

JĄDROWY REZONANS MAGNETYCZNY

- pierwsze prace to rok 1946

E.M.Purcell, H.S.Torrey, R.V.Pound, Phys. Rev. 69(1946) 37

F.Bloch, W.W.Hansen, M.E.Packard, Phys. Rev. 69(1946) 127

- pierwsze prace polskie

J.W.Hennel, A.Z.Hryniewicz, Arch.Sci. (Genewa) 11(1958)238

postęp ostatnich lat to:

rejestracja pojedynczego sygnału protonów w cieczy

wielowymiarowa spektroskopia furierowska

tomografia rezonansu magnetycznego

- w medycynie i technice

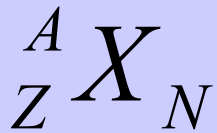
to metoda pozwalająca w sposób nieinwazyjny otrzymać przestrzenne obrazy wnętrza ciała

- w badaniach podstawowych

zastosowanie w fizyce, chemii i biologii w badaniu materii

- opis zjawiska NMR

zjawisko NMR jest zjawiskiem kwantowym i na tym gruncie jego opis jest ścisły



dla nieparzystego Z lub N jądro posiada:

niezerowy moment pędu,

$$K = \hbar I$$

niezerowy spin

$$I$$

niezerowy
moment magnetyczny

$$\mu = \gamma \hbar I = \mu_N g I$$

niezerowy moment magnetyczny,

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I} = \mu_N g \vec{I}$$

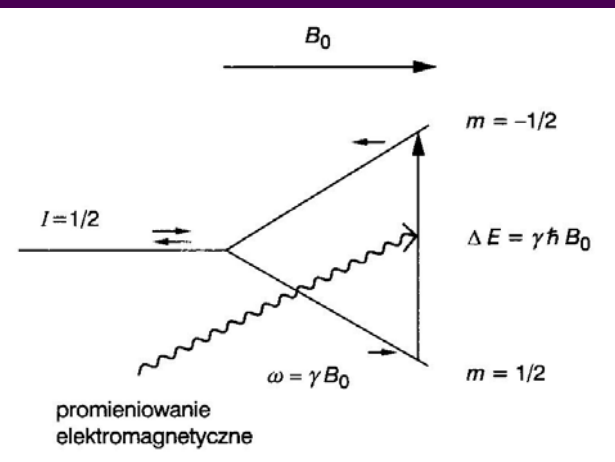
gdzie:

γ - to czynnik giromagnetyczny

g - czynnik Landego danego jądra

μ_N - to magneton jądrowy

$$\mu_N = e\hbar / 2m_p = 5.0505 \cdot 10^{-27} \text{ A} \cdot \text{m}^2$$



W silnym zewnętrznym polu magnetycznym B_0 poziomy magnetyczne jąder rozszczepiają się na $(2I+1)$ podpoziomów różniących się energią

$$\Delta E = -\gamma \hbar B_0 \Delta m$$

Reguły wyboru dopuszczają przejścia o

$$\Delta m = \pm 1$$

Najważniejsze jądra rezonansowe występujące w materiale biologicznym

jądro	spin	Ω_o [MHz] (dla $B_0=1T$)	Abundancja (%)	czułość względna (%)
1H	1/2	42.58	99.98	1 (wzorzec)
2H	1	6.53	$1.56 \cdot 10^{-2}$	$9.66 \cdot 10^{-3}$
^{13}C	1/2	10.71	1.11	$1.59 \cdot 10^{-2}$
^{14}N	1	3.08	99.63	$1.01 \cdot 10^{-3}$
^{15}N	1/2	4.31	0.37	$3.85 \cdot 10^{-6}$
^{17}O	5/2	5.77	$3.7 \cdot 10^{-2}$	$2.91 \cdot 10^{-2}$
^{19}F	1/2	40.07	100	0.83
^{23}Na	3/2	11.27	100	$9.25 \cdot 10^{-2}$
^{25}Mg	5/2	2.61	10.13	$2.67 \cdot 10^{-3}$
^{31}P	1/2	17.25	100	$6.63 \cdot 10^{-2}$
^{33}S	3/2	3.27	0.76	$2.26 \cdot 10^{-3}$
^{35}Cl	3/2	4.17	75.53	$4.70 \cdot 10^{-3}$
^{39}K	3/2	1.99	93.1	$5.08 \cdot 10^{-4}$
^{43}Ca	7/2	2.86	0.145	$6.40 \cdot 10^{-3}$

