

Effect of Inversion Time on the Linear Correlation between Polyethylene Glycol Coated Iron Oxide Nanoparticles Concentration and Signal Intensity in Inversion Recovery MRI Pulse Sequence

Mahmood Nazarpour¹,
Nahideh Gharehaghaji²,
Hodaiseh Saharkhiz³

¹ Associate Professor, Department of Radiology, Faculty of Paramedicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

² Assistant Professor, Department of Radiology, Faculty of Paramedicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³ MSc in Medical Physics, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

(Received September 9, 2014 ; Accepted March 25, 2015)

Abstract

Background and purpose: In MRI the concentration of contrast agent is indirectly measured from signal intensity (SI). It is important to find the maximum linear relationship between SI and concentration of the iron oxide nanoparticles for perfusion measurement. The aim of this study was to investigate the effect of inversion time on SI and the maximum linear relationship between SI and concentration of the polyethylene glycol (PEG) coated iron oxide nanoparticles at different inversion times (TIs) using inversion recovery pulse sequence in T₁-weighted MR images.

Materials and methods: A phantom was designed to hold the vials with different concentrations of the PEG coated iron oxide nanoparticles in MRI coil. MR imaging was performed using inversion recovery Turbo-FLASH sequence with different TIs. The maximum SI and the maximum linear relationship between SI and concentration of the nanoparticles were measured at different TIs.

Results: The maximum SI and the maximum linear relationship between SI and nanoparticles' concentration were dependent on TI. The maximum SI at different TIs was seen at the highest concentration (500 μ molFe/L). The maximum SI which led to a linear relationship with the nanoparticles concentration ($R^2=0.99$) was obtained up to 105.49 and 243.64 μ molFe/L for TIs of 400 and 240ms, respectively.

Conclusion: TI has an effect on strength of SI in MRI. Increasing the TI values leads to a decrease in concentration of the PEG coated iron oxide nanoparticles that gives the maximum linear SI.

Keywords: Magnetic resonance imaging, iron oxide nanoparticles, inversion recovery sequence, signal intensity, T₁-weighted images

اثر زمان معکوس بر ارتباط خطی بین غلظت نانوذرات اکسید آهن با پوشش پلی اتیلن گلیکول و شدت سیگنال در تصویربرداری تشدید مغناطیسی با سکانس بازیافت معکوس

محمود نظرپور^۱
ناهیده قره آغاجی^۲
حدیثه سحرخیز^۳

چکیده

سابقه و هدف: در تصویربرداری تشدید مغناطیسی غلظت ماده کنتراست تزریقی در منطقه مورد نظر به صورت غیرمستقیم از شدت سیگنال به دست می آید. در محاسبه پرفیوژن، یافتن بیشینه رابطه خطی بین شدت سیگنال و غلظت نانوذرات اکسید آهن به عنوان ماده کنتراست از اهمیت خاصی برخوردار است. هدف از این مطالعه، بررسی تاثیر زمان معکوس در شدت سیگنال و بیشینه رابطه خطی بین شدت سیگنال و غلظت های مختلف نانوذرات اکسید آهن با پوشش پلی اتیلن گلیکول در تصاویر وزنی T_1 با استفاده از سکانس بازیافت معکوس بود.

مواد و روش ها: فانتوم پرسپکس برای قراردادن لوله های آزمایش حاوی غلظت های مختلف نانوذرات اکسید آهن داخل کویل دستگاه طراحی گردید. تصویربرداری با استفاده از سکانس بازیافت معکوس-توربولش در زمان های معکوس متفاوت انجام شد. بیشینه شدت سیگنال و بیشینه رابطه خطی بین شدت سیگنال و غلظت نانوذرات در زمان های معکوس مختلف محاسبه گردید.

یافته ها: شدت سیگنال و بیشینه رابطه خطی بین شدت سیگنال و غلظت نانوذرات به زمان معکوس بستگی دارد. بیشینه شدت سیگنال برای زمان های معکوس مختلف، در بیش ترین غلظت مورد بررسی (۵۰۰ میکرومول آهن در لیتر) مشاهده شد. بیشینه رابطه خطی بین شدت سیگنال و غلظت نانوذرات برای کم ترین و بیش ترین زمان های معکوس (۲۴۰ و ۴۰۰ میلی ثانیه) به ترتیب تا غلظت های ۲۴۳/۶۴ و ۱۰۵/۴۹ میکرومول بر لیتر به دست آمد.

استنتاج: تغییرات در زمان معکوس بر روی شدت سیگنال تصاویر تشدید مغناطیسی موثر است. افزایش زمان معکوس موجب می شود که در غلظت های کم تر نانوذرات اکسید آهن با پوشش پلی اتیلن گلیکول به شدت سیگنال بیش تری با رابطه خطی دست یافت.

