

Εισαγωγή

Η μοριακή απεικόνιση έχει επηρεάσει δραματικά όλους τους τομείς της ιατρικής. Το γεγονός αυτό έχει βοηθήσει ιδιαίτερα την εξέλιξη της ογκολογίας καθώς είναι φανερό ότι επιτυγχάνεται η έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση με την μελέτη διαφοροποιήσεων σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο. Οι πιο πολλά υποσχόμενες μέθοδοι είναι η φασματοσκοπία και η φασματοσκοπική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Spectroscopy-MRS / Spectroscopic Imaging-MRSI) οι οποίες βασίζονται στην εφαρμογή μεθόδων που χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην χημεία για την ανάλυση της σύστασης των υλικών. Με την αποκλειστική χρήση μαγνητικού τομογράφου (χωρίς επιπλέον εξοπλισμό και προσωπικό) είναι δυνατή η λήψη πληροφοριών σχετικά με την βιοχημική κατάσταση των ιστών με την μορφή φασμάτων. Η MRS και η MRSI προσφέρουν την δυνατότητα του έγκαιρου εντοπισμού διαφόρων βιοχημικών αλλαγών οι οποίες συμβαίνουν πριν το σχηματισμό κακοήθειας. Επίσης σε σχέση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους, οι οποίες βασίζονται στην ανίχνευση συγκεκριμένων ιχνηθετών με εξειδικευμένη δράση, προσφέρουν μεγαλύτερη ευαισθησία, καλύτερη διακριτική ικανότητα και μεγαλύτερη ευελιξία στην εφαρμογή. Η μοριακή απεικόνιση με την βοήθεια του μαγνητικού συντονισμού προσφέρει μία πληθώρα εργαλείων για την εύρεση και την παρακολούθηση της πορείας διαφόρων βλαβών καθώς επίσης και την δυνατότητα πολλών επαναλήψεων μιας και οι ασθενείς δεν επιβαρύνονται με ιοντίζουσες ακτινοβολίες ή άλλες χημικές ουσίες. Επίσης η εφαρμογή της MRSI γεφυρώνει το χάσμα της ανατομικής απεικόνισης και της μοριακής απεικόνισης καθώς προσφέρει την δυνατότητα χωρικής απεικόνισης της συγκέντρωσης σημαντικών βιομορίων. Με την βοήθεια της MRSI είναι δυνατή η σταδιοποίηση και ο χαρακτηρισμός, η εκτίμηση της πορείας της νόσου και η παρατήρηση της ανταπόκρισης των ιστών στην θεραπεία. Η δυνατότητα εφαρμογής σε όλες σχεδόν τις ανατομικές περιοχές και η ραγδαία εξέλιξη της σχετικής τεχνολογίας υπόσχονται ταχύτερη, καλύτερη και ακόμα πιο έγκαιρη διάγνωση σε σχέση με άλλες πιο πολύπλοκες και ακριβότερες διαγνωστικές μεθόδους.

Ιστορική αναδρομή

Αρχικά πρέπει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά στον μαθηματικό Jean Baptiste Joseph Fourier ο οποίος ανακάλυψε τους ομώνυμους μετασχηματισμούς, χωρίς τους οποίους θα ήταν αδύνατη σήμερα η ανακατασκευή των φασμάτων και στον Nicola Tesla για τις εφευρέσεις του σχετικά με τον ηλεκτρομαγνητισμό οι οποίες έδωσαν μεγάλη ώθηση στην περαιτέρω εξέλιξη της τεχνολογίας. Το 1924 ο Pauli μετά από σειρά μελετών πρότεινε την θεωρητική ύπαρξη μιας εγγενούς πυρηνικής περιστροφής. Το 1925 οι Uhlenbeck και Goudsmit εισήγαγαν στην φυσική την έννοια του περιστρεφόμενου ηλεκτρονίου. Δύο χρόνια αργότερα, ο Pauli και ο Charles Galton Darwin ανέπτυξαν ένα θεωρητικό πλαίσιο για την έννοια της περιστροφής ηλεκτρονίων με βάση τους νόμους της κβαντικής μηχανικής που αναπτύχθηκαν από τον Edwin Schrodinger και τον Werner Heisenberg.

Οι πρώτες μελέτες σχετικά με τις μαγνητικές ιδιότητες των πυρήνων ξεκινούν στις αρχές της δεκαετίας του '30 με τους Gorter και Rabi. Ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός ανακαλύφθηκε στο πανεπιστήμιο Kazan από τον σοβιετικό Yevgeni K. Zavoisky. Ο Zavoisky είχε ανιχνεύσει το φαινόμενο το 1941 και παρουσίασε τα πορίσματά του σε

αγγλόφωνο ρωσικό επιστημονικό περιοδικό αλλά δεν είχε αντίκτυπο στην επιστημονική κοινότητα της εποχής. Η επίσημη ιστορία καταγράφει ότι το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR-nuclear magnetic resonance) ανακαλύφθηκε ανεξάρτητα από τους Felix Bloch (Stanford) και Edward Purcell (Harvard) το 1946 και το 1952 βραβεύονται με βραβείο Nobel φυσικής.

