

Original Article

Investigating TE effects on the relationship between signal intensity and PVP-grafted SPION concentration in T₂-weighted Spin Echo imaging

Mahmood Nazarpoor^{1,2*}, Hassan Fattahi³

¹Department of Biochemistry and Biophysics, Faculty of Advanced Sciences and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

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

³Department of Polymer Engineering, Composite Research Institute, Faculty of Materials and Manufacturing Technologies, Malek Ashtar University of Technology, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 5 Apr 2023

Accepted: 19 Jun 2023

ePublished: 13 Apr 2024

Keywords:

- Spin-echo
- MRI
- T₂-weighted
- Signal intensity
- Contrast agent
- Nanoparticles

Abstract

Background. Because ionizing radiation and radioactive materials are not used in MRI images and their good spatial resolution, it has been widely used in the diagnosis of diseases. But for a more accurate diagnosis of some diseases, it is necessary to inject contrast material. Contrast materials are metal ions of paramagnetic elements such as gadolinium (Gd) or superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs). This study aims to investigate the effect of echo time (TE) on the signal intensity of PVP-grafted iron oxide nanoparticles on spin echo T₂-weighted images as a negative contrast material (T₂-contrast).

Methods. Prepared nanoparticles (SPIONs grafted with PVP) in different concentrations (0-0.600 μmol Fe/L) that were poured inside the test tubes were spin echo T₂-weighted imaged by an MRI scanner (1.5 T).

Results. The curves of nanoparticle concentration versus the signal intensity show that with increasing nanoparticle concentration, the signal intensity decreases. Also, at a constant TE, the higher nanoparticle concentration has lower signal intensity.

Conclusion. The produced nanoparticle (PVP-grafted iron oxide nanoparticles) can be used in clinical work as a negative contrast material due to the behaviour it showed in different concentrations and TE.

Practical Implications. Nanoparticles are used as a contrast agent in MRI imaging. The results of this study show that the prepared contrast agent can be used as a negative contrast agent in clinical imaging.

How to cite this article: Nazarpoor M, Fattahi H. Investigating TE effects on the relationship between signal intensity and PVP-grafted SPION concentration in T₂-weighted Spin Echo imaging. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024;46(2):. doi: 10.34172/mj.2024.026. Persian.

Extended Abstract

Background

Because ionizing radiation and radioactive materials are not used in MRI images and because of their good spatial resolution, MRI has been widely used in the diagnosis of different diseases. But for a

more accurate diagnosis of some diseases, it is necessary to inject contrast agents. Contrast agents are metal ions of paramagnetic elements such as gadolinium or superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs). SPIONs are safer than

*Corresponding author; Email: mnazarpoor@yahoo.co.uk, nazarpoorm@tbzmed.ac.ir

© 2024 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

gadolinium-based contrast agents and commonly they are used as negative or T2 contrast agents. A critical issue about these nanoparticles is stabilization in aqueous media by hydrophilic coatings. Previous studies show that the image parameters, flow, direction of flow, strength of MRI magnet, contrast agent, and image sequences can affect the signal intensity (SI). And this study aims to investigate the effect of TE on the SI of PVP-grafted iron oxide nanoparticles on spin echo T2-weighted images as a negative (T2) contrast agent.

Methods

Magnetite SPIONs were synthesized through the co-precipitation of the Fe^{2+} and Fe^{3+} ions in alkaline conditions under an inert gas atmosphere in which the ratio of $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ was 1:2. 3-(trimethoxysilyl) propyl methacrylate (silane A) was used as the coupling agent to introduce the reactive vinyl functional groups onto the surface of the nanoparticles. Then, N-vinyl pyrrolidine was polymerized on the surface of nanoparticles via radical polymerization at 70°C for six hours, and the product was collected by magnetic separation. Different characterization techniques including FTIR, TEM, and VSM were used for the characterization of nanoparticles. The PVP-grafted SPIONs were suspended in water (10-ml tubes) with various iron concentrations of 0, 25, 50, 75, 100, 200, 400, and 600 $\mu\text{mol Fe/L}$ and then spin echo T2-weighted images were recorded by a 1.5T MRI scanner. To calculate the non-uniformity of the coil, eight tubes with a constant concentration of 200 $\mu\text{mol Fe/L}$ were prepared. These tubes were placed exactly in the place of the test tubes with variable concentrations inside the phantom. To get the exact value of the signal, the non-uniformity coefficient obtained from equalizing the signal of all eight tubes should be calculated and multiplied by the signals obtained from variable concentrations to get the exact value of the signal for these concentrations. Phantoms with variable concentrations were placed in the centre of the head clinical coil. Spin echo sequence was applied with imaging parameters: matrix size 512×512 , slice thickness 10 mm, pixel size 0.5×0.5 mm square, TR = 1600 ms, and TE

varying from 10 to 141 ms. Spin echo T2-weighted MR images were transferred to a personal computer and were analysed by IDL (Interactive Data Language) software.

Results

The accurate SI measurement of an image in MRI, the response of the RF coils should be uniform. The coil non-uniformity correction factors which were obtained from the phantom with constant concentration are 1.044, 1.000, 1.037, 1.028, 0.977, 1.002, 0.993, 1.019 for concentrations 0, 25, 50, 75, 100, 200, 400 and 600 $\mu\text{mol Fe/L}$, respectively. This correction factor has been applied to the signals obtained from different concentrations to obtain the real value of the signal (corrected signal). The curves of nanoparticle concentration versus signal intensity show that with increasing the nanoparticle concentration, the signal intensity decreases at a constant TE. Also, at a constant TE, the higher nanoparticle concentration has lower signal intensity. At TE = 85 ms, the signal intensity at concentrations of 200, 400, and 600 $\mu\text{mol Fe/L}$ is 515.26 ± 13.63 , 345.85 ± 11.94 , and 203.77 ± 8.27 , respectively. The vials contain 314 pixels. Standard deviation was calculated from the 9 innermost pixels of vials. Applying a radio frequency (RF) pulse with the same Larmor frequency (precession frequency) of protons causes them to flip or rotate and create a transverse magnetization. After stopping the RF pulse at TE = 0 ms, the transverse magnetization vector has its maximum value. Due to the magnetic field of the adjacent protons (which is another reason for the non-uniformity of the main magnetic field B_0), they become out of phase, and with the increase of TE time, the transverse magnetization vector decreases and tends to zero. The produced nanoparticle (PVP-grafted iron oxide nanoparticles) can be used in clinical work as a negative contrast material due to the behaviour it showed in different concentrations and TE. By confirming the applicability of these nanoparticles in the early detection of diseases in the human body, due to the relatively easy route for synthesis and surface modification, these nanoparticles will have potential commercialization capability.