واژه های کلیدی: تصویربرداری تشدید مغناطیسی، نانوذرات اکسید آهن، سکانس بازیافت معکوس، شدت سیگنال، تصاویر وزنی T_1

مقدمه

نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیس بسیار ریز (ultrasmall superparamagnetic iron oxide: USPIO) به عنوان ماده کنتراست داخل عروقی در تصویربرداری تشدید مغناطیسی (magnetic resonance imaging: MRI)

مؤلف مسئول: ناهیده قره آغاجی - تبریز، فلکه دانشگاه، محوطه دانشگاه تبریز، دانشکده پیراپزشکی، گروه آموزشی رادیولوژی E-mail: gharehaghaji@gmail.com

۱. دانشیار، گروه رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲. استادیار، گروه رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳. کارشناس ارشد فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۶/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۱۰/۲۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱۲/۶

پلی اتیلن گلیکول پلیمری است با پایداری و زیست سازگاری زیاد که موجب افزایش نیمه عمر ماندگاری نانوذرات در جریان خون می‌شود و از اتصال آن‌ها به پروتئین‌های پلاسما جلوگیری می‌کند (۲۱). در نتیجه زمان مناسب برای تصویربرداری در MRA و بررسی پرفیوژن بافت‌ها فراهم می‌شود. با انجام این تحقیق، امکان تعیین بیشینه غلظت نانوذرات اکسید آهن که منجر به ارتباط خطی با شدت سیگنال در MRI می‌شود، فراهم می‌گردد. بدیهی است دوز بیش‌تر از این مقدار به دلیل غیر خطی شدن رابطه بین شدت سیگنال و غلظت ماده کنتراست در محاسبات پرفیوژن کارآیی نخواهد داشت. هدف از این مطالعه، بررسی تاثیر TI در شدت سیگنال و بیشینه رابطه خطی بین شدت سیگنال و غلظت‌های مختلف نانوذرات اکسید آهن با پوشش پلی اتیلن گلیکول در تصاویر وزنی T_1 با استفاده از سکانس بازیافت معکوس بود.

مواد و روش‌ها

ماده کنتراست مورد استفاده در این مطالعه نانوذرات اکسید آهن (Nanomag-D-spino nanoparticles -Micromod (Partikeltechnologie GmbH, Rostoc, Germany) با قطر میانگین ۲۰ نانومتر و پوشش پلی اتیلن گلیکول (PEG-300) بود. اندازه میانگین هسته‌های اکسید آهن طبق اعلام شرکت سازنده ۷ نانومتر بود. این نانوذرات به صورت سوسپانسیون در آب با محتوای جامد ۵ میلی گرم بر میلی لیتر تهیه شده بودند. غلظت آهن موجود در نمونه فرولوئید با استفاده از دستگاه اسپکترومتر جذب اتمی (analytik jena, novAA® 400, Germany) ۱/۹۴ میلی گرم بر میلی لیتر اندازه گیری شد. برای تهیه غلظت‌های مختلف نانوذرات رقیق سازی با استفاده از آب مقطر انجام شد. غلظت‌های ۱۰۰-۰ میکرومول آهن در لیتر با فاصله ۵ میکرومول آهن در لیتر و غلظت‌های ۵۰۰-۱۰۰ میکرومول آهن در لیتر با فاصله ۱۰۰ میکرومول آهن در لیتر تهیه شدند. هم چنین غلظت ثابت

به کار می‌روند. این مواد آسایش پذیری بالاتری نسبت به مواد پارامغناطیس مانند گادولینیوم دارند (۱). در غلظت‌های کم اثر T_1 این نانوذرات ظاهر می‌شود که موجب افزایش شدت سیگنال در محل تجمع آن‌ها می‌گردد. این ویژگی در آنژیوگرافی تشدید مغناطیسی (magnetic resonance angiography: MRA)، ارزیابی آسیب‌های میوکارد و پرفیوژن قلب و کلیه‌ها کاربرد دارد (۲-۴). در مطالعاتی که اثر T_1 نانوذرات مورد نظر است، از میان سکانس‌های مختلف MRI، سکانس بازیافت معکوس (inversion recovery: IR) برای مشاهده مقادیر اندک جذب ماده کنتراست مناسب است و امکان حذف سیگنال‌های ناشی از بافت‌های زمینه و خون را فراهم می‌کند (۵). شدت سیگنال به دست آمده در سکانس بازیافت معکوس به زمان T_1 بستگی دارد که این وابستگی در قالب زمان معکوس (Inversion time: TI) بیان می‌شود. انتخاب TI نقش مهمی در به دست آوردن اطلاعات تشخیصی دارد. یکی از عوامل اصلی موثر در TI، دوز ماده کنتراست می‌باشد (۶،۷).

شدت سیگنال تصاویر تشدید مغناطیسی به عوامل متعددی از جمله شدت میدان مغناطیسی (۸)، غلظت ماده کنتراست، اندازه (۹) و نوع پوشش نانوذرات (۱۰)، سکانس‌ها و پارامترهای تصویربرداری بستگی دارد (۱۱-۱۷). تاکنون مطالعاتی در زمینه رابطه بین غلظت نانوذرات اکسید آهن و شدت سیگنال در شرایط برون تنی (in vitro) و درون تنی (in vivo) انجام شده است (۱۸،۲). هم چنین با توجه به اهمیت خطی بودن این رابطه در بررسی پرفیوژن بافت‌ها، مطالعاتی نیز در این زمینه انجام یافته است (۱۹،۱۵). برخی محققین نیز از سکانس بازیافت معکوس برای تعیین زمان آسایش T_1 نانوذرات اکسید آهن در شرایط برون تنی استفاده نموده‌اند (۲۰). با این وجود براساس اطلاعات به دست آمده، تاکنون مطالعه‌ای در زمینه بررسی تاثیر TI بر شدت سیگنال و رابطه خطی بین غلظت‌های مختلف نانوذرات اکسید آهن با پوشش پلی اتیلن گلیکول در شرایط برون تنی انجام نشده است.

