولین روش عملی تصویربرداری $CEST$ از انسان که بر اساس تبادل پروتون‌های آمید و پپتید به بررسی تشخیص گرفتگی عروق مغزی می‌پرداخت را نشان می‌دهد [۵-۱۰].



شکل ۲- مقایسه تصاویر در حالت اعمال پالس اشباع کننده (سمت راستی) و عدم اعمال پالس اشباع کننده (سمت چپی). این تصاویر در میدان ۳ تسلا با استفاده از پالس فرمی، حاصل شده است [۶]

به گروه‌های آمید، آمین و هیدروکسیل که بعلت برخوردار از نرخ تبادل پایین از پالس‌های اشباع با عرض پالس زیاد استفاده می‌کنند عامل‌های کنتراست دیامغناطیس گفته می‌شود [۱۳-۱۱]. به دلیل وابستگی نرخ تبادل و تعامل شیمیایی بین هیدروژن‌های آب و هیدروژن‌های مولکول‌های بافت‌های بدن به نوع مولکول، می‌توان اطلاعات خوبی از آنزیم‌ها، متابولیت‌ها، یون‌های فلزی بدست آورد [۱۳-۱۱]. علاوه بر تعیین میزان غلظت ترکیبات مجهول در بدن، با اندازه‌گیری میزان نرخ تبادل شیمیایی از روی اثر $CEST$ کمی شده، می‌توان به اطلاعات مفیدی از pH ، مصرف گلوکز و دیگر اطلاعات بالینی دست یافت [۸-۱۰]. نرخ تبادل برای آمیدها در محدوده بر ثانیه (s^{-1}) و برای پروتون‌های هیدروکسیل که تابعی از pH و خصوصیات بافری محلول هستند، در حدود s^{-1} ۱۰۰۰۰ است [۸-۱۰]. وابستگی بین pH و پروتونهای تبادل NH منتج به تخمین pH بر اساس اثر $CEST$ مطابق با رابطه $9.4 + \log(CEST/5.93)$ شده است [۸-۱۰]. تاکنون روش‌های مختلفی برای اندازه‌گیری نرخ

مطالعه دینامیکی واکنش‌های شیمیایی بین مولکول‌های بافت‌های زنده از طریق طیف سنجی تشدید مغناطیسی هسته امکان‌پذیر است [۱]. تاکنون روش‌های متعددی برای مطالعه بیماری‌های خاص و تومورهای سرطانی بر اساس شناسایی ساختار آمینواسیدها و پروتئین‌ها به روش غیر تهاجمی ارائه شده که از آنها به‌عنوان نشانگرهای زیستی یاد می‌شود [۱]. تبادل شیمیایی در اسکندر تشدید مغناطیسی از طریق اعمال پالس الکترومغناطیسی در فرکانس معین را، فرآیند انتقال اشباع و به پالس اعمالی پالس اشباع گفته می‌شود [۴-۲]. پالس اشباع امکان تبادل پروتون‌های هیدروژن میان آب که در اصطلاح حوضچه آب و ساختار مورد بررسی که در اصطلاح حوضچه عامل کنتراست نامیده می‌شود را، فراهم می‌کند [۴-۲]. تبادل شیمیایی بین حوضچه عامل کنتراست و حوضچه آب (هیدروژن‌های بدن) با اعمال پالس اشباع الکترومغناطیسی، منجر به نشانه‌گذاری می‌شود [۴-۲]. عوامل کنتراست عمدتاً با تغییر زمان‌های استراحت طولی و عرضی منجر به شناسایی سلول‌های هدف می‌شوند [۲-۴]. به پالس اشباع اعمالی در فرکانس لارمور^۱ (فرکانس تشدید عامل کنتراست)، پالس تشدید و در فرکانس متفاوت با فرکانس لارمور، پالس خارج تشدید گفته می‌شود [۴-۲]. پالس اشباع می‌تواند در قالب توابع مختلف پیوسته ریاضی مانند گوسی، فرمی، مستطیلی و سینک باشد. علاوه بر آنها پالس‌های گسسته با عرض پالس خیلی کوتاه که نتیجه قطع و وصل شدن در مقاطع مختلف زمانی‌اند نیز بکار گرفته می‌شوند [۴-۱].



شکل ۱- نمایش طیفی از پروتون‌های دو حوضچه‌ای [۳]

با اعمال پالس اشباع در فرکانس‌های مختلف از جمله فرکانس لارمور بافت‌های مختلف، طیف اسپکتروسکوپی

² Chemical exchange saturation transfer

¹ Larmor

تقریباً در تمامی این روشها وجود یک توصیف تحلیلی از اثر *CEST* در راستای شناسایی پارامترهای موثر (نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست)، بهینه‌سازی پارامترهای پالس اشباع و حذف عوامل ناخواسته ضروری است. تاکنون معیارهای مختلفی برای استخراج اثر *CEST* بر پایه طیف Z ، مفاهیم تجربی، حل معادلات بلاخ-مک کزل و سایر موارد معرفی شده‌اند [۴-۷]. یکی از پراگماترین این روشها که بسیار پر استناد بوده و در مطالعات تجربی مختلف کارایی خود را با دقت خوبی نشان داده، اندازه‌گیری اثر *CEST* با محاسبه میزان انتقال مغناطیس‌شوندگی به روش غیرمقارن ($CEST_{asym}$) است [۴-۷]. طیف Z شامل یک دامنه (پیک) قوی ناشی از اشباع مستقیم آب در فرکانس مرکزی صفر پی پی ام و دامنه ضعیف (به دلیل غلظت خیلی کم عامل کنتراست در مقایسه با هیدروژن‌های آب در بدن) در فرکانس‌های مثبت است [۴-۷]. رضاییان و همکارانش بر مبنای اختلاف دو طیف تشدید مغناطیسی در حضور و عدم حضور عامل کنتراست، اثر *CEST* را استخراج کردند [۴-۷].

امروزه محققین به دنبال راهکارهایی برای کاهش هزینه‌های درمانی، حذف عوارض جانبی ناشی از بکارگیری روش‌های تهاجمی و روش‌های غربالگری برای تشخیص زود هنگام بیماری‌ها هستند. این مقلله با ارائه راهکاری مبتنی بر سیگنال تشدید مغناطیسی به اندازه‌گیری غیرتهاجمی پارامترهای بالینی و فیزیولوژیکی می‌پردازد. اندازه‌گیری طیف تشدید مغناطیسی از طریق اسکنرهای تشدید مغناطیسی با استفاده از رشته پالس‌های مبتنی بر اثر *CEST* امکان‌پذیر است. بنابراین اندازه‌گیری میزان نرخ تبادل شیمیایی میان ترکیبات آب-آمین و آب-آمید موجود در بدن به عنوان یک شاخص تاثیرگذار در این مقاله از طریق تشدید مغناطیسی هدف‌گذاری شده است. روشن است که دستیابی به راهکاری دقیق، معتبر و قابل اطمینان نیاز به مدل‌سازی تحلیلی از فرآیند اثر *CEST* دارد. همانطور که اشاره شد محققین راهکارها و مدل‌های مختلف تحلیلی و تجربی برای این منظور ارائه کرده‌اند [۱]. در این مطالعه با استفاده از تقریبات منطقی ضمن ارائه یک مدل تحلیلی مبنی بر اثر *CEST* یک تابع هدف محدب قابل بهینه‌سازی، پیشنهاد می‌گردد. ابتدا از طریق این تابع

