

Hans Ringertz, professor, institutionen för kirurgisk vetenskap, Karolinska institutet, ledamot av och ordförande i Nobelförsamlingen

Bertil Hamberger, professor, institutionen för kirurgisk vetenskap, Karolinska institutet, ledamot av Nobelförsamlingen

Lars Terenius, professor, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, ledamot av Nobelförsamlingen och Nobelkommittén

Paul C Lauterbur och Peter Mansfield
Nobelpristagare i fysiologi eller medicin år 2003

Avbildning med magnetresonans – ett genombrott i klinik och forskning

|| Kärnmagnetisk resonans har använts av kemister sedan 1950-talet för strukturbestämningar. Metodiken fick snabbt genomslag och belönades redan 1952 med ett Nobelpris i fysik (Felix Bloch och Edward Purcell, USA). Bakgrunden är att atomkärnor i ett starkt magnetfält roterar med en frekvens som är beroende av magnetfältets styrka. Deras energinivå kan höjas genom att de absorberar radiovågor med samma frekvens (s k resonans). När atomkärnorna återgår till den ursprungliga energinivån utsänds radiovågor. Oftast studerar man den enklaste av alla atomkärnor, protonen, som – beroende på var i molekyl den sitter – får karakteristiska egenskaper. Förfining av dessa tekniker har möjliggjort strukturanalys av komplicerade molekyler. I s k NMR (nuclear magnetic resonance, eller kärnmagnetisk resonans)-spektrometrar med höga magnetiska fältstyrkor kan man utröna tredimensionella strukturer. Två schweiziska kemister har Nobelprisbelönats för denna tillämpning, Richard Ernst 1991 och Kurt Wüthrich 2002, båda med Nobelpriset i kemi.

Biomedicinsk tillämpning

Vatten är en kemisk förening mellan väte och syre. Väteatomernas kärnor (protoner) har förmåga att reagera som mikroskopiska kompassnålar. När ett vatteninnehållande objekt, t ex människokroppen som till två tredjedelar består av vatten, utsätts för ett starkt magnetfält ställer sig en del av väteatomernas kärnor åt samma håll – »i givakt«. Med pulser av radiovågor kan man åstadkomma förändringar i atomkärnornas energinivåer. När atomkärnorna återgår till sin grundnivå kan man med hjälp av pulsen detektera resonansen på ett sätt som avspeglar den kemiska sammansättningen.

Den starka protonsignalen från vatten är därför ett problem för spektroskopin, som vill se andra protoner i lågmolekylära ämnen eller makromolekyler. Under 1950- och 1960-talen gjordes dock en del försök att studera biologiska förlopp med spektroskopi, dvs man avläste förändringar i protoner eller andra atomkärnor, t ex natrium eller fosfor. En av pionjärer-

SAMMANFATTAT

Att exakt och skonsamt kunna avbilda människans inre organ är mycket betydelsefullt för medicinsk diagnostik, behandling och uppföljning.

Årets två Nobelpristagare i fysiologi eller medicin, Paul Lauterbur och Peter Mansfield, har gjort avgörande upptäckter av hur magnetresonans kan utnyttjas för att avbilda olika objekt som skiljer sig i vattenhalt.

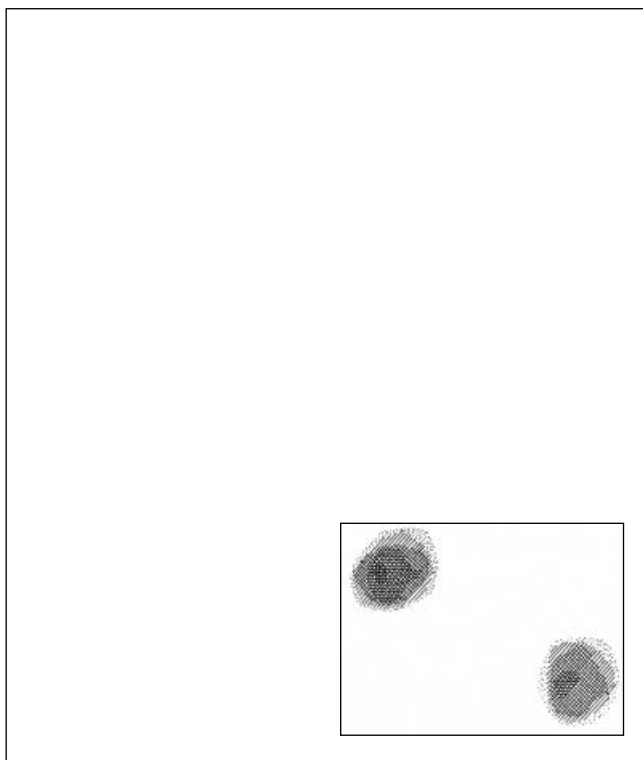
Dessa upptäckter har lett fram till den moderna magnetkameran (magnetresonanstomografi, MRT) med vilken små skillnader som finns i vattenmolekylens egenskaper i olika typer av vävnader avslöjas och därigenom ger kontrast.

