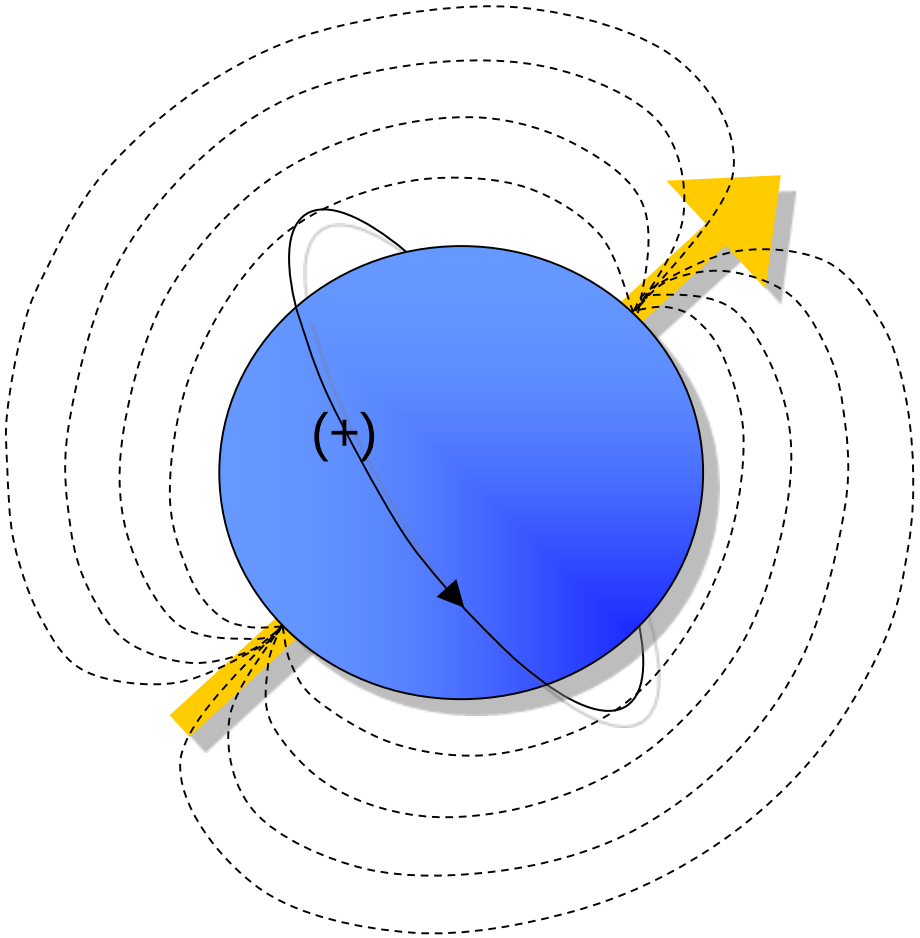
Тема: Метод ядерного магнітного резонансу

План

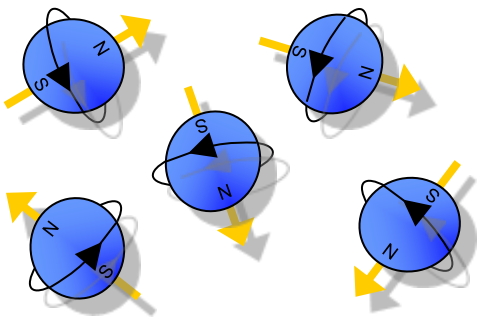
1. Теоретичні засади ^{1}H-ЯМР
2. ЯМР-томографія
3. ЯМР-спектроскопія
4. ^{23}Na-ЯМР
5. ^{31}P-, ^{13}C-…, але не ^{40}Ca-ЯМР ☹
6. Використання ЯМР у дослідженнях проблем раку

Protons Have Their Own Magnetic Fields

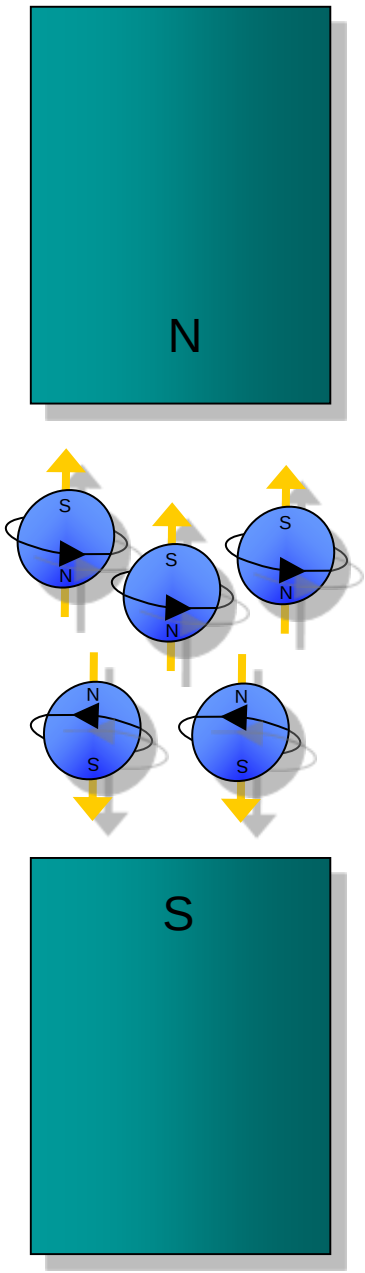


Protons, or spins, posses a positive charge and are constantly turning around an axis. A moving electrical charge is an electric current, which is accompanied by a magnetic field.

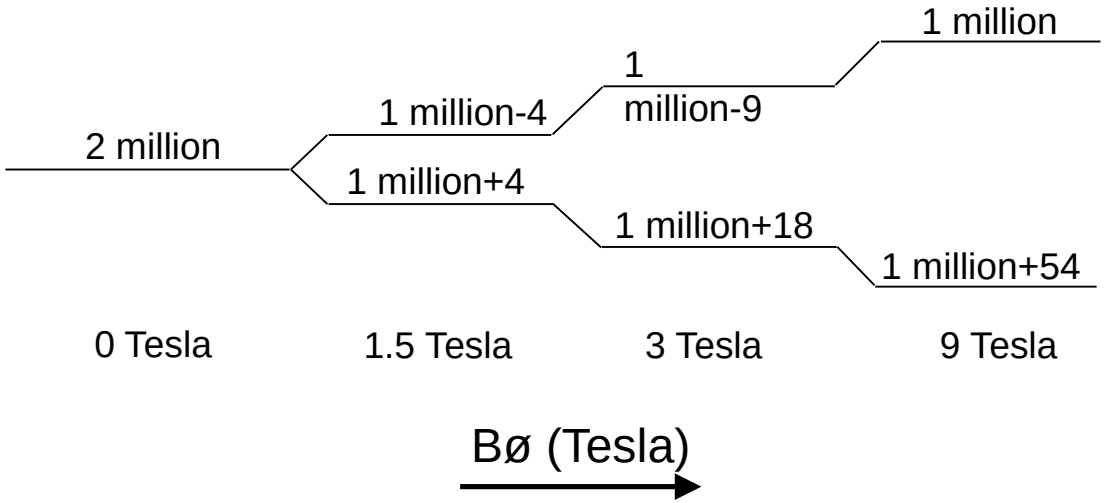
They Align With An External Magnetic Field



Spinning protons act like magnets



A slight excess number of protons align parallel with the external magnetic field. The other protons align anti-parallel to it.



Boltzmann's equation:

$$\frac{n_i}{n_j} = e^{\frac{-(E_i - E_j)}{kT}}$$

Boltzmann's equation can be used to calculate the ratio of the particles in one energy state to that of another.

K= 1.38066 x 10^{23}: Boltzmann's constant

n_i and n_j = the numbers of particles in energy levels one & two

(c) Babsky

Larmor Equation

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

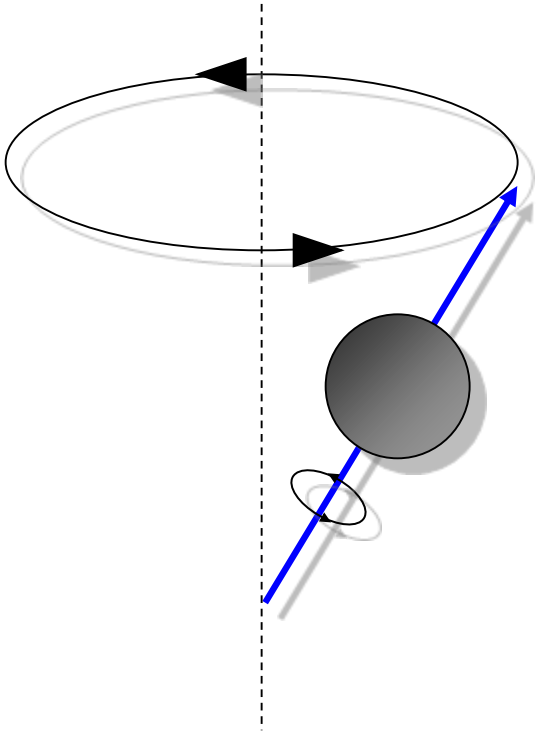
ω_0 = precession frequency (in Hz or MHz)

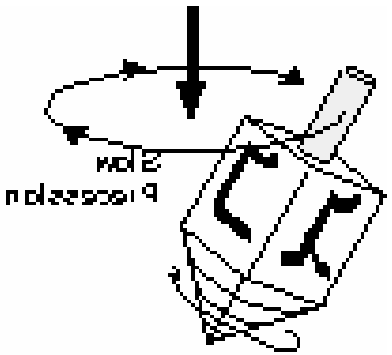
B_0 = strength of external magnetic field (in Tesla, T)

γ = gyromagnetic ratio (42,5 MHz/T for protons)

* Higher magnetic field = faster precession

When Is A Proton Just Like a Dreidle?

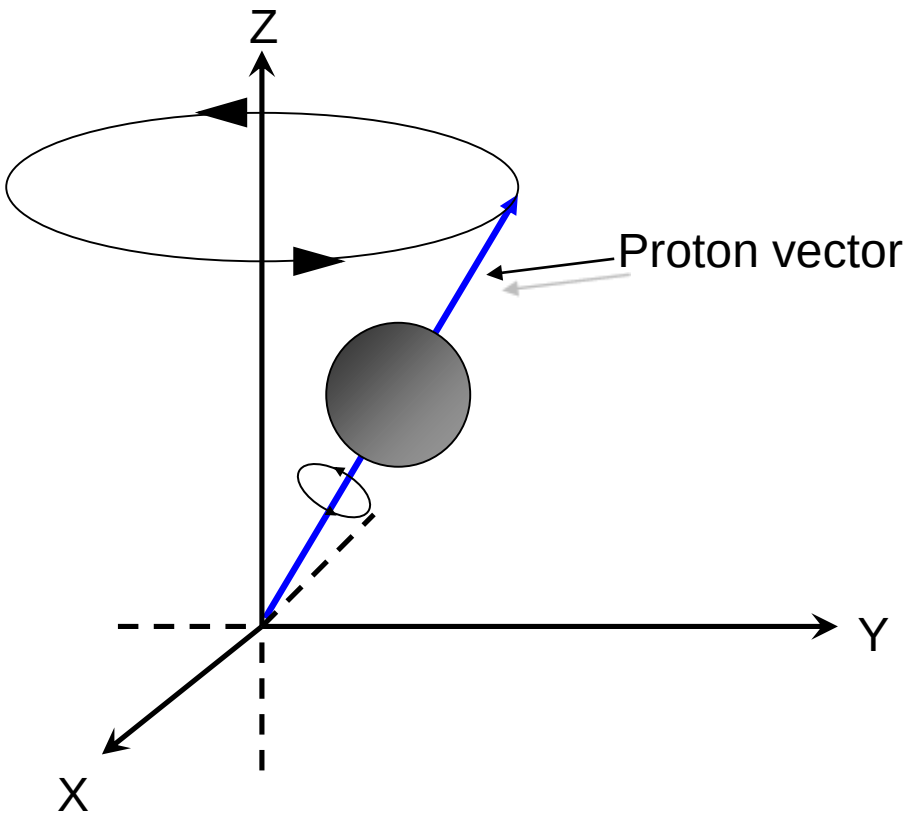


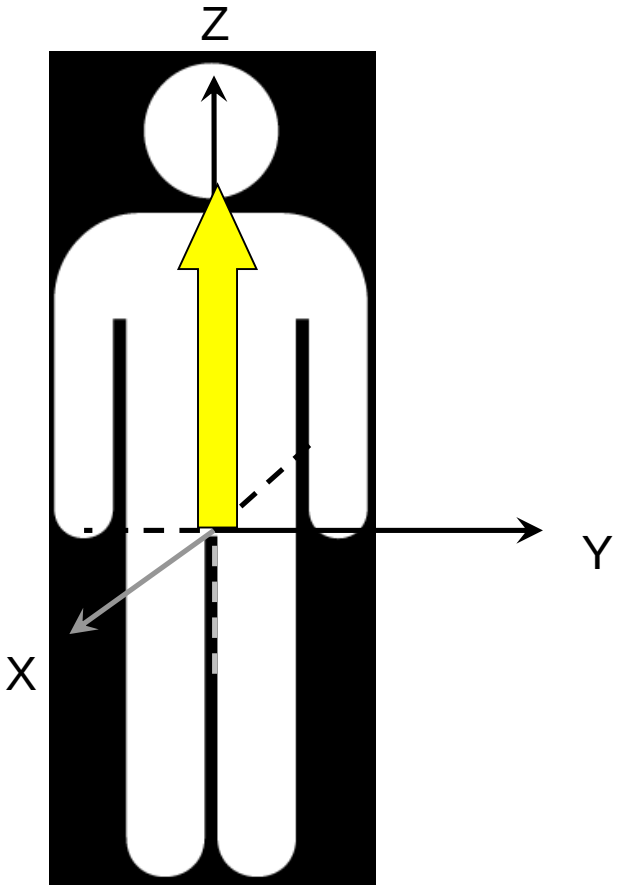


www.simplyphysics.com

Spinning protons wobble or <u>precess</u>. This precession is directly proportional to the magnetic field strength. The stronger the magnetic field, the faster the protons precess.

