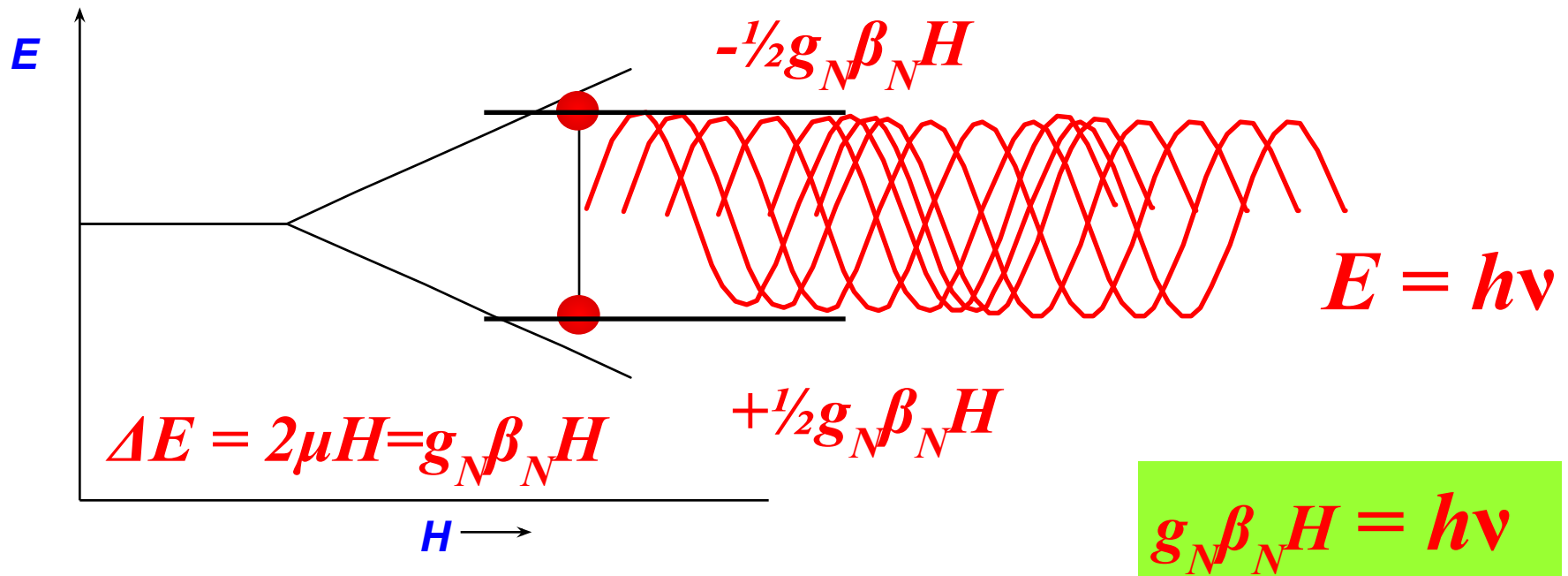


Ядерный Магнитный Резонанс

Принцип метода ЯМР

Во многом аналогичен принципу метода ЭПР. Заключается в поглощении электромагнитного излучения **ядрами** атомов, имеющими ненулевой магнитный момент, при их помещении в магнитное поле.



Явление ЯМР открыто Блохом в 1945 году. В 1952 г. это открытие отмечено Нобелевской премией.

Как определить величину магнитного момента ядра?

Число протонов (порядковый номер)	Массовое число (число протонов + число нейтронов)	Число нейтронов (массовое число – порядковый номер)	Спиновое квантовое число	Пример
четный	четное	четное	$I = 0$	$^{12}_6\text{C}$ $^{16}_8\text{O}$
четный	нечетное	нечетное	$I = 1/2$	$^{13}_6\text{C}$
нечетный	нечетное	четное	$I = 1/2$	^1_1H $^{15}_7\text{N}$
нечетный	четное	нечетное	$I = 1$	$^{14}_7\text{N}$ ^2_1D

Ядро атома будет иметь ненулевой магнитный момент, в том случае, если число протонов или число нейтронов (или оба), будут нечетные.

Энергия ядра в магнитном поле

$$P_N = I \frac{h}{2\pi}$$

$$\frac{\mu_N}{P_N} = \gamma * \frac{e_N}{2m_N}$$

μ_N – магнитный момент ядра
 P_N – механический момент ядра
 I – спиновое квантовое число ядра
 e_N – заряд протона
 m_N – масса протона
 γ – гиромагнитное отношение
 β_N – ядерный магнетон Бора

$$\mu_N = \gamma * I * \frac{e_N h}{4\pi m_N}$$

$$\beta_N = \frac{e_N h}{4\pi m_N}$$

$$\mu_N = \gamma * I * \beta_N$$

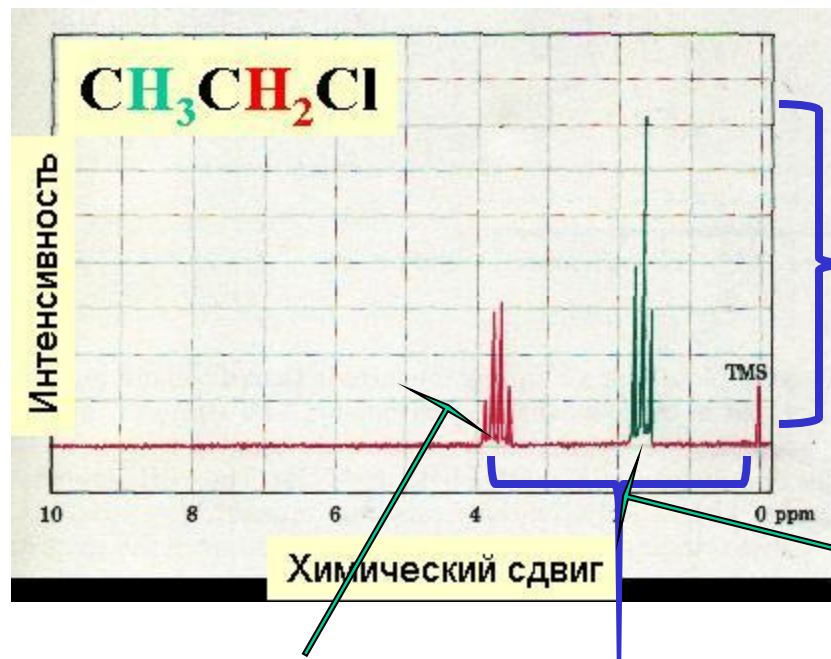
$$E = \mu_N * H$$

$$E = \gamma * I * \beta_N * H$$

Количественные различия между ЭПР и ЯМР

$\beta = \frac{eh}{4\pi m}$	$\frac{m_N}{m_e} = 1833$	$\frac{\beta_e}{\beta_N} = 1833$
$h\nu = g\beta H$	ЭПР: $\nu = 10^{10} \text{ Гц}$ $\lambda = 3 \text{ см}$	ЯМР: $\nu = 8 \cdot 10^8 \text{ Гц}$ $\lambda = 40 \text{ см}$
$\frac{N_{+\mu}}{N_{-\mu}} = e^{-\frac{2\mu H}{kT}}$	ЭПР: $\frac{N_{-\mu} - N_{+\mu}}{N_{-\mu} + N_{+\mu}} = 10^{-3}$	ЯМР: $\frac{N_{-\mu} - N_{+\mu}}{N_{-\mu} + N_{+\mu}} = 10^{-6}$
$T = \frac{T_1 + 2T_2}{2T_1T_2}$	ЭПР: $T \approx 10^{-8} \div 10^{-5} \text{ с}$	ЯМР: $T \approx 10^{-1} \div 10 \text{ с}$

Свойства спектров ЯМР



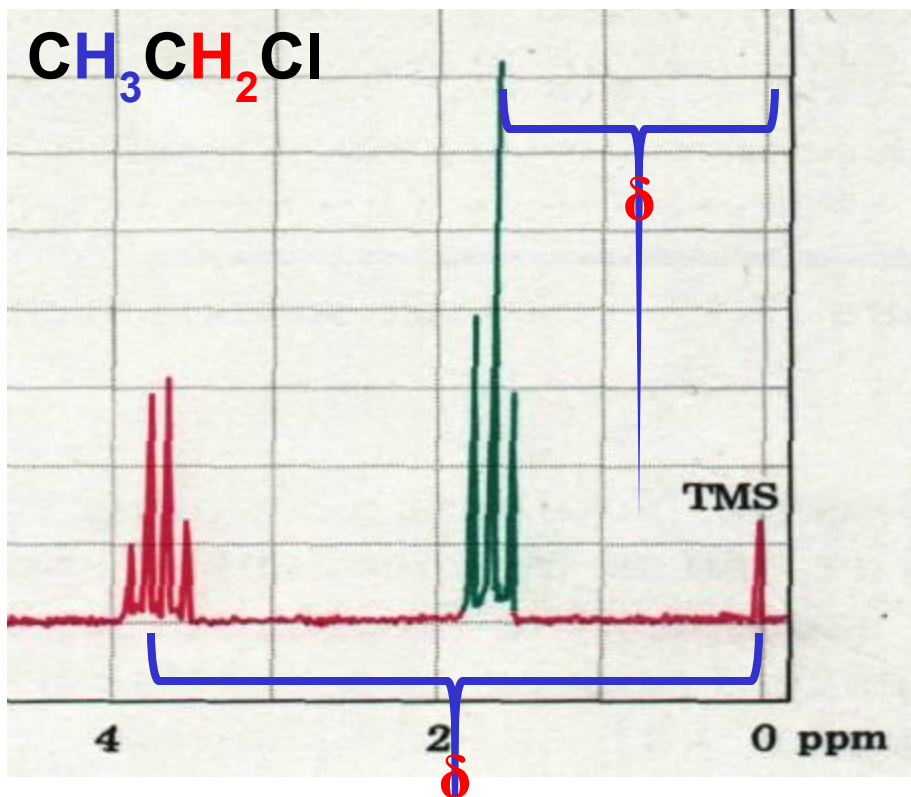
1. Интенсивность сигнала. Пропорциональна концентрации магнитных ядер в образце.

2. Химический сдвиг. Зависит от степени экранировки ядер электронами. Измеряется в миллионных долях (м.д.).

3. Спин-спиновое расщепление линий. Зависит от количества магнитных ядер в непосредственной близости от поглощающего ядра. Это свойство спектра в некоторой степени аналогично сверхтонкой структуре в спектрах ЭПР.

4. Ширина линии. Как и в ЭПР спектроскопии определяется временем релаксации ядер, которое в свою очередь зависит от взаимосвязей ядер и электронов.