تبادل شیمیایی ارائه شده که در یک تقسیم‌بندی کلی می‌توان آنها را بر اساس دو ایده کلی مبتنی بر اندازه‌گیری عرض و دامنه پالس الکترومغناطیسی اشباع‌کننده متمایز کرد [۲۰-۱۴]. روش‌های مبتنی بر زمان جهت بررسی فعالیت دینامیکی نیاز به پاسخ گذرا، و روش‌های مبتنی بر دامنه عمدتاً به پاسخ حالت دائمی فرآیند انتقال اشباع نیاز دارند [۲۰-۱۴]. سان برای یک نمونه از عامل کنتراست دیامغناطیس با نرخ تبادل شیمیایی آهسته و غلظت مجهول، تغییرات اثر *CEST* (توصیفی در قالب یک بیان تجربی) را بر حسب دامنه پالس اشباع مستطیلی را بررسی کرد [۲۲-۲۱]. او به ازاء یک دامنه پالس معین میزان انتقال اشباع را بیشینه و با توجه به وابستگی بسیار اندک دامنه بهینه به غلظت عامل کنتراست، توامان غلظت و نرخ تبادل شیمیایی را اندازه‌گیری کرد [۲۱-۲۲]. برخی از محققین با استخراج رابطه خطی مابین عکس تابع معرف انتقال اشباع در حالت دائمی با عکس مجذور دامنه پالس اشباع (نمودار امگا) نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست را از طریق ضریب زاویه و عرض از مبدا اندازه‌گیری کردند [۲۶-۲۳]. این روش نیاز به اندازه‌گیری کل نمونه‌های طیف تشدید مغناطیسی دارد. پس از آن در همین راستا مک‌ماهان و همکارانش با استفاده از یک پاسخ ساده از حل معادلات بلاخ-مک کازل با تغییر ضریب نشانه‌گذاری بوسیله دامنه پالس اشباع نرخ تبادل شیمیایی را اندازه‌گیری کردند [۱۵]. این روش به دلیل الزام بکارگیری پالس اشباع با شدت قوی در نشانه‌گذاری‌های بالا (ناقص ملاحظات ایمنی) چندان پراگمات نیست. زایس و همکارانش با ارائه فرمول‌بندی جدید و دقیق از اثر *CEST*، در ضرایب نشانه‌گذاری پایین نرخ تبادل را با طراحی یک رشته پالس تحت عنوان *Pro-Quest*^۲ اندازه‌گیری کردند [۱۸-۱۷]. عمده ایراد این روش محدودیت بکارگیری آن در تمامی گستره مقادیر نرخ تبادل شیمیایی و وابستگی زیاد به ناهمگنی میدان اصلی B_0 است. اخیراً کیم و همکارانش نرخ تبادل شیمیایی را بر روی یک اسکنر تشدید مغناطیسی^۳ تسلا با رشته پالس *Pro-Quest* اندازه‌گیری کردند [۱۹].

³ Progressive saturation for quantifying exchange rate using saturation time

هدف پیشنهادی نمودار امگا استخراج و بر پایه آن هم نرخ تبادل شیمیایی و هم غلظت عامل کنتراست به عنوان شاخص دیگر تاثیرگذار به طور تحلیلی و در قالب معادلات بسته ریاضی تعیین می‌شوند. سپس با توجه به رفتار محدب‌گونه تابع هدف پیشنهادی مبین اثر *CEST*، ضمن محاسبه تحلیلی دامنه پالس بهینه، بیشینه مقدار اثر *CEST* محاسبه می‌شود. رابطه تحلیلی مبین دامنه بهینه صرفاً به نرخ تبادل شیمیایی بستگی داشته و به غلظت عامل کنتراست وابستگی ندارد. همین موضوع امکان محاسبه توابع نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست را به ترتیب از طریق اندازه‌گیری دامنه بهینه پالس الکترومغناطیسی و بیشینه اثر *CEST* را فراهم می‌کند. در ادامه در بخش دوم بعد از ذکر پیشینه تحقیق، مبنای تئوری روش پیشنهادی در بخش سوم مطرح و متعاقب آن در بخش چهارم پایگاه داده‌ها، در بخش پنجم نتایج و در بخش ششم به بحث و نتیجه‌گیری پرداخته می‌شود.

۲-۱- نمودار امگا

نمودار امگا یکی از روش‌های شناخته‌شده برای محاسبه نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست محسوب می‌شود [۲۶-۲۳]. در حقیقت نمودار امگا، خط مرتبط‌کننده بین عکس مغناطیس‌شوندگی و عکس مجذور شدت میدان مغناطیسی است. در این مقاله میزان مغناطیس‌شوندگی با استفاده از مدل‌سازی پیشنهادی از اثر *CEST* محاسبه می‌گردد.

۲-۲- بیشینه‌سازی اثر *CEST* بر حسب پالس

الکترومغناطیسی اشباع‌کننده مستطیلی

سان دامنه بهینه پالس الکترومغناطیسی مستطیلی اشباع‌کننده را با استفاده از یک توصیف تجربی از اثر *CEST*، برای عامل‌های دیامغناطیس محاسبه کرد [۲۲-۲۱]. به دلیل عدم وابستگی دامنه بهینه به غلظت عامل کنتراست، امکان استفاده از دامنه بهینه پالس اشباع‌کننده و بیشینه اثر *CEST* (به ازاء دامنه بهینه پالس اشباع‌کننده)، برای تعیین دو پارامتر مجهول نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست حاصل می‌گردد. تفاوت مقاله پیشنهادی با روش سان در نوع تابع هدف مبین اثر *CEST* بود. همانطور که اشاره شد سان از یک توصیف تجربی معتبر برای عامل‌های دیامغناطیس بهره جسته بود.

۲-۳- توصیف تحلیلی طیف *Z*

طیف *Z* تابعی از میزان اشباع‌شدگی عوامل کنتراست مختلف در قالب سیستم‌های دو، سه و یا بیشتر حوضچه‌ها به ازاء فرکانس‌های لارمور هر کدام از اجزاء است. در طیف *Z* یک پیک منفی قوی ناشی از اشباع مستقیم پروتون‌های

هدف پیشنهادی نمودار امگا استخراج و بر پایه آن هم نرخ تبادل شیمیایی و هم غلظت عامل کنتراست به عنوان شاخص دیگر تاثیرگذار به طور تحلیلی و در قالب معادلات بسته ریاضی تعیین می‌شوند. سپس با توجه به رفتار محدب‌گونه تابع هدف پیشنهادی مبین اثر *CEST*، ضمن محاسبه تحلیلی دامنه پالس بهینه، بیشینه مقدار اثر *CEST* محاسبه می‌شود. رابطه تحلیلی مبین دامنه بهینه صرفاً به نرخ تبادل شیمیایی بستگی داشته و به غلظت عامل کنتراست وابستگی ندارد. همین موضوع امکان محاسبه توابع نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست را به ترتیب از طریق اندازه‌گیری دامنه بهینه پالس الکترومغناطیسی و بیشینه اثر *CEST* را فراهم می‌کند. در ادامه در بخش دوم بعد از ذکر پیشینه تحقیق، مبنای تئوری روش پیشنهادی در بخش سوم مطرح و متعاقب آن در بخش چهارم پایگاه داده‌ها، در بخش پنجم نتایج و در بخش ششم به بحث و نتیجه‌گیری پرداخته می‌شود.

