

Avrupalı Bakış Açısından Manyetik Rezonans Görüntülemenin Kısa Bir Tarihi

Bu yılın Nobel Tıp Ödülleri MR cihazının kullanımıyla ilgili yeni ufuklar açan keşifleri dolayısıyla ABD'den Paul Lauterbur ile İngiltere'den Peter Mansfield'a verildi. İşte günümüzü tanı teknolojisinde büyük bir çığır açan MR'ın öyküsü.

**Çeviren ve derleyen:
Mesut Uğurel**

MR cihazının almış olduğu son şekli anlayabilmek için, bu cihazın gelişim sürecindeki asil kahramanların yaptıklarını gözden geçirmek oldukça önemlidir. Her tarihte rastlanılabileceği gibi MR görüntülemenin de bir başlangıcı yoktur. Heraklitos'un söylediği gibi "Her şey değişir ve hiçbir şey aynı kalmaz."

Bu tekniğe en büyük yardımı Napolyon'un memleketinde bulabiliriz. Joseph Fourier 19. yüzyılın başında Mısır Enstitüsü'nde 3 yıl süreyle çalıştı, daha sonra da Fransa'daki Isère Departmanı'nın başına geçti. 1946 yılında birbirinden ayrı çalışan iki bilim adamı fizikokimyasal bir fenomen bahsettiler. Periyodik sistemdeki bir çekirdeğin manyetik özelliklerinden söz ediliyordu ve bu "Nükleer



Joseph Fourier



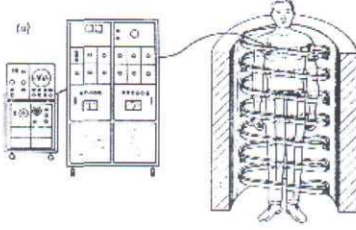
Felix Bloch



Edward
M. Purcell

Manyetik Rezonans" idi. Yani kısaca NMR. İki bilim adamı Felix Bloch ve Edward M. Purcell, 1952 yılında Nobel Fizik Ödülü almışlardı. Purcell Amerika'nın Illinois Eyaleti'nde doğmuştu. Massachusetts Institute of Technology'de (MIT) çalıştı, daha sonra Harvard Üniversitesi'ne geçti. Bloch ise 1905'te Zürih'te doğdu ve Leipzig Üniversitesi'nde 1933'e kadar eğitim verdi. Sonra Amerika'ya yerleşti ve 1939 yılında vatandaşlığa kabul edildi. 1934 yılında Palo Alto'daki Stanford Üniversitesi'nde göreve başladı ve 1962 yılında Cenev-

re'deki CERN'nin ilk müdürü oldu. 1983'te Zürih'te öldü. Bloch, Avrupa ve Amerika arasındaki alışverişin başkahramanı idi; eğer o olmasaydı NMR veya MRI olmazdı.



Kariyerlerinin belli noktalarında her İngiliz bilim adamı, Amerika'ya göç etmiş, bir bölümü geri dönmüş, bir bölümü ise tüm hayatlarını burada geçirmişlerdir. Farklı bir yöne seyahat belki de yok denecek kadar azdır. Bu durum İkinci Dünya Savaşı'nın öncesine ve sonrasına bağlı olarak tarihi değişiklikler göstermektedir. Savaştan önce göç etmek birçok insan için hayati önem taşımaktaydı. Bu ise politik gereklilikler doğrultusunda gerçekleşiyordu. Bilim adamlarını Amerika'ya çeken "Özgürlük Heykeli"ydi.

Savaştan sonra Amerika'daki imkanlar çok genişti; eğitim sistemi Avrupa'dakinden çok daha esnekti. Bloch ve Purcell bu alanda çalışan tek bilim adamları değillerdi. 1920'li yıllar enfeksiyon açısından karmaşa dolu ama öte yandan bilim açısından da oldukça verimli yıllardı. 1924 yılında Wolfgang Paul, iç nükleer spin olasılığı üzerine bir öneri getirdi. Sonraki yıl George Eugene Uhlenbeck ve Samuel A. Goudsmit dönen elektron konseptini açıkladı. 2 yıl sonra Pauli ve Charles Galton Darwin elektron dönüşüne aşılama yapılabileceği üzerine bir teorem geliştirdi ve böylece yeni kuantum mekaniği gelişmiş oldu. Bu Edwin Schrödinger ve Werner Heisenberg'den bir yıl önce idi. Pauli, Uhlenbeck ve Goudsmit Amerika'ya çalışmak üzere gittiler. Britanyalılar o dönemde Britanya'da kaldı. Bu gelişim 1930'larda da

