
Mai kérdés:

MI A TERMODINAMIKAI HAJTÓERŐ A MAKROMOLEKULÁK
MÁSODLAGOS SZERKEZETÉNEK KIALAKULÁSÁNÁL?

Az (N)MR(I) módszer elve és diagnosztikai alkalmazásai

Dr.Fidy Judit
2016 április 6

Az atommag mágneses rezonancia jelensége, és alkalmazása:

- **(NMR spektroszkópia)**
- **MR képalkotó diagnosztikai módszer (MRI)**

Ábrák: Kastler-Patay: MRI orvosoknak, Folia Neuroradiologica, 1993

I. A mag mágneses rezonancia jelensége

1. Történelmi háttér – jelenség és alkalmazások

NMR -spektroszkópia Bloch, Purcell, 1946
1952: Nobel-díj

MRI: első élő felvétel 1973
első rétegvizsgálat 1977
első emberi agyvizsgálat 1980



Felix Bloch
1912-1977



Edward Mills Purcell
1906-1983

EPR Electron Paramagnetic Resonance
elektron – spektroszkópiai módszer
magyarul: **ESR** Elektron-Spin Rezonancia-spektroszkópia

2. Az atommagok spin-állapottal rendelkeznek, hasonlóság az elektronnal

Az atommagok alkotói:

protonok és neutronok
P **N**

Rendelkeznek saját impulzusmomentummal: **spin**nel

$$S_N = S_P = 1/2$$

mint az elektron!

kvantumszám azonos

A spin-állapot eredete a nukleonok kvark-szerkezete:

N és **P** egyenként 3-3 de különböző kvarkból állnak
kvarkok: $\frac{1}{2}$ spin-kvantumszámú, tömeggel és elektromos töltéssel bíró alkotók

3. A spin-állapot (saját impulzusmomentum/perdület) kvantált viselkedése

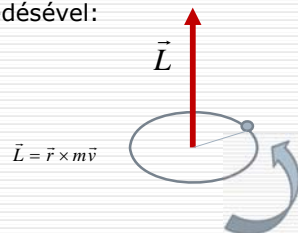
Modell: elektron

A saját impulzusmomentum \vec{S} viselkedése az elektron-pályákhoz tartozó impulzusmomentum \vec{L} kvantált viselkedésével:

Nagysága kvantált: Planck állandó

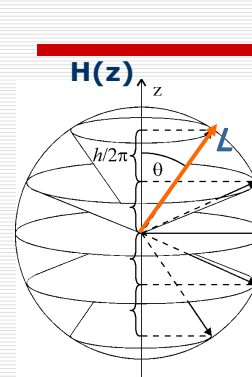
$$|\vec{L}| = L = \frac{h}{2\pi} \sqrt{l(l+1)}$$

$l = 0, 1, 2, \dots, n-1$ mellékvantumszám



Modell: pályáján „körbe forgó” elektron
(m tömeg, v sebesség, r pályasugár) mozgásához tartozó impulzusmomentum vektor
Íránya
nagysága: $L = mvr$

L iránya is kvantált: "iránykvantálás"



Egy kitüntetett irány –
pl. **$H(z)$** mágn. térhez viszonyítva
csak meghatározott irányok

$$L \cos \Theta = L_z = \frac{h}{2\pi} m_l$$

($m_l = 0, \pm 1, \dots, \pm l$)

Pl. $l = 2$ 5-féle irány
 L_x és L_y nem meghatározott

Mágneses kvantumszám
 $2l + 1$ -féle

A spin-momentum hasonlóan kvantált viselkedése

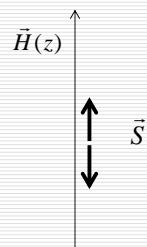
Nagysága :

$$|\vec{S}| = S = \frac{h}{2\pi} \sqrt{S(S+1)}$$

Íránya kvantált:

$$S \cos \Theta = S_z = \frac{h}{2\pi} m_s$$

m_s : spinhez rendelt mágneses kvantumszám
 $2S+1$ -féle értéket vehet fel → **2-féle beállítás**
 $m_s = +1/2$ és $-1/2$



4. Impulzusmomentummal rendelkező elektromos töltéssel bíró részecskék **mágneses dipólus-momentum**mal is rendelkeznek

Impulzusmomentum ~ körmozgás → töltés körmozgása = köráram → mágneses dipólus

$$\vec{\mu}_l = - \frac{e}{2m} \vec{L}$$

elektron töltése
elektron tömege

Mágneses momentum vektor

Íránya párhuzamos az impulzusmomentummal, **íránykvantálás** irányítottága ellentétes

A spin-momentumhoz is tartozik mágneses momentum!

$$\vec{\mu}_s = - \frac{e}{2m} 2\vec{S}$$

$$|\vec{\mu}_s| = \frac{e}{2m} 2 |\vec{S}| = \frac{e}{2m} 2 \frac{h}{2\pi} \sqrt{s(s+1)}$$

