

# Kemi og billeddannelse

## Paul C. Lauterbur og Peter Mansfield modtager årets Nobelpris i medicin for deres opdagelser vedrørende billeddannelse ved hjælp af NMR

Af Henrik Gesmar, Kemisk Institut, Københavns Universitet

For fjerde gang er en Nobelpris givet til forskere, der har bidraget til, at kernemagnetisk resonans (NMR) har så mange forskellige anvendelsesområder, som vi ser i dag. Paul C. Lauterbur og Peter Mansfield deler i år Nobelprisen i fysiologi og medicin for deres pionerarbejde med anvendelse af NMR til billeddannelse. På denne opdagelse bygger den senere udvikling af en af de allervigtigste metoder inden for moderne medicinsk diagnostik og forskning. Også anvendelsen af NMR inden for mange andre områder, ikke mindst kemi, har nydt godt af de to nobelprismodtageres opdagelser og den deraf afledte tekniske og videnskabelige udvikling.

Tidligere er Nobelprisen i både fysik og kemi blevet givet til forskere, der har arbejdet inden for NMR. I 1952 fik Felix Bloch og Edward Mills Purcell Nobelprisen i fysik for deres opdagelse af selve NMR-fænomenet. I 1991 fik Richard Ernst Nobelprisen i kemi for sin udvikling af Fouriertransformationale NMR-spektroskopien samt udviklingen af flerdimensionale NMR-eksperimenter. Så sent som i 2002 fik Kurt Wütrich prisen, også i kemi, for sit arbejde med at udvikle NMR til bestemmelse af den tredimensionale struktur af biologiske makromolekyler i opløsning.

### Paul C. Lauterbur, Urbana, Illinois, USA

I september 1971 fik Paul C. Lauterbur den ide at bruge magnetiske feltgradienter til at få rummelig information om fordelingen af magnetiske atomkerner i et objekt i NMR-spolen og på basis af det optagne spektrum at beregne et billede af objektet.

Måling af en atomkernes frekvens (Larmor frekvensen),  $\nu_0 = \gamma/2\pi B_n$ , gør det muligt at bestemme magnetfeltet,  $B_n$ , på spinkernens plads. Hvis nu en lineær gradient,  $G$ , tilføjes i en retning,  $\chi$ , har vi at  $\nu = \nu_0 + \gamma G x$ , og positionen af atomkernen i  $\chi$ -retningen kan således bestemmes ved måling af resonansfrekvensen,  $\nu$ . Kontrasten i billedet dannes på denne måde primært ved forskelle i intensiteterne af de observerede atomkernes signaler.

Feltgradienter havde hidtil været noget, man prøvede at reducere for at opnå et så homogent magnetfelt som muligt. Dermed kunne den kemiske forskydning (chemical shift) af spinkernernes resonansfrekvens i form af et NMR-spektrum iagttages. Bevidst anvendelse af magnetiske feltgradienter var dog set tidligere, f.eks. til måling af diffusion, men egentlig billeddannelse var noget nyt. Ved at lægge feltgradienter i forskellige retninger i samme plan og optage de tilsvarende NMR-spektre kunne Lauterbur ved en matematisk operation (back-projection) skabe et todimensionalt billede af sit forsøgsobjekt. Dette var to kapillærrør med vand, der lige kunne være i et 5-mm prøverør beregnet til spektroskopi (figur 1). Det lykkedes at få optaget en artikel om dette i *Nature* i 1973 [1], selv om det voldte noget besvær at overbevise redaktøren om vigtigheden af dette arbejde.

Det første levende væsen, der blev skannet med denne

teknik, var en musling, der ikke var større, end at den kunne være i prøverøret. Man kunne her se bløddelene inde i skallen. Året efter, i en lidt større magnet, lykkedes det at skanne brystkassen på en mus.

### Peter Mansfield, Nottingham, England

Peter Mansfield har videreudviklet anvendelsen af magnetiske feltgradienter. Han foreslog brugen af en frekvensselektiv puls under tilstedeværelsen af en gradient for på denne måde kun at excitere en tynd skive af objektet [2]. Ved hurtigt at gentage dette med en gradient vinkelret på den første kunne det exciterede område reduceres til en søjle. Under tilstedeværelsen af en gradient i »søjleens« retning kunne man herefter optage et spektrum, der var en linje i billedet. Sekvensen kunne så gentages for hver linje, man ønskede i billedet med passende valg af gradienter. Med denne metode kunne man lave både to- og tredimensionale billeder, men det var en langsommelig proces, da der skulle optages et NMR-spektrum for hver linje i billedet. Metoden er nu ændret, men den selektive excitation af en tynd skive indgår stadig i de fleste pulssekvenser.

I 1977 publicerede Mansfield en ny metode [3] med navnet *echo-planar-imaging* (EPI), hvormed man ved en enkelt excitation kunne optage et billede og derved bringe tiden for optagelse ned fra mange minutter til brøkdeler af et sekund. Denne metode stillede meget store krav til gradientsystemet, og først i starten af halvfemserne var dette udviklet, så metoden kunne tages i brug på kommercielle apparater. I dag er den standard.

### Udviklingen

Siden årets to nobelprismodtagere gjorde deres opdagelser, er der, som det vil være bekendt, sket en kolossal udvikling inden for området. At en sådan teknik, der tilsyneladende var uden bivirkninger, vakte interesse hos de store fabrikanter af hospitalsudstyr er ikke overraskende. Her var et marked, som de andre anvendelser af NMR, på trods af deres succes, aldrig nogensinde ville opleve.

Philips Medical Systems Division begyndte at arbejde med NMR-billeddannelse allerede i 1973, kort efter Lauterburs indledende publikation i *Nature*. Siemens startede i 78, og i 1980 var begge firmaer i stand til at skanne hovedet på et menneske. Andre store firmaer som General Electric kom til, men også firmaer som Bruker og Varian, der hidtil havde fabrikeret højfeltsinstrumenter til NMR-spektroskopi, kastede sig ud i det. Man regner med, at der i dag er ca. 22.000 NMR-skannere i brug over hele verden, og at der i 2002 blev udført over 60 millioner NMR-undersøgelser.

Den måde, billeddannende NMR udføres på i dag, ligner den måde, man måler på i puls Fouriertransformationale NMR-spektroskopi. Da Mansfield præsenterede sin anvendelse af gradienter til billeddannelse, var Richard Ernst (nobelprismodtager i 1991) i gang med sit arbejde med NMR-spektroskopi i

flere dimensioner, og han indså, at billeddannelse kunne udføres som et puls Fouriertransformationeksperiment i flere dimensioner [4]. Ventetiderne mellem radiobølgepulserne skulle blot erstattes med gradientpulser i forskellige retninger. Som

NMR-spektrum, men fra et udvalgt volumen inde i et objekt. Ved billeddannende spektroskopi optages signalet fra et større område med en sådan kombination af tidsintervaller og gradienter, at en efterfølgende flerdimensional Fouriertransformation giver et billede, hvor man i hvert enkelt punkt har et NMR-spektrum. Ved tilordning af NMR-spektret kan man alternativt konstruere et billede, der viser fordelingen af de tilsvarende kemiske forbindelser i et objekt. Denne metode har fået stor udbredelse i den medicinsk/biokemiske forskning [5], og i de senere år har den også fået klinisk anvendelse [6].

### Hvad med kemien?

NMR-spektroskopi er efterhånden blevet et både almindeligt og meget værdifuldt værktøj for kemikeren. En vigtig ting ved magnetisk resonans imaging (MRI)-teknikken er, at den hverken teknisk eller teoretisk er væsensforskellig fra andre anvendelser af NMR. Det er således stort set de samme firmaer, der producerer det nødvendige apparatur. Mange tekniske forbedringer kan bruges inden for flere områder. F.eks. kan et moderne højfelts NMR-spektrometer gøre brug af skærmede gradienter, der er udviklet til den meget hurtige billeddannelse, EPI. For mange flerdimensionale NMR-eksperimenter er disse gradienter af afgørende betydning, ligesom de på moderne spektrometre kan anvendes til justering af magnetfeltet (shimming). Også udvikling af formede pulser til selektiv excitation har bred anvendelse, metoder til vandundertrykkelse for ikke at tale om udviklingen af superledende spoler til generering af kraftige og homogene magnetfelter. Hvad disse spoler angår, vil udvikling af et materiale, der er superledende nær stuetemperatur, være en meget stor landvinding - også for NMR-spektroskopi.

NMR-billeddannelse på ikke levende systemer er meget udbredt [7]. F.eks. er der set en del anvendelser inden for materialforskning, hvor billeddannelse vha. NMR kan bruges ved studier af polymere og porøse stoffer [8]. Man har eksempelvis kunnet studere diffusion af vand ind i cement og andre byggematerialer [9]. I disse studier er det billedet af den indtrængende væske, man ser, men det er også muligt at lave billeddannelse af atomkerner i fast stof.

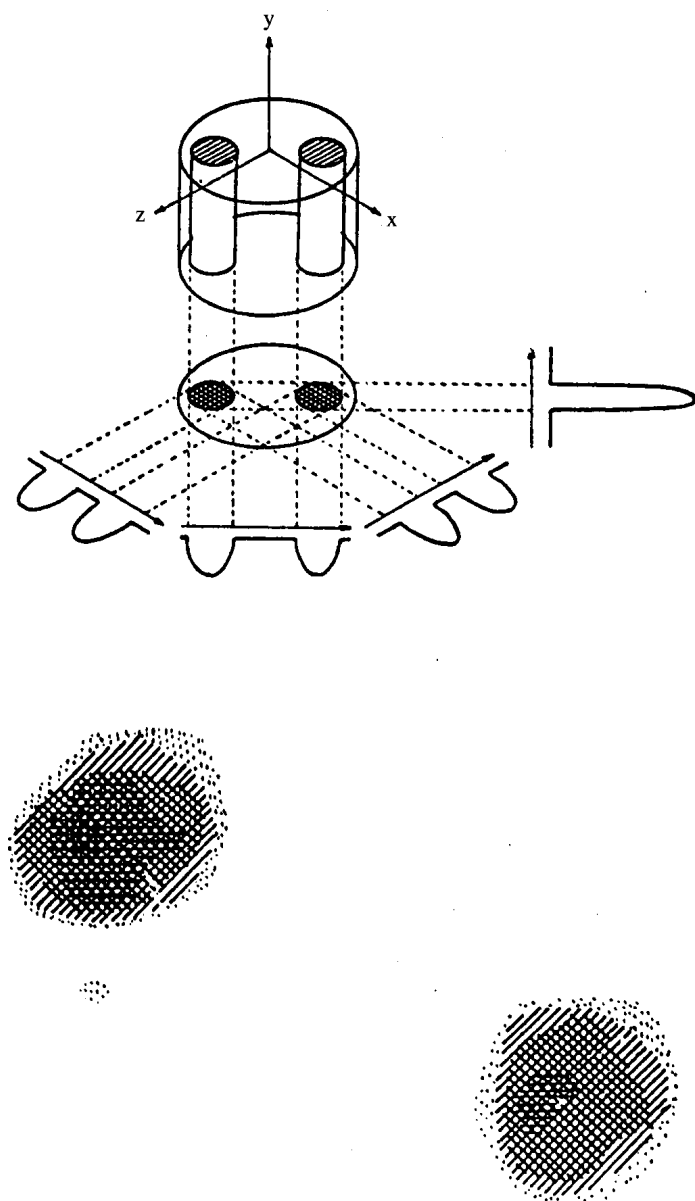
Også boreprøvers porøsitet, permeabilitet og olieindhold er undersøgt med billeddannende spektroskopi. Man kan også studere fordelingen af de stoffer, man pumper ned i brønden mhp. at effektivisere olieindvindingen [10].

En særlig eksotisk variant er benyttet til undersøgelse af meget heterogene materialer. Her er det nødvendigt at benytte meget store gradienter for at opnå en tilstrækkelig rummelig opløsningssevne. Sådanne store, men statiske, gradienter findes umiddelbart uden for højfeltsinstrumenter, hvor feltet hurtigt aftager, og disse kan udnyttes i »stray-field magnetic resonance imaging«. Da gradienten ikke kan ændres, må prøven i stedet flyttes og reorienteres [11].

Til studier af processer i fødevarer har NMR-billeddannelse også været brugt. Man har f.eks. undersøgt fænomener som krystallisation af fedt og is, gæring, mobilitet af vand, modning og holdbarhed [12].

Den afgørende fordel ved NMR som ikke destruktiv undersøgelsesmetode sammenlignet med andre billeddannende metoder, som f.eks. CT-skanning, er dens evne til at skelne forskellige kemiske forbindelser samt til at måle dynamik.

En helt ny meget elegant overførsel af teknikken fra billedannelse til spektroskopi er for nylig set i [13], hvor det med brug af billeddannende gradienter er lykkedes at optage et todimensionalt NMR-spektrum med en enkelt excitation og på denne måde nedbringe tiden for et eksperiment med flere størrelsesordener. I et eksempel i artiklen er varigheden af et eksperiment reduceret fra 90 min til 0.15 s. Ikke mindst for



Figur 1. Øverst: Skematisk fremstilling af Lauterburs metode til billeddannelse ud fra et antal endimensionale NMR-spektre.

Nederst: Det fremkomne  $^1\text{H}$  NMR-billede af tværsnittet af to kapillærrør indeholdende vand.

ved spektroskopi skulle det målte signal herefter Fouriertransformeres for at opnå det ønskede resultat, in casu et billede. At teorien, der beskriver målingen ved billeddannelse, på denne måde er meget lig den, der beskriver det spektroskopiske eksperiment, gør det lettere at kombinere de to metoder samt at kombinere billeddannelse med andre NMR-teknikker som f.eks. måling af flow og diffusion.

Kombinationen af billeddannelse og spektroskopi har to varianter: lokaliseret spektroskopi og billeddannende spektroskopi. Lokaliseret spektroskopi er egentlig ikke billeddannende, men ved hjælp af gradientsystemet kan man undertrykke signalet fra alle andre områder end det volumen, man er interesseret i. Man opnår på denne måde et helt almindeligt

laboratorier, hvor man rutinemæssigt anvender todimensional NMR til løbende kontrol, kan dette få stor værdi.

### Fremtiden

Der er mange eksempler på, hvordan Mansfield og Lauterburs opdagelse af billeddannelse bliver brugt i kemien. Kombineret med andre metoder, især spektroskopi, er der ikke tvivl om, at NMR vil få en endnu mere fremtrædende plads i den kemiske forskning end hidtil.

Som beskrevet har den billeddannende teknik meget til fælles med den spektroskopiske metode. Den direkte kobling til sundhedssektoren gennem fælles instrumentleverandører og mange fælles videnskabelige miljøer vil understøtte udviklingen af NMR-metoden i årene, der kommer. Som kemikere skal vi sørge for fortsat at være med i denne udvikling.

E-mail-adresse:

Henrik Gesmar: henrik.gesmar@tdcadsl.dk

### Referencer

- Lauterbur P.C. (1973). »Image formation by induced local interactions - examples employing nuclear magnetic-resonance«. *Nature* **242**, 190-191.
- Garroway A.N., Grannell P.K., Mansfield P. (1974). »Image-formation in NMR by a selective irradiative process«. *J. Phys. C* **7**, L457.
- Mansfield P. (1977). »Multi-planar-image-formation using NMR spin echoes«. *J. Phys. C* **10**, L55.
- Kumar A., Welti D., Ernst R.R. (1975). »NMR Fourier zeugmatography«. *J. Magn. Reson.* **18**, 69-83.
- Gadian D.G. »NMR and its applications to living systems«. Oxford University Press, New York 1995.
- Danielsen E.R., Ross B. »Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases«. Marcel Decker 1999.
- Gladden L.F. (1994) »Nuclear magnetic resonance in chemical engineering: principles and applications«. *Chem. Eng. Sci.* **49**, 3339-3408.
- Miller J.B. (1998) »NMR imaging of materials«. *Prog. in NMR spectrosc.* **33**, 273-308.
- Skibsted J., Hall C., Jakobsen H.J. »Nuclear magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging of cements and cement-based materials« i J. Bensted and P. Barnes (eds) *Structure and Performance of Cements*, Second edn, Taylor and Francis, London 2002.
- Williams J.L.A., Madenelli G., Taylor D.G. (1994). »Selective magnetic resonance imaging of chemicals in sandstone cores during flow«. *J. Magn. Reson.* **A109**, 124-128.
- Iwamiya J.H., Sinton S.W. (1995) »Stray-field magnetic resonance imaging of solid materials«. *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **6**, 333-345.
- Schmidt S.J., Sun X.Z., Lichtfield J.B. (1996) »Applications of magnetic resonance in food science«. *Crit. Rev. Food Sci.* **36**, 357-385.
- Frydman L., Scherf T., Lupulescu A. (2002). »The acquisition of multidimensional NMR spectra within a single scan«. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 15858-15862.

### Ph.d.-projekt

## Analyse af gener

DNA-mikroarrays bruges i dag til samtidig måling af aktiviteten af alle gener i levende celler. Carsten Friis har udviklet en metode til at udlede information om strukturen af det regulatoriske netværk på basis af en række DNA-mikroarraymålinger. Han har anvendt sin metode på data fra bakterien *Bacillus subtilis*. En række målinger på mutationer i nitrogenstofsiftet har muliggjort udledning af information om det regulatoriske netværk for kontrol af nitrogenstofsiftet i *Bacillus subtilis*.

Carsten Friis, BioCentrum, DTU

## K.A.

K.A. Jensen – en dansk kemiker.

Redigeret af Carl Th. Pedersen

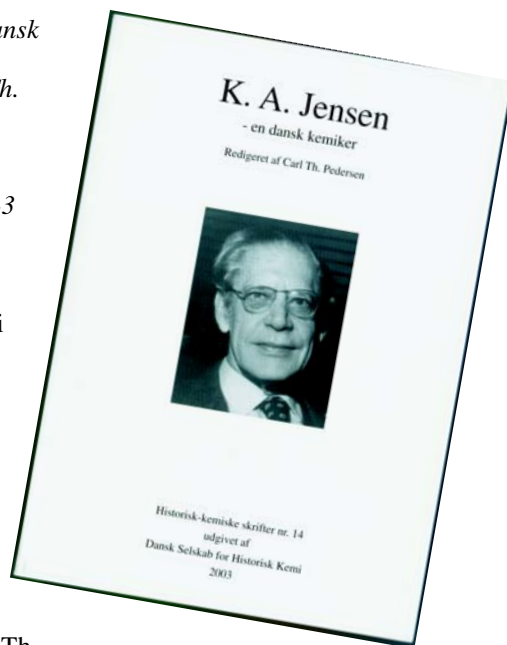
I kommission hos

Ingeniørenbøger.

ISBN 87-89535-24-3

<http://bog.ing.dk>

Pris 89 kr.



Ved et hovedmøde i Kemisk Forening/ Dansk Selskab for Historisk Kemi, 7. november 2003 blev den 14. udgivelse i serien af Historisk-kemiske skrifter præsenteret af redaktøren

lektor, dr.phil. Carl Th.

Pedersen, SDU. I denne sammenhæng var der indlæg af professor emeritus Anders Kjær, der talte om sit livslange venskab med K.A. – som han blev kaldt, og af cand.polyt. H.C. Helt, der talte om K.A. som underviser.

I sin præsentation af hæftet gav Carl Th. Pedersen en oversigt over K.A.'s videnskabelige arbejder, der er opregnet i hæftets sidste afsnit: »K.A. Jensens publikationsliste«, der omfatter 262 publikationer fra perioden 1926-1992. K.A. Jensen døde i 1992.

Foruden Carl Th. Pedersen har lektorerne Steen Hammerum og Lars Henriksen, KU og afdelingschef Klaus Bechgaard, Risø, bidraget til hæftet.

Carl Th. Pedersen indleder med afsnittet »K.A. Jensen – læreren og lærebogsforfatteren, en generel biografi«. Heri konstaterer han, at K.A.'s bøger aldrig slog igennem på Aarhus Universitet, hvor Hakon Lund videreførte Biilmans lærebøger. Mig bekendt blev de heller ikke brugt på DTU eller DFH. Når man som jeg har undervist efter dem, forstår man det ikke. De var fantastiske. Carl Th. skriver desuden to afsnit om K.A. Jensens bidrag til hhv. svovlkemien og den heterocykliske kemi. Endelig står Carl Th., som det fremgik af ovenstående, også for afsnittet om K.A.'s publikationsliste.

Steen Hammerum omtaler K.A.'s indsats for den kemiske nomenklatur i Danmark: »Sproget som redskab – K.A. Jensens bidrag til dansk kemisk nomenklatur og terminologi«. I dette afsnit omtales også K.A.'s bataljer med Dansk sprognavn om retten til at bestemme over fagsproget. Både Anders Kjær og Steen Hammerum hæftede sig ved K.A.'s ærefrygtindgydende sprogevne.

Klaus Bechgaard skriver om K.A. som komplekskemiker – dennes vel nok foretrukne boldgade.

Lars Henriksen skriver endelig om selenkemi i K.A.'s regi.

Man kan afslutningsvis konstatere, at endnu en vellykket udgivelse i Selskabets serie er kommet til verden. Udgivelsen har modtaget støtte fra Lundbeckfonden.

Thorvald Pedersen