



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

PAPER INFO

Paper history:

Received: 2024-05-03

Revised: 2024-10-29

Accepted: 2024-11-02

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/10.22075/jme.2024.34017.2660>

© 2025 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:

Rezaeian, M. R. (2025). Modeling of the cest effect for determining chemical exchange rate and concentration of amine and amide in the human through magnetic resonance simultaneously. Journal of Modeling in Engineering, 23(Special Issue 81), 221-233. doi: 10.22075/jme.2024.34017.2660

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 هیدروژن های آب و مولکول های بافت های بدن از طریق اعمال پالس اشباع الکترومغناطیسی به رشته پالس تصویربرداری اسکنر تشدید مغناطیسی می شود. اثر CEST حاصل از تبادل مابین عامل های کنتراست درونی یا بیرونی با آب موجود در بدن، یکی از زیربخش های فرآیندهای تبادل شیمیایی محسوب می شود. اثر CEST به عواملی همچون زمان های استراحت، نرخ تبادل شیمیایی، غلظت عامل کنتراست و ویژگی های پالس اشباع الکترومغناطیسی بستگی دارد. از این عوامل می توان به اطلاعاتی از نحوه تعامل شیمیایی، آنزیم ها، متابولیت ها، یون های 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 می کند. علاوه بر آن با محاسبه دامنه بهینه پالس الکترومغناطیسی مستطیلی از طریق بیشینه سازی تابع هدف محدب گونه پیشنهادی اثر CEST، مجدداً نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست مورد ارزیابی قرار می گیرد. ارزیابی نتایج دو راهکار پیشنهادی با استفاده از داده های پارامتری دوحوضچه ای 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 ۵/۰٪ 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: ۱۴۰۳/۰۲/۱۴ بازنگری مقاله: ۱۴۰۳/۰۸/۰۸ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۸/۱۲
	واژگان کلیدی: انتقال اشباع، عامل کنتراست، مدل سازی اثر CEST، نرخ تبادل شیمیایی.

DOI: <https://doi.org/10.22075/jme.2024.34017.2660>

© 2025 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

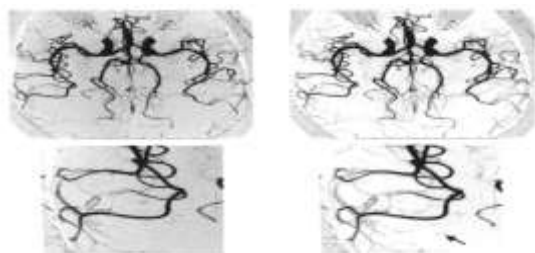
یاد می شود [۱]. تبادل شیمیایی در اسکنر تشدید مغناطیسی از طریق اعمال پالس الکترومغناطیسی در فرکانس معین راه، فرآیند انتقال اشباع و به پالس اعمالی پالس اشباع گفته می شود [۲-۴]. پالس اشباع امکان تبادل پروتون های هیدروژن میان آب که در اصطلاح حوضچه آب و ساختار مورد بررسی که در اصطلاح حوضچه عامل کنتراست نامیده می شود راه، فراهم می کند [۲-۴]. تبادل

مطالعه دینامیکی واکنش های شیمیایی بین مولکول های بافت های زنده از طریق طیف سنجی تشدید مغناطیسی هسته امکان پذیر است [۱]. تاکنون روش های متعددی برای مطالعه بیماری های خاص و تومورهای سرطانی براساس شناسایی ساختار آمینواسیدها و پروتئین ها به روش غیر تهاجمی ارائه شده که از آنها به عنوان نشانگرهای زیستی

* پست الکترونیک نویسنده مسئول: rezaecian@hut.ac.ir

۱. گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی همدان، همدان، ایران

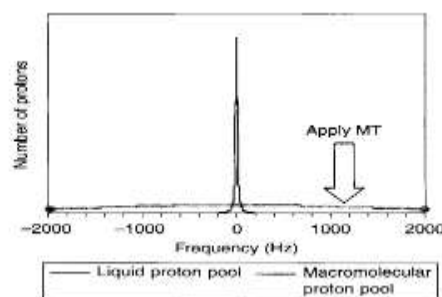
استناد به این مقاله:



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 برخورداری از نرخ تبادل پایین از پالس‌های اشباع با عرض پالس زیاد استفاده می‌کنند عامل‌های کنتراست دیامغناطیس گفته می‌شود [۱۱-۱۳]. 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 [۱۱-۱۳]. 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 دما، pH و خصوصیات بافری محلول هستند، در حدود $10000 s^{-1}$ 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 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 [۱۴-۲۰]. 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 [۱۴-۲۰].

شیمیایی بین حوضچه عامل کنتراست و حوضچه آب (هیدروژن‌های بدن) با اعمال پالس اشباع الکترومغناطیسی، منجر به نشانه‌گذاری می‌شود [۲-۴]. 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^۲ (فرکانس تشدید عامل کنتراست)، پالس تشدید و در فرکانس متفاوت با فرکانس لارمور، پالس خارج تشدید گفته می‌شود [۲-۴]. 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 [۱-۴].



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

با اعمال پالس اشباع در فرکانس‌های مختلف از جمله فرکانس لارمور بافت‌های مختلف، طیف اسپکتروسکوپی معروف به طیف Z که معرف مولفه نرمالیزه شده ممان مغناطیسی در راستای محور Z است (مطابق شکل ۱)، حاصل می‌شود [۱-۴]. 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^۳ 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].

^۳ Chemical exchange saturation transfer

^۲ Larmor

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 [۲۱-۲۲]. 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 اندازه گیری کرد [۲۱-۲۲]. برخی از محققین با استخراج رابطه خطی مابین عکس تابع معرف انتقال اشباع در حالت دایمی با عکس مجذور دامنه پالس اشباع (نمودار امگا) نرخ تبادل و غلظت عامل کنتراست را از طریق ضریب زاویه و عرض از مبدا اندازه گیری کردند [۲۳-۲۶]. این روش نیاز به اندازه گیری کل نمونه های طیف تشدید مغناطیسی دارد. پس از آن در همین راستا مک ماهان و همکارانش با استفاده از یک پاسخ ساده از حل معادلات بلاخ-مک کانل با تغییر ضریب نشانه گذاری بوسیله دامنه پالس اشباع نرخ تبادل شیمیایی را اندازه گیری کردند [۱۵]. این روش به دلیل الزام بکارگیری پالس اشباع با شدت قوی در نشانه گذاری های بالا (ناقص ملاحظات ایمنی) چندان پر اقبال نیست. زایس و همکارانش با ارایه فرمول بندی جدید و دقیق از اثر CEST، در ضرایب نشانه گذاری پایین نرخ تبادل را با طراحی یک رشته پالس تحت عنوان Pro-Quest^۴ اندازه گیری کردند [۱۷-۱۸]. عمده ایراد این روش محدودیت بکارگیری آن در تمامی گستره مقادیر نرخ تبادل شیمیایی و وابستگی زیاد به ناهمگنی میدان اصلی B₀ است. اخیرا کیم و همکارانش نرخ تبادل شیمیایی را بر روی یک اسکنر تشدید مغناطیسی ۳ تسلا با رشته پالس Pro-Quest، اندازه گیری کردند [۱۹].

تقریبا در تمامی این روشها وجود یک توصیف تحلیلی از اثر CEST در راستای شناسایی پارامترهای موثر (نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست)، بهینه سازی پارامترهای پالس اشباع و و حذف عوامل ناخواسته ضروری است. تاکنون معیارهای مختلفی برای استخراج اثر CEST بر پایه طیف Z، مفاهیم تجربی، حل معادلات بلاخ-مک کانل و سایر موارد معرفی شده اند [۴-۷]. یکی از پراقبال ترین این روشها که بسیار پر استناد بوده و در مطالعات تجربی مختلف کارآیی خود را با دقت خوبی نشان داده، اندازه گیری اثر