A spin-mágneses momentum iránykvantáltsága

$$\vec{\mu}_{s,z} = - \frac{e}{2m} 2\vec{S}_z = - \frac{e}{2m} 2 \frac{h}{2\pi} m_s = - \frac{e}{2m} \frac{h}{\pi} m_s$$

$$m_s = \pm \frac{1}{2}$$

2 irány
z-irányú vetület
nagysága azonos

az xy-síkra vett
vetülete nem
meghatározott!

elektron töltése

Az elektron spin állapotához tartozó saját mágneses momentum „z” irányú vetületének nagysága:

Bohr magneton

μ_B

$$\frac{eh}{4\pi m}$$

elektron tömege

5. Az atommagok spin-állapotához tartozó mágneses momentum



Írányítottáguk ellentétes, és $\mu_N < \mu_P$

$$|\vec{\mu}_{e,z}| = 2 * s * \mu_B = \mu_B$$

$$|\vec{\mu}_{N,z}| = 2 * s * (1.91) * \mu_g$$

$$|\vec{\mu}_{P,z}| = 2 * s * (2.79) * \mu_g$$

$$\mu_g = \frac{eh}{4\pi m_n}$$

**Giromágneses
konstans**

$m_p \sim 1840 m_e$!!
 $\mu_g \ll \mu_B$

A nukleonok mágneses momentuma jóval kisebb, mint az elektroné

Több nukleonból álló atommagok spin-mágneses momentuma

több nukleon, párosával energiaszinteken, ellentétes spinnel



A páros számú nukleonok ellentétes momentumai kioltják egymást

$${}^3_1\text{H} \rightarrow \text{két. neutron} \rightarrow \sum \vec{\mu}_N = 0$$

$$\rightarrow \text{egy. proton} \rightarrow \mu_{\text{mag}} = \mu_p = 2.79\mu_k \approx 3\mu_k$$

$$\vec{\mu}_N \approx -\frac{2}{3}\vec{\mu}_p$$

A mag momentuma $\neq 0$, ha a protonok v. neutronok száma ptl. szám

A H-atommag (proton) - momentum jelentősége:

μ_p kiemelkedően nagy

Mag	I h-ban	μ μ_N -ben	Mag	I h-ban	μ μ_N -ben
n	1/2	-1,91	${}^{12}_6\text{C}$	0	0
p	1/2	+2,79	${}^{13}_6\text{C}$	1/2	+0,7
${}^2_1\text{H}$	1	-0,86	${}^{14}_7\text{N}$	1	+0,4
${}^3_1\text{H}$	1/2	+3	${}^{15}_7\text{N}$	1/2	-0,28
${}^4_2\text{He}$	1/2	-2,1	${}^{16}_8\text{O}$	0	0
${}^6_3\text{Li}$	0	0	${}^{17}_8\text{O}$	5/2	-1,9
${}^7_3\text{Li}$	1	+0,8	${}^{35}_{17}\text{Cl}$	2	+1,3
${}^9_4\text{Be}$	3/2	-3,2	${}^{115}_{47}\text{In}$	9/2	+5,5
${}^{10}_5\text{B}$	3/2	-1,2	${}^{209}_{83}\text{Bi}$	0	0
${}^{10}_5\text{B}$	3	-1,8	${}^{209}_{83}\text{Bi}$	9/2	+4

$$\hbar = \frac{h}{2\pi}$$

I impulzusmomentum

\hbar -ban van megadva

Az anyagokban igen sok H van \rightarrow eredő momentum nagy

Az élő szervezet atomjainak mágneses momentuma

Milyen atommagoknak lesz jele mágneses kölcsönhatásban?
Diagnosztika \rightarrow a szervezetben előforduló atommagok?
páratlan atomszámúak?

${}^1\text{H}$ ${}^{13}\text{C}$ ${}^{19}\text{F}$ ${}^{23}\text{Na}$ ${}^{31}\text{P}$

Sok legyen belőle!

Atomok 2/3-a H!
Nagy mágneses momentum!

Proton-MRI

6. A protonok mágneses momentuma mágneses térben iránykvantálást mutat \rightarrow energetikailag is különböző állapotok

Klasszikus viselkedésű mágneses momentum energiája mágneses térben

$$E = E_0 - \vec{B} * \vec{\mu} * \cos \phi = E_0 - B\mu_z$$

Az energia mágneses tér nélkül

E csökken, ha $\cos \phi$ nő \rightarrow a mágneses tér orientálja a momentumot **parallel irányba**

Kvantumos viselkedésű mágneses momentum \rightarrow kétféle orientáció **parallel és antiparallel** orientációk \rightarrow energia-különbség

