

---

# Die Kernspins, unsere vielseitigen Informanten in der Natur

**Richard R. Ernst**

*Die Kernspins, die durch die Natur grosszügigerweise in fast alle Materialien eingebaut wurden, eignen sich ausserordentlich gut als praktisch unsichtbare Spione zur Erkundung der innersten Geheimnisse der Natur. Die Kernspinresonanz ist eine hervorragende analytische Methode, um die Struktur von Biomolekülen aufzuklären, Werkstoffe zu studieren und für die bildgebende medizinisch-klinische Diagnostik. Bezüglich ihrem detaillierten und vielseitigen Informationsgehalt ist sie zurzeit unschlagbar.*

## 1 EINLEITUNG

Wir haben es erstaunlich weit gebracht: von den Quarks der Elementarteilchenphysik bis zum Mondflug, vom Supercomputer bis zur Aufklärung des menschlichen Genoms – und sind dabei erschreckend abhängig geworden. Der gegenwärtige schwindelerregende Stand unserer Zivilisation ist eine Folge des unbändigen menschlichen Erkenntnisdrangs und der grenzenlosen Begierde, die Natur zu beherrschen. Auch das letzte Geheimnis der Natur will gelüftet sein, und auch der letzte Schatz wird rücksichtslos ausgebeutet und uns nutzbar gemacht. All dies sind Folgen der menschlichen Natur. Wir können diese Tatsachen bewusst machen, aber schliesslich sind wir darin befangen und müssen unsere Eigenheiten respektieren wie auch diejenigen der Umwelt. Doch wie geht es weiter?

Das heutige zivilisatorische System ist ausserordentlich komplex und labil. Es ist uns in den letzten Jahren bewusst geworden, wie unsere Existenz aufs innigste mit der Umwelt verzahnt ist. Nur ein detailliertes Verständnis der Prozesse und Bezüge wird uns erlauben, die zukünftigen Probleme zu meistern. Die natürlichen Rückkopplungsmechanismen, die bei Tieren reflexartig lebenserhaltende Reaktionen auslösen, funktionieren beim Einzelmenschen und insbesondere bei der menschlichen Gesellschaft nicht mehr. Wir benötigen als Ersatz ein breitgefächertes Spektrum von Sensoren, das uns Warnsignale und Basisinformation liefert, um daraus die erforderlichen Korrekturmassnahmen abzuleiten. Damit schliesst sich der Rückkopplungskreis und führt im günstigen Fall zu einem stabilen, sich selbst regulierenden System.

Es sind zahllose Rückkopplungskreise verschiedenster Art, die uns vor kleineren und grösseren Katastrophen bewahren. Da sind einmal die kurzzeitigen Kontrollkreise, die zum Beispiel ein Flugzeug auf Kurs halten oder die Zimmer-

temperatur regeln. Daneben gibt es die mittelfristigen Rückkopplungen, wie medizinische Untersuchungen an einem Patienten im Hinblick auf eine Therapie. Unter den langfristigen Kontrollmechanismen ist es insbesondere die Grundlagenforschung, die uns erlaubt, Langzeitfolgen abzuschätzen und Massnahmen zu ergreifen: durch die Entwicklung umweltschonender Verfahren, durch Minimierung des Energieumsatzes, sowie durch die Erarbeitung von neuartigen Therapie- und Prophylaxemethoden. In jedem Fall brauchen wir raffinierte Sensoren, die die erforderliche Information liefern.

Es geht in diesem Artikel um eine besondere Art von Sensoren, Informanten oder «Spione», die eine erstaunliche Breite der Anwendung haben und einen vielseitigen Einsatz ermöglichen. Die Rede ist von den Kernspins und der Kernspinresonanz, die auf allen Stufen von Rückkopplungskreisen wertvollste Information liefert. Als Beispiel eines kurzfristigen Kontrollkreises sind Kernspinresonanz-Magnetfeldstabilisatoren zu erwähnen, die die Feldstärke eines Magneten bis auf einen Teil in  $10^{10}$  konstant halten können, was in der Spektroskopie von Bedeutung ist. Im Hinblick auf mittelfristige Therapiemassnahmen eröffnet die Magnetresonanz erstaunliche Möglichkeiten der detaillierten, nichtinvasiven medizinischen Untersuchung. Und schliesslich liefert die Kernspinresonanz äusserst wichtige Grundlageninformation, die helfen kann, die Zukunft der menschlichen Existenz zu sichern: durch Beiträge in der Materialwissenschaft, bei der Entwicklung neuartiger pharmazeutischer und biotechnologischer Verfahren und ganz allgemein durch ein vertieftes Verständnis biologischer Prozesse.