Химический сдвиг



Электроны, прецессируя вокруг вектора внешнего магнитного поля, создают дополнительный магнитный момент:

$$H' = \sigma * H_0$$

H' – дополнительный магнитный момент,
 H_0 – вектор внешнего магнитного поля,

σ – константа экранирования

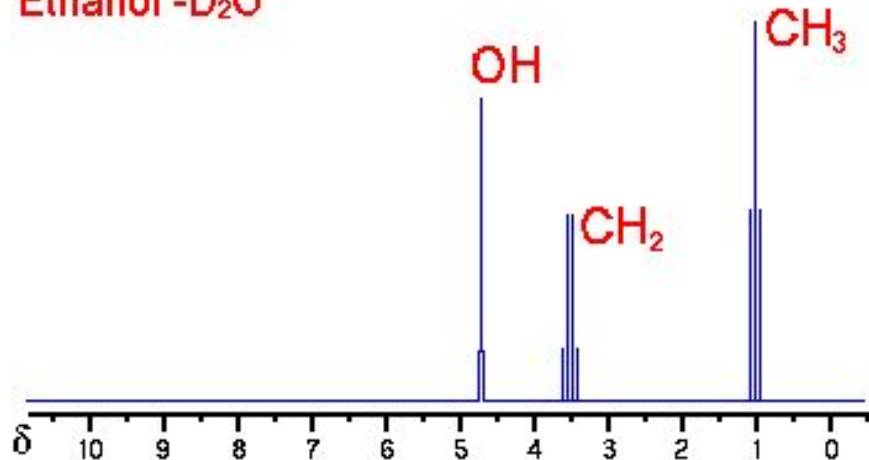
$$H_{\text{эфф}} = H_0 - H' = H_0 - \sigma H_0 = H_0(1 - \sigma)$$

Химический сдвиг измеряется в относительных единицах, называемых «миллионными долями» (“ppm”) и вычисляется как:

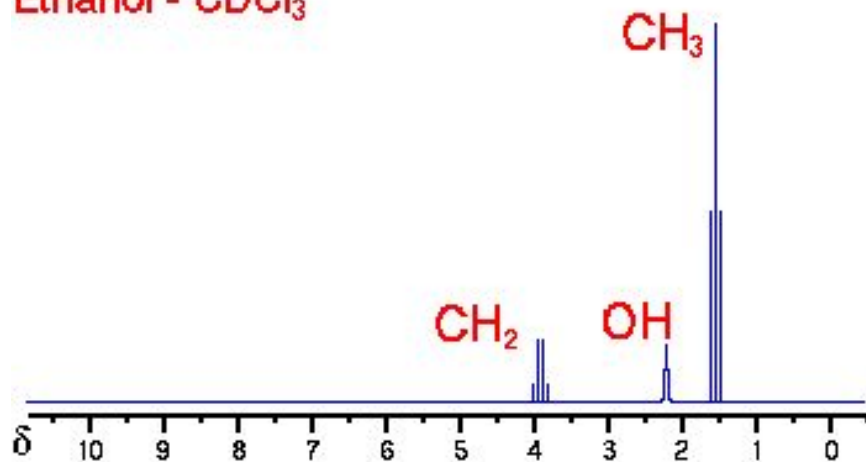
$$\delta = \Delta\nu/\nu_0 * 10^6 = \Delta H/H^0 * 10^6$$

Влияние растворителя на величину химического сдвига

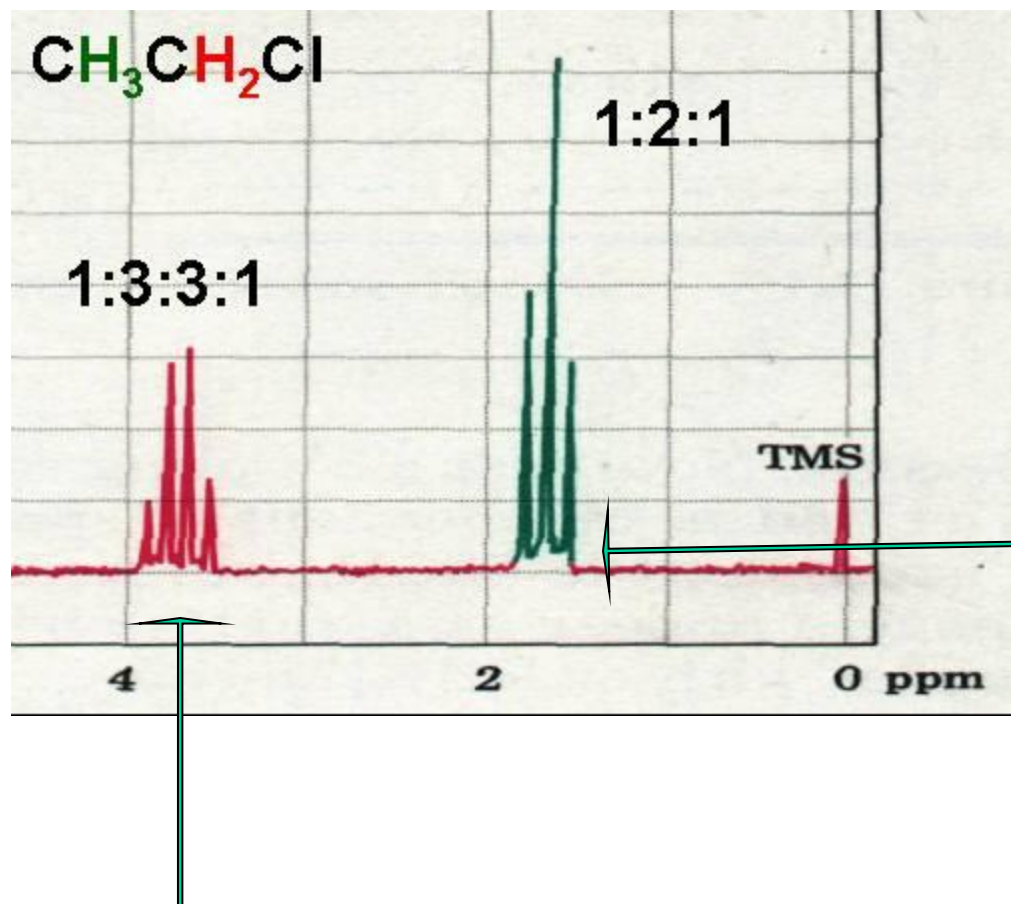
Ethanol - D_2O



Ethanol - $CDCl_3$



Спин-спиновое расщепление линий

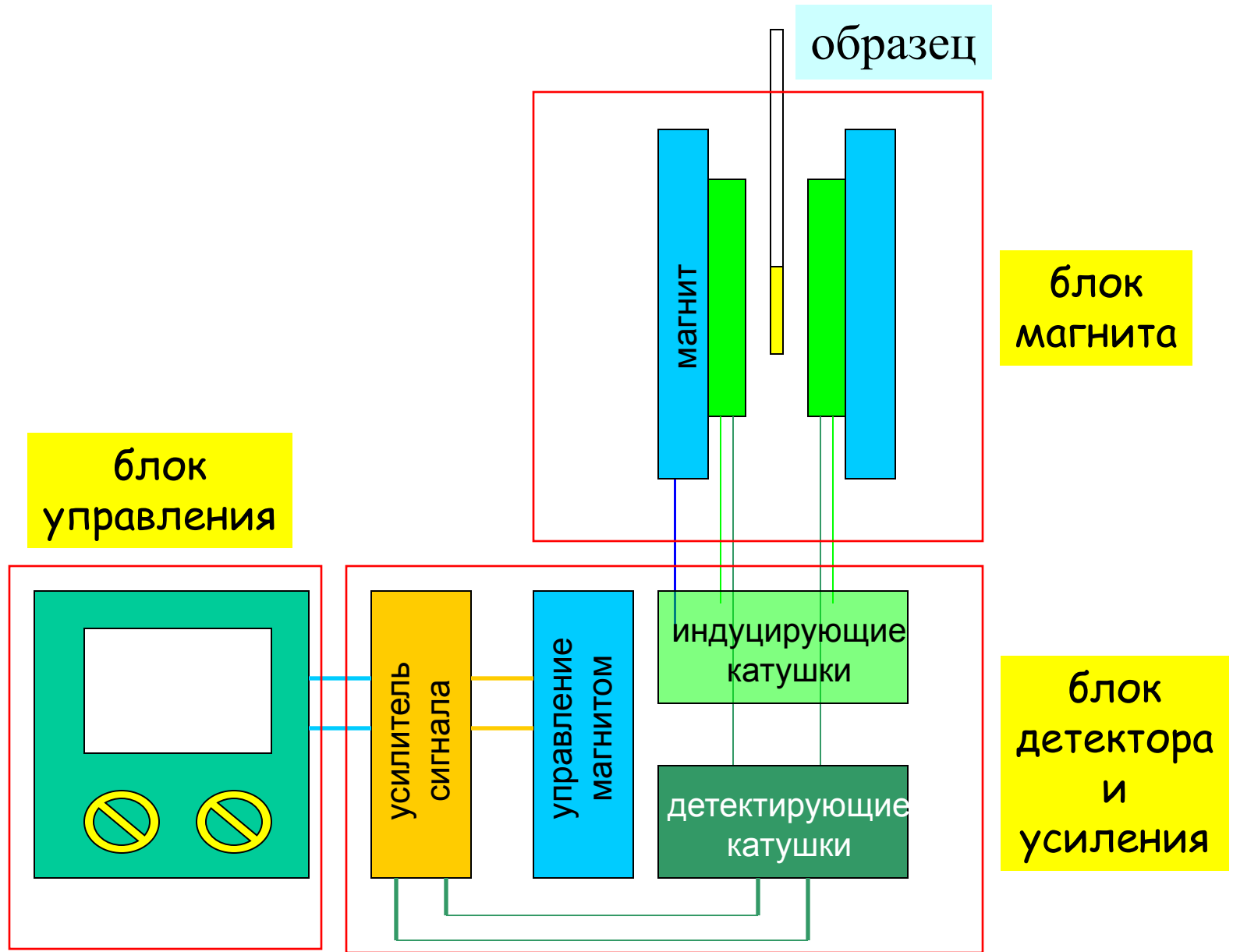


Взаимодействие магнитных ядер друг с другом приводит к расщеплению линий. Расстояние между линиями характеризуется константой спин-спинового взаимодействия J .

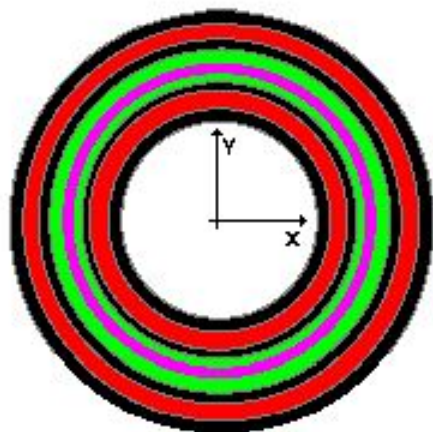
Сигнал метильных протонов (CH_3) расщеплен на 3 пика (1:2:1), т.к. в соседней метиленовой группе есть 2 эквивалентных протона.

Сигнал метиленовых протонов (CH_2) расщеплен на 4 пика (1:3:3:1), т.к. в соседней метильной группе есть 3 эквивалентных протона.

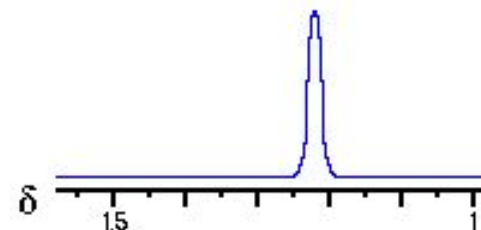
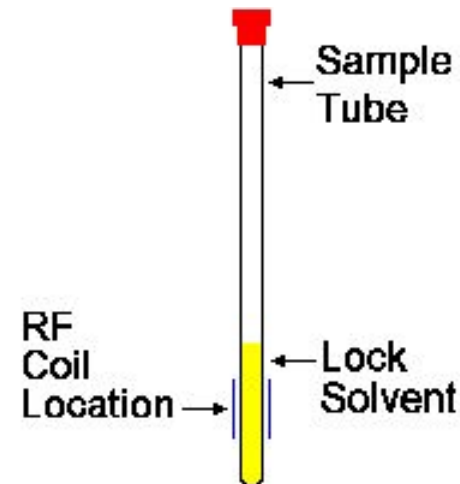
Блок-схема спектрометра ЯМР



