АО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ АСТАНА»

Кафедра информатики и математики с курсом медбиофизики

**Реферат**

По медбиофизике

Тема «Использование ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) в медицинских исследованиях»

Работа выполнена студентом:

Факультет общей медицины, стоматологии и фармации

Группа

Работу проверил:

Астана

2010 год

План.

1. Введение.
2. Основная часть. ЭПР и ЯМР: физическая сущность и процессы, лежащие в основе этих явлений, применение в медико-биологических исследованиях.
   1. Электронный парамагнитный резонанс.
      1. Физическая сущность ЭПР.
      2. Расщепление энергетических уровней. Эффект Зеемана.
      3. Электронное расщепление. Сверхтонкое расщепление.
      4. Спектрометры ЭПР: устройство и принцип работы.
      5. Метод спинового зонда.
      6. Применение спектров ЭПР в медико-биологических исследованиях.
   2. Ядерный магнитный резонанс.
      1. Физическая сущность ЯМР.
      2. Спектры ЯМР.
      3. Использование ЯМР в медико-биологических исследованиях: ЯМР-интроскопия (магнитно-резонансная томография).
3. Заключение. Значение медицинских методов исследования, основывающихся на ЭПР и ЯМР.

**I.** **Введение.**

У атома, помещенного в магнитное поле, спонтанные переходы между подуровнями одного и того же уровня маловероятны. Однако такие переходы осуществляются индуцировано под влиянием внешнего электромагнитного поля. Необходимым условием является совпадение частоты электромагнитного поля с частотой фотона, соответствующего разности энергий между расщепленными подуровнями. При этом можно наблюдать поглощение энергии электромагнитного поля, которое называют магнитным резонансом. В зависимости от типа частиц – носителей магнитного момента – различают электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) и ядерный магнитный резонанс (ЯМР).

**II. Основная часть. ЭПР и ЯМР: физическая сущность и процессы, лежащие в основе этих явлений, применение в медико-биологических исследованиях.**

**1. Электронный парамагнитный резонанс.** Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР), это резонансное поглощение электромагнитной энергии в сантиметровом или миллиметровом диапазоне длин волн веществами, содержащими парамагнитные частицы. ЭПР — один из методов радиоспектроскопии. Вещество называется парамагнитным, если оно не имеет макроскопического магнитного момента в отсутствие внешнего магнитного поля, но приобретает его после приложения поля, при этом величина момента зависит от поля, а сам момент направлен в ту же сторону, что и поле. С микроскопической точки зрения парамагнетизм вещества обусловлен тем, что атомы, ионы или молекулы, входящие в это вещество, обладают постоянными магнитными моментами, случайно ориентированными друг относительно друга в отсутствие внешнего магнитного поля. Приложение постоянного магнитного поля приводит к направленному изменению их ориентаций, вызывающему появление суммарного (макроскопического) магнитного момента.

ЭПР открыт Е. К. Завойским в 1944 году. Начиная с 1922 в ряде работ высказывались соображения о возможности существования ЭПР. Попытка экспериментально обнаружить ЭПР была предпринята в середине 30-х годов нидерландским физиком К. Гортером. Однако ЭПР удалось наблюдать только благодаря радиоспектроскопическим методам, разработанным Завойским. ЭПР — частный случай магнитного резонанса.

**Физическая сущность ЭПР.** Суть явления электронного парамагнитного резонанса заключается в следующем. Если поместить свободный радикал с результирующим моментом количества движения J в магнитном поле с напряжённостью B0, то для J, отличного от нуля, в магнитном поле снимается вырождение, и в результате взаимодействия с магнитным полем возникает 2J+1 уровней, положение которых описывается выражением: W = gβB0M, (где М=+J, +J-1, …-J) и определяется Зеемановским взаимодействием магнитного поля с магнитным моментом J.

Если теперь к парамагнитному центру приложить электромагнитное поле с частотой ν, поляризованное в плоскости, перпендикулярной вектору магнитного поля B0, то оно будет вызывать магнитные дипольные переходы, подчиняющиеся правилу отбора ΔМ=1. При совпадении энергии электронного перехода с энергией фотона электромагнитной волны будет происходить резонансное поглощение СВЧ излучения. Таким образом, условие резонанса определяются фундаментальным соотношением магнитного резонанса hν = gβB0.