۲- پیشینه تحقیق

تاکنون روش‌های مختلفی برای تعیین نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست ارائه شده است [۲۶-۱۴]. عموماً این روش‌ها متمرکز بر مدل‌سازی اثر *CEST* بر مبنای روش‌های تحلیلی و تجربی هستند. روش‌های مدل‌سازی تحلیلی اثر *CEST* بر مبنای محاسبه طیف *Z* است. طیف *Z*، خروجی مولفه *Z* طیف اسپکتروسکوپی تشدید مغناطیسی حاصل از انتقال اشباع عمدتاً در یک محیط دو حوضچه‌ای است. محیط دو حوضچه‌ای بین هیدروژن‌های آب و عامل‌های کنتراست درونی و یا بیرونی ایجاد می‌شود.

البته در برخی از تحلیل‌ها بسته به شرایط موضوع مورد بررسی، این محیط‌ها به صورت سه، چهار و حتی بیشتر مدل‌سازی می‌شوند. در این مدل‌سازی‌ها اثر *CEST* بر حسب زمان‌های استراحت طولی، عرضی و فرکانس لارمور ترکیبات دخیل در حوضچه‌ها، ویژگی‌های پالس الکترومغناطیسی، نرخ‌های تبادل شیمیایی میان حوضچه‌ها و غلظت عوامل کنتراست تاثیرگذار توصیف می‌شود. استفاده از مفاهیم تجربی، بکارگیری پالس‌های مستطیلی اشباع‌کننده، اعمال تقریب‌های منطبق با قوانین فیزیکی حاکم بر این مطالعات راهکارهایی را برای محاسبه دو پارامتر مجهول نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست در

عامل کنتراست $CEST$ ، نرخ تبادل شیمیایی از حوضچه b به حوضچه a ، دامنه پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده مستطیلی، میزان اختلاف فرکانسی (افست یا شیفت) حوضچه b از حوضچه a و ضریب زیرومغناطیس^۵ ($۴۲/۵۸$) مگاهرتز برتسلا برای هیدروژن) هستند.

۳- مواد و روش‌ها

تئوری و مبنای اساسی روش پیشنهادی در این بخش مورد بحث قرار می‌گیرد.

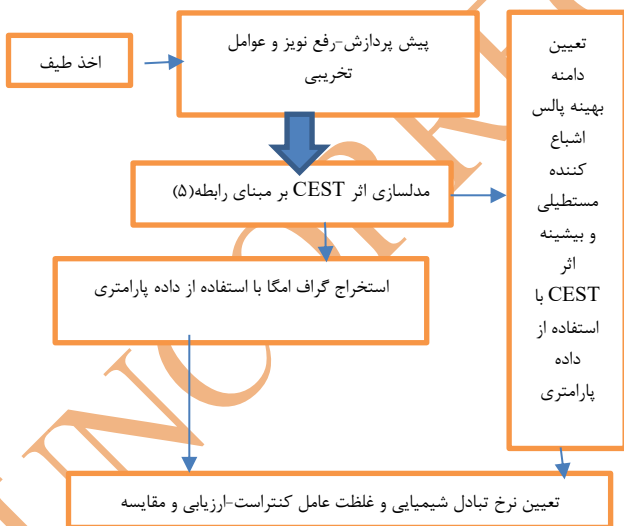
۳-۱- روش تحقیق

ابتدا رابطه (۳) در قالب رابطه (۴) بازنویسی می‌شود.

$$CEST = \frac{f_b k_{ba} \Delta \omega_b^4 \omega_1^2}{R_{1a} (\omega_1^2 + k_{ba}^2) \left(\Delta \omega_b^2 + \frac{R_{2a} \omega_1^2}{R_{1a}} \right)^2} \quad (۴)$$

با استفاده از فرض ساده شونده $\Delta \omega_b^2 \gg R_{2a} \omega_1^2 / R_{1a}$ توصیف جدیدی از اثر $CEST$ مطابق رابطه (۵) حاصل می‌شود.

$$CEST \cong \frac{f_b k_{ba}}{R_{1a} (1 + k_{ba}^2 / \omega_1^2)} \quad (۵)$$



شکل ۳- نمایش تصویری از مراحل روش پیشنهادی در صورتیکه از داده واقعی یعنی طیف Z اسپکتروسکوپی استفاده شود می‌توان با استفاده از روش میانگین‌گیری نویززدایی انجام داد. اخذ داده واقعی بعلت اینکه انجام آزمایش‌های عملی گران و نیاز به تغییرات در رشته

آب در فرکانس مرکزی صفر پی‌پی‌ام^۴ (به عنوان مرجع) و دامنه‌های ضعیف در فرکانس‌های مثبت طیف Z حاصله از عوامل کنتراست (غلظت شان در مقایسه با هیدروژن آب خیلی کم است) دیده می‌شود. ویژگی‌های پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده مانند دامنه و عرض برای پالس‌های اشباع مستطیلی، نقش تعیین کننده‌ای در ارتقاء اثر $CEST$ دارند [6-9]. مدل‌سازی اثر $CEST$ نقش پارامترهای موثر مانند زمان‌های استراحت، فرکانس‌های رزونانس، نرخ تبادل، غلظت عوامل کنتراست و ویژگی‌های پالس الکترومغناطیسی را توصیف می‌کند. در روال معکوس با مفروض بودن ویژگی‌های پالس الکترومغناطیسی و اندازه-گیری اثر $CEST$ می‌توان از میزان نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست اطلاعاتی بدست آورد. سان با توجه به اینکه کلیه مقادیر دخیل در مدل‌سازی اثر $CEST$ مقادیر فیزیکی دارند، با استفاده از روشهای مبتنی بر گرادیان و محذب‌سازی، از طریق بهینه‌سازی پالس الکترومغناطیسی نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست را تعیین کرد [8-12]. از آنجا که اثر $CEST$ بر خلاف اثر اشباع مستقیم نامتقارن و فقط در فرکانس‌های مثبت رخ می‌دهد اختلاف دو طیف Z مبین اثر خالص $CEST$ است که با نماد $CEST_{asym}$ نمایش داده می‌شود [1-2,6]. در روش دیگر بر مبنای مباحث جبر خطی و فضای حالت توصیف تحلیلی از طیف Z مطابق رابطه (۱) ارایه گردید [۶].

$$z(\omega, t) = (P_{z_{eff}} \cdot P_z \cdot Z_i - Z^{SS}(\omega)) e^{-R_{1\rho}(\omega)t} + Z^{SS} \quad (۱)$$