Το 1955/1956, ο Erik Odeblad και ο Gunnar Lindstrom από τη Στοκχόλμη δημοσίευσαν τις πρώτες μελέτες σχετικά με την ανάλυση ζωντανών κυττάρων και αξιολόγησης ζωικών ιστών. Στα τέλη της δεκαετίας του '60 γίνονται έρευνες για την λήψη σημάτων και προσδιορισμού των χρόνων χαλάρωσης σε ανθρώπους και σε ζώα με κυριότερη την μελέτη του J. Johns, ο οποίος προσδιόρισε σήμα NMR από ζωντανά ζώα (1967).

Το 1972 ο Raymond Damadian ανακαλύπτει ότι οι παθολογικοί ιστοί έχουν μεγαλύτερους χρόνους χαλάρωσης σε σχέση με τους αντίστοιχους υγιείς. Το 1973 ο Lauterbur παρουσιάζει την εικόνα δυο σωλήνων με νερό στο περιοδικό Nature και το 1974 παρουσιάζει την απεικόνιση της θωρακικής κοιλότητας ενός ποντικού. Στις 3 Ιουλίου 1977, και μετά από μέτρηση 6 ωρών και ανακατασκευή 22 ωρών δημιουργήθηκε η πρώτη εικόνα προερχόμενη από τον πρώτο υποτυπώδη μαγνητικό τομογράφο που κατασκευάστηκε από τον Sir Peter Mansfield. Το 1980 πραγματοποιούνται οι πρώτες μετρήσεις κλινικής φασματοσκοπίας φωσφόρου από τους Gordon και Griffith. Από τότε όμως μέχρι και σήμερα έχει επέλθει πολύ σημαντική πρόοδος κυρίως χάρη στην ανάπτυξη της τεχνολογίας του μαγνητικού συντονισμού και των ηλεκτρονικών υπολογιστών (τόσο από πλευράς υλικού, όσο και από πλευράς λογισμικού) προσφέροντας πανίσχυρα εργαλεία στα χέρια των ερευνητών τα οποία προσφέρουν μικρούς χρόνους εξέτασης, καλύτερη διακριτική ικανότητα, μεγαλύτερη ευκολία στον χειριστή και απεριόριστες δυνατότητες χαρτογράφησης όλου του ανθρώπινου σώματος και στις 3 διαστάσεις αλλά και την μελέτη φαινομένων με χρονική εξέλιξη. Χαρακτηριστικά παραδείγματα της προόδου αυτής είναι τα βραβεία Nobel που απονεμήθηκαν στους Richard P. Ernst το 1991 και στον Kurt Wiithrich το 2002.

Εφαρμογές στην ιατρική

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Spectroscopy – MRS) διακρίνεται σε φασματοσκοπία *in vitro* (εφαρμόζεται σε δείγματα ουσιών) και σε φασματοσκοπία *in vivo* (εφαρμόζεται στο ανθρώπινο σώμα). Ακόμη υπάρχει η φασματοσκοπική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance spectroscopic imaging ή chemical shift imaging-MRSI ή CSI), η οποία μας δίνει την δυνατότητα να χαρτογραφήσουμε την χημική σύσταση και την μεταβολική δραστηριότητα των ιστών παρουσιάζοντας την κατανομή και την συγκέντρωση των μεταβολιτών στο χώρο.

Στη φασματοσκοπία λαμβάνονται πληροφορίες βασισμένες στις σχετικές συγκεντρώσεις ενδογενών μεταβολιτών που υπάρχουν στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων και στους εξωκυττάριους πόρους. Μετά από καταστολή των ισχυρών σημάτων του λίπους και του νερού, ανιχνεύονται διάφοροι μεταβολίτες, χημικές ουσίες οι οποίες είναι παρούσες σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, σε ένα συγκεκριμένο όγκο ενδιαφέροντος. Στο φάσμα οι κορυφές των παραπάνω μεταβολιτών κατέχουν συγκεκριμένη θέση και ύψος και αντιστοιχούν στις σχετικές τους συγκεντρώσεις, και οι όποιες μεταβολές των συγκεντρώσεων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταυτοποίηση, την σταδιοποίηση

βλαβών διαφόρων ανατομικών περιοχών (εγκεφάλου, προστάτη, μυών, μαστών, ήπατος, καρδιάς, νεφρών κ.α.), για τον καλύτερο σχεδιασμό της θεραπείας και τον διαχωρισμό της μεταβολικής ατροφίας από τις υποτροπιάζουσες βλάβες (εικόνες 7, 8, 9). Και όλα τα παραπάνω με μη επεμβατικό τρόπο και χωρίς την επιβάρυνση του εξεταζόμενου με ιοντίζουσες ακτινοβολίες.

