

MAGNETSKE REZONANCIJE I NJIHOVA PRIMJENA U ISTRAŽIVANJU PRIRODNIH I SINTETIČKIH TVARI

Boris Rakvin

Institut "Ruđer Bošković", pp 180 , 10002 Zagreb

UVOD

Magnetske rezonancije su spektroskopske metode koje se temelje na apsorpciji i emisiji elektromagnetskih valova pod utjecajem magnetskog polja. Magnetske rezonancije dijele se na dva osnovna tipa rezonancija koja su vezana uz apsorpciju elektromagnetskih valova od strane atomskih jezgri ili elektrona. Nuklearna magnetska rezonancija ili skraćeno NMR je spektroskopska metoda kod koje se najčešće apsorbiraju elektromagnetski valovi radiovalnih dužina u atomskom jezgrama uzorka koji se pritom nalazi u magnetskom polju magnetske indukcije od nekoliko T. S druge strane Elektronska spinska rezonancija, ESR, je spektroskopska metoda u kojoj elektroni apsorbiraju elektromagnetske valove valnih dužina u području od ~ 1 cm u polju magnetske indukcije od ~ 0.4 T. U zadnjih 40 godina te metode imaju veliku ulogu istraživanju u gotovo svim prirodnim znanostima fizici, kemiji, biologiji i geologiji. Međutim, pojavio se i znatan interes za metode magnetskih rezonancija i izvan znanstvenih specijalističkih laboratorija gdje su se te metode koristile. Taj interes vezan je uz otkriće da magnetske rezonancije mogu detektirati ne samo prisutnost nekih atoma i jezgri u nekom materijalu, nego i njihovu prostornu raspodjelu. To isto svojstvo uzdiže NMR kao idealnu dijagnostičku metodu u medicini jer se lako postiže slika presjeka bilo kojeg dijela ljudskog tijela, bez upotrebe štetnog ionizirajućeg rendgenskog zračenja.

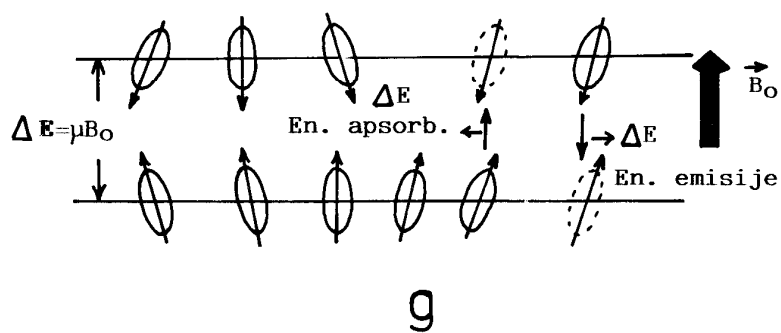
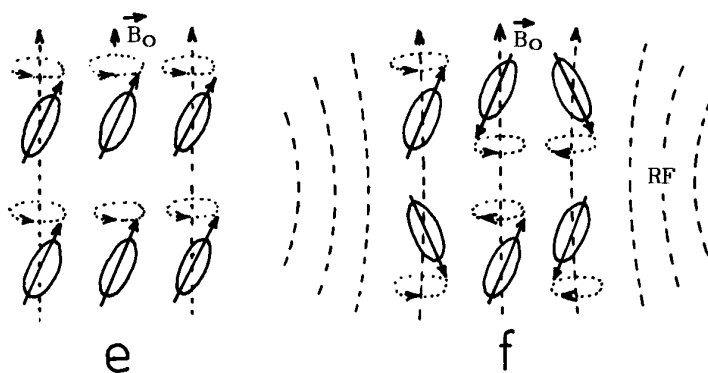
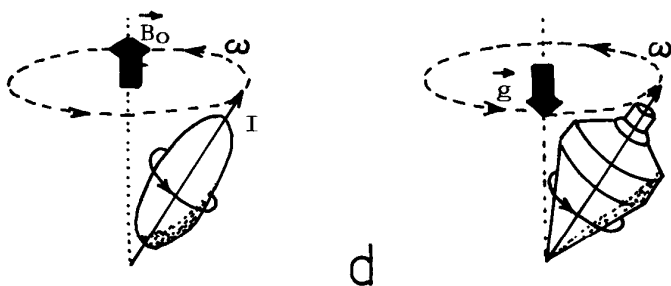
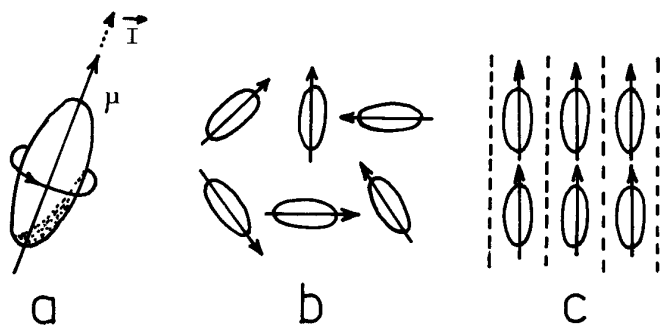
OSNOVE MAGNETSKIH REZONANCIJA

