



## Spektroskopia NMR jako narzędzie badań chemika, biologa i lekarza

Barbara Blicharska

*Instytut Fizyki UJ*

Coraz częściej lekarze kierują pacjentów na badania „rezonansem magnetycznym”. Podobnie jak kiedyś słowo *rentgen* przyjęło się jako nazwa badania, tak teraz *rezonans* oznacza potoczną nazwę nowej metody obrazowania, opartej na zjawisku magnetycznego rezonansu jądrowego (w skrócie NMR – *nuclear magnetic resonance*). Innymi słowy – jeśli lekarz mówi: „należy wykonać rezonans”, oznacza to, że pacjent winien poddać się badaniu za pomocą urządzenia zwanego tomografem rezonansu magnetycznego (RM), w wyniku którego zobaczyć można wnętrze jego organizmu.

Co to jest zjawisko NMR? W przyrodzie nie występuje ono w sposób naturalny – zostało ono całkowicie wykreowane w laboratoriach przez fizyków na podstawie przewidywań teoretycznych. Obserwuje się je dla jąder atomowych posiadających niezerowy moment magnetyczny. Najpopularniejszym jądrem tego typu jest jądro wodoru, czyli proton. W zjawisku NMR obserwuje się sygnał emitowany przez jądra atomowe pojawiający się po naświetleniu ich promieniowaniem elektromagnetycznym o częstości  $\omega = \gamma B_0$ , gdzie  $\gamma$  to czynnik żyromagnetyczny charakterystyczny dla danego jądra, a  $B_0$  to stałe pole magnetyczne, w którym umieszczona jest próbka. Wyjaśnienie tego zjawiska jest trudne, ponieważ może być opisane tylko na gruncie fizyki kwantowej. Rozważmy zatem tylko możliwości jego zastosowań.

W pierwszych latach po odkryciu fizycy wykorzystali NMR jako metodę pomiarów momentów magnetycznych i współczynników żyromagnetycznych jąder. Zjawisko NMR wykorzystano też do konstrukcji bardzo czułych magnetometrów, czyli przyrządów do pomiarów pola magnetycznego. Po pojawieniu się magnesów nadprzewodzących rozwinęto technikę spektroskopii wysokiej zdolności rozdzielczej NMR, pozwalającą na otrzymywanie widm związków chemicznych, złożonych z linii pochodzących od jąder rezonansowych, znajdujących się w różnych grupach chemicznych. Dzięki temu chemicy otrzymali narzędzie do określania struktury molekuł. Najbardziej spektakularnym przykładem jego wykorzystania stało się potwierdzenie równoważności atomów węgla w cząsteczce fullerenu C<sub>60</sub>, dla której otrzymano widmo w postaci pojedynczej linii. Wynik ten świadczył o doskonałej symetrii atomów węgla tej cząsteczki.

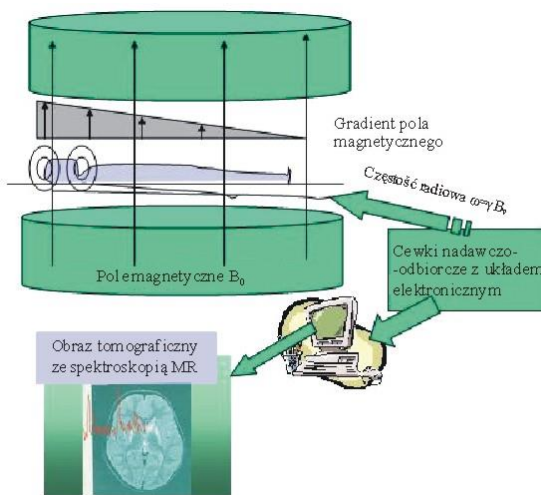
Od zarania badań NMR wiadomo było, że spektroskopia NMR ma wielkie możliwości wykorzystania w biologii i medycynie. Dlatego jej dalszy rozwój zwrócił się właśnie w tym kierunku. Szerokie zastosowania NMR wynikają

z faktu, że metoda ta jest bardzo czuła dla wszechobecnych w materii biologicznej jąder wodoru  $^1\text{H}$  (czyli protonów). Przykładowo: widma wodorowe wysokiej zdolności rozdzielczej roztworu białka pozwalają na identyfikację rozpuszczonej makromolekuły. Przy zastosowaniu technik spektroskopii dwuwymiarowej z wykorzystaniem tzw. efektu Overhausera możliwe jest poznanie struktury przestrzennej i ocena dynamiki ruchów molekularnych drobin. Trzeba podkreślić, że jest to jak dotąd jedyna metoda pozwalająca na ocenę rozmiarów makromolekuł biologicznych w roztworze.