Detta har inneburit ett stort genombrott inom sjukvård och medicinsk forskning.

na var Erik Odeblad, som undersökte vattenomsättningen i olika celler eller vattnets rörlighet i sekret från livmodern. Andra forskare visade att det faktiskt var möjligt att följa muskelarbete genom att observera skillnader i signalen från ATP (adenosintrifosfat), andra adenosinfosfater och oorganiskt fosfat. Oavsett om man studerade molekyler i rena lösningar eller i komplexa system var den signal som erhöles representativ för en population av molekyler men gav i sig ingen information om vilken del av objektet som gav signalen.

Medicinsk bildbehandling – en realitet

Årets pris i fysiologi eller medicin går tillbaka till försök som gjordes i början av 1970-talet. Det banbrytande var att man



Figur 1. Tredimensionellt objekt med två tunna glasrör med vanligt vatten omgivna av tungt vatten i ett starkt magnetfält. En tvådimensionell projektion har studerats med gradientmagneter i fyra olika riktningar. Eftersom gradienterna gör att radiosignalen från det vanliga vattnet kan lokaliseras får man fyra endimensionella »bilder«. Radiosignalen från tungt vatten är bara 15 procent av signalen från vanligt vatten. De endimensionella bilderna kan sammanställas med återprojektionsteknik (infälld bild), och då får man den tvådimensionella bilden av vattnet i tungt vatten. Från Lauterbur PC [1].

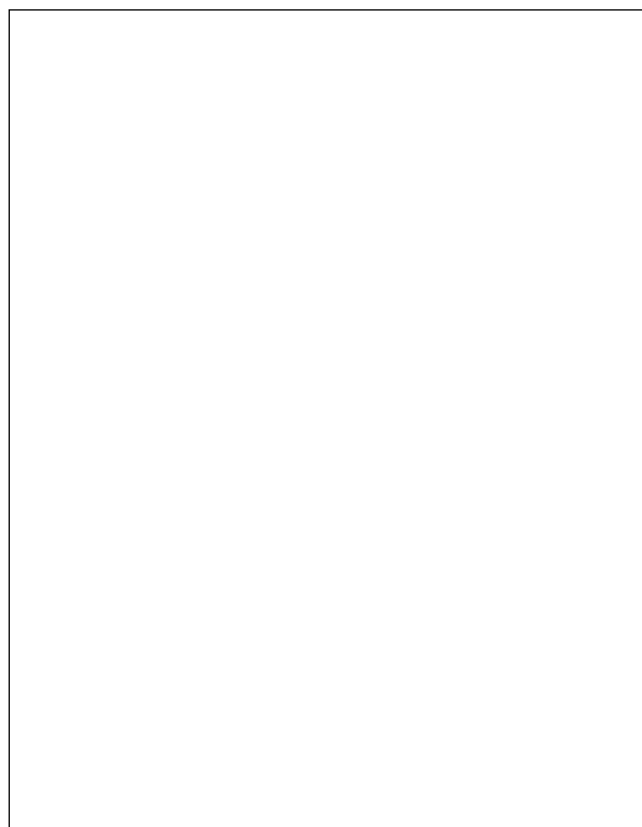
introducerade gradienter i magnetfältet i tre dimensioner (x, y, z) över ett prov. Eftersom resonansfrekvensen är proportionell mot fältstyrkan är varje punkt i det tredimensionella rummet definierad. Kemisten Paul Lauterbur såg möjligheten att utnyttja principen. I ett mycket enkelt försök 1973 studerade han två rör innehållande vanligt vatten nedsänkta i tungt vatten (med deuterium, som ger liten signal vid den vanliga protonfrekvensen). Han upptäckte att ett tillägg av gradienter (förändringar) i magnetfältet kunde framställa tvådimensionella bilder av strukturen. I ett tvärsnitt avbildas två rör med vanligt vatten omgivna av tungt vatten (Figur 1). Följande år skulle Lauterbur utnyttja tekniken för att avbilda en mussla (!) och därefter ett mushjärta.