Još od 1920. god. poznato je da neke atomske jezgre, kao npr. vodikova jezgra posjeduju magnetski moment μ što znači da, slikovito uzevši, njihovo ponašanje možemo usporediti s ponašanjem magnetske igle, sl. 1a. U nekim materijalima jezgre su orijentirane potpuno nasumice sve dok nema vanjskog magnetskog polja sl. 1b. Ali, u prisustvu takvog polja sve će se jezgre orijentirati paralelno s njegovim smjerom sl. 1c., upravo onako kao se magnetska igla usmjerava u smjeru vanjskog magnetskog polja. Međutim, atomske jezgre koje posjeduju magnetski moment imaju osim toga i svojstvo da se vrte oko same sebe kao zvrkovi, pa se za njih kaže da posjeduju *spin* koji nije nula. Dakako, kad se te jezgre postave u magnetsko polje one proizvode precesijsko gibanje oko osi polja na isti način na koji se zvrk, čija je os nagnuta, vrti istodobno oko sebe samoga i oko okomice koja je os polja sile teže sl. 1d. Ova precesija je

karakterizirana vlastitom frekvencijom ω_0 koja je proporcionalna s magnetskim momentom jezgre i jačinom magnetskog polja.

f
 k
 f
 ε
 f
 f

ko polje
sti sl. 1e.
ezgri, i
smjeriti u
kvo



SLIKA 1.

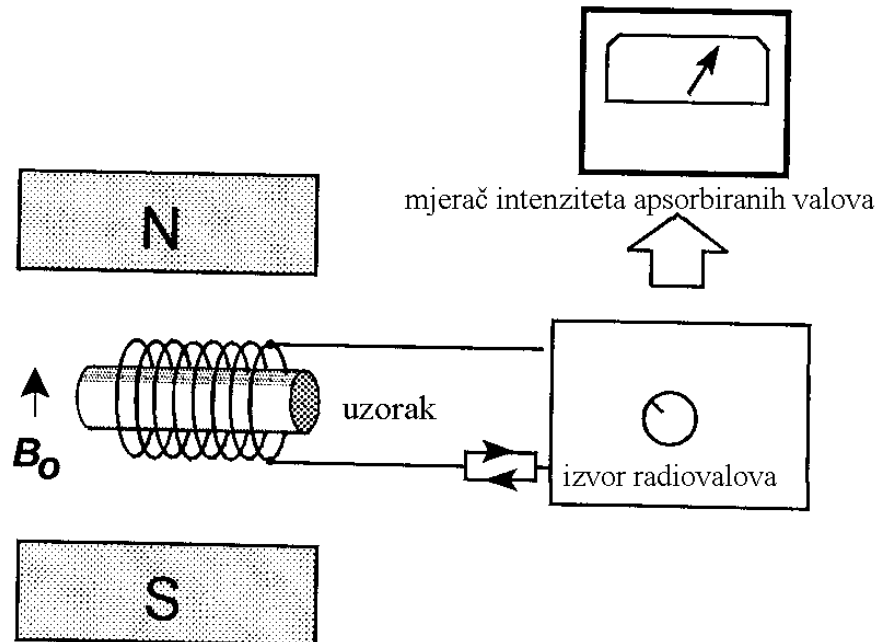
apsorpciju energije koju daje RF polje. Tu pojavu nazivamo *nuklearna magnetska rezonancija* sl. 1f. Pojavu elektronske spinske rezonancije moguće je objasniti na isti način s time da u ovom slučaju razmatramo magnetski moment elektrona umjesto magnetskog momenta jezgre. Budući je magnetski moment elektrona oko tisuću puta veći od magnetskog momenta protona za očekivati je da će ESR metoda biti za tisuću puta osjetljivija nego NMR metoda.

