

WOJCIECH FRONCISZ
*Zakład Biofizyki
Wydział Biotechnologii
Uniwersytet Jagielloński
Gronostajowa 7, 30–327 Kraków
e-mail: froncisz@mol.uj.edu.pl*

OBRAZOWANIE ŻYWYCH ORGANIZMÓW METODĄ REZONANSU MAGNETYCZNEGO

NAGRODY NOBLA W DZIEDZINIE MEDYCYNY LUB FIZJOLOGII W 2003 ROKU

Komitet Noblowski przyznał w 2003 r. Nagrodę Nobla w Dziedzinie Fizjologii lub Medycyny dwóm uczonym: Paulowi Lauterburowi z USA oraz Peterowi Mansfieldowi z Wielkiej Brytanii, za ich odkrycia dotyczące „obrazowania metodą rezonansu magnetycznego”. Odkrycia te dały podwaliny nowoczesnej metodzie diagnostycznej – MRI (ang. magnetic reso-

nance imaging), która spowodowała przełom w diagnostyce medycznej oraz badaniach medycznych. Trudno obecnie wyobrazić sobie nowoczesny szpital, który nie byłby wyposażony w tomograf MRI. Ocenia się, że każdego roku przeprowadza się na świecie ponad 60 milionów badań MRI.

KRÓTKA HISTORIA ODKRYĆ ZWIĄZANYCH Z JĄDROWYM REZONANSEM MAGNETYCZNYM

Odkrycie Lauterbura i Mansfielda nie było zawieszane w próżni. Było ono konsekwencją wielu wcześniejszych odkryć związanych z rezonansem magnetycznym. W 1924 r. Wolfgang Pauli (PAULI 1924, 1946) postulował istnienie dla jąder atomów wewnętrznego momentu pędu zwanego spinem. W 1925 r. UHLENBECK i GOUDSMIT (1925, 1926) rozszerzył koncepcję spinu na elektron.

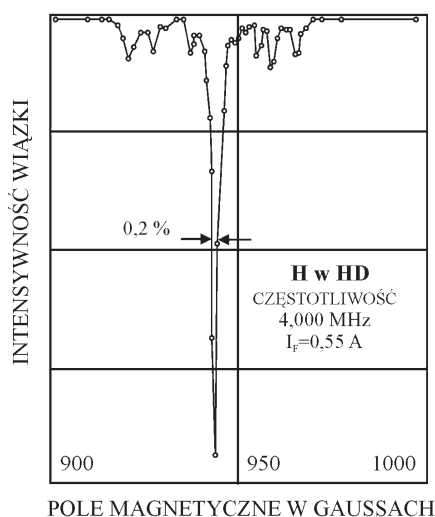
W 1933 r. Frisch, Esterman i Stern zdołali zmierzyć moment magnetyczny protonu, obserwując odchylenie toru wiązki cząsteczek wodoru w niejednorodnym polu magnetycznym (ESTERMAN i STERN 1933, FRISCH i STERN 1933, STERN 1946). Za swój udział w rozwoju metody molekularnej wiązki i odkryciu momentu magnetycznego protonu Stern otrzymał w 1943 r. Nagrodę Nobla w dziedzinie fizyki.

W 1937 r. Isidor Isaac Rabi, na Uniwersytecie Kolumbijskim, po wizycie holenderskiego

uczonego Cornelisa Jacobusa Gortera, zmodyfikował swoje doświadczenie i zdołał zmierzyć jądrowy moment magnetyczny litu i chloru w wiązce cząsteczek LiCl (RABI i współaut. 1938). W doświadczeniu tym wiązka cząsteczek przechodziła kolejno przez trzy rejony pola magnetycznego, z których pierwszy miał pole niejednorodne, drugi – jednorodne i trzeci – niejednorodne, ale z gradientem pola przeciwnym niż w pierwszym rejonie. Nowością w tym doświadczeniu było wprowadzenie dodatkowo, w środkowym obszarze jednorodnego pola magnetycznego, oscylującego pola magnetycznego. Pozwoliło to na obserwację po raz pierwszy efektu rezonansowego. Przy wyłączonym zmiennym polu magnetycznym wiązka po przejściu przez trzy rejony pola jest zogniskowana na detektorze. Po załączeniu zmiennego pola magnetycznego, spełniającego warunek rezonansowy – częstotliwość pola w pobliżu

larmorowskiej częstotliwości precesji momentu magnetycznego badanego jądra – następuje reorientacja spinu jądrowego powodując rozogniskowanie wiązki, co manifestuje się spadkiem jej intensywności. Opisane doświadczenie było pierwszym zarejestrowanym sygnałem jądrowego rezonansu magnetycznego.

Tę nazwę wprowadził jednakże po raz pierwszy wspomniany Gorter w 1942 r., przypisując jego odkrycie Rabiemu. W następnym roku przy pomocy metody rezonansowej zmierzono precyzyjnie moment magnetyczny protonu i deuteronu (Ryc. 1). Rabi otrzymał w 1944 r. Nagrodę Nobla w dziedzinie fizyki „za rezonansową metodę rejestracji magnetycznych własności jąder atomów”.

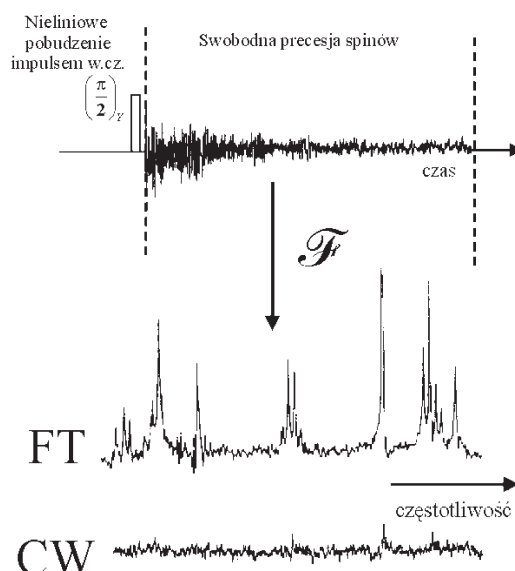


Ryc. 1. Krzywa rezonansowa protonów w cząsteczce HD zarejestrowana przy pomocy metody rezonansu magnetycznego wiązki molekularnej (wg KELLOGGA i współaut. 1939, zmodyfikowana).

Te wspaniałe odkrycia, które dały podwaliny jądrowemu rezonansowi magnetycznemu, nie przepowiadały w żaden sposób możliwości jego zastosowań do układów biologicznych, nie mówiąc o ciele ludzkim. Przełom nastąpił dopiero w 1945 r., kiedy to, niezależnie od siebie, w dwóch różnych laboratoriach amerykańskich, zarejestrowano bezpośrednio sygnały jądrowego rezonansu magnetycznego już nie na wiązce cząsteczek poruszających się w próżni, ale w ciele stałym i cieczy. W laboratorium Blocha, na Uniwersytecie Stanford, zarejestrowano sygnał elektromagnetycznej indukcji wynikającej z reorientacji jąder (BLOCH 1946, BLOCH i współaut. 1946), natomiast w laboratorium Purcella, na Uniwersytecie Harvarda,

popatrzone na zjawisko z punktu widzenia energetycznego i nazwano je „absorpcją jądrowego rezonansu magnetycznego” (PURCELL i współaut. 1946). Wkrótce stało się jasne, że obydwa zjawiska opierają się na tej samej zasadzie. Obydwaj uczeni otrzymali w 1952 r. Nagrodę Nobla w dziedzinie fizyki „za rozwój nowych metod do jądrowych, magnetycznych, precyzyjnych pomiarów i powiązanych z tym odkryć”.