Dalej ograniczmy się do jąder ^1H o spinie $1/2$

stosunek obsadzeń dwóch podpoziomów
o $m=1/2$ i $m=-1/2$

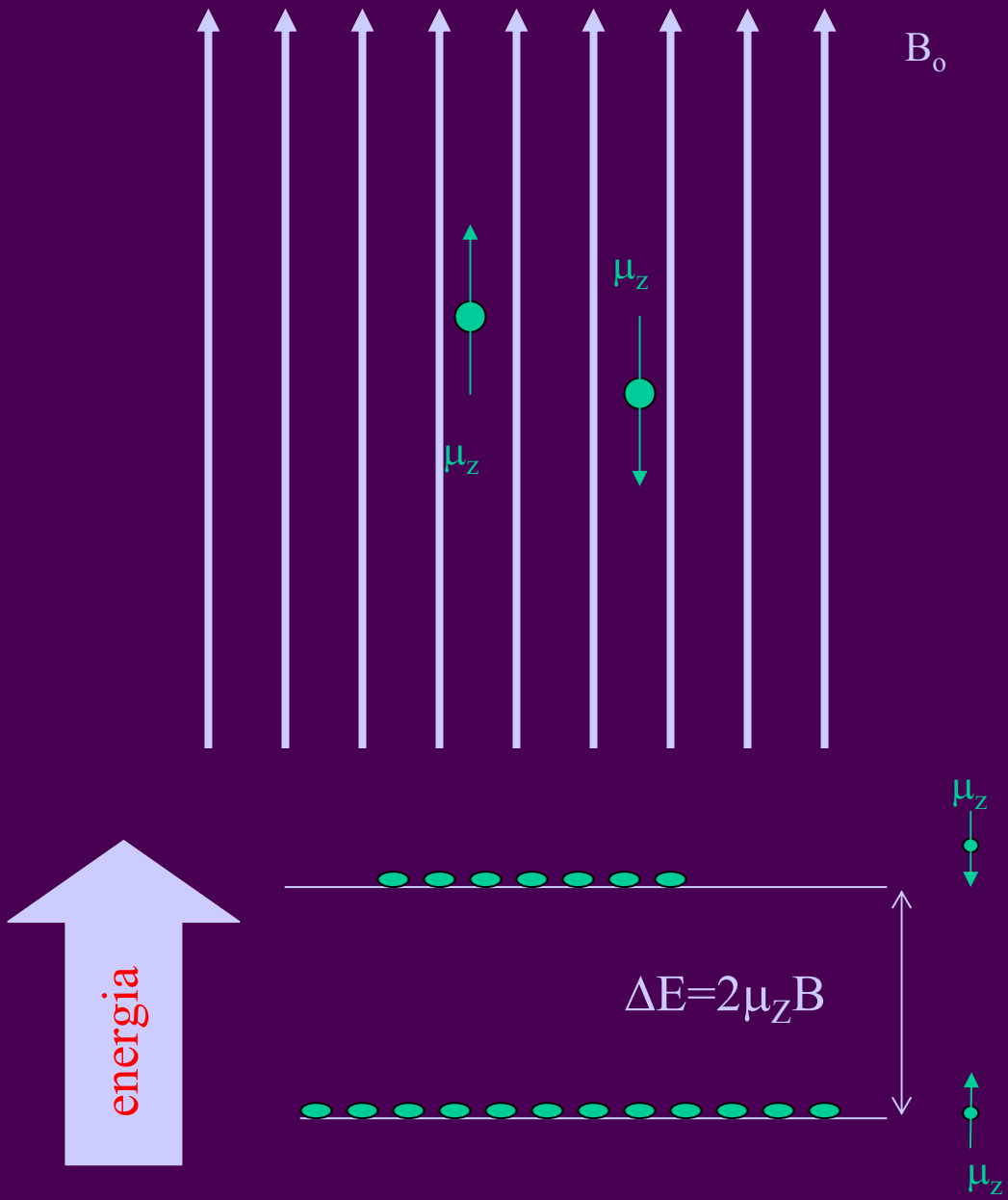
opisuje w danej temperaturze T prawo Boltzmannna:

$$\frac{N_{1/2}}{N_{-1/2}} = e^{\gamma \hbar B_0 / k_B T} \approx 1 + \underbrace{\frac{\gamma \hbar B_0}{k_B T}}$$

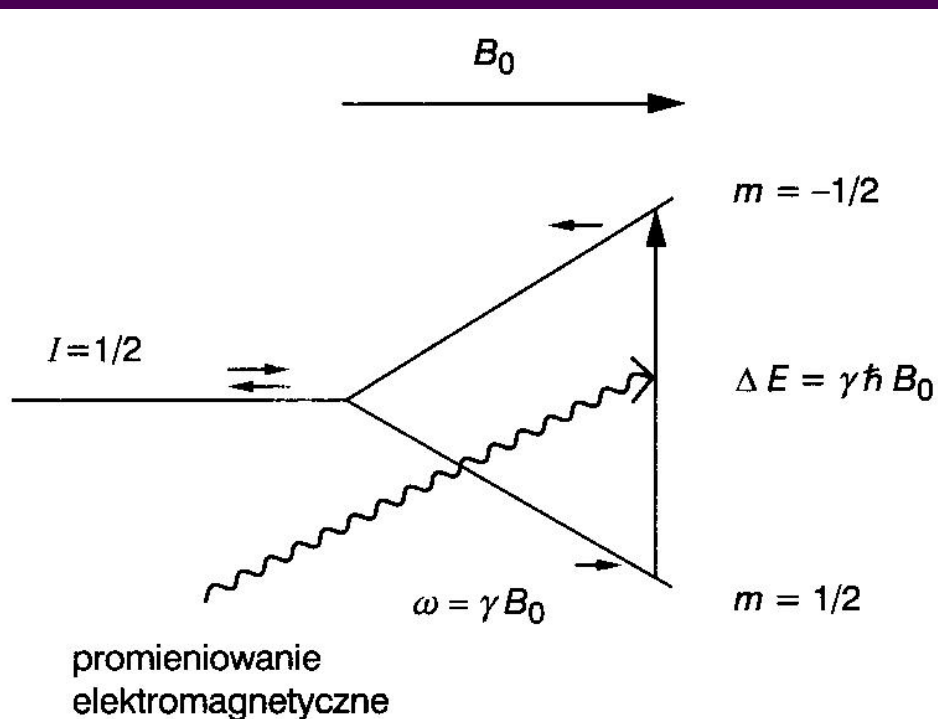
dla $B_0=1\text{T}$ i $T=298\text{ K}$

$$6.857 \cdot 10^{-6}$$

wystarcza, by obserwować zjawisko rezonansu
magnetycznego



Jeśli próbka zawierająca protony umieszczona w B_0 zostanie naświetlona dodatkowo promieniowaniem elektromagnetycznym o częstotliwości rezonansowej $\nu = \omega / 2\pi$ i indukcji magnetycznej $B_1 \ll B_0$ ($B_1 \perp B_0$) i jeśli spełniony jest warunek rezonansu, taki że $\omega = \omega_0 = \gamma B_0$, to wywołane zostaną przejścia między sąsiednimi poziomami zemanowskimi.