Kada se uzbudni RF val ukloni jezgre koje su se preorijentirale vratit će se u početni položaj, tj. njihov će se magnetski moment ponovo usmjeriti u smjeru magnetskog polja B_0 . Ovaj povratak u normalno stanje biti će popraćen slabom emisijom energije na frekvenciji koja je jednaka frekvenciji precesije sl. 1g. Ali, sva energija koju je sredstvo apsorbiralo pri pobuđivanju neće se vratiti odjednom, tj. sve jezgre neće se zajedno preorijentirati u početno stanje. Dakle, postoje određeni *procesi relaksacije*. S jedne strane, kada jezgra izvede skok, energiju koju pri tome emitira može odmah apsorbirati neka susjedna jezgra koja će preskočiti u protivnom smjeru. To je *spin-spin relaksacija* koju karakterizira vremenska konstanta T_2 . S druge strane, energiju koja se oslobađa pri povratku jezgre u normalno stanje može apsorbirati rešetka u kojoj je dotična jezgra nalazi vezana, što će izazvati pobudu te rešetke i uzrokovati zakašnjenje u emisiji energije. To je *spin-rešetka relaksacija* koju karakterizira vremenska konstanta T_1 . Općenito je vrijeme spin-rešetke T_1 mnogo dulje od spin-spin relaksacijskog vremena T_2 . Ta vremena su mnogo kraća u krutinama nego u tekućinama, a osim toga spin-rešetka relaksacijsko vrijeme jako ovisi o tome kako je pobuđena jezgra vezana na ostatak rešetke odnosno na susjedne molekule. Iz ovoga se dađe naslutiti da će mjereni parametri T_1 i T_2 u NMR jednako kao i u ESR metodi odražavati važne karakteristike pojedinog mjenenog uzorka.

Razmatrajući važne povijesne činjenice koje su pridonijele razvoju magnetskih rezonancija sigurno se mora na prvom mjestu spomenuti otkriće vezano uz cijepanje spektralnih linija natrija u prisustvu magnetskog polja koje je otkrio holandski fizičar P. Zeeman 1896. god. a koji je i dobitnik Nobelove nagrade 1902 za rad na tim eksperimentima. Mogućnost postojanja magnetskih rezonancija razmatrao je također holandski fizičar C. J. Gorter 1936. god. no njegovi eksperimentalni rezultati nisu mogli potvrditi postojanje nuklearnog spina a niti detektirati rezonancijski efekt. U međuvremenu holandski fizičar S. A. Goudsmit otkrio je spin elektrona 1926. god. prilikom razmatranja spektralnih linija vodika. Prvi uspješni ESR eksperiment izveo je ruski fizičar E. K. Zavoisky 1944. god. koji ga je opisao u svom doktorskom radu.

Eksperimentalne temelje NMR spektroskopiji postavili su F. Bloch i E. M. Purcell i za to su dobili Nobelovu nagradu 1952. god. Da bi se snimio NMR spektar potrebno je uzorak staviti u relativno jako homogeno magnetsko polje. Zatim se dovodi RF polje okomito na magnetsko polje. Iz prethodnog razmatranja slijedi da jednostavna matematička relacija povezuje rezonantnu frekvenciju ω_0 , koja se često naziva i Larmorova frekvencija, s vrijednosti magnetskog polja B_0 , $\omega_0 = \gamma B_0$. Konstanta γ u ovoj relaciji poznata je pod nazivom žiromagnetski omjer. One je proporcionalna magnetskom momentu jezgre čiji je spin različit od nule. Tako npr. za jezgru vodika (proton) u magnetskom polju

magnetske indukcije 1 T rezonantna frekvencija iznosi 42,57 MHz, za jezgru izotopa fosfora ^{31}P u istom polju iznosi 17,42 MHz, a za jezgru ^{23}Na , 11,26 MHz. Ako odaberemo neku stalnu frekvenciju RF polja i lagano mijenjamo vrijednost magnetskog polja u blizini rezonancije, u trenutku kada polje bude jednako $B_0 = \omega_0/\gamma$, nastupajuća rezonancija inducirati će signal u detekcijskoj zavojnici u kojoj je smješten uzorak sl.2.