Διαδικασία μετρήσεων

Ο εξεταζόμενος τοποθετείται εντός ισχυρού μαγνητικού πεδίου (τουλάχιστον 1.5 Tesla-15.000 φορές ισχυρότερο από το μαγνητικό πεδίο της γής). Υπό αυτές τις συνθήκες οι πυρήνες υδρογόνου του σώματος (που βρίσκονται σχεδόν σε όλες τις ενώσεις-νερό, λίπος και άλλες οργανικές ενώσεις) προσανατολίζονται παράλληλα ως προς της μαγνητικές γραμμές του πεδίου και εκτελούν μεταπτωτική κίνηση (εικόνα 1) γύρω από τον άξονα των μαγνητικών γραμμών με συγκεκριμένη συχνότητα περιστροφής (συχνότητα Larmor). Η συχνότητα αυτή εξαρτάται από την ένταση του μαγνητικού πεδίου και εκφράζεται από την παρακάτω σχέση.

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

όπου ω_0 είναι η κυκλική συχνότητα με την οποία το διάνυσμα μαγνήτισης μ στρέφεται γύρω από το μαγνητικό πεδίο έντασης B_0 . Η συχνότητα ω είναι χαρακτηριστική για κάθε άτομο. Η ποσότητα γ είναι ίση με το λόγο της μαγνητικής ροπής εξ' αιτίας του σπιν προς τη στροφορμή λόγω σπιν. Ο λόγος γ ονομάζεται γυρομαγνητικός λόγος του σπιν (gyromagnetic ratio). Είναι φανερό ότι για δεδομένο εξωτερικό πεδίο κάθε τύπος ατομικού πυρήνα εκτελεί μεταπτωτική κίνηση με ορισμένη συχνότητα (ιδιοσυχνότητα), που είναι διαφορετική για κάθε άτομο. Συνεπώς η μεταπτωτική αυτή κίνηση αποτελεί ένα μέσο διερεύνησης των διαφόρων τύπων πυρήνων που εμπεριέχονται σε ένα σώμα, είτε αυτό είναι δείγμα κάποιας βιολογικής ή χημικής ουσίας είτε είναι ιστός κάποιου εξεταζόμενου

Κατά την διάρκεια της εξέτασης τα πηνία ραδιοσυχνότητας του μαγνητικού τομογράφου εκπέμπουν RF (ραδιοκύματα) με συχνότητα ίση με αυτή της περιστροφής των πυρήνων (συχνότητα Larmor). Οι πυρήνες απορροφούν την ηλεκτρομαγνητική ενέργεια και αλλάζει η κατάσταση περιστροφής τους (εικόνα 2). Μετά από την διέγερση με παλμούς RF, ενώ οι τροχιές μεταπίπτουν στην αρχική τους κατάσταση, εκπέμπουν ένα αδύνατο σήμα ραδιοσυχνότητας στην συχνότητα Larmor (με μικρές αποκλίσεις). Το αδύναμο εκπεμπόμενο σήμα RF το οποίο λαμβάνουμε είναι το σήμα μαγνητικού συντονισμού. Το σήμα αυτό φθίνει με την πάροδο του χρόνου και ονομάζεται σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης (Free Induction Decay). Έπειτα με την εφαρμογή μετασχηματισμού Fourier στο FID (σήμα στο πεδίο του χρόνου) λαμβάνουμε το σήμα στην τελική του μορφή, δηλαδή στο πεδίο των συχνοτήτων. Στο φάσμα στον άξονα των y εμφανίζεται η ισχύς του σήματος ενώ στον άξονα των x εμφανίζεται η συχνότητα συντονισμού. Οι κορυφές οι οποίες παρατηρούνται αντιπροσωπεύουν τις διάφορες χημικές ουσίες (μεταβολίτες, νερό, λίπος) οι οποίες μελετούνται (εικόνα 4). Οι διαφορές στην συχνότητα συντονισμού των μεταβολιτών οφείλεται στις τοπικές παραμορφώσεις που προκαλούν στο μαγνητικό πεδίο λόγω διαφορετικής σύστασης και διάταξης στον χώρο.