to jest zjawisko
magnetycznego
rezonansu jądrowego

dla protonów ω_0
wynosi 42.58 MHz/T

Proton przeniesiony do wyższego stanu energetycznego w wyniku spin-flip może powrócić do stanu o mniejszej energii emitując foton o takiej samej energii.

Ponieważ w stanie o mniejszej energii znajduje się więcej atomów niż w stanie o energii wyższej - to sumaryczna energia zmiennego pola magnetycznego jest pochłaniana.

Stałe pole magnetyczne o indukcji B_0 nie jest polem, w którym znajduje się proton - a to z uwagi na niewielkie lokalne pole B_{lok} pochodzące od momentów magnetycznych atomów i jąder znajdujących się w pobliżu

tak więc realnie

$$h\nu = 2\mu_Z(B_0 + B_{lok})$$

Eksperymentalnie:

- albo poprzez zmianę indukcji B_0
- albo poprzez dostrajanie do rezonansu częstości pola B_1 , które podaje się w postaci fali ciągłej lub impulsowej

zjawisko magnetycznego rezonansu jądrowego to rezonansowa absorpcja energii pola w.cz.

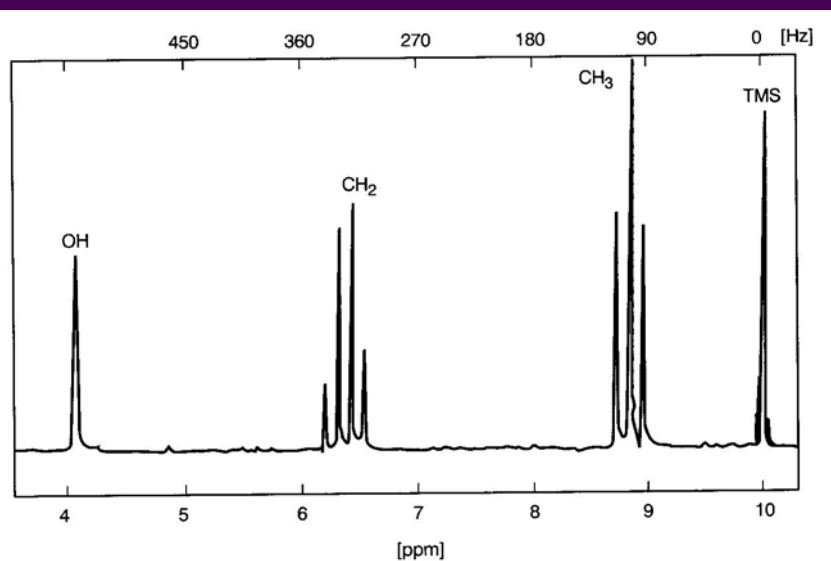


naświetlanie ciągłe \longrightarrow powstaje efekt nasycenia
- stan, w którym następuje silna redukcja namagnesowania na skutek zmniejszenia się różnicy populacji stanów zeemanowskich w stosunku do populacji stanów równowagowych

naświetlanie impulsowe - to eliminacja nasycenia

Aby osiągnąć rezonans zwykle ustala się ν i zmienia indukcję pola B_0 aż do momentu osiągnięcia rezonansu i rejestracji linii absorpcyjnej.

NMR - to metoda analityczna



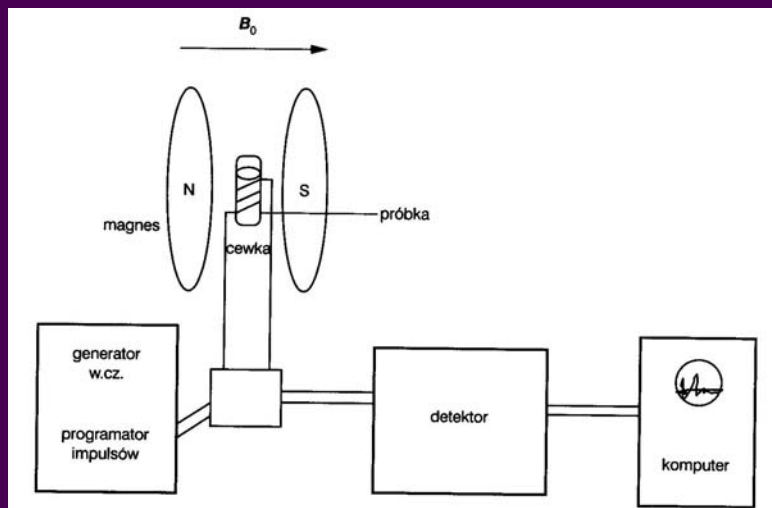
Widmo NMR dla etanolu ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$)

Linie pojawiają się przy różnych wartościach pola B_0 , ponieważ ze względu na różne lokalne otoczenie sześciu protonów w cząsteczce etanolu ich ekranizacja różni się znacznie.