با استفاده از رابطه (۱) و مفهومی برگرفته از جمع آثار، اثر $CEST$ در حالت دو حوضچه‌ای از طریق رابطه (۲) حاصل می‌شود [۲۹-۳۰].

$$CEST(\omega, t) = Z(\omega, t)|_{CEST_{agent}=0} - Z(\omega, t) \quad (۲)$$

با جایگذاری اجزاء مختلف در رابطه (۱)، از طریق رابطه (۲)، رابطه (۳) که مبین اثر $CEST$ در فرکانس تشدید است، حاصل می‌شود [۳۱].

$$CEST = \frac{R_{1a} f_b k_{ba} \Delta \omega_b^4 \gamma^2 B_1^2}{(\gamma^2 B_1^2 + k_{ba}^2) (R_{1a} \Delta \omega_b^2 + R_{2a} \gamma^2 B_1^2)^2} \quad (۳)$$

متغیرهای R_{2b} ، R_{1b} ، R_{2a} ، R_{1a} ، k_{ba} ، f_b ، $\Delta \omega_b$ ، B_1 و γ ($\omega_1 = \gamma B_1$) به ترتیب معرف نرخ استراحت طولی و عرضی در حوضچه‌های a و b ، غلظت

⁵ Gyromagnetic

⁴Part per million

است [۳۱]. در این مقاله با فرض شیفت‌های فرکانسی بالا و اعمال میدان‌های ضعیف ($\Delta\omega_b^2 \gg R_{2a} \omega_{1,opt}^2 / R_{1a}$)، نمایش ساده‌شده‌ای از نرخ تبادل شیمیایی مطابق رابطه (۸) حاصل می‌گردد.

$$k_{ba}^{est} = \sqrt{\frac{2R_{2a}}{R_{1a}}} \omega_{1,opt}^2 / \Delta\omega_b \quad (۸)$$

مقدار نرخ تبادل شیمیایی مطابق رابطه (۸)، به غلظت عامل کنتراست یعنی مجهول دوم بستگی ندارد. بنابراین می‌توان با استفاده از مقدار تعیین شده برای نرخ تبادل شیمیایی (بر اساس دامنه بهینه قابل محاسبه از آزمایش تجربی)، میزان غلظت عامل کنتراست مجهول، از بیشینه مقدار اثر $CEST$ مطابق رابطه (۹) محاسبه کرد.

$$f_b^{est} = \frac{R_{1a}(1+k_{ba}^2/\omega_1^2)}{k_{ba}} CEST_{max} \quad (۹)$$

۴- پایگاه داده‌ها

در این مقاله از دو دسته داده پارامتری در محیط‌های دو حوضچه‌ای از ترکیبات آب-آمین و آب-آمین با مشخصات مندرج در جدول‌های ۱ و ۲ برای شبیه‌سازی و ارزیابی نتایج به ترتیب استفاده شده است.

جدول ۱- داده‌های پارامتری آمین در یک محیط دو حوضچه-

ایی، میدان ۷ تسلا [۶]

$\Delta\omega$ (ppm)	k (s^{-1})	f	T_2 (s)	T_1 (s)	پارامترها داده‌ها
۰	۱۰	۱	۰/۰۹۹	۱/۸	حوضچه آب (a)
۳/۵	۱۰۰	۰/۰۱	۰/۰۳۳۳	۱/۴	عامل $CEST$ (b)

جدول ۲- داده‌های پارامتری آمین در یک محیط دو حوضچه-

ایی، میدان ۷ تسلا [۶]

$\Delta\omega$ (ppm)	k (s^{-1})	f	T_2 (s)	T_1 (s)	پارامترها داده‌ها
۰	۱	۱	۰/۰۹۹	۱/۸	حوضچه آب (a)
۱/۹	۱۰۰۰	۰/۰۱	۰/۰۳۳۳	۱/۴	عامل $CEST$ (b)

پالس‌های تصویربرداری دارد که بعضاً در بسیاری از دستگاه‌های تشخیصی به صورت آپشن اختیاری است، عملیاتی نشد. بر این اساس از داده‌های پارامتری معتبر آب-آمین و آب-آمین برای مدل‌سازی اثر $CEST$ استفاده شد. شکل ۳ توصیف شماتیکی از مراحل و ساختار تئوری انجام شده در این مقاله را بر مبنای مدل‌سازی جدید از اثر $CEST$ مطابق رابطه (۵) را نمایش می‌دهد. سپس مسئله از این به بعد طی دو روش مبتنی بر استخراج نمودار امگا و بیشینه‌سازی اثر $CEST$ ، نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست محاسبه می‌گردد.

۳-۲- روش پیشنهادی برای تعیین همزمان نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست بر مبنای نمودار امگا

با معکوس کردن رابطه (۵)، نمایش جدیدی از معادله توصیف کننده نمودار امگا بر اساس رابطه (۶) حاصل می‌شود.

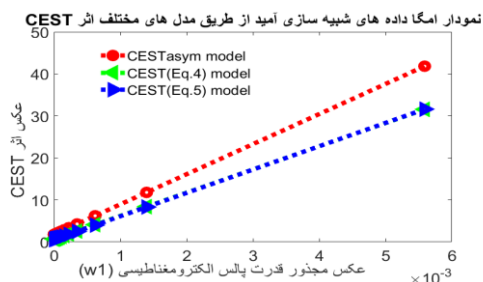
$$1/CEST = R_{1a}/f_b k_{ba} + \frac{R_{1a}k_{ba}}{f_b \omega_1^2} \quad (۶)$$

رابطه (۶) مبین خطی ($Y=b+mX$) است که ارتباط بین عکس اثر $CEST$ با عکس مجذور دامنه پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده ($1/\omega_1^2$) را توصیف می‌کند. با استفاده از ضریب زاویه ($m \triangleq k_{ba}R_{1a}/f_b$) و عرض از مبدا این خط ($b \triangleq R_{1a}/k_{ba}f_b$) می‌توان توامان نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست را از رابطه (۷) تعیین کرد.

$$k_{ba}^{pro} = \sqrt{m/b}, f_b^{pro} = R_{1a}/\sqrt{mb} \quad (۷)$$

۳-۳- روش پیشنهادی برای تعیین همزمان نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست بر مبنای بیشینه دامنه پالس الکترومغناطیسی

در یک آزمایش عملی و برای یک نمونه با نرخ تبادل مجهول، می‌توان میزان تغییرات اثر $CEST$ پیشنهادی را بر حسب دامنه پالس اشباع کننده را اندازه‌گیری کرد. با بیشینه‌سازی تابع هدف پیشنهادی از اثر $CEST$ ، یک رابطه بسته تحلیلی برای دامنه بهینه پالس مستطیلی الکترومغناطیسی ارائه می‌شود. این محاسبه قبلاً انجام و بر مبنای آن نرخ تبادل شیمیایی محاسبه و گزارش شده

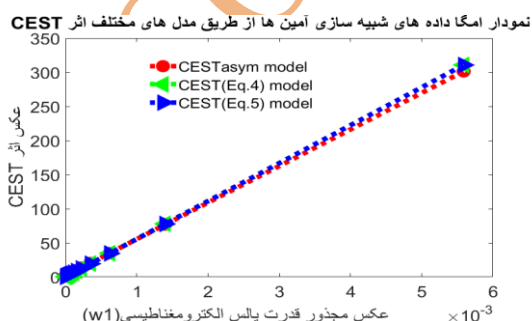


شکل ۴- نمودار امگا داده های شبیه سازی امید از طریق مدل های مختلف اثر CEST (بر اساس مدل های غیر متقارن و روابط ۴ و ۵) بر حسب عکس مجذور شدت پالس الکترومغناطیسی.