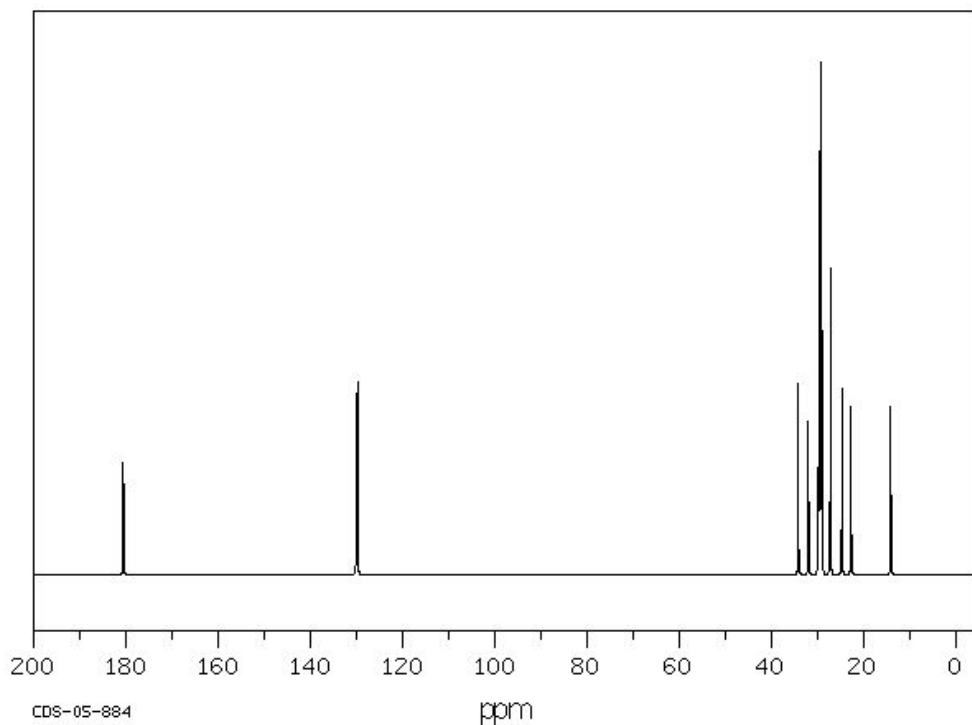
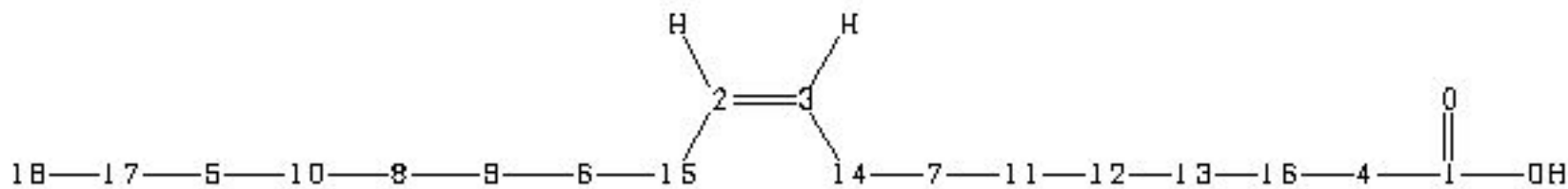
Устройство магнита ЯМР спектрометра



- Vacuum
- Liquid Helium
- Liquid Nitrogen
- Container & Support
- Superconducting Coil



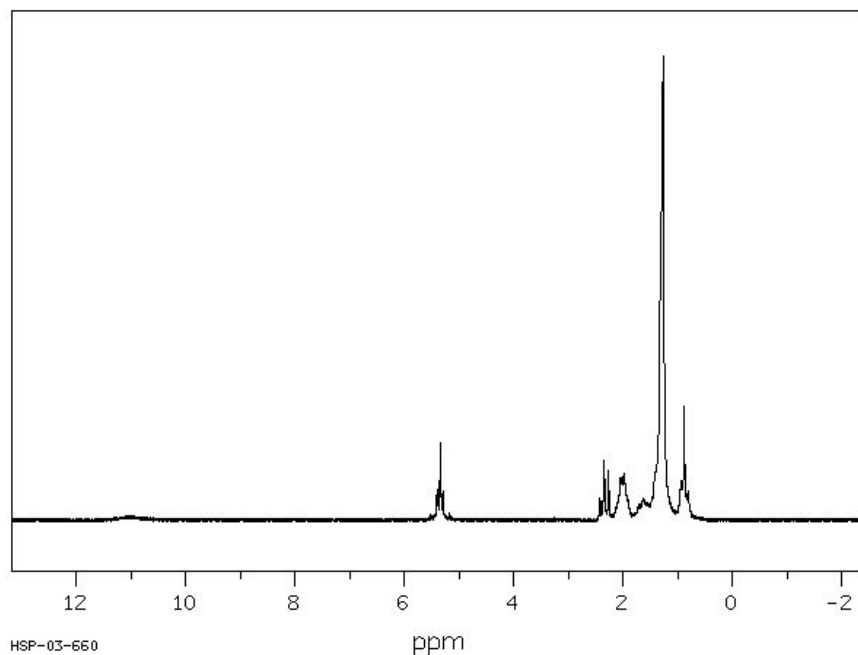
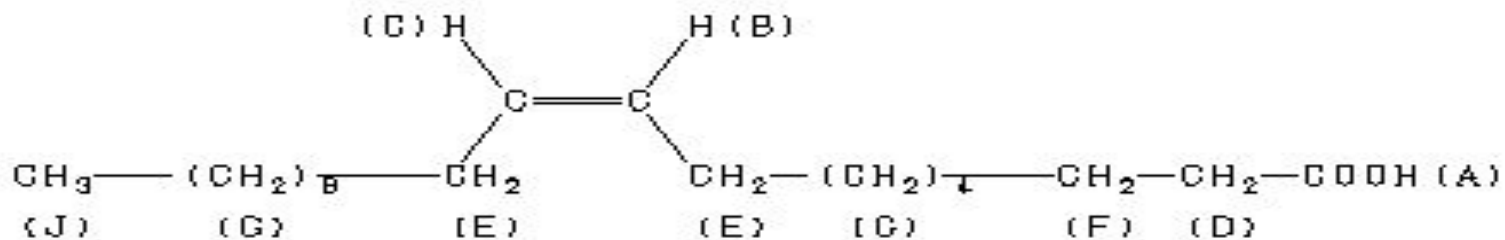
Спектр ЯМР ^{13}C олеиновой кислоты



δ , ppm	Intensity	Atom
180.58	221	1
130.03	353	2
129.74	377	3
34.18	377	4
31.99	304	5
29.73	765	6
		7
29.65	696	8
29.40	853	9
		10
29.14	1000	11
		12
		13
27.24	608	14
		15
24.73	368	16
22.74	333	17
14.12	333	18

$\nu = 15.09 \text{ МГц}$

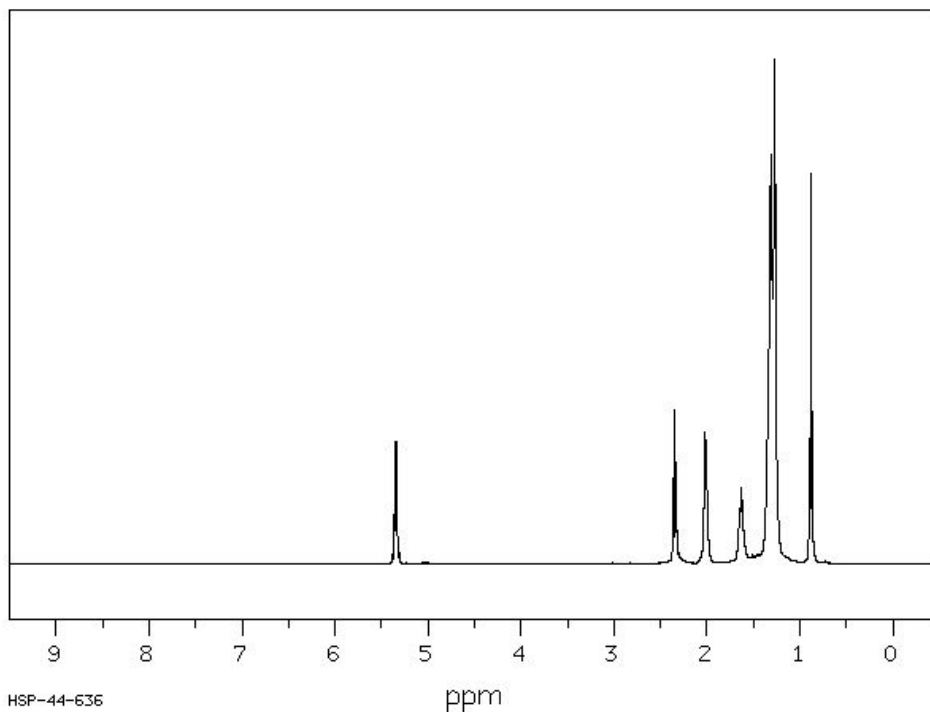
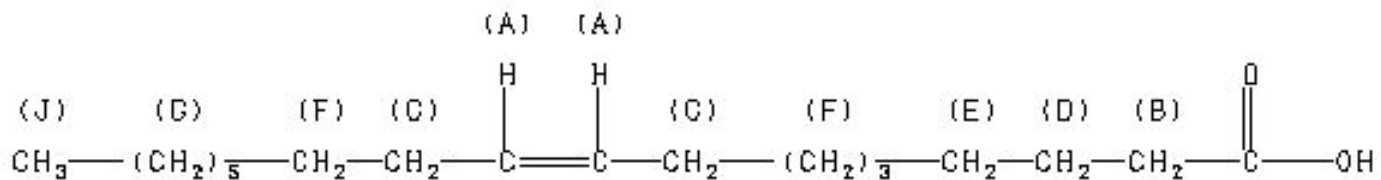
Спектр ЯМР ^1H олеиновой кислоты



Atom	δ , ppm
A	11.00
B	5.35
C	5.33
D	2.33
E	2.00
F	1.63
G	1.45 to 1.23
J	0.88

$\nu = 89.56 \text{ МГц}$

Спектр ЯМР ^1H олеиновой кислоты



Atom	δ , ppm
A	5.34
B	2.34
C	2.01
D	1.63
E	1.35
F	1.31
G	1.27
J	0.88

$\nu=399.65$ MHz

Применение в медико-биологических исследованиях

1. Исследование структуры белков с помощью ^1H -ЯМР высокого разрешения и Фурье-преобразований.
2. Изучение свойств свободной и связанной воды помощью импульсного ^1H -ЯМР.
3. ^{13}C -ЯМР спектроскопия применяется для изучения белков, нуклеиновых кислот и других биологически важных соединений. Обладает большей чувствительностью, чем ^1H -ЯМР.
4. ^{31}P -ЯМР спектроскопия часто применяется для исследования структуры и функций фосфолипидов.

Рекомендуемая литература:

Книги:

- Керрингтон Э. и МакЛечлан Д. Магнитный резонанс в химии. Издательство «Наука», 1972 г.
- Кантор Л.Р. и Шиммел П.Р. Методы биологической физики. Издательство «Мир», 1983.

Веб-сайт:

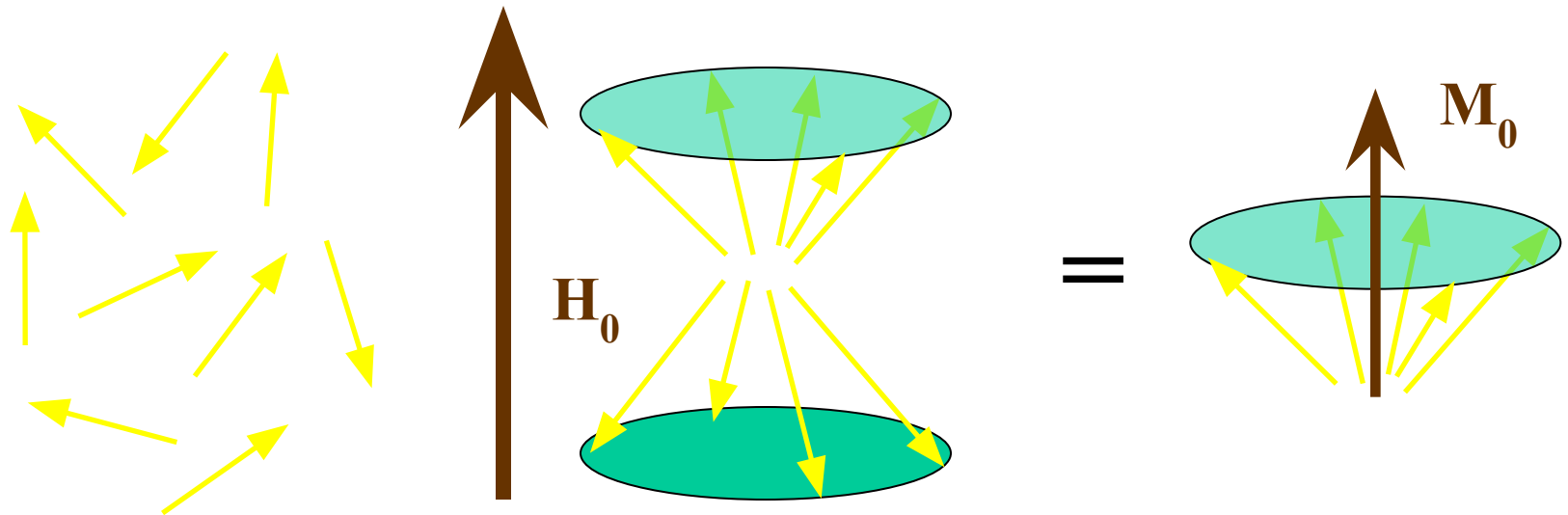
<http://www.cis.rit.edu/htbooks/nmr>

Магнитная Резонансная Томография

История открытия МРТ

1946	Явление ЯМР: Блох и Пурсел.
1952	Нобелевская премия: Блох и Пурсел
1960	Развитие ЯМР как аналитического метода
1972	1-мерная Томография
1973	Основы МРТ - Лаутербур
1975	МРТ с применением Фурье - Эрнст
1980	3х-мерная МРТ - Эдельштейн
1986	МРТ с использованием Спинового эха
1988	МРТ- ангиография - Дюмулин
2003	Лаутербур и Мансфилд - Нобелевская премия