Κατά την εφαρμογή εξετάσεων MRS και MRSI ο χωρικός προσδιορισμός των λαμβανόμενων σημάτων γίνεται με την υπέρθεση βαθμιδωτών μαγνητικών πεδίων τα οποία αλλάζουν τοπικά την ισχύ του κύριου πεδίου με αποτέλεσμα την μικρή αλλαγή στην συχνότητα συντονισμού των πυρήνων υδρογόνου. Με αυτό τον τρόπο και την εκπομπή RF παλμών με συγκεκριμένο εύρος συχνοτήτων διεγείρονται συγκεκριμένες περιοχές (εικόνα 5) και μπορεί να προσδιορισθεί η θέση τους με βάση τις διαφορές στην συχνότητα και στον ρυθμό περιστροφής των πρωτονίων.

Μαγνητικός τομογράφος-τυπική δομή

Η δομή ενός συστήματος μαγνητικού συντονισμού παρουσιάζεται στην εικόνα 6. Η κύρια συνιστώσα του συστήματος είναι ο κύριος μαγνήτης που παράγει το εξωτερικό στατικό πεδίο B_0 . Υπάρχουν τρεις τύποι μαγνητών που χρησιμοποιούνται στα σύγχρονα συστήματα απεικόνισης:

1. μόνιμοι μαγνήτες (Permanent magnets)
2. υπεραγώγιοι μαγνήτες (Superconductive magnets) και
3. μαγνήτες αντιστάσεως (Resistive magnets).

Οι μόνιμοι μαγνήτες κατασκευάζονται από κάποιο μόνιμα μαγνητισμένο υλικό. Οι υπεραγώγιοι και οι μαγνήτες αντιστάσεως αποτελούνται από πηνία ή σωληνοειδή που διαρρέονται από ηλεκτρικό ρεύμα. Λειτουργούν με βάση την αρχή της παραγωγής μαγνητικού πεδίου στο περιβάλλον ενός ρευματοφόρου αγωγού. Στην περίπτωση των υπεραγώγιμων μαγνητών το υλικό κατασκευής επιλέγεται ώστε να παρουσιάζει το φαινόμενο της υπεραγωγιμότητας (superconductivity). Δηλαδή το φαινόμενο κατά το οποίο συμβαίνει μηδενισμός της ηλεκτρικής αντίστασης σε χαμηλές θερμοκρασίες (χαμηλότερες από μια ορισμένη τιμή που είναι διαφορετική για κάθε υλικό).

Εκτός από τον βασικό μαγνήτη ένα σύστημα απεικόνισης πρέπει να διαθέτει τέσσερα ακόμα είδη πηνίων:

1. πηνία βαθμίδας (gradient coils), για την παραγωγή της βαθμίδας πεδίου και το χωρικό προσδιορισμό της απεικονιζόμενης περιοχής,
2. πηνία εξομάλυνσης (shim coils), για την εξομάλυνση των ανομοιογενειών του στατικού μαγνητικού πεδίου,
3. πηνία ραδιοσυχνότητας (RF coils), για παραγωγή μαγνητικών παλμών και ανίχνευση σημάτων FID, και
4. πηνία επιφανείας (surface coils), για την διέγερση της επιλεγμένης περιοχής του σώματος.

Τέλος το απεικονιστικό σύστημα περιλαμβάνει έναν ισχυρό ηλεκτρονικό υπολογιστή για την ανακατασκευή και την επεξεργασία των λαμβανόμενων σημάτων.

Ολο το σύστημα του μαγνήτη, με τα διάφορα πηνία, βρίσκεται στο βασικό σώμα (ή κρίωμα-gantry) του μηχανήματος. Το σώμα έχει συνήθως σχήμα, κατά προσέγγιση, ορθογωνίου παραλληλεπίπεδου με ένα άνοιγμα-σήραγγα (τούνελ) στο μέσον της πρόσοψής του. Στο άνοιγμα αυτό εισάγεται ο ασθενής. Το άνοιγμα είναι σημαντικά μεγαλύτερο στα λεγόμενα συστήματα ανοικτών μαγνητών (open magnets). Σε τέτοια συστήματα το βασικό σώμα του μηχανήματος μπορεί να έχει τη μορφή δύο κυλινδρικών δακτυλίων. Ανάμεσα στους δακτυλίους υπάρχει επαρκής χώρος ώστε να διευκολύνονται χειρουργικές επεμβάσεις (σε χώρους χειρουργείου). Σε άλλα συστήματα το σώμα του

μηχανήματος έχει δύο κυλινδρικά σώματα (πόλοι), εκ των οποίων το ένα βρίσκεται επάνω από τον ασθενή και το άλλο από κάτω. Συνεπώς μεταξύ των πόλων υπάρχει επαρκής χώρος για επεμβάσεις, για εξετάσεις παιδιών και για διευκόλυνση κλειστοφοβικών ασθενών. Το βασικό σώμα του μηχανήματος είναι τοποθετημένο σε κατάλληλα διευθετημένο χώρο που ονομάζεται χώρος εξέτασης (scan room).