در جدول ۳ مقادیر تخمینی از نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست را به ترتیب ۹۱ بر ثانیه و ۰/۰۱ گزارش می کند که با مقادیر نامی به ترتیب ۱۰۰ بر ثانیه و ۰/۰۱ مطابقت خوبی دارد.

جدول ۳- مقادیر نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست (مطابق رابطه ۷) ترکیب آب-آمید و مقدار خطا (مطابق رابطه ۱۰) در روش نمودار امگا

مقادیر نامی جدول ۱	مدل اثر نامتقارن	مدل مرجع رابطه ۵	مدل رابطه ۴	مدلها پارامترها
۱۰۰	۶۴	۱۰۰	۹۱	نرخ تبادل شیمیایی- تخمینی
۰/۰۱	۰/۰۰۹۱	۰/۰۱	۰/۰۱	غلظت عامل کنتراست- تخمینی
	۴۳/۷		۲/۷	% RSSE



شکل ۵- نمودار امگا داده های شبیه سازی آمین ها از طریق مدل های مختلف اثر CEST (بر اساس مدل های غیر متقارن و روابط ۴ و ۵) بر حسب عکس مجذور شدت پالس الکترومغناطیسی.

میزان صحت روابط پیشنهادی در مراحل مختلف بر اساس معیار $RSSE$ مطابق رابطه (۱۰) بر مبنای اندازه گیری اختلاف از تابع مرجع بر مبنای تعداد نمونه ها (N) سنجیده می شود.

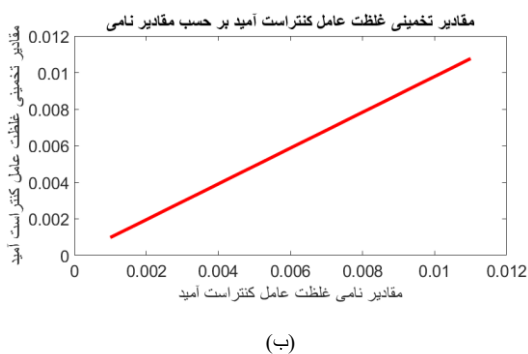
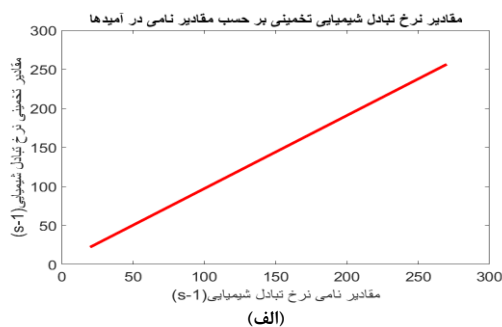
$$\% RSSE = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (Proposed-reference)^2}{\sum_{n=1}^N reference^2}} \times 100 \quad (10)$$

۵- نتایج

ابتدا به بررسی صحت روابط پیشنهادی برای تعیین نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست یعنی رابطه (۷) مبتنی بر روش نمودار امگا و روابط (۸) تا (۹) منطبق با روش دامنه بهینه پرداخته می شود. در هر مرحله برای اطمینان مضاعف، نتایج حاصله علاوه بر تعریف پیشنهادی از اثر CEST (مطابق رابطه ۵)، که در این مقاله از آن به عنوان روش مرجع یاد می شود، با استفاده از تعبیر دیگر از اثر CEST تحت عنوان $CEST_{asym}$ (نامتقارن) نیز ارزیابی شده اند. بدین معنا که در بلوک دیاگرام شکل ۳، مدل سازی اثر CEST علاوه بر روابط (۴) و (۵) بر مبنای تعبیر $CEST_{asym}$ که مورد توجه برخی از محققین بوده نیز انجام گرفته است [۱-۶]. رابطه (۴) فرم تقریب نیافته از اثر CEST پیشنهادی و رابطه (۵) توصیف پیشنهادی از اثر CEST است. میزان تطابق روش نامتقارن و رابطه (۴) با روش پیشنهادی مرجع یعنی رابطه (۵) از طریق رابطه (۱۰) سنجیده می شوند.

۵-۱- تعیین نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست بر مبنای نمودار امگا

نمودار امگا برای ترکیب آب-آمید در میدان ۷ تسلا (B_0) و در محدوده ۵ تا ۵- پی پی ام (منطبق با محدوده فرکانسی ۹/۴۳ تا ۹/۴۳- کیلو هرتز) بر مبنای پارامترهای جدول ۱ در شکل ۴ نمایش داده شده است. آنچه در شکل ۴ ترسیم شده، تغییرات $I/CEST$ بر حسب $1/\omega_1^2$ با دامنه پالس مستطیلی متغیر از ۰/۰۵ تا ۳ میکرو تسلا بوده، که یکبار اثر CEST را بر اساس $CEST_{asym}$ و بار دیگر بر اساس روابط (۴) و (۵) محاسبه شده است. در جدول ۳ مقادیر پارامتری نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست بر پایه نمودارهای امگا مربوط به مدل های مختلف به همراه میزان انحراف سایر مدل های معرف اثر CEST از رابطه (۵) با استفاده از رابطه (۱۰) گزارش شده است.



شکل ۶-برآزش خطی مقادیر تغییرات تخمینی بر حسب محدوده معینی از مقادیر نامی در روش بهینه‌سازی پالس الکترومغناطیسی ترکیب آب-آمید الف) نرخ تبادل شیمیایی ب) غلظت عامل کنتراست

در جدول ۵ ضریب زاویه، عرض از مبدا مقادیر تخمینی گسسته از نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست که با استفاده از تابع درجه اول به واسطه الگوریتم حداقل مربعات برآزش شده‌اند، به همراه میزان خطای نسبی برای گروه آمید گزارش شده است. مشابه همین محاسبه برای ترکیب آمین-آب در جدول ۶ انجام گرفته است. مجدداً با روش بیشینه‌سازی اثر *CEST* و از طریق دامنه پالس الکترومغناطیسی مجدداً در شکل ۷-الف مقادیر نرخ تبادل شیمیایی بر حسب مقادیر نامی این بار در ترکیبات آب-آمین تخمین زده شده است. به همین طریق در شکل ۷-ب این محاسبه برای غلظت عامل کنتراست در آمین‌ها انجام شده است.

مشابه همین شبیه‌سازی در مورد ترکیب آب-آمین در شکل ۵ و متعاقباً نتایج عددی در جدول ۴ آمده است. شکل ۵ عملکرد مناسب روش پیشنهادی بر مبنای مدل‌سازی پیشنهادی از اثر *CEST* در مقایسه با سایر روش‌های مورد ارزیابی در نمودار امگا را نشان می‌دهد.