**Расщепление энергетических уровней. Эффект Зеемана.** В отсутствие внешнего магнитного поля магнитные моменты электронов ориентированы случайным образом, и их энергия практически не отличается друг от друга (Е0). При наложении внешнего магнитного поля магнитные моменты электронов ориентируются в поле в зависимости от величины спинового магнитного момент, и их энергетический уровень расщепляется на два. Энергия взаимодействия магнитного момента электрона с магнитным полем выражается уравнением:

E = ,

где  - магнитный момент электрона, Н - напряженность магнитного поля. Из уравнения коэффициента пропорциональности следует, что

,

а энергия взаимодействия электрона с внешним магнитным полем составит

.

Это уравнение описывает эффект Зеемана, который можно выразить следующими словами: энергетические уровни электронов, помещенных в магнитное поле, расщепляются в этом поле в зависимости от величины спинового магнитного момента и интенсивности магнитного поля.

**Электронное расщепление. Сверхтонкое расщепление.** Большинство приложений, в том числе и медико-биологических, базируются на анализе группы линий (а не только синглентых) в спектре поглощения ЭПР. Наличие в спектре ЭПР группы близких линий условно называют расщеплением. Имеется два характерных типа расщепления для спектра ЭПР. Первое – электронное расщепление – возникает в тех случаях, когда молекула или атом обладают не одним, а несколькими электронами, вызывающими ЭПР. Второе – сверхтонкое расщепление – наблюдается при взаимодействии электронов с магнитным моментом ядра. Согласно классическим представлениям, электрон, обращающийся вокруг ядра, как и любая движущаяся по круговой орбите заряженная частица, имеет дипольный магнитный момент. Аналогично и в квантовой механике, орбитальный угловой момент электрона создаёт определённый магнитный момент. Взаимодействие этого магнитного момента с магнитным моментом ядра (обусловленным ядерным спином) приводит к сверхтонкому расщеплению (т. е. создаёт сверхтонкую структуру). Однако электрон также обладает спином, дающим вклад в его магнитный момент. Поэтому сверхтонкое расщепление имеется даже для термов с нулевым орбитальным моментом. Расстояние между подуровнями сверхтонкой структуры по порядку величины в 1000 раз меньше, чем между уровнями тонкой структуры (такой порядок величины по существу обусловлен отношением массы электрона к массе ядра).

**Спектрометры ЭПР: устройство и принцип работы.**  Устройство радиоспектрометра ЭПР во многом напоминает устройство спектрофотометра для измерения оптического поглощения в видимой и ультрафиолетовой частях спектра. Источником излучения в радиоспектрометре является клистрон, представляющий из себя радиолампу, дающую монохроматическое излучение в диапазоне сантиметровых волн. Диафрагме спектрофотометра в радиоспектрометре соответствует аттенюатор, позволяющий дозировать мощность, падающую на образец. Кювета с образцом в радиоспектрометре находится в специальном блоке, называемом резонатором. Резонатор представляет собой параллелепипед, имеющий цилиндрическую или прямоугольную полость в которой находится поглощающий образец. Размеры резонатора таковы, что в нем образуется стоячая волна. Элементом отсутствующем в оптическом спектрометре является электромагнит, создающий постоянное магнитное поле, необходимое для расщепления энергетических уровней электронов. Излучение, прошедшее измеряемый образец, в радиоспектрометре и в спектрофотометре, попадает на детектор, затем сигнал детектора усиливается и регистрируется на самописце или компьютере. Следует отметить еще одно отличие радиоспектрометра. Оно заключается в том, что излучение радиодиапазона передается от источника к образцу и далее к детектору с помощью специальных трубок прямоугольного сечения, называемых волноводами. Размеры сечения волноводов определяются длиной волны передаваемого излучения. Эта особенность передачи радиоизлучения по волноводам и определяет тот факт, что для регистрации спектра ЭПР в радиоспектрометре используется постоянная частота излучения, а условие резонанса достигается изменением величины магнитного поля. Еще одной важной особенностью радиоспектрометра является усиление сигнала посредством его модуляции высокочастотным переменным полем. В результате модуляции сигнала происходит его дифференцирование и превращение линии поглощения в свою первую производную, являющуюся сигналом ЭПР.