Conclusion

Superparamagnetic iron oxide nanoparticles were synthesized by an economical method and chemically modified by a biocompatible hydrophilic polymer. According to the applied method for surface modification and stabilization, the prepared

nanoparticles have very high stability in aqueous and physiological media. The produced nanoparticles (SPIONs modified with PVP) can be used in clinical work as a negative contrast material due to their behaviour in different concentrations and TE.

بررسی اثرات TE بر روی ارتباط بین شدت سیگنال و غلظت نانوذرات سوپراپارامغناطیس اکسید آهن اصلاح شده با پلی وینیل پیرولیدون در تصویربرداری اسپین اکو T2-weighted

محمود نظریور^{۱*}، حسن فتاحی^۲

^۱گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران پزشکی، تهران، ایران
^۲گروه رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۳گروه مهندسی پلیمر، پژوهشکده مهندسی کامپوزیت، مجتمع دانشگاهی مواد و فناوری‌های ساخت، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، تهران، ایران

چکیده

زمینه. با توجه به اینکه در تصاویر MRI از تشعشعات یونیزه کننده و مواد رادیواکتیو استفاده نمی‌شود و با توجه به اینکه قدرت تفکیک فضایی خوبی دارد، این تکنیک گسترش زیادی در تشخیص بیماری‌ها داشته است. ولی برای تشخیص دقیق‌تر بعضی از بیماری‌ها ما نیاز به تزریق ماده کنتراست داریم. مواد کنتراست از یون‌های فلزی عناصر پارامغناطیس مثل گادولونیم (Gd) و یا نانوذرات سوپراپارامغناطیس اکسید آهن (SPIONs) می‌باشند. در مطالعات قبلی اثر پارامترهای تصویربرداری، فلو، جهت فلو، شدت میدان مغناطیسی، نوع ماده کنتراست و سکانس‌های تصویربرداری بر روی شدت سیگنال مورد بررسی قرار گرفت. هدف این مطالعه، بررسی اثر تغییرات زمان گرفتن اکو یا سیگنال (TE) بر شدت سیگنال نانوذرات اکسید آهن اصلاح شده با PVP بر روی تصاویر T2 اسپین اکو (Spin echo T2-weighted) به‌عنوان ماده کنتراست منفی (T2-contrast) می‌باشد.

روش کار. از سوسپانسیون نانوذرات سوپراپارامغناطیس اکسید آهن اصلاح شده با پلی وینیل پیرولیدون در غلظت‌های مختلف Fe (۶۰۰-۰ μmol/L) در داخل لوله‌های آزمایش، توسط یک اسکنر MRI با شدت ۱/۵ تسلا تصویربرداری شدند (اسپین اکو).

یافته‌ها. تغییرات شدت سیگنال برحسب غلظت نانوذرات در TE‌های مختلف نشان می‌دهد که با افزایش غلظت نانوذرات، شدت سیگنال کاهش می‌یابد.

نتیجه‌گیری. نانوذرات تولید شده (نانوذرات سوپراپارامغناطیس اکسید آهن اصلاح شده با پلی وینیل پیرولیدون) به‌علت رفتاری که در غلظت‌های مختلف و TE مختلف از خود بروز داد، قابلیت استفاده در کارهای کلینیکی به‌عنوان یک ماده کنتراست منفی را دارد.

پیامدهای عملی. نانوذرات به‌عنوان یک ماده کنتراست در تصویربرداری MRI مورد استفاده قرار می‌گیرد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ماده کنتراست تهیه شده می‌تواند به‌عنوان ماده کنتراست منفی در کارهای کلینیکی مورد استفاده قرار گیرد.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۱۶
پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۹
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۰۱/۲۵

کلید واژه‌ها:

- اسپین اکو
- ام آر آی
- وزن T2
- شدت سیگنال
- ماده کنتراست
- نانوذرات

مقدمه

داده می‌شود تا از سمیت آن‌ها جلوگیری شود. با وجود آن، بعضی از مواد پوشش داده شده پایداری کمتری داشته و در داخل بدن تجزیه می‌شوند و منجر به آزادسازی مواد سمی در داخل بدن می‌شوند.^{۲-۴} مواد کنتراست مبتنی بر Gd در بدن ممکن است باعث یک واکنش نامطلوب جدی به نام فیبروز سیستمیک نفروژنیک (NSF) شود که در برخی موارد می‌تواند منجر به ناتوانی جسمی جدی شود.^۵ با توجه به این مشکلات مواد کنتراست مبتنی بر Gd، توجه ویژه‌ای به نانوذرات اکسید آهن

با توجه به اینکه در تصاویر MRI از تشعشعات یونیزه کننده و مواد رادیواکتیو استفاده نمی‌شود و همچنین با توجه به اینکه قدرت تفکیک فضایی خوبی دارد، این تکنیک گسترش زیادی در تشخیص بیماری‌ها داشته است. با این حال، برای تشخیص دقیق‌تر بعضی از بیماری‌ها نیاز به تزریق ماده کنتراست وجود دارد. در مواد کنتراست متداول از یون‌های فلزی عناصر پارامغناطیس مثل گادولونیم (Gd) استفاده می‌شود.^۱ چون گادولونیم یک ماده سمی است لذا توسط مولکول‌های آلی مانند کیتوسان پوشش

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: nazarpoom@tbzmed.ac.ir; mnazarpoor@yahoo.co.uk

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

W استفاده شود. در این مطالعه، اثر TE بر شدت سیگنال نانوذرات اکسید آهن پیوند شده با PVP بر روی تصاویر T2 اسپین اکو (Spin echo T2 weighted) به عنوان ماده کنتراست منفی (T2-contrast) گزارش می‌شود.

