

- ⁵ Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chauder H, Gallais H, Casanova P. Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1986;35:845-50.
- ⁶ Bella F, Font B, Uriz S, Muñoz T, Espejo E, Traveria J, et al. Randomized trial of doxycycline versus josamycin for Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:937-8.
- ⁷ Cascio A, Dones P, Romano A, Titone L. Clinical and laboratory findings of boutonneuse fever in Sicilian children. *Eur J Pediatr* 1998; 157:482-6.
- ⁸ Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, Charrel C, San Marco JL, Gallais H, et al. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983-1984. *J Infect* 1986;12:111-6.

- ⁹ Yagupsky P. Mortality in serologically unconfirmed Mediterranean spotted fever. *J Infect Dis* 2000;181:809-12.
- ¹⁰ Yagupsky P, Wolach B. Fatal Israeli spotted fever in children. *Clin Infect Dis* 1993;17:850-3.
- ¹¹ Abramson JS, Givner LB. Should tetracycline be contraindicated for therapy of presumed Rocky Mountain spotted fever in children less than 9 years of age? *Pediatrics* 1990;86:123-4.
- ¹² Raoult D, Drancourt M. Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2457-62.

Aanvaard op 1 augustus 2003

Commentaren

Nobelprijs Fysiologie of Geneeskunde 2003 voor de grondleggers van MRI

L.W.BARTELS EN C.J.G.BAKKER

De Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde is onlangs toegekend aan de Amerikaanse fysisch chemicus Paul Lauterbur (geboren 1929) en de Britse fysicus Peter Mansfield (geboren 1933) voor hun baanbrekende werk op het gebied van de beeldvorming met magnetische resonantie-‘imaging’ (MRI).

Het verschijnsel kernspinresonantie (nucleaire magnetische resonantie (NMR)) werd in 1946 vrijwel gelijktijdig aangehouden door de onderzoeksgroepen van F.Bloch en E.M.Purcell. Bloch en Purcell kregen hiervoor in 1952 de Nobelprijs voor de Fysica. Aanvankelijk behoorde NMR tot het domein van de fysica en de chemie. Dat is niet zo verwonderlijk, want NMR-spectrometers waren afgestemd op het onderzoek van homogene monsters in (vaak roterende) kleine reageerbuisen. Toch vinden wij in het begin van de jaren vijftig van de vorige eeuw ook reeds enkele publicaties over het gebruik van NMR voor het onderzoek van biologische materialen. Dit onderzoek betrof met name de bepaling van het watergehalte van plantaardige en dierlijke voedingsstoffen en van biologische weefsels. Later zou NMR-spectroscopie zich ontwikkelen tot een standaardmethode voor non-destructief onderzoek in de voedingsindustrie.

In de loop van de jaren 1960 groeide de belangstelling voor het gebruik van NMR-spectroscopie voor het onderzoek van biologische systemen. Een voorbeeld daarvan zijn de studies aan spieren waarin werd gekeken naar de lijnverbreding in NMR-spectra en de veranderingen in de magnetische relaxatietijden (T_1 en T_2) onder invloed van spierbelasting en waarin de bruikbaarheid van andere kernen dan die van waterstof werd beproefd. Het betrof hier in alle gevallen, vanwege de

kleine preparaathouder van de toenmalige spectrometers, in-vitro-onderzoek aan modelsystemen, cellen en weefselpreparaten. Incidenteel werden echter ook pogingen ondernomen om de apparatuur geschikt te maken voor in-vivo-onderzoek. Zo creëerde T.R.Ligon in 1967 een opstelling om spectra in de menselijke onderarm te meten en T_1 en T_2 te bepalen en bouwde J.A. Jackson in 1968 een spectrometer voor onderzoek bij levende ratten.

VAN BIOLOGIE NAAR GENEESKUNDE

De doorbraak van biologisch naar biomedisch NMR-onderzoek kwam in het begin van de jaren 1970 en werd gemarkeerd door een ontdekking van R.Damadian. In in-vitro-onderzoek bij muizen toonde hij aan dat er grote verschillen in relaxatie optraden tussen weefsels en dat verschillende tumoren een duidelijk langere T_1 -waarde hadden dan normale, gezonde weefsels.¹ Deze spraakmakende ontdekking werd weldra door andere onderzoekers bevestigd en wekte de aandacht van de medische gemeenschap voor NMR als non-destructieve methode van diagnostisch onderzoek, waarbij de relaxatieparameters T_1 en T_2 de mogelijkheid zouden bieden om te discrimineren tussen gezonde en afwijkende weefsels. Damadian was waarschijnlijk ook de eerste die inzag welke ongekende mogelijkheden het zou bieden als de NMR-apparatuur geschikt gemaakt zou kunnen worden voor het onderzoek van levende wezens.