- از آن جایی که شدت سیگنال در ۹ پیکسل لوله‌های آزمایش با غلظت ثابت نانو ذرات باید در تمامی مکان‌های مختلف فانتوم یکسان بوده باشد، ولی عملاً به خاطر غیر یکنواختی کویل مقادیر متفاوت به دست می‌آید، برنامه‌ای نوشته شد که بتواند ضرایب تصحیح مربوط به غیر یکنواختی کویل برای لوله‌های آزمایش حاوی غلظت ثابت نانو ذرات را محاسبه نماید. با اعمال این ضرایب تصحیح به شدت سیگنال لوله‌های آزمایش حاوی غلظت‌های مختلف نانو ذرات، مقادیر شدت سیگنال تصحیح شده به دست آمد.

- نمودار شدت سیگنال تصحیح شده ناشی از غیر یکنواختی کویل، به ازای غلظت‌های مختلف نانو ذرات رسم گردید.

- نمودار شدت سیگنال تصحیح شده به ازای مقادیر مختلف TI رسم شد.

- بیشینه رابطه خطی بین شدت سیگنال تصحیح شده و TI با توجه به مفهوم مربع ضریب همبستگی (R^2) معادل ۰/۹۹ به دست آمد.

از آن جایی که امکان اندازه‌گیری غلظت ماده کنتراست (که برای اندازه‌گیری پرفیوژن با اهمیت می‌باشد) مستقیماً توسط دستگاه تصویربرداری تشدید مغناطیسی امکان‌پذیر نیست، لذا لازم است که غلظت ماده کنتراست را به صورت غیرمستقیم از شدت سیگنال به دست آورد. R^2 معادل ۰/۹۹ بیانگر این مطلب است که با اطمینان ۹۹ درصد می‌توان از منحنی شدت سیگنال برحسب زمان به جای غلظت ماده کنتراست برحسب زمان استفاده کرد. همان‌گونه که در مقدمه بیان شد، یکی از عوامل تاثیرگذار بر روی شدت سیگنال، سکانس‌های تصویر برداری و پارامترهای آن می‌باشد (۱۷-۱۱). از نظر تئوری، محاسبه شدت سیگنال در سکانس بازیافت معکوس بر اساس معادله زیر انجام شد (۲۲).

$$S(t) = S_0 \left(1 - 2 \exp \left(-T_r \left(\frac{C(t)}{K} + \frac{1}{T_{1\rho r}} \right) \right) + \exp \left(-T_r \left(\frac{C(t)}{K} + \frac{1}{T_{1\rho r}} \right) \right) \right) \quad (1)$$

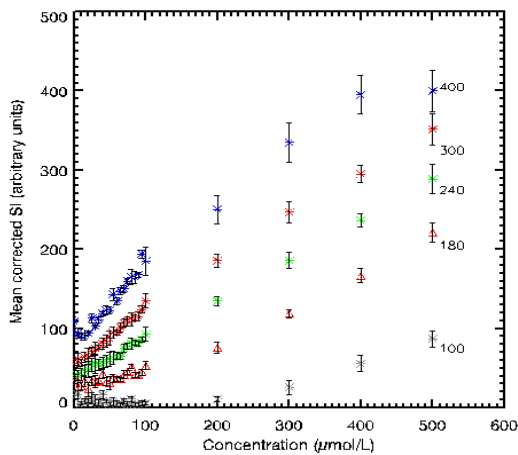
که در آن $S(t)$ شدت سیگنال در حضور ماده کنتراست،

نانوذرات (۵۰ میکرومول آهن در لیتر) به منظور تعیین غیر یکنواختی کویل و در نتیجه دست یابی به مقادیر شدت سیگنال تصحیح شده تهیه گردید. فانتوم پرسپکس به ابعاد $13 \times 13 \times 13$ سانتی‌متر مکعب برای قراردادن لوله آزمایش محتوی نانو ذرات استفاده شد. فانتوم ظرفیت ۲۵ لوله آزمایش را داشت که یک بار غلظت‌های مختلف نانو ذرات و بار دیگر غلظت‌های ثابت نانو ذرات برای تصویربرداری در آن قرار گرفتند. تصویربرداری با استفاده از دستگاه MRI کلینیکی با شدت میدان مغناطیسی ۱/۵ تسلا (MAGNETOM Vision, Siemens, Avanto, Germany) و کویل کلینیکی سر انجام شد و فانتوم محتوی نانو ذرات به دقت در مرکز کویل قرار داده شد. در این مطالعه از سکانس بازیافت معکوس-توربولش (IR Turbo-FLASH) استفاده گردید. پارامترهای تصویربرداری شامل TR برابر ۴۱۶ میلی‌ثانیه، TE برابر ۱/۶۹ میلی‌ثانیه، TI از ۱۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌ثانیه با فاصله ۲۰ میلی‌ثانیه، ابعاد ماتریکس 128×90 ، ضخامت برش ۱۰ میلی‌متر، زاویه چرخش ۱۵ درجه و NSA برابر ۱ استفاده شد. پس از تصویربرداری، اطلاعات تصویری با فرمت دایکام (DICOM) از دستگاه MRI به کامپیوتر شخصی منتقل گردید. برای آنالیز اطلاعات تصویری از نرم افزار پردازش تصویر Interactive data language (IDL, Research Systems, Inc. <http://www.rsinc.com>) استفاده شد. برنامه‌های کامپیوتری نوشته شده با استفاده از نرم‌افزار IDL جهت انجام موارد زیر به کار گرفته شد:

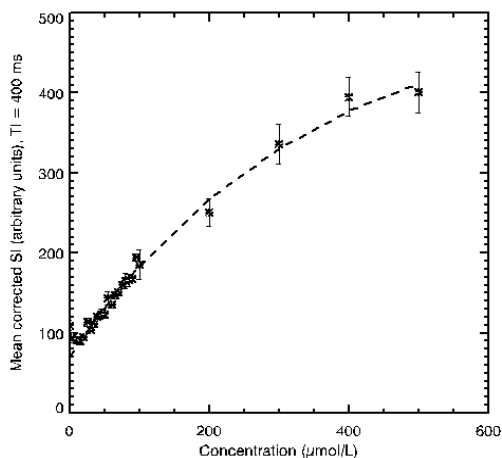
- موقعیت X و Y (مختصات طولی و عرضی) پیکسل وسط هر لوله آزمایش با غلظت ثابت و متغیر نانو ذرات را مشخص کرد.

- پس از پیدا کردن موقعیت پیکسل وسط لوله‌های آزمایش، موقعیت دو پیکسل به طرف راست، چپ، بالا و پایین را تعیین و میانگین شدت سیگنال برای این ۹ پیکسل ناشی از غلظت‌های مختلف و غلظت ثابت نانو ذرات را محاسبه نمود.

منحنی فیت شده با استفاده از معادله ۱ بر روی داده‌ها در زمان معکوس ۴۰۰ میلی ثانیه به عنوان نمونه می‌باشد. از روی این منحنی بیشینه رابطه خطی بین شدت سیگنال و غلظت ماده کنتراست با استفاده از برنامه نوشته شده IDL به مقدار ۱۰۵/۴۹ میکرومول بر لیتر محاسبه شد $(R^2 = 0/99)$. در نمودار شماره ۲، خط بریده بریده نشان دهنده منحنی فیت شده و میل بارها نشان دهنده انحراف معیار محاسبه شده برای ۹ پیکسل داخلی در هر لوله آزمایش محتوی غلظتی خاص از نانوذرات می باشد.



نمودار شماره ۱: منحنی های مربوط به میانگین شدت سیگنال های تصحیح شده به ازای ۲۵ غلظت نانوذرات اکسید آهن با پوشش پلی اتیلن گلیکول در زمان های معکوس ۱۰۰، ۱۸۰، ۲۴۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی ثانیه



نمودار شماره ۲: منحنی فیت شده با استفاده از معادله ۱ بر روی داده‌ها در زمان معکوس ۴۰۰ میلی ثانیه $(R^2 = 0/99)$.

S_0 شدت سیگنال بدون حضور ماده کنتراست، $C(t)$ غلظت ماده کنتراست در زمان t ، T_{IPre} زمان آسایش طولی بدون حضور ماده کنتراست، TR زمان تکرار پالس و K ضریب ثابتی است که به ماده کنتراست بستگی دارد. در غلظت‌های بالاتر ضریب $\exp\left(-\frac{TE}{T2}\right)$ بایستی در معادله ۱ ضرب گردد (۲۲). با دستیابی به مقادیر شدت سیگنال تصحیح شده، نمودارهای شدت سیگنال به ازای غلظت‌های مختلف نانوذرات در زمان‌های معکوس مختلف، و بیشینه شدت سیگنال به ازای زمان‌های معکوس مختلف رسم گردید. هم‌چنین غلظتی از نانوذرات که موجب ایجاد بیش‌ترین رابطه خطی با شدت سیگنال می‌شد، به ازای زمان‌های معکوس مختلف تعیین گردید $(R^2 = 0/99)$.

یافته‌ها

بازیافت منحنی T_1 از محور افقی (M_{xy}) در زمان‌های معکوس ۲۲۰-۱۰۰ میلی ثانیه مشاهده نگردید. شروع بازیافت کامل منحنی، از زمان معکوس ۲۴۰ میلی ثانیه بود. اثر T_1 همراه با افزایش شدت سیگنال در تمامی منحنی‌های دارای بازیافت کامل دیده شد، در حالی که غالب شدن اثر T_2 نانوذرات و نزولی شدن منحنی‌ها مشاهده نگردید. در نمودار شماره ۱، منحنی‌های مربوط به مقادیر میانگین شدت سیگنال‌های تصحیح شده و انحراف معیار شدت سیگنال به ازای غلظت‌های مختلف نانوذرات در زمان‌های معکوس ۱۰۰، ۱۸۰، ۲۴۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی ثانیه به عنوان نمونه مشاهده می‌شود.