روش کار

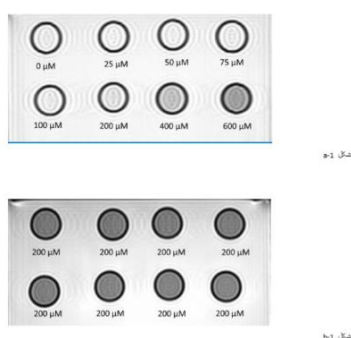
سنتر و ارزیابی خصوصیات SPION های پیوند شده با PVP در گزارش قبلی ما به صورت مفصل بیان شده است.^۹ به طور خلاصه، نانوذرات سوپراپارامگناطیس اکسید آهن به روش هم‌رسوبی در محیط آبی سنتز شدند و بعد از اصلاح سطح با ترکیبات سیلانی حاوی پیوندهای دوگانه، پلیمر PVP بر سطح آن‌ها پیوند زده شد. نمونه تهیه شده با تکنیک‌های مختلف شناسایی مانند FT-IR (طیف‌سنجی فرسرخ تبدیل فوریه، Fourier Transform infrared spectroscopy)، XRD (پراش اشعه ایکس، X-ray diffraction)، TEM (میکروسکوپ الکترونی عبوری، Transmission electron microscopy)، VSM (مگنتومتر ارتعاشی، Vibrating sample magnetometer) و TGA (تجزیه وزن‌سنجی حرارتی، Thermogravimetric analysis) مورد ارزیابی قرار گرفتند.^۷ تمامی آزمایش‌ها توسط یک اسکنر MRI (GE Signa EXCITE 1.5T, USA) در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد با استفاده از کویل کلینیکی مخصوص سر انجام شده است. نانوذرات تهیه شده (SPION های پیوند شده با PVP) در غلظت‌های مختلف (۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ $\mu\text{mol Fe/L}$) تهیه و در لوله‌های آزمایش ۱۰ میلی‌لیتری با قطر دهانه ۱۰ میلی‌متر ریخته شدند. این لوله‌ها در داخل محفظه‌ای از جنس Perspex که فانتوم نامیده می‌شود قرار گرفتند. یکی از عوامل مهم در غیریکنواختی تصویر MRI غیریکنواختی کویل (Radio frequency, RF) است.^{۱۲} برای محاسبه غیریکنواختی کویل، هشت لوله آزمایش با غلظت ثابت $100 \mu\text{mol Fe/L}$ در نظر گرفته شد. این لوله‌ها دقیقاً در محل لوله‌های آزمایش با غلظت متغیر در داخل فانتوم قرار گرفتند. اگر کویل یکنواخت باشد، سیگنال‌های به دست آمده از هشت لوله آزمایش با غلظت ثابت باید به یک اندازه باشد. به علت عدم یکنواختی کویل این سیگنال‌ها یک اندازه نیستند. برای بدست آوردن مقدار دقیق سیگنال بایستی ضریب غیریکنواختی را که از یکسان کردن سیگنال همه هشت لوله بدست می‌آید محاسبه و در سیگنال‌های بدست آمده از غلظت‌های متغیر ضرب نمود تا مقدار دقیق سیگنال برای این غلظت‌ها بدست آید. فانتوم با غلظت ثابت و متغیر دقیقاً در مرکز کویل کلینیکی سر قرار

سوپراپارامگناطیس (SPIONs) به عنوان ماده کنتراست MRI شده است.^{۶-۱۰} نانوذرات اکسید آهن سوپراپارامگناطیس، جدا از اینکه به عنوان مواد کنتراست MRI عمل می‌کنند، کاربردهای زیست پزشکی مختلفی از جمله سیستم‌های دارورسانی با کنترل مغناطیسی،^{۱۱} درمان تومور از طریق هایپرترمیا،^{۱۲} حسگرهای زیستی و جداسازی زیستی دارند. با این حال، چالش‌های اصلی برای استفاده از این نانوذرات در این کاربردها، تجمع و زیست‌سازگاری آن‌ها می‌باشد. این چالش‌ها زمانی که اندازه‌های نانوذرات کوچک‌تر شود، مهم‌تر می‌شوند. بنابراین، همیشه یک اصلاح سطح در SPION ها برای کاربرد در زمینه‌های فوق‌الذکر ضروری است. پوشش‌های پلیمری مختلف،^{۶،۷} آلی یا غیرآلی برای اصلاح سطح و تثبیت نانوذرات اکسید آهن سوپراپارامگناطیس استفاده می‌شوند. بسته به نوع برهمکنش، دو راه برای اصلاح نانوذرات اکسید آهن توسط پلیمرها در دسترس است. این روش‌ها مبتنی بر برهمکنش فیزیکی یا پیوندهای شیمیایی هستند که به ترتیب، به عنوان رویکردهای غیرکووالانسی و کووالانسی نام‌گذاری می‌شوند. در رویکرد کووالانسی، مولکول‌ها یا ماکرومولکول‌ها از طریق پیوندهای شیمیایی بر روی سطح نانوذرات پیوند می‌شوند. از آنجایی که ماکرومولکول‌های پیوند شده مدت زمان پایداری را در محیط‌های فیزیولوژیکی افزایش می‌دهند، این رویکرد بسیار مؤثرتر است.^{۱۳} در بین پلیمرهای سنتزی، پلی N-وینیل پیرولیدون (PVP) محلول در آب، غیر باردار و غیر سمی است و در کاربردهای مختلف پزشکی استفاده می‌شود.^{۱۳} در این راستا، در کار پژوهشی قبلی نویسندگان، نانوذرات اکسید آهن اصلاح شده با PVP از طریق پیوندهای شیمیایی تهیه شدند و مطالعات انجام شده کارایی بالای آن‌ها را به عنوان عوامل کنتراست منفی MRI نشان داد.^۷ از سوی دیگر پارامترهای تصویربرداری مانند زمان تکرار (TR)، زمان بین دو پالس اشباع ۹۰ درجه، زمان اکو (TE)، زمان بین پالس اشباع اولیه ۹۰ درجه و گرفتن سیگنال یا اکو، زاویه چرخش (FA)، زمان بازیافت معکوس (TI)، فلو، جهت فلو، نوع ماده کنتراست بکار رفته و سکانس‌های تصویربرداری مثل اسپین اکو، گرادیان اکو و بازیافت معکوس می‌تواند به طور مؤثر شدت سیگنال (SI) را در تصویربرداری MR تغییر دهد.^{۲۰-۱۴} در مطالعه قبلی اثر TR بر روی شدت سیگنال در غلظت‌های مختلف نانوذرات اکسید آهن پیوند شده با PVP به عنوان یک ماده کنتراست مثبت (T1-contrast) مورد بررسی قرار گرفت.^{۲۱} معمولاً وقتی از ماده کنتراست منفی استفاده می‌کنیم به علت عبور ماده کنتراست در منطقه مورد نظر و کاهش سیگنال آن منطقه و ایجاد کنتراست بالا بین دوتا بافت، ترجیح داده می‌شود که از تصاویر T2

که در این رابطه، $S(t)$ شدت سیگنال در زمان t ، S_0 شدت سیگنال در غیاب ماده کنتراست و T_2 مدت زمانی است که بردار مغناطیس شدن عرضی به ۳۷٪ درصد مقدار اولیه اش برسد.