Historia rozwoju metody NMR (ang. nuclear magnetic resonance) potoczyła się dalej w bardzo szybkim tempie. Kilku kolejnych laureatów Nagrody Nobla przyczyniło się do rozwoju jądrowego rezonansu magnetycznego (EMRF Foundation 2003). W 1966 r. Alfred Kastler uzyskał nagrodę Nobla dotyczącą optycznej detekcji rezonansu magnetycznego (KASTLER 1966), a John H. Van Vleck w 1977 r. – za wkład w teorię diamagnetyzmu i paramagnetyzmu. Van Vleck był pierwszym uczonym, który wprowadził metodę momentów do spektroskopii NMR, Nicolaas Bloembergen, laureat Nagrody Nobla z fizyki w 1977 r., rozwinął teorię relaksacji i metody jej pomiarów, Norman F. Ramsay (Nagroda Nobla w 1989 r.) opracował teorię przesunięć chemicznych, a Hans G. Dehmelt (współlaureat Nagrody Nobla z fizyki w 1989 r.) rozwinął jądrowy rezonans kwadrupolowy.



Ryc. 2. Porównanie widma NMR protonów w organicznym związku chemicznym wykonanego metodą impulsową (FT) i metodą fali ciągłej (CW).

W obydwu przypadkach czas pomiaru był taki sam (wg ERNSTA 1992, zmodyfikowana).

Przełomem w rozwoju spektroskopii jądrowego rezonansu magnetycznego było wprowadzenie impulsowej metody detekcji przy wykorzystaniu transformaty Fouriera (ERNST 1966, ERNST i ANDERSON 1966). Metoda ta, w porównaniu z metodą fali ciągłej, prowadziła do znacznego zwiększenia czułości spektroskopii NMR (ERNST 1992). Za rozwój tej nowej metody Richard R. Ernst otrzymał w 1992 r. Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii. Istotę impulsowej metody NMR przedstawia Ryc. 2.

Dalszy rozwój impulsowej spektroskopii NMR doprowadził do opracowania unikalnej

metody określania, z atomową rozdzielczością, trójwymiarowej struktury białek i kwasów nukleinowych znajdujących się w wodnym roztworze, a więc w stanie zbliżonym do stanu fizjologicznego, a nie w postaci krystalicznej, stosowanej w dyfrakcji rentgenowskiej. Za rozwój tej metody Kurt Wüthrich otrzymał Nagrodę Nobla w 2002 r. w dziedzinie chemii (WÜTHRICH 2002; patrz art. EJCHARTA w tym zeszycie KOSMOSU).

BIOLOGICZNE I MEDYCZNE ZASTOSOWANIA MRI

Początkowo fizycy zajmujący się nowoodkrytym zjawiskiem NMR nie bardzo wierzyli w możliwość zastosowania tej metody w biologii i medycynie. Jak wspomniał w swoim wykładzie noblowskim Paul Lauterbur, Purcell i Bloch zdając sobie sprawę, że ciało ludzkie w przeważającej części składa się z wody, próbowali zaobserwować protonowy sygnał NMR w głowie (Purcell) oraz w kciuku (Bloch) człowieka. Uważając jednakże, że nie są to poważne eksperymenty naukowe, nie chcieli o nich opowiadać.

We wspomnianym wykładzie Paul Lauterbur przytacza wspomnienia Purcella dotyczące możliwości zastosowania NMR do badań chemicznych. Wiedzano od początku, że częstotliwość rezonansowa protonów zależy od rodzaju cząsteczki, w której się one znajdują, a co więcej, od położenia atomu wodoru w samej cząsteczce. To zjawisko – przesunięcie chemiczne – umożliwiło zastosowanie NMR do chemicznej identyfikacji cząsteczek. Na początku uważano jednak, że jest to nieużyteczne utrudnienie spektroskopii NMR. Podczas obiadu z przedstawicielem przemysłu chemicznego Purcell został zapytany o możliwość wykorzystania tego zjawiska do charakteryzacji produktów chemicznych. Podirytowany tym pytaniem Purcell stwierdził, że zmarnował

czas tłumacząc temu idiotcie, że jest to zupełnie nierealistyczne. Dzisiaj spektroskopia NMR służy do nieinwazyjnej identyfikacji i pomiarów różnych cząsteczek biochemicznych wprost w żywym organizmie człowieka.

Pierwszym biologicznym zastosowaniem metody NMR były badania żywych komórek oraz wycinków tkanek zwierzęcych przeprowadzone przez szwedzkich uczonych Erika Odeblada i Gunnara Lindströma (ODEBLAD i współaut. 1956). W następnych latach przeprowadzono wiele badań relaksacji, dyfuzji i chemicznej wymiany wody w różnych komórkach i tkankach, spostrzegając duże zróżnicowanie tych parametrów. Zauważono między innymi interesujące różnice czasów relaksacji między wycinkami normalnej i nowotworowej tkanki ludzkiej (DAMADIAN 1971, HOLLIS i współaut. 1973). Jeden z tych badaczy, Damadian, uważał, że odkrył podstawową metodę detekcji nowotworów i zastrzegł ją w patencie (DAMADIAN 1973). Ten kontrowersyjny uczyony pojawił się ponownie przy okazji przyznania ubiegłorocznej Nagrody Nobla Lauterburowi i Mansfieldowi zgłaszając swoje prawa do tej nagrody (PEARSON 2003).

Warto tu wspomnieć, że pierwsze sygnały NMR zarejestrowali w żywym organizmie JACKSON i LANGHAM (1968).

PIERWSZE OBRAZY PRZESTRZENNE WYKONANE PRZY POMOCY SPEKTROSKOPII NMR

Podstawową własnością zjawiska NMR jest liniowa zależność częstotliwości rezonansowej, ν_L [Hz], od wartości indukcji, B_0 , polaryzującego spiny pola magnetycznego:

$$\nu_L = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$$

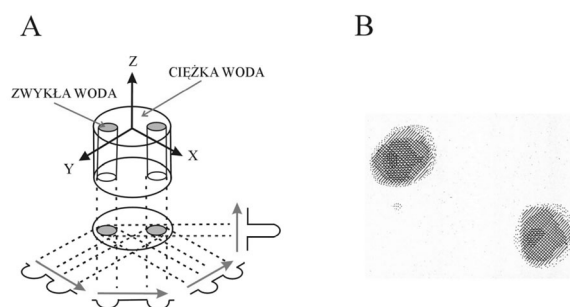
Współczynnikiem proporcjonalności jest współczynnik żyromagnetyczny, który jest wielkością charakterystyczną dla danego rodzaju jąder, np. protonów dla jąder wodoru. Musiało jednak upłynąć wiele lat zanim tę li-

niową zależność wykorzystano do tworzenia obrazów.

Lauterbur wspomina w swoim wykładzie noblowskim (LAUTERBUR 2003) moment, kiedy uświadomił sobie możliwość wykorzystania tej podstawowej własności zjawiska NMR do lokalizacji przestrzennej źródła sygnału. Było to podczas obiadu ze znajomym. Istota „proroczej” idei, którą wtedy uświadomił sobie, polegała na „częstotliwościowym kodowaniu sygnałów NMR w niejednorodnym polu magnetycznym”. Tego samego wieczoru nabył w sklepie notatnik, w którym zanotował na kilku stronach swój pomysł na wypadek, gdyby w przyszłości były problemy z własnością intelektualną. Zdawał sobie wtedy sprawę, że przed praktycznym zastosowaniem pomysłu do tworzenia obrazów ciała ludzkiego należy rozstrzygnąć trzy problemy: (a) matematyczny – związany z przekształceniem jednowymiarowego sygnału w dwu i trójwymiarowy obraz; (b) czułościowy – czy stosunek sygnału do szumu w przypadku ciała ludzkiego będzie wystarczający; (c) aparaturowy – czy magnesy wytwarzające odpowiednie pole magnetyczne obejmujące całe ciało ludzkie będą w praktyce do zrealizowania. Wszystkie te trzy problemy udało się pozytywnie rozstrzygnąć i wtedy Lauterbur porzucił dotychczasowe badania i zajął się tylko wymyśloną przez siebie tomografią NMR. Próbował on oczywiście opatentować swój pomysł. Doradzano mu, aby zgłosił zastrzeżenia patentowe przed rozpoczęciem badań na uniwersytecie, co się nie udało z powodu nie najlepszych stosunków z rzecznikiem patentowym. Próba opatentowania przez uniwersytet również skończyła się niepowodzeniem, gdyż stwierdzono, że koszt przygotowania patentu może się nigdy nie zwrócić.