Физические основы МРТ

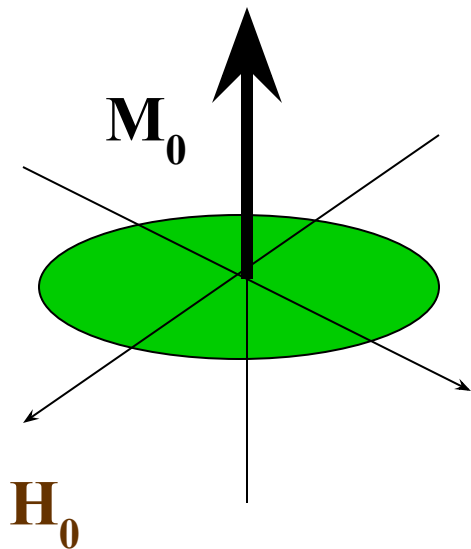


В отсутствие поля

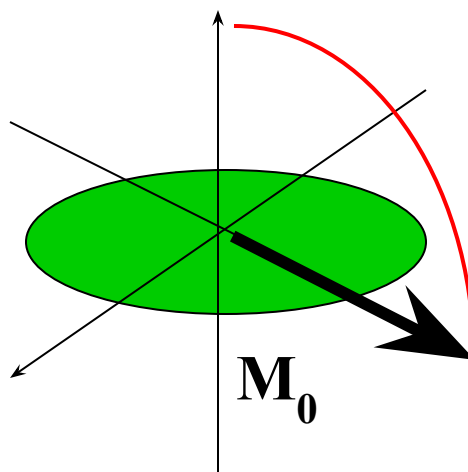
**Внешнее магнитное поле
приведет к разделению ядер
на 2 группы в соответствии с
распределением Больцмана**

**Результирующий
ядерный магнитный
момент является
причиной появления
макроскопической
намагниченности**

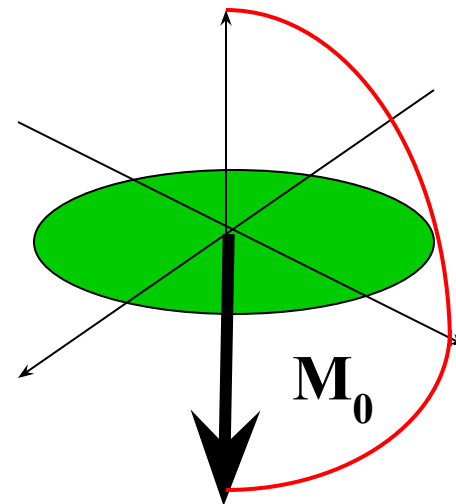
Принцип метода МРТ



В отсутствие внешнего
электромагнитного поля



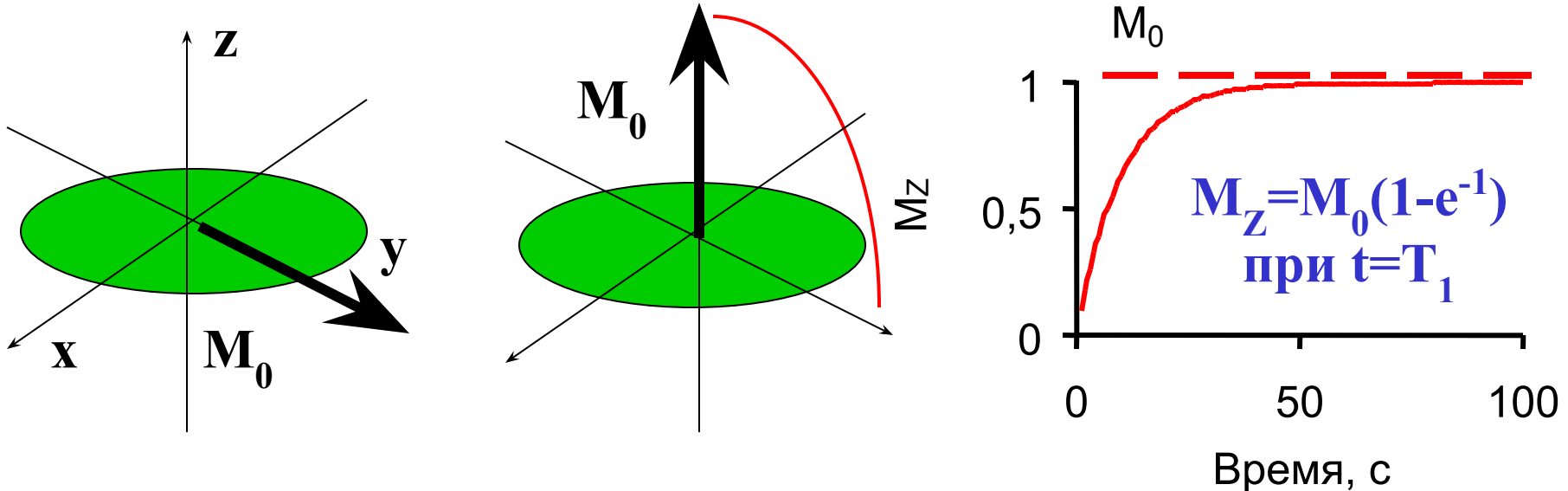
90°
электромагнитный
импульс (H_1)



180°
электромагнитный
импульс (H_1)

В результате воздействия электромагнитного импульса вектор намагниченности отклоняется от равновесного состояния

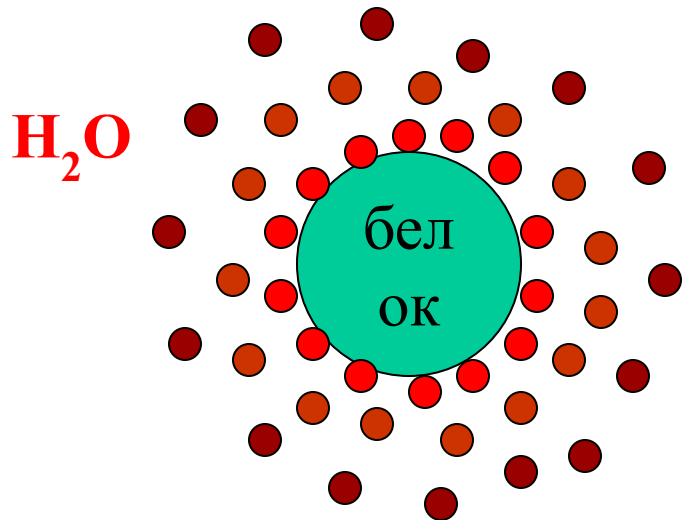
T_1 -релаксация (продольная)



Интервал времени за который вектор M_z возвращается в исходное состояние называется временем **спин-решеточной** релаксации (T_1). Уравнение, описывающее зависимость вектора M_z от времени выглядит следующим образом:

$$M_z = M_0 (1 - e^{-t/T_1})$$

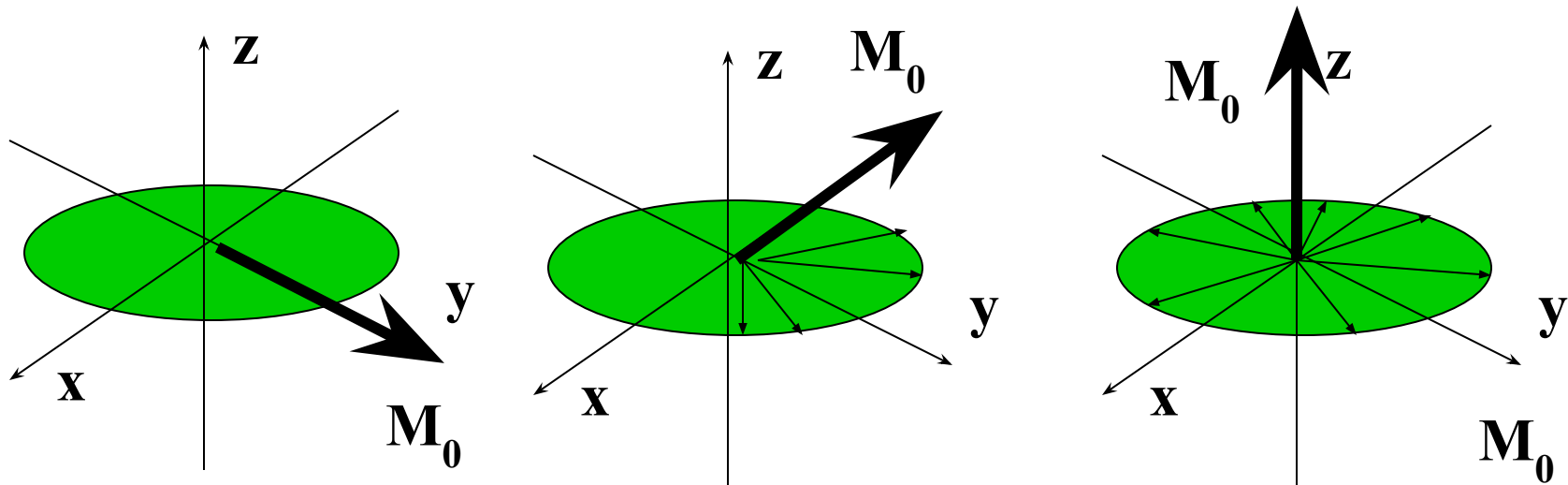
Значения времени T_1 для некоторых биологических тканей



T_1 (мс)			
Серое в-во	450	Почка (Мозг.)	680
Белое в-во	350	Почка (Корк.)	570
СМЖ	1500	Мышцы	500
Миокард	380	Жировая тк.	230
Печень	377	Костный мозг	490
Подж. Железа	463	Кожа	320
Селезенка	646	Кишечник	300

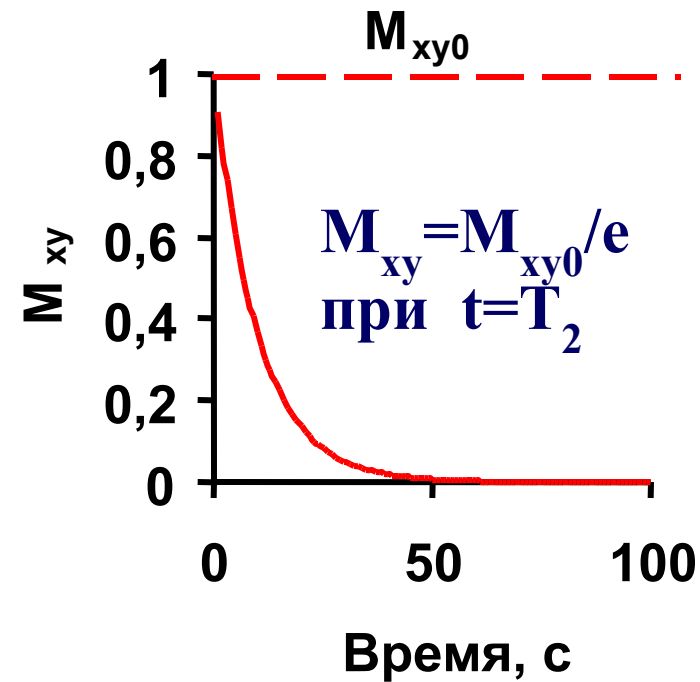
Молекулы воды вдали от макромолекул движутся значительно быстрее, чем в непосредственной близости от молекул белка или мембран. Чем медленнее движение, тем короче время релаксации T_1 .