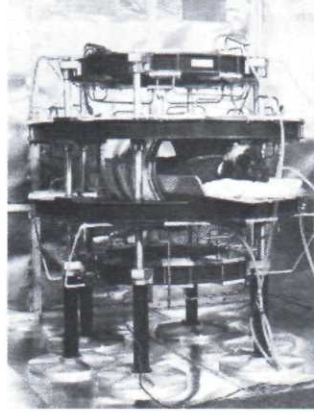
devam etti. 1933 yılında Otto Stern ve Walther Gerlach çalışmaları doğrultusunda hidrojen moleküllerinden oluşan bir ışının dönen bir elektronu etkileyerek yönünü değiştirebileceğini buldu. 1930'lu yıllarda Kolombiya Üniversitesi'ndeki Isidor Isaac Rabi's Laboratuvarı bu konularla ilgili araştırmaların yapıldığı en önemli merkez durumuna geldi.

Rabi'nin çalışmaları başarılı oldu ama nükleer manyetik moment 1937 yılında Cornelis Jacobus Gorter'in ziyaretinden sonra bulunabildi. Gorter benzeri deneyler yaparak başarısız olmuştu. Rabi, Gorter'in önerilerini dikkate aldı, bazı değişiklikler yaparak rezonansı deneysel anlamda gözlemlemeyi başardı. Bu durum 1938 yılında "Nükleer Manyetik Moment Ölçmeye Yarayan Yeni Metot" olarak yayımlanmasına yol açtı. Gorter "nükleer manyetik rezonans" terimini ilk olarak 1942 yılında İkinci Dünya Savaşı'nda yıkılmış olan Hollanda'da yayınlanmış bir yayında kullandı; bu kalıbı Rabi'ye isnat etti. İkinci Dünya Savaşı'nda yıkıma ters orantılı olarak araştırma konusunda çok büyük gelişmeler kaydedildi. Örneğin Almanya bilim ve tıp alanındaki öncülüğünü 1930 yılında bıraktı. Fakat manyetik rezonans konusuna büyük yardımları olan farklı bir ülke daha vardı. Bu bölge zamanında Rusya'nın bir parçası olan Tataristan'daki Kazan bölgesiydi, şu an Rusya'da bağımsız bir cumhuriyet.

Batıda yakın zamana kadar Rusya'nın NMR'ye katkıları tartışılmazdı bile. Leletron spin rezonansı Kazan Üniversitesi'nde Yevgeni K. Zavoisky tarafından savaşın sonlarına doğru keşfedildi. Zavoisky NMR'yi araştırmaya ilk olarak 1941 yılında başlamıştı. Fakat Gorter gibi o da başarısızlığa uğramıştı. En son büyük ilerleme Bloch ve Purcell tarafından 1946'da kaydedilmişti. Sonraki birkaç yüzyıl içinde NMR çok çeşitli alanlarda kullanılmaya başlandı. 1950'lerde ilk olarak denenmesine rağmen NMR tıp alanında pek dikkate alınmamıştı. 1955 ve 1956'da Stokholm'de Erik Odeblad ve Gunnar Lindström NMR çalışmalarını ve

hatta tüketilmekte olan hayvanların canlı hücrelerinin gevşeme sürelerinin ölçümüyle birlikte yayınladılar.

1950'li ve 1960'lı yıllar boyunca Odeblad dokular üzerindeki çalışmalarını sürdürdü. Kendisi tıp alanında NMR'ye ilk ve en çok katkıyı yapmış olan bilim adamıdır. Oleg Jardetzky ve arkadaşları 1956 yılında kan, plazma ve kırmızı kan hücreleri konusunda sodyum NMR deneylerini yapmaya başladılar. Yaşayan kurbağanın iskelet kaslarının T1 ve T2 ölçümleri Bratton ve arkadaşları tarafından yayımlandı. 1960'lı ve 1970'li yıllarda gevşeme, difüzyon ve su hücrelerindeki ve her türlü dokudaki kimyasal alışveriş üzerine birçok kitap yazıldı. 1967 yılında Ligon, insan kollarındaki su gevşemesinin NMR ölçümleri ile ilgili raporunu sundu. 1968 yılında Jackson ve Langham, yaşayan bir hayvan üzerinde ilk NMR sinyallerini yayınladı. 1960'lı yılların sonlarında İskoçya'daki Aberdeen Üniversitesi'nde Jim Hutchison fareler üzerinde manyetik rezonans ve vivo elektron spin rezonans çalışmalarına başladı. Hazlewood gevşeme süreleri ölçümü konusunda ve kas gelişimi üzerine yapmış olduğu çalışmalarla birçok katkıda bulundu. Cooke ve Wi-en benzeri başlıklar üzerinde çalışmalarını sürdürdüler. Hansen ise beyin dokusu üzerinde NMR çalışmaları yaptı.