The Coordinate System

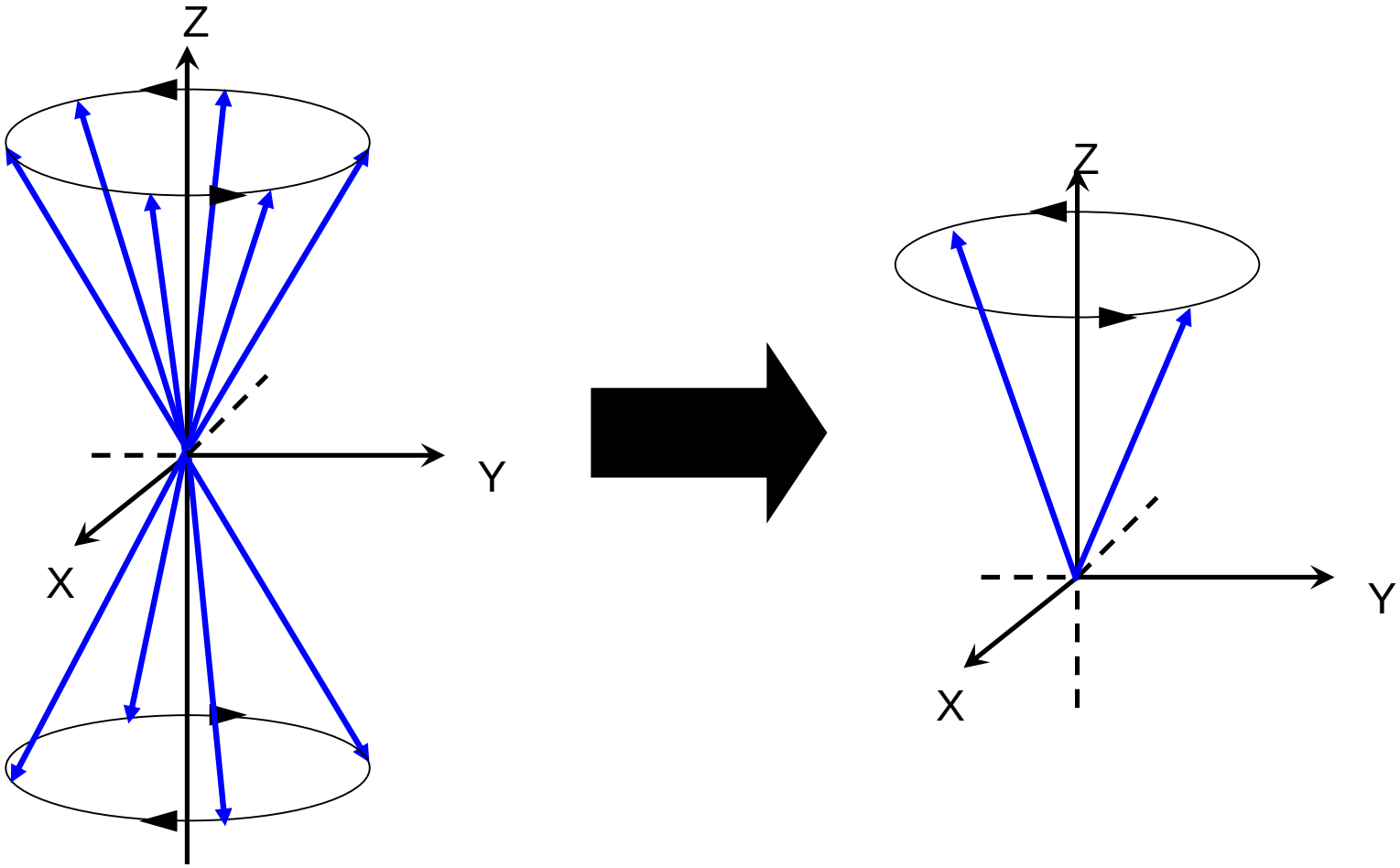




Z is the direction of the magnetic field, B_0

A vector represents both direction and magnitude (magnetic force)

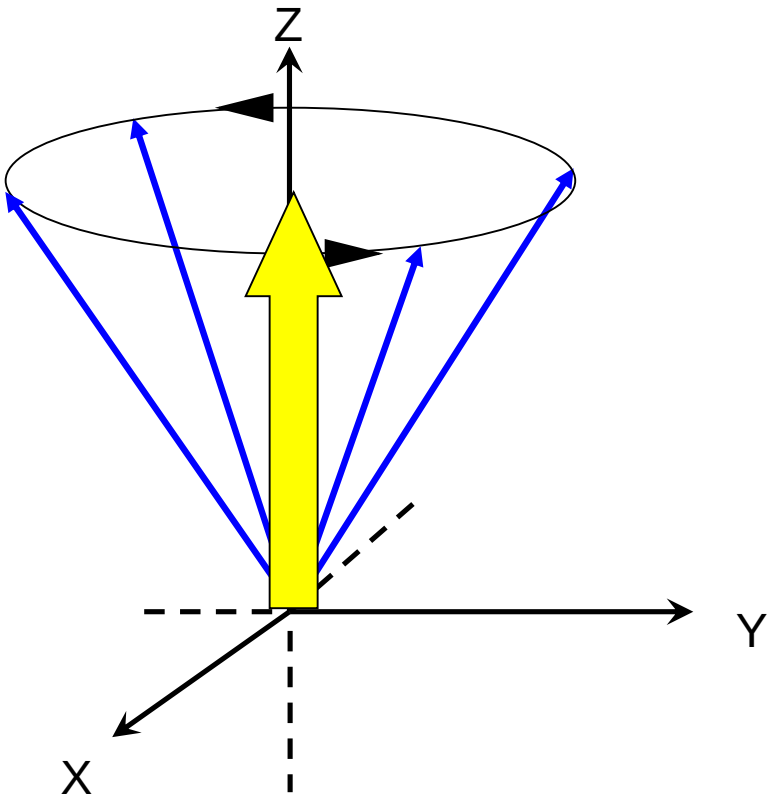
Opposing protons cancel each other out



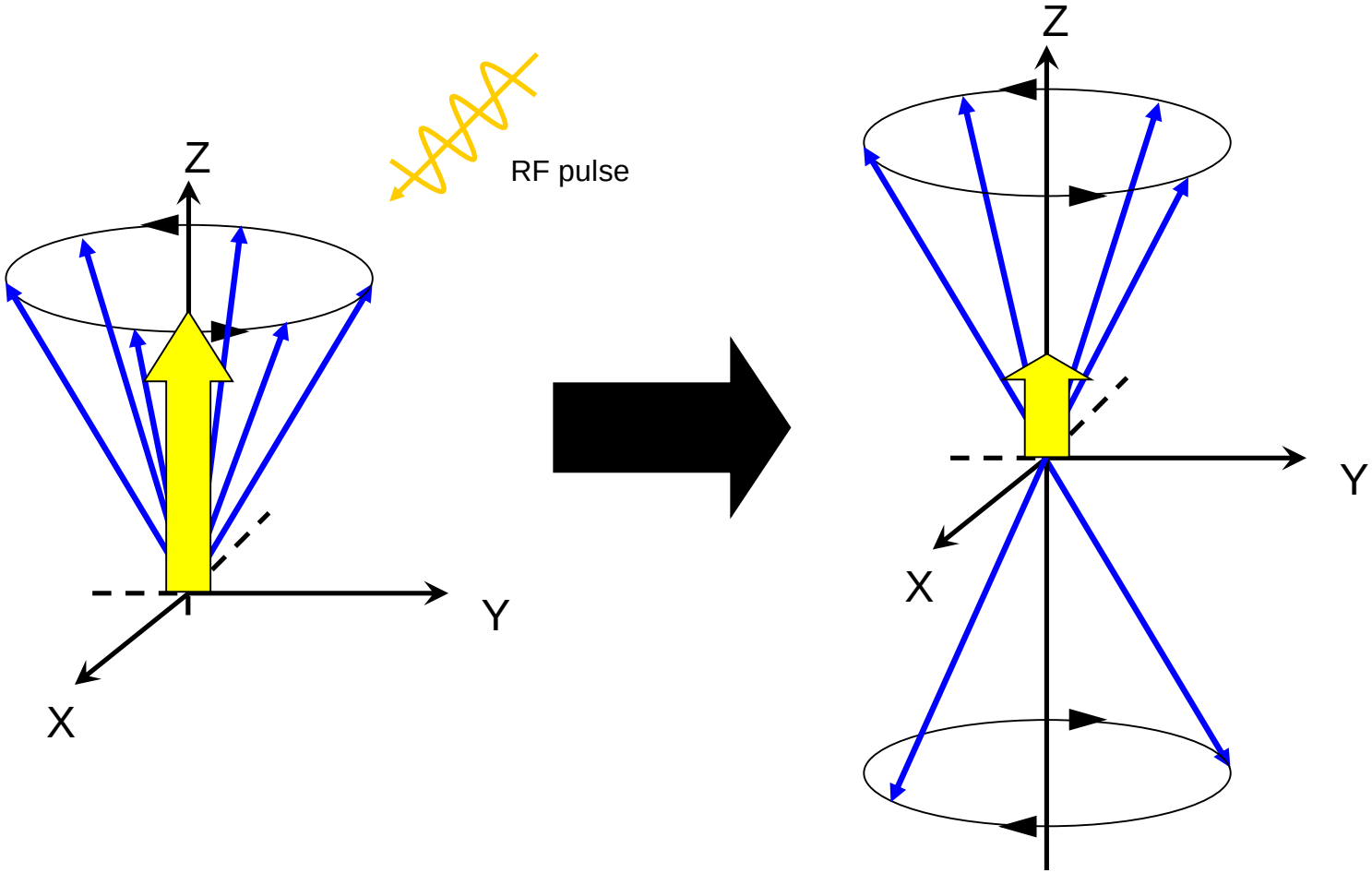
Because more protons align with the magnetic field than against it, there is a net magnetic force in the direction of the magnetic field called <u>longitudinal magnetization</u>

Longitudinal magnetization cannot be measured directly because it is in the same direction as the external magnetic field.

In order to measure magnetization, a new magnetization <u>transversal</u> to the external magnetic field must be introduced.



The RF pulse causes some protons to go to a higher energy state.



As a result of the new anti-parallel protons canceling out the charge of other parallel protons, the longitudinal magnetization decreases.

