

**ELS PREMIS NOBEL
DE L'ANY 2003
SOBRE EL
PREMI NOBEL DE MEDICINA
CONCEDIT A
PAUL C. LAUTERBUR
I PETER MANSFIELD,
A CÀRREC DE
JAUME GILL,
DE L'INSTITUT DE DIAGNÒSTIC
PER LA IMATGE DE L'HOSPITAL
VALL D'HEBRON**

**EL NOBEL DE MEDICINA 2003 O EL RECONeixEMENT
DE L'APORTACIó DE LA RESSONÀNCIA MAGNÈTICA
AL DIAGNòSTIC MÈDIC**

El Premi Nobel de Medicina del 2003 s'ha adjudicat al bioquímic nord-americà Paul Lauterbur i al físic anglès Peter Mansfield per la seva contribució a fer possible l'aplicació al diagnòstic mèdic de la tecnologia de la ressonància magnètica (RM).

En aquests dos científics es vol representar el reconeixement a tots els investigadors que, des del descobriment del fenomen de la ressonància magnètica nuclear, han dedicat el seu esforç per dotar el món mèdic d'una de les tècniques de diagnòstic per la imatge més útils de què mai s'ha disposat.

La ressonància magnètica nuclear ha revolucionat de manera espectacular el món del diagnòstic per la imatge en els últims vint anys:

— La possibilitat d'obtenir imatges de l'interior de l'organisme sense el risc inherent a les radiacions ionitzats en no tenir res a veure amb RX ni radioactivitat.

— El fet de poder-se dirigir amb procediments informàtics a qualsevol indret del cos.

— El fet de poder obtenir d'un mateix teixit diversos tipus d'informació i poder potenciar la imatge amb més d'un paràmetre, permet una aproximació diagnòstica més bona.

— La seva potencialitat diagnòstica en poder detectar canvis histoquímics molt abans que es converteixin en canvis morfològicament detectables, fa possible els diagnòstics en fases molt incipients.

— La sensibilitat al moviment permet obtenir imatges vasculars sense la necessitat d'injectar substàncies de contrast.

Aquestes són un exemple de les nombroses credencials de presentació de la ressonància magnètica en la seva aplicació al món mèdic. Però totes queden minimitzades davant la no-evidència encara d'efectes nocius en el seu ús, sempre que es respectin les normes orientatives indicades per les institucions internacionals que vetllen per l'ús clínic d'aquesta tecnologia.

La ressonància magnètica nuclear es fonamenta en una propietat que tenen els nuclis atòmics amb un nombre imparell de protons i/o un nombre imparell de neutrons, els quals, en ser col·locats sota un potent camp magnètic, absorbeixen energia electromagnètica.

Un dels nuclis que presenta aquesta propietat és el més elemental: el protó o nucli d'hidrogen (H-1). Afortunadament, és el nucli més abundant en l'organisme humà, i les imatges de ressonància magnètica d'ús habitual en la clínica són imatges que s'obtenen dels nuclis de H (fig. 1).



FIGURA 1. Imatge de RM en el pla mitjà sagital del crani de 4 mm de gruix. Les diverses tonalitats de grisos que configuren la imatge provenen dels nuclis de H. Centre IDI-RM de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, de Barcelona.

El fonament de l'obtenció de les imatges és molt senzill: quan ens posem sota un camp magnètic potent, els nuclis de H del cos poden absorbir energia electromagnètica de la banda de les radioones a freqüències concretes que depenen del camp magnètic efectiu en el qual estan sotmesos (d'aquest efecte se'n diu «entrar en ressonància»). Una vegada han absorbit aquesta energia la lliuraran al mitjà (aquest efecte és anomenat «relaxació»). En la relaxació s'indueix un senyal elèctric en una antena receptora que ser-

veix per a fer la imatge (imatge RM: IRM). També es pot aprofitar el senyal de relaxació per a fer anàlisis espectromètriques (espectrometria RM: ERM) i, actualment, imatges metabòliques.

Podem representar tot el procés en l'esquema de la figura 2.

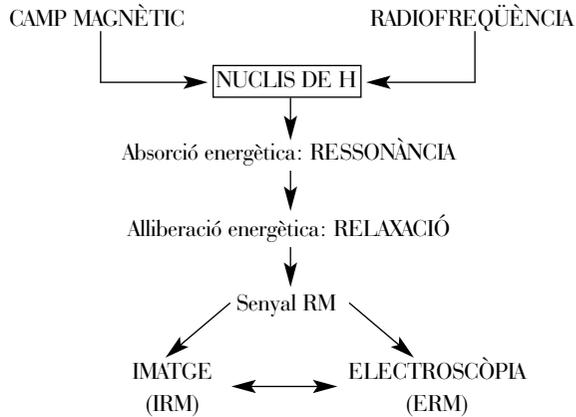


FIGURA 2. Esquema de l'obtenció de les imatges (IRM) en l'ús clínic de la RM.