Μελλοντικές εξελίξεις

Στο εγγύς μέλλον η εξέλιξη της τεχνολογίας θα προσφέρει μία σειρά λύσεων οι οποίες θα μειώσουν σημαντικά τους χρόνους εξέτασης και θα βελτιώσουν σημαντικά την ακρίβεια των διαγνωστικών πληροφοριών οι οποίες λαμβάνονται με την φασματοσκοπία (αύξηση χωρικής και φασματικής ανάλυσης).

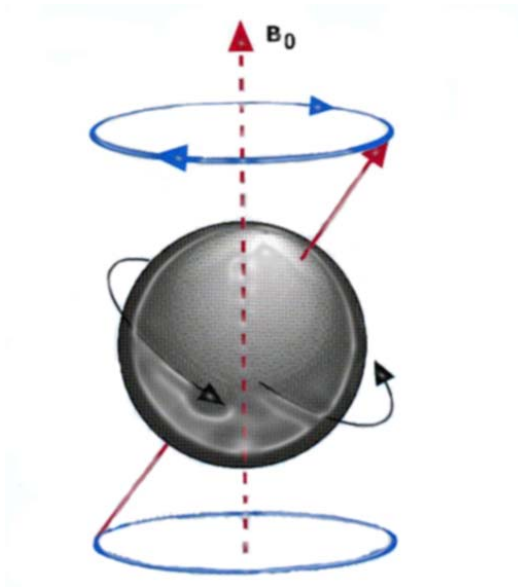
Οι νέες εξελίξεις που εφαρμόζονται ερευνητικά και κλινικά είναι οι εξής:

1. χρήση μαγνητικών τομογράφων με πολύ ισχυρά πεδία (3T, 7T και 11T),
2. εφαρμογή πολυκάναλων πηνίων phased array για την αύξηση της ευαισθησίας λήψης σήματος,
3. εφαρμογή νέων μεθόδων λήψης και επεξεργασίας των σημάτων για την καλύτερη και ταχύτερη ανάλυσή τους,
4. και βελτίωση του software των τομογράφων για την διευκόλυνση του χειριστή και την καλύτερη επεξεργασία των φασμάτων.

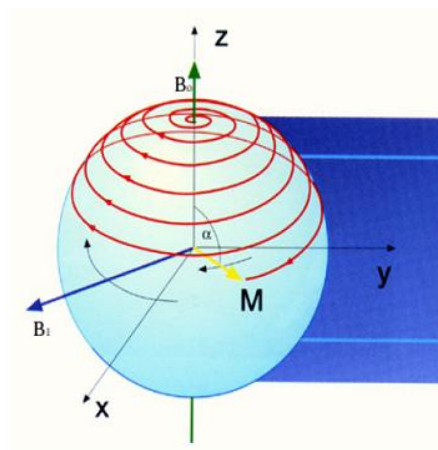
Αναφορές

1. Καρατόπης Αναστάσιος, Φασματοσκοπία και φασματοσκοπική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού: θεωρία, εφαρμογές, πειραματικές μετρήσεις (πτυχιακή εργασία), Τ.Ι.Ο., Τ.Ε.Ι. Αθήνας, 2006.
2. Κανδαράκης Ι. Σ. (2002). Φυσική και τεχνολογία απεικόνισης πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. ΑΘΗΝΑ.
3. Lambert J.B. and E.P. Mazzola (2002). "NMR Spectroscopy: an introduction to principles, applications and experimental methods." Pearson education.
4. Schild, H. H. (1990). MRI made easy, Schering AG Berlin.
5. Hashemi R. H. and W. G. B. Jr. (1997). MRI the basics, Williams and Wilkins.
6. Kim, D. (2003). "TECHNICAL DEVELOPMENTS FOR IN-VIVO 1H MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPIC IMAGING"