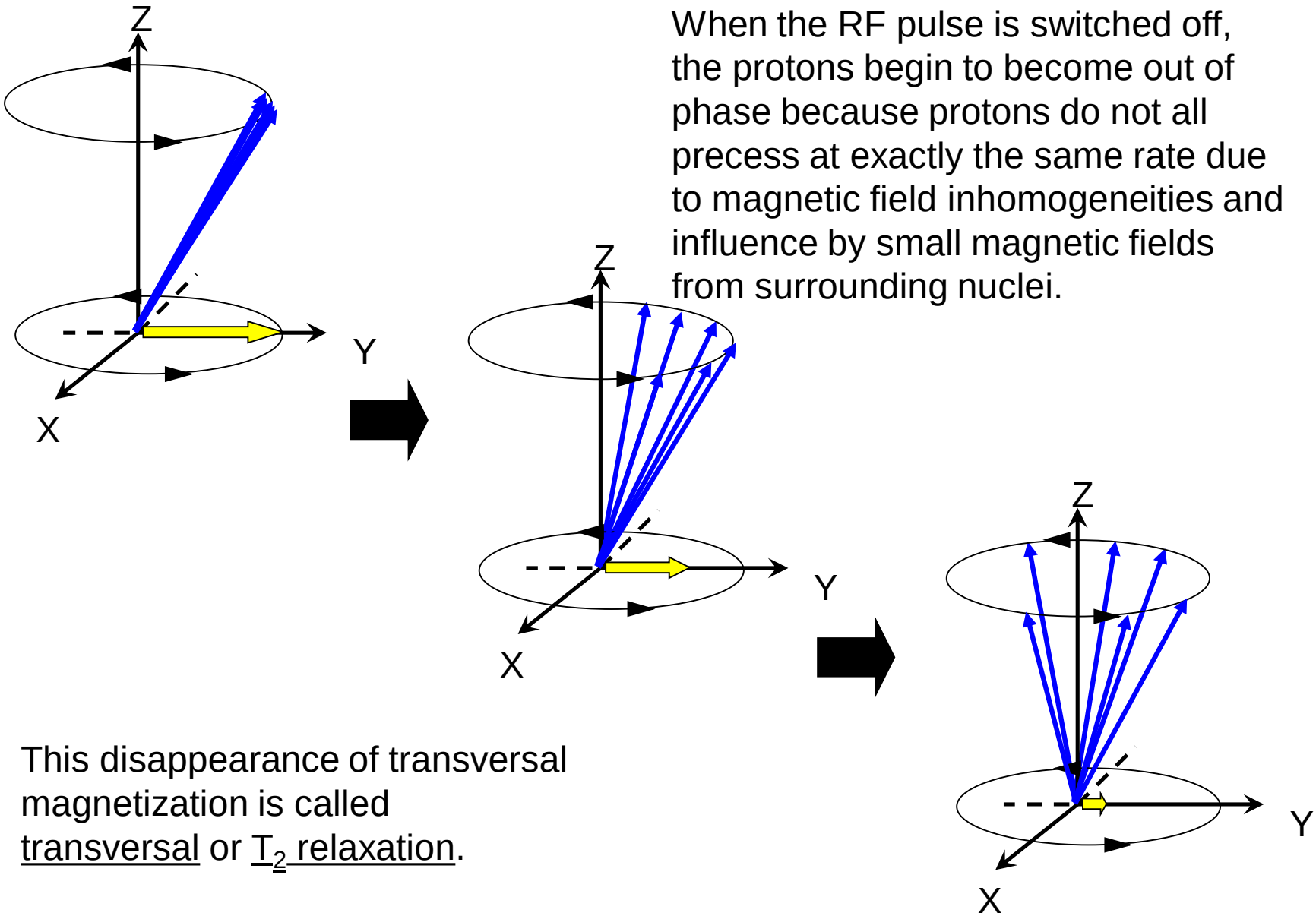
A radio frequency (RF) pulse is used to disturb the protons.

This RF pulse must have the same frequency as the protons' precession frequency (resonance frequency).

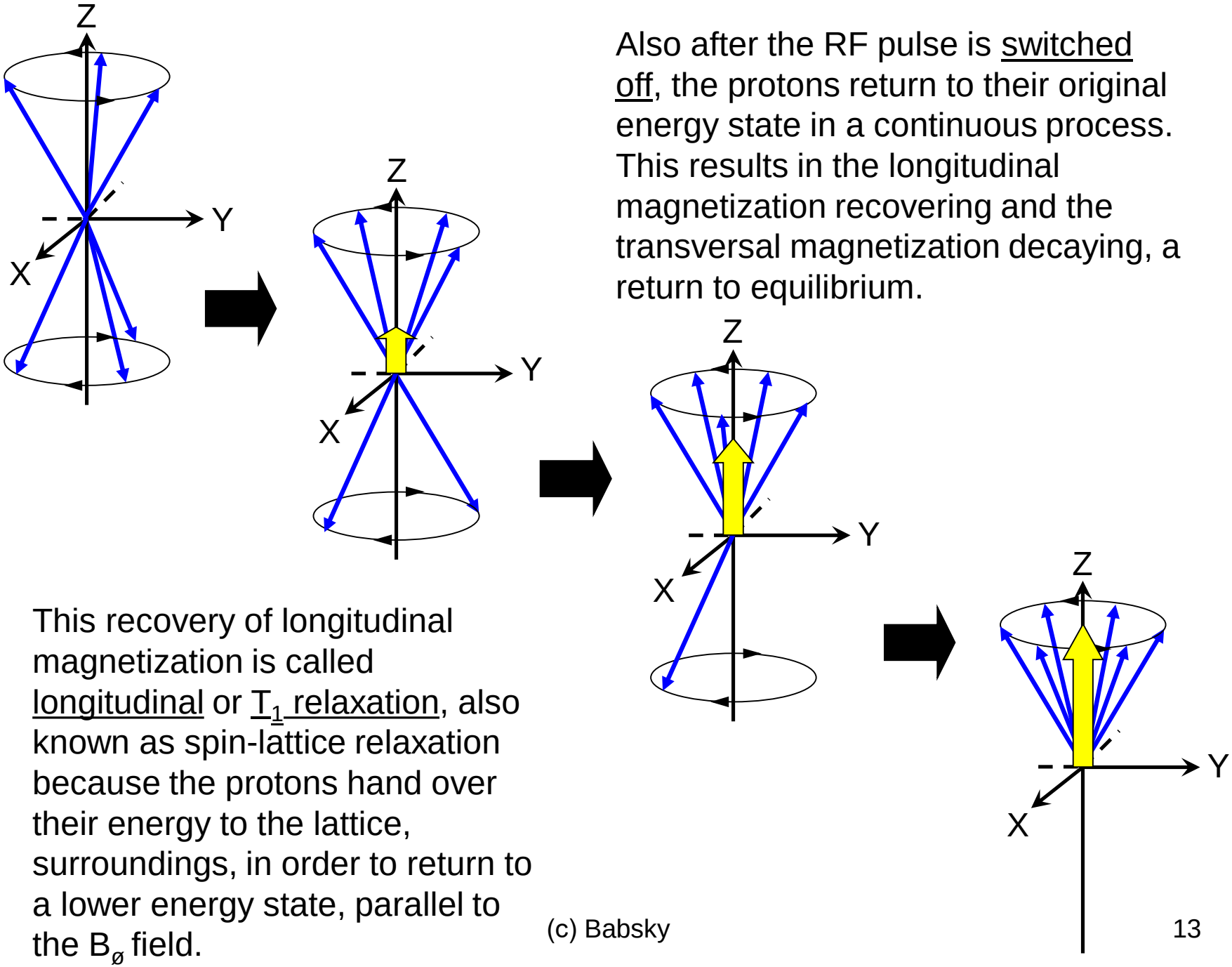
Energy exchange is easier when both are moving at the same frequency (speed).

When protons pick up energy from an RF pulse of the same frequency, this is called resonance.

When the RF pulse is switched off, the protons begin to become out of phase because protons do not all precess at exactly the same rate due to magnetic field inhomogeneities and influence by small magnetic fields from surrounding nuclei.



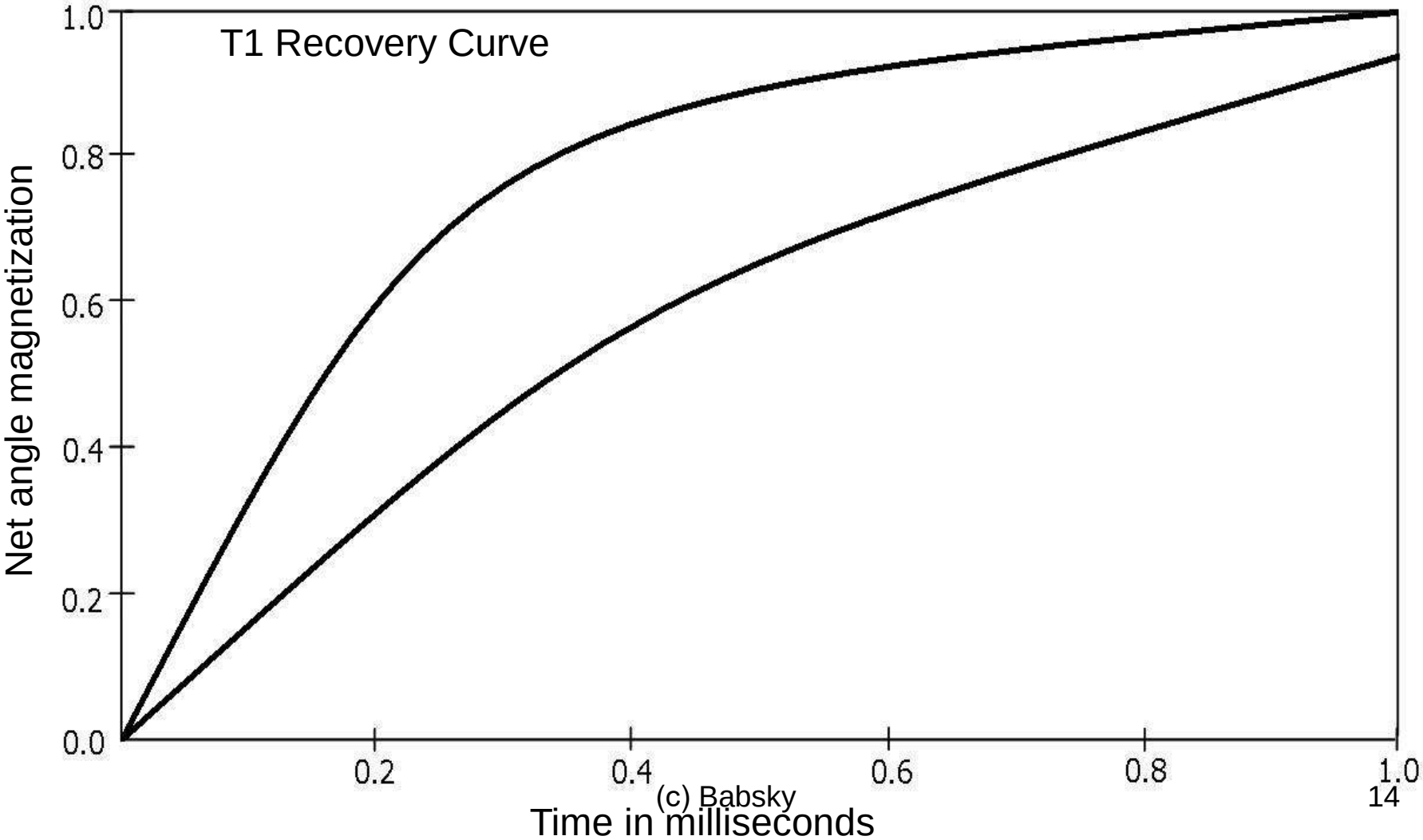
This disappearance of transversal magnetization is called <u>transversal</u> or <u>T_2 relaxation</u>.