یافته‌ها

شکل‌های ۱a- و ۱b- تصویر اسپین اکو (کروئال) T_2 weighted از فانتوم با غلظت‌های مختلف و غلظت ثابت نانوذرات پیوند شده با PVP را نشان می‌دهد.



شکل ۱. (a) تصویر اسپین اکو T_2 - weighted کروئال فانتوم با غلظت‌های مختلف و (b) تصویر با غلظت ثابت در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد ($TE = 85ms$ و $TR = 1600ms$)

فانتوم با غلظت ثابت برای محاسبه ضریب یکنواختی کوپل بکار رفته است. فاکتورهای ضریب تصحیح بدست آمده از فانتوم با غلظت ثابت به ترتیب ۰/۰۴۴، ۰/۰۰۰، ۰/۰۳۷، ۰/۰۲۸، ۰/۰۹۷۷، ۰/۰۰۲، ۰/۰۹۹۳، ۰/۰۱۹ برای غلظت‌های (۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و μmol $600 Fe/L$) محاسبه شد. این ضریب تصحیح بر روی سیگنال‌های بدست آمده از غلظت‌های مختلف برای بدست آوردن مقدار واقعی سیگنال (سیگنال تصحیح‌شده) اعمال شده است. شکل‌های ۲ و ۳ سیگنال‌های تصحیح‌شده برحسب غلظت نانو ذره را به ترتیب برای TE های ۹/۵، ۲۸، ۳۸، ۵۶، ۶۶، ۸۵، ۱۰۴، ۱۱۳، ۱۳۲ و ۱۴۱ میلی‌ثانیه در $TR = 1600$ میلی‌ثانیه نشان می‌دهد. نوارهای خطا (Error bars) نشان‌دهنده انحراف معیار (Standard deviation) سیگنال ۹ پیکسل می‌باشد. سکانس تصویربرداری استفاده شده اسپین اکو T_2 -weighted بوده است.

گرفتند. سکانس اسپین اکو با پارامترهای تصویربرداری: اندازه ماتریکس 512×512 ، ضخامت برش ۱۰ میلی‌متر، اندازه پیکسل 0.5×0.5 میلی‌متر مربع، $TR = 1600ms$ و TE که از ۱۰ تا ۱۴۱ میلی‌ثانیه تغییر می‌کرد، اعمال شد. تصاویر T_2 اسپین اکو Spin echo T_2 weighted گرفته شده توسط MRI به کامپیوتر شخصی منتقل شد. این تصاویر به وسیله برنامه‌ای که در نرم‌افزار Interactive Data Language, Research Systems, Inc. (IDL) (<http://www.rsinc.com>) به شرح زیر نوشته شده است، مورد آنالیز قرار گرفتند.

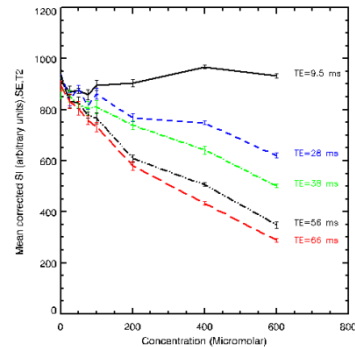
- برنامه نوشته شده موقعیت پیکسل بر حسب X و Y را برای مراکز تمامی لوله‌های آزمایش ثبت می‌کند.
- برنامه، با استفاده از موقعیت بدست آمده، فاکتور تصحیح غیریکنواختی کوپل را از لوله‌های آزمایش نانوذرات با غلظت‌های ثابت را محاسبه می‌کند.
- این برنامه میانگین سیگنال و انحراف معیار ۹ پیکسل وسط لوله آزمایش (از مجموع ۳۱۴ پیکسل لوله آزمایش) را محاسبه می‌کند. از آنجایی‌که نانوذرات با غلظت‌های مختلف در داخل لوله آزمایش‌های مختلف ریخته شده بودند و تصویر MRI گرفته شده از لوله آزمایش شامل ۳۱۴ (مساحت لوله آزمایش $78/5 = 314$) پیکسل بوده است. در 0.5×0.5 و $314 = 78/5$ پیکسل وسطی استفاده شده است که در واقع شدت آن‌ها باید یکسان می‌بود. ولی به علت‌های مختلف از جمله نویز عملاً یکسان نمی‌باشند. لذا میانگین و انحراف معیار برای این ۹ پیکسل وسط لوله آزمایش محاسبه شده است.
- سیگنال واقعی و تصحیح شده را از اعمال ضریب غیریکنواختی در سیگنال بدست آمده از نانوذرات با غلظت‌های مختلف را بدست می‌دهد.
- در نهایت، منحنی غلظت برحسب سیگنال تصحیح شده را برای آنالیز رسم می‌کند.

لازم به توضیح است که ارتباط بین شدت سیگنال و زمان گرفتن سیگنال یا اکو (TE) در سکانس اسپین اکو T_2 -weighted از رابطه ۱ بدست می‌آید.^{۱۹}