Po tych nieudanych próbach Lauterbur wysłał w końcu 1972 r. do *Nature* artykuł przedstawiający istotę nowej metody. Redakcja stwierdziła, że nie nadaje się on do publikacji w tym czasopiśmie. Po sprzeciwie autora redakcja *Nature* zmieniła recenzentów, którzy tym razem wyrazili zgodę na opublikowanie. Jeden z nich uzasadniał swoją zgodę tym, że autor dotychczas niczego zwariowanego nie zrobił. Po tych perypetiach artykuł ukazał się w marcowej edycji *Nature* (LAUTERBUR 1973). Przedstawiał on pierwszy obraz wytworzony przy użyciu gradientów pola magnetycznego w trzech wymiarach. Do utworzenia obrazu z sygnałów NMR zarejestrowanych dla różnych gradientów pola Lauterbur użył metody

wstecznej projekcji. Istota tej metody jest przedstawiona na rysunku zaadaptowanym z oryginalnej publikacji w *Nature* (Ryc. 3). Dwie



Ryc. 3. Istota pierwszego doświadczenia Lauterbura, w wyniku którego powstał obraz przekroju naczynia wypełnionego ciężką wodą, w którym umieszczono dwie próbki ze zwykłą wodą.

Widmo NMR zarejestrowane w obecności gradientów pola magnetycznego zorientowanych pod różnym kątem w płaszczyźnie xy (A) daje metodą wstecznej projekcji dwuwymiarowy obraz (B). Żadna inna metoda nie potrafi odróżnić wody zwykłej od ciężkiej (wg LAUTERBURA 1973, zmodyfikowana).

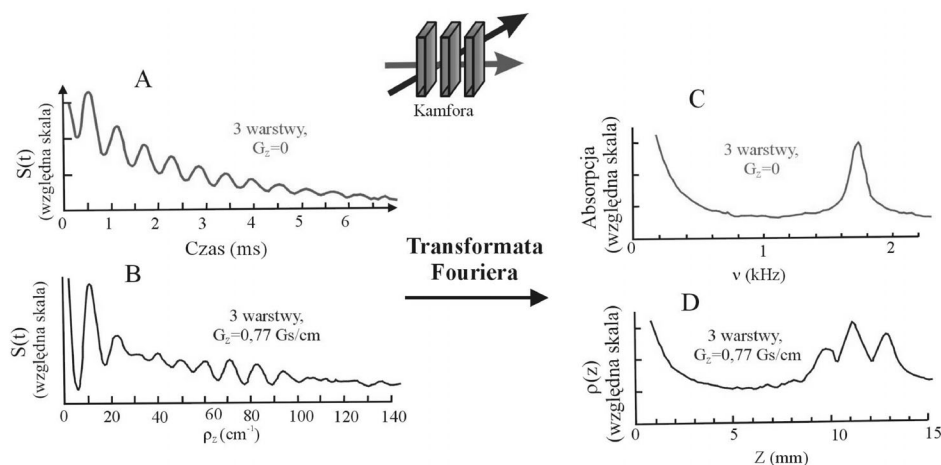
próbki zawierające zwykłą wodę były zanurzone w większym cylindrycznym naczyniu wypełnionym „ciężką wodą”, w której atomy wodoru zamienione są na atomy deuteru. Własności chemiczne tych dwóch postaci wody są nieomal identyczne, natomiast własności NMR zupełnie różne. Współczynnik żyromagnetyczny jąder deuteru jest ponad sześć razy mniejszy niż wodoru i stąd ich częstotliwości rezonansowe są ponad sześć razy niższe niż dla wodoru. Nie powoduje to wzajemnego nakładania się widm NMR wodoru i deuteru. W wyniku tego ciężka woda jest niewidoczna w obrazie utworzonym z sygnałów NMR zwykłej wody.

Stosując liniowo niejednorodne pole magnetyczne, tzw. gradienty pola magnetycznego skierowane w różnych kierunkach prostopadłych do osi próbek, otrzymujemy dwa nakładające się sygnały NMR. Odległość między nimi jest proporcjonalna do różnicy wartości indukcji pola magnetycznego, w jakim te dwie próbki się znajdują. Tylko w przypadku, kiedy gradient pola jest skierowany prostopadle do linii łączącej osie dwóch próbek, a więc wtedy, kiedy obie próbki „widzą” to samo pole magnetyczne, rejestrowany jest jeden sygnał NMR. Otrzymany w ten sposób zbiór widm NMR, zarejestrowanych dla róż-

nych gradientów pola magnetycznego, pozwolił Lauterburowi na odtworzenie lokalizacji próbek z wodą przy pomocy wspomnianej powyżej wstecznej projekcji, której zasadę ilustruje Ryc. 3. Pierwsze obrazy Lauterbur wykreślał ręcznie na papierze milimetrowym, a nie na ekranie monitora komputera. W artykule tym Lauterbur wspomina o możliwości zastosowania obrazowania NMR do „*in vivo* badań złośliwych nowotworów, które jak było pokazane dają sygnały protonowego jądrowego rezonansu ze znacznie dłuższymi czasami relaksacji spin-sieć dla wody niż w odpowiadającej im tkance normalnej”. W późniejszym okresie 1973 r. Lauterbur zarejestrował pierwszy obraz żywego małża, a na początku 1974 r. – klatki piersiowej myszy (LAUTERBUR 1974).

(GARROWAY i współaut. 1974). Następnie zaproponował technikę liniową, dzięki której uzyskał obraz przekroju palca, a potem pierwszy obraz jamy brzusznej (MANSFIELD i MANDSLEY 1976a, b). Technika ta, oparta na bardzo szybkich zmianach gradientów pola magnetycznego, pozwala na bardzo szybkie wytwarzanie obrazów, co jest niezbędne do funkcjonalnego obrazowania mózgu, fMRI.

Wspomniany już powyżej laureat Nagrody Nobla z 1992 r. Richard Ernst zetknął się z badaniami Lauterbura podczas konferencji w Raleigh, Północna Karolina, USA, w kwietniu 1974 r. Zdał sobie wtedy sprawę z możliwości zastosowania odkrytej przez siebie impulsowej spektroskopii NMR do tworzenia obrazów. W metodzie tej kodowanie częstotliwości w



Ryc. 4. Pierwszy, jeszcze jednowymiarowy, obraz próbki zawierającej trzy warstwy syntetycznej kamfory.