T_2 -релаксация (поперечная)



Интервал времени за который величина намагниченности M_{xy} возвращается в равновесное состояние называется временем **спин-спиновой** релаксации T_2 .

$$M_{xy} = M_{xy0} * e^{-t/T_2}$$

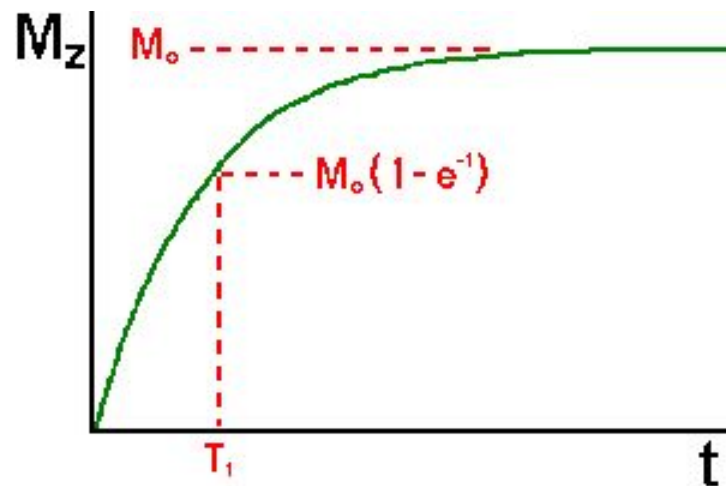
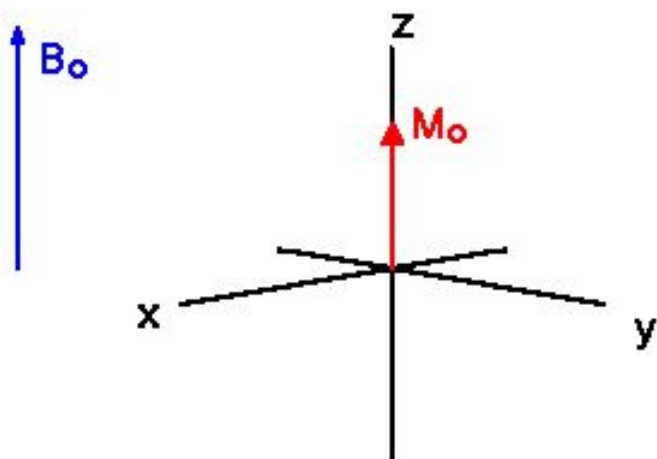


Значения времени T_2 для нормальных и патологически измененных тканей мозга человека

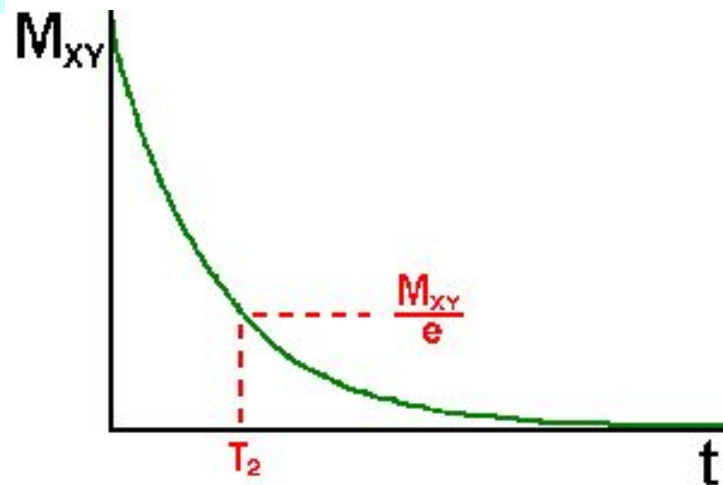
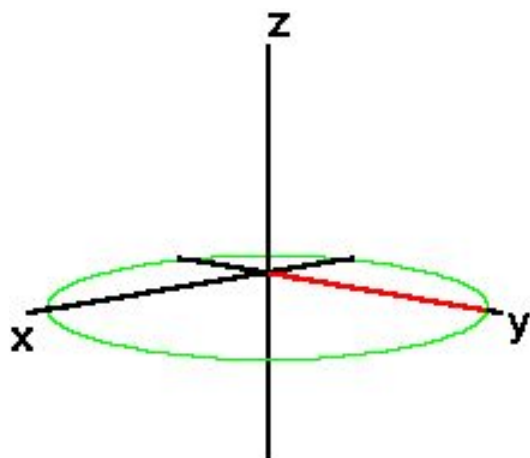
Нормальные - T_2 (мс)		Патологические - T_2 (мс)	
Серое в-во	101	Астроцитома	180
White matter	96	Глиобластома	170
СМЖ	510	Олигодендроглиома	200
Мозолистое тело	120	Глиома	260
Мост	110	Инфаркт	170
Жировая ткань	160	Множеств. склероз	190

Процессы релаксации

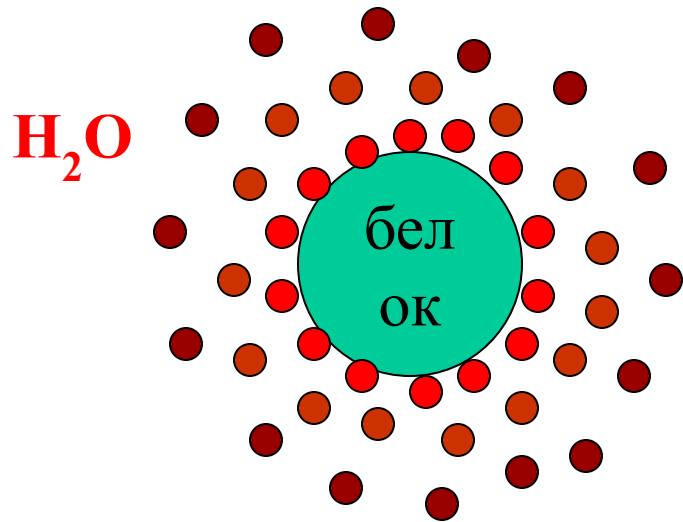
Время спин-решеточной релаксации – T_1



Время спин-спиновой релаксации - T_2



Время спин-решеточной релаксации T_1



T_1 (мс)			
Серое в-во	450	Мозговое в-во	680
Белое в-во	350	Корковое в-во	570
СМЖ	1500	Мышцы	500
Миокард	380	Жировая тк.	230
Печень	377	Костный мозг	490
Поджел. Жел.	463	Кожа	320
Селезенка	646	Кишечник	300

Время спин-спиновой релаксации T_2 в нормальных и патологически изменённых тканях мозга

нормальные - T_2 (мс)

Серое в-во 101

Белое в-во 96

СМЖ 510

Мозолистое тело 120

Мост 110

Жировая ткань 160

патологические - T_2 (мс)

Астроцитома 180

Глиобластома 170

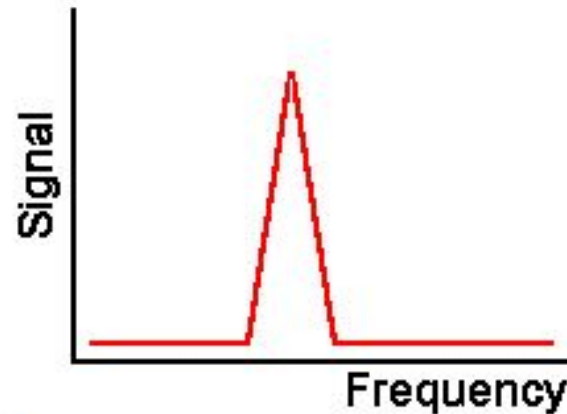
Олигодендроглиома 200

Глиома 260

Некроз 170

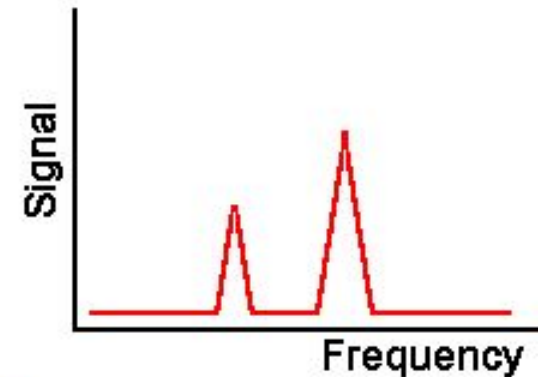
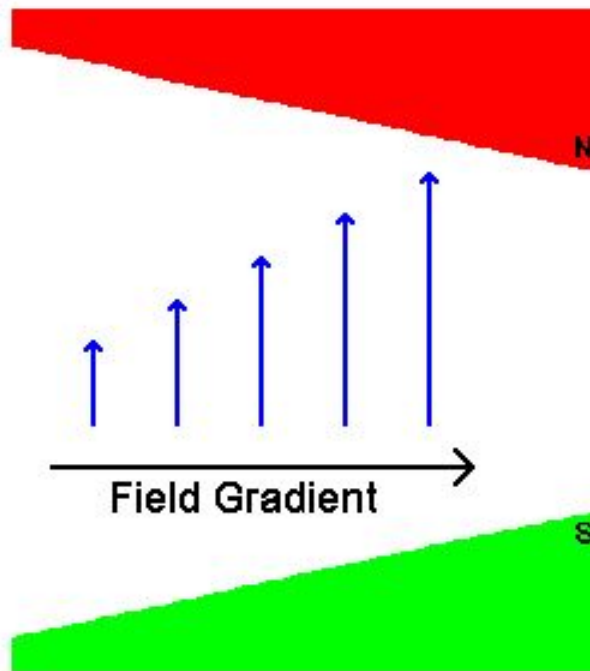
Множ. склероз 190

Измерение пространственного распределения сигнала ЯМР

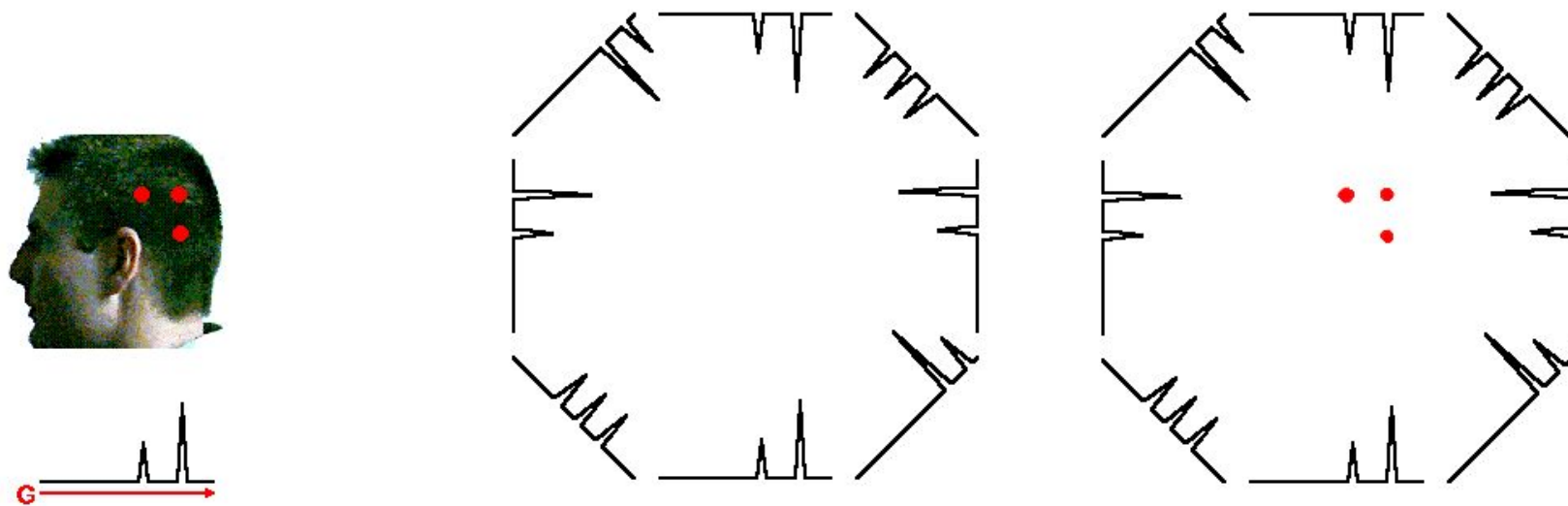


Объект с несколькими центрами в однородном магнитном поле дает одиночный сигнал ЯМР