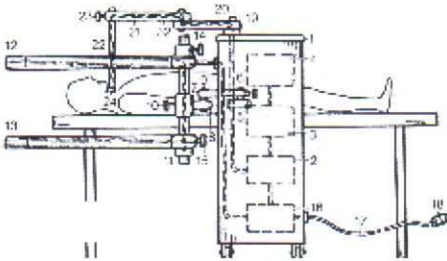
Diğerleri bu konudaki araştırmalar ile ilgilenmeye başladı; Downstate Medical Center'daki Raymond Damadian (Brooklyn) ve Baltimore'daki Johns Hopkins Üniversitesi'nde Donald P. Hollis. Damadian grubu T1 ve T2 gevşeme süreleri ile ilgili olarak tükenip, normal ve kanserli fare dokuları üzerinde çalışmalarını sürdürdüler ve tümörlü dokuların normal dokulardan daha uzun gevşeme

süreleri olduğunu saptadılar.

Hollis ve onun ile birlikte çalışanlar benzeri sonuçlar elde ettiler ama hesaplamalarında ve bilimsel olarak kritik hesaplamalar söz konusu olduğunda daha dengeli çalıştılar. Damadian kanseri saptamada kullanılacak üstün teknolojiye sahip bir alet bulduğunu sandı ve 1972 yılında "Dokudaki kanseri tespit etme metodu ve cihazı" başlıklı bir patent başvurusunda bulundu. Patent fikri de kapsıyordu fakat insan vücudunu NMR ile tarama konusunda metot ve teknik konusunda hiçbir açıklama yapılmamıştı. 1973 yılında Abe ve iş arkadaşları NMR tarama cihazı hedefli bir patent başvurusu yaptı. 1974 yılında bu tekniği yayımladılar.

2 yıl sonra Damadian'ın bir yayında açıkladığı ile benzer idi. "Alan odaklayan NMR (FONAR)" hakkında bir farenin scan edilmiş görüntüleri de vardı. Bugün Damadian halen kendi açıklamış olduğu yöntem ile tümör tarayıcı bir cihazın var olduğu konusunu savunmakta. Öte yandan hastalar üzerinde bu tip bir cihaz kullanılarak teşhise gidilmesi neredeyse imkansız. Dahası bu cihaz bir görüntüleme cihazı değil ve görüntüleme amaçlı kullanılamaz.

1959 yılında, Jay Singer yaşayan insanlar üzerinde kanın ve kan akışının NMR ile gevşeme zaman ölçümleri üzerinde çalıştı. 1967 yılında Alexander Ganssen tarafından böyle bir cihazın patent formu doldurulmuş olmasına rağmen



men, bu çalışmalar 1980'li yıllara kadar kullanıma sunulmadı. Bu cihaz bir damarın içinden akan kanı, bütün kıvrımlarını göz önünde tutarak kan akışını hesaplamaya yarıyordu. Bu ilk MR tarayıcısı olarak tanımlanabilir. Öte yandan MR görüntüleme makinesi denemez. Asıl vivo NMR spektroskopisi 1974 yılında Oxford'da Rex E. Richards ve George K. Radda ile kalkışa geçti. Aynı zamanda David Hoult ve David G. Gadian da bu gruba dahildi.

Uzamsal kodlama

Bugüne kadar olan bütün deneyler tek boyutlu ve uzamsal bilgi akışından yetersizdi. Hiç kimse NMR sinyalinin tam olarak nereye odaklandığını saptayamıyordu. MR cihazı ilk açıklandığında birçok firma bu cihazı daha önceden zaten kullandıklarını söylemişti fakat bu cihazların hiçbirisi görüntüleme cihazları değildi. 1971 yılında İngiltere'de X ışınları ile çalışan tomografi cihazlarının gelmesiyle röntgenolojide eski dönem konvansiyonel görüntüleme sona ermiş oldu.