بیش‌ترین شدت سیگنال دارای رابطه غیر خطی با غلظت ماده کنتراست، برای تمامی زمان‌های معکوس مورد مطالعه در بالاترین غلظت مورد استفاده (۵۰۰ میکرومول آهن بر لیتر) به دست آمد. در زمان معکوس ۴۰۰ میلی ثانیه تفاوت شدت سیگنال برای غلظت‌های ۴۰۰ و ۵۰۰ میکرومول آهن بر لیتر به کم‌ترین مقدار خود رسید، در حالی که برای سایر زمان‌های معکوس مطابق نمودار شماره ۱، تفاوت شدت سیگنال برای این دو غلظت قابل ملاحظه است. نمودار شماره ۲ نشانگر

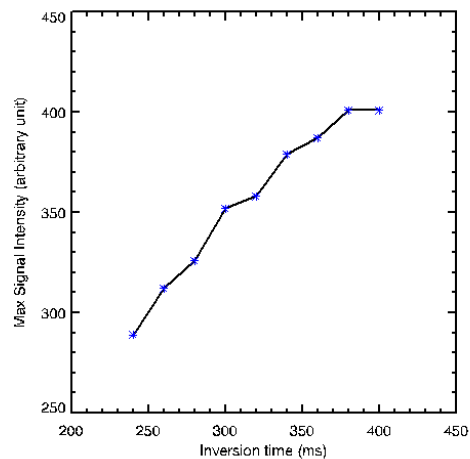
T_1 افزایش نشان داد؛ و سپس در زمان‌های معکوس ۳۸۰ تا ۴۰۰ میلی ثانیه به حالت ثابت رسید.

بحث

نتایج نشان می‌دهد که بازیافت منحنی T_1 از محور افقی (M_{xy}) در زمان‌های معکوس ۲۲۰-۱۰۰ میلی ثانیه مشاهده نگردد. این بدین معنی است که در زمان‌های معکوس کوتاه، شدت سیگنال‌ها در زیر محور افقی بوده و هنوز شدت آن به قسمت بالایی محور افقی نرسیده است. همان‌گونه که در منحنی‌های بازیافت شده (نمودار شماره ۱) مشاهده می‌شود، در غلظت‌های کم، رابطه خطی بین شدت سیگنال و غلظت نانوذرات اکسید آهن وجود دارد که در تصویربرداری MR از نظر بررسی پرفیوژن اهمیت دارد (۲۳، ۲۴). در این ناحیه اثر T_1 نانوذرات غالب است؛ در حالی که پس از این ناحیه، منحنی افزایش شدت سیگنال به ازای افزایش غلظت نانوذرات با شیب کم‌تری ادامه می‌یابد و از حالت خطی خارج می‌شود. در محدوده زمان‌های معکوس مورد استفاده در این مطالعه، اثر غلبه زمان آسایش T_2 و کاهش شدت سیگنال با افزایش غلظت نانوذرات مشاهده نگردد. ظاهر نشدن غلبه زمان آسایش T_2 و ادامه اثر T_1 در تمام منحنی‌ها منجر به این شد که روند صعودی افزایش شدت سیگنال ادامه یابد و در نتیجه بیش‌ترین شدت سیگنال ناشی از زمان‌های معکوس متفاوت در حالت غیرخطی در بالاترین غلظت مورد استفاده (۵۰۰ میکرومول آهن برلیتر) مشاهده شود. این در حالی است که در مطالعه انجام شده توسط سحرخیز و همکاران با استفاده از نانوذرات اکسید آهن با اندازه مشابه و پوشش کربوکسی دکستران و به کارگیری پارامترهای تصویربرداری مشابه، در زمان‌های معکوس ۴۰۰-۳۴۰ میلی ثانیه در قسمت انتهایی منحنی‌ها غالب

جدول شماره ۱ بیشینه غلظتی از نانوذرات اکسید آهن که رابطه خطی با شدت سیگنال دارد را در زمان‌های معکوس بازیافت شده (۴۰۰-۲۴۰ میلی ثانیه) با $R^2 = 0/99$ نشان می‌دهد.

بیشینه غلظت دارای رابطه خطی با شدت سیگنال در کم‌ترین و بیش‌ترین زمان‌های معکوس (۲۴۰ و ۴۰۰ میلی ثانیه) به ترتیب ۲۴۳/۶۴ و ۱۰۵/۴۹ میکرومول آهن بر لیتر بود که نشان‌دهنده کاهش غلظت نانوذرات به ازای افزایش زمان معکوس برای داشتن بیشینه رابطه خطی با شدت سیگنال می‌باشد. این مقادیر از روی منحنی‌های فیت شده از معادله ۱ بر روی داده‌ها و با استفاده از برنامه نوشته شده IDL محاسبه شد که به عنوان نمونه منحنی فیت شده در زمان معکوس ۴۰۰ میلی ثانیه در نمودار شماره ۲ قابل مشاهده است. در نمودار شماره ۳ بیشینه شدت سیگنال در حالت غیرخطی به ازای زمان‌های معکوس ۴۰۰-۲۴۰ میلی ثانیه دیده می‌شود. همان‌گونه که در این نمودار مشخص است، با افزایش زمان معکوس تا ۳۸۰ میلی ثانیه، شدت سیگنال در تصاویر وزنی



نمودار شماره ۳: منحنی بیشینه شدت سیگنال غیرخطی به ازای زمان‌های معکوس ۴۰۰-۲۴۰ میلی ثانیه.