Обнаружение сигнала ЯМР в градиенте магнитного поля

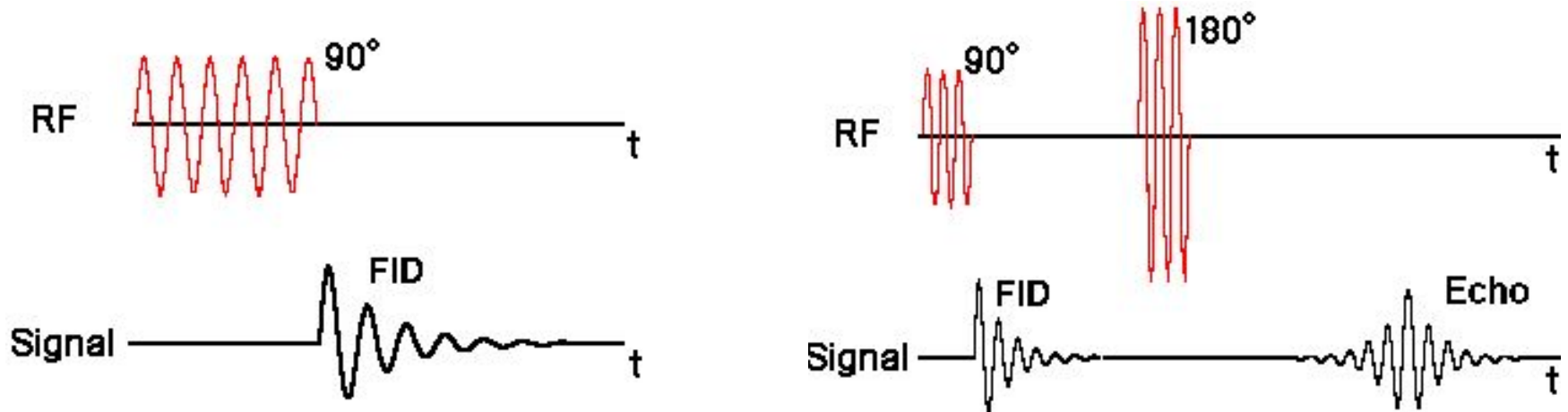


Круговые проекции градиента магнитного поля



**Круговая проекция магнитного поля дает 2х-мерное
изображение изучаемых объектов**

Спад Свободной Индукции

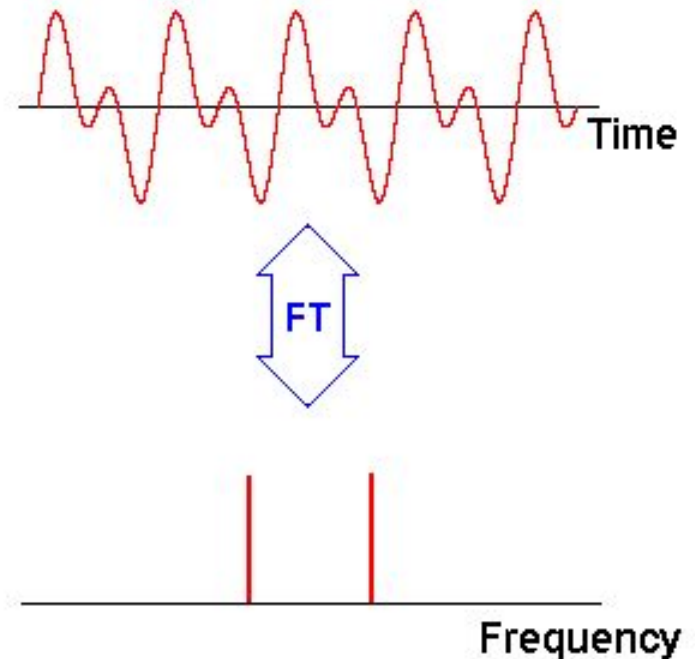


Электромагнитный импульс (RF) вызывает появление сигнала свободной индукции, который затем исчезает в результате процессов релаксации (free induction decay или FID).

Принцип преобразования Фурье

Преобразование Фурье - операция, в результате которой зависимость сигнала от времени превращается в его зависимость от частоты.

$$f(\omega) = \text{const} * \int_0^{\infty} f(t) \cos(\omega t) dt$$



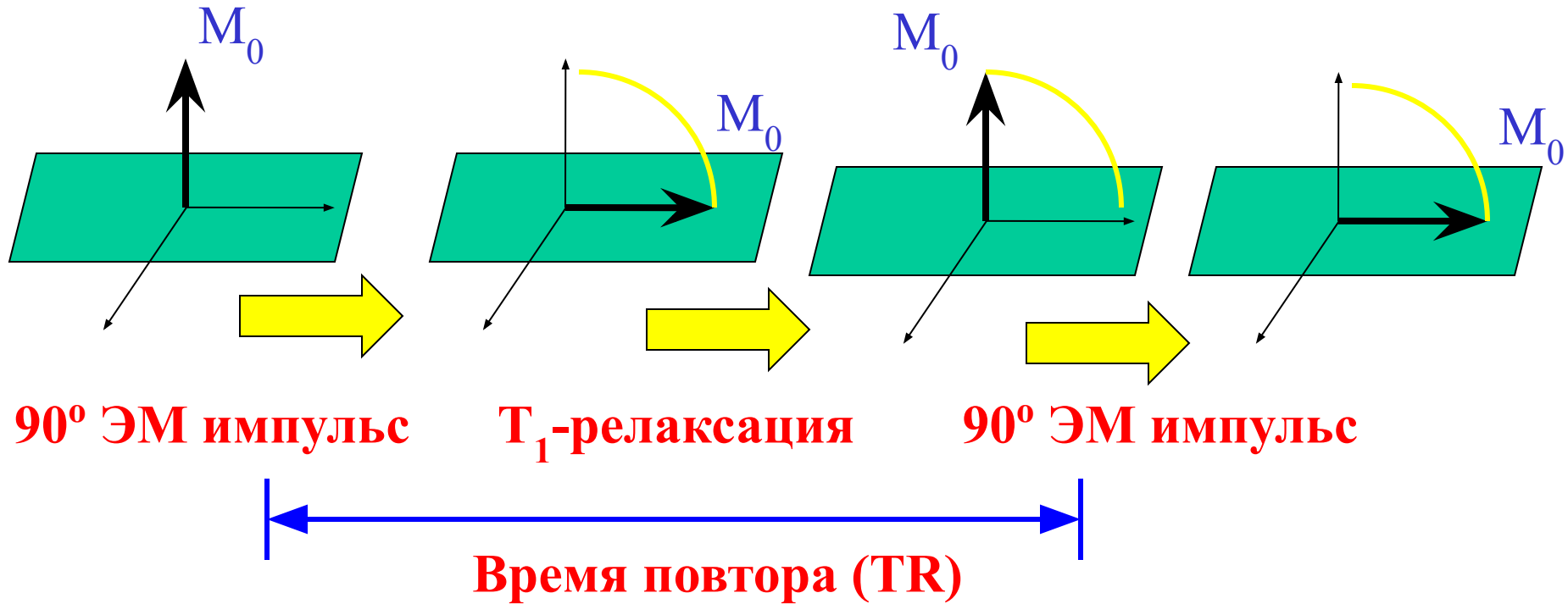
Типы МРТ изображений

ρ (ρ_0) - взвешенное по протонной плотности

T_1 – взвешенное по времени T_1

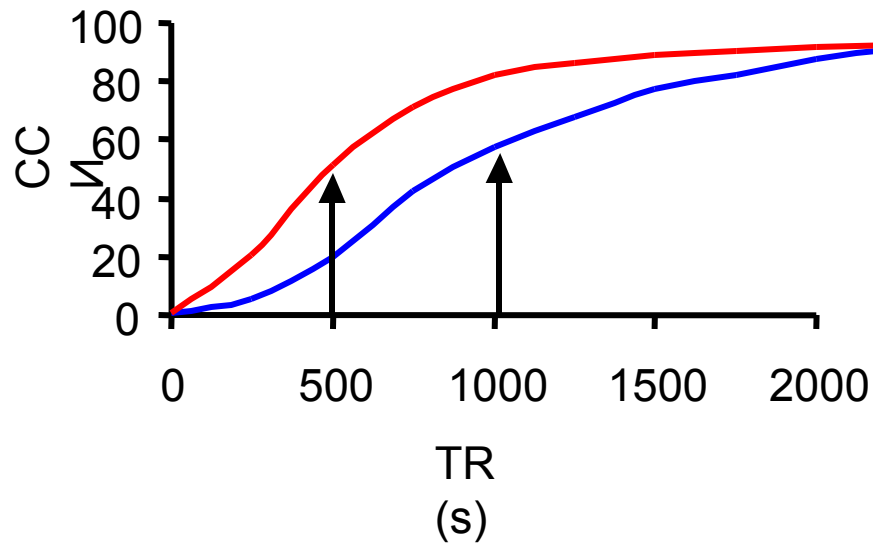
T_2 – взвешенное по времени T_2

Метод восстановления насыщения

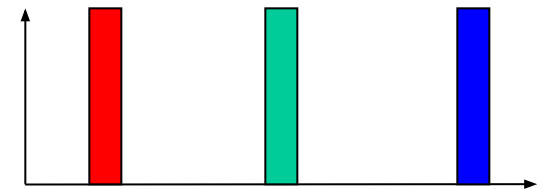


Вектор намагниченности M_0 может быть отклонен на 90° с помощью ЭМ импульса. За время повтора (TR) система релаксирует и вектор M_0 возвращается в равновесное состояние.

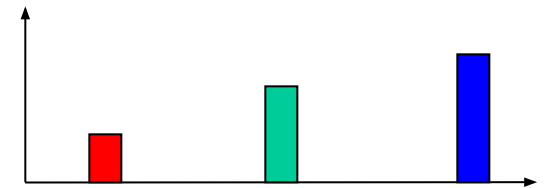
Применение метода восстановления насыщения для измерения времени T_1



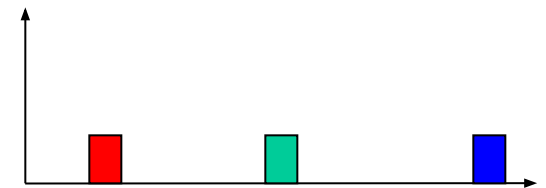
TR=2000



TR=500



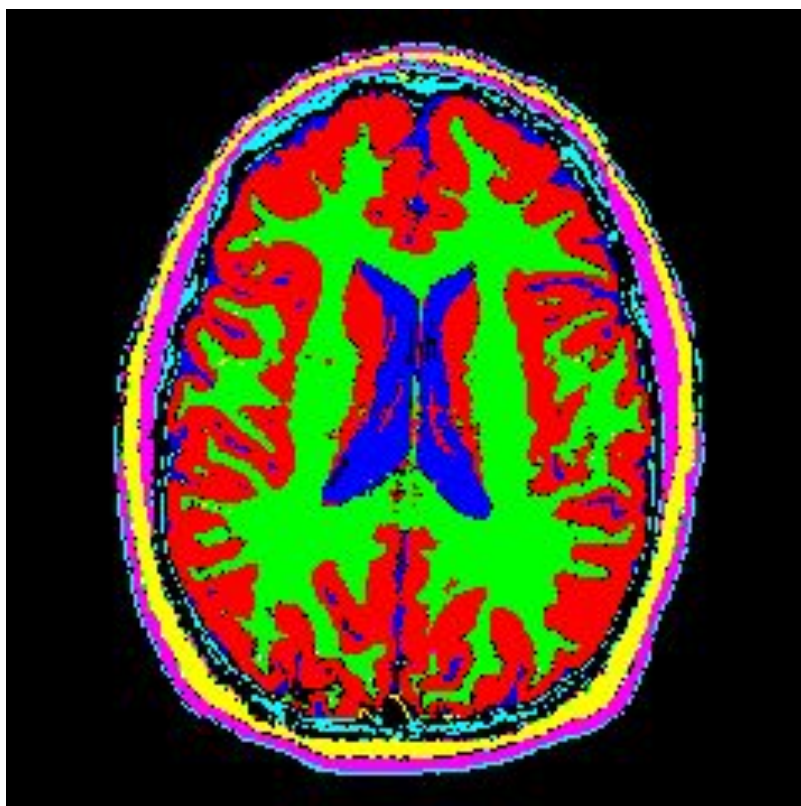
TR=100



Измерение сигнала
свободной индукции (ССИ)
у тканей с различными
значениями времени T_1