**Метод спинового зонда.** Спиновые зонды - индивидуальные парамагнитные химические вещества, применяемые для изучения различных молекулярных систем с помощью спектроскопии ЭПР. Характер изменения спектра ЭПР этих соединений позволяет получать уникальную информацию о взаимодействиях и динамике макромолекул и о свойствах различных молекулярных систем. Это метод исследования молекулярной подвижности и различных структурных превращений в конденсированных средах по спектрам электронного парамагнитного резонанса стабильных радикалов (зондов), добавленных к исследуемому веществу. Если стабильные радикалы химически связаны с частицами исследуемой среды, их называют метками и говорят о методе спиновых (или парамагнитных) меток. В качестве зондов и меток используют главным образом нитроксильные радикалы, которые устойчивы в широком интервале температур (до 100-200○С), способны вступать в химические реакции без потери парамагнитных свойств, хорошо растворимы в водных и органических средах. Высокая чувствительность метода ЭПР позволяет вводить зонды (в жидком или парообразном состоянии) в малых количествах - от 0,001 до 0,01% по массе, что не вызывает изменения свойств исследуемых объектов. Метод спиновых зондов и меток применяется особенно широко для исследования синтетических полимеров и биологических объектов. При этом можно изучать общие закономерности динамики низкомолекулярных частиц в полимерах, когда спиновые зонды моделируют поведение различных добавок (пластификаторы, красители, стабилизаторы, инициаторы); получать информацию об изменении молекулярной подвижности при химической модификации и структурно-физических превращениях (старение, структурирование, пластификация, деформация); исследовать бинарные и многокомпонентные системы (сополимеры, наполненные и пластифицированные полимеры, композиты); изучать растворы полимеров, в частности влияние растворителя и температуры на их поведение; определять вращательную подвижность ферментов, структуру и пространств. расположение групп в активном центре фермента, конформацию белка при различных воздействиях, скорость ферментативного катализа; изучать мембранные препараты (например, определять микровязкость и степень упорядоченности липидов в мембране, исследовать липид-белковые взаимодействия, слияние мембран); изучать жидкокристаллические системы (степень упорядоченности в расположении молекул, фазовые переходы), ДНК, РНК, полинуклеотиды (структурные превращения под влиянием температуры и среды, взаимодействие ДНК с лигандами и интеркалирующими соединениями). Метод используют также в различных областях медицины для исследования механизма действия лекарственных препаратов, анализа изменений в клетках и тканях при различных заболеваниях, определении низких концентраций токсичных и биологически активных веществ в организме, изучения механизмов действия вирусов.

**Применение спектров ЭПР в медико-биологических исследованиях.** Метод ЭПР даёт уникальную информацию о парамагнитных центрах. Он однозначно различает примесные ионы, изоморфно входящие в решётку от микровключений. При этом получается полная информация о данном ионе в кристалле: валентность, координация, локальная симметрия, гибридизация электронов, сколько и в какие структурные положения электронов входит, ориентирование осей кристаллического поля в месте расположения этого иона, полная характеристика кристаллического поля и детальные сведения о химической связи. И, что очень важно, метод позволяет определить концентрацию парамагнитных центров в областях кристалла с разной структурой. С помощью метода ЭПР впервые были исследованы механизмы действия ионизирующих (радиоактивных) излучений на живые организмы. Изучая магнитное поле, мы выяснили, что живые организмы состоят в основном, из диамагнетиков. Т.е. эти вещества не будут поглощать электромагнитное излучение радиодиапазона, используемого в ЭПР. Под действие радиации происходит образование возбуждённых молекул, ионов и свободных радикалов, которые обладают парамагнитными свойствами. В результате для их качественного и количественного изучения возможно применение метода ЭПР. ЭПР широко используют для изучения фотохимических процессов, в частности фотосинтеза. Исследуют канцерогенную активность некоторых веществ.

**2. Ядерный магнитный резонанс.** Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) — резонансное поглощение электромагнитной энергии веществом, содержащим ядра с ненулевым спином во внешнем магнитном поле, обусловленное переориентацией магнитных моментов ядер. Явление магнитного резонанса было открыто в 1945—1946 гг. двумя независимыми группами ученых. Вдохновителями этого были Ф. Блох и Э. Пёрселл.

**Физическая сущность ЯМР.** В основе явления ядерного магнитного резонанса лежат магнитные свойства атомных ядер, состоящих из нуклонов с полуцелым спином 1/2, 3/2, 5/2…. Ядра с чётными массовым и зарядовым числами (чётно-чётные ядра) не обладают магнитным моментом, в то время как для всех прочих ядер магнитный момент отличен от нуля. Таким образом, ядра обладают угловым моментом J=hI, связанным с магнитным моментом μ соотношением μ=J, где h — постоянная Планка, I — спиновое квантовое число,  — гиромагнитное отношение.