جدول شماره ۱: بیشینه غلظتی از نانوذرات اکسید آهن که رابطه خطی با شدت سیگنال دارد در زمان‌های معکوس بازیافت شده (۴۰۰-۲۴۰ میلی ثانیه) با در نظر گرفتن $R^2 = 0/99$

زمان معکوس (میلی ثانیه)	۴۰۰	۳۸۰	۳۶۰	۳۴۰	۳۲۰	۳۰۰	۲۸۰	۲۶۰	۲۴۰
بیشینه غلظت (میکرومول آهن بر لیتر)	۱۰۵/۴۹	۱۲۸/۵۵	۱۳۹/۵۰	۱۵۲/۲۶	۱۶۲/۲۳	۱۷۵/۳۲	۱۸۹/۰۱	۲۱۲/۵۷	۲۴۳/۶۴

شدن اثر T_2 نانوذرات و کاهش شدت سیگنال گزارش شد (۱۵). این اختلاف به دلیل تاثیر نوع پوشش نانوذرات می‌باشد. متفاوت بودن نوع پوشش در این مطالعات هم‌چنین در زمان معکوسی که بازیافت کامل منحنی شروع می‌شود، نیز موثر است؛ به طوری که بازیافت کامل منحنی T_1 در مطالعه حاضر از زمان معکوس ۲۴۰ میلی‌ثانیه شروع شد، در حالی که این بازیافت در تحقیق سحرخیز و همکاران با نانوذرات دارای پوشش کربوکسی دکستران از ۲۰۰ میلی‌ثانیه شروع شده بود (۱۵).

با توجه به جدول شماره ۱ ملاحظه می‌شود که با افزایش زمان معکوس، مقادیر غلظت نانوذرات اکسید آهن که موجب ایجاد بیش‌ترین شدت سیگنال با رابطه خطی می‌شوند، کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر با استفاده از زمان‌های معکوس بالاتر، شدت سیگنال بیش‌تری در غلظت‌های کم‌تر نانوذرات به دست می‌آید. این موضوع در مطالعات درون تنی پرفیوژن با استفاده از تصاویر وزنی T_1 اهمیت دارد. در تصاویر وزنی T_1 دوز ماده کنتراست مصرفی کم‌تر از تصاویر وزنی T_2 است که این امر موجب کاهش نسبت سیگنال به نویز می‌شود. بنابراین دست‌یابی به حداقل غلظتی از نانوذرات که منجر به به ایجاد بیش‌ترین شدت سیگنال شود، اهمیت می‌یابد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که هرچند بیش‌ترین رابطه خطی بین شدت سیگنال و غلظت، در کم‌ترین زمان معکوس (۲۴۰ میلی‌ثانیه) مشاهده می‌شود؛ با این وجود، زمان معکوس ۴۰۰ میلی‌ثانیه با بیشینه خطی بودن تا غلظت ۱۰۵/۴۹ میکرومول آهن بر لیتر قادر است شدت سیگنال تقریباً ۲ برابر زمان معکوس ۲۴۰ میلی‌ثانیه را در همان غلظت ایجاد نماید (جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۱). بدین ترتیب کاهش عوارض ناشی از ماده کنتراست و نیز دست‌یابی به بیش‌ترین نسبت سیگنال به نویز امکان‌پذیر می‌شود. بیشینه رابطه خطی بین شدت سیگنال و غلظت ماده کنتراست با $R^2 = 0/99$ برای زمان‌های معکوس مشابه، در مطالعه سحرخیز و همکاران شامل مقادیر غلظت کم‌تری بود؛