Ett annat genombrott står Peter Mansfield, den andra Nobelpristagaren, för. Han utnyttjade gradienter i magnetfältet som systematiskt ändrades för att på ett mer exakt sätt påvisa resonansskillnader. Han införde också matematisk analys med s k fouriertransformation. Därigenom kunde signalerna snabbt och effektivt datoranalyseras och omvandlas till en bild (Figur 2 och 3). Detta var en förutsättning för att tekniken skulle bli möjlig att använda i praktiken. Med Mansfields teknik blev medicinsk bildbehandling en realitet. Efter dessa grundläggande upptäckter tog teknikutvecklingen fart. Bland annat utvecklade Nobelpristagaren Richard Ernst användbara tekniska lösningar som påverkade både spektroskopi och bildåtergivning. Redan på 1970-talet erhöles de första primitiva bilderna av den mänskliga hjärnan.

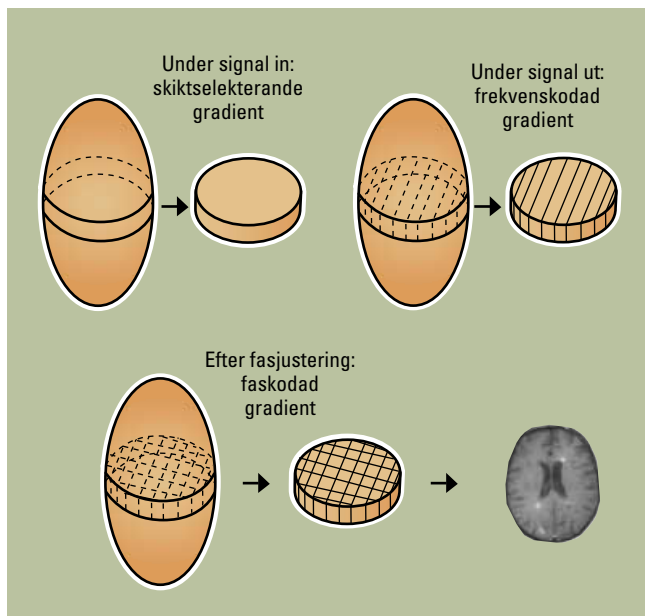
Snabb utveckling inom medicinen

Den stora kliniska användbarheten har drivit på den tekniska

Figur 2. Mansfields försöksuppställning. En regelbunden struktur med tre skikt undersöks med MR-teknik i ett starkt magnetfält. Radiosignalen omvandlas med fouriertransformering till en topp i ett spektrum om man inte har en inlagd magnetgradient. Om man lägger in en gradient får man en ändrad signal, som efter transformering ger en endimensionell bild med tre toppar motsvarande de tre skikten.

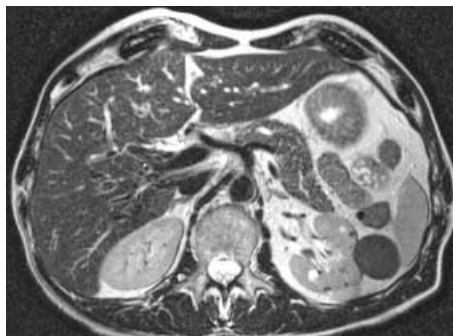


Figur 3. Mansfields originalresultat av försöket i Figur 2. Överst ses det spektrum som ger en topp motsvarande protonerna i det ämne som de tre skikten består av. X-axeln är radiofrekvens (kHz). De två nedre kurvorna visar resultatet med magnetgradient och tre respektive fem skikt. X-axelns skala kan nu översättas, eftersom den kända ändringen i gradientens magnetstyrka per millimeter gör att radiofrekvensen kan omräknas till millimeter. Från Mansfield P, Grannell PK, Garroway AN [2].