CEST با محاسبه میزان انتقال مغناطیس شوندگی 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 هیدروژن های آب در بدن) در فرکانس های 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 هزینه های درمانی، حذف عوارض جانبی ناشی از بکارگیری روش های تهاجمی و روش های غربالگری برای تشخیص زود هنگام بیماری ها هستند. این مقاله با ارائه راهکاری مبتنی بر سیگنال تشدید مغناطیسی به اندازه گیری غیرتهاجمی پارامترهای بالینی و فیزیولوژیکی می پردازد. اندازه گیری طیف تشدید مغناطیسی از طریق اسکنرهای تشدید مغناطیسی با استفاده از رشته پالس های مبتنی بر اثر CEST امکان پذیر است. بنابراین اندازه گیری 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 هدف گذاری شده است. روشن است که دستیابی به راهکاری دقیق، معتبر و قابل اطمینان نیاز به مدل سازی تحلیلی از فرآیند اثر CEST دارد. همانطور که اشاره شد محققین راهکارها و مدل های مختلف تحلیلی و تجربی برای این منظور ارائه کرده اند. در این مطالعه با استفاده از تقریبات منطقی ضمن ارائه یک مدل تحلیلی مبین اثر CEST یک تابع هدف محدب قابل بهینه سازی، پیشنهاد می گردد. ابتدا از طریق این تابع 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 می شوند. سپس با توجه به رفتار محدب گونه تابع هدف پیشنهادی مبین اثر CEST، ضمن محاسبه تحلیلی دامنه پالس بهینه، بیشینه مقدار اثر CEST محاسبه می شود. رابطه تحلیلی مبین دامنه بهینه صرفا به نرخ تبادل شیمیایی بستگی داشته و به غلظت عامل کنتراست وابستگی ندارد. همین موضوع امکان محاسبه توامان نرخ

⁴ Progressive saturation for quantifying exchange rate using saturation time

نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست در قالب روابط ریاضی بسته است.

۲-۱- نمودار امگا

نمودار امگا یکی از روش‌های شناخته‌شده برای محاسبه نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست محسوب می‌شود [۲۳-۲۶]. 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- پیشینه‌سازی 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 [۲۱-۲۲]. به دلیل عدم وابستگی دامنه بهینه پالس اشباع‌کننده و پیشینه 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 آب در فرکانس مرکزی صفر پی‌پی‌ام^۵ (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 اشباع‌کننده مانند دامنه و عرض برای پالس‌های اشباع مستطیلی، نقش تعیین‌کننده‌ای در ارتقاء اثر CEST دارند [۶-۹]. مدل‌سازی اثر CEST نقش پارامترهای موثر مانند زمان‌های استراحت، فرکانس‌های رزونانس، نرخ تبادل، غلظت عوامل کنتراست و ویژگی‌های

تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست را به ترتیب از طریق اندازه‌گیری دامنه بهینه پالس الکترومغناطیسی و پیشینه 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 ارایه شده است [۱۴-۲۶]. 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 عمده 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 سیستم‌های دو حوضچه‌ای را موجب شده است. در این مقاله از دو روش تحت عنوان نمودار امگا و اندازه‌گیری دامنه بهینه پالس الکترومغناطیسی منتج به پیشینه اثر CEST به عنوان راهکار برای تعیین نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست برای سیستم‌های دو حوضچه‌ای استفاده شده است [۵-۶] و [۲۳-۲۶]. در ادامه ضمن معرفی این روش‌ها سایر راهکارهای موجود مورد استناد در برخی از مقالات جهت مقایسه و ارزیابی روش پیشنهادی استفاده شده است. عمده تفاوت روش پیشنهادی با روش‌های سابق، استخراج