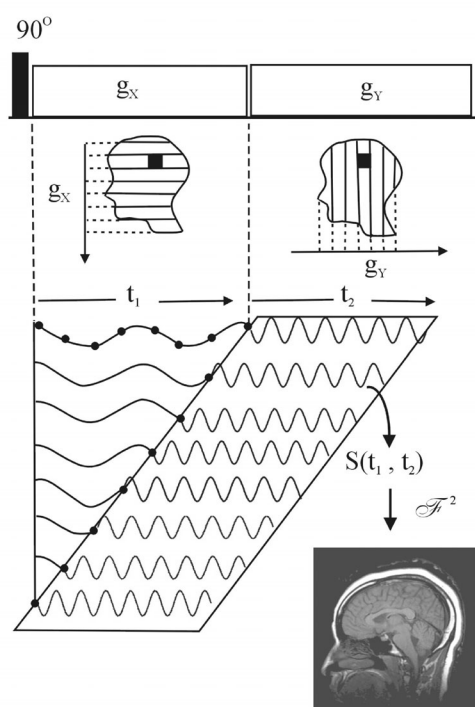
Po lewej stronie przedstawiono przebieg czasowy sygnału protonów zarejestrowany bez gradientów pola magnetycznego (A) oraz z gradientem 0,77 Gs/cm (B). Po prawej stronie (C, D) przedstawiono wynik transformaty Fouriera przebiegów czasowych (A) i (B). Bez gradientu pola magnetycznego (C) widać tylko jedną linię rezonansową, natomiast w obecności gradientu (D) powstają trzy linie odpowiadające trzem warstwom kamfory (wg MANSFIELDA i GRANNELLA, 1973, zmodyfikowana).

Peter Mansfield, współlaureat obecnej Nagrody Nobla, jest fizykiem. Na początku lat 70. zajmował się badaniami krystalograficznymi. W 1973 r., na Colloque Ampere, które odbyło się w Krakowie, zaprezentował, wspólnie z Peterem K. Grannellem, jednowymiarowy interferogram z rozdzielczością lepszą niż 1 mm (MANSFIELD i współaut. 1973). W tym samym roku nowo odkrytą metodę opisał również w czasopiśmie naukowym (MANSFIELD i GRANNELL 1973) (patrz Ryc. 4). Rok później Mansfield, wspólnie z Alanem Garrowayem, zgłosił patent i opublikował artykuł o wytwarzaniu obrazu z wykorzystaniem NMR

trzech kierunkach przestrzeni przeprowadza się stosując liniowy gradient pola magnetycznego kolejno wzdłuż trzech ortogonalnych, x, y i z, w okresach odpowiednio t_1 , t_2 i t_3 . W kolejnych eksperymentach zmienia się okres działania gradientów. Otrzymany w ten sposób zbiór sygnałów $s(t_1, t_2, t_3)$ poddaje się transformacji Fouriera, która wytwarza funkcję $S(w_1, w_2, w_3)$, będącą odpowiednikiem trójwymiarowego, przestrzennego obrazu. Zilustrowane jest to dla dwóch wymiarów na Ryc. 5. Pierwsze eksperymenty przy użyciu tej metody zostały przeprowadzone w laboratorium Ernsta w 1975 r. (KUMAR i współaut. 1975a, b).

PODSTAWY OBRAZOWANIA METODĄ JĄDROWEGO MAGNETYCZNEGO REZNANSU

Przy omawianiu podstaw obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego wygodnie jest podzielić badany obiekt na elementy objętościowe, woksele (ang. voxels), które są prostopadłościanami o bokach kilku milimetrów i których środek ma współrzędne x, y, z . Dla prostoty można

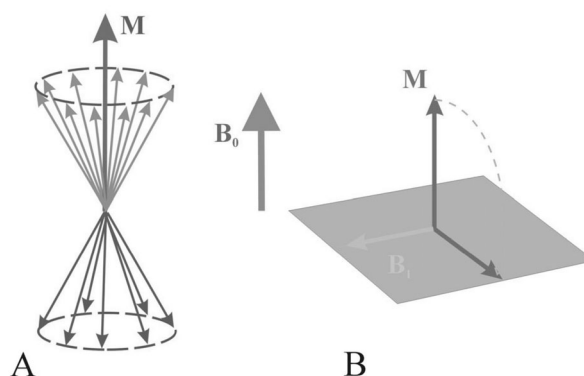


Ryc. 5. Schemat doświadczenia ilustrującego wytwarzanie dwuwymiarowego obrazu metodą fourierowskiej spektroskopii NMR.

Do doświadczenia użyto dwa ortogonalne gradienty pola magnetycznego skierowane w kierunku x i y i działające w czasie t_1 i t_2 . Dwuwymiarowa transformata Fouriera, $\mathcal{F}^2$, zbioru przebiegów czasowych sygnału NMR $s(t_1, t_2)$ zarejestrowanych w obecności gradientów daje 2D obraz badanego obiektu (wg ERNSTA 1992, zmodyfikowana).

założyć, że w każdym wokselu jest jednorodne pole magnetyczne. Liczba protonów zawartych w jednym wokselu o wymiarach $5 \times 5 \times 5$ mm przekracza 10^{20} w przypadku ciała ludzkiego. Każdemu wokselowi można przypisać moment magnetyczny (dipol magnetyczny) $M(x, y, z)$, który jest wypadkową momentów magnetycznych obecnych w wokselu protonów. Moment magnetyczny, związany z każdym protonem, precesuje w polu magnetycznym B_0 z częstotliwością Larmora tak, że jego rzut na kie-

runek B_0 może przybierać dwa kierunki, równoległy bądź antyrównoległy, różniące się energią (Ryc. 6A). Związana z tym różnica energii jest proporcjonalna do natężenia pola magnetycznego B_0 , zaś obsadzenie poziomów energetycznych opisane jest prawem Boltzmanna. Zgodnie z nim dla pola o wartości indukcji 1,5 T, w temperaturze pokojowej, nadmiar protonów na niższym poziomie energetycznym wynosi zaledwie 0,001% (GÜNTHER 1983). Dzięki tej różnicy każdemu wokselowi można przypisać wypadkowy moment magnetyczny $M(x, y, z)$, którego wartość będzie wynosić około $10^{20} \cdot 0,001\% \cdot \mu_p = 10^{15} \mu_p$, gdzie wartość momentu magnetycznego protonu, μ_p , wynosi $1,4 \cdot 10^{-26}$ J/T. Przed rozpoczęciem eksperymentu MRI wektor $M(x, y, z)$ ma tylko składową podłużną (wzdłuż B_0). Składowa poprzeczna wektora $M(x, y, z)$ w płaszczyźnie xy nie istnieje, ponieważ precesja poszczególnych protonów w wokselu nie jest kohe-



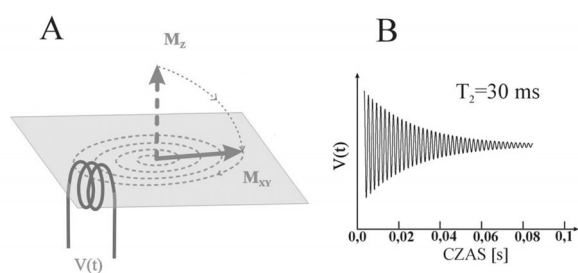
Ryc. 6. Moment magnetyczny M , powstający w wyniku działania stałego pola magnetycznego B_0 na protony wody zawarte w wokselu (A).

Pobudzenie układu spinów protonowych impulsem pola w.cz. o składowej magnetycznej B_1 powoduje obrót wektora magnetyzacji M o kąt $/2$ do płaszczyzny xy prostopadłej do kierunku pola magnetycznego B_0 . Po zakończeniu impulsu w.cz. wektor magnetyzacji ma tylko składową poprzeczną, M_{xy} (B).

rentna – moment magnetyczny każdego protonu precesuje z tę samą częstotliwością, ale inną fazą. W wyniku tego składowe poprzeczne momentów magnetycznych poszczególnych protonów nawzajem się znoszą.