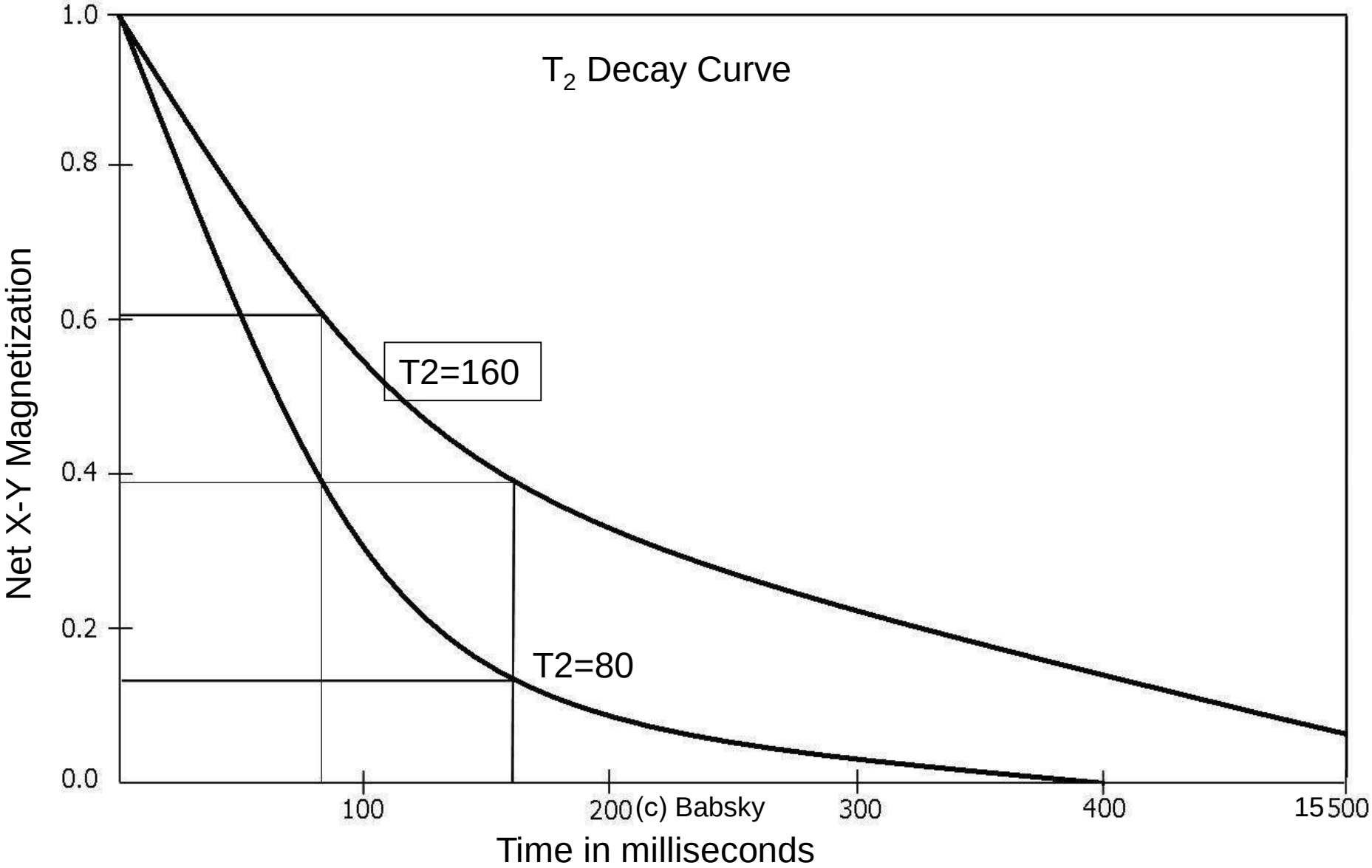
Also after the RF pulse is <u>switched off</u>, the protons return to their original energy state in a continuous process. This results in the longitudinal magnetization recovering and the transversal magnetization decaying, a return to equilibrium.

This recovery of longitudinal magnetization is called <u>longitudinal</u> or <u>T_1 relaxation</u>, also known as spin-lattice relaxation because the protons hand over their energy to the lattice, surroundings, in order to return to a lower energy state, parallel to the $B_{ø}$ field.

T_1 is described as the time it takes 63% of the original longitudinal magnetization to recover. It is mathematically described by an exponential curve. T1 is about 300-2000 milliseconds long. T1 values are usually longer at higher field strengths.



T_2 is described as the time it takes the transversal magnetization to decay to 37% of its original intensity. It too is mathematically represented as a exponential curve. T2 is about 30-150 milliseconds long



(c) Babsky

What Influences T_1

- When the lattice consists of pure liquid/water, it is difficult for the protons to get rid of their energy because the small water molecules move too rapidly. As a result, T_1 takes a long time.

- When the lattice consists of medium-size molecules (fat) that move, and thus have fluctuating magnetic fields near the Larmor Frequency of the precessing protons, energy can be transferred easier so T_1 is short.

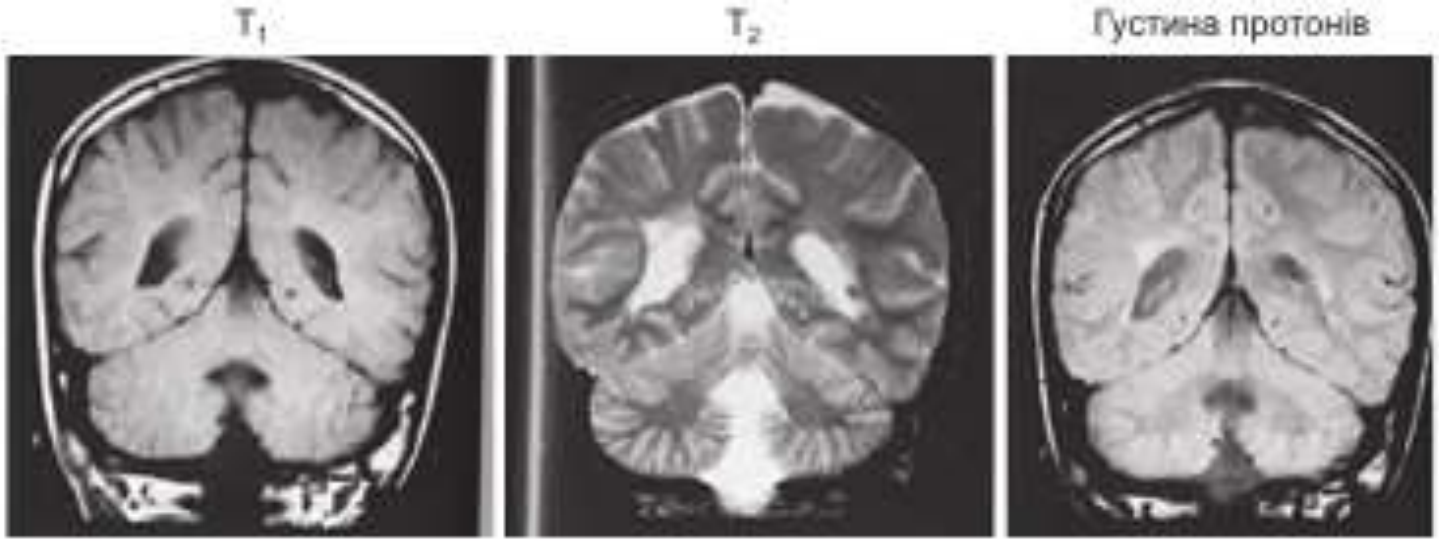
What Influences T_2

- Water molecules have local magnetic fields that fluctuate fast because the molecules move around a lot. So, the fields average each other out, decreasing local magnetic field inhomogeneities, causing T_2 to be long because the protons take longer to dephase since their frequencies are not that different from one another.

- With substances that contain larger molecules, the local magnetic field is more varied because the molecules do not move around as fast. T2 is shorter (the protons dephase faster) as a result of these larger differences in the local magnetic field.

[Sigal, 1988; Shild, 1990; McRobbie et al., 2007].

Три типи ^{1}H-зображень мозку людини у відповідності із T_1- і T_2-типом релаксації ЯМР-сигналу та густиною протонів



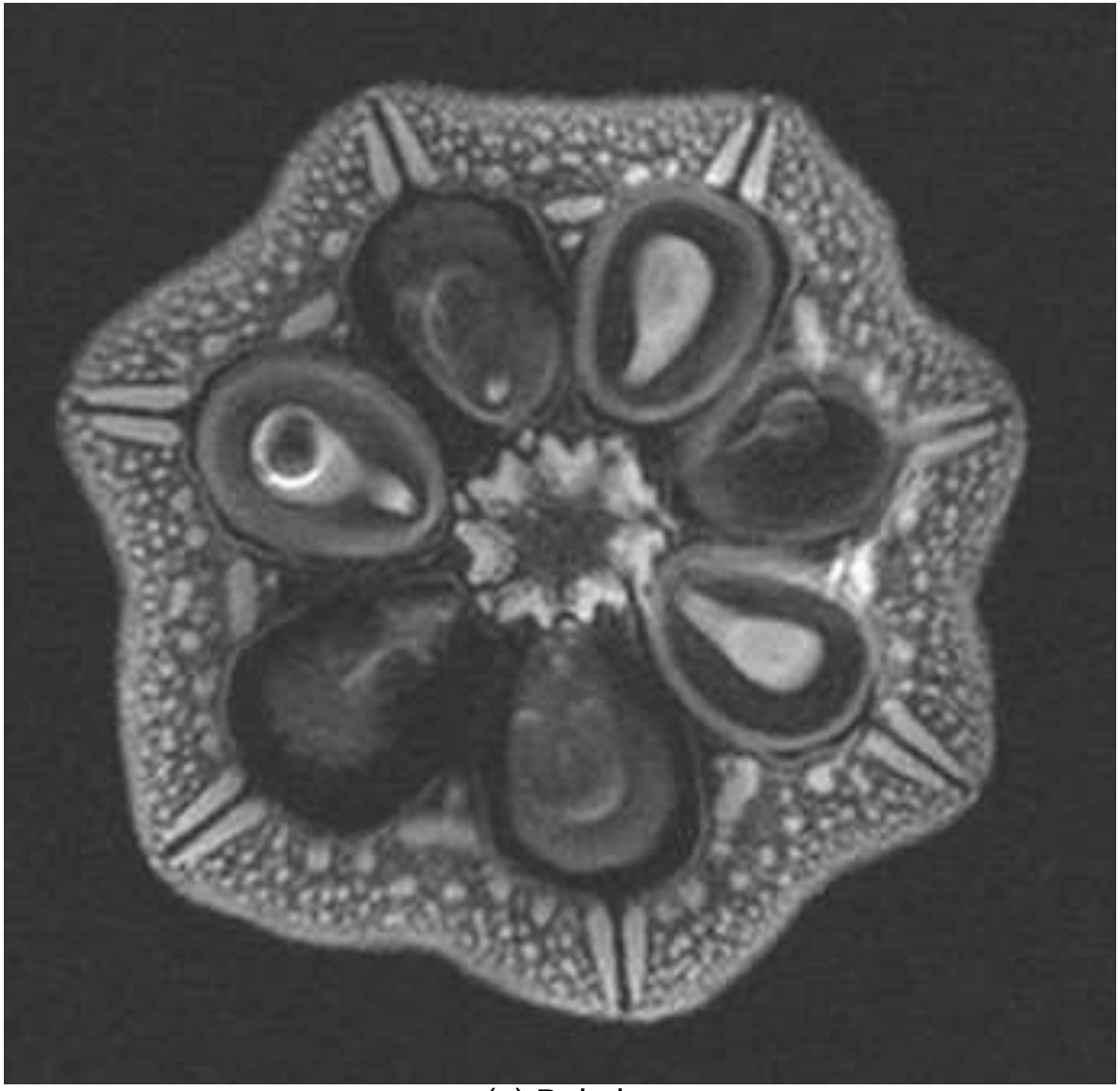
$$S(k) = \int \quad drp(r)\, exp(ikr)\,,$$

Трансформації реального простору Жозефа Фур'є (1750):

$$k = \int_0^r \gamma \frac{\partial G(t')^\circ}{\partial t'}$$

k і r можуть бути одно-, дво- або тривимірними. Густина ρ(r) характеризує зображення у реальному просторі, а S(k) – у k-просторі. G(t) – це зовнішнє градієнтне магнітне поле, що залежить від часу; γ – гіромагнітне співвідношення постійне для даного ядерного спіну; t – час. Двовимірне зображення k-простору складається із багатьох одновимірних сигналів FID у вигляді дифракційної картини досліджуваного об'єкта.

Okra ^{1}H MRI transaxial image



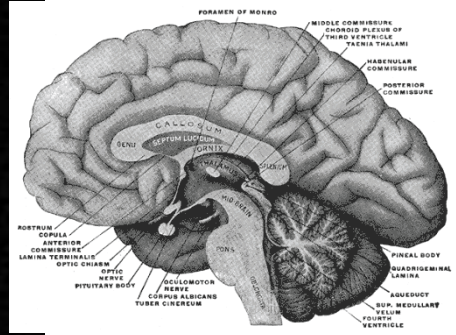
(c) Babsky

NMR/MRI

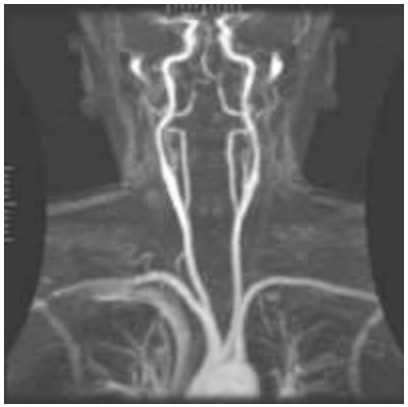
Modern 3 T clinical MRI scanner.

1.5 T magnet, occupied be researcher's leg (Dr. Britton Chance)

(c) Babsky

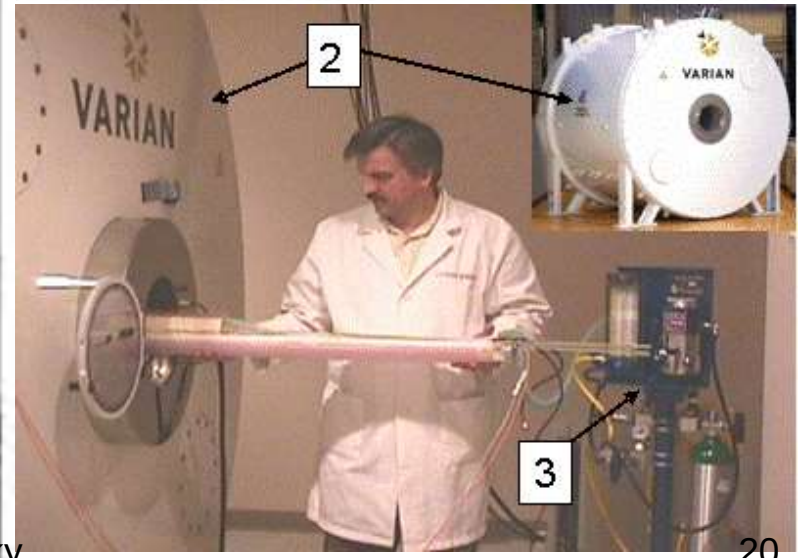


MRI imaging of the human head

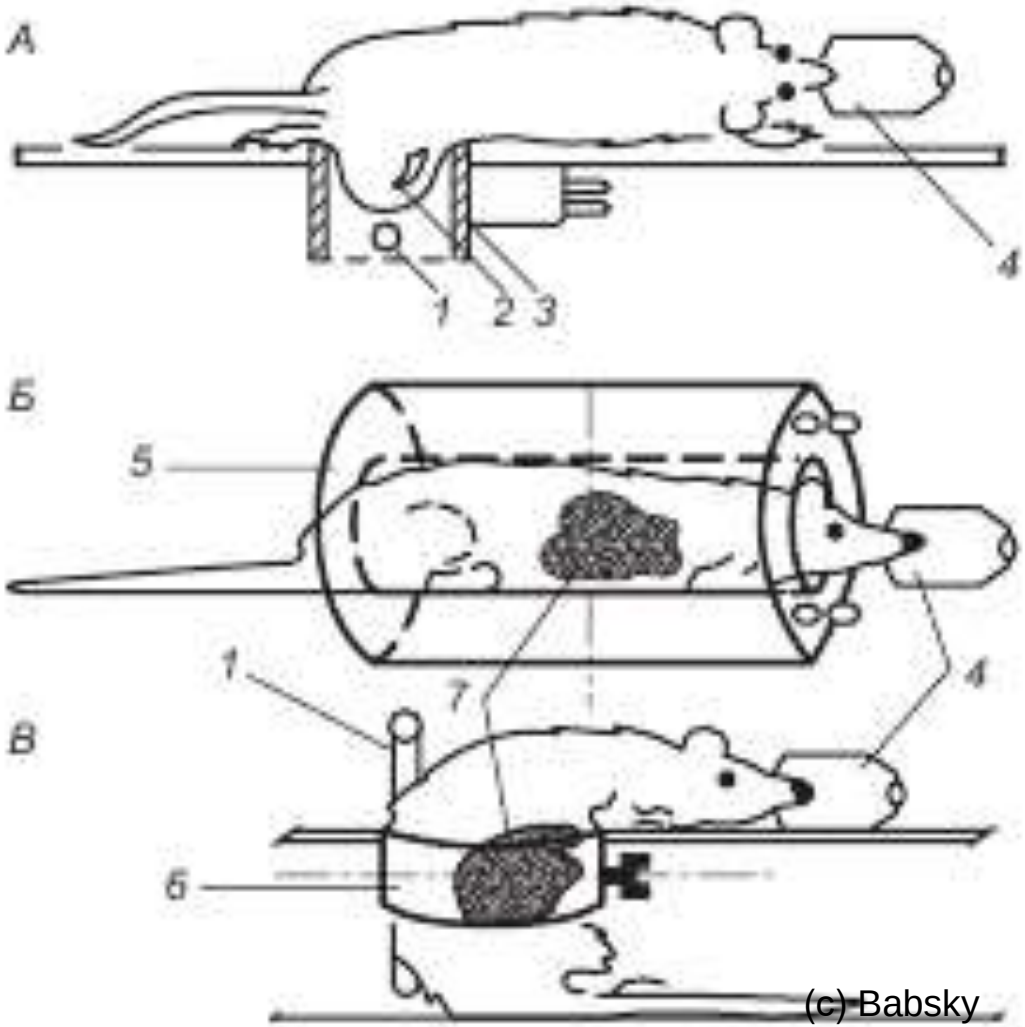


Magnetic Resonance Angiography

Вертикальні установки для ЯМР фірм Varian (Palo Alto, USA) і Bruker (Billerica, USA).

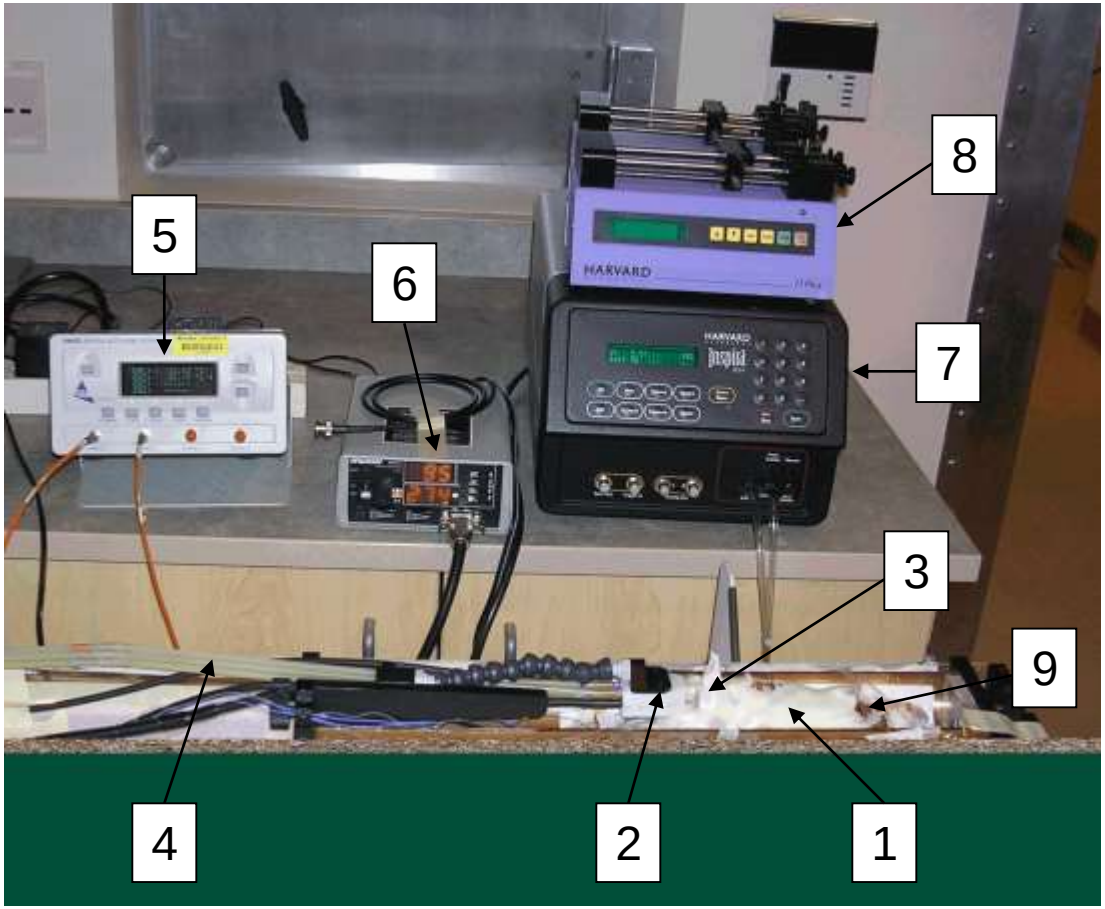


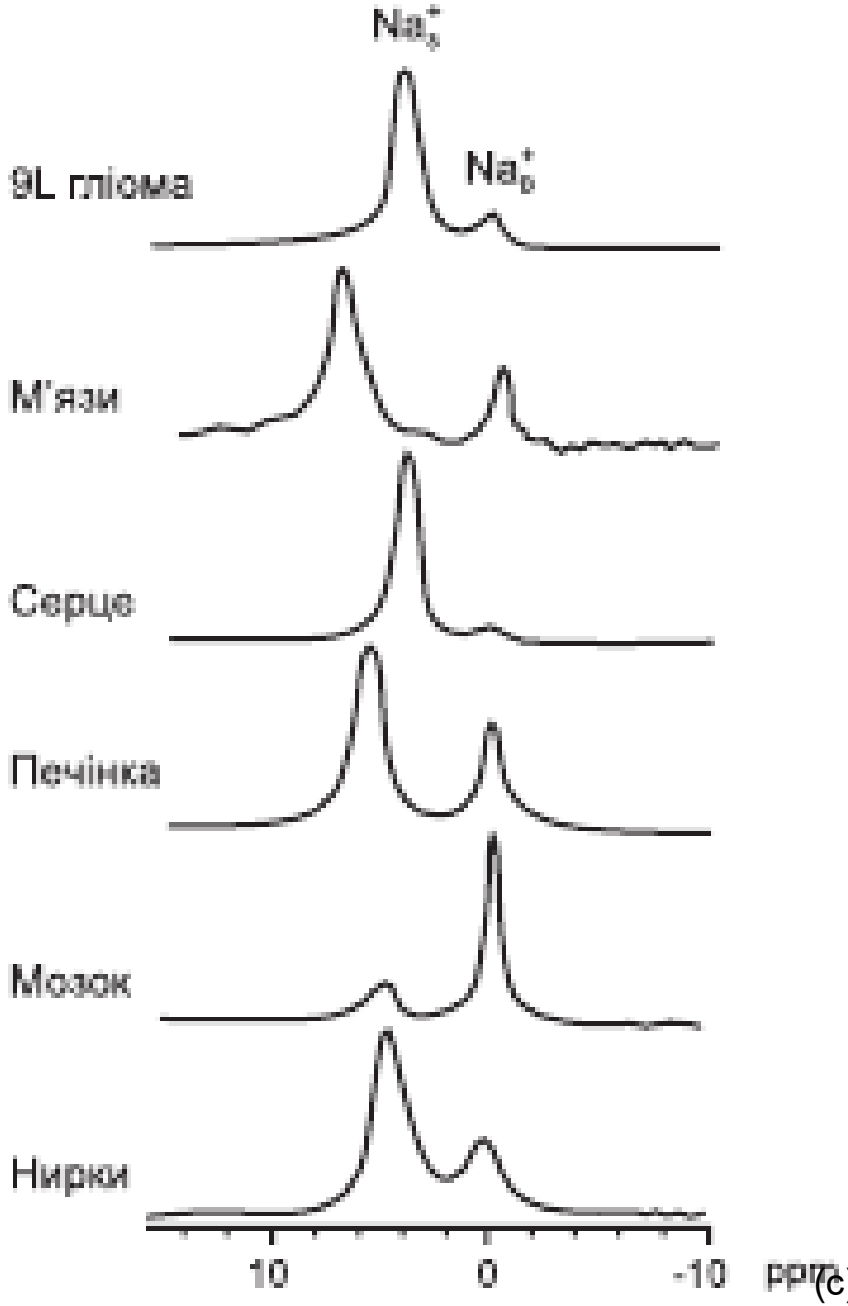
Використання котушок-резонаторів (coil) для “збудження” протонів імпульсами RF і для прийому результуючого сигналу



Типи резонаторних ЯМР-котушок: **об’ємні** (оточують досліджуваний об’єкт з усіх боків), **градієнтні** (для систематичної зміни магнітного поля навколо об’єкта) і **поверхневі** (розташовують безпосередньо у досліджуваному місці тіла і потребуть додаткової котушки для продукування RF).

Set-up for NMR experiment with surface coil



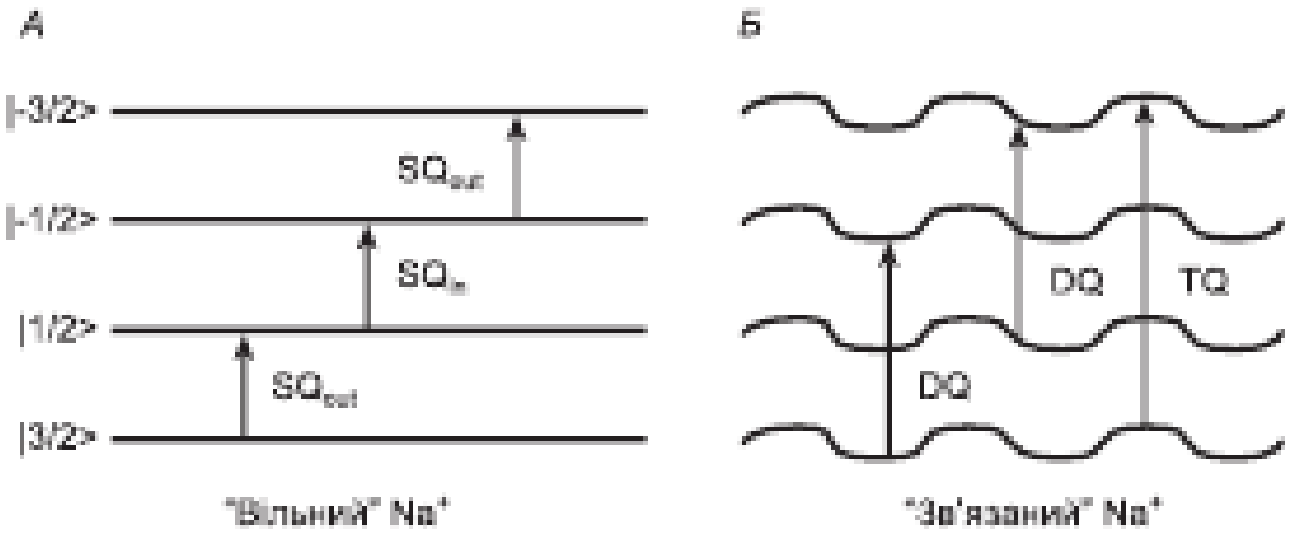


In vivo ^{23}Na-ЯМР-спектри різних тканин і новоутворень

- Виразне розмежування ЯМР-піків $Na_{вн}$ і $Na_{зв}$ за інфузії $TmDOTP^{5-}$ *in vivo* з мінімальними змінами фізіологічних параметрів
- Однак надійний і повністю нешкідливий реагент зсуву Na^+ для досліджень на людях ще не синтезовано.

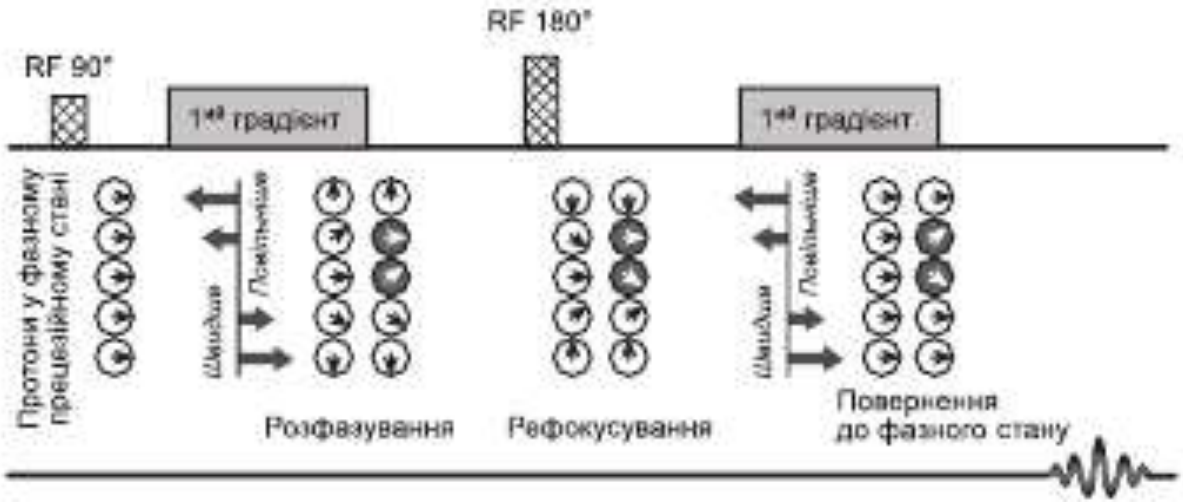
(Bansal et al., 1993)

Схема одноквантових (А) та багатоквантових переходів ^{23}Na (Б) у середовищах різної густини



(Pekar & Leigh, 1986)

Принципи вимірювання коефіцієнта дифузії води методом ЯМР

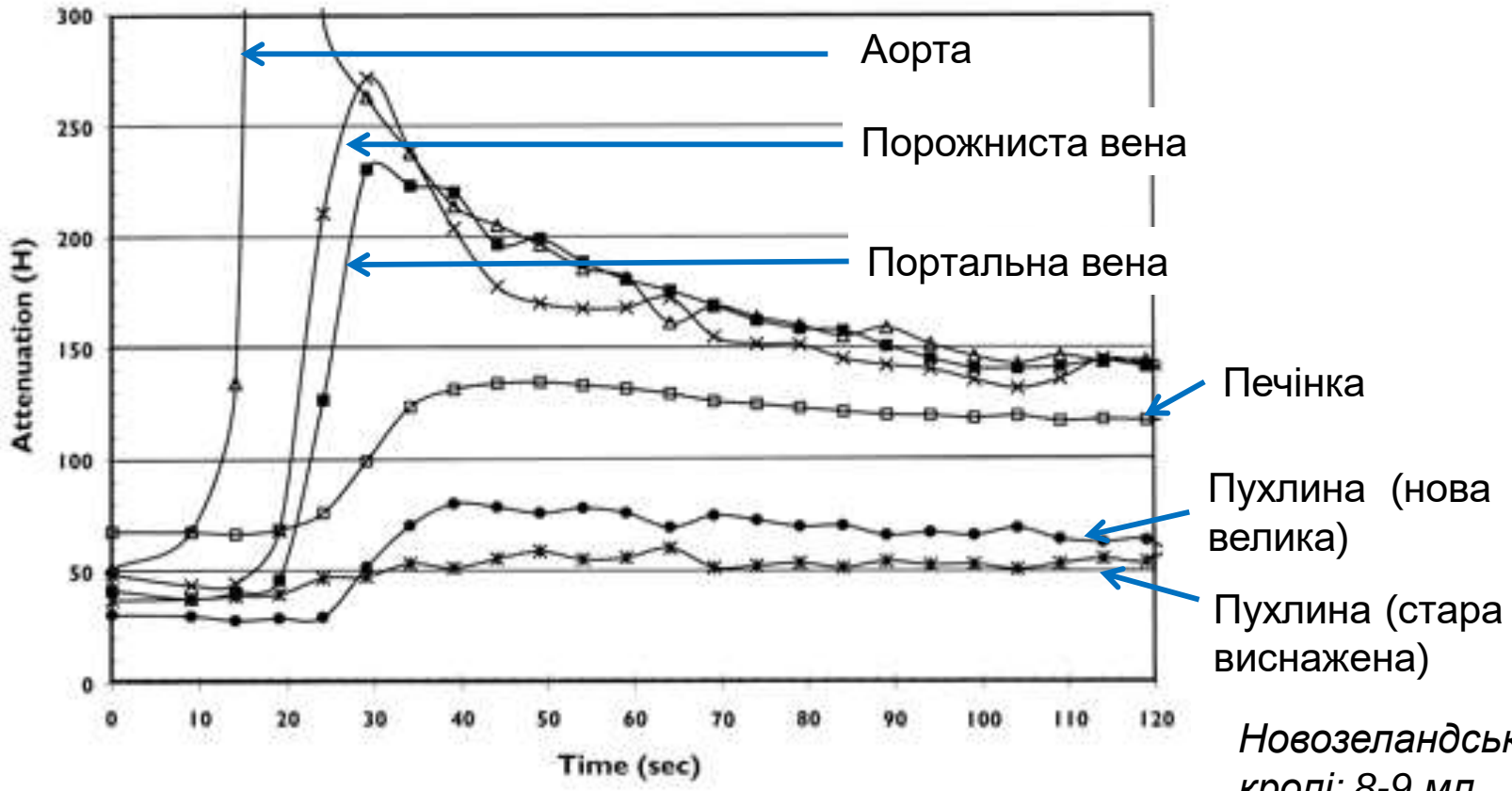


Перший RF-імпульс (90°) приводить усі протони до фазного прецесійного стану, який є пропорційним до градієнту магнітного поля. Після прикладання першого градієнта вони починають обертатись із різними швидкостями, викликаючи дисперсію фазності поведінки. **Наступний RF-імпульс (180°) рефокусує обертання** протонів на 180°. **Другий градієнтний імпульс** прикладають для дефазності спіну, що зумовлює утворення сигналу ЯМР. Повернення до фазного стану буде повним тільки для протонів, що не рухались між двома імпульсами. Протони, що змінили розташування не повертаються до фазного стану. Це призводить до зменшення сигналу ^{1}H-ЯМР, який відображає інтенсивність дифузійних процесів, які описуються рівнянням Стейскала-Таннера:

$$A(TE): \ln\left(\frac{S}{So}\right) = -\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) D = -bD$$

(c) Babsky

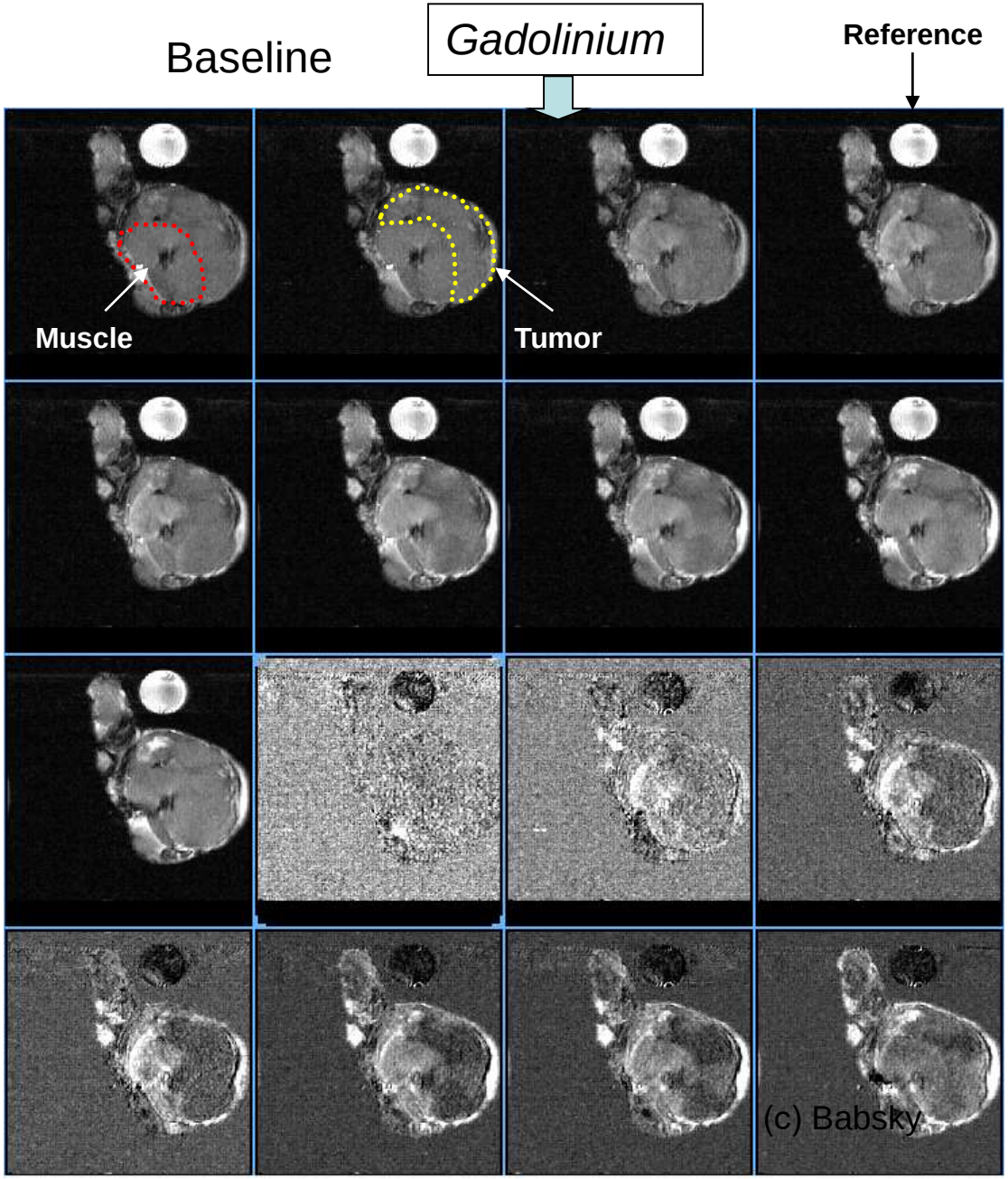
Контрастна комп'ютерна томографія малої гіповаскулярної пухлини печінки