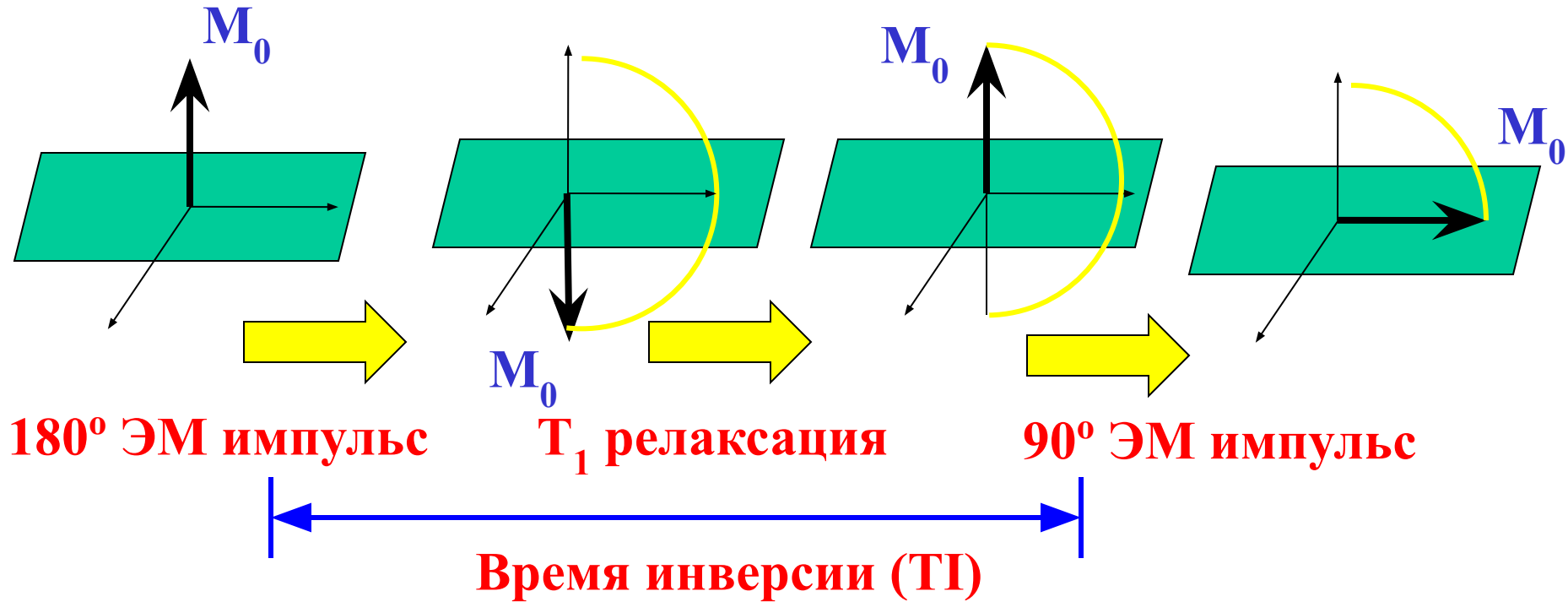
кровь мышцы жир

*МРТ изображение тканей головного мозга,
полученное методом восстановления
насыщения*



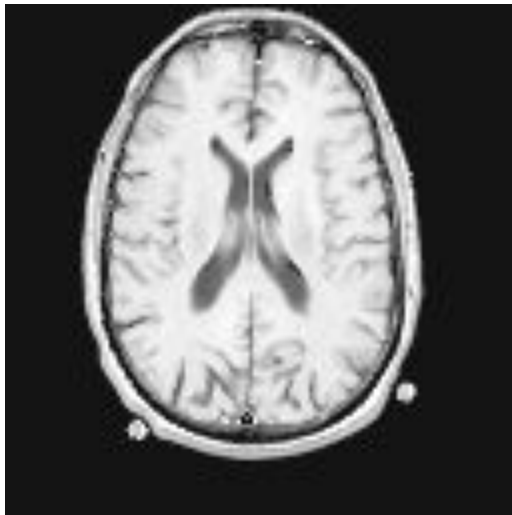
-  Серое вещество
-  Белое вещество
-  СМЖ
-  Адипозная ткань
-  Мышцы
-  Менингеальная об.

Метод восстановления инвертированного сигнала

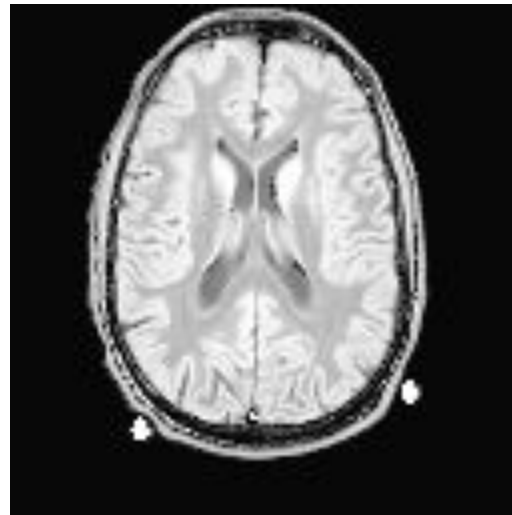


Вектор намагниченности M_0 может быть отклонен на 180° с помощью ЭМ импульса. За время инверсии (TI) система релаксирует и вектор M_0 возвращается в равновесное состояние. Чтобы измерить величину вектора прикладывают второй 90° импульс.

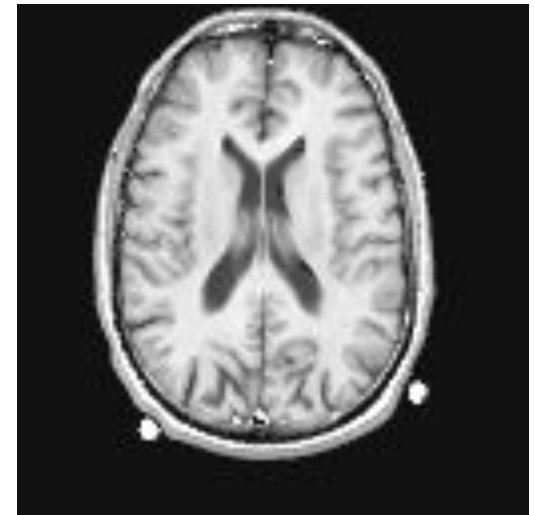
Изображения, полученные методом восстановления инвертированного сигнала



TR = 1000 ms
TI = 50 ms

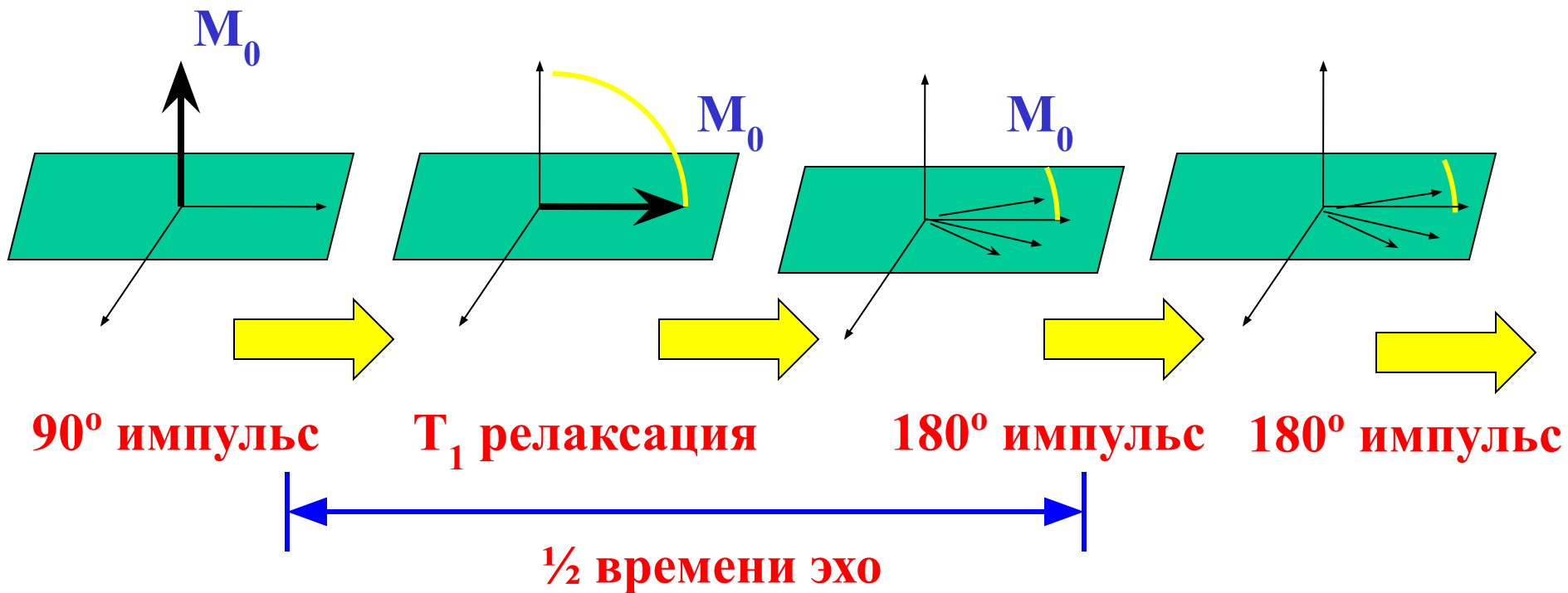


TR = 1000 ms
TI = 250 ms



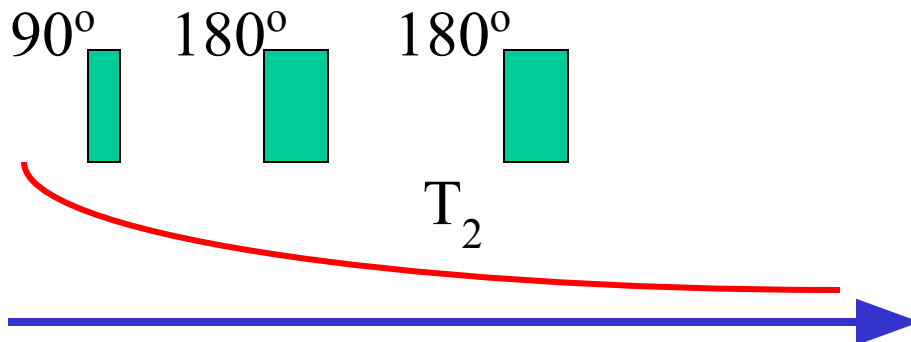
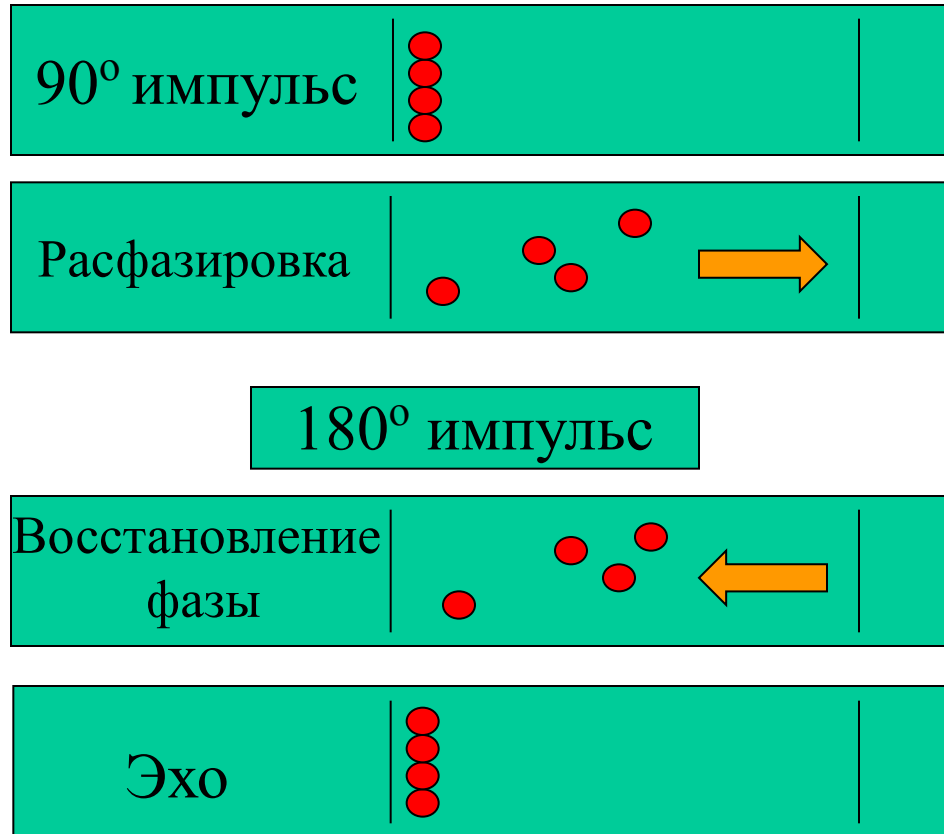
TR = 1000 ms
TI = 750 ms

Метод Спинового Эха



Система подвергается воздействию 90° импульса. После чего через некоторый интервал времени следует 180° импульс. Это приводит к появлению эха. Затем следует второй 180° импульс, который создает дополнительное эхо.