GRAFIK: HELENA LUNDING

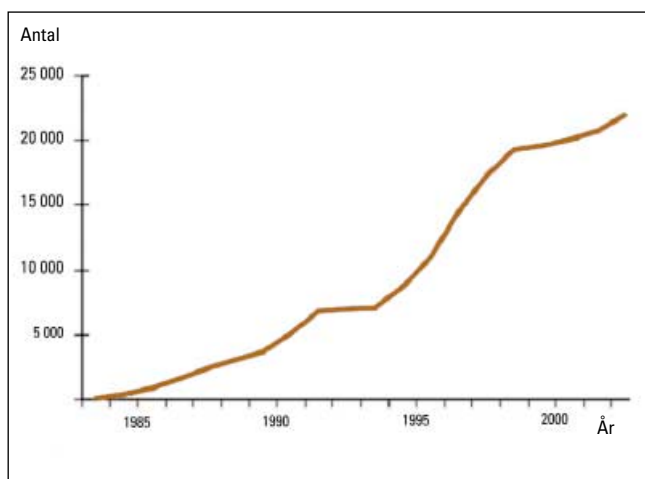
Figur 4. Bilden visar hur gradienterna används när MR-bilden blir till idag. Resultatet blir en skiva med små bildelement, som representerar protonerna i varje del av det undersökta objektet. Bilden visar ett exempel med en hjärna med vita förändringar invid sidoventriklarna hos en MS-patient.



Figur 6. Tvärsnitt genom buken avbildad med magnetkamera. De intraabdominella organen visas med hög upplösning. Detaljer som små cystor i vänster njure, strukturen i pankreas etc framträder väl.



Figur 7. Halsrygg avbildad sagittalt med magnetkamera. I bilden ser man hur en disk mellan C5 och C6 hernierar in mot och delvis komprimerar ryggmärgen.



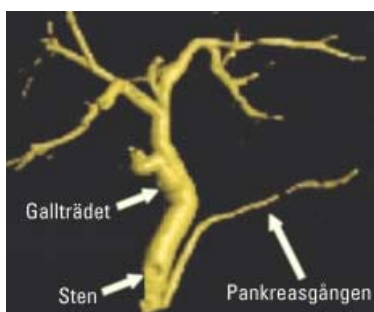
Figur 5. Antalet magnetkameror i världen har på 20 år ökat till cirka 22 000, och det görs idag drygt 60 miljoner MR-undersökningar per år i världen.

utvecklingen. Dagens kameror har inte mycket gemensamt med de enkla system som användes under pionjärtiden. Principerna för bildgenerering är emellertid desamma (Figur 4).

Den medicinska användningen av magnetresonanstomografi har utvecklats mycket snabbt. De första magnetkamerorna inom sjukvården togs i bruk i början av 1980-talet. År 2002 fanns i hela världen mer än 22 000 magnetkameror, och det gjordes över 60 miljoner magnetkameraundersökningar. I Sverige finns drygt ett hundratal magnetkameror för kliniskt bruk, och antalet undersökningar överstiger 300 000 per år (Figur 5).

Ofarlig teknik, enligt tillgänglig kunskap

En stor fördel med tekniken är att den enligt all tillgänglig kunskap är ofarlig. Till skillnad från exempelvis vanlig röntgen (Nobelpriset i fysik 1901) och datortomografi (Nobelpriset i fysiologi eller medicin 1979) krävs ingen joniserande strålning. En begränsning är dock att patienter som har mag-



Figur 8. Gall- och pankreasgångar avbildade med magnetkamera, MRCP (magnetresonans-koledokopankreatografi). I bilden har levern och pankreasparenkymet tagits bort. Gallgångsträdet och den tunna pankreasgången framträder tydligt.

netisk metall i kroppen eller en pacemaker inte kan undersökas med magnetkamera på grund av det starka magnetfältet. För patienter med klaustrofobi kan det också vara svårt att genomgå denna undersökning. Undersökningar med magnetkamera är idag en av hörnstenarna i radiologisk diagnostik och används tillsammans med datortomografi inom så gott som all diagnostik. Magnetkameran kan ge bildinformation av annan typ än metoder som använder röntgenstrålar. Upplös-

ningen i bild är utomordentlig, och mjukvävnader kan lätt urskiljas (Figur 6).

Viktigt hjälpmedel inför kirurgi

Eftersom undersökning med magnetkamera ger detaljerade tredimensionella bilder kan man få mycket tydlig information om var en skada är lokaliserad. Sådan information är oerhört värdefull inför olika operationer. Vid exempelvis mikrokirurgiska ingrepp i hjärnan kan kirurgerna operera med hjälp av information direkt från magnetkamerabilden. Man kan få så exakta bilder att elektroder kan placeras i centrala hjärnkärnor för att behandla smärttillstånd eller rörelserubbningar, som vid bl a Parkinsons sjukdom.

Särskilt värdefull vid hjärn- och ryggmärgssjukdomar

Nuerna används magnetkamera för att undersöka så gott som samtliga organ i kroppen, och tekniken är särskilt värdefull för att mycket detaljrikt avbilda hjärnan och ryggmärgen. Praktiskt taget alla sjukdomstillstånd i hjärnan leder till förändring av vattnets fördelning, vilket avspeglas i magnetkamerabilden. Det räcker med att vattenhalten skiljer sig några tiondelar av en procent för att man tydligt ska kunna se en sjuklig förändring.