^۵ Part per million

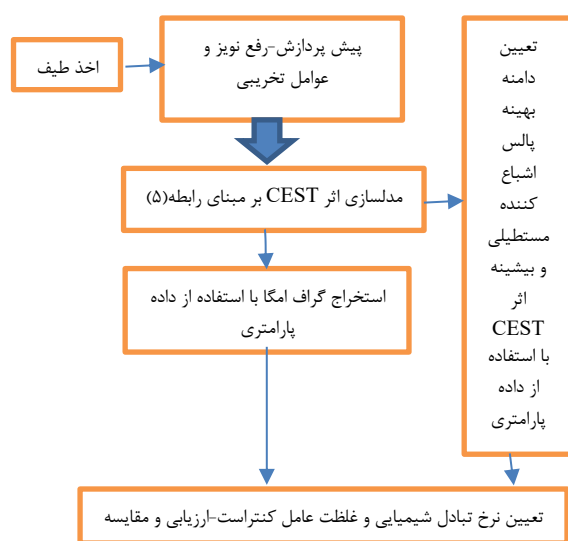
۳-۱- روش تحقیق

ابتدا رابطه (۳) در قالب رابطه (۴) بازنویسی می شود.

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

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 می شود.

$$CEST \cong \frac{f_b k_{ba}}{R_{1a} (1 + k_{ba}^2 / \omega_1^2)} \quad (5)$$



شکل ۳- نمایش تصویری از مراحل روش پیشنهادی

در صورتیکه از داده واقعی یعنی طیف Z اسپکتروسکوپی استفاده شود می توان با استفاده از روش میانگین گیری نويززدایی انجام داد. اخذ داده واقعی بعلا اینک انجام آزمایش های عملی گران و نیاز به تغییرات در رشته پالس های تصویربرداری دارد که بعضا در بسیاری از دستگاه های تشخیصی به صورت آپشن اختیاری است، عملیاتی نشد. بر این اساس از داده های پارامتری معتبر آب-آمین و آب-آمید برای مدل سازی اثر CEST استفاده شد. شکل (۳) توصیف شماتیکی از مراحل و ساختار تئوری انجام شده در این مقاله را بر مبنای مدل سازی جدید از اثر CEST مطابق رابطه (۵) را نمایش می دهد. سپس مسئله از این به بعد طی دو روش مبتنی بر استخراج نمودار امگا و بیشینه سازی اثر CEST، نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست محاسبه می گردد.

پالس الکترومغناطیسی را توصیف می کند. در روال معکوس با مفروض بودن ویژگی های پالس الکترومغناطیسی و اندازه گیری اثر CEST می توان از میزان نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست اطلاعاتی بدست آورد. سان با توجه به اینکه کلیه مقادیر دخیل در مدل سازی اثر CEST مقادیر فیزیکی دارند، با استفاده از روشهای مبتنی بر گرادیان و محاسبه سازی، از طریق بهینه سازی پالس الکترومغناطیسی نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست را تعیین کرد [۸-۱۲] از آنجا که اثر CEST بر خلاف اثر اشباع مستقیم نامتقارن و فقط در فرکانس های مثبت رخ می دهد اختلاف دو طیف Z مبین اثر خالص CEST است که با نماد $CEST_{asym}$ نمایش داده می شود [۱، ۶، ۲۰]. در روش دیگر بر مبنای مباحث جبر خطی و فضای حالت توصیف تحلیلی از طیف Z مطابق رابطه (۱) ارایه گردید [۶].

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

با استفاده از رابطه (۱) و مفهومی برگرفته از جمع آثار، اثر CEST در حالت دو حوضچه ای از طریق رابطه (۲) حاصل می شود [۲۹-۳۰].

$$CEST(\omega, t) = Z(\omega, t)|_{CEST_{agent}=0} - Z(\omega, t) \quad (2)$$

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

$$CEST = \frac{R_{1a} f_b k_{ba} \Delta \omega_b^4 \gamma^2 B_1^2}{(\gamma^2 B_1^2 + k_{ba}^2) (R_{1a} \Delta \omega_b^2 + R_{2a} \gamma^2 B_1^2)^2} \quad (3)$$

متغیرهای $\Delta \omega_b, B_1, k_{ba}, f_b, R_{2b}, R_{1b}, R_{2a}, R_{1a}$ و γ ($\omega_1 = \gamma B_1$) به ترتیب معرف نرخ استراحت طولی و عرضی در حوضچه های a و b ، غلظت 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 ژیرومغناطیس $^{42/58} \text{ مگاهرتز بر تسلا برای هیدروژن}$ هستند.