NMR – zastosowanie w medycynie

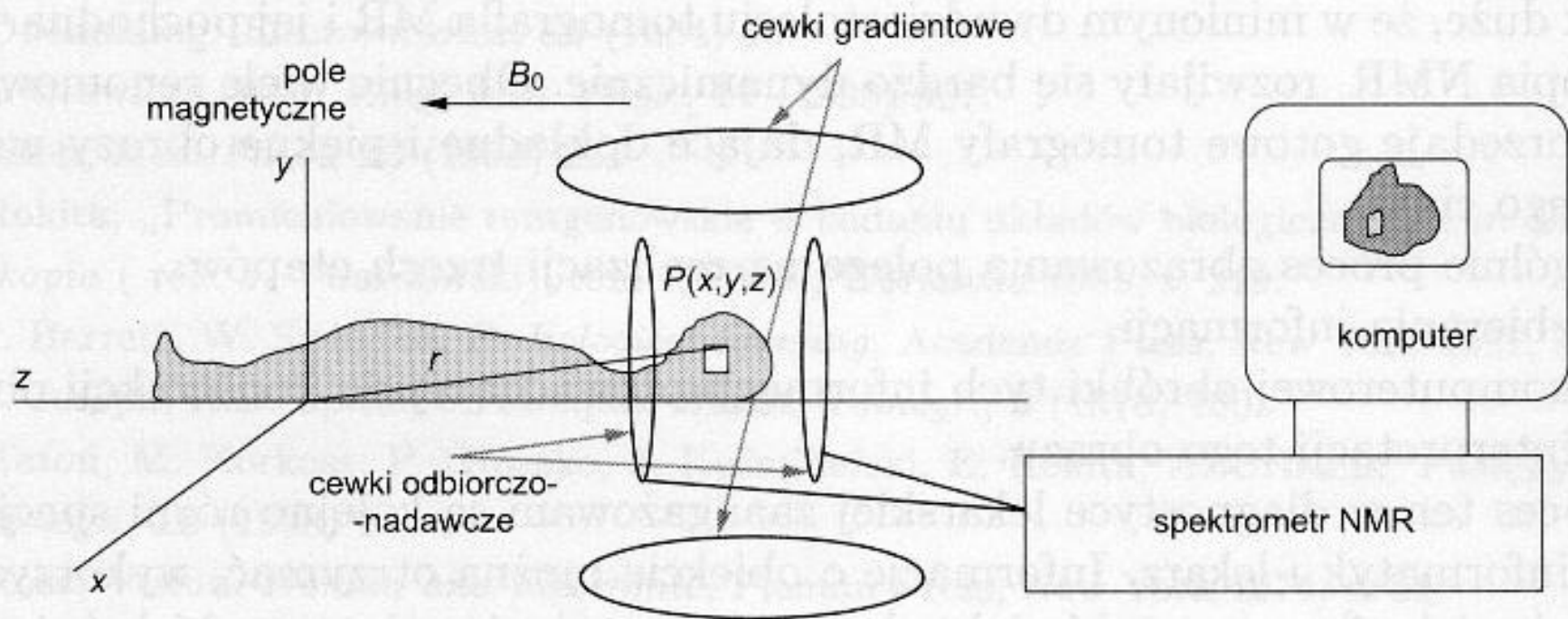
- opracowana przez P. C. Lauterbur i P. Mansfield (1973)
- pierwsze obrazowanie W. S. Hinshaw w 1974 r.
-
- Proces obrazowania NMR to trzy etapy:
 - zbieranie informacji
 - komputerowa obróbka prowadząca do konstrukcji obrazu
 - interpretacja obrazu
-
- oraz trzy grupy specjalistów:
 - fizyk
 - informatyk
 - lekarz

Schemat blokowy NMR

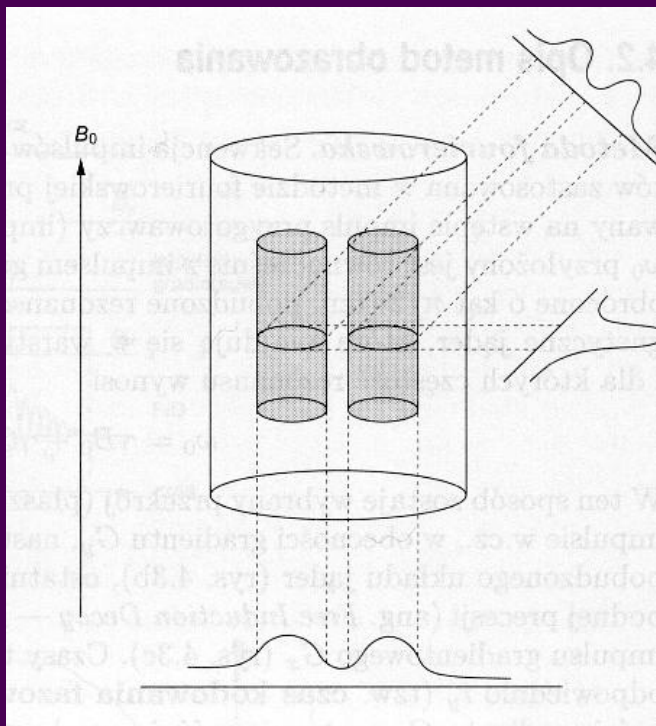


Składowe części to:

- urządzenie wytwarzające silne i stałe w czasie jednorodne pole magnetyczne o indukcji B_0 - źródłem tego pola jest magnes stały, elektromagnes lub magnes nadprzewodzący. Pola wytwarzane mają indukcję do 21 T i jednorodność pola $\sim 10^{-10}$
- część elektroniczna to głowica z otaczającą próbkę cewką nadawczo-odbiorczą, generator pola wysokiej częstotliwości B_1 z synteizatorem częstotliwości i wzmacniaczem mocy, komputerowy programator impulsów tego pola oraz układ detekcji sygnału
- sygnał FID



- źródło informacji to sygnał magnetycznego rezonansu jądrowego
 - badany obiekt umieszczony jest w zewnętrznym silnym polu magnetycznym B_0 i oświetlany falą elektromagnetyczną o częstości $\omega = \gamma B_0$, odpowiadającą częstości precesyjnej Larmora obserwowanych jąder
 - ze względu na wysoką koncentrację w materii biologicznej i duży współczynnik giromagnetyczny γ najczęściej są to jądra ^1H .
- na jednorodne pole magnetyczne nakładany jest liniowy gradient pola G - różnicuje to zatem częstość rezonansu jąder w poszczególnych komórkach analizowanego obiektu (vokselach)

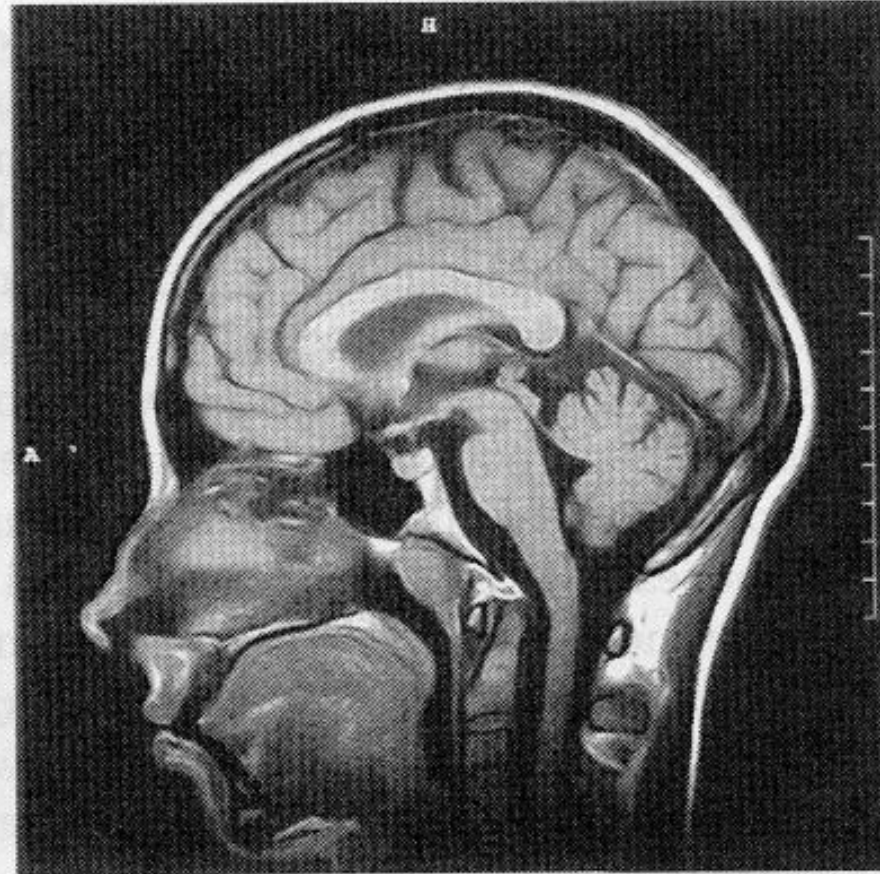
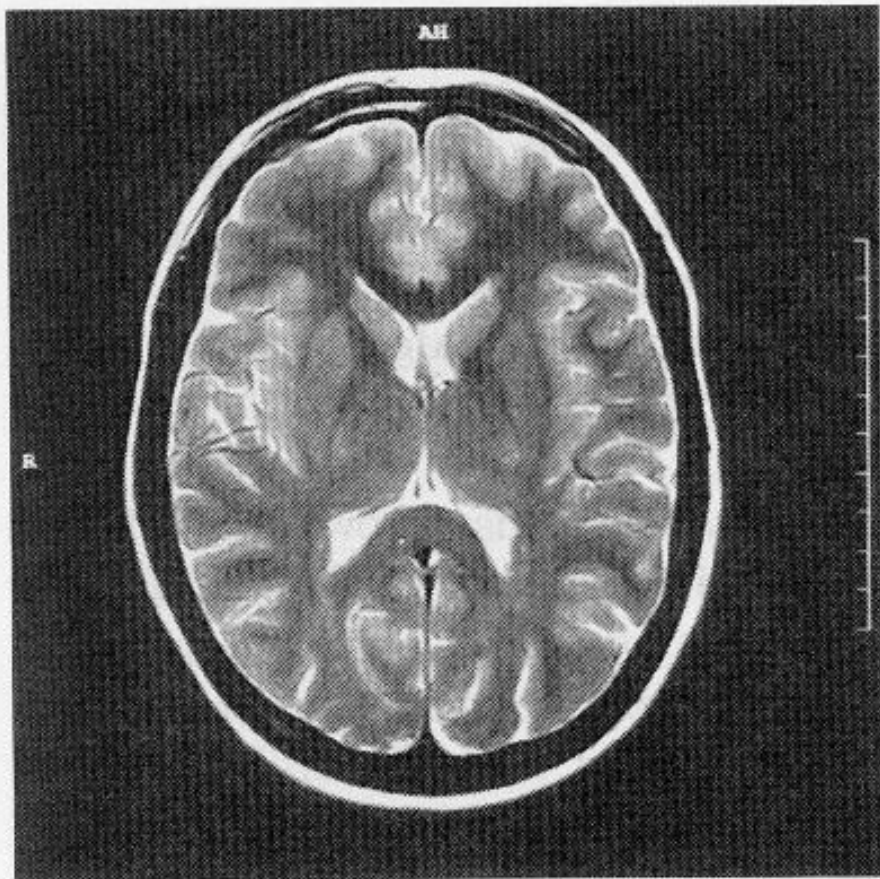