Cal, doncs, assenyalar que els elements a què se sotmet el cos són el camp magnètic (com el de la Terra, però unes cent mil vegades més potent en funció de l'imant) i una emissió d'ones de ràdio d'elevada potència.

També s'ha d'assenyalar que l'energia de les radioones que rep el cos és del mateix ordre de magnitud que la que ja utilitza en els moviments de les seves molècules. Per altra banda, el nucli de H que ha absorbit la radioona es troba amb un excés energètic, i en el procés de relaxació tindrà més o menys facilitat de lliurar l'energia al mitjà en funció del tipus de molècula de la qual forma part. Així, doncs, ja s'entén que estudiant el senyal captat a l'antena receptora tindrem informació del mitjà i no tan sols de la quantitat de nuclis de H que han entrat en ressonància. Això permet tenir di-

verses informacions sobre el teixit, és a dir, potenciar la imatge en diversos paràmetres de la relaxació (facilitat en la relaxació, sincronisme...). Aquesta possibilitat de potenciació de les imatges permet una aproximació tissular més gran i marca una diferència fonamental amb les tècniques de RX, en les quals tan sols hi ha un paràmetre per a potenciar les imatges relacionat amb el coeficient d'atenuació dels teixits.

La llei fonamental que regeix el fenomen de la RM es coneix amb el nom de llei de Larmor, i relaciona la freqüència de la radioona (f_r) amb el valor del camp magnètic efectiu que percep el nucli (Bef):

$$f_r = K \cdot B_{ef}$$

On K és una constant específica del protó i que depèn de la càrrega/massa.

Aquesta llei és vàlida en l'absorció de la radioona, cosa que ens permetrà seleccionar els nuclis que volem que entrin en ressonància (en el procés d'obtenció de la imatge diagnòstica es traduirà en la capacitat de seleccionar el pla tomogràfic en qualsevol direcció de l'espai). També és vàlida durant la relaxació, la qual cosa ens permetrà codificar el senyal i identificar-ne la procedència.

Per a obtenir la imatge, l'ordinador imagina dins dels pacients uns conjunts d'elements de volum (vòxels). De cada vòxel l'ordinador n'interpretarà un únic senyal que representarà en imatge després de tamisar-la per una escala de grisos o colors. Els vòxels que volem representar en la imatge es fan entrar en ressonància enviant les radioones a freqüències específiques que depenen del camp magnètic que perceben els nuclis en aquell moment, i que compleixen la llei de Larmor.

En el procés d'alliberament energètic també es compleix l'equació de Larmor, i els nuclis de H de cada vòxel, en relaxar-se, ho faran a una freqüència que depèn del camp magnètic que percep en el moment de la relaxació.

A l'antena receptora es recullen tots els senyals de tots els vòxels. Cal, doncs, per a obtenir la imatge, un procés que permeti identificar de manera individual exactament d'on ve cada senyal.

Això implica que, durant la relaxació, s'haurà de produir una codificació espacial del senyal perquè l'ordinador pugui identificar-la.

És en el procés d'obtenció de la imatge on han fet la seva aportació els dos científics guardonats amb el Nobel de Medicina del 2003: Paul Lauterbur perquè va idear el sistema que ha estat la base de la formació de les imatges actuals, i Peter Mansfield perquè va idear el sistema més ràpid d'obtenir-les, la tècnica que s'anomena EPI (Echo Planar Imaging).

Però aquest premi Nobel no és l'únic que ha recaigut sobre aquesta tecnologia. Al llarg de la història els investigadors en aquest camp han rebut diversos premis Nobel. Els principis els podríem situar reculant al començament de l'any 1920, quan Wolfgang Pauli va suposar l'existència de l'espín i el moment magnètic nuclear. L'any 1933, Otto Stern i Walther Gerlach van mesurar l'efecte de l'espín nuclear mitjançant un camp magnètic. Pels anys trenta, Isidor Isaac Rabi i C. G. Gorter van poder mesurar experimentalment el moment magnètic del protó. I Rabi va obtenir el Premi Nobel de Física l'any 1944.