W najprostszym impulsowym eksperymencie MRI załączenie zmiennego pola elektromagnetycznego wysokiej częstotliwości

(w.cz.), o częstotliwości rezonansowej ω_L , powoduje obrót wektora M o kąt ϕ proporcjonalny do czasu działania impulsu i wartości składowej magnetycznej pola w.cz.. Często używa się impulsu pobudzającego $\pi/2$, który obraca wektor $M(x,y,z)$ o kąt $\phi = \pi/2$ (Ryc. 6B). Po jego zakończeniu wektor M znajdzie się w płaszczyźnie xy , prostopadłej do kierunku B_0 i zacznie precesować w tej płaszczyźnie z częstotliwością Larmora (Ryc. 7A). Ze względu na



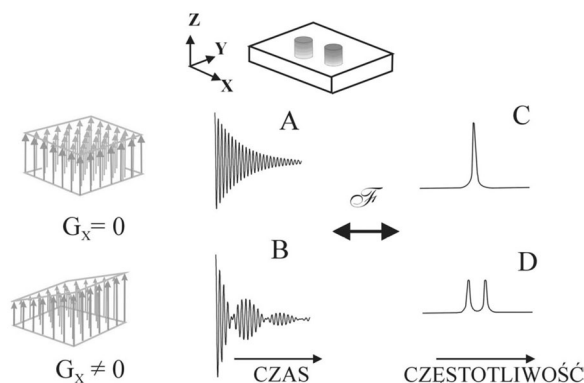
Ryc. 7. Precesja składowej poprzecznej M_{xy} wektora magnetyzacji M (A) indukuje w cewce odbiorczej sygnał $V(t)$, który ma charakter zanikającej sinusoidy (B).

istniejące procesy relaksacyjne nastąpi powolny zanik składowej poprzecznej wektora M (x, y, z) i odrost jego składowej podłużnej, aż do stanu równowagowego, istniejącego przed załączeniem impulsu w.cz. Tylko składowa poprzeczna $M(x, y, z)$, obracająca się w płaszczyźnie xy , może indukować w cewce odbiorczej sygnał elektryczny $V(t) \propto M(x,y,z) \times \cos(\omega_L t)$, który jest rejestrowany w trakcie odbiorczym spektrometru jako sygnał zaniku swobodnej indukcji (ang. free induction decay, FID) (Ryc. 7B).

Transformata Fouriera sygnału FID daje widmo NMR protonów pochodzących z woksela leżącego w punkcie x, y, z (porównaj z Ryc. 2). Dla ciała ludzkiego liczba elementarnych woksela sięga kilkudziesięciu milionów. W przypadku pobudzenie protonów w całym ciele wypadkowy sygnał FID byłby wypadkową kilkudziesięciu milionów sygnałów FID z każdego woksela. Można sobie wyobrazić wytworzenie takiego niejednorodnego pola magnetycznego B_0 , dla którego warunek rezonansu byłby spełniony w żądanym woksela o współrzędnych x, y, z , pozwalając na wybiórczą obserwację sygnału FID pochodzącego z wybranego woksela. Powtarzając ekspery-

ment kilkadziesiąt milionów razy dla różnych niejednorodności pola B_0 można byłoby stworzyć obraz MRI badanego obiektu. Zabrałoby to jednak zbyt wiele czasu.

Dużo efektywniejszą metodą jest tworzenie obrazu MRI warstwami, np. prostopadłymi do osi z . Stosując odpowiedni gradient pola B_0 w kierunku z można zapewnić, że impuls $\pi/2$ pobudzi protony obecne tylko w warstwie o grubości kilku milimetrów, w której spełniony jest warunek rezonansu (Ryc. 9). Tak pobudzona warstwa protonów w jednorodnym polu magnetycznym daje zanikający sygnał swobodnej indukcji o jednej częstotliwości rezonansowej (Ryc. 8A, C), jak widać dla prostego przykładu dwóch naczyń z wodą. Zastosowanie gradientu pola w kierunku x powoduje, że zanikający sygnał swobodnej indukcji składa się z dwóch

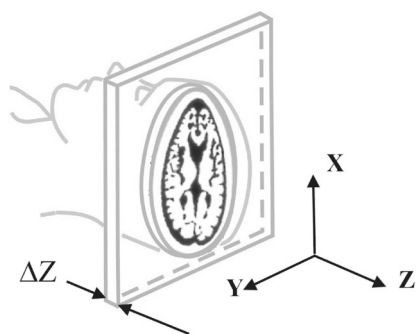


Ryc. 8. Dwie probówki zawierające wodę pobudzone impulsem w.cz. dają zanikające oscylacje o jednej częstotliwości (A), kiedy pole magnetyczne jest jednorodne, $G_x=0$, lub dwóch częstotliwościach (B), w obecności gradientu pola skierowanego wzdłuż osi x , $G_x \neq 0$.

Transformata Fouriera przebiegów czasowych zarejestrowanych bez gradientu pola magnetycznego (C) oraz w obecności gradientu (D), daje dla tego obiektu jedną lub dwie linie, obrazujące jedną lub dwie częstotliwości. Wielkość tych częstotliwości zależy od położenia próbek w płaszczyźnie xy oraz od intensywności gradientu G_x .

nakładających się sygnałów o różnych częstotliwościach (Ryc. 8B), co widać wyraźnie w widmie częstotliwości otrzymanym po transformacji Fouriera (Ryc. 8D). Jest to powtórzenie doświadczenia Lauterbura z 1973 r., przeprowadzone przy pomocy impulsowej spektroskopii NMR.

Wytwarzanie obrazów MRI przy pomocy współczesnych tomografów jest bardziej skomplikowane. Przed opisem sposobu lokalizacji poszczególnych wokseli w aktywnej NMR-owsko warstwie należy powiedzieć kilka słów o zjawisku echa, które jest do tego wykorzystane.



Ryc. 9. Stosowanie gradientu pola magnetycznego w kierunku z w czasie trwania impulsu w.c. pobudzającego układ spinów protonów powoduje, że pobudzone są tylko protony w warstwie, w której spełniony jest warunek rezonansu.

Jak już zostało opisane, pobudzający impuls $\pi/2$ obraca wektor magnetyzacji M do płaszczyzny xy , a indukowany w ten sposób sygnał FID powoli zanika, co jest związane z istniejącymi procesami relaksacyjnymi, powodującymi powolną utratę koherencji precesji momentów magnetycznych poszczególnych protonów w każdym wokselu. Sygnał ten można odzyskać stosując po pewnym czasie drugi impuls RF, obracający wektor magnetyzacji o kąt π , co doprowadza po pewnym czasie do powstania echa spinowego (HAHN 1950). Impuls π obraca wszystkie jądrowe momenty magnetyczne zmieniając ich fazy, co powoduje, że te „wolniejsze” znajdą się przed tymi „szybszymi”. Po czasie τ szybciej precesujące spiny dogonią te wolniejsze w wyniku czego nastąpi zogniskowanie spinów, które utraciły spójność fazową na skutek niejednorodności pola magnetycznego. Związany z tym sygnał nazywany jest echem spinowym.

Stosowany gradient G_z , w czasie pobudzania spinów impulsem $\pi/2$, powoduje dwa efekty, pozytywny, selekcionujący badaną warstwę, i negatywny (niejednorodne pole magnetyczne), prowadzący do rozfazowania precesji poszczególnych spinów. To rozfazowanie można skompensować stosując po zakończeniu impulsu $\pi/2$ przeciwny gradient $-G_z$ (Ryc. 10A, punkt A). Nazywany jest on gradientem fazującym lub odwracającym czas (ang. repha-

sing lub time-reversal gradient). Powoduje on powrót sygnału FID w postaci tzw. echa gradientowego.