SLIKA 2.

Inducirani signal nastaje uslijed promjene impedancije zavojnice a koja je uzrokovana promjenom ukupne magnetizacije uzorka. Koristeći Blochove jednačbe ukupna promjena magnetizacije se dađe izraziti preko susceptibilnosti uzorka, χ , bezdimenzionalne veličine proporcionalne magnetizaciji. Općenito je zgodno promatrati ukupni induktivitet neke zavojnice (1)

$$Z = R + i(\omega L - 1/\omega C) \quad (1)$$

kao doprinos imaginarne i realne komponente kapacitativnog induktivnog i realnog otpora. Na sličan način možemo opisati i impedanciju zavojnice s uzorkom u okolini rezonancije (2). U tom izrazu mogu se uočiti imaginarna komponenta susceptibilnosti, χ'' , (2) koja opisuje apsorpciju RF polja te realna

komponenta, χ^I , koja opisuje disperziju RF polja kroz uzorak (2). Promatrana suceptibilnost uzorka u okolini rezonancije opisuje oblik linije signala u funkciji promjene frekvencije (ili magnetskog polja) u ovisnosti od

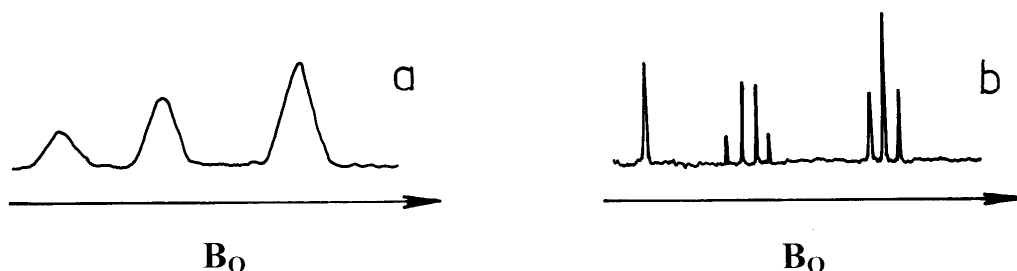
$$Z_0 = R(1 + 4\pi\eta Q\chi^{II}) + i4\pi L_0\omega\eta\chi^I : \omega = \omega_0$$

$$\chi^I = \frac{1}{2} \chi_0 \omega_0 T_2 \frac{T_2(\omega_0 - \omega)}{1 + T_2^2(\omega_0 - \omega)^2 + \gamma^2 B_1^2 T_1 T_2}$$

$$\chi^{II} = \frac{1}{2} \chi_0 \omega_0 T_2 \frac{1}{1 + T_2^2(\omega_0 - \omega)^2 + \gamma^2 B_1^2 T_1 T_2} \quad (2)$$

parametara T_1 i T_2 , koji karakteriziraju pojedinačni uzorak.