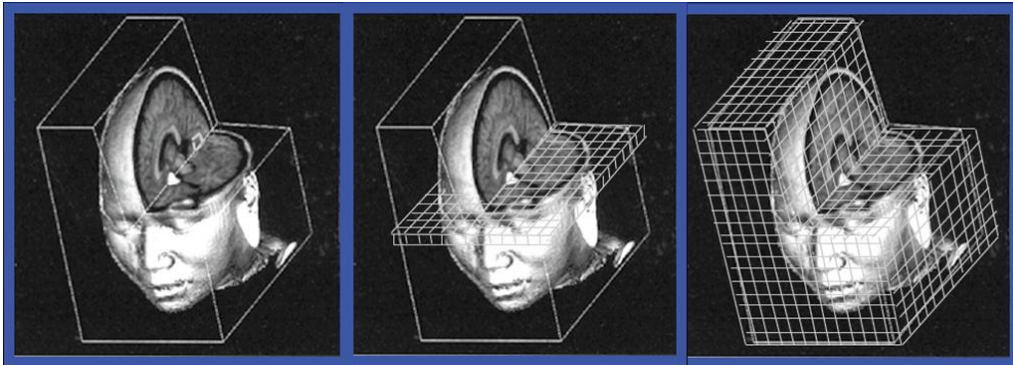
ΕΙΚΟΝΕΣ



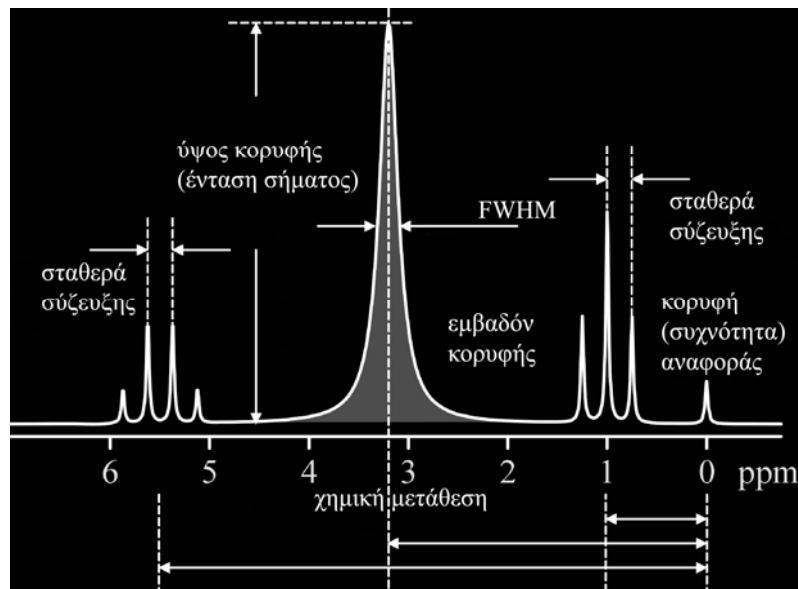
Εικόνα 1: Προσανατολισμός του πυρήνα του υδρογόνου παράλληλα στις δυναμικές γραμμές μαγνητικού πεδίου και η εκτέλεση μεταπτωτικής κίνησης (όπως μία σβούρα εντός του πεδίου βαρύτητας).



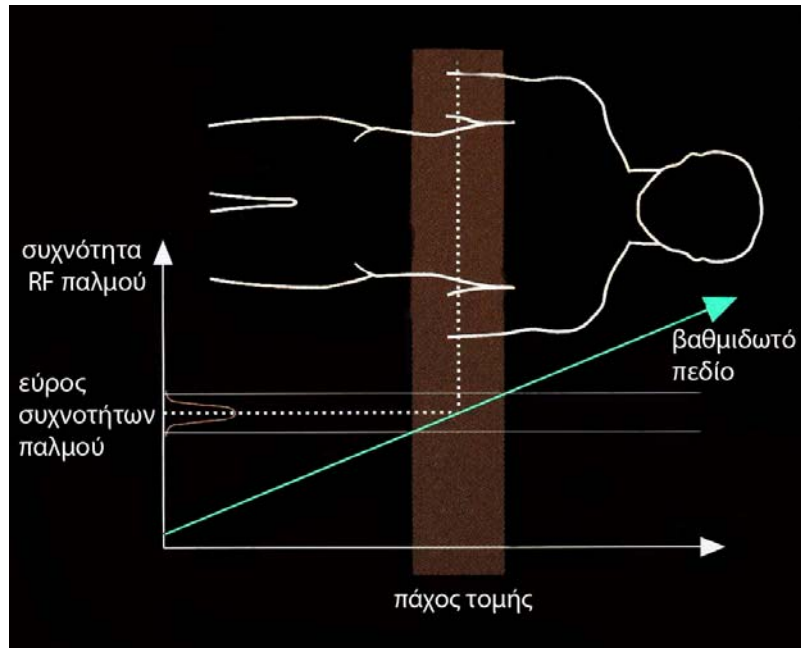
Εικόνα 2: Η σπειροειδής κίνηση που εκτελεί ο πυρήνας υδρογόνου κατά την διέγερση με παλμούς RF (πεδίο B_1) και την αποδιέγερση.