به عنوان نمونه، برای زمان‌های معکوس ۲۴۰ و ۴۰۰ میلی‌ثانیه مقادیر غلظت دارای رابطه خطی با شدت سیگنال به ترتیب در مطالعه حاضر تا ۲۴۳/۶۴ و ۱۰۵/۴۹ میکرومول آهن بر لیتر و در مطالعه آنان تا ۱۸۶/۰۳ و ۷۶/۸۳ میکرومول آهن بر لیتر به دست آمد (۱۵). با توجه به این که تفاوت این دو مطالعه در نوع ماده پوشش نانوذرات بود؛ این یافته نشان می‌دهد که در تعمیم به شرایط درون تنی، در مقایسه با نانوذرات اکسید آهن با پوشش کربوکسی دکستران، مقدار بیش‌تری از نانوذرات با پوشش پلی‌اتیلن گلیکول مورد نیاز است. از سوی دیگر، Canet و همکاران نیز رابطه خطی بین غلظت نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس (SPIO) و شدت سیگنال حاصل از این نانوذرات را برای زمان معکوس ۳۰۰ میلی‌ثانیه، برای غلظت‌های تا ۲۰۰ میکرومول آهن بر لیتر به دست آوردند (۱۹). در حالی که در مطالعه حاضر در زمان معکوس ۳۰۰ میلی‌ثانیه، این رابطه خطی برای غلظت‌های تا ۱۷۵/۳۲ میکرومول آهن بر لیتر به دست آمد. این یافته نشان می‌دهد که در زمان‌های معکوس یکسان، بیشینه شدت سیگنال دارای رابطه خطی با غلظت نانوذرات، در تحقیق حاضر در غلظت‌های کم‌تر ایجاد می‌شود؛ بنابراین در تعمیم نتایج به شرایط درون تنی، ماده کنتراست مورد نیاز کم‌تر خواهد بود. هر چند سکانس مورد استفاده در هر دو مطالعه یکسان بود، با این حال پارامترهای تصویربرداری، اندازه نانوذرات اکسید آهن مورد استفاده و نیز نوع پوشش آن‌ها متفاوت بودند. با توجه به بیش‌تر بودن مقدار TR در مطالعه حاضر در مقایسه با تحقیق Canet و همکاران، زمان بیش‌تری برای جمع‌آوری سیگنال تصویر ایجاد می‌شود که این موضوع می‌تواند دلیلی بر دست‌یابی به بیشینه سیگنال در غلظت‌های کم باشد. از سوی دیگر در تحقیق حاضر از نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس بسیار ریز (USPIO) با اندازه هیدرودینامیک ۲۰ نانومتر استفاده شد، در حالی که در مطالعه Canet و همکاران اندازه نانوذرات اکسید آهن

بررسی شد، نتایج مشابه ای را برای زمان‌های معکوس ۱۲۰۰ میلی ثانیه و بالاتر گزارش نمود (۲۲). با توجه به این که این مطالعه در شرایط برون تنی انجام شد؛ بنابراین لازم است تا نتایج آن در شرایط درون تنی بررسی گردد تا تاثیر قرار گرفتن نانوذرات در محیط بیولوژیک نیز مورد مطالعه قرار گیرد.

به عنوان نتیجه گیری کلی می توان گفت که انتخاب پارامترهای تصویربرداری و مقدار ماده کنتراست در اندازه گیری پرفیوژن از تصاویر وزنی T_1 ، اهمیت زیادی از نظر اجتناب از غیرخطی شدن پاسخ سیگنال به غلظت دارد. نتایج این مطالعه نشان می دهد که زمان معکوس پارامتر مهمی برای ارزیابی ارتباط بین غلظت نانوذرات و شدت سیگنال است. افزایش زمان معکوس موجب می شود که در غلظت های کم تری از نانوذرات به شدت سیگنال بیش تری با رابطه خطی دست یافت. نانوذرات اکسید آهن با پوشش پلی اتیلن گلیکول ماده کنتراست مناسبی برای اندازه گیری پرفیوژن در تصویربرداری تشدید مغناطیسی هستند که می توان در مطالعات بالینی از آن استفاده نمود.

سوپر پارامغناطیس (SPIO) بزرگ تر بودند. بنابراین به دلیل آسایش پذیری (T_1 Relaxivity) بالاتر مربوط به نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیس بسیار ریز، این نانوذرات به طور محسوس شدت سیگنال بیش تری نسبت به نانوذرات با اندازه بزرگ تر ایجاد می کنند (۱۸). لذا در تحقیق حاضر، بیش ترین شدت سیگنال دارای رابطه خطی با غلظت نانوذرات در مقدار غلظت کم تر نسبت به مطالعه آنان به دست آمد.

نتایج نمودار شماره ۳ نشان می دهد که تا زمان معکوس ۳۸۰ میلی ثانیه، افزایش زمان معکوس موجب افزایش شدت سیگنال می شود اما پس از آن در فاصله بین ۳۸۰-۴۰۰ میلی ثانیه افزایش زمان معکوس تاثیری در شدت سیگنال ندارد. این در حالی است که در مطالعه سحرخیز و همکاران با نانوذرات اکسید آهن دارای پوشش کربوکسی دکستران، روند افزایش شدت سیگنال با افزایش زمان معکوس تا ۴۰۰ میلی ثانیه نیز ادامه می یافت (۱۵). تفاوت نتایج این دو مطالعه ناشی از متفاوت بودن نوع پوشش نانوذرات است. از سوی دیگر تاثیر زمان معکوس بر روی شدت سیگنال ناشی از ماده کنتراست گادولونیم (Gd-DTPA) که توسط نظریور

References

1. Saeed M, Wendland MF, Higgins CB. Blood pool MR contrast agents for cardiovascular imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12(6): 890-898.
2. Reimer P, Bremer C, Allkemper T, Engelhard M, Mahler M, Ebert W, et al. Myocardial perfusion and MR angiography of chest with SH U 555 C: results of placebo controlled clinical phase I study. *Radiology* 2004; 231(2): 474-481.
3. Bachmann R, Conrad R, Kreft B, Block W, Flackes S, Pauleit D, et al. Evaluation of a New Ultrasmall superparamagnetic iron oxide contrast agent clariscan, (NC100150) for MRI of renal perfusion: experimental study in an animal model. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16(2): 190-195.
4. Krombach GA, Wendland MF, Higgins CB, Saeed M. MR imaging of spatial extent of microvascular injury in reperfused ischemically injured rat myocardium: value of blood pool ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide. *Radiology* 2002; 225(2): 479-486.
5. Botnar R. Cardiovascular molecular imaging. *Mag Reson Med* 2011; 65(1): 1-7.
6. Bin HN, Song IC, Hyeon T. Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents. *Adv Mater* 2009; 21(21): 2133-2148.