۳- مواد و روش ها

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

$$f_b^{est} = \frac{R_{1a}(1+k_{ba}^2/\omega_1^2)}{k_{ba}} CEST_{max} \quad (9)$$

۴- پایگاه داده‌ها

در این مقاله از دو دسته داده پارامتری در محیط‌های دو حوضچه‌ای از ترکیبات آب-آمید 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 آمید در یک محیط دو حوضچه‌ای،

میدان ۷ تسلا [۶]

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

جدول ۲- داده‌های پارامتری آمین در یک محیط دو

حوضچه‌ای، میدان ۷ تسلا [۶]

پارامترها داده‌ها	T_1 (s)	T_2 (s)	f	k (s^{-1})	$\Delta\omega$ (ppm)
حوضچه آب (a)	۱/۸	۰/۰۹۹	۱	۱	۰
عامل CEST (b)	۱/۴	۰/۰۳۳۳	۰/۰۱	۱۰۰	۱/۹

میزان صحت روابط پیشنهادی در مراحل مختلف بر اساس معیار RSSE مطابق رابطه (۱۰) بر مبنای اندازه‌گیری اختلاف از تابع مرجع بر مبنای تعداد نمونه‌ها (N) سنجیده می‌شود.

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

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 می‌شود. 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

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.

$$1/CEST = R_{1a}/f_b k_{ba} + \frac{R_{1a} k_{ba}}{f_b \omega_1^2} \quad (6)$$

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.

$$k_{ba}^{pro} = \sqrt{m/b}, f_b^{pro} = R_{1a}/\sqrt{mb} \quad (7)$$

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

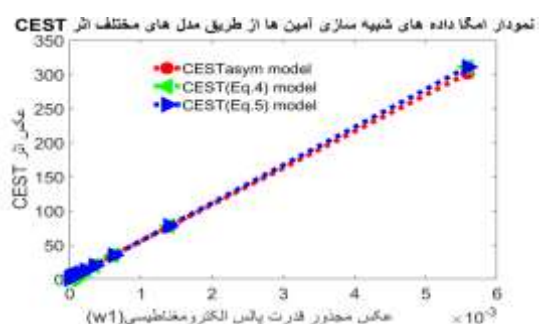
در یک آزمایش عملی و برای یک نمونه با نرخ تبادل مجهول، می‌توان میزان تغییرات اثر CEST پیشنهادی را بر حسب دامنه پالس اشباع کننده را اندازه‌گیری کرد. با بیشینه‌سازی تابع هدف پیشنهادی از اثر CEST، یک رابطه بسته تحلیلی برای دامنه بهینه پالس مستطیلی الکترومغناطیسی ارائه می‌شود. این محاسبه قبلاً انجام و بر مبنای آن نرخ تبادل شیمیایی محاسبه و گزارش شده است [۳۱]. در این مقاله با فرض شیفتهای فرکانسی بالا و اعمال میدان‌های ضعیف ($\Delta\omega_b^2 \gg R_{2a} \cdot \omega_{1,opt}^2 / R_{1a}$)، نمایش ساده‌شده‌ای از نرخ تبادل شیمیایی مطابق رابطه (۸) حاصل می‌گردد.

$$k_{ba}^{est} = \sqrt{\frac{2R_{2a}}{R_{1a}}} \omega_{1,opt}^2 / \Delta\omega_b \quad (8)$$

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.

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	۰	۲/۷	% RSSE



شکل ۵- نمودار امگا برای ترکیب آب-آمید معرف تغییرات عکس اثر CEST (بر اساس مدل های غیرمتقارن و روابط ۴ و ۵) بر حسب عکس مجذور شدت پالس الکترومغناطیسی.