VAN REAGEERBUIS NAAR SCANNER

In 1972 vroeg Damadian octrooi aan op een ‘apparaat en methode om kanker in weefsel te detecteren’. Hij claimde dat zijn apparaat gebruikt zou kunnen worden om het lichaam van buitenaf te scannen op zoek naar vroege tekenen van maligniteit. In de octrooitekst stelde hij voor om een zodanig magneetveld te creëren dat een beperkt puntvormig gevoelig volume werd verkregen, het zogenaamde zadelpunt. Door het te onderzoeken

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Radiologie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht.

Hr.dr.L.W.Bartels en hr.dr.C.J.G.Bakker, fysici.

Correspondentieadres: hr.dr.C.J.G.Bakker (c.j.g.bakker@azu.nl).

ken object stapsgewijs ten opzichte van dit zadelpunt te verplaatsen, konden de NMR-eigenschappen van het object punt voor punt worden onderzocht en in een plaatje weergegeven. In 1976 slaagde hij erin met deze methode, door hem FONAR gedoopt ('field focusing nuclear magnetic resonance'), een tumor in een levende rat af te beelden. In 1977 volgde de eerste opname van het menselijk lichaam: een plaatje van de thorax op basis van 106 meetpunten, opnameduur 4 uur en 45 min.

BEELDVORMING MET NMR

Een grote stap voorwaarts werd mogelijk toen P.C. Lauterbur – een van de winnaars van de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde 2003; op zijn werk komen wij verderop terug – zich realiseerde dat door het aanleggen van een gradiënt in het statische magneetveld B_0 een 1-dimensionale (1D) projectie van het object langs de gradiëntrichting kon worden verkregen. In zekere zin was dit een oud idee, dat al in de jaren vijftig was voorgesteld om 1D spatiele discriminatie in een reageerbuis te verkrijgen en dat in het begin van de jaren zeventig door Lauterbur's medelaureaat P. Mansfield – ook aan hem wijden wij verderop een aparte paragraaf – werd toegepast om roosterstructuren in vaste stoffen te bestuderen.² Lauterbur was echter de eerste die inzag dat dit principe gebruikt kon worden om een 2D afbeelding van een object te maken, namelijk door verschillende projecties van het object te maken en daaruit het object met het zogenaamde 'back-projection'-algoritme te reconstrueren.³ Conceptueel was de door Lauterbur voorgestelde projectie-reconstructiemethode nauw verwant aan de bij computertomografie (CT) gehanteerde methoden. In vergelijking met de aanpak van Damadian kenmerkte die van Lauterbur zich door een grote mate van elegantie en efficiëntie. Lauterbur noemde de door hem voorgestelde techniek 'zeugmatografie' (Grieks: zeugma = verbinding).

Lauterbur's bijzonder sobere sleutelpublicatie in *Nature*³ vormde de aanzet tot een reeks verbeteringen die voortkwamen uit de activiteiten van andere onderzoeksgroepen. Zo ontwikkelde de groep van Mansfield in Nottingham, VK, methoden voor selectieve excitatie en echo-planar-imaging en realiseerde de groep van Hinshaw en Andrew, ook in Nottingham, een efficiënte methode om een object puntsgewijs te scannen. Een belangrijke verbetering van het afbeeldingsproces werd in 1975 in Zürich voorgesteld door de groep van R.R. Ernst. Ernst, winnaar van de Nobelprijs voor Chemie in 1991, introduceerde het 2D Fourier-concept, waarbij fasecodering in een orthogonale richting werd toegevoegd aan het reeds door Lauterbur geïntroduceerde concept van frequentiecodering. Deze aanpassing maakte het gebruik van een roterende frequentieas voor het verkrijgen van meerdere projecties overbodig. De Fourier-methode werd geïmplementeerd door de groep van Mallard en Hutchison in Aberdeen, VK, en raakte bekend onder de naam 'spin warp imaging'.