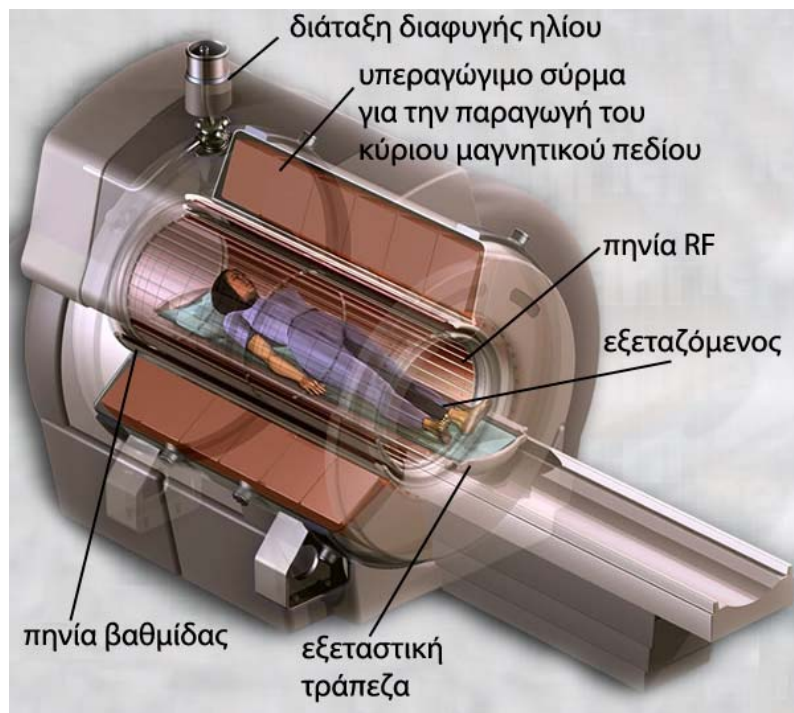
Εικόνα 3: Από αριστερά προς τα δεξιά: φασματοσκοπία ενιαίου όγκου, δυσδιάστατη φασματοσκοπική απεικόνιση και τρισδιάστατη φασματοσκοπική απεικόνιση.



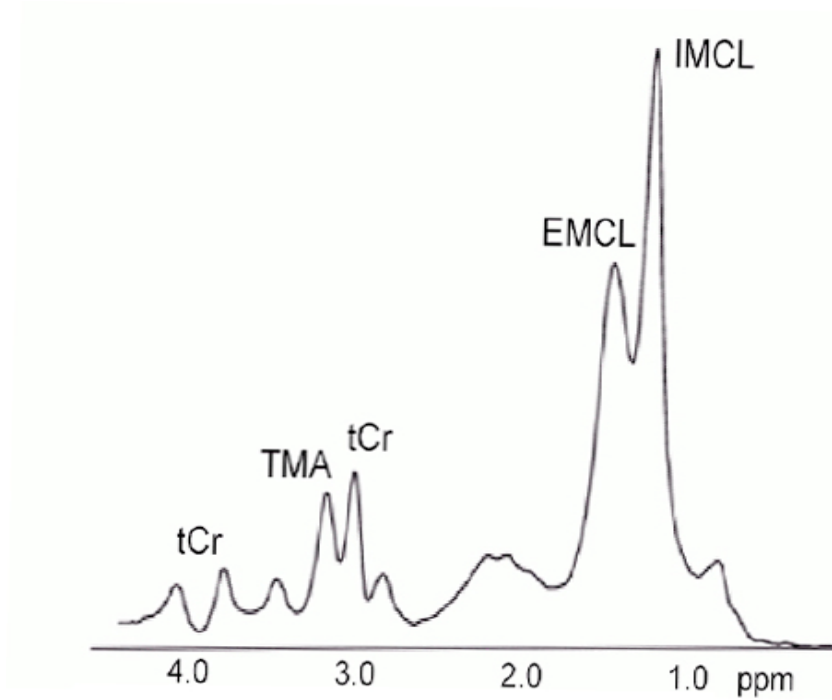
Εικόνα 4: Τυπική μορφή φάσματος και τα ποσοτικά χαρακτηριστικά τα οποία καταγράφουμε για την ερμηνεία του λαμβανόμενου σήματος.



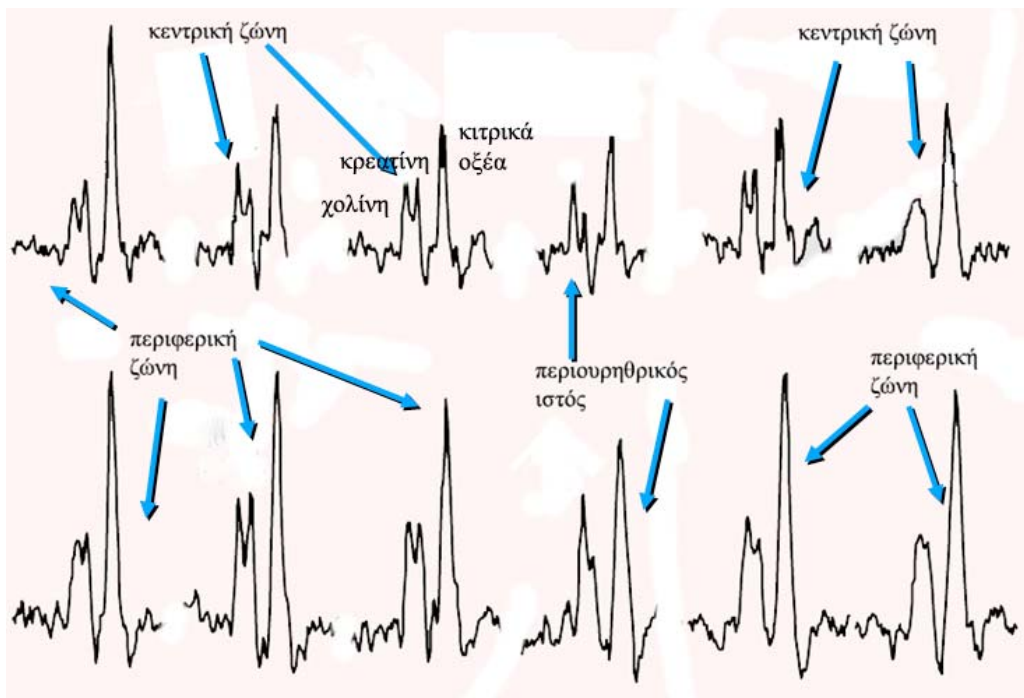
Εικόνα 5: Σχηματική παράσταση της μεθόδου επιλογής της προς εξέταση περιοχής.