مشابه همین شبیه سازی در مورد ترکیب آب-آمید در شکل (۵) و متعاقبا نتایج عددی در جدول ۴ آمده است. شکل (۵) عملکرد مناسب روش پیشنهادی بر مبنای مدل سازی پیشنهادی از اثر CEST در مقایسه با سایر روش های مورد ارزیابی در نمودار امگا را نشان می دهد.

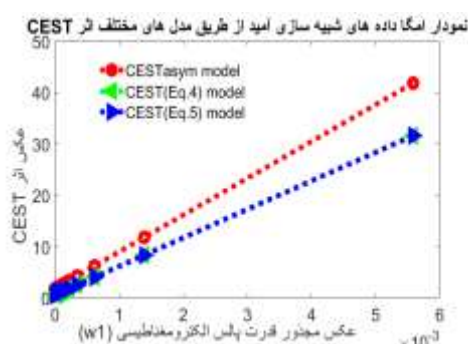
جدول ۴- مقادیر نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل کنتراست (مطابق رابطه ۷) ترکیب آب-آمید و مقدار خطا (مطابق رابطه ۱۰) در روش نمودار امگا

مقادیر نامی جدول ۱	مدل اثر نامتقارن	مدل مرجع رابطه ۵	مدل رابطه ۴	مدلها پارامترها
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	% RSSE

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 [۶-۱]. 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 $1/CEST$ 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 ۴- نمودار امگا برای ترکیب آب-آمید معرف تغییرات عکس 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 ۰/۰۱ گزارش می کند که با مقادیر نامی به ترتیب ۱۰۰ بر ثانیه و ۰/۰۱ مطابقت خوبی دارد.

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.

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

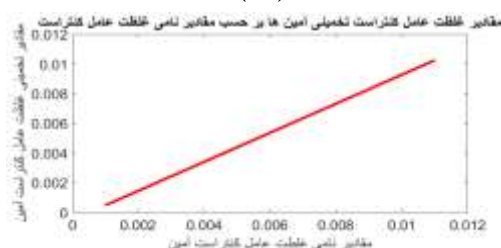
مشخصات پارامترها	شیب	عرض از مبدا	$RSSE\%$
نرخ تبادل شیمیایی تخمینی	۰/۹۴	۳/۴	۴/۶
غلظت عامل کنتراست تخمینی	۰/۹۸	۰	۲/۱۲

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



(الف)



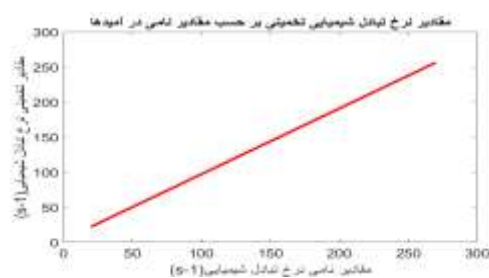
(ب)

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.

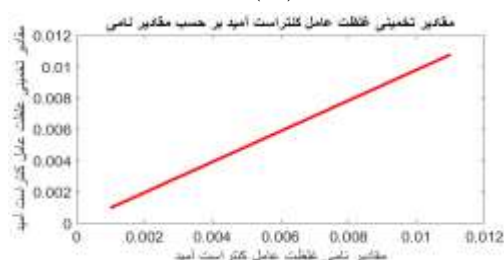
۵-۲- تعیین نرخ تبادل شیمیایی و غلظت عامل

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 تکراری 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.



(الف)



(ب)

شکل ۶- 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

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 برازش 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.