La primera detecció del senyal de ressonància magnètica del protó en una mostra d'aigua va ser realitzada independentment i simultàniament a finals de l'any 1945 per l'equip d'Eduard Purcell, de la Universitat de Harvard, Massachusetts, i per Felix Bloch, de la Universitat de Stanford. Els seus articles van ser publicats al mateix número de la revista *Phys. Rev. Lett.*, de gener de 1946. Tant l'un com l'altre van rebre el Premi Nobel de Física l'any 1952.

El 1962 s'instal·là el primer espectrògraf per ressonància magnètica d'Espanya al Laboratori de Química Orgànica de la Facultat de Ciències de la Universitat Autònoma de Barcelona. En el desenvolupament de la tecnologia RM cap a la imatge mèdica s'ha de fer esment del grup de la Universitat d'Aberdeen, a Escòcia, amb el professor John Mallard, que va començar a treballar amb la ressonància magnètica sobre ratolins, i el grup de Raymond V. Dammadian, de la Universitat de John Hopkins de Baltimore, el qual, en el número de març de 1971 de la revista *Science* (núm. 171, p. 1151), va publicar la demostració que, mitjançant mesures *in vivo*

dels paràmetres de relaxació, es podien diferenciar els teixits normals dels cancerosos.

Si bé fins aleshores la ressonància magnètica era un procediment completament analític, ja R. V. Damadian va emprendre la construcció del que seria el primer aparell de ressonància magnètica, que va patentar l'any 1972 amb el nom de «The indomitable» (fig. 3).

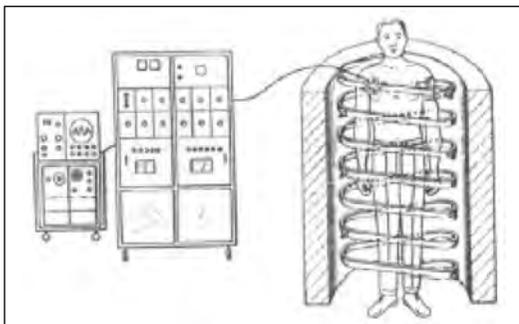


FIGURA 3. Imatge adjuntada a la patent de la primera màquina de ressonància enviada per R. V. Damadian (1972).

Però la tècnica d'obtenció de les imatges actuals es fonamenta en una idea de Paul Lauterbur, de la Universitat Stony Brook, de Nova York. Aquest científic va diferenciar el senyal de relaxació dels nuclis de H de dos tubs d'aigua aplicant un camp magnètic que variava de valor al llarg d'una direcció (és a dir, aplicant un gradient magnètic) en el moment de la relaxació. D'aquesta manera, per la dependència de la freqüència de relaxació i el camp magnètic, a cada posició li corresponia una freqüència i a l'inrevés: si analitzéssim el senyal per freqüències (anàlisi de Fourier), podríem identificar espacialment d'on prové el senyal. Cada una de les anàlisis freqüencials corresponia a una projecció de Fourier. A l'ordinador se li havien de donar tantes projeccions com calgués per a reconstruir la imatge, ja que el mètode de càlcul que es feia servir era el que s'aplicava a l'obtenció de les imatges de TAC de RX (retroprojecció filtrada). Les diferents projeccions s'obtenien

variant la direcció dels gradients. Les imatges de dos tubs d'aigua van ser publicades a la revista *Nature* el març de 1973 (fig. 4).

Aquest mètode va ser el sistema utilitzat en el principi de la resonància magnètica i va esperonar els diferents grups investigadors. Però el gran pas es va fer quan es va aplicar un altre mètode de càlcul utilitzant no gradients en projeccions múltiples, sinó tan sols dos gradients perpendiculars amb els quals es podia realitzar una doble codificació (per freqüència i per fase). Això va permetre una rapidesa de càlcul més elevada, ja que es podia aplicar una doble transformació de Fourier. Aquest sistema de càlcul ja l'estava utilitzant Richard Erns, el qual va rebre el Premi Nobel de Química l'any 1991.

Mentrestant, R. V. Damadian, seguint amb els seus càlculs analítics, amb la màquina «The indomitable» feia la representació del tòrax del seu ajudant M. Minkoff l'any 1972. El sistema d'obtenció era mitjançant càlcul punt a punt, i no té res a veure amb la tecnologia de gradients.