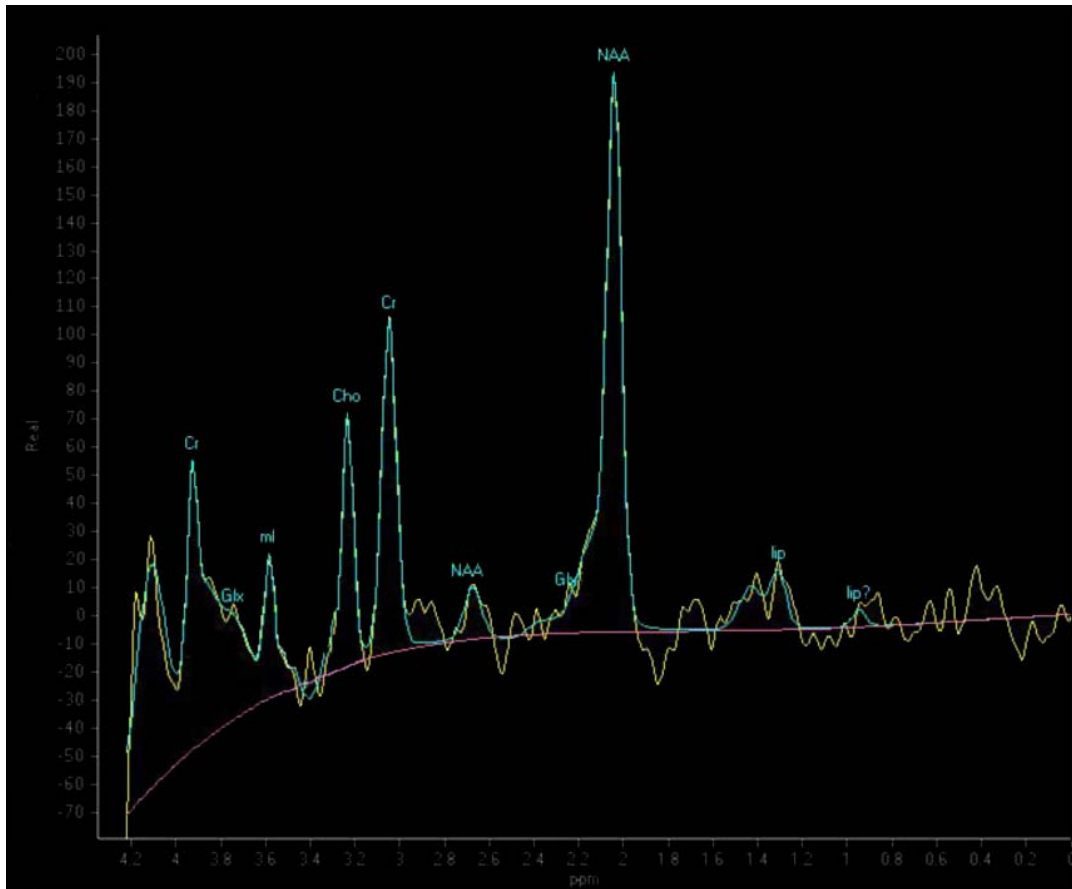
Εικόνα 6: Τυπική δομή ενός συστήματος απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.



Εικόνα 7: Φάσμα μυικών ιστών (γαστροκνήμιου μύος) εθελοντή.



Εικόνα 8: Μορφή φασμάτων για διάφορες περιοχές του προστάτη ενήλικου εθελοντή.



Εικόνα 9: Μορφή φάσματος εγκεφάλου (ληφθέν από τον μετωπιαίο λοβό) ενήλικου εθελοντή.