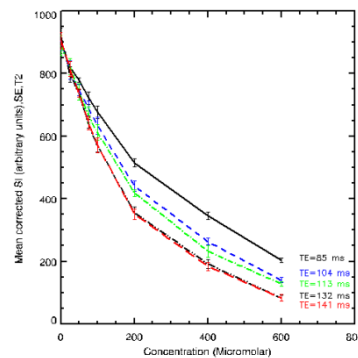
$$S(t) = S_0 [exp(-TE/T_2)] \quad (1)$$

بحث

اساس تصویربرداری فعلی MRI بر روی حرکت اسپینی پروتون‌های موجود در هسته اتم هیدروژن است. هرکدام از پروتون‌های اتم هیدروژن دارای بار مثبت می‌باشند و می‌چرخند و بر طبق قانون الکترومغناطیس، برای ما یک میدان مغناطیسی (آهن‌ریا) تولید می‌کنند، که در حالت عادی برآیند میدان مغناطیسی این پروتون‌ها صفر است. وقتی این پروتون‌ها در داخل یک میدان مغناطیسی خارجی B0 (مثل مگنت MRI) قرار گیرند به دو دسته تقسیم می‌شوند پروتون‌هایی که دارای انرژی کمتری هستند در جهت میدان و پروتون‌هایی که دارای انرژی بیشتری هستند در خلاف جهت میدان قرار می‌گیرند. بر طبق قانون بولتزمن با افزایش شدت میدان مغناطیسی خارجی تعداد پروتون‌های در جهت میدان بیشتر می‌شود. در نهایت تعداد مساوی از پروتون‌های خلاف جهت میدان مغناطیسی با پروتون‌های هم‌جهت میدان خنثی می‌شوند و یک تعدادی که در جهت میدان هستند باقی می‌مانند که برای ما بردار مغناطیس‌شدن خالص (NMV, M0 or M) را ایجاد می‌کنند که با فرکانس حرکت تقدیمی و یا فرکانس لارمور حول میدان مغناطیسی خارجی می‌چرخند. مؤلفه بردار M بر روی محور X و Y همدیگر را خنثی و مؤلفه Z آن که در جهت B0 است باقی می‌ماند که آن را بردار مغناطیس‌شدن طولی می‌نامند. با اعمال امواج رادیویی (RF) با فرکانس لارمور می‌توان فرکانس را تشدید و یا رزونانس ایجاد کرد و جهت بردار M را تغییر داد. مثلاً برای چرخش ۹۰ درجه بردار M یک RF پالس ۹۰ درجه اعمال می‌کنیم. در این حالت بردار مغناطیس‌شدن طولی صفر و در صفحه XY یک بردار مغناطیس‌شدن جدید به نام بردار مغناطیس‌شدن عرضی ایجاد می‌گردد که ناشی از هم‌فاز شدن پروتون‌ها در این صفحه می‌باشد. پس از قطع RF پالس دو پدیده هم‌زمان اتفاق می‌افتد ولی کاملاً مستقل از هم می‌باشند. یکی بهبود یا ریکاوری شدن بردار مغناطیس‌شدن طولی (T1 recovery) و دیگری نابودی یا زوال بردار مغناطیس‌شدن عرضی (T2 decay) می‌باشد. در پدیده T1 recovery انرژی گرفته شده توسط پروتون‌های اتم هیدروژن کم‌کم به محیط یا شبکه اطراف پس داده می‌شود تا به حالت اولیه خودش در جهت B0 برگردند. که این پدیده به نام اندرکنش اسپین - شبکه و یا زمان آسایش اسپین - شبکه نیز نامیده می‌شود. در پدیده T2 decay، پروتون‌هایی که هم‌فاز شدند در اثر اندرکنش میدان‌های مغناطیسی پروتون‌های مجاور هم کم‌کم غیر هم‌فاز شده و بردار مغناطیس‌شدن عرضی کم شده و به سمت صفر میل می‌کند. که این پدیده را اندرکنش اسپین - اسپین و یا زمان آسایش اسپین -

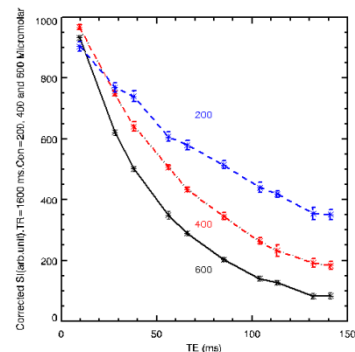


شکل ۲. میانگین سیگنال تصحیح شده برحسب غلظت‌های مختلف نانوذره در TE های برابر ۹/۵، ۲۸، ۳۸، ۵۶ و ۶۶ میلی‌ثانیه.



شکل ۳. میانگین سیگنال تصحیح شده برحسب غلظت‌های مختلف نانوذره در TE های برابر ۸۵، ۱۰۴، ۱۱۳، ۱۳۲ و ۱۴۱ میلی‌ثانیه.

به‌عنوان نمونه، شکل ۴ سیگنال تصحیح شده برحسب TE های مختلف در $TR=1600\text{ms}$ و در غلظت‌های ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میکرومولار (μmol Fe/L) را در سکانس اسپین اکو T2-weighted نشان می‌دهد.



شکل ۴. سیگنال تصحیح شده برای TE های مختلف در $TR=1600\text{ms}$ و در غلظت‌های ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میکرومولار (μmol Fe/L) نانوذره. نوارهای خطا (Error bars) نشان‌دهنده انحراف معیار (Standard deviation) سیگنال ۹ پیکسل از مرکز لوله آزمایش می‌باشد.

کمی متغیر ذکر شده است.^{۲۱} شکل‌های ۲ و ۳ نشان می‌دهد که با افزایش غلظت نانوذره شدت سیگنال در یک TE ثابت کاهش می‌یابد. از شکل ۴ چنین برمی‌آید که هر چه غلظت در یک TE ثابت افزایش یابد، شدت سیگنال کاهش می‌یابد. مثلاً در $TE = 85ms$ (شکل ۲) شدت سیگنال در غلظت‌های ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میکرومولار ($\mu mol Fe/L$) به ترتیب برابر $13/63 \pm 515/26$ ، $11/94 \pm 345/85$ ، $27/77 \pm 203/77$ می‌باشد. اعمال RF پالس با فرکانس یکسان لارمور (فرکانس حرکت تقدیمی یا پرسیشن) پروتون‌ها سبب فلیپ و یا چرخش آن‌ها و ایجاد بردار مغناطیس‌شدن عرضی و همچنین هم‌فاز شدن آن‌ها می‌گردد. پس از قطع RF پالس در زمان $TE = 0$ بردار مغناطیس‌شدن عرضی حداکثر مقدار خود را دارد. همان‌گونه که در شکل ۲ نشان داده شده است، به علت اندرکنش میدان مغناطیسی پروتون‌های مجاور هم (که علت دیگر آن غیریکنواختی میدان مغناطیسی اصلی B0 می‌باشد) غیر هم‌فاز شده و با افزایش زمان TE، به علت غیر هم‌فاز شدن، بردار مغناطیس‌شدن عرضی کوچک شده و به سمت صفر میل می‌کند و شدت سیگنال کاهش پیدا می‌کند. لی و همکاران^{۲۳} نانوذرات مغناطیسی مبتنی بر پلیمر را برای تشخیص سرطان معده موش‌ها بکار برده‌اند. آن‌ها شدت سیگنال نانوذرات را در غلظت‌های مختلف ۸۷۰-۹۰ میکرومول با استفاده از سکانس اسپین اکو سریع بر وزن T2-weighted (میلی‌ثانیه $TR = 4000$ ، میلی‌ثانیه $TE = 114$ و $Flip\ angle = 180 - 60^\circ$) با استفاده از اسکنر ۳ تسلا مورد بررسی قرار دادند. در ضمن آن‌ها شدت سیگنال در غلظت ۱۰۰ میکرومول را ۱۰۵٪ گزارش نموده‌اند که این شدت سیگنال در مقایسه با این مطالعه که عدد ۶۱۰ در $TE = 113$ میلی‌ثانیه بوده بیشتر است (شکل ۳). تفاوت نتایج مطالعات ما با لی و همکاران ممکن است ناشی از خود ترکیبات مختلف ۲ نانوذره بوده باشد یا احتمالاً ناشی از شدت میدان مغناطیسی اسکنر ام آر ای (۳ در مقابل ۱/۵ تسلا) و یا TRهای متفاوت (۴۰۰۰ در مقابل ۱۶۰۰ میلی‌ثانیه) می‌باشد. زیرا مطالعات قبلی ما نشان داده است که شدت میدان مغناطیسی و TR می‌توانند در شدت سیگنال مؤثر باشند.^{۲۵، ۲۴} اگر از تفاوت دو فاکتور شدت میدان مغناطیسی و TR صرف‌نظر کنیم نانوذره این مطالعه به‌عنوان ماده کنتراست منفی عملکرد بهتری از نانوذرات لی و همکاران دارد. ممانی و همکاران^{۲۶} با استفاده از نانوذره با پوشش اکسید آهن (MNPs) در سلول‌های گلیومای C6 موش صحرایی را در محیط آزمایشگاهی با اسکنر MRI (۳ تسلا) و سکانس اسپین اکو سریع T2-weighted مورد بررسی قرار دادند. سلول‌های نشان‌دار شده با غلظت‌های مختلف MNP (۵، ۱۰، ۵۰، ۱۰۰ $\mu g Fe/L$) را در TEهای مختلف