Vid multipel skleros (MS) är undersökning med magnetkamera en överlägsen metod för att ställa diagnos, kontrollera sjukdomsförlopp och följa resultat av behandlingar. Symtomen vid MS beror på att det bildas lokala inflammationshärdar i hjärnan och ryggmärgen. Med magnetkamera kan man se var i nervsystemet inflammationshärdarna finns, hur intensiva de är och även hur de påverkas av olika former av behandling (Figur 4).

Ett annat exempel är långvariga ryggbesvär, som leder till stort lidande och höga kostnader för samhället. Det är viktigt att kunna skilja mellan muskulära smärttillstånd och besvär som beror på att en nervrot eller ryggmärgen är påverkad. Undersökning med magnetkamera har kunnat ersätta tidigare röntgenmetoder, som var mycket krävande för patienten. Man kan t ex se om ett diskbräck trycker på ryggmärgen eller en nervrot och om ett operativt ingrepp är indicerat (Figur 7).

Förbättrad cancerdiagnostik

Vid diagnostik och preoperativ utredning av tumörer ger magnetkameran mer detaljerad information om utbredning och relation till omgivande organ än datortomografi. Härigenom kan man få information om eventuell inväxt i omgivande organ, vilket är speciellt värdefullt inför en planerad operation. Information från magnetkameran leder också till att det går att operera tumörer som tidigare ansetts inoperabla.

Magnetkameran ger även möjlighet till förbättrad bedömning av malignitet hos tumörer, vilket har stor betydelse för behandlingsvalet.

Vid t ex rektalcancer kan magnetkameran avgöra hur djupt in i tarmväggen tumören har vuxit och om det finns metastaser i regionala lymfkörtlar.

Invasiva undersökningar kan ersättas med magnetkameran

Avbildning med magnetkamera gör det möjligt att undersöka strukturer där man tidigare varit tvingad till invasiva undersökningar. Detta är speciellt viktigt inte bara vid undersökningar av centrala nervsystemet. För visualisering av gallvägar och pankreasgång kan MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography, magnetresonans-kolangiopankreatografi) ersätta ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi), och det går att få utmärkta bilder av dessa strukturer.

Endast om någon åtgärd måste vidtas, t ex inläggande av stent eller provtagning, måste ERCP utföras. Eftersom ERCP

är förenad med vissa komplikationsrisker för patienten innebär MRCP klara fördelar (Figur 8).

Inom ortopedin har magnetkameran inneburit stora fördelar, speciellt vad avser leddiagnostiken. Diagnostiska artroskopier kan till stor del ersättas med magnetkameraundersökningar. I t ex knäleden kan såväl korsband som menisker visualiseras på ett säkert och ofarligt sätt, och artroskopi eller öppen kirurgi behöver utföras endast om operativt åtgärd krävs.

En pågående revolution

Magnetkameran har visat sig vara i högsta grad utvecklingsbar, och nya tekniker för andra tillämpningar växer fram. Vissa kontrastämnen ger magnetresonans, vilket kan användas vid angiografi. Funktionell MRT (fMRT) används för att studera hjärnans aktivitet. Här utnyttjas förhållandet att deoxihemoglobin är starkt paramagnetiskt (till skillnad från oxihemoglobin), och förhållandet dem emellan påverkas av den lokala aktiviteten i hjärnan. Tekniken har fått stort genomslag för studium av högre mentala funktioner, t ex kognition. Det är i tvärfunktionella centra med fysiker, biomedicinare, läkare och kemister som magnetkamerans möjligheter utforskas. Utvecklingen fortsätter.

Översiktsreferenser

1. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973;242:190-1.
2. Mansfield P, Grannell PK, Garroway AN. NMR »diffraction« in solids? *J Phys C: Solid State Phys* 1973;6:L422-6.
3. Mansfield P, Maudsley AA. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 1977;50:188-94.
4. Budinger TF, Lauterbur PC. Nuclear magnetic resonance technology for medical studies. *Science* 1984;226:288-98.
5. Mansfield P. Real-time echo-planar imaging by NMR. *Br Med Bull* 1984;40:187-90.
6. Lauterbur PC. NMR imaging in biomedicine. *Cell Biophys* 1986;9:211-4.

*

Se också artikeln på sidan 3203 i detta nummer.