7. Bogaert J, Taylor AM, van Kerkhove F, Dymarkowski S. Use of inversion recovery contrast-enhanced MRI for cardiac imaging: spectrum of applications. *AJR Am J Roengenol* 2004; 182(3): 609-615.
8. Nazarpour M, Mayabi Z, Shafaie A, Pesianian E, Aghaverdizadeh D. Maximum relationship between signal intensity and concentration of contrast agent in 0.3 T and 1.5 T using T1-weighted spin echo sequence. *Med J Tabriz Univ Med Sci* 2011; 32(6): 72-76 (Persian).
9. Allkemper T, Bremer C, Matuszewski L, Ebert W, Reimer P. Contrast-enhanced blood-pool MR angiography with optimized iron oxides: effect of size and dose on vascular contrast enhancement in rabbits. *Radiology* 2002; 223(2): 432-438.
10. Oghabian MA, Gharehaghaji N, Masoudi A, Shanehsazzadeh S, Ahmadi R, Faridi R, et al. Effect of coating materials on lymph nodes detection using magnetite nanoparticles. *ASEM* 2013; 5(1): 37-45.
11. Nazarpour M, Poureisa M, Daghighi MH. Comparison of maximum signal intensity of contrast agent on T1 weighted images using spin echo, fast spin echo and inversion recovery sequences. *Iran J Radiol* 2012; 10(1): 27-32.
12. Gharehaghaji N, Oghabian MA, Sarkar S, Amirmohseni S, Ghanaati H. Optimization of pulse sequences in magnetic resonance lymphography of axillary lymph nodes using magnetic nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol* 2009; 9(7): 4448-4452.
13. Nazarpour M. The effect of repetition time on the maximum linear relationship between contrast agent concentration and signal intensity on T1 weighted image using inversion recovery (IR) sequence. *Iran J Radiol* 2009; 6(4): 247-252.
14. Nazarpour M. Effects of inversion and saturation times on relationships between contrast agent concentrations and signal intensities of T1-weighted magnetic resonance images. *Radiol Phys Technol* 2010; 3(2): 120-126.
15. Saharkhiz H, Gharehaghaji N, Nazarpour M, Mesbahi A, Pourissa M. The effect of inversion time on the relationship between iron oxide nanoparticles concentration and signal intensity in T1-weighted MR images. *Iran J Radiol* 2014; 11(2): e 12667.
16. Nazarpour M, Poureisa M, Daghighi MH. Effect of echo time on the maximum relationship between contrast agent concentration and signal intensity using FLAIR sequence. *IJMP* 2013; 10(1): 59-67.
17. Oghabian MA, Guiti M, Haddad P, Gharehaghaji N, Saber R, Alam NR, et al. Detection sensitivity of MRI using ultra-small super paramagnetic iron oxide nanoparticles (USPIO) in biological tissues. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1: 5625-5626.
18. Chambon C, Clement O, le Blanche A, Shchouman-claeyes E, Fria G. Superparamagnetic iron oxides as positive MR contrast agents: in vitro and in vivo evidence. *Magn Reson Imaging* 1993; 11(4): 509-519.
19. Canet E, Revel D, Forrat R, Baldy-Porcher C, de Lorgeril M, Sebbag L, et al. Superparamagnetic iron oxide particles and positive enhancement for myocardial perfusion studies assessed by subsecond T1-Weighted MRI. *Magn Reson Imaging* 1993; 11(8): 1139-1145.
20. Van Walderveen MA, van Schijndel RA, Pouwels PJ, Polman CH, Barkhof F. Multislice T1 relaxation time measurements

- in the brain using IR-EPI: reproducibility, normal values, and histogram analysis in patients with multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18(6): 656-664.
21. Peng XH, Qian X, Mao H, Wang AY, Chen ZG, Nie S, et al. Targeted magnetic iron oxide nanoparticles for tumor imaging and therapy. *Int J Nanomedicine* 2008; 3(3): 311-321.
22. Nazarpour M. Effect of inversion times on minimum signal intensity of the contrast agent concentration by use of inversion recovery T1-weighted fast imaging sequence. *Med J Islam Repub Iran* 2014; 28: 128.
23. Nazarpour M. Effect of concentration of contrast agent on the inflow effect for measuring absolute perfusion by use of inversion recovery T1-weighted Turbo FLASH images. *Radiol Phys Technol* 2012; 5(1): 86-91.
24. Nazarpour M. *Organ Blood Flow Measurement with T1 and T2*-Weighted MRI Techniques*. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG; 2012.