۶- بحث و نتیجه گیری

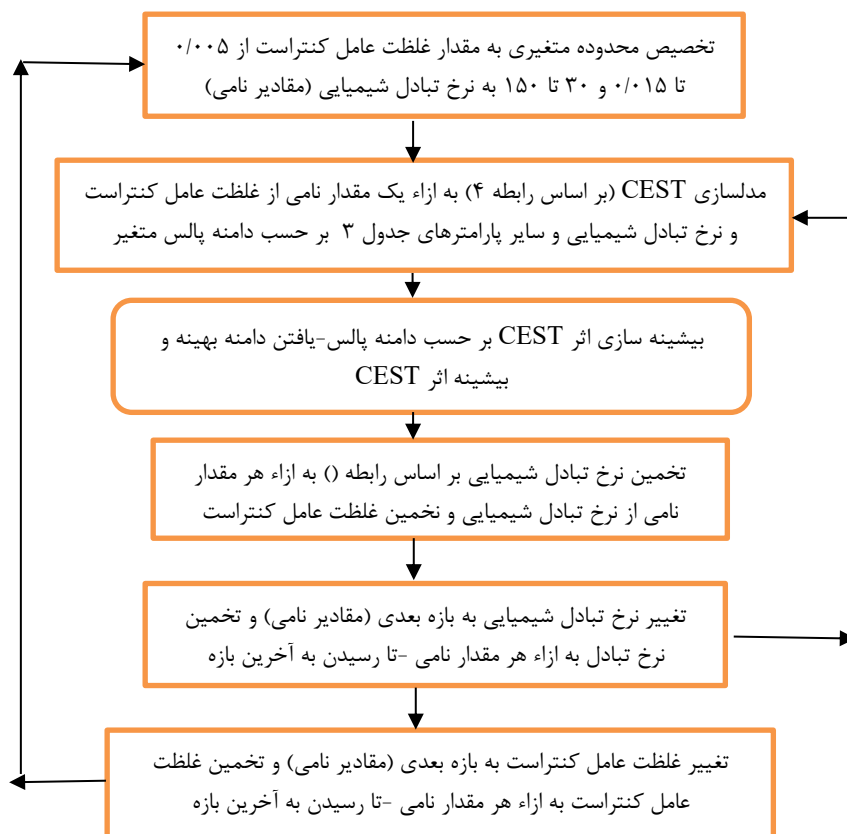
تاکنون تحقیقات زیادی بر روی مدل سازی پدیده های زیستی صورت گرفته است. به طور مثال برای تشخیص تومورهای سرطانی به صورت غیرتهاجمی، شرایط دمایی بافت زنده را بررسی کرده اند [۷]. در پژوهشی دیگر با شبیه سازی دینامیک مولکولی برهم کنش داروی ضد سرطان با غشای سلولی، تغییرات انرژی و اندروالسی و فاصله مرکز جرم را بررسی کرده اند [۹]. با این وجود بکارگیری عامل های دیامغناطیس ابتدائاً با استفاده از مولکول کلراید آمونیوم در سال ۲۰۰۰ گزارش شد [۶]. در این مطالعات پروتون های قابل تبادل بیشماری از قبیل OH، NH، و NH_2 بوسیله شکر، آمینو اسیدها و موارد دیگر جابجا می شدند [۴-۶]. تصویربرداری APT^7 (براساس خواص CEST از پروتونهای آمید در پروتئین ها و پپتیدها، استوار بوده است. واکنش های شیمیایی متعددی بین مولکول های اجزاء مختلف مانند ترکیبات آب-آمین و آب-آمید در بدن انسان به وقوع می پیوندد. کنترل تبادل شیمیایی بین مولکول های بزرگ و ساختارهای نیمه جامد مانند آمین ها و آمیدها با اعمال پالس الکترومغناطیسی امکانپذیر است [۴-۶]. مطالعه واکنش های شیمیایی بین هیدروژن های بافت های 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 بیماری ها را ممکن می سازد [۳۲-۳۴]. شناسایی سریع انواع سرطان ها، تشخیص گرفتگی عروق، کنترل رشد تومورها، مطالعه در زمینه سلول های بنیادی و موارد متعدد دیگر از این دست، ضمن کاهش هزینه های درمان، اثربخشی فرآیند بهبود بیماران را تسهیل و تسریع می کند. به دلیل وابستگی نرخ تبادل و تعامل شیمیایی بین هیدروژن های آب و هیدروژن های مولکول های بافت های بدن به نوع مولکول می توان اطلاعات خوبی از آنزیم ها، متابولیت ها، یون های فلزی بدست آورد [۸-۱۳]. 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 شوندگی 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 (۰/۵۴۳۷٪ بین روش مرجع و رابطه (۴) و ۰/۴۸۸۱٪ 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 ۱۰۰٪ 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 ایی 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 بیشینه 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 بیشینه مقدار CEST بر مبنای 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