اسپین می‌نامند. یکی از عامل دیگر غیر هم‌فاز شدن میدان مغناطیسی پروتون‌ها، غیریکنواختی میدان B0 می‌باشد که خارج از چهارچوب این مطالعه می‌باشد، از نحوه عملکرد آن بر روی غیر هم‌فاز کردن میدان مغناطیسی پروتون‌ها صرف‌نظر می‌کنیم. حال پس از تزریق ماده کنتراست چه اتفاقی می‌افتد؟ به‌خوبی شناخته شده است که نانوذرات مغناطیسی، که در یک میدان مغناطیسی خارجی قرار گیرند، گرادیان‌های میدان میکروسکوپی بسیار بزرگی ایجاد می‌کنند. این گرادیان‌های میدان میکروسکوپی باعث ایجاد کوتاه‌شدن زمان آسایش طولی (T1) و همچنین کوتاه‌شدن زمان آسایش عرضی (T2 و $T2^*$) پروتون‌های هسته‌های مجاور می‌شوند. اکسید آهن موجود در SPION ها رفتار سوپراپارامغناطیس از خود نشان می‌دهند. وقتی ذرات SPION های حاضر در بافت، تحت تأثیر میدان مغناطیسی خارجی B0 قرار می‌گیرد، جهت میدان مغناطیسی ذرات هم‌راستا با میدان مغناطیس B0 می‌شود سبب ایجاد گرادیان میدان غیریکنواخت بر روی پروتون‌های آب می‌شود. لذا ماده کنتراست تزریقی وقتی به منطقه مورد نظر می‌رسد بر میدان مغناطیسی پروتون‌های اتم هیدروژن آب اثر می‌گذارند و سبب می‌شود که زمان پس دادن انرژی به محیط کوتاه‌تر شود که به تعبیر دیگر سبب کاهش زمان آسایش T1 می‌گردد. در نتیجه بزرگی بردار مغناطیس‌شدن طولی که همان شدت سیگنال می‌باشد در یک زمان ثابت (مثلاً TR ثابت) افزایش یابد. همچنین اندرکنش بین میدان‌های مغناطیسی ناشی از پروتون‌های آب و میدان مغناطیسی ذرات باعث غیر هم‌فاز شدن سریع میدان مغناطیسی پروتون‌ها و کاهش زمان آسایش T2 می‌شود که در نهایت منجر به کاهش سیگنال می‌شود.^{۲۱} لذا مواد کنتراست بکار رفته در MRI چه از جنس گادولونیم (Gd-DTPA) و یا از جنس نانوذرات سوپراپارامغناطیس اکسید آهن سبب کاهش زمان‌های آسایش T1 و T2 می‌شوند که در تصاویر T1-weighted سبب افزایش سیگنال و در تصاویر T2-weighted سبب کاهش سیگنال می‌شود. با افزایش TR تا جاییکه اثرات T2 بر روی تصویر ظاهر نشود سبب افزایش سیگنال می‌گردد. همچنین سیگنال‌ها با افزایش TE کاهش می‌یابند.^{۱۶} لازم به ذکر است که برای ایجاد تصویر T1 W بایستی TR را کوتاه (۲۵۰ - ۷۰۰ میلی‌ثانیه) و TE را هم کوتاه (۱۰ - ۲۵ میلی‌ثانیه) انتخاب کنیم. تصاویر T2 W وقتی TR را بلند (بزرگ‌تر از ۲۰۰۰ میلی‌ثانیه) و TE را هم بلند (بزرگ‌تر از ۶۰ میلی‌ثانیه) انتخاب کنیم، تولید می‌شود. در ضمن تصاویر دانسیته پروتونی (PDW) با انتخاب TR بلند (۱۰۰۰ میلی‌ثانیه) و TE کوتاه (۱۰ - ۳۰ میلی‌ثانیه) تولید می‌شود. لازم به ذکر است که این زمان‌ها در مرجع‌های مختلف

غلظت $2/2 \text{ mgFe/mL}$ و $\text{TR}=2000 \text{ ms}$ بکار رفته در مطالعات قره‌آغاجی و همکاران با مطالعات ما متفاوت می‌باشد امکان مقایسه کمی وجود ندارد. با توجه به نتایج مطالعات حاضر، واضح است که نانوذرات معرفی شده کارایی بالایی به‌عنوان عامل کنتراست منفی دارند. برای تکمیل شدن کار پژوهشی حاضر، لازم است که تست‌های مورد نیاز بر روی موجودات آزمایشگاهی نیز انجام شود و بعد از آن بتوان بر روی کاربرد این نانوذرات در بدن انسان تصمیم‌گیری نمود. با تأیید قابلیت استفاده این نانوذرات در تشخیص زود هنگام بیماری‌ها در بدن انسان، با توجه به مسیر نسبتاً آسان برای سنتز و اصلاح سطح، این نانوذرات قابلیت تجاری‌سازی بالقوه‌ای خواهند داشت.