Obrazowanie - metoda projekcji. Gradienty pola podawane pod różnymi kątami względem pola B_0 pozwalają na otrzymywanie zbiorczych sygnałów od odpowiednich warstw ciała. Procedura komputerowa pozwala na otrzymanie z nich obrazów przestrzennych (podobnie jak w tomografii rentgenowskiej)

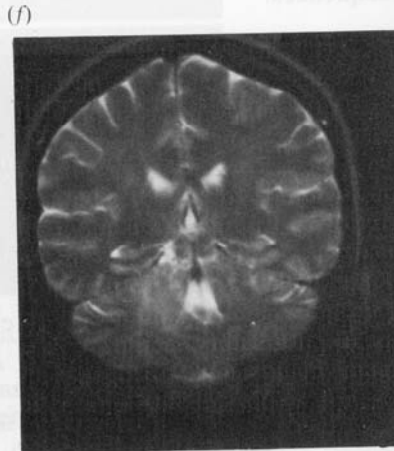
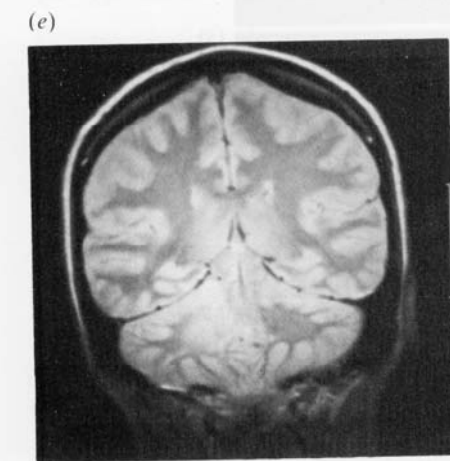
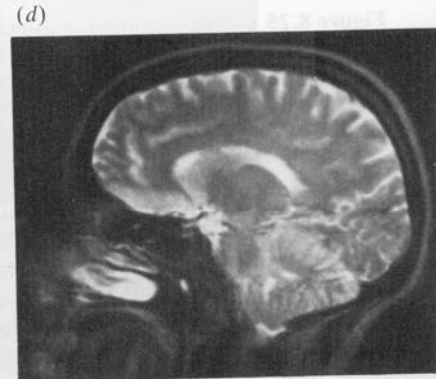
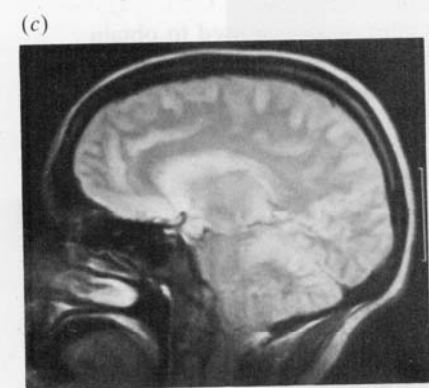
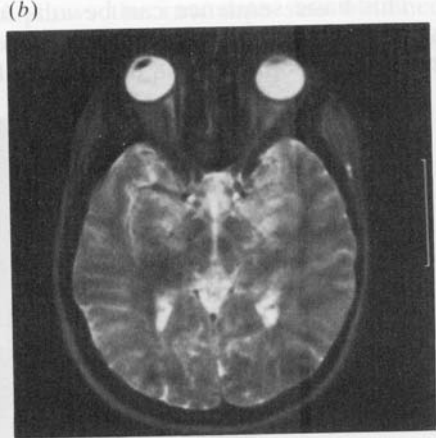
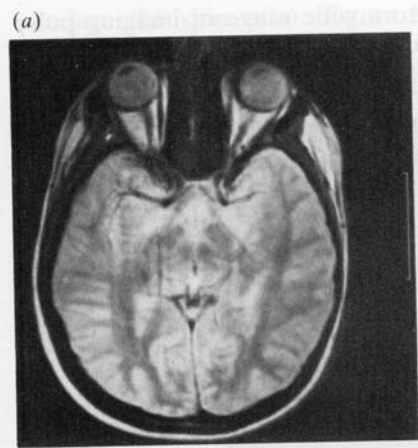
Metoda NMR - znana w medycynie jako MR

Protony z różnych tkanek ludzkiego ciała znajdują się w wielu różnych lokalnych polach magnetycznych. Te lokalne różnice są wykrywane metodą spin-flip gdy ciało lub jego część umieścimy w silnym polu magnetycznym.