Новозеландські білі кролі; 8-9 мл контрастної речовини іоксенолу (iohexol, 300 мг/мл) вводили через вушну вену.

Динаміка розподілу контрастної речовини у раковій пухлині, печінці, аорті, порожнистій та портальній вені. Пік розподілу речовини в аорті припадає на 19 с. (Kuszyk DS et al. *Am J Roentgenol.* 2000 ;174(2):471-5).

DCE in RIF-1 tumor & Muscle (C3H mouse, Gd 20mM, tail vein)



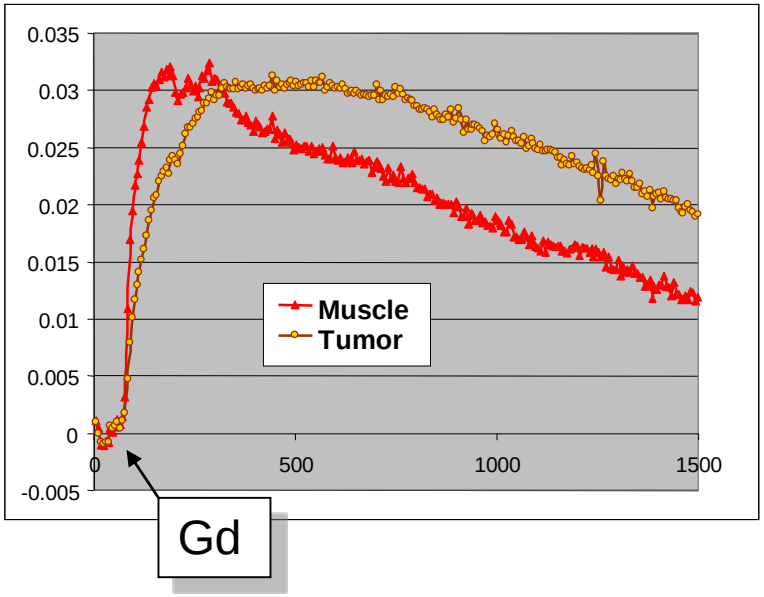
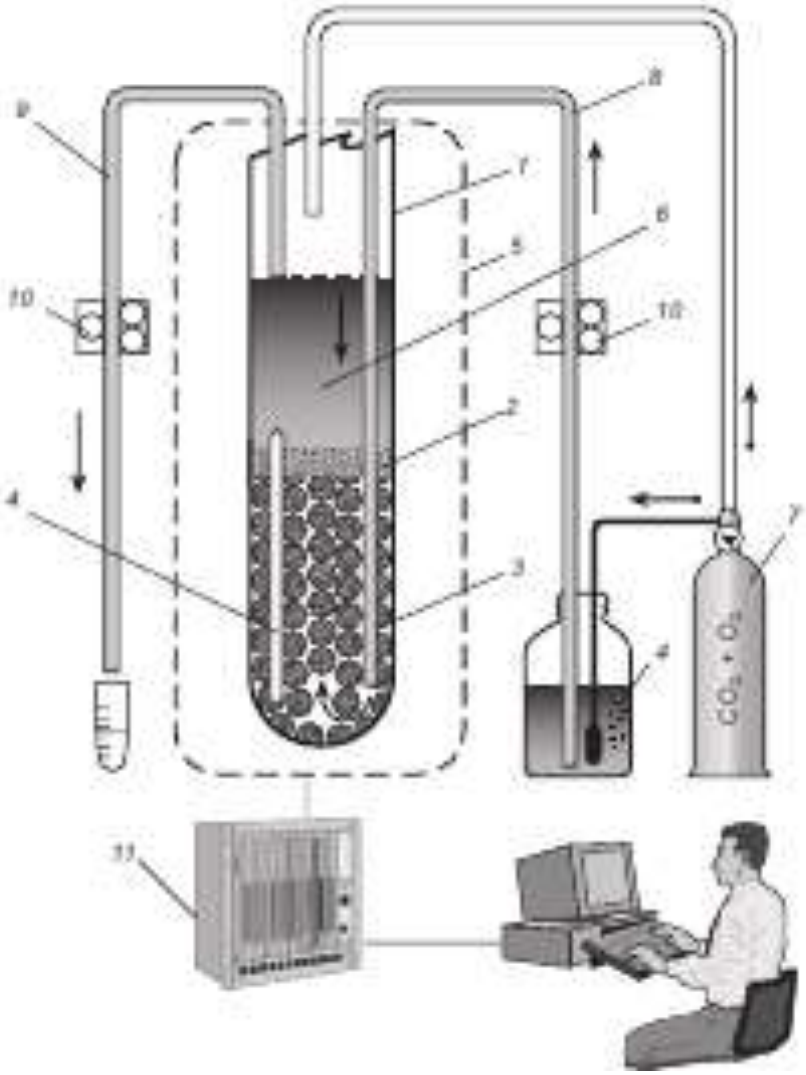


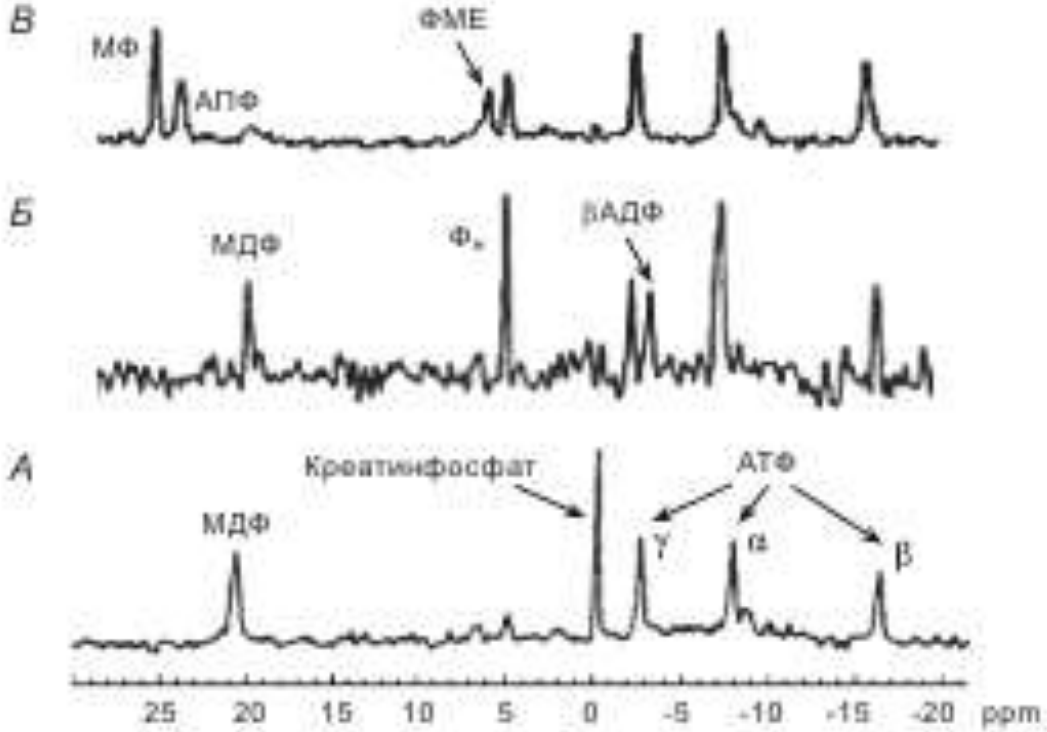
Схема суперфузії клітин чи мітохондрій за умов експерименту ЯМР



1 – скляна ЯМР-пробірка (10 мм);
2 – фільтр із порами;
3 – клітини чи мітохондрії в агарозних кульках;
4 – порівняльний стандарт із розчином фосфатної сполуки;
5 – ЯМР-система (9,4 Т);
6 – суперфузійний розчин (37 °С, pH 7,4);
7 – балон із газовою сумішшю (95% O_2 + 5% CO_2);
8 – лінія постачання МЕМ;
9 – лінія для відсмоктування надлишку розчину у пробірці;
10 – перистальтичні помпи;
11 – спектрометр і комп’ютер.

Стрілками показано рух суперфузійного розчину та газової суміші

Спектри ^{31}P-ЯМР ізольованих кардіоміоцитів (А), мітохондрій серця (Б) та клітин фібросаркоми RIF-1 (В)

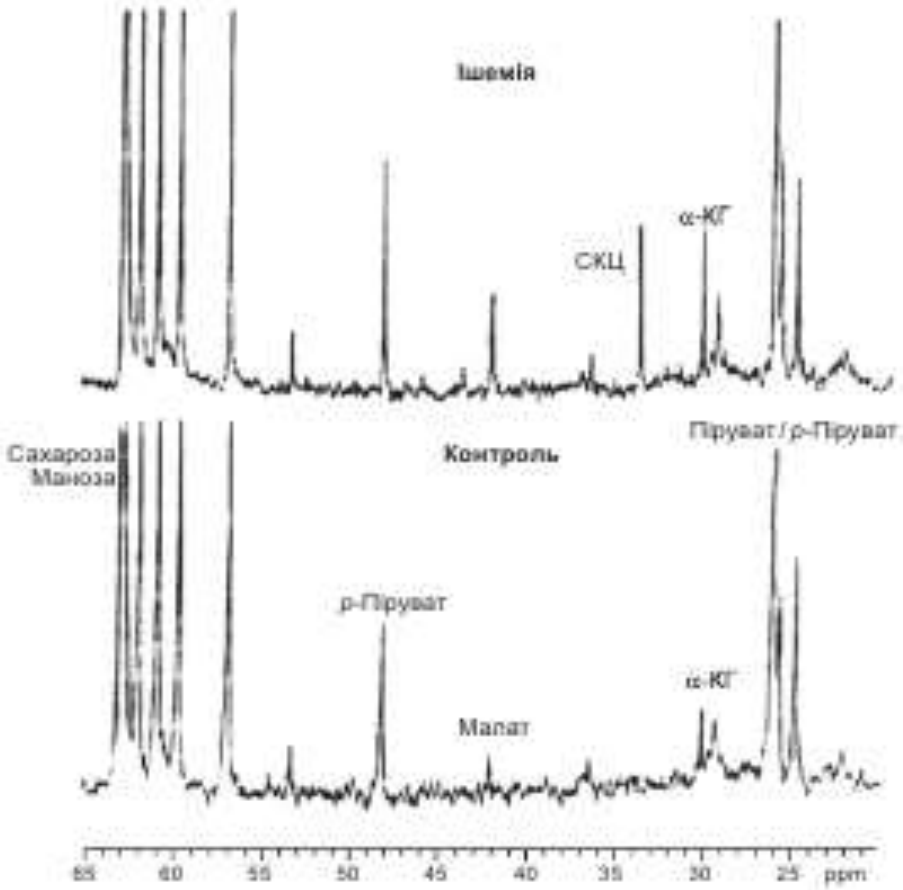


- Видно піки АТФ (β, α і γ), креатинфосфату, $Ф_н$ та порівняльних стандартів фосфомоноефіру (ФМЕ), метилендифосфонату (МДФ), метиленфосфату (МФ) і 3-амінопропілфосфонату (АПФ)
- Внутрішньоклітинне pH у перфузованому серці вираховували за зсувом піка $Ф_н$ щодо піка αАТФ за рівнянням:

$$pH_в = 6{,}75 + \log[(Ф_н\text{-}\alpha АТФ) – 10{,}85/13{,}25 – (Ф_н\text{-}\alpha АТФ)]$$