Auf welchen Prinzipien beruht die einzigartige Leistungsfähigkeit der «Kernspione»? Es ist ein höchst einfaches Prinzip (1). Zahlreiche Atomkern-Sorten haben Eigenschaften eines magnetischen Kreisel, der in einem äusseren Magnetfeld eine Kreisel-Präzessionsbewegung ausführt, wobei die Drehfrequenz,  $\omega_0 = -\gamma B_{\text{lokal}}$ , proportional zur lokalen magnetischen Feldstärke,  $B_{\text{lokal}}$ , ist. Kernspins erlauben somit, durch eine Frequenzmessung lokale Magnetfelder zu bestimmen. Nun, wer interessiert sich schon für Magnetfelder in der Materie oder in einem menschlichen Organ? In der Tat, Magnetfelder sind an und für sich uninteressant und nur Mittel zum Zweck.

Zum ersten ist es möglich, von aussen inhomogene Magnetfelder anzulegen. Die bei bestimmten Atomkernen gemessenen lokalen Felder erlauben dann deren Position zu bestimmen. Dies liefert Bildinformation, wie sie in der Magnetresonanz-Tomographie verwendet wird. Auf der anderen Seite führt die chemische, molekulare Umgebung zu einer magnetischen Abschirmung, man nennt dies die «chemische Verschiebung», so dass die gemessenen lokalen Felder auch Rückschlüsse über die chemische Umgebung erlauben. Dies ergibt dann chemische oder molekularbiologische Strukturinformation.

Soweit die einfachen Grundprinzipien der Kernspinresonanz. Sie sind verantwortlich für enorm wichtige Anwendungen in fast allen Gebieten der experimen-

tellen Naturwissenschaft. Drei Beispiele sollen die Breite des Einsatzes der magnetischen Kernspinresonanz (in Englisch: Nuclear Magnetic Resonance oder abgekürzt NMR) demonstrieren.

## 2 STRUKTURBESTIMMUNG VON BIOMOLEKÜLEN

Für die Entwicklung von gezielten therapeutischen Methoden in der Medizin ist die detaillierte Kenntnis des Aufbaus und der Wirkungsweise von Biomolekülen von zentraler Bedeutung. Die Struktur von Proteinen und Nukleinsäuren und ihre gegenseitige Interaktion lassen sich mittels Kernspinresonanz sehr elegant untersuchen. Dabei ist es von Bedeutung, dass die Untersuchungen direkt im physiologischen Medium an frei interagierenden Molekülen durchgeführt werden können. Die chemische Verschiebung der Resonanzfrequenzen bedingt durch die molekulare Umgebung erlaubt es, die Position der einzelnen Atomkerne bezüglich ihrer Einbettung in funktionelle Gruppen zu bestimmen. Damit ist aber noch keine Information gewonnen bezüglich ihrer gegenseitigen Lage und bezüglich Molekülstruktur. Hierzu sind zusätzlich Wechselwirkungen zwischen den Kernen erforderlich, die ihre Abstände und Bindungswinkel erfassen lassen.

Die direkte magnetische Dipolwechselwirkung zwischen den magnetischen Kernen (umgekehrt proportional zur dritten Potenz ihres Abstandes) erlaubt es, Kernabstände zu messen (Abb. 1). Eine weitere indirekte Wechselwirkung, die sogenannte J-Kopplung, die durch die Elektronenhülle vermittelt wird, ermöglicht die Bestimmung von Bindungswinkeln. Diese Information kann in Form eines zwei- oder dreidimensionalen Spektrums erhalten werden (Abb. 2). Das NOESY oder Kreuzrelaxationsspektrum liefert die Abstandsinformation, das COSY oder Korrelationsspektrum die Winkelinformation. Durch Kombination der Information aus solchen zweidimensionalen Spektren lässt sich mittels Computerverfahren die Molekülstruktur rechnerisch ermitteln.

Bei der Erarbeitung der Kernresonanz-Strukturbestimmungsverfahren waren Zürcher Arbeitsgruppen entscheidend beteiligt. Besonders das Team von Kurt Wüthrich vom Institut für Molekularbiologie und Biophysik der ETH hat seit den späten 70er Jahren wesentliche Beiträge geleistet (2). Heute ist das Verfahren in der pharmazeutischen Industrie zu einem äusserst wichtigen Hilfsmittel geworden zur Entwicklung von neuen Pharmazeutika.

Besonders informativ ist das Studium der Wechselwirkung von Biomolekülen. Als Beispiele sollen erwähnt werden die Untersuchungen der für die Unterdrückung der Immunresponse bei Organtransplantationen wichtigen Wechselwirkung von Cyclosporin mit Cyclophyllin durch die Gruppe Wüthrich (3) und von Ascomycin mit dem FK506-bindenden Protein durch die Gruppe Fesik (4). In Abb. 3 ist die Bindung von Acyl-Coenzym A mit einem spezifisch bindenden Protein dargestellt, wie sie durch die Gruppe Poulsen aus zwei- und dreidimensionalen Kernspinresonanzdaten (Abb. 2) erhalten wurde (5). Diese Wechselwirkung ist für regulatorische Prozesse in Säugetier-Zellen von Bedeutung.

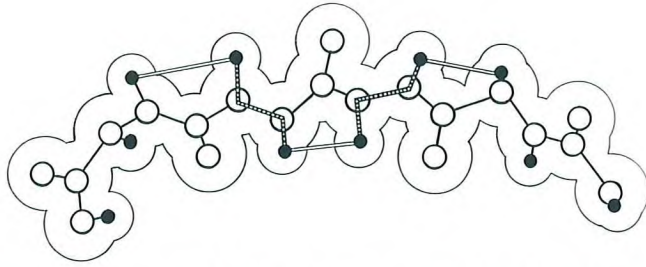


Abb. 1. Wasserstoffkerne (schwarze Punkte) als Spione in einem Peptid-Molekül mit magnetischer Dipol- und J-Kopplung messen die für die chemische Umgebung charakteristische lokale magnetische Feldstärke. Die magnetische Dipolwechselwirkung (Doppellinien) misst die gegenseitigen Kernabstände. Die J-Kopplung durch drei Bindungen (schraffierte Doppellinien) misst die Bindungswinkel.

Bezüglich ihrer Leistungsfähigkeit kann die Kernspinresonanz-Methode mit den traditionellen Röntgenkristallographie-Strukturbestimmungsmethoden verglichen werden. Während letztere sich nur für Moleküle eignen, die sich genügend gut kristallisieren lassen, sind Kernspinresonanz-Methoden, wie schon erwähnt, direkt in Lösung anwendbar. Insbesondere lassen sich damit auch Strukturänderungen im Lauf von physiologischen Prozessen und molekularen Wechselwirkungen untersuchen. Damit ist die Kernspinresonanz zu einem zwar aufwendigen und kostenintensiven aber höchst leistungsfähigen Laborinstrument geworden, ohne das die heutige chemische und biochemische Forschung undenkbar wäre.

Grenzen hat die Kernspinresonanz bei der Strukturbestimmung sehr grosser Moleküle. Es gibt zurzeit eine obere Grenze bei einem Molekulargewicht von etwa 30 000 Dalton entsprechend einem Protein mit etwa 250 Aminosäureresten,

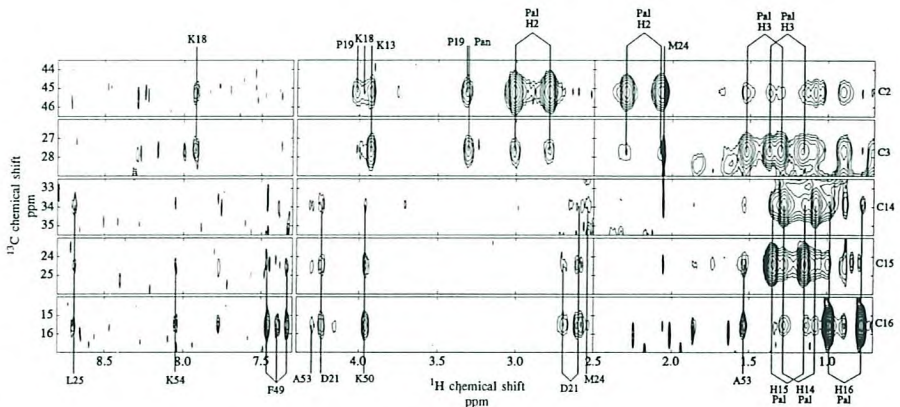


Abb. 2. Kernspin-Kreuzrelaxationsspektrum des Komplexes von Acyl-Coenzym A mit einem spezifisch bindenden Protein. Die Wechselwirkungen der kohlenstoffgebundenen Wasserstoffkerne von Coenzym A mit den Wasserstoffkernen des Proteins sind hier ersichtlich (aus 5).

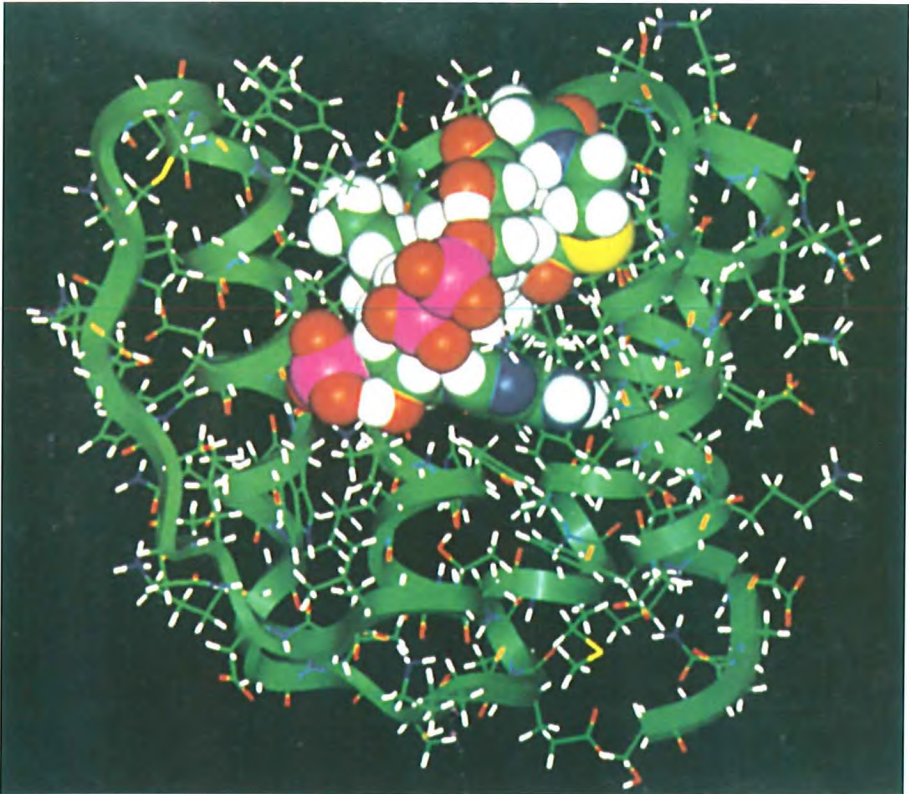


Abb. 3. Die aus Kernspinresonanz-Daten bestimmte Struktur des Komplexes von Acyl-Coenzym A (durch Atomkugeln dargestellt) mit einem spezifisch bindenden Protein (durch Helices und Atombindungen dargestellt), das das Acyl-Coenzym A umhüllt (aus 5).

so dass zahlreiche physiologisch wichtige Enzyme, wie zum Beispiel Haemoglobin mit 574 Aminosäureresten zurzeit nur mit Röntgen-Kristallographieverfahren strukturell untersucht werden können.

Ein entscheidender Vorteil der Kernspinresonanz ist, dass auch molekulare Beweglichkeit untersucht werden kann. Es ist bekannt, dass Moleküle nicht starre Gebilde sind, sondern sie sind flexibel und zeigen mannigfaltige interne Bewegungsformen. Diese erlauben ein adaptives Verhalten bei der Interaktion mit anderen Molekülen, zum Beispiel bei der Ausübung ihrer enzymatischen Funktion. Es sind wiederum Verfahren der zweidimensionalen Spektroskopie kombiniert mit Relaxationszeitmessungen, die die moleküldynamische Information liefern.

Besonders für molekularbiologische Anwendungen wurde in letzter Zeit die Leistungsfähigkeit der Kernspinresonanz-Geräte kontinuierlich gesteigert. Ein entscheidendes Qualitätskriterium ist dabei die Stärke des verwendeten magne-

tischen Feldes. Die Firma Spectrospin-Bruker in Fällanden bei Zürich ist zurzeit in der Produktion von Hochfeldgeräten weltweit führend.

### 3 KERNSPINRESONANZ IN DER MATERIALFORSCHUNG

Auch in der Materialforschung sind Einblicke in die molekularen Struktureigenschaften von grosser Bedeutung im Hinblick auf die Verbesserung von Materialeigenschaften. Ein molekulares Verständnis der relevanten Prozesse kann höchst aufschlussreich sein. Dies gilt für die Entwicklung von Hochtemperatursupraleitern ebenso wie für keramische Werkstoffe und ganz besonders für die Vielfalt von technologisch unentbehrlichen polymeren Werkstoffen.

Synthetische polymere Kunststoffe bestehen ähnlich den Proteinen aus langkettig aneinandergelinkten Grundeinheiten. Doch im Gegensatz zu den Proteinen sind hier die flexibel gekoppelten Einheiten alle identisch oder bestehen bei Mischpolymeren aus zwei Grundtypen in regelmässiger oder unregelmässiger Alternanz. Amorphe und glasartig ungeordnete Zustände sind hier weit verbreitet. Die resultierenden Strukturen haben entsprechend eine nur statistisch erfassbare Vielfalt.

Für die Untersuchung der Morphologie im Hinblick auf die makroskopischen Eigenschaften eignet sich wiederum die Kernspinresonanz hervorragend. Im Gegensatz zur Proteinforschung an isolierten Molekülen in Lösung sind hier Festkörper-Spektroskopiemethoden erforderlich. Besonders seltene Isotope, wie Kohlenstoff-13, Stickstoff-15, Silizium-29 oder auch Phosphor-31 sind neben den häufigen Wasserstoffkernen aufschlussreich. Technologisch sind diese Festkörperuntersuchungen anspruchsvoller und für den Spektroskopiker noch reizvoller als Messungen in Lösung. Eine grosse Zahl von äusserst raffinierten Methoden wurde hierzu entwickelt, wobei die Forschungsgruppe von Hans Wolfgang Spiess am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in der Anwendung auf Polymere führend ist (6). Auch hier stehen Verfahren der mehrdimensionalen Spektroskopie als besonders informativ im Vordergrund.

In Festkörpern sind zusätzliche Wechselwirkungen zu erwarten, die einerseits die Spektren komplizieren, andererseits aber wertvolle Strukturinformation enthalten. Zu erwähnen sind anisotrope, d. h. orientierungsabhängige chemische Verschiebungen, die magnetische Dipolwechselwirkung und die elektrische Quadrupolwechselwirkung. Die Kernresonanztechnik zeichnet sich durch fast magische Verfahren zur Selektion der erwünschten Information aus. So wird von der «Spin-Alchemie» gesprochen, mit welcher das Erscheinungsbild der gewonnenen Daten praktisch ohne Einschränkung manipuliert werden kann. Dazu gehört auch das Verfahren der Magisch-Winkel-Rotation (MAS). Damit können nach Belieben anisotrope Eigenschaften eliminiert und wieder zurückgeholt werden. Dies erlaubt eine Vielzahl von Experimenten, die der jeweiligen Fragestellung optimal angepasst werden können.

So wurden kürzlich in unserer Forschungsgruppe in Zusammenarbeit mit Ulrich Werner Suter vom Institut für Polymere der ETH lokale Ordnungsphänomene in amorphem Polystyrol und in Polycarbonat untersucht. Es wurde dabei gefunden, dass trotz der makroskopischen Unordnung noch kurzreichweitige Ordnung vorhanden ist, so dass beispielsweise in Polystyrol benachbarte Phenylringe sich präferentiell parallel anordnen. Auch der Zusammenhang zwischen strukturellen Eigenschaften und Beweglichkeit kann auf diese Weise schön in Evidenz gesetzt werden.

#### 4 KERNSPINRESONANZ IN DER MEDIZINISCHEN DIAGNOSTIK

Nicht-invasive, bildgebende Untersuchungsmethoden sind in der klinischen Medizin von grösster Bedeutung. Ohne Einblick in den menschlichen Körper sind gezielte Therapieverfahren nicht anwendbar. Bisher waren Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen üblich. Seit anfangs der achtziger Jahre steht dem

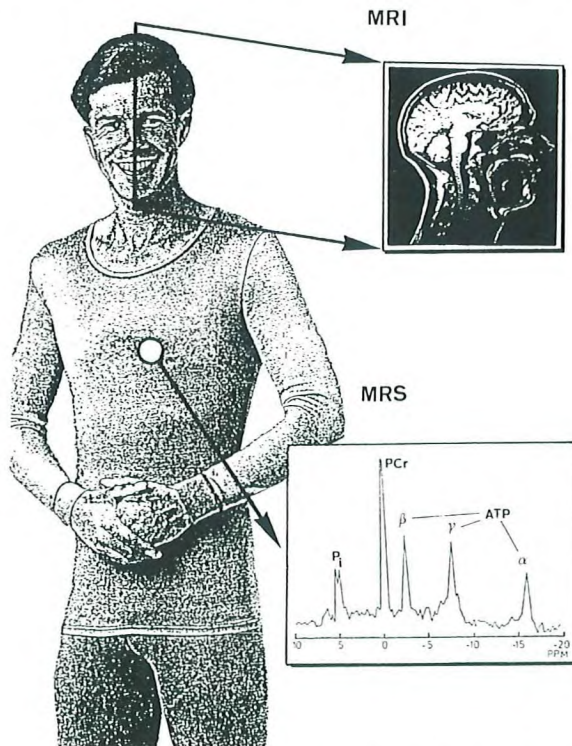


Abb. 4. Zwei Anwendungen der Kernspinresonanz in der Medizin. MRI (Magnetic Resonance Imaging) führt zu Schnittbildern durch beliebige Organe. MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) erlaubt das nichtinvasive Studium von physiologischen Prozessen, hier des Phosphormetabolismus im Herzmuskel. Die einzelnen Signalspitzen stellen die verschiedenen physiologisch wichtigen Phosphorverbindungen dar:  $P_i$  = anorganisches Phosphat, PCr = Phosphocreatin, ATP = Adenosinriphosphat.

Mediziner auch die Magnetresonanz-Tomographie (MRI für Magnetic Resonance Imaging) zur Verfügung mit einem enorm breiten Spektrum von Einsatzmöglichkeiten. Sie erlaubt anatomische Untersuchungen, Lokalisierung von krebsartigem Gewebe, Blutflussmessungen und funktionelle Studien (Abb. 4) (7).

Das Abbildungsprinzip beruht auf dem Anlegen von inhomogenen Magnetfeldern mit einem Feldgradienten entlang einer bestimmten Richtung. Damit wird die Präzessionsfrequenz der Kernspins ortsabhängig und erlaubt diese eindeutig zu lokalisieren. Entweder wird hierzu eine grössere Zahl von Messungen benötigt mit Feldgradienten in verschiedenen Richtungen, oder dann werden Feldgradienten im Lauf einer Messung zeitlich zwischen zwei oder drei orthogonalen Richtungen geschaltet. Letztere Möglichkeit führt zur NMR-Fourier-Tomographie, die an der ETH Zürich entwickelt wurde (Abb. 5). Mit speziellen ultraschnellen Verfahren, zum Beispiel dem Echo Planar Imaging von Sir Peter Mansfield, ist es

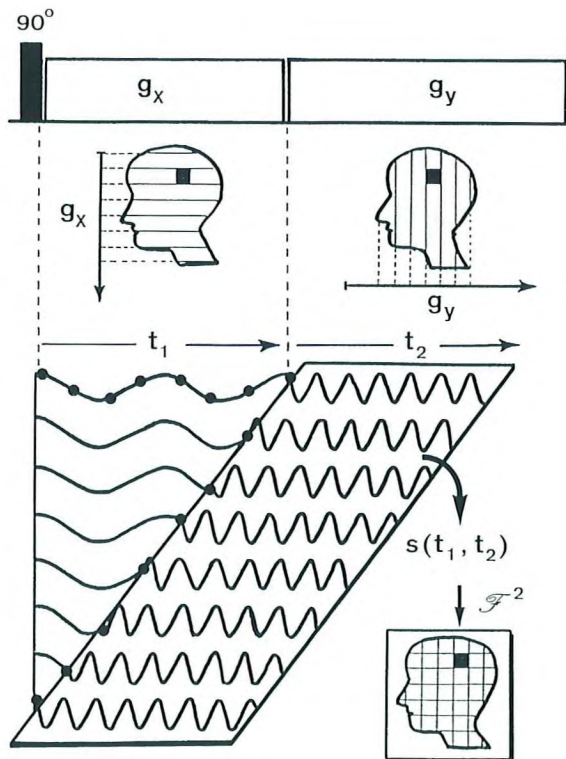


Abb. 5. Beispiel eines Magnetresonanz-Abbildungsverfahrens: NMR Fourier-Tomographie. In der Zeitperiode  $t_1$  erlaubt ein Magnetfeldgradient in vertikaler Richtung die Bestimmung der vertikalen Ortskoordinate von Organelementen aufgrund von ortsabhängigen Präzessionsfrequenzen nach einem erregenden  $90^\circ$  Puls. In der Zeitperiode  $t_2$  ermöglicht ein Magnetfeldgradient in horizontaler Richtung die Bestimmung der horizontalen Ortskoordinate. Der eingerahmte Datensatz  $s(t_1, t_2)$  wird durch eine zweidimensionale Fouriertransformation in einem Computer in ein Kopfbild verwandelt.



heute möglich, innerhalb von 50 Millisekunden ein Schichtbild des menschlichen Körpers zu erhalten.

Die Hauptanwendung ist heute die anatomische Abbildung in direkter Analogie zur Röntgen-Computertomographie (CT), wobei hier ein völlig andersartiges Bildkontrast-Prinzip wirksam ist, so dass die Information komplementär zur CT-Information ist. Besonders der Kontrast zwischen verschiedenartigen Weichteilen ist erstaunlich gross, was Anwendungen in den Bereichen Gehirn, Rückenmark, Herz, Abdomen wie auch Extremitäten ermöglicht. Für den Einsatz in der Gynäkologie ist die völlige Ungefährlichkeit durch Abwesenheit einer Strahlenbelastung von grosser Wichtigkeit. Durch Variation der Messparameter kann der Bildkontrast der Problemstellung angepasst werden. So ist es zum Beispiel möglich, durch Messung von Relaxationszeiten den Kontrast zwischen gesundem und karzinogenem Gewebe zu optimieren.

Blutflussmessungen sind eine weitere Anwendungsmöglichkeit der Kernspinresonanz. Im einfachsten Fall kann man sich vorstellen, dass an einer Stelle im Körper die Kernspinmagnetisierung umgepolt wird und an einer anderen Stelle im Körper die Ankunft des Blutzylinders mit umgepolter Magnetisierung abgewartet wird. Daraus ergibt sich dann die Strömungsgeschwindigkeit und auch der Strömungsweg. Auch hier sind heute raffinierte, verfeinerte Messmethoden im routinemässigen Einsatz. Dabei wird im Gegensatz zu Röntgenuntersuchungen in der MR-Angiographie kein Kontrastmittel benötigt.

Ganz speziell faszinierend sind funktionelle Abbildungen. Damit ist es möglich, die Gehirnaktivität genau zu lokalisieren. Die Methode ist erstaunlich empfindlich und spezifisch. So können die Zentren für Fingeraktivitäten, die Sehzentren und die Sprachzentren im aktiven Test untersucht werden. Die Empfindlichkeit der Kernspinresonanz auf Gehirnaktivität beruht auf dem Sauerstoffhaushalt. Sauerstoff wird gebunden an Haemoglobin im Blut transportiert. Das bei Sauerstoffverbrauch entstehende Deoxyhaemoglobin ist paramagnetisch und beeinflusst die Kernresonanzsignale. Änderungen im Sauerstoffhaushalt und in der Blutflussgeschwindigkeit können damit leicht festgestellt werden. Damit hat man einen Sensor für lokale Gehirnaktivität. Für das zukünftige Verständnis der Gehirnfunktionen hat diese Methode ein enormes Potential.

Schliesslich sind mittels Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) auch physiologische Prozesse im Körper nicht-invasiv untersuchbar (Abb. 5). Mittels Lokalisierungsmethoden ist es möglich, von jedem beliebigen Organ ein Kernspinresonanz-Spektrum aufzunehmen, das die Konzentration der einzelnen Metaboliten zur Darstellung bringt. So lässt sich beispielsweise der Phosphormetabolismus in Muskeln verfolgen und aus der Erholungsgeschwindigkeit nach einer Belastung auf deren Funktionstüchtigkeit schliessen. Degenerative Veränderungen lassen sich damit sehr klar erkennen.

## 5 SCHLUSSWORT

Obwohl die Kernspins eine direkte Folge der physikalischen Grundgesetze sind, die die Kernstruktur bestimmen, sind sie für die meisten Naturphänomene von äusserst geringer Bedeutung. Sie beeinflussen üblicherweise weder chemische Reaktionen noch biologische Prozesse. Aber wie so oft sind die Kleinsten und Unscheinbarsten manchmal die Nützlichsten. Dies gilt ganz besonders für die Kernspins bezüglich ihrem Einsatz als analytische Sonden.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass Durchbrüche in der Wissenschaft, Technik und Medizin oft die Folge von neuen Messmethoden und Sensoren sind. Die Kernspinresonanz-Methoden bilden hier keine Ausnahme. Sowohl was die chemische Laborpraxis, die industrielle Forschung und die medizinische Diagnostik betrifft, hat die Kernspinresonanz neue Horizonte eröffnet, die sich als wesentlich erweisen können für die Bewältigung der Zukunftsprobleme.

### *Literatur*

- (1) R.R. ERNST, G. BODENHAUSEN & A. WOKAUN, 1987. Principles of NMR in One and Two Dimensions. – Clarendon Press, Oxford.
- (2) K. WÜTHRICH, 1986. NMR of Proteins and Nucleic Acids. – Wiley-Interscience, New York.
- (3) J. KALLEN, C. SPITZFADEN, M.G.M. ZURINI, G. WIDER, H. WIDMER, K. WÜTHRICH & M.D. WALKINSHAW, 1991. – *Nature* 353, 276.
- (4) R.P. MEADOWS, D.G. NETTESHEIM, R.X. XU, E.T. OLEJNIAK, A.M. PETROS, T.F. HOLZMAN, J. SERVIN, E. GUBBINS, H. SMITH & S.W. FESIK, 1993. – *Biochemistry* 32, 754.
- (5) B.B. KRAGELUND, K.V. ANDERSEN, J.C. MADSEN, J. KNUDSEN & F.M. POULSEN, 1993. – *J. Mol. Biol.* 230, 1260.
- (6) K. SCHMIDT-ROHR & H.W. SPIESS, 1994. Multidimensional Solid-State NMR and Polymers. – Academic Press, London.
- (7) C.L. PARTAIN, R.R. PRICE, J.A. PATTON, M.V. KULKARNI & A.E. JAMES, 1988. Magnetic Resonance Imaging, Vols. I and II. – W.B. Saunders Co., Philadelphia.