Aynı ay içerisinde New York'taki State Üniversitesi'nden Paul Lauterbur bu düşünceyi 3 boyuta taşıyarak bilgisayar sistemli 3 boyutlu tomografi (CAT) tekniğini NMR görüntülemeye kullandı. 1973 Mart ayında su dolu iki tüpün görüntülerini Nature Dergisi'nde yayınladı. Sonraki yıl suda yaşayan bir canlının 1974 yılında ise bir farenin göğüs kafesi boşluğunu yayınladı. Lauterbur bu görüntüleme metoduna "zeugmatography" adını verdi. Bu terim daha sonra (N)MR olarak değiştirildi. Alan seviyeleri daha önce de kullanılmıştı. Sıvılardaki moleküller difüzyonun vazgeçilemez bir parçasıydı bu metod. Erwin L. Hahn tarafından 1950 yılında spin-eko adı ile tanımlanmıştı. Kendi grubu bu sistemi bellek depolama olarak kullanmayı amaçlamıştı. 1951 yılında Fransa Lille'den Roger Gabillard tek boyutlu eğimleri pozlamayı başarabilmişti.

1954 yılında Carr ve Purcell eğimlerin kullanımını difüzyon kararı ile açıkladı. Öte yandan

Lauterbur'un NMR konusundaki fikri devrim yarattı çünkü artık görüntüleme söz konusuydu. Birçok yenilikler 1970'li ve 1980'li yıllarda aynı laboratuvarlarda bulunmuştu. NMR'ye karşı kendi yaklaşımını 1974 yılında Bombay'da International Society of Magnetic Resonance (ISMAR)'da açıklarken İngiltere'deki Nottingham Üniversitesi'nden Waldo Hinshaw, Raymond Andrew ve William Moore da seyirciler arasındaydı. Sonuç olarak hassas nokta metodu ile Hinshaw MR cihazının kendine ait versiyonunu yarattı.

1974 Nisan ayında, Lauterbur Kuzey Karolayna'da Raleigh'deki konferansta bir konuşma yaptı. Bu konferansta Zürih'ten Richard Ernst de vardı ve kendisi Lauterbur'un arka-projesiyon sistemi yerine zaman tanımlı anahtarlı manyetik alan seviyelerini kullanmanın daha uygun olabileceğinin farkına vardı. Bu da 1975'te Anil Kumar, Dieter Welti ve Richard Ernst'in yayınladığı "NMR Fourier Zeugmatography" yani bugün kullanılan MR'ın temel yapısı ile sonuçlandı.

Nottingham'da farklı bir grup da MR görüntüleme konusuyla ilgili çalışmalar yaptı. Lideri Peter Mansfield, kristaller gibi katı periyodik maddeler üzerinde çalıştı. 1973 Eylül ayında Cracow'da bir Colloque Ampère Konferansı'nda Mansfield ve iş arkadaşı Peter K. Grannell tek boyutlu 1 mm'den daha yüksek rezolüsyonlu interferogram sundular. Bu bir MR cihazı olarak düşünülemezdi. Öte yandan Alan Garroway ve Mansfield 1 yıl sonra bir patent doldurarak görüntülü NMR cihazı konusunda bir gazete yayınladılar. 1975'te Mansfield ve Andrew A. Maudsley bir çizgi tekniği açıkladı bu sayede 1977'de bir parmağın kesitinin görüntülenmesinde büyük rol oynadı, 1978'de Mansfield ilk görüntüsünü karın bölgesinden verdi.