Угловой момент и магнитный момент ядра квантованы, и собственные значения проекции и углового и магнитного моментов на ось z произвольно выбранной системы координат определяются соотношением: JZ=hµI, где µI — магнитное квантовое число собственного состояния ядра, его значения определяются спиновым квантовым числом ядра µI=I, I-1, I-2, …, -I. то есть ядро может находиться в 2I+1 состояниях.

Следует отметить, что в отсутствие внешнего магнитного поля все состояния с различными µZ имеют одинаковую энергию, то есть являются вырожденными. Вырождение снимается во внешнем магнитном поле, при этом расщепление относительно вырожденного состояния пропорционально величине внешнего магнитного поля и магнитного момента состояния и для ядра со спиновым квантовым числом I во внешнем магнитном поле появляется система из 2I+1 энергетических уровней - µZB0, , …, , µZB0, то есть ядерный магнитный резонанс имеет ту же природу, что и эффект Зеемана расщепления электронных уровней в магнитном поле.

**Спектры ЯМР.** В спектрах ЯМР различают два типа линий по их ширине. Спектры твердых тел имеют большую ширину, и эту область применения ЯМР называют ЯМР широких линий. В жидкостях наблюдаются узкие линии, и это называют ЯМР высокого разрешения. Возможности метода ЯМР высокого разрешения связаны с тем, что ядра одного вида в различном химическом окружении при заданном приложенном постоянном поле поглощают энергию высокочастотного поля при разных частотах, что обусловлено разной степенью экранирования ядер от приложенного магнитного поля. Спектры ЯМР высокого разрешения обычно состоят из узких, хорошо разрешенных линий (сигналов), соответствующих магнитным ядрам в различном химическом окружении. Интенсивности (площади) сигналов при записи спектров пропорциональны числу магнитных ядер в каждой группировке, что дает возможность проводить количественный анализ по спектрам ЯМР без предварительной калибровки.

**Использования ЯМР в медико-биологических исследованиях: ЯМР-интроскопия (магнитно-резонансная томография).** Ядерным магнитным резонансом называется избирательное поглощение электромагнитных волн (читайте, радиоволн) веществом (в данном случае телом человека), находящимся в магнитном поле, что возможно благодаря наличию ядер с ненулевым магнитным моментом. Во внешнем магнитном поле протоны и нейтроны этих ядер как маленькие магниты ориентируются строго определенным образом и меняют по этой причине свое энергетическое состояние. Расстояние между этими уровнями энергии столь мало, что переходы между ними способно вызвать даже радиоизлучение. Энергия радиоволн в миллиарды раз меньше, чем у рентгеновского излучения, поэтому они не могут вызвать какие-либо повреждения молекул. Итак, сначала происходит поглощение радиоволн. Затем происходит испускание радиоволн ядрами и переход их на более низкие энергетические уровни. И тот, и другой процесс можно зафиксировать, изучая спектры поглощения и излучения ядер. Эти спектры зависят от множества факторов и прежде всего – от величины магнитного поля. Для получения пространственного изображения в ЯМР-томографе, в отличие от КТ нет необходимости в механическом сканировании системой источник-детектор (антенна передатчик и приемник в случае ЯМР). Эта задача решается изменением напряженности магнитного поля в различных точках. Ведь при этом будет изменяться частота (длина волны), на которой происходит передача и прием сигнала. Если мы знаем величину напряженности поля в данной точке, то можем точно связать с ней передаваемый и принимаемый радиосигнал. Т.е. благодаря созданию неоднородного магнитного поля можно настраивать антенну на строго определенный участок органа или ткани без ее механического перемещения и снимать показания с этих точек, лишь меняя частоту приема волны.

Следующий этап – обработка информации от всех просканированных точек и формирование изображения. В результате компьютерной обработки информации получаются изображения органов и систем в «срезах», сосудистых структур в различных плоскостях, формируются трехмерные конструкции органов и тканей с высокой разрешающей способностью.

В чем же преимущества ЯМР-томографии?

Первое преимущество – замена рентгеновских лучей радиоволнами. Это позволяет устранить ограничения на контингент обследуемых (детей, беременных), т.к. снимается понятие лучевой нагрузки на пациента и врача. Кроме того, отпадает необходимость в проведении специальных мероприятий по защите персонала и окружающей среды от рентгеновского излучения.

Второе преимущество – чувствительность метода к отдельным жизненно важным изотопам и особенно к водороду, одному из самых распространенных элементов мягких тканей. При этом контрастность изображения на томограмме обеспечивается за счет разности в концентрациях водорода в различных участках органов и тканей. При этом исследованию не мешает фон от костных тканей, ведь концентрация водорода в них даже ниже, чем в окружающих тканях.