Wypozażeni w wiedzę o tworzeniu echa możemy wrócić do opisu sposobu wytwarzania obrazu gęstości spinów w pobudzonej warstwie xy . Ograniczymy się do metody echa gradientowego pamiętając, że możemy wykorzystywać również echo spinowe. Kluczem jest sposób kodowania w rejestrowanym sygnale NMR informacji o położeniu momentu magnetycznego poszczególnego wokselu w warstwie xy . Sekwencja zdarzeń w eksperymencie MRI, prowadzących do wytworzenia obrazu, jest przedstawiona schematycznie na Ryc. 10 (JOY 2003). Po zakończeniu pierwszej części sekwencji, która przygotowuje spiny protonów pobudzonej warstwy do wytworzenia echa, następuje załączenie gradientu G_y na czas t . Napięcie, $V(t)$, indukowane w cewce odbiorczej protonami precesującymi w wokselu o współrzędnych x, y , będzie wtedy:

$$V(t) = M(x,y) \cos(\omega_L t + \Theta(t)), \text{ gdzie} \\ \Theta(t) = \gamma \int_0^t G_y(\tau) d\tau$$

Bardzo użyteczną funkcją do projektowania eksperymentu obrazowania MRI jest funkcja $k_y(t)$, proporcjonalna do $\Theta(t)$ – fazy sygnału $v(t)$: $k_y(t) \equiv \int_0^t \gamma \cdot G_y(\tau) d\tau$, która reprezentuje położenie w tzw. przestrzeni K . Posługując się tą funkcją możemy zapisać indukowane napięcie w cewce:

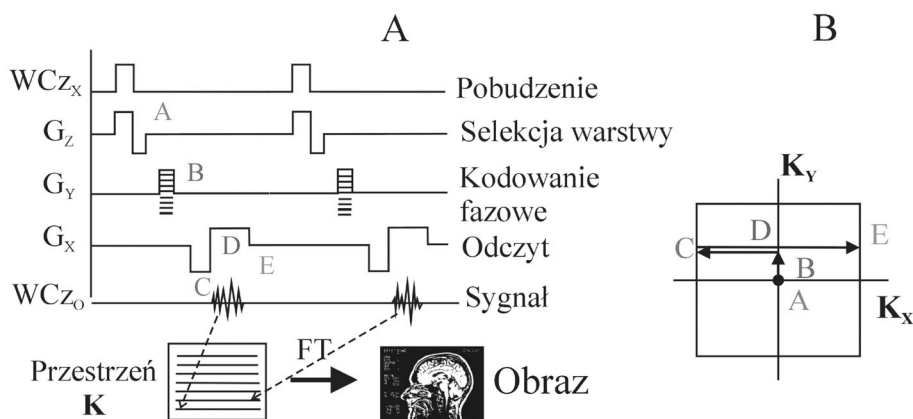
$$V(t) = M(x,y) \cos[(\omega_L t + y \cdot k_y(t))]$$

Jest to najbardziej użyteczne wyrażenie dla sygnału MRI, $V(t)$, zależnego od amplitudy gradientu pola w kierunku y (Ryc. 10A, punkt B). Informacja o położeniu wokselu charakteryzującego się wektorem magnetyzacji $M(x,y)$ została zakodowana wzdłuż osi y w wartości fazy $\Theta(t)$ i stąd gradient G_y nazywany jest gradientem kodującym fazowo. Po zakończeniu gradientu $G_y(t)$ następuje uruchomienie gradientu $G_x(t)$ (Ryc. 10A, punkty C, D), nazywanego gradientem kodującym częstotliwościowo, w czasie którego rejestrowany jest sygnał wytworzonego echa gradientowego. Sygnał pochodzący z wokselu xy ma postać:

$$V(t) = M(x,y) \cdot \cos[\omega_L t + y \cdot k_y(t) + x \cdot k_x(t)]$$

Sygnał z całej pobudzonej warstwy będzie sumą sygnałów pochodzących ze znajdujących się w niej wszystkich wokseli:

$$V(t) = \int \int M(x,y) \cdot \cos[\omega_L t + x \cdot k_x(t) + y \cdot k_y(t)] \cdot dx dy$$



Ryc. 10. Schemat ilustrujący powstawanie obrazu metodą echa gradientowego (A). „Spacer” w przestrzeni K (B) podczas gromadzenia przebiegów czasowych sygnałów NMR wytwarzanych metodą echa gradientowego przedstawionej obok (A) (wg JOYA 2003, zmodyfikowana).

Sygnał MRI, opisany tym równaniem, reprezentuje wąskie widmo częstotliwościowe wokół rezonansowej częstotliwości Larmora. Po przejściu przez detektor fazy czuły, z częstotliwością odniesienia równą ω_L (koherenta detekcja – KD), otrzymujemy sygnał:

$$V_{KD} = \iint M(x,y) \cdot e^{j[x \cdot k_x(t) + y \cdot k_y(t)]} dx dy$$

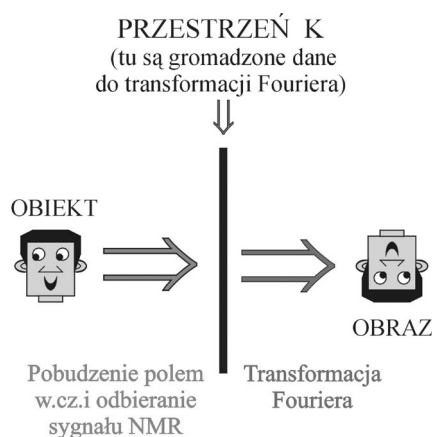
Sygnał ten jest proporcjonalny do dwuwymiarowej transformaty Fouriera funkcji $M(x, y)$ przy przestrzennych częstotliwościach k_x i k_y . Rozkład $M(x, y)$, w warstwie xy , można utworzyć stosując 2D transformatę Fouriera sygnału $V_{KD}(t)$.

PRZESTRZEŃ K

Jest to bardzo wygodne pojęcie do opisu różnych metod przeprowadzania akwizycji danych w eksperymencie MRI. Przestrzeń można traktować jako abstrakcyjną platformę, na której gromadzone są cyfrowe dane o sygnale MRI. Z tych danych, przez transformację Fouriera, wytwarzany jest interesujący nas obraz (Ryc. 11).

Żadna inna metoda obrazowania nie ma tak szerokiej możliwości kształtowania danych zebranych w przestrzeni K, jak MRI. Zmieniając parametry programu komputerowego kontrolującego sposób zbierania danych w przestrzeni K można modyfikować zdolność rozdzielczą obrazu, jego wielkość, kontrast, szybkość zbierania danych, kontrolować zniekształcenia obrazu, itd. Koncepcja przestrzeni K, tak istotna dla zrozumienia różnych technik wytwarzania obrazu metodą MRI, jest w gruncie rzeczy koncepcją prostą, znaną od wieków. Związana jest ona z istotą transformaty Fouriera powstałej w XIX w. i używanej obecnie w wielu dziedzinach nauki. Została ona wprowadzona do obrazowania MRI przez Edelsteina (EDELSTEIN i współaut. 1980) r. Spróbujmy to zilustrować

(Ryc. 10B) dla naszego przypadku opisanego na Ryc. 10A.



Ryc. 11. Koncepcja przestrzeni K.

Przebiegi czasowe sygnału NMR powstałe w wyniku pobudzenia impulsami w.cz. i modyfikowane w obecności gradientów pola magnetycznego są przetwarzane na sygnały cyfrowe przez przetwornik analogowo-cyfrowy. Otrzymane w ten sposób dane liczbowe są zbierane w abstrakcyjnej przestrzeni K, a następnie przetwarzane na obraz obiektu przy użyciu transformaty Fouriera.