جدول ۴ مقادیر نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست (مطابق رابطه ۷) ترکیب آب-آمین و مقدار خطا (مطابق رابطه ۱۰) در روش نمودار امگا

مقادیر نامی جدول ۱	مدل اثر نامتقارن	مدل مرجع رابطه ۵	مدل رابطه ۴	مدلها پارامترها
۱۰۰۰	۱۷۴/۵	۱۰۰۰	۴۴۱/۶	نرخ تبادل شیمیایی- تخمینی
۰/۰۱	۰/۰۰۱۸	۰/۰۱	۰/۰۰۴۴	غلظت عامل کنتراست- تخمینی
	۴/۸۴۸۱	۰	۰/۵۴۳۷	% <i>RSSE</i>

۵-۲- تعیین نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست بر مبنای پالس الکترومغناطیسی بهینه

با استفاده از مقادیر متعددی از مقادیر نرخ تبادل شیمیایی (حول و حوش مقادیر مقدار نامی) و سایر داده‌های پارامتری مفروض در جدول ۱، به ازاء محدوده معینی از دامنه پالس الکترومغناطیسی، تابع هدف بر اساس رابطه (۵) محاسبه می‌شود. با بیشینه‌سازی تابع هدف بر حسب دامنه پالس، دامنه بهینه پالس الکترومغناطیسی و بیشینه مقدار *CEST* محاسبه می‌شوند. بر اساس رابطه (۸)، مقادیر متعددی از نرخ‌های تبادل شیمیایی بر حسب مقادیر متعدد از نرخ‌های تبادل شیمیایی نامی در یک روند تکرار تخمین و مطابق شکل ۶-الف نمایش داده می‌شود. پس از تعیین نرخ تبادل شیمیایی می‌توان از طریق رابطه (۹)، غلظت عامل کنتراست را به ازاء هر مقدار نامی از غلظت عامل کنتراست مندرج در جدول ۱ را در یک فرآیند تکراری بر اساس شکل ۶-ب تخمین زد.

جدول ۵ مشخصات برازش خطی نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست در روش بهینه‌سازی پالس الکترومغناطیسی ترکیب آب-آمید

مشخصات پارامترها	شیب	عرض از مبدا	$RSSE$ %
نرخ تبادل شیمیایی تخمینی	۰/۹۴	۳/۴	۴/۶
غلظت عامل کنتراست تخمینی	۰/۹۸	۰	۲/۱۲

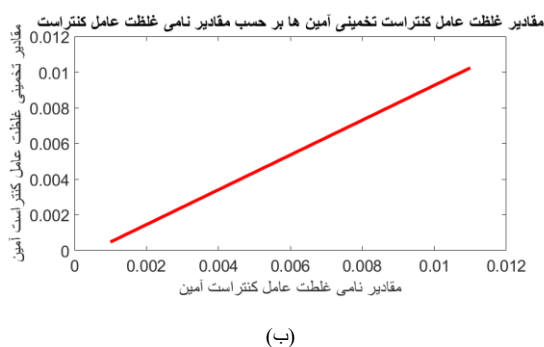
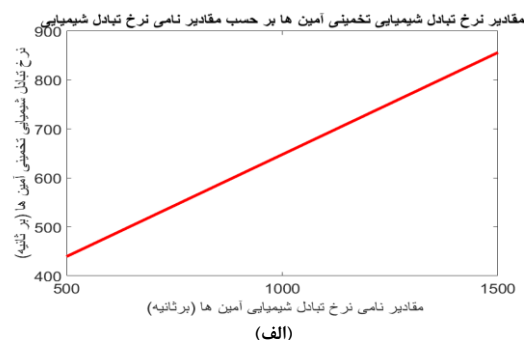
جدول ۶ مشخصات برازش خطی نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست در روش بهینه‌سازی پالس الکترومغناطیسی ترکیب آب-آمین

مشخصات پارامترها	شیب	عرض از مبدا	$RSSE$ %
نرخ تبادل شیمیایی تخمینی	۰/۴۲	۲۳۰/۹	۳۷/۶
غلظت عامل کنتراست تخمینی	۰/۹۸	-۰/۰۰۰۵	۹/۷

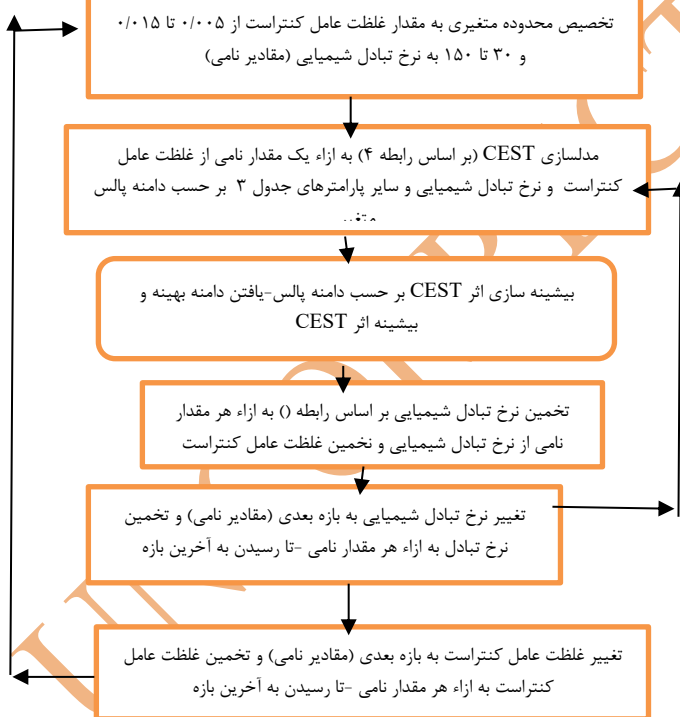
شکل ۷ برازش خطی مقادیر تغییرات تخمینی بر حسب محدوده معینی از مقادیر نامی در روش بهینه‌سازی پالس الکترومغناطیسی ترکیب آب-آمین (الف) نرخ تبادل شیمیایی (ب) غلظت عامل کنتراست.