Третье преимущество заключается в чувствительности к различным химическим связям у различным молекул, что повышает контрастность картинки.

Четвертое преимущество кроется в изображении сосудистого русла без дополнительного контрастирования и даже с определением параметров кровотока.

Пятое преимущество заключается в большей на сегодня разрешающей способности исследования – можно увидеть объекты размером в доли миллиметра.

И, наконец, шестое – МРТ позволяет легко получать не только изображения поперечных срезов, но и продольных.

Конечно же, как и любая другая методика, ЯМР-томография имеет свои недостатки. К ним относят:

1. Необходимость создания магнитного поля большой напряженности, что требует огромных энергозатрат при работе оборудования и/или использования дорогих технологий для обеспечения сверхпроводимости. Радует то, что в научной литературе нет данных об отрицательной влиянии на здоровье магнитов большой мощности.

2. Низкая, особенно в сравнении с рентгенологическими, чувствительность метода ЯМР-томографии, что требует увеличения времени просвечивания. Это приводит к появлению искажений картинки от дыхательных движений (что особенно снижает эффективность исследования легких, исследовании сердца).

3. Невозможность надежного выявления камней, кальцификатов, некоторых видов патологии костных структур.

4. Невозможность обследования некоторых больных, например с клаустрофобией (боязнью закрытых пространств), искусственными водителями ритма, крупными металлическими имплантатами. Не следует забывать и о том, что относительное противопоказание для ЯМР-томографии - беременность. Ну а кардиостимуляторы – строгое противопоказание к исследованию.

Однако, прогресс не стоит на месте и возможно некоторые из недостатков в скором времени будут устранены.

**III. Заключение. Значение медицинских методов исследования, основывающихся на ЭПР и ЯМР.**

История науки учит нас, что каждое новое физическое явление или новый метод проходит трудный путь, начинающийся в момент открытия данного явления и проходящий через несколько фаз. Сначала почти никому не приходит мысль о возможности, даже весьма отдаленной, применения этого явления в повседневной жизни, в науке или технике. Затем наступает фаза развития, во время которой данные экспериментов убеждают всех в большой практической значимости данного явления. Наконец, следует фаза стремительного взлета. Новые инструменты входят в моду , становятся высокопродуктивными, приносят большую прибыль и превращаются в решающий фактор научно- технического прогресса. Приборы, основанные на когда-то давно открытом явлении , заполняют физику, химию, промышленность и медицину.

Наиболее ярким примером изложенной выше несколько упрощенной схемы эволюции служит явление магнитного резонанса, открытое Е. К. Завойским в 1944 г. в форме парамагнитного резонанса и независимо открытого Блохом и Парселлом в 1946 г. в виде резонансного явления магнитных моментов атомных ядер. Сложная эволюция ЯМР часто толкала скептиков к пессимистическим заключениям. Говорили, что “ ЯМР мертв “, что “ ЯМР себя полностью исчерпал“. Однако вопреки и наперекор этим заклинаниям ЯМР продолжал идти вперед и постоянно доказывал свою жизнеспособность. Много раз эта область науки оборачивалась к нам новой , часто совсем неожиданной стороной и давала жизнь новому направлению. Последние революционизирующие изобретения в области ЯМР, включая удивительные методы получения ЯМР - изображений, убедительно свидетельствуют о том, что границы возможного в ЯМР действительно безграничны. Замечательные преимущества ЯМР - интроскопии, которые будут высоко оценены человечеством и которые сейчас являются мощным стимулом стремительного развития ЯМР - интроскопии и широкого применения в медицине, заключаются в очень малой вредности для здоровья человека, свойственной этому новому методу.

Список использованной литературы и источников.

Антонов В. Ф., Коржуев А. В. Физика и биофизика: курс лекций для студентов медицинских вузов. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004.

Кузнецов А.Н. Метод спинового зонда. – Москва: Наука, 1976.

Материалы сайта www.wikipedia.org;

Материалы сайта www.humuk.ru;

Ремизов А. Н., Максина А. Г., Потапенко А. Я. Медицинская и биологическая физика. – Москва: Дрофа, 2003.

Хауссер К. Х., Кальбитцер Х. Р. ЯМР в медицине и биологии:структура молекул, томография, спектроскопия in-vivo. – Киев: Наукова думка, 1993.

Эмануэль Н. М., Кузьмин М. Г. Электронный парамагнитный резонанс. – Москва: Издательство Московского университета.1985.