W punkcie B, po i -tym gradientie kodującym fazę, sygnał pochodzący z warstwy o grubości ΔZ to:

$$V_{KD}(t) = \Delta Z \int \int M(x,y) \cdot e^{j(y \cdot \kappa_Y)} dx dy$$

gdzie $\kappa_Y = \gamma \cdot G_Y^i \cdot \Delta t_Y$, a G_Y^i jest wielkością i -tego gradientu pola w kierunku y trwającego w ciągu okresu Δt_Y . Odpowiada to przemieszczeniu się w przestrzeni K z początku układu współrzędnych do punktu B o odległość $\gamma \cdot G_Y^i \cdot \Delta t_Y$. Po działaniu negatywnego gradientu G_X w czasie Δt_X przesuwamy się do punktu C, w którym sygnał można opisać jako:

$$V_{KD}(t) = \Delta Z \int \int M(x,y) \cdot e^{j[x \cdot \kappa_X(t) + y \cdot \kappa_Y(t)]} dx dy$$

gdzie $\kappa_X = \gamma \cdot G_X \cdot \Delta t_X$.

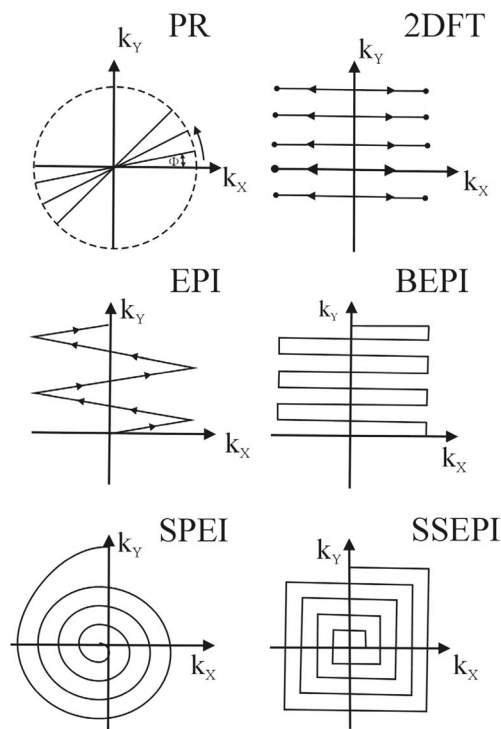
W czasie stosowania dodatniej wartości gradientu G_X następuje odczyt sygnału MRI, który opisuje równanie:

$$V_{KD}(\tau) = \Delta Z \int \int M(x,y) \times e^{j(x \cdot (-\kappa_X + \gamma \cdot G_X \cdot \tau) + y \cdot \kappa_Y)} dx dy$$

Odpowiada to poruszaniu się w przestrzeni K z punktu C do E. Każda kolejna próbka jest wprowadzana do macierzy przestrzeni K do wiersza odpowiadającego $k_Y = \kappa_Y$ i do kolumny między $-\kappa_X$ a κ_X . Powtarzanie sekwencji dla różnych wartości G_Y^i wypełni macierz danych przestrzeni K próbkami, będącymi odzwierciedleniem odwrotnej transformaty Fouriera obiektu, $M(x, y)$. Dwuwymiarowa transformata Fouriera tak zgromadzonych danych wytwarza pożądany obraz.

Różnice między wszystkimi technikami obrazowania metodą MRI są związane z kolejnością w jakiej są stosowane gradienty, ich wielkością i zależnościami czasowymi (MANSFIELD 1988). Odzwierciedla się to w sposobie wypełniania danymi MRI przestrzeni K . Przykłady różnego przemiatania przestrzeni K przedstawione są na Ryc. 12. Przedstawione

tam symbole są skrótami różnych technik. Pierwszy, oznaczony PR (ang. projection reconstruction imaging), przedstawia technikę stosowaną przez LAUTERBURA (1973), a 2DFT, to skrót dwuwymiarowej transformaty Fouriera. Następnne cztery rysunki są różnymi forma-



Ryc. 12. Sposoby przemiatania przestrzeni K w różnych technikach obrazowania metodą NMR (wg MANSFIELDA 1988, zmodyfikowana).

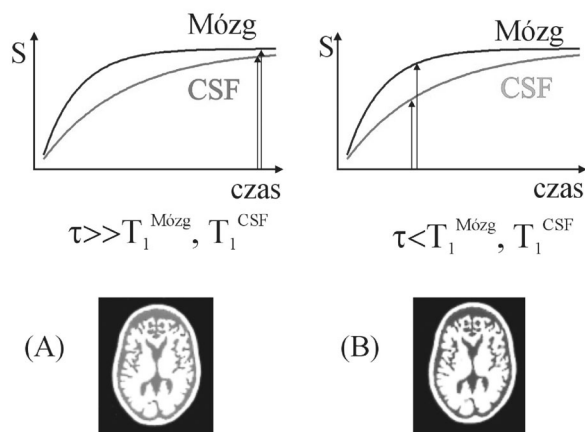
mi techniki wymyślonej przez MANSFIELDA (1977) – obrazowania echo-planarnego (ang. echo-planar imaging). Pozwala ona na wypełnienie danymi przestrzeni K w ciągu jednego przebiegu, skracając znacznie czas pomiaru. Bez tej techniki nie byłoby tak szybkiego rozwoju obrazowania MRI, szczególnie w badaniach mózgu i serca.

ŚRODKI KONTRASTUJĄCE

Kontrast obrazu wytworzonego metodą MRI zależy nie tylko od lokalnej gęstości protonów. W wielu technikach obrazowania MRI wykorzystuje się fakt różnych szybkości relaksacji protonów wody, zależnych od ich najbliższego otoczenia. Jak wspomniano wyżej, zauważono to w początkach rozwoju metody (np. DAMADIAN 1971, HOLLIS i współaut. 1973).

Fakt ten daje możliwość dalszej poprawy kontrastu, jak np. w badaniach mózgu, gdzie płyn mózgowo-rdzeniowy charakteryzuje się wolniejszą relaksacją protonów niż pozostała tkanka mózgowa (Ryc. 13). Ten kontrast można jeszcze zwiększyć wprowadzając środki kontrastujące, jak np. paramagnetyczne związki gadolinu. Gromadzą się one wybiórczo w różnych tkankach i, powodując wzrost

szybkości relaksacji protonów, zwiększają kontrast obrazu na podobnej zasadzie, jak przedstawiono na Ryc. 13. Metoda ta pozwoliła np. na pasjonujące badania ekspresji różnych genów wprowadzonych do organizmu (LOUIE i współaut. 2000, LOK 2001). Przykładem może być gen *lacZ*, odpowiedzialny za β -galaktozydazę, enzym rozkładający galaktopyranozę. Wprowadzając do komórek jony gadolinu, uwięzione w klatce zbudowanej z tego cukru, można zwiększyć kontrast obrazu tylko wtedy, jeśli jest w nich właśnie ten enzym. Powoduje on uwolnienie jonów gadolinu z klatki. Mogą one wtedy oddziaływać swobodnie z protonami wody, przyspieszając ich relaksację, co prowadzi do znacznego zwiększenia kontrastu obrazu. Jest to tylko jeden przykład wśród ogromnej liczby zastosowań środków kontrastujących we współczesnej medycynie.



Ryc. 13. Protony wody w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) charakteryzują się dłuższym czasem relaksacji niż w pozostałej tkance mózgowej. Pozwala to na takie zaprojektowanie doświadczenia, które zwiększy kontrast w obrazie mózgu.

UWAGI KOŃCOWE

Od momentu pierwszych doświadczeń Lauterbura i Mansfielda, demonstrujących możliwość wytwarzania obrazów metodą jądrowego rezonansu magnetycznego, upłynęło ponad 30 lat. W tym czasie nastąpił ogromny rozwój tej metody. Liczba zainstalowanych na świecie urządzeń do obrazowania metodą MRI przekracza obecnie dwadzieścia kilka tysięcy, a liczba przeprowadzonych na nich badań diagnostycznych przekroczy wkrótce w skali roku sto milionów.