Nota bene: het eerste artikel over beeldvorming met magnetische resonantie in dit tijdschrift verscheen in 1983.⁴

LAUTERBUR

In september 1971 trachtte de Amerikaanse fysisch chemicus Paul Lauterbur de resultaten van Damadian te reproduceren. Hij vroeg zich af, niet wetend dat Damadian ondertussen soortgelijke plannen had, of er een manier zou zijn om weefselafhankelijke NMR-eigenschappen op niet-invasieve wijze in een lichaam in kaart te brengen, te scannen. Hij kwam op de gedachte met behulp van gradiënten een ruimtelijke codering van de resonantiefrequenties in het object teweeg te brengen: 1D frequentiecodering. Uit een dergelijke meting kon door middel van een inverse Fourier-transformatie een 1D projectiebeeld van het object worden verkregen. Van Lauterbur kwam het inzicht dat hiermee een 2D afbeelding gemaakt zou kunnen worden door een serie projecties onder verschillende oriëntaties te maken en daaruit met back-projection een 2D doorsnedeplaatje. In de reeds aangehaalde publicatie liet hij zien dat hij op deze wijze in staat was een 2D beeld van twee met water gevulde capillairen te produceren.³ Het is interessant om te zien dat hierbij slecht 4 projecties werden gebruikt en dat nog geen selectieve excitatie van een plak plaatsvond, maar dat de ligging van de gescande coupe bepaald werd door het gevoeligheidsprofiel van de gebruikte spoel. Verder toonde hij aan dat T_1 -verschillen tussen stoffen als contrastmechanisme konden dienen.

Lauterbur is dus degene die een methode heeft bedacht om de NMR-relaxatie-informatie in een object ruimtelijk te coderen en weer te geven in de vorm van een plaatje. De door hem gebruikte techniek met 1D projecties is heden ten dage nog als radiale scanning in gebruik op moderne MRI-scanners. De methode van Lauterbur betekende een enorme verbetering in efficiëntie in vergelijking met de door Damadian voorgestelde zogenaamde 'brute force'-scantechniek, met name doordat er geen fysieke verplaatsing van het object voor nodig was. Een saillant detail is nog dat het manuscript van Lauterbur waarin hij zijn idee beschreef aanvankelijk door *Nature* werd geweigerd, omdat het toepassingsgebied te beperkt zou zijn. Het artikel werd pas geaccepteerd nadat Lauterbur een zinsnede had toegevoegd waarin gesteld werd dat de methode zou kunnen worden gebruikt om kanker op te sporen.

Lauterbur heeft zich sinds zijn revolutionaire ontdekking niet onbetuigd gelaten. Hij kwam later met een 3D uitvoering van zijn methode. Verder leverde hij bijdragen op het gebied van 'chemical shift imaging', 'surface coil imaging', het gebruik van paramagnetische contrastmiddelen, ECG-synchronisatie van NMR-opnamen, longventilatiestudies met ^{19}F , spectroscopische lokalisatietechnieken, 'electron spin resonance', nieuwe contrastmiddelen, NMR-microscopie, functionele MRI en het magnetisch labelen van cellen; dit zijn zonder uitzondering onderwerpen die ook nu nog volop in de belangstelling staan.

MANSFIELD

Ook Lauterbur's mede-Nobelprijswinnaar, de Britse fysisicus Sir Peter Mansfield, heeft bijzondere bijdragen geleverd aan de ontwikkeling van NMR-beeldvorming. Zo

kwam uit Mansfields groep het idee om tijdens het zenden van een excitatiepuls met een beperkte bandbreedte een gradiënt in het hoofdveld aan te leggen.⁵ Op deze manier kon selectief een plak loodrecht op de gradiëntrichting in het te scannen object worden geëxciteerd, waarmee het definiëren van de derde dimensie, anders dan door slechts gebruik te maken van de gevoeligheidsprofielen van de spoelen, mogelijk werd. Verder heeft Mansfield zich zeer verdienstelijk gemaakt met zijn onderzoek naar methoden om het afbeelden van plakken te versnellen. Met de uitvinding van echo-planar-imaging,⁶ heeft hij de weg vrijgemaakt voor de ultrasnelle scantechnieken die ons tegenwoordig in staat stellen in seconden hele 3D volumens in het lichaam te scannen. Echo-planar-imaging maakt gebruik van in de tijd variërende gradiëntvelden die het meten van een echotrein na een enkele selectieve excitatie mogelijk maken. Op deze manier kan veel sneller het benodigde aantal projecties voor de reconstructie van een beeld bemonsterd worden. Later is door Mansfields groep ook aangetoond dat de methode uitgebreid kan worden naar 3 dimensies: 'echo volumar imaging'.