1977'de Hinshaw, Paul Bottomley ve Neil Holland bir bilek görüntüleme konusunda başarılı oldular. Damadian ve araştırmacı grubu insan vücudunun göğüs bölgesinden kesitler gö-



Rex E. Richards

rüntüledi, 1978 yılında bir İngiliz firması olan EMI'da çalışan Hugh Clow ve Ian R. Young ilk defa insan kafasının NMR aracılığı ile alınmış kesitinin görüntüsünü rapor etti. 2 yıl sonra William Moore ve iş arkadaşları ilk defa insan kafasından koronal ve sagittal görüntülerini elde etti ve sundu. Aberdeen Üniversitesi'nde John Mallard'ın araştırma grubundan Jim Hutchison, Bill Edelstein ve arkadaşları "spin-warp" tekniğini geliştirdiler. Bir farenin bedeninden elde etmiş oldukları görüntüleri 1974 yılında yayınladılar. Margaret Foster'ın bu çalışmalarda çok büyük katkısı oldu. Bu dönemde Britanya'daki birçok araştırmacı Amerika'ya gitti. Bu Britanya açısından büyük bir beyin göçü idi, fakat bugün bile Britanya üniversitelerine ayrılmış yeterli bütçe yok. Birçok araştırmacı yurtdışında kalırken bazıları da 1970'li ve 1980'li yıllarda geri döndü. Bazıları oldukça inanılmaz araştırmalar gerçekleştirdi.

Örneğin Robert N. Muller 1982 yılında bugün "Manyetizasyon Transferi" görüntülemesi olarak adlandırılan tekniği ilk olarak açıkladı. Rinck ve Petersen ilk defa florin ciğer görüntülerini elde etmeyi başardılar. 1980'li yıllarda Avrupa kıtası MR görüntüleme sistemlerine büyük yatırımlar yaptı. Avrupa laboratuvarlarında hızlı görüntüleme sistemleri elde edildi. Freiburg Üniversitesi'nden Jürgen Hennig, A. Nauwerth ve Hartmut Friedburg ile birlikte RARE (rapid acquisition with relaxation enhancement) görüntüleme sistemini bulduklarında yıl 1986'dı.

Bu teknik ticari anlamda daha çok hızlı veya turbo spin-eko olarak biliniyor. Neredeyse aynı anda FLASH (fast low angle shot) belirdi ve yeni cihazların gelişimine öncülük etti. Bu çalışma Göttingen'deki Max-Planck-Institute'de Axel Haase, Jens Frahm, Dieter Matthaei, Wolfgang Hänicke ve Dietmar K. Merboldt ta-

rafından geliştirildi. FLASH çok hızlı bir şekilde ticarete adapte oldu. RARE daha yavaş kaldı, EPI ise bazı teknik nedenlerden dolayı daha da yavaştı. "Echo-planar" görüntüleme Mansfield'in grubu tarafından 1977'de sunuldu. İlk ham görüntüler aynı yıl Mansfield ve Ian Pykett tarafından gösterildi. Roger Ordidge 1981'de ilk filmi gösterdi. Kalkanlı eğimler ile ilgili olan icat sayesinde önemi anlaşıldı.

Klinik uygulamalar

Bu sıralar MR görüntüleme klinik alanda değerlendirilmeye başlandı. En çok takdir edilebilecek olan grup Hammersmith Hastanesi'nde Londra'da çalıştı. Grubun başı Robert E. Steiner idi ama asıl hareket gücü R. Young ve Graeme M. Bydder'di. Gruba katkısı olan diğer isimler de Frank H. Doyle ve Jacqueline M. Pennock idi. MR görüntüleme tıp, kimya, fizik ve bilgisayar biliminin tam kesişme noktasında oldu-



Graeme Bydder

ğundan dolayı, güçlü disipline sahip bilgi alışverişi ve çapraz fertilizasyon oldukça verimli sonuçlar elde edilmesini sağlayarak "odd-couple" sistemini yarattı yani bir sağlık uzmanı ve bir bilim adamı. Bir kongrede Graeme Bydder'i Ian Young ile görebilmek mümkün, oldukça başarılı bir kombinasyon.

Bunun örnekleri çoğaltılabilir fakat son zamanlarda Avrupa akademik sistemlerine pek uyum sağladığı söylenemez. Eskiden klinik görüntüleme teknikleri oldukça zor, zaman kaybettirici ve çoğu zaman da başarısızlıkla sonuçlanıyordu. "Spin-echo" görüntüleme tekniği birçoğunun düşünebileceğinden de önemli bir adımdı. Bugün artık oldukça rutinleşmiş alışıldık bir teknik haline gelmiş olan MR görüntüleme tekniğinin büyük katkısı olmuş.