۶- بحث و نتیجه گیری

تاکنون تحقیقات زیادی بر روی مدل‌سازی پدیده‌های زیستی صورت گرفته است. به‌طور مثال برای تشخیص تومورهای سرطانی به‌صورت غیرتهاجمی، شرایط دمایی بافت زنده را بررسی کرده‌اند [۷]. در پژوهشی دیگر با شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برهم‌کنش داروی ضد سرطان با غشای سلولی، تغییرات انرژی و اندروالسی و فاصله مرکز جرم را بررسی کرده‌اند [۹]. با این وجود بکارگیری عامل‌های دیامغناطیس ابتدائاً با استفاده از مولکول کلراید آمونیوم در سال ۲۰۰۰ گزارش شد [۶]. در این مطالعات پروتون‌های قابل تبادل بیش‌ماری از قبیل NH ، OH ، و NH_2 بوسیله شکر، آمینو اسیدها و موارد دیگر جایجا می‌شدند [۴-۶]. تصویربرداری APT براساس خواص $CEST$ از پروتونهای آمید در پروتئین‌ها و پپتیدها، استوار بوده است. واکنش‌های شیمیایی متعددی بین مولکول‌های اجزاء مختلف مانند ترکیبات آب-آمین و آب-آمید در بدن انسان به وقوع می‌پیوندد. کنترل تبادل شیمیایی بین مولکول‌های بزرگ و ساختارهای نیمه‌جامد مانند آمین‌ها و آمیدها با اعمال پالس الکترومغناطیسی امکان‌پذیر است [۴-۶]. مطالعه واکنش‌های شیمیایی بین هیدروژن‌های بافت‌های بدن در تصویربرداری به روش تشدید مغناطیسی به سبب ازدیاد آنها و دارا بودن عدد اسپینی امروزه رایج شده است [۱-۷]. این مطالعه با استفاده از نشانگرهای زیستی و آزمایشگاهی امکان تشخیص زودهنگام غیر تهاجمی برخی از بیماری‌ها را ممکن می‌سازد [۳۲-۳۴]. شناسایی سریع انواع سرطان‌ها، تشخیص گرفتگی عروق، کنترل رشد تومورها، مطالعه در زمینه سلول‌های بنیادی و موارد متعدد دیگر از این دست، ضمن کاهش هزینه‌های درمان، اثربخشی فرآیند بهبود بیماران را تسهیل و تسریع می‌کند. به دلیل وابستگی نرخ تبادل و تعامل شیمیایی بین هیدروژن‌های آب و هیدروژن‌های مولکول‌های بافت‌های بدن به نوع مولکول



مدل سازی منطبق با رابطه ۵ صورت گرفته است. بر اساس شکل ۶ تطابق بصری مناسبی بین مقادیر تخمینی و نامی از نرخ تبادل و غلظت آمید دیده می شود. علاوه بر آن کمی مقدار عرض از مبدا (برای غلظت صفر و برای نرخ تبادل ۳/۸)، نزدیک بودن ضریب زاویه معادله خط مرتبه اول به مقدار یک (برای غلظت ۰/۹۸ و برای نرخ تبادل ۰/۹۴) و درصد خطای نسبی کم (برای غلظت ۲/۱۲٪ و برای نرخ تبادل ۰/۴۶٪) نیز این موضوع را تایید می کند. جمع بندی نتایج این روش گویای عملکرد مناسب آنها برای اندازه گیری نرخ تبادل های آهسته آمید است. ذکر این نکته ضروری است که روش نمودار امگا به تمام نمونه های مرتبط با تغییر شدت دامنه پالس الکترومغناطیسی نیاز دارد. این در حالی است که روش پیشینه سازی فقط به یک مقدار یعنی بهینه مقدار دامنه پالس اشباع کننده نیاز دارد. این موضوع گرچه می تواند به عنوان حسن روش پیشینه سازی در کاهش هزینه انجام آزمایش تلقی شود ولی مشکل حساسیت به نویز را در آن تشدید می کند.



شکل ۸ بلوک دیاگرام تعیین توامان نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست با استفاده از بهینه سازی دامنه پالس الکترومغناطیسی اشباع کننده مستطیلی برای ترکیب آب-آمید.

می توان اطلاعات خوبی از آنزیم ها، متابولیت ها، یون های فلزی بدست آورد [۱۳-۸]. علاوه بر تعیین میزان غلظت ترکیبات مجهول در بدن، با اندازه گیری میزان نرخ تبادل شیمیایی از روی اثر *CEST* کمی شده می توان به اطلاعات مفیدی از *pH*، مصرف گلوکز و دیگر اطلاعات بالینی دست یافت. تمرکز روش پیشنهادی بر محاسبه نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست در قالب روابط تحلیلی بسته ریاضی بوده است. برای این منظور دو ترکیب آمید-آب و آمین-آب بر مبنای دو روش نمودار امگا و بهینه سازی دامنه پالس مستطیلی الکترومغناطیسی اشباع بررسی شده اند. اثر *CEST* بر مبنای روش های مختلفی مانند روش مغناطیس شونده نامتقارن و مدل برگرفته از روابط (۴) و (۵) نیز مدل سازی شده اند. نتایج بصری در شکل ۵ برگرفته از روش نمودار امگا، نشان دهنده تطابق مناسب بین مدل های شبیه سازی در ترکیب آب-آمین است. نمودارهای امگا ناشی از ترکیب آب-آمید در شکل ۴ ناشی از مدل های برگرفته از روابط (۴) و (۵) تطابق خوبی را نشان می دهد. این موضوع بر اساس درصد میزان خطای نسبی گزارش شده در جدول ۴ (۵۴۳۷٪ بین روش مرجع و رابطه (۴) و ۴۸۴۸۱٪ بین روش مرجع و تعریف نامتقارن) نیز دیده می شود. این در حالی است که دقت مقدار تخمینی برای مقدار غلظت عامل کنتراست آمید در تطابق با مقدار نامی ۱۰٪ و برای نرخ تبادل شیمیایی حدود ۹۱٪ بر اساس جدول ۳ در روش نمودار امگا است. عملکرد روش دوم استفاده شده برای استخراج توامان نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست در این مقاله مطابق بلوک دیاگرام شکل ۸ است. ابتدا محدوده ای از تغییرات برای غلظت عامل کنتراست آمید و نرخ تبادل شیمیایی آن به ترتیب در محدوده ۰/۰۵ تا ۰/۱۵ و ۳۰ تا ۱۵۰ بر ثانیه در نظر گرفته می شود. بر اساس این مقادیر و مقادیر نامی مندرج در جدول ۲ برای آمین ها، اثر *CEST* مدل سازی می شود. با پیشینه سازی اثر *CEST* بر حسب دامنه پالس الکترومغناطیسی مستطیلی، دامنه بهینه محاسبه می شود. در ادامه بر اساس روابط (۸) و (۹) به ترتیب نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست آمین ها تخمین زده می شود. مبنای روند تکراری برای تخمین توامان غلظت عامل آمید و نرخ تبادل در حول و حوش مقادیر نامی بر اساس یافتن دامنه بهینه پالس مستطیلی اشباع و پیشینه مقدار *CEST* بر مبنای

MRI methods for evaluating in vivo pH." *Magnetic Resonance in Medicine* 79, no. 5 (2018): 2766-2772.

[10]P.Z. Sun, G. Xiao, I.Y. Zhou, Y. Guo, and R. Wu. "A method for accurate pH mapping with chemical 1 exchange saturation transfer (CEST) MRI." *Contrast Media Mol Imaging* 11, no. 3 (2016): 195-202.

[11]J. Zhou, H.Y. Heo, L. Knutsson, P.V. Zijl, and S. Jiang. "APT-weighted MRI: Techniques, current neuro applications, and challenging issues." *Journal of Magnetic Resonance* 50, no. 2 (2019): 347-364.