(c) Babsky

^{13}C-ЯМР-спектри суперфузованих мітохондрій серця щура за контрольних умов та за ішемії (30-хвилинна зупинка суперфузії):



- ^{13}C-піруват (5 мМ) + малат (5 мМ); р-піруват – оксиформа піруватy [Бабський та ін., 2003]

RESEARCH ARTICLE

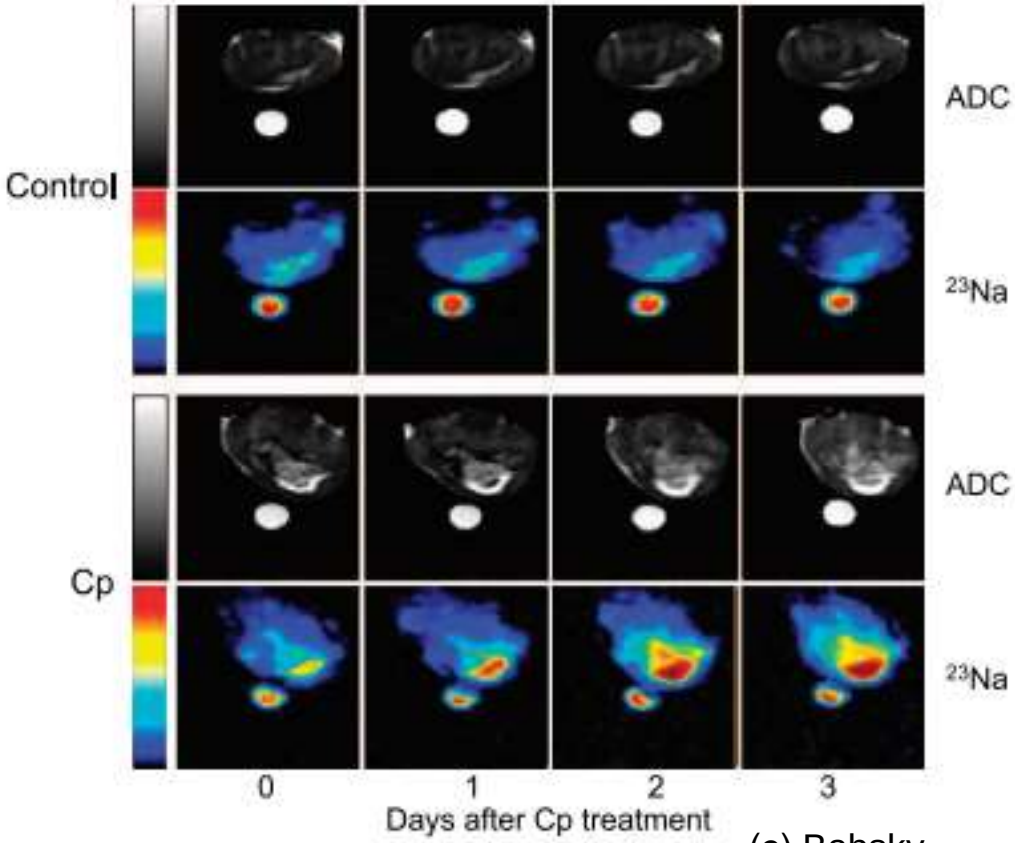
Neoplasia • Vol. 7, No. 7, July 2005, pp. 658–666 658

www.neoplasia.com

Application of ^{23}Na MRI to Monitor Chemotherapeutic Response in RIF-1 Tumors[1]

Andriy M. Babsky, Shahryar K. Hekmatyar*, Hong Zhang*, James L. Solomon† and Navin Bansal**

Departments of *Radiology, and †Cardiology, Indiana University, Indianapolis, IN, USA



(c) Babsky

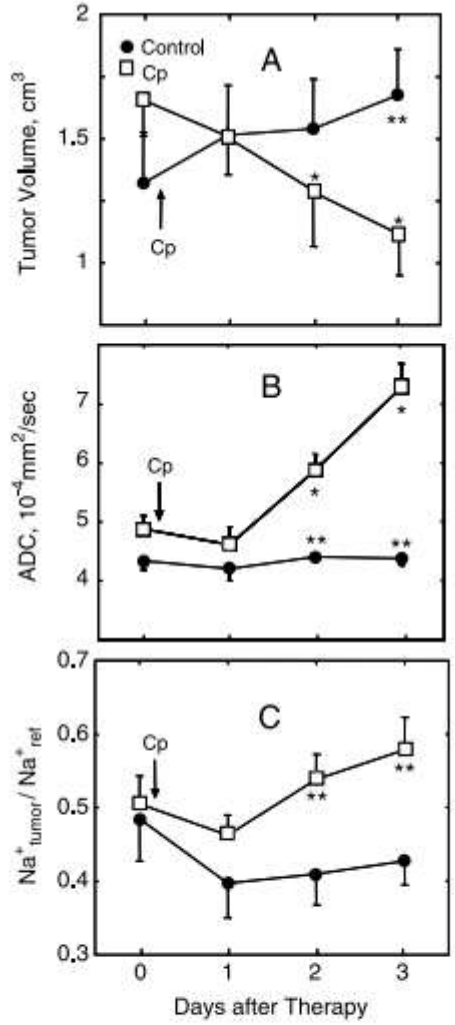


Figure 1. *Effects of Cp therapy (300 mg/kg, ip) on tumor volume (A), water ADC (B), and ^{23}Na SI from the tumor relative to the reference (Na^+_{tumor}/ Na^+_{ref}) (C) in sc implanted RIF-1 tumors. Tumor volumes were measured from ^{1}H MRI. Water ADC and relative ^{23}Na SI changes are the mean from the whole tumor. Cp treatment caused a significant decrease in tumor volume and significant increases in water ADC and ^{23}Na SI 2 and 3 days posttherapy. Significance: P ≤ .05 (* – versus before treatment), P ≤ .01 (** – control versus Cp-treated). Data are presented as mean ± SEM.*

Research Article

NMR IN BIOMEDICINE

Received: 14 December 2010, Revised: 15 April 2011, Accepted: 18 April 2011, Published online in Wiley Online Library: 8 August 2011

(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/nbm.1752

Effect of implantation site and growth of hepatocellular carcinoma on apparent diffusion coefficient of water and sodium MRI

Andriy M. Babsky*, Shenghong Ju†, Stacy Bennett†, Beena George and Gordon McLennan† and Navin Bansal*

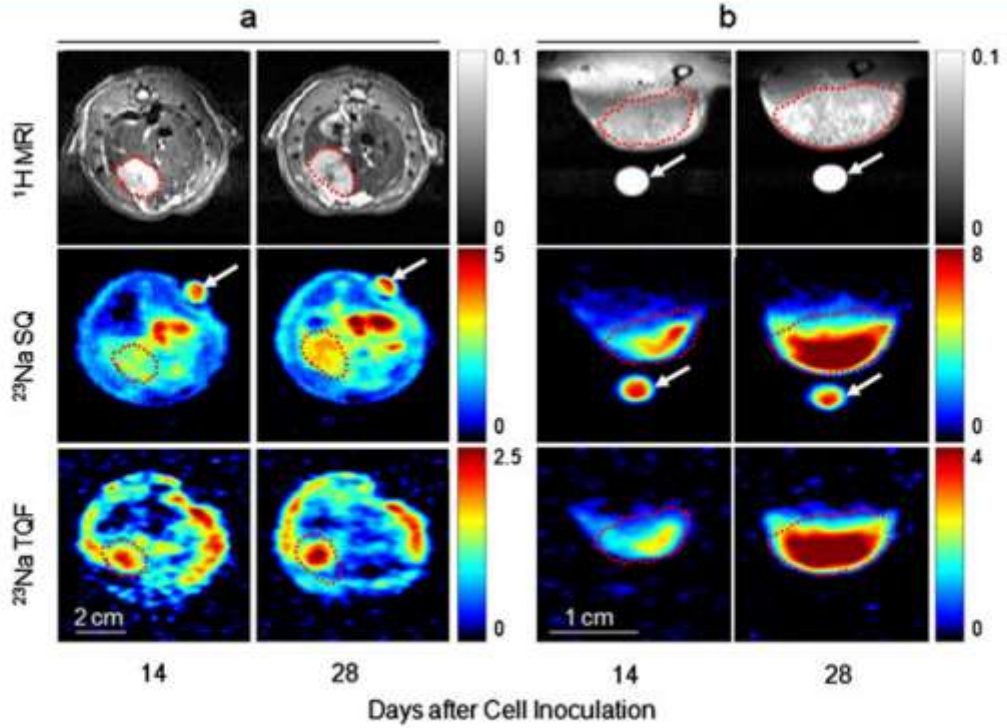


Figure 5. Selected sections from T_2-weighted ^{1}H, and SQ and TQF ^{23}Na MRI of representative intrahepatic (a) and subcutaneous HCCs (b), 14 and 28 days after N1S1 cell inoculation.

(c) Babsky

Nobel Prizes for NMR

Front Back

Physics 1952 Chemistry 1991 2002 Medicine 2003

Felix Bloch and Edward Purcell

Stanford Harvard University
USA USA

Richard R. Ernst

ETHZ
Switzerland

Kurt Wüthrich

ETHZ
Switzerland

Paul Lauterbur and

Urbana
USA

Peter Mansfield

Nottingham
England

2003 Nobel Prize Controversy

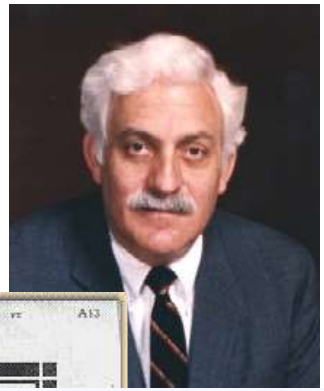
Paul Lauterbur receives the 2003 Nobel Prize for Physiology or Medicine from King Carl XVI Gustaf of Sweden.

This Year's Nobel Prize in Medicine

The Shameful Wrong That Must Be Righted

This year the committee that awards The Nobel Prize for Physiology or Medicine did the one thing it has no right to do: it ignored the truth. Eminent scientists, leading medical textbooks and the historical facts are in disagreement with the decision of the committee. So is the U. S. Patent Office. Even Alfred Nobel's will is in disagreement. The committee is attempting to rewrite history.

The Nobel Prize Committee for Physiology or Medicine chose to award the prize, not to the medical doctor/research scientist who made the breakthrough discovery on which all MRI technology is based, but to two scientists who later made technological improvements based on his discovery.



Raymond V. Damadian

Додаткова література з ЯМР

1. Schild H.H.. *MRI Made Easy (…Well Almost).* Wayne, N.J: Berlex Laboratories, 1992.
2. Hornack, J. *The Basics of MRI*. 1996.
3. Keller P. *Basic Principles of MR Imaging*. Milwaukee, Wisconsin: General Electric Company, 1988.
4. Wehrli F. *Advanced MR Imaging Techniques*. Milwaukee, Wisconsin: General Electric Company, 1988.
5. Бабський А.М., Іккерт О.В., Манько В.В. *Основи біоенергетики.* Львів: вид-во ЛНУ імені Івана Франка, 2018. – 312 с.
6. Бабський А.М. *Функціональний стан клітин і вміст Na^+ за гіпоксії та канцерогенезу.* Львів: вид-во ЛНУ імені Івана Франка, 2018. – 184 с.
7. Tournier J.-D., Mori S., Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. Magn Reson Med 2011; 65:1532-1556.