Ook momenteel is de groep van Mansfield in Nottingham nog altijd actief binnen het vakgebied fysica van MRI. De laatste jaren richt het onderzoek in zijn groep zich vooral op het ontwerpen van gradiëntspoelen die door hun specifieke ontwerp veel minder geluid produceren dan de conventionele gradiëntsystemen en die, minstens zo belangrijk, ook minder snel tot elektrische zenuwstimulatie leiden. Met name het laatste probleem is een ernstige beperking voor het versnellen van MRI-scantechnieken. Hoe sneller de gradiëntvelden worden aan- en uitgeschakeld, hoe groter de kans dat er ongewenste en potentieel gevaarlijke elektrische stimulatie van zenuwen in spieren of andere weefsels optreedt. Dit vormt een serieus probleem bij de immer voortgaande zoektocht naar snellere scanners met hogere magneetveldsterkten voor nog betere beeldvorming.

BESCHOUWING

Uit het voorgaande zal duidelijk zijn dat zowel Lauterbur als Mansfield aan de wieg heeft gestaan van de MRI-techniek zoals wij die heden ten dage in de kliniek kennen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat juist deze wetenschappers zijn geëerd met de Nobelprijs.

Toch is het de lezer waarschijnlijk niet ontgaan dat de toekenning van deze prijs aan de beide heren niet bij iedereen goed is gevallen. De discussie is niet zozeer of Mansfield en Lauterbur de prijs hebben verdiend, maar er is een andere wetenschapper die claimt eerder dan hen het concept van beeldvorming met NMR te hebben bedacht en die meent om die reden ook aanspraak te kunnen maken op de prestigieuze prijs. Het gaat hier om de arts Raymond Damadian, zeker ook pionier in het vakgebied van de MRI. Er bestaat al sinds de start van de MRI-ontwikkelingen een slepend conflict tussen Damadian en medepionier Lauterbur. Zij hebben overigens vóór de uitreiking van de Nobelprijs al verschillende prijzen gezamenlijk mogen ontvangen, waaronder de National Medal of Technology, die in 1988 werd uitge-

reikt door de toenmalige Amerikaanse president Reagan. Inzet van de twist is de prioriteit van het idee om NMR te gebruiken voor medisch-diagnostische beeldvorming. Ongetwijfeld heeft de starre en egocentrische houding van Damadian in deze zich al decennia voort-slepende kwestie zijn zaak bij het Nobelcomité niet veel goed gedaan. Toch noopt een simpele beschouwing van de verdiensten van Damadian in de vroegste dagen van MRI ons te erkennen dat zijn bijdragen wel degelijk van hetzelfde kaliber als die van Lauterbur en Mansfield geacht kunnen worden. De boodschap die het comité met het niet toekennen van de Nobelprijs aan Damadian overbrengt, zou ook best eens de volgende kunnen zijn: een concept, hoe innovatief ook, dat vastgelegd is in claims in een octrooi, krijgt pas echt waarde als de werking ervan in de praktijk is aangetoond.

Hoe het ook zij, eens te meer is door de keuze van Mansfield en Lauterbur als Nobelprijswinnaars duidelijk gemaakt welke belangrijke rol MRI speelt in de moderne medische diagnostiek. De ontwikkelingen van MRI op technisch-fysisch en medisch-klinisch gebied die momenteel plaatsvinden, maken dat wij ook voor de toekomst nog veel van deze elegante beeldvormende techniek verwachten. Onze inschatting is dat met name de rol van MRI voor het plannen, geleiden en evalueren van therapie steeds belangrijker zal worden.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Nobel Prize for Physiology or Medicine in 2003 awarded to the fathers of magnetic resonance imaging. – The 2003 Nobel Prize for Physiology or Medicine has been awarded to the American physical chemist Paul Lauterbur (1929) and the British physicist Peter Mansfield (1933) for their discoveries in the field of magnetic resonance imaging (MRI). Lauterbur devised a method to encode the nuclear magnetic resonance relaxation information in an object spatially and to reproduce it as an image. Mansfield succeeded in exciting a slice perpendicular to the gradient direction, which enabled him to define a third dimension directly. In addition, he developed methods to enhance the speed of imaging. A third scientist, the physician Raymond Damadian, although equally a pioneer in the field of MRI, was – disputably – not a laureate.

LITERATUUR

- 1 Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971;171:1151-3.
- 2 Mansfield P, Grannell PK. NMR 'diffraction' in solids? *J Phys Chem* 1973;6:L422-6.
- 3 Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. *Nature* 1973;242:190-1.
- 4 Peperzeel HA van, Bakker CJG. Nucleaire magnetische resonantie-(NMR)-tomografie in de geneeskunde. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983;127:1195-9.
- 5 Garroway AN, Grannell PK, Mansfield P. Image formation in NMR by a selective irradiative process. *J Phys Chem* 1974;7:L457-62.
- 6 Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys Chem* 1977;10:L55-8.

Aanvaard op 10 december 2003