Komputerowa obróbka otrzymanych danych pozwala na stworzenie obrazu podobnego do zdjęcia tomograficznego.



Rys. 4.6. Obraz głowy w dwu przekrojach wykonany tomografem MR

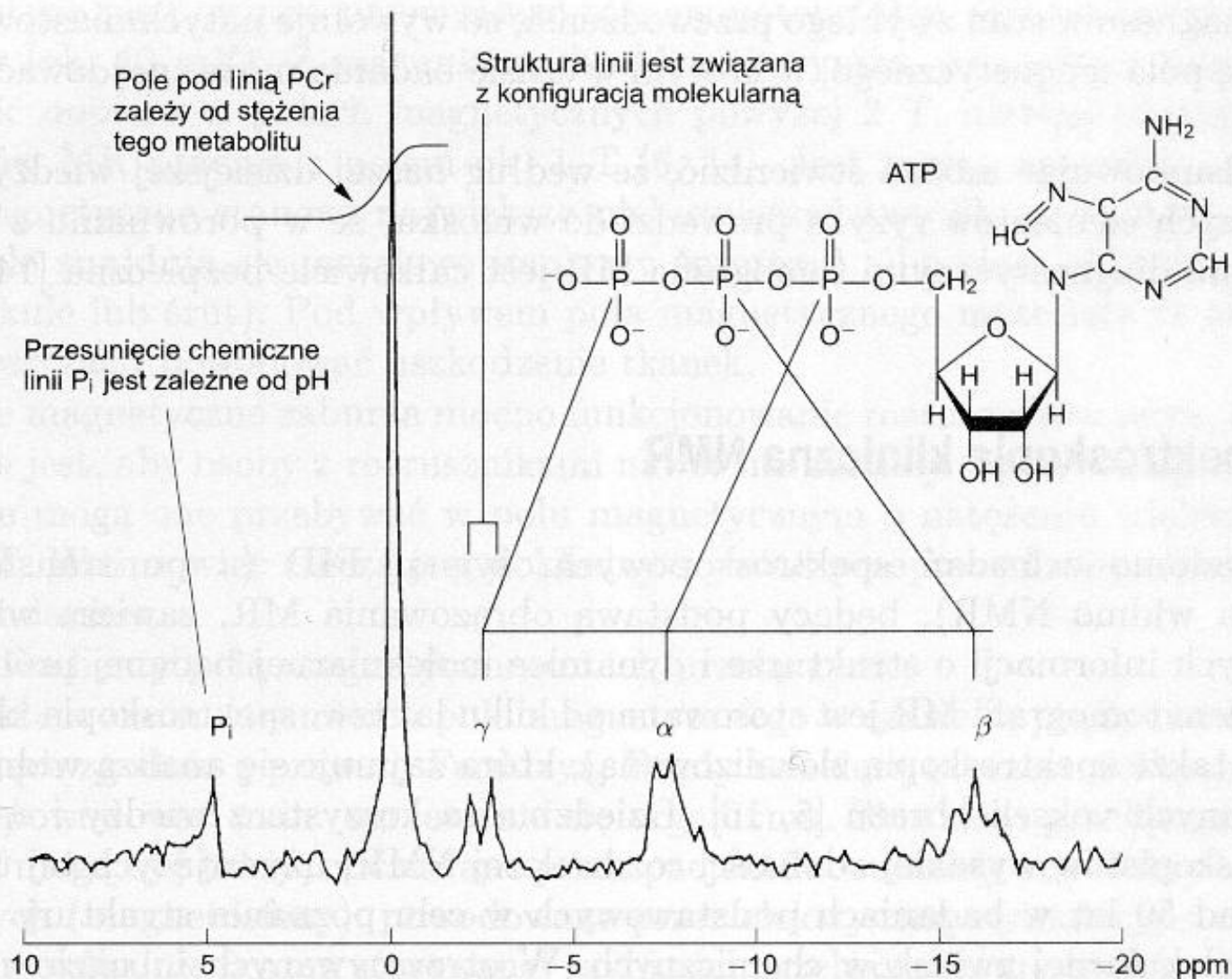


Spektroskopia NMR -

białek i substancji biologicznych

Pierwsze protonowe widmo NMR cząsteczki białka to 1957r. Było to widmo rybonukleazy z wieloma nakładającymi się na siebie liniami w którym rozróżniono wyraźne cztery ich grupy - które przypisano poszczególnym aminokwasom.

W ten sposób wykorzystano spektrometr NMR wysokiej zdolności rozdzielczej do badań substancji biologicznej



Rys. 4.7. Widmo NMR fosforu ^{31}P mięśnia przedramienia otrzymane *in vivo*. Linie w widmie odpowiadają jądrom ^{31}P w cząsteczkach fosfokreatyny (PCr), fosforu nieorganicznego (P_i) i cząsteczce ATP. Różnica przesunięć chemicznych linii PCr i P_i umożliwia pomiar pH

Spektroskopia NMR - białek i substancji biologicznych

Główna zaleta tej metody

jej nieinwazyjność

pozwała na wykonywanie pomiarów bez uszkodzeń
nawet bardzo delikatnej próbki biologicznej

Spektroskopia NMR - białek i substancji biologicznych

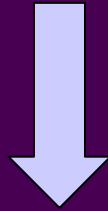
Wykonano

- tysiące widm NMR rozmaitych białek w roztworach, w stanie krystalicznym
- otrzymano widma całych komórek i tkanek
- otrzymano widma protonowe, ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P