Принцип метода Спинового Эха



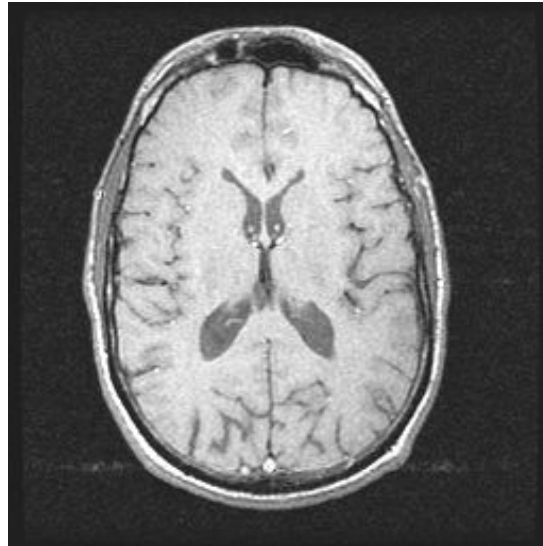
За 90° импульсом следует процесс релаксации, вызывающий расфазировку системы. Воздействие 180° импульса изменяет направление процесса расфазировки, что приводит к восстановлению исходной фазы у всех элементов системы (время эхо).

Из амплитуды сигнала спинового эха может быть получена величина T₂

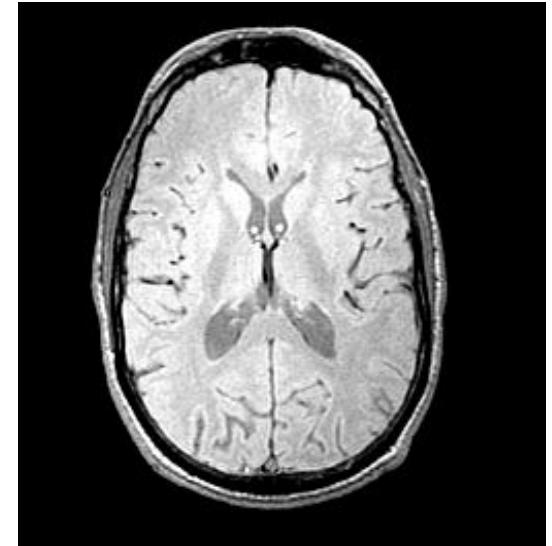
Изображения, полученные методом спинового эха



**TR = 250 ms
TE = 20 ms**

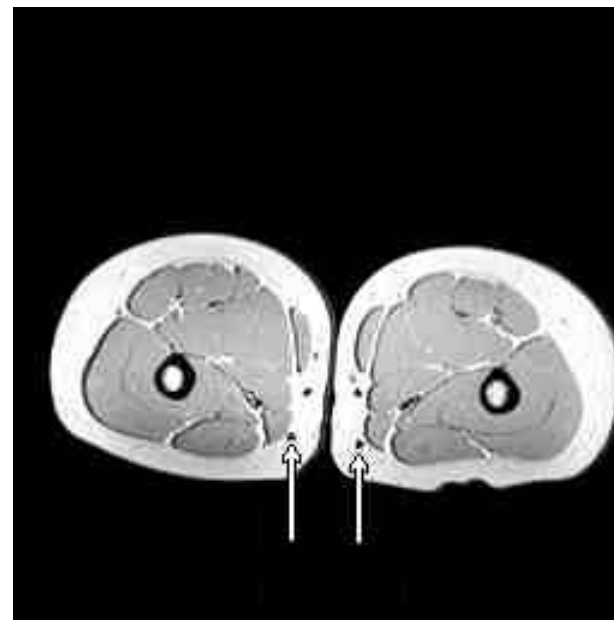


**TR = 750 ms
TE = 20 ms**



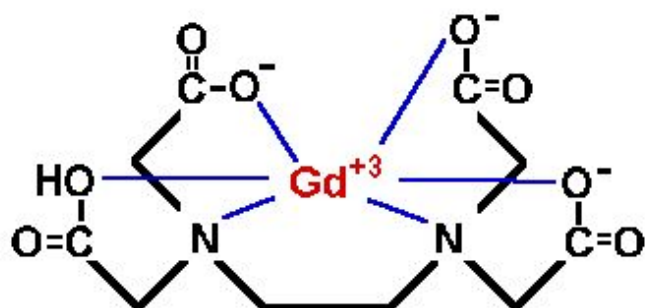
**TR = 2000 ms
TE = 20 ms**

Изображения позвоночника и нижних конечностей

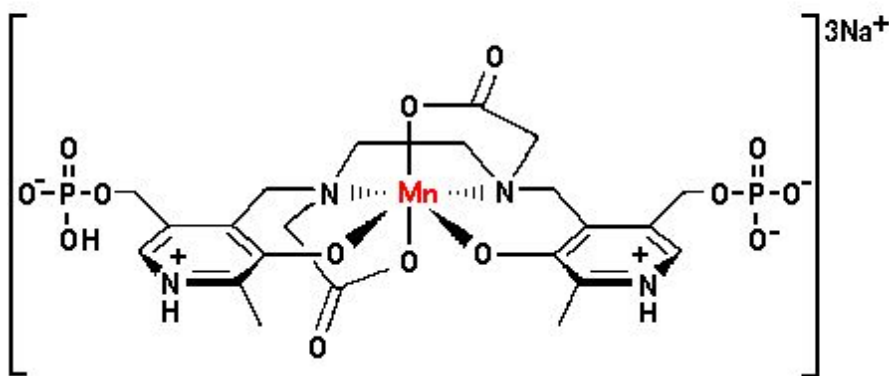


Формулы контрастирующих веществ

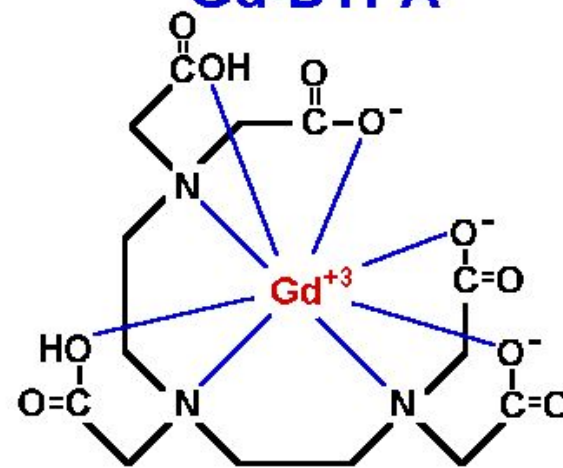
Gd-EDTA



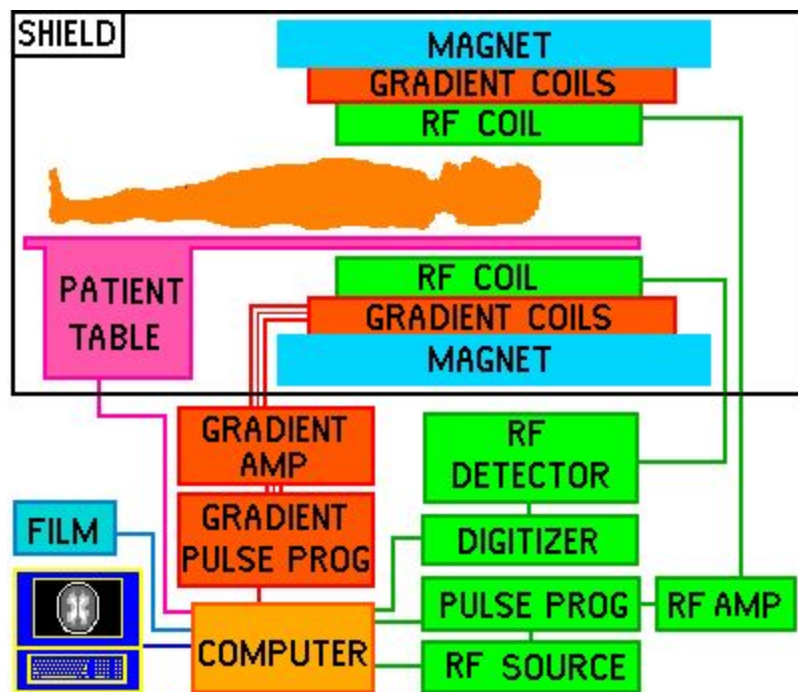
mangafodipir trisodium



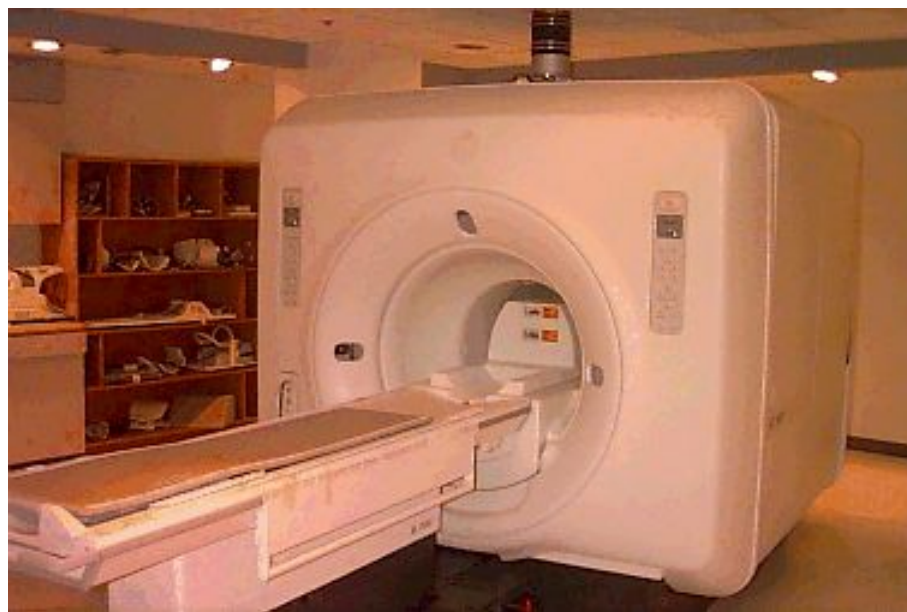
Gd-DTPA



Магнитно-Резонансный Томограф



Общая схема томографа



Внешний вид томографа

Катушки для МРТ исследования головы и кисти



Рекомендуемая литература:

Книги:

- Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине. Издательство «Blackwell», 1993 г.

Веб-сайт:

<http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri>