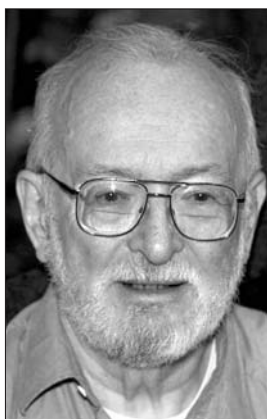


# Orvosi Nobel-díj az MR-képképzés úttörőinek

Martos János

A stockholmi Karolinska Intézet nemrég jelentette be, hogy *Paul C. Lauterbur* amerikai és *sir Peter Mansfield* brit tudós nyerte a 2003. évi orvostudományi Nobel-díjat a mágneses rezonancia elvén alapuló tomográfia (angolul: magnetic resonance imaging, MRI) terén tett felfedezéséért. A tízmillió svéd koronát (1,3 millió amerikai dollárt) jelentő Nobel-díjat a díjalapító Alfred Nobel svéd feltaláló halálának (1896. december 10.) évfordulóján adják át Stockholmban (1).

Az indoklás szerint a két szakember a mágneses rezonancia elvét hasznosító tomográfia fejlesztését célzó munkásságával érdemelte ki a tudományos világ legbecsebb kitüntetését. Tevékenységükkel áttörést értek el mind az orvosi diagnosztika, mind pedig az orvosi kutatás terén.



*Paul C. Lauterbur*

*Paul C. Lauterbur* 74 éves kémikus, az amerikai illinoisi egyetem Urbana-Champaign-i Orvosi Információtudományi Intézet kémiai, molekuláris és integratív fiziológiai, biofizikai és komputerbiológiai professzora, az orvosi főiskola címzetes egyetemi professzora, valamint az illinoisi egyetem radiológiai klinikájának tudományos professzora. Emellett a Beckman-intézet mágneses rezonanciás képképzés és spektroszkópiás csoportjának vezetője.

*Sir Peter Mansfield* 69 éves fizikus, a nagy-britanniai nottinghami egyetem fizikaprofesszora.

Az orvosi képképzés diagnosztika terén dolgozó szakemberek büszkének lehetnek, mert ez a megbecsülés egy kicsit nekik is szól. Az MR (ahogy magyarul nevezzük) napjainkban rutinmódszernek számít az orvosi diagnosztikában. Hasonlóan más modern képképzés berendezésekhez – mint a CT –, az MR is szeletképeket készít a test bármely részéről. Nagy előnye a CT-hez képest, hogy a lágy szövetek kontrasztja nagyobb és sokrétűbb, emiatt a kóros szövetek, például a daga-

## 1. TÁBLÁZAT

### *A mágneses rezonanciás képképzés Nobel-díjasai*

- |  |
|--|
| 1952. Felix Bloch és Edward M. Purcell fizikai Nobel-díj, az NMR fenomén felfedezéséért                                |
| 1991. Richard Ernst kémiai Nobel-díj, a pulzus-NMR-technika kidolgozásáért   |
| 2002. Kurt Wüthrich kémiai Nobel-díj, a makromolekulák háromdimenziós struktúrájának NMR-spektroszkópiás vizsgálatáért |
| 2003. Paul C. Lauterbur és sir Peter Mansfield orvosi Nobel-díj, az MR-képképzés alapjainak kidolgozásáért             |



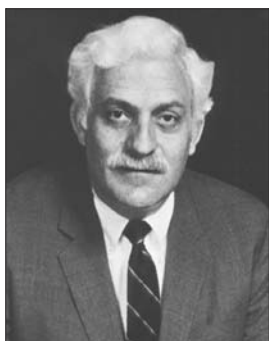
*Sir Peter Mansfield*

natok, gyulladások, degeneratív elváltozások sokkal könnyebben felismerhetők, ráadásul a szervezetet terhelő, ionizáló sugarak nélkül. A világon évente mintegy 60 millió MR-vizsgálatot végeznek a körülbelül 22 ezer rendezéssel. Magyarországon az első készülék 1986-ban került a Semmelweis Egyetem Szív- és Érbetegségi Klinikájára, de ma már 27 készülék működik szerte az országban.

Az MR elsősorban a koponya és a gerinc vizsgálatában forradalmasította a képképzés diagnosztikát, de az ízületek, az erek, a szív és a hasi szervek vizsgálatában is egyre nagyobb szerephez jut. Amellett, hogy kiváló anatómiai képet ad a különböző szervekről, ma már bizonyos funkcionális adatokhoz is hozzásegít, és a módszer még napjainkban is gyorsan fejlődik.

A Nobel-díj hírére kissé beárnyékolja *Raymond V. Damadian* egész oldalas (több mint 100 ezer dollárba kerülő!) fizetett újsághirdetése, amelyben megtámadta a stockholmi Karolinska Intézet döntését. Szerinte „szégyenletes hiba történt, amelyet jóvá kell tenni”.

dr. Martos János, Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, 1145 Budapest, Amerikai út 57.



Raymond V. Damadian

Megrabolták, elütötték 33 év munkájának gyümölcsétől, a neki járó díjtól. Damadian úgy gondolja, hogy a díj két nyertese az ő munkájára alapozott, és csupán technológiai fejlesztéseket valósított meg az ő felfedezése alapján.

Tény, hogy Damadian – aki matematikus és orvos is – fedezte fel 1970-ben, hogy a nukleáris mágneses rezonancia alkalmazásával láthatóvá lehet tenni a különbségeket az emberi szervezet rákos és egészséges szövetei között.

Hans Jornvall, a Karolinska Intézet Nobel-bizottságának titkára védelmébe vette a meghozott döntést, és kiemelte, hogy Damadian támadása példátlan a Nobel-díj történetében, egyébként a Nobel-díjról hozott döntés ellen nem lehet fellebbezni.

Egyértelmű, hogy a vehemens vitaközösségéről híres Damadiant nem kell féltünk, de annyit megállapíthatunk, hogy az MR-technikának eddig hat Nobel-díjasa van, akik között egyetlen orvos sincs, ráadásul az idejéig orvosi Nobel-díjat is egy fizikus és egy kémikus kapta meg, pedig voltak orvosok is az MR úttörői között. Az MR tetemesre duzzadt történetének írói általában megjegyzik, hogy az MR felfedezésében nincs egy olyan biztos pont vagy személy, amelyhez vagy akihez a készülék feltalálása köthető. Tény, hogy a történet sokszereplős, és ehhez még nem számítottuk azokat, akiknek a zsenialitása a nagyok árnyékában elsikkadt. Az igazsághoz vagy igazságtalansághoz tartoznak még a Nobel-bizottságot befolyásoló különböző hatások. Természetesen nem lehet tisztünk, hogy ítélezzünk ebben a kérdésben, de azt javaslom, fussunk végig az MR Nobel-díjakkal ékesített történelmén.

## Az MR története

1946-ban két amerikai fizikus, *Felix Bloch* és *Edward M. Purcell* egymástól függetlenül közölte felfedezését arról a fizikokémiai jelenségről, amely bizonyos atommagok erős mágneses térben történő viselkedését írja le (2, 3). Ez a jelenség a mágneses magrezonancia (nuclear magnetic resonance, NMR). Az NMR-fenomenon lényegében azt jelenti, hogy az atommag az erős mágneses tértől függő frekvenciájú elektromágneses hullám energiáját elnyeli, majd a fizikokémiai helyzetének megfelelő, azonos vagy kissé eltérő frekvenciájú jelet sugároz, amelynek időbeli változása is a fizikokémiai tulajdonságaitól függ. Ennek megfelelően az NMR egy kiváló analitikai módszer, ahol a kapott válaszjel spektrumának elemzésével az anyagminta összetételére lehet következtetni. A két tudós ezért a felfedezéséért 1952-ben elnyerte a fizikai Nobel-díjat.

A sikeres kísérlet leírása után gyors fejlődés indult meg az NMR-spektroszkópiás vizsgálatok terén, ami

elsősorban a biológiai minták analizisét jelentette. Az első in vivo NMR-vizsgálatot az 1950-es évek elején végezték. Az 50-60-as években a stockholmi *Erik Odeblad* volt az NMR orvosi felhasználásának legnagyobb úttörője.

*Raymond Damadian*, a New York-i állami egyetemhez tartozó brooklyni Downstate Medical Center és *Donald Hollis*, a baltimore-i Johns Hopkins Egyetem kutatója szisztematikus T1 és T2 relaxációs idő meghatározásokat végeztek. Damadian sejtbiológiai kutatásai közben gondolt arra, hogy a ráksejtek kémiai analízissel is felismerhetők. Megállapította, hogy tumorok esetében a relaxációs idő lényegesen hosszabb, mint a normális szövetekben mért relaxációs idők (4). Damadian 1972-ben szabadalmaztatta ezt az ötletet a rák vizsgálatában, de a technológiai megoldást nem adta meg (*Apparatus and Method for Detecting Cancer in Tissue*) (1. ábra). A rák NMR-rel történő lokalizációjára a „scan” szót használta.

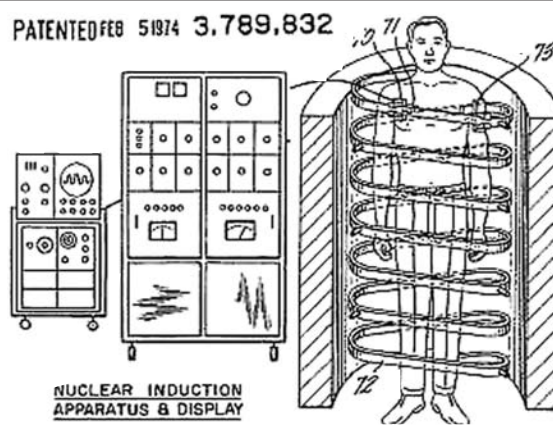
Damadian két évvel később ezzel a megoldással egy egérről készült képet közölt, a módszert field-focusing NMR-nek (FONAR) nevezte el (5).

1977 júliusában Damadiannak néhány egyetemista segítségével sikerült szeletképet készítenie egy emberi mellkasról. A letapogatást a test mozgatásával végezték, és 106 különböző pozícióban készítettek mérést, pontról pontra. A pontot, ahol a mérés történt, úgy képezték, hogy egy nyereg alakú mágneses teret hoztak létre, amelynek mindössze egyetlen pontjában, az úgynevezett „sweet spot”-ban volt a tér elegendően homogén az NMR-jel-alkotáshoz. A lokalizációt elektronikus RF-mező-fokuszálással tették még pontosabbá (innen a „field-focusing NMR” elnevezés). Ezzel a módszerrel 10 mm-es felbontást értek el, a szkennelés ideje 4,5 óra volt.

Az MR-technikának eddig hat Nobel-díjasa van, akik között egyetlen orvos sincs.

### 1. ÁBRA

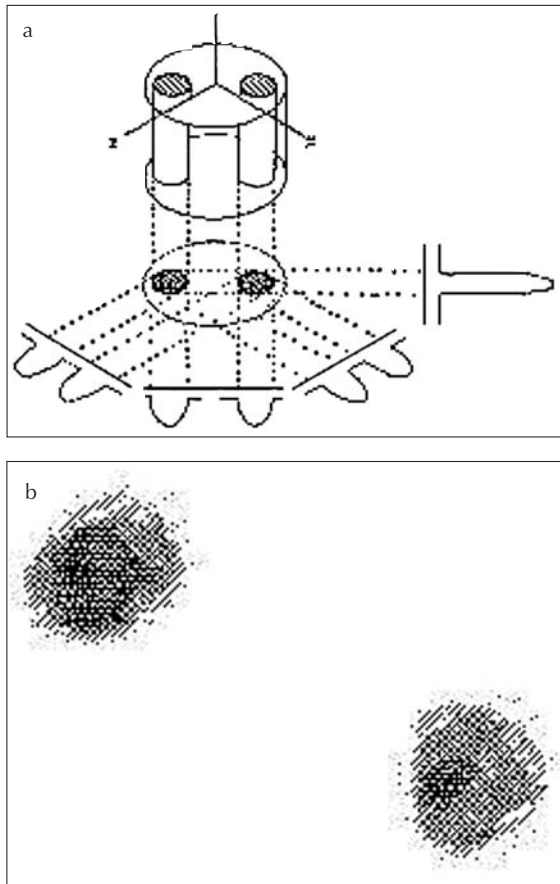
*Damadian vázlat a rákos szövet kimutatására szolgáló NMR-berendezésről. Szabadalmi kérelmét 1972-ben adta be, a bejegyzésre 1974-ben került sor*



Forrás: <http://inventors.about.com/library/inventors/bldamadian.htm>

## 2. ÁBRA

Lauterbur vázolata a zeugmatográfia működéséről. A *Nature*-ben megjelent rajz mutatja a képpalkotáshoz használt projekciós vonalképeket (a). A két, vízzel töltött csőről készült keresztmetszeti kép visszavetítési algoritmussal készült (b)



Forrás: <http://www.emrf.org/FAQs%20MRI%20History.html>

Damadian 1978-ban vállalatot alapított FONAR Corporation néven, ez a cég készítette az első kereskedelmi MR-készüléket. Mellesleg az első FDA-engedéllyel rendelkező mobil MR-t, majd az első egésztest-MR-t is a FONAR készítette.

Az MR felfedezésében nincs egy olyan biztos pont vagy személy, amelyhez vagy akihez a készülék feltalálása köthető.

Az NMR-jelek lokalizációja a képpalkotás egyik legnagyobb problémája volt abban az időben. Végül a legjobb megoldásnak Paul Lauterbur ötlete bizonyult, ami a gradiens mágneses tér használata volt. Lauterbur ezt az ötletét 1973 márciusában a *Nature*-ben publikálta (6).

Az atommagok a térben változó, gradiens mágneses térben a pozíciójuktól függő rezonanciafrekvenciával rendelkeznek, így az általuk adott jel frekvenciája elárulja helyzetüket. Statikus gradiens térben készült spektrum tehát az objektumnak a gradiens irányában képzett projekciós képét adja. Lauterbur a szeletkép rekonstrukciójára ezeknek a pro-

jekcióknak a CT-nél már bevált visszavetítési módszerét használta. Kísérletében a projekciós megoldást lényegében kézi módszerrel alkalmazta, tehát ötlete elméleti, nem technológiai jellegű volt. A módszer működőképességét két vízzel töltött csőről készült képpel bizonyította (2. ábra). Ez volt az első MR-kép. A történet érdekessége, hogy a *Nature* szerkesztőbizottsága a cikket először azzal az indokkal utasította el, hogy nem elég jelentős ahhoz, hogy egy ilyen szintű folyóiratban megjelenjen.

Lauterbur még ugyanabban az évben egy élő egér mellkasáról készült képet is közölt. Lauterbur módszerét *zeugmatography*-nek nevezte el (a zeugma – összeköt, összekapcsol – görög szóból eredően, ami a berendezés erős sztatikus, és gyengébb, gradiens mágneses térnek összekapcsolására utal), de később az NMR imaging, majd az MR imaging (MRI) elnevezés terjedt el.

Az igazság az, hogy a gradiens teret már az 1950-es években is alkalmazták az NMR-technikában, leginkább a diffúzió vizsgálatára, de Lauterbur ötlete valóban forradalminak nevezhető, mert megnyitotta az utat az MR-képpalkotás felé.

A zürichi *Richard Ernst* ötlete volt, hogy a képrekonstrukcióra a Fourier-transzformációt használják, a módszert 1975-ben „NMR Fourier Zeugmatography”-nek nevezte el (7). 1991-ben Ernst a pulzus-NMR és Fourier-transzformációs módszereinek kidolgozásáért megkapta a kémiai Nobel-díjat.

Mansfield korábban a kristályszerkezetek NMR-vizsgálatával foglalkozott, amelyhez a gradiens technikát alkalmazta (8). Ernst módszerét fejlesztette tovább, elsősorban új szekvenciák tervezésével. Nagy szerepe volt a gradiensrendszerek tökéletesítésében, az úgynevezett vonaltechnika alkalmazásával, ami lényegében a kétdimenziós Fourier-transzformációt jelentette (9, 10). 1977-ben elkészült az első valóban nagy felbontású emberi felvétel egy csuklóról (11), majd 1978-ban Mansfield bemutatta az első hasi MR-felvételt (12).

Mansfield egyik legnagyobb érdeme a szupergyors echo planar imaging (EPI) technika elvének kidolgozása (13). Ezt a módszert csak jóval később, a modern, nagy teljesítményű gradiensrendszerrel készült MR-készülékeknel tudták kihasználni, de a módszer tökéletesítésében Mansfield azóta is részt vesz.

A kétdimenziós Fourier-transzformáció módszerét *William A. Edelstein* (aberdeeni egyetem) Ernst ötlete alapján 1980-ban tökéletesítette – mondhatjuk véglegesen –, mert ez a ma is használt standard módszer, ami forradalmasította az MR-kép minőségét, és a képrekonstrukció idejét perces nagyságrendűre csökkentette (14).

## Az első készülékgyártók

Az első kereskedelmi MR-készüléket a FONAR Corporation gyártotta. Az első európai gyártó az EMI volt 1974-ben, a céget később átvette a Picker, majd a Philips. A Philips a Pickerrel egy időben kezdte fejlesztéseit. A

Siemens 1977-ben, a Technicare 1978-ban, a General Electric és az Instrumentarium 1980-ban kezdett MR-rel foglalkozni (15).

Damadian 1980-ban mutatta be első készülékét az American Roentgen Ray Society kongresszusán, majd 1981-ben az RSNA-n. 1982-ben már a General Electric is bemutatta 1,5 tesláts fejszkennerét.

Az MRI fejlesztői igyekeztek szabadalmaztatni ötleteiket. Az első Damadian volt, aki a rák NMR-technikával való in vivo kimutatásának ötletét védte le. Lauterbur-nek nem sikerült a gradienstér alkalmazásának ötletét szabadalmaztatni, de a részben az ő nyomdokaiban haladó Mansfield és Hinshaw levédte a pont, majd a vonal módszerét. Ernst szabadalma a kétdimenziós FT-technika, amit hamar eladott a Varian cégnek.

A szabadalmi kedvre jellemző, hogy csak 1990-ben az Egyesült Államokban 12 MRI-fejlesztéssel foglalkozó cég összesen 239 szabadalmat adott le.

Az MRI fejlesztése a mai napig is lázasan folyik. Szinte naponta jelennek meg újabb és újabb módszerek, amelyek sokszor hihetetlennek tűnő diagnosztikai lehetőségeket tárnak elénk. 1987-ben *Dumoulin* tökéletesítette az MR-angiográfiát, amely kontrasztanyag adása nélkül teszi lehetővé az erek vizsgálatát. 1993 óta használjuk az úgynevezett funkcionális MR-t az agyi aktivitás, a különböző agyterületek funkcióinak vizsgálatára. A kardiológiai MR az utóbbi években lehetővé vált ultragyors technikák felhasználásával intenzíven fejlődik. Az MR jelenleg az orvosi képzőképző diagnosztika legerősebb pillére.

## IRODALOM

1. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet, <http://www.nobel.se/>, <http://www.mednobel.ki.se/>
2. Bloch F, Hansen WW, et al. Nuclear induction. *Physical Review* 1946;69:127.
3. Purcell EM. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical Review* 1946;69:37-8.
4. Damadian RV. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971;171:1151-3.
5. Damadian R, Minkoff L, Goldsmith M, Stanford M, Koutcher J. Field focusing nuclear magnetic resonance (FONAR): visualization of a tumor in a live animal. *Science* 1976;194:1430.
6. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples of employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973;242:190-91.
7. Kumar D, Welti, Ernst RR. NMR fourier zeugmatography. *Journal of Magnetic Resonance* 1975;18:69-83.
8. Mansfield P, Grannell PK. NMR 'diffraction' in solids? *Journal of Physical Chemistry* 1973;6:L422-L426.
9. Mansfield P, Maudsley AA. Medical imaging by NMR. *British Journal of Radiology* 1977;50:188.
10. Mansfield P, et al. Human whole body line scan imaging by NMR. *British Journal of Radiology* 1978;50:188.
11. Hinshaw WS, Bottomley PA, Holland GN. Radiographic thin section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance. *Nature* 1977;270:722.
12. Hinshaw WS, et al. Display of cross sectional anatomy by nuclear magnetic resonance imaging. *British Journal of Radiology* 1978;51:273.
13. Mansfield P, Maudsley AA, Baines T. Fast scan proton density imaging by NMR. *Journal of Physics (E): Scientific Instruments* 1976;9:271.
14. Edelstein WA, Hutchison JMS. Spin warp NMR imaging and applications to human whole-body imaging. *Physics in Medicine & Biology* 1980;25:751-6.
15. An MRI chronology, SRI international homepage. <http://www.sri.com/policy/stp/techin/mri2.html>



HÍR

### A HYPERTONIA DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS KORSZERŰ KEZELÉSÉNEK AKTUÁLIS GYAKORLATI KÉRDÉSEI

*Helyszín:* Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum.

*Időpont:* 2004. január 31.

*A programból:*

A hypertonia epidemiológiája és diagnosztikája (dr. Szegedi János, dr. Kurta Gyula, dr. Barna István)

A hypertonia kezelése (prof. dr. Kakuk György, dr. Páll Dénes, dr. Kiss István, dr. Ábrahám György, dr. Jenei Zoltán)

A hypertonia komplex megközelítése (prof. dr. de Châtel Rudolf, prof. dr. Farsang Csaba)

A hypertonia kezelése speciális állapotokban (prof. dr. Paragh György, dr. Czuriga István, dr. Fülesdi Béla, dr. Csiky Botond)

*Részvételi díj:* a továbbképző konferencia térítésmentes; előzetes jelentkezés az ebéd miatt szükséges.

*Akkreditáció:*

Családorvosi továbbképzés: 20 pont.

MHT – hipertonológusképzés: 1 pont.

DEOEC PhD-képzés: 0,4 pont.

*További információ:* dr. Páll Dénes, DEOEC, I. Számú Belgyógyászati Klinika,

4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19. Telefon: (06-52) 414-227, mobil: 06-30-965-7913,

e-mail: palld@freemail.hu