نتیجه‌گیری

نانوذرات سوپراپارامگناطیس اکسید آهن با یک روش اقتصادی و مقرون به‌صرفه سنتز شد و توسط یک پلیمر زیست سازگار به‌صورت شیمیایی اصلاح گردید. با توجه به روش اتخاذ شده برای پایداری، نانوذرات به کار رفته پایداری بسیار بالایی در محیط‌های آبی و فیزیولوژیک می‌تواند داشته باشد. نانوذرات تولید شده (SPION های اصلاح شده با PVP) به‌علت رفتاری که در غلظت‌های مختلف و TE مختلف از خود بروز می‌دهند، قابلیت استفاده در کارهای کلینیکی به‌عنوان یک ماده کنتراست منفی را دارد.

قدردانی

از مسؤولین محترم مرکز تصویربرداری حافظ تبریز که در گرفتن تصاویر مساعدت نمودند تشکر و قدردانی می‌شود.

مشارکت پدیدآوران

حسن فتاحی ایده، تولید نانوذره، گرفتن تصاویر ام آر ای و ویرایش ابتدایی را انجام داده‌اند و نسخه نهایی مقاله را خوانده و تأیید کرده‌اند. محمود نظریور تجزیه و تحلیل داده‌های مطالعه و برنامه‌نویسی را بر عهده داشتند. ویرایش ابتدایی و نسخه نهایی را انجام داده‌اند.

منابع مالی

این مقاله حمایت مالی ندارد.

دسترس‌پذیری داده‌ها

همه داده‌های ایجاد شده در این مطالعه در این مقاله گنجانده شده است، در ضمن داده‌های ارائه شده در مطالعه فعلی در

بررسی قرار دادند. آن‌ها نشان دادند که هرچه غلظت نانوذرات بیشتر شود شدت سیگنال در TEهای ثابت، کاهش می‌یابد. از آنجایی‌که نوع نانوذره و سکانس بکار رفته با مطالعات ما متفاوت است، امکان مقایسه کمی وجود ندارد ولی رفتار منحنی‌های TE برحسب سیگنال در غلظت‌های مختلف (شکل ۴) شبیه به رفتار مطالعه ممانی و همکاران می‌باشد. هرچه غلظت نانوذره SPIONهای بیوند شده با PVP بیشتر شده، شدت سیگنال کاهش پیدا کرده است. قاسمیان و همکاران^{۲۷} دو نانوذره CZF-MNPs و CZF-MNPs-DMSA با غلظت‌های ۰/۷۵، ۰، ۰/۱، ۰/۱۵، ۰/۳ و ۰/۵ میلی‌مولار را به‌عنوان ماده کنتراست در MRI مورد بررسی قرار دادند. اسکندر MRI بکار رفته در این آزمایش، زیمنس و دارای شدت مغناطیسی ۳ تسلا و سکانس مورد استفاده اسپین اکو بوده است. پارامترهای تصویربرداری شامل TEهای مختلف (۱۲، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰ و ۷۲ میلی‌ثانیه)، TR برابر ۴۰۰۰ میلی‌ثانیه، اندازه ماتریکس 512×384 و ضخامت برش ۲/۵ میلی‌متر بوده است. نتایج آن‌ها نشان می‌دهد با افزایش TE، شدت سیگنال کاهش می‌یابد و همچنین ماده کنتراست با غلظت بالاتر دارای سیگنال کمتری می‌باشد. آن‌ها در $\text{TE}=38 \text{ ms}$ شدت سیگنال در غلظت ۰/۱ میلی‌مولار (۱۰۰ میکرومولار) را برابر ۲۰۰۰ و ۱۵۰۰ به‌ترتیب برای CZF-MNPs و CZF-MNPs-DMSA بیان داشته‌اند. مطالعه ما در اسکندر MRI ۱/۵ تسلا و در شرایط بالا ($\text{TE}=38$ میلی‌ثانیه و غلظت ۱۰۰ میکرومولار) شدت سیگنال را ۸۱۰ نشان می‌دهد (شکل ۲). تفاوت شدت سیگنال این مطالعه و نتایج گزارش شده توسط قاسمیان و همکاران ناشی از تفاوت شدت میدان مغناطیسی MRI و نوع نانوذره بکار رفته می‌باشد. اگر از تفاوت شدت میدان مغناطیسی صرف‌نظر کنیم، نانوذره این مطالعه به‌عنوان ماده کنتراست منفی عملکرد بهتری از نانوذرات قاسمیان و همکاران دارد (شدت سیگنال ۸۱۰ در مقابل ۱۵۰۰ و ۲۰۰۰). قره‌آغاجی و همکاران^{۲۸} غدد لنفاوی زیر بغل با استفاده از نانوذرات مغناطیسی پوشش داده شده با دکستران (Dextran) را توسط MRI (۱/۵ تسلا) در موش را در غلظت $2/2 \text{ mgFe/mL}$ بررسی کردند. در این مطالعه اثر تغییرات TE بر روی شدت سیگنال را در سکانس‌های گرادیان اکوی سریع (T1-weighted, spoiled)، اسپین اکو سریع (Proton density-weighted) و گرادیان اکو سریع (T2*-weighted) بر روی گره‌های لنفاوی که شدت سیگنال آن زیاد شده، ناحیه‌ای که شدت سیگنال آن تغییر نکرده و بافت‌های اطراف را بررسی کردند. رفتار تغییرات TE برحسب شدت سیگنال مثل رفتار نانوذره این مطالعه می‌باشد (شکل ۴) که با افزایش TE شدت سیگنال کاهش می‌یابد. از آنجایی‌که شرایط آزمایش از قبیل

تعارض منافع

بدین وسیله پدیدآوران اعلام می‌کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچ‌گونه تضاد منافی با سازمان‌ها و اشخاص دیگری ندارد.

صورت درخواست طبق موازین از نویسنده مسؤول، قابل ارائه است.

ملاحظات اخلاقی

این تحقیق در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران بررسی و طی نامه شماره ۵۶۸۷۳/۱۳/۰۸ مورخه ۱۴۰۱/۱۲/۰۱ به مجله اعلام شده است.