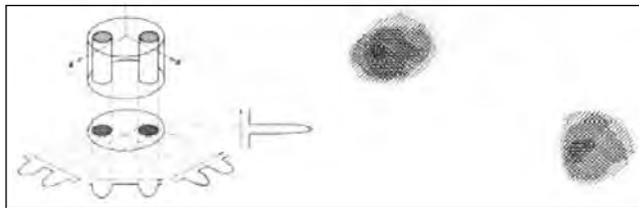


FIGURA 4. *Imatge original de P. Lauterbur publicada a la revista Nature al març de 1973. A l'esquerra, la tècnica utilitzada: quatre gradients en quatre direccions al voltant de dos tubs d'aigua. A la dreta, la imatge RM obtinguda per retroprojecció mostrant una tomografia transversal dels tubs.*

L'any 1977, Peter Mansfield va descriure una tècnica que, utilitzant gradients oscil·lants, permetia obtenir les imatges d'una manera molt ràpida. Aquesta tècnica la va anomenar EPI (Echo Planar Imaging), i quan la va descriure, els gradients eren lents i les imatges eren de baixa resolució i sobretot emborronades pel moviment quan volien aplicar-les a animals d'experimentació. Va ser una

tecnologia avançada al seu temps. Fins fa pocs anys la tècnica EPI no s'ha pogut aplicar a la clínica gràcies al desenvolupament de la tecnologia dels gradients magnètics. Actualment és una de les maneres més ràpides d'obtenir imatges (per sota dels mil·lisegons) (fig. 5).



FIGURA 5. Imatge tomogràfica obtinguda amb la tecnologia EPI de Peter Mansfield. Temps d'adquisició: 130 ms. Centre IDI-RM de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, de Barcelona.

L'any 1981 es va instal·lar el primer tomògraf de RM per a ús hospitalari a Europa, al Hammersmith Hospital de Londres. El 1983 la Food and Drug Administration americana (FDA) donava llum verda per a l'ús de la RM per al diagnòstic humà sota unes estrictes mesures de seguretat, i el desembre de 1983 s'obtenia a Espanya la primera imatge de RM humana al Centre de Diagnòstic Pedralbes de Barcelona.

Com a conseqüència de tot el que s'ha exposat, si la RM ha arribat a assolir aquest paper tan important en el diagnòstic clínic, ha estat sens dubte gràcies a l'esforç de molts científics al llarg de tots aquests anys. El fet que s'hagin elegit aquests dos investigadors per reconèixer aquest esforç, no ha estat lliure de polèmica. Especialment en no considerar també la contribució de R. V. Damadian. Hi ha molts científics que pensen que hauria de compartir també el Nobel.

Tothom reconeix que el camí de la RM està completament obert, i no es veu el final per als camps de la possible aplicació clínica. Entre les noves aportacions, hi ha la de sobrepassar la imatge purament morfològica per passar a donar informació fisiològica

(per exemple, en tècniques que són sensibles al moviment de difusió de l'aigua lliure), informació bioquímica (per exemple, amb imatges metabòliques obtingudes per espectrometria RM), informació funcional (com són ara els estudis cardíacs).

La carència d'efectes biològics evidenciats fins ara, fa que s'obri el camp del control directe de tècniques intervencionistes, on es podran veure en temps real les estructures que estan just davant de l'eina intervencionista. Un dels camps més apassionants (per citar-ne un) és el de les tècniques funcionals cerebrals, ja que la RM és sensible als petits canvis que s'originen quan una àrea del cervell entra en activitat per la major necessitat de sang oxigenada. Aquest canvi es pot transformar en imatge. Això permet estudiar funcionalment les diverses zones del cervell. Especialment útil és el fet que es pugui indicar a un neurocirurgià on es troba l'àrea motora quan s'ha de plantejar una intervenció al cervell. En RM es pot detectar aquesta àrea simplement fent moviments dels dits de les mans dins la màquina RM. Tot això és possible per la rapidesa amb què podem obtenir les imatges.

Per tot això, pel que ja aporta i per les possibilitats que representa la tecnologia de la ressonància magnètica al món del diagnòstic clínic, el Premi Nobel de Medicina 2003 ha volgut reconèixer l'esforç de tots els científics que hi han participat i s'han guardonat dos dels investigadors més rellevants: Paul Lauterbur i Peter Mansfield (fig. 6).

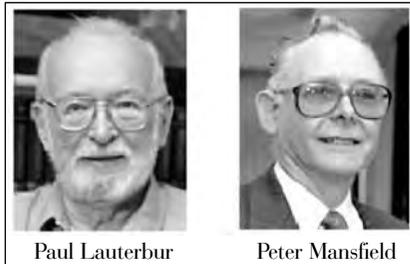


FIGURA 6. *Els científics que comparteixen el Nobel de Medicina 2003.*