⁷ Amid proton transfer

شدت دامنه پالس الکترومغناطیسی نیاز دارد. این در حالی است که روش بهینه‌سازی فقط به یک مقدار یعنی بهینه مقدار دامنه پالس اشباع کننده نیاز دارد. این موضوع گرچه می‌تواند به عنوان حسن روش بهینه‌سازی در کاهش هزینه انجام آزمایش تلقی شود ولی مشکل حساسیت به نویز را در آن تشدید می‌کند.

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 ۴/۶٪) نیز این موضوع را تایید می‌کند. جمع‌بندی نتایج این روش گویای عملکرد مناسب آنها برای اندازه‌گیری نرخ تبادل‌های آهسته آمید است. ذکر این نکته ضروری است که روش نمودار امگا به تمام نمونه‌های مرتبط با تغییر



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

مشارکت‌های نویسندگان

این مقاله به صورت انفرادی تهیه شده است.

منابع مالی

نویسنده از هیچ کمک مالی و حمایت مادی در تهیه این مقاله برخوردار نبوده است. بدین ترتیب اعلام می‌گردد که ضمن عدم برخورداری از حمایت مالی، در مورد انتشار این مقاله تعارض منافع وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله مراتب قدردانی خود را از سرکار خانم مهندس مریم بخشایی به سبب ویراستاری مقاله اعلام می‌دارم.

تعارض منافع

نویسنده اعلام می‌کند که در مورد انتشار این مقاله تعارض منافع وجود ندارد.

تاییدیه اخلاقی

نویسنده اعلام می‌کند که مطالب این مقاله را در هیچ مجله دیگری به چاپ نرسانده است.

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.
- [7] M.R. Rezaeian. "Analytical determination of the chemical exchange saturation transfer (CEST) contrast in molecular magnetic resonance imaging." *Signal and Data Processing* 17, no. 3 (2020): 71-86. (in Persian)
- [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 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.
- [14] M.R. Rezaeian. "Simultaneous determination of exchange rate and concentration of paramagnetic contrast agent in magnetic resonance imaging using electromagnetic pulse width." *Journal of Machine Vision and Image Processing* 8, no. 4 (2021): 1-11. (in Persian)
- [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 QUEST Revisted-Fast and 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." *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. 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* 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 ratio 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 exchange saturation transfer (CEST) signal." *Magnetic Resonance in Medicine* 82, no. 5 (2019): 1876-1889.
- [28] M.R. Rezaeian. "Detecting the CEST Effect through the Noisy Z-Spectrum based on Solving the Bloch-McConnell Equations." *Iranian Journal of Biomedical Engineering* 15, no. 1 (2021): 47-58. (in Persian)
- [29] M.R. Rezaeian, 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.
- [31] M.R. Rezaeian. "Determining Chemical Exchange Rate of the CEST Contrast Agents in the Molecular Magnetic Resonance Imaging at the Steady-State Conditions." *Iranian Journal of Biomedical Engineering* 16, no. 4 (2023): 281-294. (in Persian)
- [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.
- [33] F. Talebi, D. Rahimyarharis, E. Asadian. "A Thermal Modeling of Human Tissue for Predicting the Growth of a Tumor." *Journal of Modeling in Engineering* 7, no. 16 (2009): 45-53. (in Persian)
- [34] M. Rahim Nejhad, B. Vahidi, B. Ebrahimi, F. Yazdian. "Molecular dynamics simulation of interaction of the anti-cancer drug paclitaxel with the cell membrane: investigation of changes in van der Waals energy and center of mass." *Journal of Modeling in Engineering* 17, no. 57 (2019): 15-25. (in Persian)