References

- Major JL, Meade TJ. Bioresponsive, cell-penetrating, and multimeric MR contrast agents. *Accounts of chemical research*. 2009;42(7):893-903. doi: 10.1021/ar800245h
- Cabella C, Crich SG, Corpillo D, Barge A, Ghirelli C, Bruno E, et al. Cellular labeling with Gd (III) chelates: only high thermodynamic stabilities prevent the cells acting as 'sponges' of Gd³⁺ ions. *Contrast media & molecular imaging*. 2006;1(1):23-9. doi: 10.1002/cmim.88
- Idée JM, Port M, Raynal I, Schaefer M, Le Greneur S, Corot C. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2006;20(6):563-76.
- Laurent S, Vander Elst L, Copoix F, Muller RN. Stability of MRI paramagnetic contrast media: a proton relaxometric protocol for transmetallation assessment. *Investigative radiology*. 2001;36(2):115-22.
- Thomsen HS, Morcos SK, Dawson P. Is there a causal relation between the administration of gadolinium based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Clinical radiology*. 2006;61(11):905-6. doi: 10.1016/j.crad.2006.09.003
- Arsalani N, Fattahi H, Laurent S, Burtea C, Elst LV, Muller RN. Polyglycerol-grafted superparamagnetic iron oxide nanoparticles: highly efficient MRI contrast agent for liver and kidney imaging and potential scaffold for cellular and molecular imaging. *Contrast media & molecular imaging*. 2012;7(2):185-94. doi: 10.1002/cmim.479
- Arsalani N, Fattahi H, Nazarpour M. Synthesis and characterization of PVP-functionalized superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles as an MRI contrast agent. *Express Polym Lett*. 2010;4(6):329-8. doi: 10.3144/expresspolymlett.2010.42
- Fattahi H, Laurent S, Liu F, Arsalani N, Elst LV, Muller RN. Magnetoliposomes as multimodal contrast agents for molecular imaging and cancer nanotheragnostics. *Nanomedicine*. 2011;6(3):529-44. doi: 10.2217/nnm.11.14
- Eghbali P, Fattahi H, Laurent S, Muller RN, Oskoei YM. Fluorophore-tagged superparamagnetic iron oxide nanoparticles as bimodal contrast agents for MR/optical imaging. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2016;13:87-93. doi: 10.1007/s13738-015-0715-8
- Liu F, Laurent S, Fattahi H, Elst LV, Muller RN. Superparamagnetic nanosystems based on iron oxide nanoparticles for biomedical imaging. *Nanomedicine*. 2011;6(3):519-28. doi: 10.2217/nnm.11.16
- Aires A, Ocampo SM, Simões BM, Rodríguez MJ, Cadenas JF, Couleaud P, et al. Multifunctionalized iron oxide nanoparticles for selective drug delivery to CD44-positive cancer cells. *Nanotechnology*. 2016;27(6):65103. doi: 10.1088/0957-4484/27/6/065103
- Laurent S, Dutz S, Häfeli UO, Mahmoudi M. Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Advances in colloid and interface science*. 2011;166(1-2):8-23. doi: 10.1016/j.cis.2011.04.003
- Le Garrec D, Gori S, Luo L, Lessard D, Smith DC, Yessine MA, et al. Poly (N-vinylpyrrolidone)-block-poly (D, L-lactide) as a new polymeric solubilizer for hydrophobic anticancer drugs: in vitro and in vivo evaluation. *Journal of controlled release*. 2004;99(1):83-101. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.06.018
- Nazarpour M. Evaluation of flow measurement from the first pass bolus T₁ weighted images using inversion recovery sequence. *The British journal of radiology*. 2011;84(1000):342-9. doi: 10.1259/bjr/18588668
- Gharehaghaji N, Nazarpour M, Saharkhiz H. Effect of flip angle on the correlation between signal intensity and different concentrations of iron oxide nanoparticles using T₁-weighted turbo-FLASH inversion recovery sequence. *Iranian Journal of Radiology*. 2015;12(2):20. doi: 10.5812/iranjradiol.22887
- 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. doi: 10.5812/iranjradiol.5452
- Nazarpour M. Effects of inversion and saturation times on relationships between contrast agent concentrations and signal intensities of T₁-weighted magnetic resonance images. *Radiological physics and technology*. 2010;3(2):120-6. doi: 10.1007/s12194-010-0087-9
- Nazarpour M. Effect of phase-encoding scheme on the relationship between contrast agent concentration and signal intensity on inversion recovery Turbo Fast Low-Angle Shot T₁-weighted images. *Radiological physics and technology*. 2014;7:262-70. doi: 10.1007/s12194-014-0260-7
- Nazarpour M. Evaluation of Maximum and Minimum Signal Intensity and the Linear Relationship between Concentration and Signal Intensity in Saturation Recovery

- T1-weighted Images by use of a Turbo Fast Low-Angle Shot Sequence. *Journal of Biomedical Physics & Engineering*. 2020;10(4):449. doi: 10.31661/jbpe.v0i0.823
20. 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):e12667. doi: 10.5812/iranjradiol.12667
 21. Nazarpour M, Fattahi H. Potential positive MRI contrast agent based on PVP-grafted superparamagnetic iron oxide nanoparticles with various repetition times. *Nanomedicine Journal*. 2019;6(3):214-22. doi: 10.22038/nmj.2019.06.00008
 22. Nazarpour M. Non-uniformity of clinical head, head and neck, and body coils in Magnetic Resonance Imaging (MRI). *Iranian Journal of Medical Physics*. 2014 ;11(4):322-7.
 23. Lee H, Kim HO, Huh YM. T2-weighted and ultra-short te molecular magnetic resonance imaging for gastric cancer diagnosis using polymer-based magnetic nanoparticles. 2020;25(4):567-76. doi: 10.4283/jmag.2020.25.4.567
 24. Nazarpour M, Mayabi Z, Shfaie 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. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences & Health services*. 2011;32(6):72-6. [Persian]
 25. 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):247-52.
 26. Mamani JB, Pavon LF, Miyaki LA, Sibov TT, Rossan F, Silveira PH, et al. Intracellular labeling and quantification process by magnetic resonance imaging using iron oxide magnetic nanoparticles in rat C6 glioma cell line. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10:216-21. doi: 10.1590/s1679-45082012000200016
 27. Ghasemian Z, Shahbazi-Gahrouei D, Manouchehri S. Cobalt zinc ferrite nanoparticles as a potential magnetic resonance imaging agent: An in vitro study. *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2015;7(2):64-8.
 28. 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. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2009;9(7):4448-52. doi: 10.1166/jnn.2009.m75