Spektroskopia NMR -

białek i substancji biologicznych

Widmo protonowe dużej cząsteczki białka w roztworze to szereg nakładających się linii



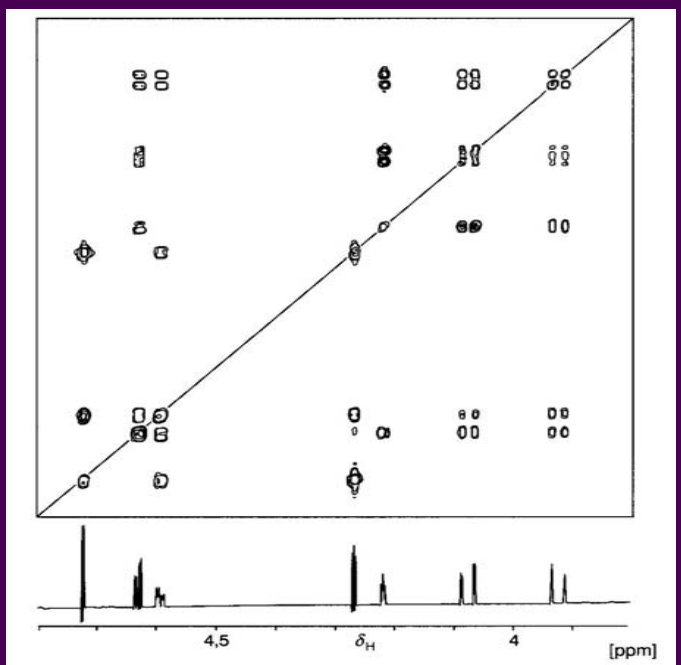
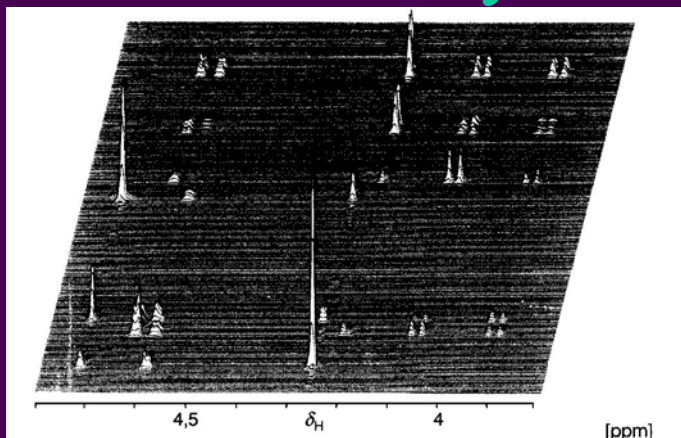
Konieczność poszukiwania sposobów polepszenia zdolności rozdzielczej spektrometrów:

- poprzez zastosowanie magnesów nadprzewodzących
- deuterowanie niektórych fragmentów białek
- metoda dwuwymiarowej spektroskopii NMR

Spektroskopia NMR -

białek i substancji biologicznych

metoda dwuwymiarowej spektroskopii NMR

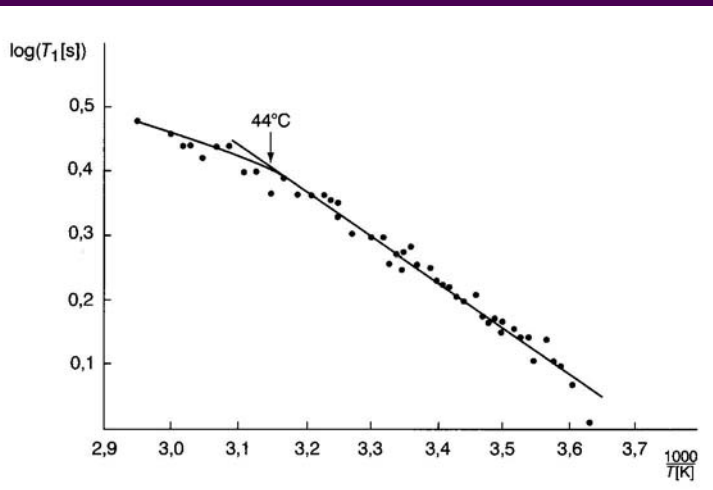


Drugi wymiar to rozciągnięcie impulsów pomiarowych na płaszczyźnie i wydobywanie dodatkowych informacji - przez obserwację sygnału po upływie zmiennych odstępów czasu od zaburzenia pierwotnym impulsem możliwe jest śledzenie wzajemnych oddziaływań między grupami jąder rezonansowych

Spektroskopia NMR -

białek i substancji biologicznych

badania procesów relaksacji



W temperaturze 44°C rozpoczyna się proces termicznej denaturacji białka.

dostarczają cennych informacji o strukturze i dynamice molekularnej.

Dla mało stężonych roztworów białek szybkość relaksacji opisuje

$$\frac{1}{T_i} = \frac{1}{T_{iw}} + K_i c$$

Czas relaksacji rozpuszczalnika (wody)

Stała charakterystyczna dla danego białka

Stężenie białka

Spektroskopia NMR -

białek i substancji biologicznych

badania procesów relaksacji

to szybka i nieinwazyjna metoda

- badania zmian struktury molekuł biologicznych (białka, kwasy nukleinowe, polisacharydy)
- małych układów komórek i tkanek
- nie pozwala jednak na jednoznaczne rozpoznanie choroby onkologicznej