Metodą tą badane są obecnie niemal wszystkie organy ludzkiego ciała. Znalazła ona

szczególne uznanie przy badaniach mózgu i rdzenia kręgowego. Jest uważana za najlepszą metodę diagnozowania stwardnienia rozsianego, ustalania przyczyn powszechnych bólów lędźwiowo-krzyżowych, diagnozowania i monitorowania procesu leczenia chorób nowotworowych i wielu innych schorzeń. Można śmiało powiedzieć, że dzisiejsza medycyna wyglądałaby zupełnie inaczej, gdyby nie było odkryć ubiegłorocznych noblistów w dziedzinie medycyny lub fizjologii.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE LIVING ORGANISMS

S u m m a r y

In 2003 Paul Lauterbur and Peter Mansfield received the Nobel Prize in Physiology or Medicine "for their discoveries concerning magnetic resonance im-

aging". The article presents a short history related to those discoveries as well as the basics of the MRI including the concept of K-space and contrast agents.

LITERATURA

- BLOCH F., 1946. *Nuclear induction*. Phys. Rev. 70, 460-474.
 BLOCH F., HANSEN W. N., PACKARD M., 1946. *Nuclear induction*. Phys. Rev. 69, 127.
 DAMADIAN R. V., 1971. *Tumor detection by nuclear magnetic resonance*. Science 171, 1151-1153.
 DAMADIAN R. V., 1973. *Apparatus and method for detecting cancer in tissue*. United States Patent No.

- 3789832, zarejestrowany 17 marca 1972 r., przyniany 5 lutego 1974 r.
 EDELSTEIN W. A., HUTCHISON J. M., JOHNSON G., REDPATH T., 1980. *Spin warp NMR imaging and applications to human whole-body imaging*. Phys. Med. Biol. 25, 751-756.
 EMRF Foundation, 2003. *A short history of magnetic resonance imaging from an European point of*

- view. <http://www.emrf.org/FAQs%20MRI%20History.html>.
- ERNST R. R., 1966. *Sensitivity Enhancement in Magnetic Resonance*. Adv. Magn. Reson. 2, 1–135.
- ERNST R. R., 1992. *Nuclear magnetic resonance Fourier transform spectroscopy*. Nobel Lecture, December 9, 1992.
- ERNST R. R., ANDERSON W. A., 1966. *Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance*. Rev. Sci. Instrum. 37, 93–102.
- ESTERMAN I., STERN O., 1933. *Über die magnetische Ablenkung von Wasserstoffmolekülen und das magnetische Moment des Protons. II*. Z. Phys. 86, 1–32.
- FRISCH R., STERN O., 1933. *Über die magnetische Ablenkung von Wasserstoffmolekülen und das magnetische Moment des Protons. I*. Z. Phys. 85, 4.
- GARROWAY A. N., GRANNELL P. K., MANSFIELD P., 1974. *Image formation in NMR by selective irradiative process*. J. Phys. C: Solid State Phys. 7, L457–L482.
- GÜNTHER H., 1983. *Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego*. PWN, Warszawa.
- HAHN E. L., 1950. *Spin echoes*. Phys. Rev. 80, 580–594.
- HOLLIS D. P., ECONOMON J. S., PARKS L. C., SARYAN L. A., CZEISLER J. L., 1973. *Nuclear magnetic resonance studies of several experimental and human malignant tumors*. Cancer Res. 33, 2156–2160.
- JACKSON J. A., LANGHAM W. H., 1968. *Whole-body NMR spectrometer*. Rev. Sci. Instr. 39, 510–513.
- JOY M., 2003. *MRI-K-Space*, <http://www.ecf.utoronto.ca>
- KASTLER A., 1966. *Optical methods for studying Hertzian resonances*. Nobel Lecture, December 12, 1966.
- KELLOGG J. M. B., RABI I. I., RAMSEY N. F., ZACHARIAS J. R., 1939. *The Magnetic Moment of the Proton and the Deuteron. The Radiofrequency Spectrum of ^2H in Various Magnetic Fields*. Phys. Rev. 56, 728–743.
- KUMAR A., WELTI D., ERNST R. R., 1975a. *NMR Fourier zeugmatography*. J. Magn. Reson. 18, 69–83.
- KUMAR A., WELTI D., ERNST R. R., 1975b. *Imaging of macroscopic objects by NMR Fourier zeugmatography*. Naturwiss. 62, 34.
- LAUTERBUR P. C., 1973. *Image formation by induced local interactions; examples of employing nuclear magnetic resonance*. Nature. 242, 190–191.
- LAUTERBUR P. C., 1974. *Magnetic resonance zeugmatography*. Pure Appl. Chem. 40, 149–157.
- LAUTERBUR P. C., 2003. *All Science is Interdisciplinary – from Magnetic Moments to Molecules to Men*. Nobel Lecture, December 8, 2003. <http://www.nobel.se/medicine/laureates/2003/lauterbur-lecture.html>.
- LOK C., 2001. *Picture perfect*. Nature 412, 372–374.
- LOUIE A. Y., HUBER M. M., AHRENS E. T., ROTHBACHER U., MOATS R., JACOBS R. E., FRASER S. E., MEADE T. J., 2000. *In vivo visualization of gene expression using magnetic resonance imaging*. Nature Biotechnol. 18, 321–325.
- MANSFIELD P., 1977. *Multi-planar image formation using NMR spin echoes*. J. Phys. C: Solid State Phys., 10, L55–58.
- MANSFIELD P., 1988. *Imaging by nuclear magnetic resonance*. J. Phys. E: Sci. Instrum., 21 18–30.
- MANSFIELD P., GRANNELL P., 1973. *NMR ‘diffraction’ in solids?* J. Phys. C: Solid State Phys. 6, L422–L426.
- MANSFIELD P., MANDALEY A. A., 1976a. *Planar spin imaging by NMR*. J. Phys. C: Solid State Phys. 9, L409–L411.
- MANSFIELD P., MANDSLEY A. A., 1976b. *Line scan proton imaging in biological structures by NMR*. Phys. Med. Biol. 21, 847–852.
- MANSFIELD P., GRANNELL P. K., GARROWAY A. N., STALKEL D. C., 1973. *Multi-pulse line narrowing experiments: NMR “diffraction” in solids*. Proceedings, First Specialized Colloquium Ampere, Krakow, Poland, 16–27.
- ODEBLAD E., BHAR B. N., LINDSTÖM G., 1956. *Proton magnetic resonance of human blood cells in heavy water exchange experiments*. Arch. Biochem. Biophys. 63, 221–225.
- PAULI W., 1924. *Zur Frage der theoretischen Deutung der Satelliten einiger Spektrallinien und ihrer Beeinflussung durch magnetische Felder*. Naturwiss. 12, 741–743.
- PAULI W., 1946. *Exclusion principle and quantum mechanics*, Nobel Lecture, December 13, 1946.
- PEARSON H., 2003. *Physician launches public protest over medical Nobel*. Nature 425, 648.
- PURCELL E. M., TORREY H. C., POUND R. V., 1946. *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*. Phys. Rev. 69, 37–38.
- RABI I. I., ZACHARIAS J. R., MILLMAN S., KUSCH P., 1938. *A new method of measuring magnetic moment*. Phys. Rev. 53, 318.
- STERN O., *The method of molecular rays*. Nobel Lecture, December 12, 1946
- UHLENBECK G. E., GOUDSMIT S., 1925. *Ersetzung der Hypothese vom unmechanischen Zwang durch eine Forderung bezüglich des inneren Verhaltens jedes einzelnen Elektrons*. Naturwiss. 13, 953–954.
- UHLENBECK G. E., GOUDSMIT S., 1926. *Spinning Electrons and the Structure of Spectra*. Nature, Lond. 117, 264–265.
- WÜTHRICH K., 2002. *NMR studies of structure and function of biological macromolecules*. Nobel Lecture, December 8, 2002.