Ian Young

Eski MR görüntüleri daha çok proton-hacim farklarından yararlanılarak alınıyordu, daha sonra ise T1-ölçme ile. 1982 ve 1983 yıllarında Hammersmith ve Wiesbaden grupları T2 ile ölçümü yapılmış SE dizilerinin patoloji açısından daha verimli olduğu sonucuna vardı. Bunun kabul edilmesi biraz zaman aldı. Birçok şirket TE'nin mümkün veya gerekli olmayacağını savundu. Diğer Avrupa olayı da kontrast araçlarının gelişmeleriydi. Maria Helena Mendonça-Dias, Paul C. Lauterbur, Robert Brasch ve Gerald Wolf tarafından Amerika'da yapılan çalışmaların ticari ve bilimsel araştırmalarının yansımaları daha çok Avrupa'da oldu. Schering Gd-DTPA için 1981'de patent başvurusu yaptı, bu projede Ulrich Speck ve Hanns Joachim Weimann çalışıyordu. 1984 yılında Hammersmith'ten Dennis H. Carr ve Berlin'den Wolfgang Schörner ilk insan görüntülerini yayınladı. 1980'li yıllardan beri Magnevist ticari anlamda kullanıma sunuluyor ve hemen ardından da Paris Guerbet'ten Dotarem geliyor.

MR ekipmanı

NMR konusunda hiçbir makine ve iç donanım üreticisinin tecrübesi olmadığını varsayarak, en önemli bilimsel üretim yapan firmalar Amerika'da Varian, Japonya'da JEOL, Avrupa'da Bruker-Spectrospin'dir. Birçok geliştirmeler Bruker sistemlerindedir. İlk tüm vücudu tarama sistemlerinde üretim yapan firma EMI'dir (1974). Daha sonra firma Picker tarafından satın alınmıştır (önceleri Marconi bugün Philips). Philips P. Rob Locher, André Luiten, ve Piet van Dijk ile aynı zamanda MR üzerine araştırma başlattı. Hepsinin aynı anda birçok bilimsel toplantıya katıldıkları görüldü. 1977'de toplantılara Siemens de katıldı. Johnson & Johnson/Technicare 1978-79'da, Instrumentarium hemen aynı dönemde ve diğerleri de 1980'lerde takip etti. M&D Aberdeen firması, Aberdeen Üniversitesi'ndeki çalışma grubu tarafından kurulmuş bir firmaydı. Cenevre'de bir makineleri vardı ama uzun zaman önce birçok diğer firmalar gi-

bi yok oldu. Diğer bir girişim de Finli görüntüleme makinesidir. Raimo E. Sepponen aralarında Jorma T. Sipponen'nın da bulunduğu birkaç başka araştırmacı ile bir görüntüleme metodu ve aleti yapmayı amaçlamıştı. Yapmış oldukları 0,17t. alan kuvvetiyle çalışan ilk ekipman Helsinki Üniversitesi Central Hastanesi'ne 1982 yılının Temmuz ayında monte edildi. İkinci ünite 0,02t ve diğer üniteler 0,04t'de opere ediliyordu ve bu ticari-politik açıdan yanlış yöne atılmış bir adımdı. Birkaç istisna dışında MR cihazlarında kullanılan manyetikler Oxford'da üretiliyordu, bugün de bu konudaki üretimlerin çoğu Oxford bölgesinde yapılıyor.

Eğitim, öğretim, konferanslar

Eskiden manyetik rezonans kullanımı sözkonusu olduğunda, kullanıcı eğitimine büyük ihtiyaç vardı, halen de var. Avrupa'da ilk toplantı 1976 Nisan ayında Nottingham'da düzenlendi. İkincisi Amerika'da Kuzey Karolayna'daki Winston-Salem'de. 1981'in ardından toplantılar çoğaldı. Avrupa'daki kullanıcılara eğitim verme konusunda Amerika'da 1980'li yıllarda bugün EMRF Vakfı olarak bilinen "European Workshop on Nuclear Magnetic Resonance in Medicine" başlığı altında eğitim programları düzenlendi. Avrupa Workshop'un ilk yıllık toplantısı 1983 yılında Belçika'nın Mons bölgesinde gerçekleşti ve daha sonra da Avrupa'nın her yerinde. Bugün EMRF Vakfı özellikle küçük toplantı organizasyonları üzerinde çalışıyor ve genç bilim adamlarına burs imkanı sunuyor. En büyük toplantılar 1983'te Cenevre'de kurulan "European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology", "European Congress of Radiology", medikal fizik ve MR cemiyetleri tarafından yapılıyor.