[12]Y. Zheng, and X. Wang. "The Applicability of Amide Proton Transfer Imaging in the Nervous System: Focus on Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Neonate." *cell Mol Neurobiol* 38, no. 4 (2018): 797-807.

[13]H. Heo, Y. Zhang, D.H. Lee, X. Hong, and 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* 75, no. 1 (2016): 137-149.

[۱۴] 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 ۸، ۴ (۱۴۰۰): ۱-۱۱.

[15]M. McMahon, A. Gilad, j. Zhou, P.Z. Sun, and 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* 55, (2016): 836-847.

[16]E.A. Randtke, M.D. Pagel, and J.C. Rodriguez. "QUESPOWR MRI: QUantification of exchange as a function of saturation power on the water resonance." *Journal of magnetic resonance* 270, (2016): 56-70.

[17]M. Zaiss, G. Angelovski, E. Demetriou, M. McMahon, X. Golay, and K. Scheffler. "QUEST and QUESPAND: Accurate Quantitative CEST experiments." *Magnetic Resonance in Medicine* 79, no. 3 (2018): 1708-1721.

[18]E. Demetriou, M. Tachrount, M. Zaiss, and X. Golay. "PRO-QUEST: a rapid assessment method based on progressive saturation for quantifying exchange rates using saturation times in CEST."

تعارض منافع

بدین وسیله اعلام می‌گردد که ضمن عدم برخورداری از حمایت مالی، در مورد انتشار این مقاله تعارض منافع وجود ندارد.

۷- مراجع

[1]A. Sadet, C. Stavarache, F. Teleanu, and P. Vasos. "Water hydrogen uptake in biomolecules detected via nuclear magnetic phosphorescence." *Sci. Rep* 9, no. 1 (2019): 1-7.

[2]W. Dou, C.E. lin, H. Ding, Y. Shen, C. Dou, L. Qian, B. Wen, and 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* 9, no. 10 (2019): 1747-1766.

[3]P.V. Zijl, 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." *Neuroimage* 168, (2018): 222-241.

[4]J. Kim, Y. Wu, Y. Guo, H. Zheng, and 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* 10, no. 3 (2015): 163-178.

[5]E. Vinogradov, A. Sherry, and R.E. Lenkinski. "CEST: from basic principles to applications, challenges and opportunities." *Journal of Magnetic Resonance* 229, (2013): 155-172.

[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* 58, no. 22 (2013): 221-269.

[۷] رضاییان، محمدرضا- " تعیین کنتراست CEST به روش تحلیلی در تصویربرداری مولکولی تشدید مغناطیسی ". پردازش علائم و داده‌ها ۱۷، (۱۳۹۹): ۷۱-۸۵.

[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, and R. Wu. "Noninvasive detection of extracellular pH in human benign and malignant liver tumors using CEST MRI." *frontiers in oncology* 10, (2020), 1-10.

[9]L.R. Lindeman, E.A. Randtke, R.A. High, K.M. Jones, C.M. Howison, and M.D. Pagel. "A comparison of exogenous and endogenous CEST

exchange saturation transfer (CEST) signal." *Magnetic Resonance in Medicine* 82, no. 5 (2019): 1876-1889.

[۲۸] رضاییان، محمدرضا- "آشکارسازی اثر CEST از طریق تشدید مغناطیسی آغشته به نويز بر اساس مدل تحلیلی برگرفته از حل معادلات بلاخ مک کلنل". *مهندسی پزشکی زیستی* ۱۵، ۱ (۱۴۰۰): ۳۱-۴۰.

[29] M.R. Rezaeain, G.A. Hosien-Zadeh, and H. Soltanian-Zadeh. "Simultaneous optimization of power and duration of radio-frequency pulse in PARACEST MRI." *Magnetic resonance imaging* 34, no. 6 (2016): 743-753.

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

[۳۱] رضاییان، محمدرضا- "تعیین نرخ تبادل شیمیایی عامل های کنتراست CEST در تصویربرداری مولکولی تشدید مغناطیسی در شرایط حالت دائمی". *مهندسی پزشکی زیستی* ۱۶، ۴ (۱۴۰۱): ۳۰۰-۳۱۰.

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

[۳۳] طالبی، فرهاد، داوود رحیم یارهریس و والس اسدیان، والس- "بررسی شرایط دمایی یک بافت زنده به منظور تشخیص تومورهای سرطانی". *مجله مدل سازی در مهندسی* ۷، ۱۶ (۱۳۸۸): ۴۵-۵۳.

[۳۴] رحیم نژاد، مائده، بهمن وحیدی، بهمن ابراهیمی حسین زاده، و فاطمه یزدیان- "شبیه سازی دینامیک مولکولی بر هم کنش داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل با غشای سلولی: بررسی تغییرات انرژی و اندروالسی و فاصله مرکز جرم". *مجله مدل سازی در مهندسی* ۱۷، ۵۷ (۱۳۹۸): ۱۵-۲۵.

Magnetic Resonance in Medicine 80, no. 4 (2018): 1638-1654.

[19] M. Kim, A. Kujawa, M. Battiston, E. Demetriou, T. Schneider, S. Collorone, C. Tur, V. Evans. S. Okuchi, D. Atkinson, C. Gandini, and X. Gokay. "Translating pH-sensitive PROgressive saturation for Quantifying Exchange rates using Saturation Times (PRO-QUEST) MRI to a 3T clinical scanner." *Magnetic Resonance in Medicine* 84, no. 4 (2020): 1734-1746.

[20] H. Heo, Z. Han, S. Jiang, M. Schar, P.V. Zijl, and J. Zhou. "Quantifying amide proton exchange rate and concentration in chemical exchange saturation transfer imaging of the human brain." *Neuroimage* 189, (2019): 202-213.

[21] 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* 202, no. 2 (2010): 155-161.

[22] P.Z. Sun. "Quasi-steady-state CEST (QUASS CEST) solution improves the accuracy of CEST quantification: QUASS CEST MRI-based omega plot analysis." *Magnetic Resonance in Medicine* 86, no. 2 (2021): 765-776.

[23] R. wU, G. Xiao, Y. Zhou, C. Run, P.Z. Sun. "Quantitative chemical exchange saturation transfer (qCEST) MRI – omega plot analysis of RF-spillover-corrected inverse CEST ratio asymmetry for simultaneous determination of labile proton ratio and exchange rate." *NMR Biomed* 28, no. 3 (2015): 376-383.

[24] W. Dixon, J. Ren, J. Lubag, A. Ratnakar, E. Vinogradov, I. Hancu, R. Lenkinski, and A. Sherry. "A concentration-independent method to measure exchange rates in PARACEST agents." *Magnetic Resonance in Medicine* 63, no. 3 (2010): 625-632.

[25] P.Z. Sun, Y. Wang, G. Xiao, and 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* 9, no.4 (2014): 268-275.

[26] J.E. Meissner, S. Goerke, E. Rerich, K.D. Klika, A. Radbruch, M.E. Ladd, P. Bachert, and M. Zaiss. "Quantitative pulsed CEST-MRI using omega plots." *NMR in Biomedicine* 28, no. 10 (2015): 1196-1208.

[27] T. Jin, and S. Kim. "Approximated analytical characterization of the steady-state chemical