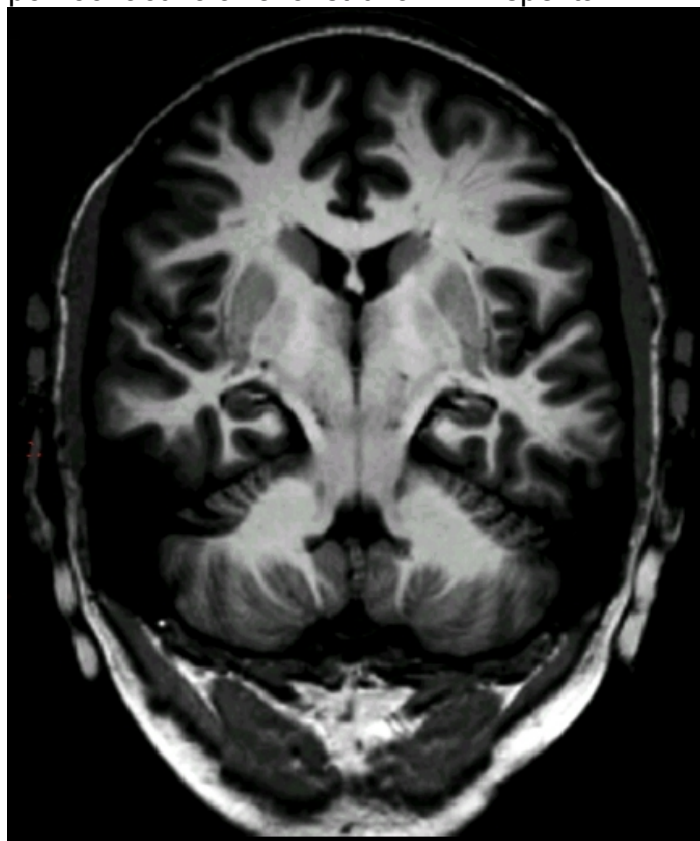
Signal se zatim preko elektroničkih pojačala pojačava i putem pisača ispisuje se spektar. Na spektru se promjena magnetskog polja na x-osi a intenzitet apsorpcijskog spektra na y-osi sl.3. Iz ovako dobivenih spektara može se odrediti nuklearni magnetski moment neke jezgre, odnosno u nepoznatom uzorku mogu se detektirati atomske jezgre koje posjeduju spin različit od nule. Također se može očekivati da će iste atomske jezgre u različitim sredinama imati NMR signal na različitim vrijednostima vanjskog magnetskog polja B zbog doprinosa lokalnih magnetskih polja koja nastaju uslijed utjecaja polja susjednih atomskih jezgri i elektronskog omotača promatrane jezgre. Upravo ovo svojstvo omogućilo je da NMR spektroskopija postane i jedna od neizbježnih spektroskopskih metoda u analizi vrlo složenih kemijskih i bioloških važnih molekulskih struktura. Na primjeru vrlo jednostavne molekule etilnog alkohola $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ razmotrit ćemo na koji način se struktura molekule odražava u samom NMR spektru. NMR spektar vodikovih jezgri kod etilnog alkohola jasno razlučuje tri linije čiji se relativni intenziteti odnose kao 1:2:3 sl. 3a. Budući da je apsorpcijski spektar jednak ukupnom broju jezgara koje sudjeluju u rezonanciji očito je da će najintenzivnija linija u ukupnom spektru dolaziti od vodikovih jezgri vezanih u CH_3 grupi, srednja od atoma vezanih u CH_2 grupi, i najmanja od vodikovih atoma vezanih u OH grupi. S druge strane, međusobno razdvajanje spektralnih linija posljedica je različitih lokalnih magnetskih polja koja nisu ista u okolini svake grupe atoma. Taj tip lokalnih polja potječe od kemijske okoline veze odnosno od elektronskog oblaka koji zasjenjuje jezgre, a ovisi i o jačini vanjskog magnetskog polja B_0 . Na sl. 3b. prikazan je NMR spektar istog spoja, snimljen pod nešto izmijenjenim uvjetima snimanja, i može se uočiti dodatno razdvajanje linija unutar svake



SLIKA 3.

široke linije. Ta razdvajanja linija potječu od lokalnih magnetskih polja koje stvaraju susjedne magnetske jezgre.

Takav tip spektra danas se dobiva pomoću NMR spektrometra koji uz pomoć složenih elektroničkih uređaja koriste razne serije dobro definiranih pulseva RF polja pomoću kojih se lako mogu izmjeriti relaksacijska vremena T_1 i T_2 i zatim se uz pomoć računala rekonstruira NMR spektar.



P.C. Lauterbur je 1973. god. koristeći se ovim tipom NMR spektrometra uz dodatnu modifikaciju, uvođenjem još jednog dodatnog magnetskog polja znatno slabijeg od B_0 ali promjenljivog po intenzitetu i smjeru, izmjerio prostornu raspodjelu koncentracije vodikovih jezgri unutar uzorka i na taj način dobio prvu

NMR sliku. U ovom prvom pokušaju rekonstruirana slika je bila samo slika presjeka kroz dvije kapilarne cjevčice različitih promjera, a koje su bile ispunjene vodom. Dakle, veliki doprinos ovog eksperimenta je u tom što, ne samo da se detektiraju vodikove jezgre što se nalaze u vodi u kapilarama, nego se istovremeno mjeri i njihova relativna koncentracija u ovisnosti o položaju unutar mjernog uzorka. Poznato je da voda unutar ljudskog organizma zauzima vrlo veliki dio volumena pa prema tome postoji i vrlo velika koncentracija vodikovih jezgri unutar tijela. Ako tome pribrojimo i vodikove jezgre koje su ugrađene u druga tkiva, ta koncentracija se povećava i pogodna je za dobru detekciju NMR signala i slike. Ove znanstvena opažanja dala su poticaj velikom broju znanstvenika da bi se već 1980. god. konstruirao prvi NMR spektrometar pomoću kojega se je mogla snimiti slika presjeka bilo kojeg dijela ljudskog tijela. U takvom instrumentu pacijent je smješten unutar velikog magneta i "uronjen" u magnetsko polje magnetske

SLIKA 4.

indukcije od 0.3-1 T. Dobivene slike potpuno su nalik slikama koje daju najmoderniji rendgenski aparati. Ali, kako smo vidjeli, njihovo porijeklo se bitno razlikuje.

NMR nam nudi veliku primjenu u staranju raznih slika presjeka različitih tijela ali momentalno najveću primjenu je našao u medicinskoj dijagnostici i to iz više razloga. Upotrijebljeno radiovalno zračenje ima znatno manju energiju od uobičajenog rendgenskog zračenja koje može oštetiti i pojedine vitalne molekule u živom organizmu.

Tipična slika presjeka ljudske glave snimana NMR metodom prikazana je na sl. 4. Osim toga što NMR slike odražavaju dobar anatomski presjek kroz ljudsko tijelo, jednako dobro kao i rendgenske zrake, one mogu bolje istaknuti razliku između bolesnog i zdravog tkiva. Tako je opaženo još 1971. god. da zdravo tkivo i ono oboljelo tumorom daju različite NMR spektre odnosno različita relaksacijska vremena T_1 i T_2 . Ova razlika uzrokovana je različitim sadržajem vode i dinamičkim svojstvima vode vezane uz takva tkiva.

Najveći potencijal ove metode možda i nije još u potpunosti iskorišten. Na sličan način kao i preko jezgre vodika moguće je dobiti slike presjeka i preko drugih nuklearnih jezgri koje su prisutne u organizmu. Prije svega ovdje se misli na jezgru fosfora ^{31}P koja je ugrađena u energetske bogate molekule adenosin trifosfata, a upravo ova molekula u najvećoj mjeri sudjeluje pri prenošenju energije unutar živog organizma. Na taj bi se način lako moglo lokalizirati zdravi odnosno bolesni dio ljudskog tijela.

ESR metodom, koja detektira signal nesparenih elektrona, također možemo detektirati slike presjeka s različitim koncentracijama nesparenih elektrona. No koncentracija čestica i molekulskih struktura koje sadrže nesparene elektrone su jako kemijski aktivne te je njihova koncentracija u živim organizmima mala i nije pogodna za dijagnostičke svrhe kao NMR metoda. S druge strane, ako je prilikom nesretnog slučaja neki živi organizam bio izložen ionizacijskom zračenju reaktivne čestice koje sadrže nesparene elektrone mogu se zadržati u krutim dijelovima organizma (zubi, nokti, kosa) i onda uz pomoć ESR metode može se rekonstruirati doza primljenog zračenja.

Svakako treba naglasiti da primjena ovih metoda u užim i specijalističkim primjenama je mnogobrojna i često zahtjeva nešto šira znanja iz pojedinih specijalističkih područja primjene da bi se uspješno mogla izložiti. U navedenim primjerima mogućnosti primjene metode magnetskih rezonancija istaknute su samo one primjene koje su najbliže širokom broju potencijalnih korisnika.