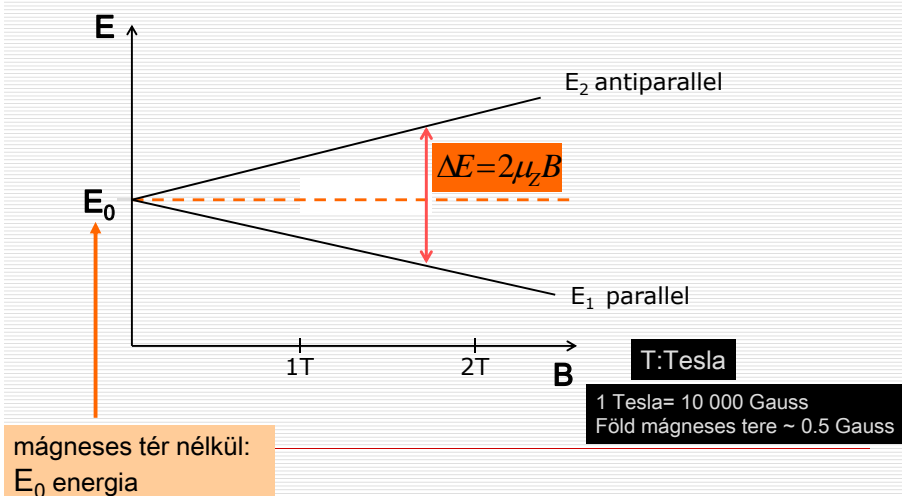
$$\Delta E = E_2 - E_1 = (E_0 - E_{\text{magn.2}}) - (E_0 - E_{\text{magn.1}}) =$$

$$= \mu B \cos \phi + \mu B \cos \phi = 2\mu_z B$$

Zeeman -féle energiafelhasadás

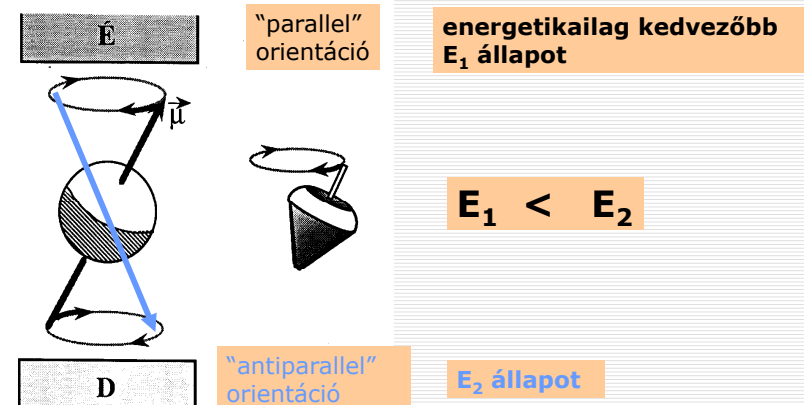
Zeeman effektus – Zeeman felhasadás

Kvantumos viselkedésű spin-mágneses momentumok mágneses térben kétféle orientációt vesznek fel, ezek energiában különböző állapotok, és az energiakülönbség lineárisan nő a mágneses tér nagyságával



A proton-spin mágnesek orientációja precessziós mozgással történik

Mint az elektron!



A precesszió frekvenciáját a Zeeman felhasadás nagysága (μ és B) határozza meg.

$\Delta E = 2\mu B = hf$

Proton-momentum

precesszió frekvenciája
Larmor frekvencia

Egy fontos kérdés és érdekes válasz:
- Milyen frekvenciával gerjeszthető az $E_1 \rightarrow E_2$ átmenet?
- Válasz:

$\Delta E = 2\mu B = hf$

A gerjesztő fotonenergia frekvenciája azonos a Larmor-frekvenciával!

7. A mágneses térrel parallel és antiparallel orientált momentum vektorok eredője?

Az ellentétes irányú vektorok eredője = 0!

Melyikből van több? N_1 és N_2

Boltzmann eloszlás: az alacsonyabb energiájú nívó populációja nagyobb $\rightarrow N_1 > N_2$

$$\frac{N_2}{N_1} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}}$$

Nagyon kis szám!
 $\sim 0 \rightarrow e^0 = 1!$

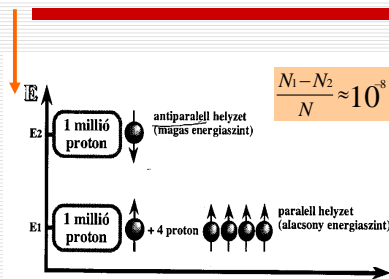
Pl. proton μ , $B = 0.5T$
 $\rightarrow \Delta E = 2\mu B \approx 10^{-7} \text{ eV}$
 $kT (310 \text{ K}) = 0.027 \text{ eV}$

Az antiparallel orientációk száma alig kisebb, mint a parallel orientációké

A mágneses momentumok csaknem teljesen közömbösítik egymást

Az eredő vektor parallel a mágneses térrel és igen kicsi

Mag-mágneses momentumokra alapozott mérésekben
igen kis effektus várható



Jelölés: protonok
eredő momentuma \vec{M}

$$\sum \vec{\mu}_i = \vec{M}$$

De: a gazdag
információtartalom miatt mégis
értelmes mérést tervezni

Hogyan növelhetnénk meg az effektust?

A populáció-különbség ΔE -től függ. Nagyobb $\Delta E \rightarrow$ nagyobb eredő vektor

$$\Delta E = 2\mu B$$

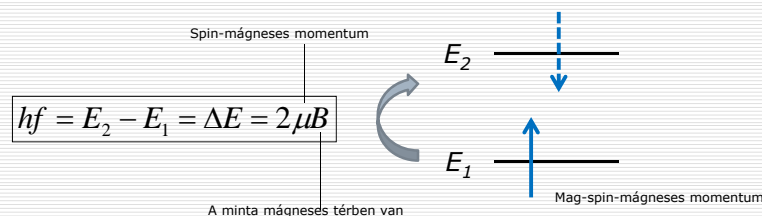
ΔE a mágneses tér nagyságával növelhető
 \rightarrow nagyobb vektor \rightarrow nagyobb effektus!

Proton- momentumok mágneses térben - összefoglalás

A protonok mágneses momentumai mágneses térben

- \vec{B} -vel parallel és anti-parallel állásúak lehetnek
- a parallel orientációnak kisebb az energiája és nagyobb a populációja
- mindkét orientációban precesszálnak $f = \frac{1}{h} 2\mu B$ frekvenciával
- a parallel orientációjú energiaállapot $hf = \Delta E = 2\mu B$ fotonenergiával gerjeszthető (átvihető) antiparallel állapotba
- a két orientáció energiakülönbsége lineárisan nő B -vel
- az eredő mágneses momentum vektor parallel a mágneses tér irányával és nagysága $|\vec{B}|$ -vel növelhető

A mag (spin) mágneses rezonancia jelensége



A mágneses térbe tett mintát besugározzuk olyan fotonenergiájú elektromágneses sugárzással, amely gerjeszti az $E_1 \rightarrow E_2$ energiaátmenetet

Az energiaátmenet „rezonanciában van” a sugárzás fotonenergiájával

A mag mágneses rezonancia alkalmazásai

II. NMR spektroszkópia

II. Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy

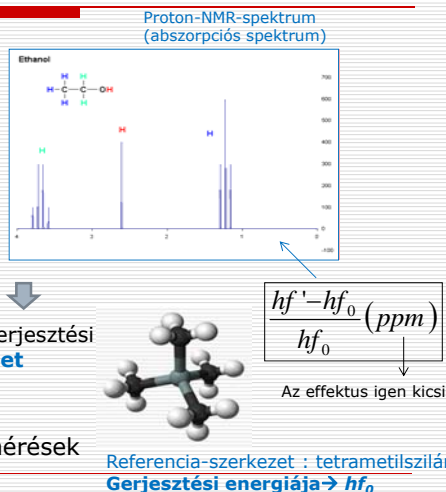
A kiválasztott mag (pl. H) lokális környezete egy kémiai kötésben megváltoztatja az általa érzett mágneses teret → a külső mágneses tér (B_0) hatása helyett egy módosított mágneses tér hatása érvényesül → „**kémiai eltolódás**” a gerjesztési fotonenergiában

$$hf' = 2\mu B_0(1 \pm \sigma)$$

Többféle kötés jelenléte → többféle gerjesztési energia → **kémiai molekulaszervezet**

^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P -re alapozott mérések

In vivo alkalmazások is



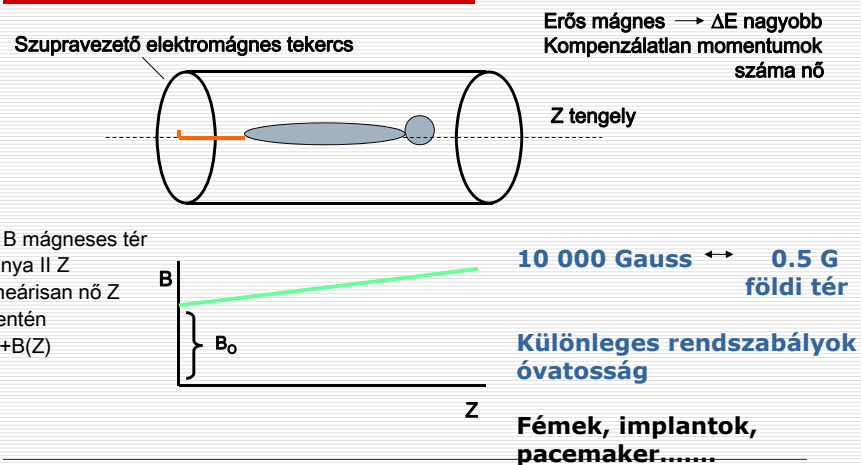
A mag mágneses rezonancia alkalmazásai

III. Diagnosztikai képalkotó módszer: MR(I)

A diagnosztikai kép alapjául szolgáló adatokat

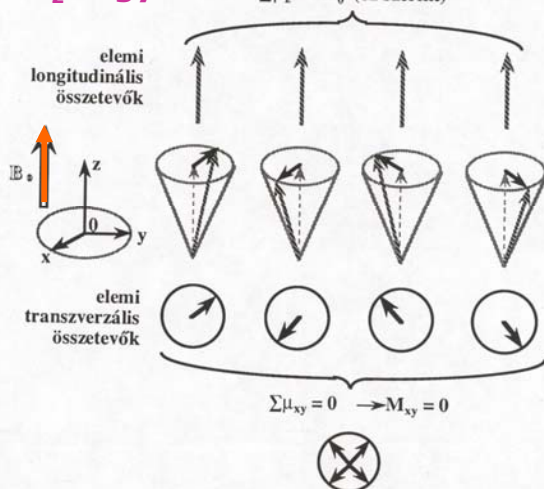
- a gerjesztő sugárzás kikapcsolása után méri
- mialatt a gerjesztett (antiparallel orientált) momentumok visszatérnek az alacsonyabb energiájú, parallel orientációjú állapotba

1. A diagnosztikai mérés jellemzői



2. A mágneses tér hatása a betegben levő protonokra

M_z nagy



M: kompenzálatlan momentumok eredője, parallel orientáció B-vel

$$2\mu B = hf$$

Mágneses tér hatása:

- orientáció
- azonos frekvenciájú precesszió

-De: a precesszió fázisa összehangolatlan

$$M_{xy} = 0$$

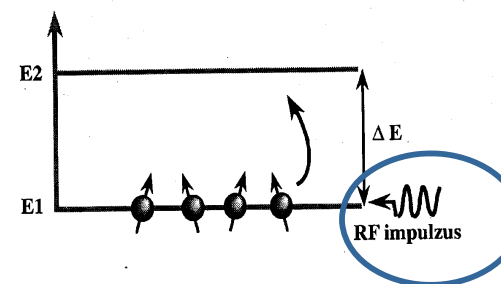
3. Megfelelő gerjesztési frekvenciájú sugárzás bekapcsolása: proton-mágneses rezonancia

$$\Delta E = 2\mu B(z) = hf$$

A vizsgálandó testrészt rádiófrekvenciás sugárzásnak tesszük ki – tekercs AC tere
RF ~ 20 MHz ($\leftrightarrow \Delta E$)

Z-től függ! →

→ vizsgálandó keresztmetszeti szelet kiválasztása a sugárzás frekvenciájával



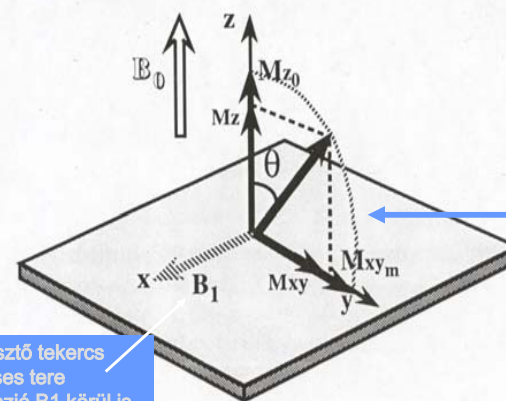
A gerjesztés hatása:

1. Energiaátmenet $E1 \rightarrow E2$
egy adott testszeletben
2. Orientációváltás **parallel** → **antiparallel**
3. A külső váltakozó feszültség-tér rákényszeríti fázisát a precessziós mozgásra
a mágneses momentumok együtt forognak

$$M_{xy} \neq 0$$

A gerjesztés impulzus jellegű - időtartamának szerepe

Az orientációváltás időt vesz igénybe!



Elnevezések az impulzus időtartama alapján

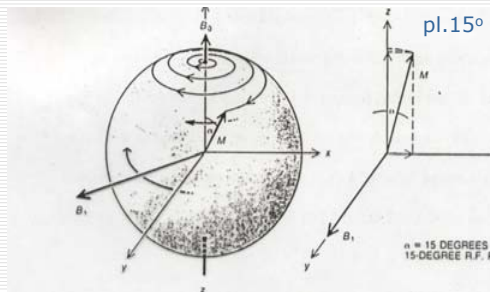
90° -os impulzus
Merőlegesbe fordítás-ig tart

180° -os impulzus
Teljes átfordítást végez

A gerjesztő tekercs mágneses tere
Precesszió B_1 körül is
 $h\nu_1 = 2\mu B_1$

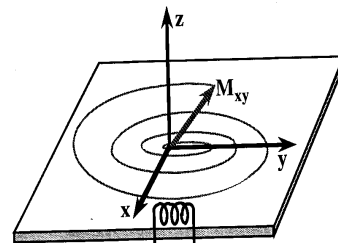
Az orientációváltás precesszáva történik (együttes precesszió) →

$$M_{xy} \neq 0$$



pl. 15°

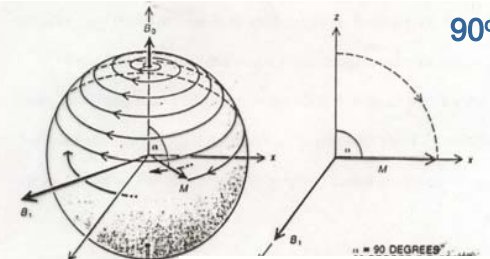
Az együttes precesszió
Következménye:



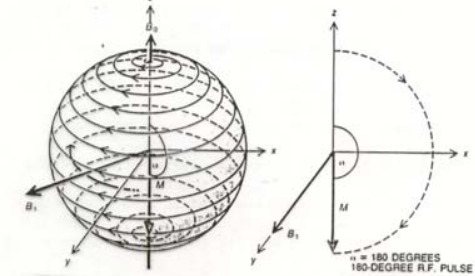
AC feszültség
adó tekercs

Az X-Y síkban a gerjesztés alatt
-Növekvő amplitudójú
-Forgó mágneses momentum

A gerjesztés néhány fázisa

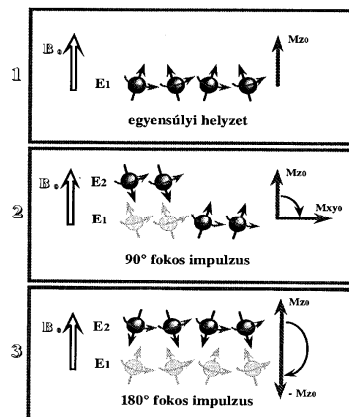


90°



180°

Orientációváltás energia-képben



90°-os impulzus
50%-os orientáció-váltás
 $M_z = 0$

Valódi mérésben : 90 és 180
fokos jelek kombinációja

szekvenciák

4. Adatgyűjtés – pl. 90 °-os impulzus után

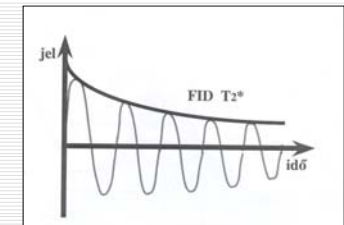
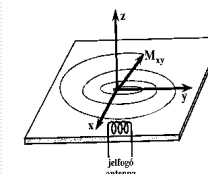
Az MR-kép adatait a gerjesztő impulzus **kikapcsolása utáni relaxáció**
alatt mérhető jelek jelentik

M_z változik: $0 \rightarrow \max$

M_{xy} változik: körbeforogva csökken

- orientációváltás
- precesszió fázisa elhangolódik

Változó mágneses tér az X-Y síkban
elektromos feszültséget indukál



A mért jel: Free Induction Decay
FID --> M_z és M_{xy} relaxációs ideje

Mz relaxációs ideje: spin-rács relaxációs idő - T1

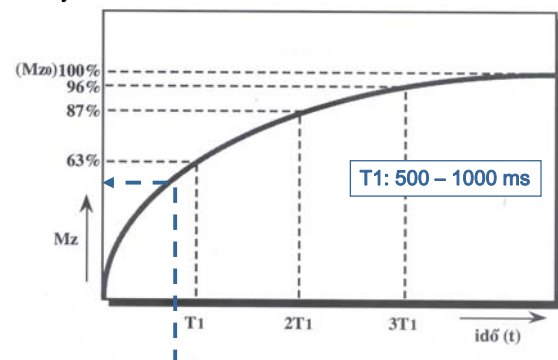
Környező
molekulák

$$M_z = M_{z0} \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right)$$

T1

A momentum B_0 irányú
vetülete a 90°-os impulzus
után visszatér a „z” irányhoz

A ρ protonszűrűséggel arányos



T1 értelmezése

A ρ protonszűrűséggel arányos

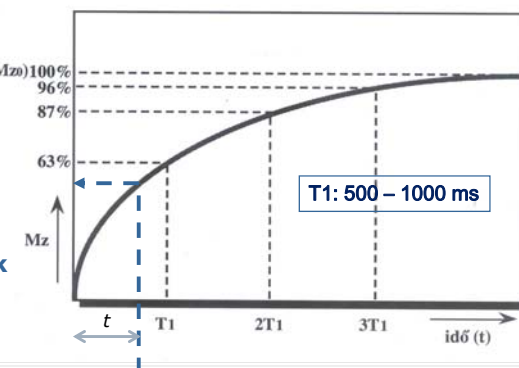
Milyen gyorsan sikerül ütközésekkel
leadni a ΔE energiát a környezetnek?

$$M_z = M_{z0} \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right)$$

Az energiaátadás feltétele,
hogy az átvevő molekula
vibrációs frekvenciája
rezonanciában legyen a
Larmor precesszióval

$$f_p \sim f_{mol} \quad (f_{viz} \gg f_p)$$

Nagy molekulák lassú
rezgései – **fehérjék, lipidek**
T1 kicsi



T1 rövid --- Mz(t) nagy --- fényes pixel --- zsírszövet világos

Különböző emberi szövetek spin-rács relaxációs
idői 100 MHz-nél

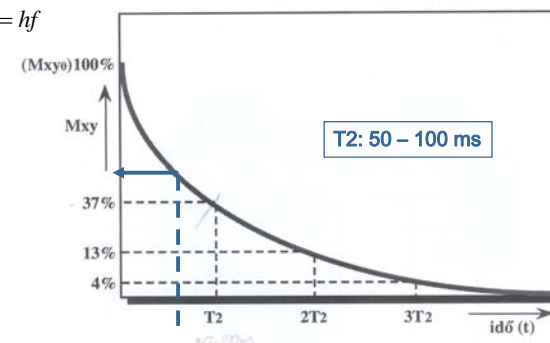
Szövet	T_1 (s)
bőr	0.62 ± 0.02
vállizom	1.02 ± 0.03
nyelőcső	0.80 ± 0.11
gyomor	0.77 ± 0.07
máj	0.57 ± 0.03
lég	0.70 ± 0.05
tüdő	0.79 ± 0.06
csont	0.55 ± 0.03
prosztata	0.80 ± 0.01
vese	0.86 ± 0.03
agy	1.00 ± 0.02

Mxy relaxációs ideje: spin-spin relaxációs idő - T2

A lokális mágneses terek
miatt a koordinált precesszió
elhangelődik

$$\Delta E = 2\mu B = hf$$

$$M_{xy} = M_{xy,0} e^{-\frac{t}{T_2}}$$



T2 értelmezése

$$M_{XY} = M_{XY,0} e^{-\frac{t}{T_2}}$$

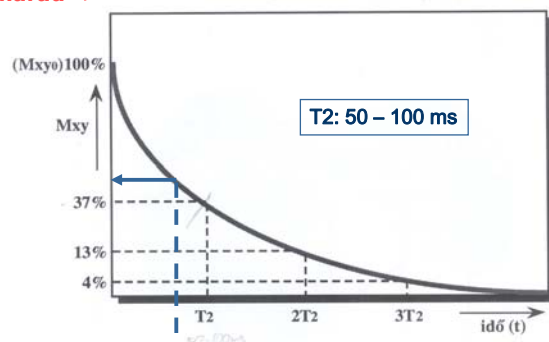
T2

Környezet: mágneses inhomogenitás

Nagy molekulák -> lassú mozgás

-> inhomogenitás fennmarad ->
gyors fázisvesztés ->

T2 rövid



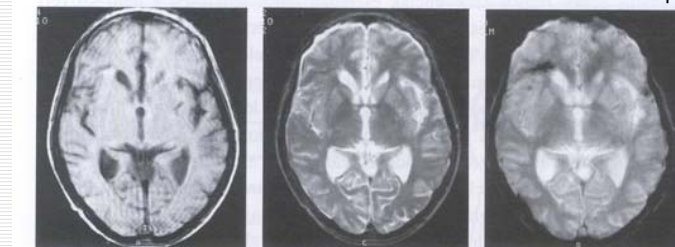
Nagy molekulák -> T2 rövid -> $M_{xy}(t)$ kicsi -> pixel sötét

Vizes közeg: inhomogenitások kiátlagolódnak ->
fázisvesztés lassú -> T2 nagy -> fényes pixel

A képképzésre használt paraméterek : ρ (protonsűrűség), T1 és T2

A T1 és a T2 szerinti fényesség-kódolás különböző
szöveti tulajdonságokat emel ki: pl zsírszövet ellentét

Nagy molekulák (pl. lipidek)
T1 rövid -- pixel világos
T2 rövid -- pixel sötét



T1 szerinti súlyozás
Világos: fehér állomány

T2 szerinti súlyozás
Világos: szürke állomány

5. A kiválasztott testszeleten belüli felbontás

1. A rezonancia állapot gerjesztési frekvenciája kiválaszt egy testszeletet

$$hf = 2\mu B(Z) \quad f \longrightarrow B \longrightarrow Z$$

2. Képelemek feloldása az X irányban

A relaxáció alatt **X irányban lineárisan változó gradiens tér**
bekapcsolása

precesszió (=> indukált feszültség) **frekvenciája** az X mentén változik

$$hf = 2\mu(B + B(X))$$

3. Képelemek feloldása az Y irányban

Y mentén lineárisan változó gradiens tér alkalmazása rövid ideig =>

Precesszió **fázisának** módosítása Y függvényében

Egy szeleten belül a pixelek kijelölése gradiens-terekkel

4. A vevőtekerccsel mért jel felbontása

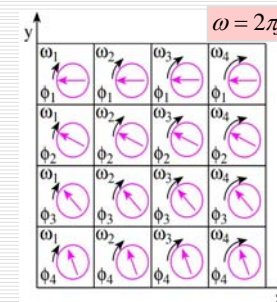
A mért indukált feszültség
sok frekvenciájú és fázisú jel
szuperpozíciójának eredménye

Az egyes f és ϕ komponensek előállítására

Fourier analízissel

$$\longleftrightarrow \rho_{i,j}, \tau_{1,i,j}, \tau_{2,i,j}$$

minden képelemre





Az MRI mint diagnosztikai módszer

- non-invasive módszer (de: kontrasztanyagok toxicitása?)
- Csont-szövet nem zavar: pl. gerincvelő vizsgálata ↔ UH, CT
- Felbontás: ~5 mm vastag szelet, 1.5x1.5 mm képelem – igen jó mint a CT, de a kontraszt élesebb
- 3D rekonstrukció lehetősége
- Lágyszövetek, elsősorban zsírszövetek – agyszövet
de széleskörű alkalmazás: nyak, mellkas, alhas (máj, lép, hasnyálmirigy, vese..) vázizomzat, ízületek

De: - a készülék és a mérés drága

- 3D képhez hosszú adatgyűjtési idő –
pszichológiai problémák

Biztonsági szempontok

erős mágneses tér, indukált áram melegítő hatása,
hangjelenségek, perifériális idegvégződés
stimulálása

gerjesztő tér teljesítménye és dB/dt limitek

kontraindikáció: terhesség első trimeszter
pacemaker
ferromágneses és fém implantok
(szembe került szilánkok)

Eddig a számonkérhető anyag.

Köszönöm a figyelmet!

A továbbiak olvasásra

Speciális MRI technikák – fejlődési irányok

1. Angiográfiai alkalmazások

A mért térfogatba a szeletre merőlegesen ki vagy be-áramló vér a sebességprofiltól és az áramlási sebességtől függően jelszegény vagy jelgazdag tartományhoz vezet

Artéria cerebri média területén
arterio-venosus malformáció
-fáziselemzés alapján



érszűkület

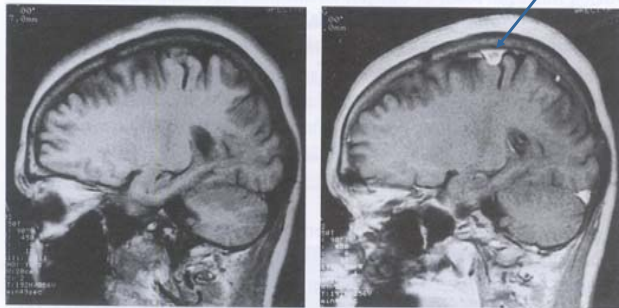
értágulat

Gd jelzés

Time of flight

2. Kontrasztanyagok alkalmazása: T1 és T2-kontraszt

T1 súlyozott kép meningeoma diagnosztizálásához
Gadolinium kontraszt kiemeli a daganat helyét: világos képlet



Paramágneses atomok alkalmazása: T1 rövidül a kóros szövetekben (tér irányába rendeződő momentumok hatására)
Gd, Mn, Ba – farmakonok → beáramlás, ahol a vér-agy gát átjárható (pl.tumor)

T2 típusu kontrasztanyagok

ferromágneses: ép szövetekben T2 csökken → T2 kép sötét
szuperparamágneses (Fe-oxid) nanorészecskék: T2-kép sötét
pl. máj: normál szövetek dúsítják, tumor nem

Víz: természetes kontrasztanyag

De: Gd jelző toxicitása → veseelégtelenség

3. Funkcionális MRI- fMRI

BOLD : Blood Oxygen Level Dependent signal

Ogawa, 1990

Alapja:

oxy hemoglobin : diamágneses, nincs mag mágneses momentuma
deoxy hemoglobin: paramágneses, mágneses momentuma van

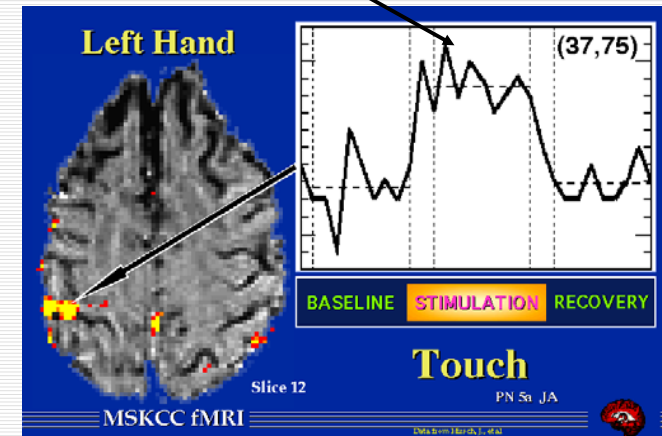
=> *Hb állapota endogén kontraszt-agens*

Alkalmazása agyi funkciók vizsgálatában:

visual cortex, motor cortex, beszéd

Neuron aktivitás ↑ véráramlás ↑ oxyHb ↑ T2 ↑ jelintenzitás ↑

Hemodinamikai válaszfüggvények – rövid mérési idő: 1-2 perc
alacsony felbontás, gyors szkennelés: 1/2-3 sec



fMRI – sebészeti területek és funkcionálisan fontos tartományok elkülönítése