Bardzo ważną zaletą spektroskopii NMR jest to, że jest ona **metodą całkowicie nieinwazyjną. Nawet bardzo delikatna próbka nie ulega zniszczeniu podczas badania, a więc może nią być żywy organizm (człowiek)!**

Pomiary częstości należą do najdokładniejszych wykonywanych przez fizyków. Przekroczono już dokładność  $10^{-14}$ . I właśnie na pomiarze częstości opiera się zjawisko NMR. Jak już wcześniej wspomniano, częstość rezonansu próbki zależy od wielkości pola magnetycznego  $B_0$ , w którym została ona umieszczona. W przypadku gdy pole jest niejednorodne (poprzez dodanie tzw. gradientu pola) i zmienia się w określony sposób od jednego do drugiego elementu przestrzeni (w fachowym żargonie nazywa się on voxelem), dla każdego z voxelów częstość rezonansowa jest inna. Możliwa jest rejestracja oddzielnego sygnału (lub widma) NMR od każdego voxelu. Natężenie sygnału zależy m.in. od ilości protonów w voxelu, co stanowi podstawę otrzymywania obrazów tomograficznych wnętrza badanej próbki (patrz rysunek). Ideę tę po raz pierwszy przedstawił na zorganizowanej w Krakowie w IF UJ w sierpniu 1973 r. konferencji *I Specialized Colloque AMPERE* zaproszony przez prof. Jacka Hennela młody naukowiec z Uniwersytetu Nottingham Peter Mansfield, obdarowany za te badania przez królową brytyjską tytułem szlacheckim, późniejszy laureat Nagrody Nobla.

W chwili obecnej metoda obrazowania, nazwana tomografią rezonansu magnetycznego (albo MR Imaging), zawędrowała „pod strzechy” i pomaga lekarzom diagnozować różne choroby w licznych szpitalach na całym świecie. W krakowskich szpitalach i klinikach pracują co najmniej trzy tomografy rezonansu magnetycznego; w Polsce jest ich kilkanaście.



Z wyjątkiem płuc możliwe jest doskonale nieinwazyjne obrazowanie wszystkich części ciała, przy czym najbardziej cenne są obrazy mózgu. Jest on słabo różnicowany za pomocą badań rentgenograficznych, obrazy tomograficzne MR dają zaś możliwość pokazania wielu jego szczegółów.

Coroczne konferencje International Society for Magnetic Resonance in Medicine gromadzą tysiące specjalistów z całego świata, a liczba prezentowanych w tym roku w Miami na Florydzie referatów i komunikatów posterowych wynosiła aż 2830! W Polsce aktywnie działa Polskie Towarzystwo Rezonansu w Medycynie, organizujące zjazdy co trzy lata. Na konferencjach tych spotykają się fizycy, chemicy, biolodzy oraz lekarze. Za osiągnięcia w dziedzinie NMR przyznano już 5 Nagród Nobla. W dziedzinie fizyki otrzymali je: Isidor Isaac Rabi (w 1944 r. za rezonansową metodę poznawania magnetycznych własności jąder atomowych), Felix Bloch i Edward Mills Purcell (w 1952 r. za wkład do rozwoju nowych precyzyjnych metod pomiarów magnetyzmu jądrowego i związane z tym odkrycia), w dziedzinie chemii Richard R. Ernst (w 1991 r. za wkład do metodologii spektroskopii NMR wysokiej zdolności rozdzielczej) i Kurt Wüthrich (w 2002 r. za rozwój spektroskopii NMR w określaniu trójwymiarowej struktury makromolekuł biologicznych w roztworze) oraz w dziedzinie medycyny Paul C. Lauterbur i sir Peter Mansfield (2003 r. za ich odkrycia dotyczące metod obrazowania magnetyczno-rezonansowego).

Oprócz działań komercyjnych, które obecnie zostały przejęte przez znane firmy budujące tomografy MR, fizycy nadal prowadzą dalsze prace czysto badawcze z dziedziny NMR. Dotyczą one opracowań teoretycznych oraz wprowadzania ulepszeń w badaniach spektroskopowych. Najnowsze osiągnięcia w dziedzinie zastosowań to badania spektroskopowe wykonywane *in vivo*, pozwalające na śledzenie procesów metabolicznych w wybranym voxelu żywego człowieka. Spektroskopia ta oparta jest często na innych niż wodór jądrach rezonansowych, takich jak: fosfor  $^{31}\text{P}$ , węgiel  $^{13}\text{C}$  oraz fluor  $^{19}\text{F}$ . Pozwala to na otrzymywanie selektywnych informacji m.in. o **działaniu leków**. Dalsze zastosowanie to funkcjonalne badania mózgu, oparte na metodzie BOLD (*blood oxygen level dependent*), pozwalające lokalizować partie mózgu aktywne w czasie wykonywania różnych czynności, np. ruchu palcami lub używania obcego języka – często są to badania komplementarne z tomografią PET (*positron emission tomography*). Obecnie bardzo obiecujące wydaje się zastosowanie metod NMR do badań komórek macierzystych. Odpowiednio oznakowane magnetycznie mogą być one, np. po wstrzyknięciu do organizmu, śledzone za pomocą tomografu MR. Obserwacje te są niezwykle cenne w perspektywie zastosowań tych komórek do reparacji uszkodzonych (np. przez zawał serca lub nowotwór) narządów.

Historia rozwoju NMR jest znakomitym przykładem roli fizyki w naszym życiu – gdyby nie metody wymyślone przez fizyków do obserwacji momentów magnetycznych jąder, nie byłoby przecież nowoczesnych metod diagnostycznych w medycynie...