(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 33 204 T2** 2004.08.12

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 684 786 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 33 204.6**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US94/02083**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **94 909 815.6**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 94/017733**
(86) PCT-Anmeldetag: **10.02.1994**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **18.08.1994**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.12.1995**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **01.10.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.08.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61B 6/12**

(30) Unionspriorität:
17167 12.02.1993 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE, CH, DE, FR, LI, NL, SE

(73) Patentinhaber:
Allen, George S., Nashville, Tenn., US

(74) Vertreter:
Patentanwälte Meldau - Strauß - Flötotto, 33330 Gütersloh

(72) Erfinder:
McCrory, Jennifer J., Lincoln, US; Fitzpatrick, John Michael, Nashville, US; Willcott, M. Robert, Houston, US; Maciunas, Robert J., Nashville, US; Maurer, Calvin R. Jr., Nashville, US; Allen, George S., Nashville, US

(54) Bezeichnung: **MARKIERUNG ALS BEZUGSPUNKT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK

[0001] In den letzten Jahren sind Diagnoseverfahren entwickelt worden, die es dem praktizierenden Krankenhausarzt ermöglichen, hochauflösende Darstellungen des anatomischen Aufbaus des menschlichen Körpers zu erhalten. Darstellungsverfahren, wie die Röntgenstrahlen verwendende Computertomografie (CT), die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) – Taster, die Einzelphotonen-Emissions-Computertomografie (SPECT) – Taster und die Kernspinresonanztomografie (MRI) – Geräte haben dem Krankenhausarzt die Möglichkeit gegeben, die Darstellung des anatomischen Aufbaus eines menschlichen Körpers ohne Operation und ohne chirurgische Verfahren zu verbessern. Statt einer Untersuchung durch eine Operation kann der Patient den abtastenden Verfahren derartiger Abbildungssysteme unterzogen werden, und der anatomische Aufbau des Patienten kann in einer Form zur Beurteilung durch einen ausgebildeten Arzt wiedergegeben werden.

[0002] Ein in diesen Techniken ausreichend erfahrener Arzt kann die Bilder der Anatomie des Patienten auswerten und bestimmen, ob irgendwelche Abweichungen vorliegen. Eine Abweichung in Form einer krankhaften Veränderung erscheint auf dem Bild als eine Form, die einen erkennbaren Kontrast zur Umgebung aufweist. Der Unterschied des Kontrasts ergibt sich aus den Abbildungseigenschaften des krankhaften Gewebes, die von denen des umgebenden Gewebes unterschiedlich sind. Darüber hinaus erscheint die Kontrastform, die die krankhafte Veränderung darstellt, an einer Stelle des Bildes, an der eine solche Form bei einem ähnlichen Bild einer gesunden Person normalerweise nicht erscheint.

[0003] Sobald eine krankhafte Veränderung erkannt wurde, werden verschiedene Behandlungsverfahren angewendet, um das krankhafte Gewebe zu entfernen oder zu zerstören, einschließlich Chemotherapie. Bestrahlungstherapie, und chirurgische Operation. Wenn Chemotherapie gewählt wird, werden Arzneimittel in den Körper des Patienten eingeführt, um die krankhafte Veränderung zu zerstören. Im Verlauf der Behandlung werden allgemein Darstellungsgeräte verwendet, um den Fortschritt der Behandlung zu verfolgen, indem der Patient periodisch abgetastet wird und die Bilder, die über den Verlauf der Behandlung hinweg aufgenommen wurden, verglichen werden, um jegliche Änderungen in der Zusammensetzung des krankhaften Gewebes zu erkennen.

[0004] Bei der Bestrahlungstherapie werden die Bilder der krankhaften Veränderung, die vom Darstellungsgerät erzeugt wurden, von einem Radiologen verwendet, um das Bestrahlungsgerät einzustellen und die Strahlung ausschließlich auf die krankhafte Veränderung zu richten und gleichzeitig schädliche Auswirkungen auf das umgebende gesunde Gewebe zu minimieren oder auszuschließen. Im Verlauf der Strahlungsbehandlung wird das Darstellungssystem ebenfalls dazu verwendet, den Fortschritt des Patienten in gleicher Weise zu verfolgen wie bereits bei der Chemotherapie dargestellt.

[0005] Wenn eine chirurgische Operation verwendet wird, um eine krankhafte Veränderung oder eine andere Anomalie zu entfernen, können die Bilder der krankhaften Veränderung des Patienten den Chirurgen bei der Operation leiten. Durch genaues Betrachten der Bilder vor einer Operation kann der Chirurg sich für das beste Vorgehen entscheiden, die Anomalie oder krankhafte Veränderung zu erreichen und einer Biopsie zu unterziehen, sie heraus zu schneiden oder anderweitig zu behandeln, ob es sich nun um einen Gehirntumor, eine missgebildete Ader, eine Entzündung oder etwas anderes handelt. Nachdem die Operation ausgeführt wurde, wird ein weiteres Abtasten verwendet, um den Erfolg der Operation und den darauf folgenden Fortschritt des Patienten zu beurteilen.

[0006] Ein Problem, das mit den oben genannten Abtastverfahren zusammenhängt, betrifft die genaue Auswahl und den Vergleich der Ansichten identischer Bildbereiche, die durch Darstellungsgeräte zu verschiedenen Zeiten erhalten wurden oder durch Bilder, die im Wesentlichen gleichzeitig aber durch verschiedene Darstellungsverfahren erhalten wurden, z. B. CT, MRI, SPECT und PET. Dieses Problem hat zwei Aspekte. Zum einen muss, um die Information eines anatomischen Bildes zur Anatomie selbst in Relation zu setzen, eine Aufzeichnung im Verhältnis eins zu eins von Stellen des Bildes zu Stellen der Anatomie erstellt werden. Dies wird als Passungsbildraum für den physischen Raum betrachtet.

[0007] Ein zweiter Aspekt betrifft das Einpassen eines Bildraums auf einen anderen Bildraum. Das Ziel der Einpassung zweier willkürlich ausgerichteter dreidimensionaler Bilder besteht darin, die Koordinatensysteme der beiden Bilder so auszurichten, dass jeder beliebige Punkt der abgetasteten Anatomie auf beiden Bildern mit der gleichen Kennung bezeichnet ist. Die Berechnung der Umformung eines starren Körpers, die nötig ist, die beiden Koordinatensysteme ineinander einzupassen, erfordert die Kenntnis von Koordinatenvektoren an mindestens drei Stellen beider Systeme. Derartige Stellen werden als "Ortungspunkte" oder „Ortungsstellen" bezeichnet und die Ortungsstellen werden als geometrische Ausgangspunkte oder Markierungen verwendet, die „Ortungsmarkierungen" genannt werden. Diese Ortungsstellen werden verwendet, einen Bildraum mit dem physischen Raum in eine Relation zu setzen und einen Bildraum mit einem anderen Bildraum in ein Verhältnis zu setzen. Die Ortungsmarkierungen stellen einen für eine gegebene Darstellungsart sichtbaren konstanten Bezugsrahmen dar, um Vergleiche zu ermöglichen. Das allgemeine Verfahren zur Verwendung von Ortungsmarkierungen, um eine Einpassung von Bilddaten verschiedener Zeiten zu erreichen, wird in der US-Patentschrift Nr. 4,991,579

von George S. Allen ausgeführt, deren Inhalt hiermit durch Verweis eingeschlossen ist.

[0008] Ein Problem dieser Aufgabe bleibt die Bereitstellung von Ortungsstellen, die von verschiedenen Darstellungsverfahren verwendet werden können. MRI und Röntgen-CT-Bilder sind digitale Abbildungen, in denen die Bilder Punkt für Punkt gebildet werden. Diese Punkte werden als Bildelemente oder Pixel bezeichnet und hängen mit der Intensität des von einer Kathodenstrahlröhre abgegebenen Lichts zusammen oder werden verwendet, ein Bild auf einem Film zu erzeugen. Die Anordnung belichteter Pixel ermöglicht dem Betrachter, das Bild zu sehen. Die Art und Weise, in der die Intensität eines vorhandenen Pixels verändert oder abgewandelt wird, ändert sich mit den verwendeten Darstellungsverfahren. In einer Röntgen-CT kommt eine derartige Abwandlung vorwiegend aus der Anzahl der Elektronen je abzutastender Raumeinheit zustande. Bei der MR-Abbildung sind die Parameter, die diese Abwandlung hauptsächlich beeinflussen, die Protonenspindichte und die längs- und quer verlaufenden Entspannungszeiten T1 und T2, die auch als Spinraster bzw. Spin-Spin-Relaxationszeit bekannt sind. Beim Aufstellen einer Ortungsmarkierung muss man sich bewusst sein, dass ein Mittel, das mit einem Darstellungsverfahren abgebildet werden kann, nicht unbedingt auch mit einem anderen Darstellungsverfahren abgebildet werden kann. Dennoch wäre die Möglichkeit, eine festgelegte Markierung sowohl durch CT als auch durch MRI darzustellen, besonders nützlich, da sich dann die Möglichkeit eröffnen würde, Bilder, die durch verschiedene Darstellungsverfahren entstanden, ineinander einzupassen. Beispielsweise könnte die Fähigkeit, CT- und MR-Bilder ineinander einzupassen ermöglichen, Informationen zum Knochenaufbau, die von einem CT-Abtasten geliefert werden, mit den anatomischen Informationen zu weichem Gewebe zusammenzubringen, die durch ein MRI-Abtasten geliefert werden. Das System gemäß dem Stand der Technik, das eine Lösung am nächsten kommt, ist EP 0427358, das ein interaktives Führungssystem zur Verwendung eines chirurgischen Instruments beschreibt, wobei mindestens ein Darstellungsverfahren, wie CAT-Scanning verwendet wird. Der mechanische Arm weist eine feste Basis, ein erstes Ende und eine Instrumentenhalterung auf, die am zweiten Ende das chirurgische Instrument festhält. Die Anzeige zeigt ein oder mehrere Bilder aus dem Bildraum der Anatomie des Patienten an. Der Computer ist mit der Anzeige und dem mechanischen Arm verbunden. Der Computer zieht die Stellung des chirurgischen Instruments durch den physischen Raum, führt eine Ausrichtungsdrehung des physischen Raums auf den Bildraum durch, und veranlasst die Anzeige, die Stellung des chirurgischen Instruments innerhalb des Bildrahmens darzustellen. Allerdings bleibt die Notwendigkeit für eine Ortungsmarkierung bestehen, die verwendet werden kann, um ein bekanntes Koordinatensystem für verschiedene Aufzeichnungsverfahren aufzustellen. US 4,991,579 beschreibt ein Ortungsimplantat für den menschlichen Körper, der von einem Darstellungssystem erkannt werden kann. Das Implantat umfasst einen ersten Abschnitt und einen zweiten Abschnitt, wobei der erste Abschnitt so ausgestaltet ist, dass er von einem Darstellungssystem erkannt werden kann und unter der Haut angebracht wird. Der zweite Abschnitt ist so ausgestaltet, dass er an einem Knochen unterhalb der Haut befestigt wird, ohne gänzlich durch den Knochen hindurchzustoßen und ohne den Knochen zu brechen. Außerdem ermöglicht die Platzierung von drei Ortungsmarkierungen in einem Abschnitt der Anatomie eines menschlichen Körpers die Wiederherstellung einer bestimmten Bildschicht des anatomischen Abschnitts, die von einem Darstellungssystem zu einem ersten Zeitpunkt, zu einem späteren Aufnahmetermin oder auch durch verschiedene Aufnahmesysteme aufgenommen worden war. Dies gibt dem Arzt die Möglichkeit, den Fortschritt des betroffenen anatomischen Abschnitts genau zu verfolgen. Darüber hinaus ermöglicht die Gegenwart dreier Ortungsimplantate, dass ein Zielpunkt angegeben werden kann, der im Vergleich zu einem externen Koordinatensystem innerhalb des anatomischen Abschnitts liegt. Der anatomische Abschnitt, der anvisiert wird, kann dann operiert werden, beispielsweise durch einen Roboter, oder genau punktiert werden.

[0009] Ein weiteres Problem dieser Aufgabe entsteht aus den abzuwägenden Bedürfnissen des Patienten, sich wohlzufühlen, wodurch der Klinikarzt geneigt ist, eine minimale Dimension der Markierung zu verwenden, und andererseits dem Wunsch des Klinikarztes, Markierungen zu verwenden, die so deutlich und deshalb so groß wie möglich sind. Eine solche Deutlichkeit ist deshalb erwünscht, da sie ein starkes Signal gibt, das von den Umgebungssignalen des Darstellungsverfahrens unterschieden werden kann. Die Verwendung einer großformatigen Markierung ist auch erwünscht, damit das Bild der Markierung so viele Pixel wie möglich ausfüllt. Die Erhöhung der Pixelzahl, die eine Markierung ausfüllt, erhöht die Genauigkeit, mit der die Stellung der Markierung bestimmt werden kann. Des Weiteren erfordert ein allgemeines Verfahren zur Verwendung von Ortungsmarkierungen, dass der Schwerpunkt der Markierung bestimmt wird: es ist einfacher, den Schwerpunkt einer großen, deutlichen Markierung zu berechnen als den einer kleinen, schwachen Markierung. Andererseits, je größer die Markierung ist, umso schwieriger ist es für den Patienten, ihre Gegenwart über einen längeren Zeitraum hinweg zu tolerieren. Daher besteht nach wie vor der Bedarf nach einer Markierung, die die Vorteile ausnützt, die eine größere Dimension darstellt, aber auch vom Patienten über die Dauer ihrer Verwendung toleriert wird. Außerdem besteht der Bedarf nach einer kleinen, auf vielfache Weise erkennbaren Markierung, die einem Patienten implantiert werden kann und dort über einen längeren Zeitraum verbleiben kann. Eine derartige längerfristige

Ortungsmarkierung würde bevorzugt durch nicht-eingreifende Verfahren erkennbar sein, die ihre Stellung im physischen Raum bestimmen könnten, und die ihren Schwerpunkt berechnen könnten, selbst wenn sie dem Auge des Betrachters unter der Haut des Patienten verborgen ist.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0010] Für die beschriebenen Bedürfnisse stellt die vorliegende Erfindung dem medizinischen Personal Ortungsmarkierungen zur Verfügung, die von einer Reihe verschiedener Darstellungsverfahren abgebildet werden können, d. h. vielseitig sind. Diese Markierungen können verwendet werden, systemübergreifend einen dargestellten Bildraum in einen anderen Bildraum einzupassen. Die Ortungsmarkierung kann ebenfalls zur Einpassung von Bildraum und physischem Raum zur erfolgreichen Durchführung von Schädeloperationen, die durch Abbildungen geleitet werden, Biopsien, der Absaugung von Zysten, Strahlungstherapien, der Einführung von ventrikulären Kanülen und anderen ähnlichen chirurgischen Eingriffen verwendet werden.

[0011] Gemäß der vorliegenden Erfindung ist eine Ortungsmarkierungs-Anordnung vorgesehen, wobei diese Anordnung umfasst; eine Darstellungsmarkierung, die ein nicht-metallisches Gehäuse aus einem biologisch verträglichen Material aufweist, wobei das Gehäuse eine Höhlung umfasst, die eine Mischung aus Mitteln enthält, wobei die Mischung zwei Mittel aufweist, die aus jeweiligen Darstellungsmaterialien zueinander unterschiedlicher Darstellungsarten bestehen, und dadurch dass die jeweiligen Schwerpunkte der jeweiligen Darstellungsmaterialien im Wesentlichen miteinander übereinstimmen.

[0012] Gemäß der vorliegenden Erfindung ist ebenso eine Ortungsmarkierungs-Anordnung vorgesehen, wobei diese Anordnung umfasst; eine Darstellungsmarkierung, die ein nicht-metallisches Gehäuse aus einem biologisch verträglichen Material umfasst und mit einem ersten Mittel dotiert ist, wobei das Gehäuse weiter eine Höhlung umfasst, die ein zweites Mittel enthält, wobei beide Mittel jeweils Darstellungsmaterialien zueinander unterschiedlicher Darstellungsverfahren verkörpern. und dadurch, dass die jeweiligen Schwerpunkte dieser jeweiligen Darstellungsmaterialien im Wesentlichen miteinander übereinstimmen.

[0013] Bevorzugte Ausführungen der vorliegenden Erfindung werden in den nachfolgenden Ansprüchen näher definiert.

[0014] Die Ortungsmarkierung umfasst einen hohlen Behälter, der bevorzugt zylindrisch oder rund ist, und aus einem darstellbaren Material bestehen kann und mit Flüssigkeiten gefüllt wird, die für verschiedene Darstellungsarten geeignet sind. In einer anderen Ausführung weist die Markierung eine geeignet kompakte Größe und Form auf, um für eine längere Zeitdauer in einen Knochen implantiert werden zu können, der in Jahren angegeben werden kann. Eine zylindrische Form ist bevorzugt, da sie die für die Einführung erforderliche Größe des Einschnitts minimiert und dabei das vorhandene Volumen des Kontrastmittels einer gegebenen Einschnittsgröße maximiert. Eine dauerhaft implantierte Markierung ermöglicht zur Nachsorge den Vergleich von Abtastbildern über eine gewisse Zeitdauer hinweg (beispielsweise zum Größenvergleich krankhafter Veränderungen, um das Wachstum zu verfolgen). Sie ermöglicht auch eine unterteilte Strahlungstherapie, in der häufig kleine Strahlungsdosen im Verlauf der Behandlung verabreicht werden.

[0015] Eine für diesen Zweck bekannte Maßnahme zur Bestimmung bekannter Ansatzpunkte am menschlichen Schädel enthält die Verwendung von stereotaktischen Rahmen (siehe die US-Patentschrift Nr. 4.608,977 zur allgemeinen Beschreibung eines solchen Geräts). Derzeit kann ein stereotaktischer Rahmen nicht bei dieser Therapie verwendet werden, weil der Rahmen ein bedeutsames Infektionsrisiko darstellt, zu schmerzhaft oder zu wuchtig und hinderlich ist, um über einen längeren Zeitraum angebracht zu bleiben, und er kann nicht mit einer Genauigkeit von weniger als einem Millimeter Abweichung an der gleichen Stelle wieder angebracht werden. Dieses Problem wird durch die Verwendung von implantierbaren Markierungen gelöst, die über eine längere Zeitdauer hinweg vom Patienten gut vertragen werden. Eine derartige implantierbare Ortungsmarkierung kann auch im Verlauf der Strahlentherapie lokalisiert werden und dadurch ermöglichen, dass der Bildraum des Patienten, der physische Raum im Schädel und das Gerät der Strahlentherapie aufeinander ausgerichtet werden können.

[0016] Alternativ kann die Ortungsmarkierung die Form einer relativ großen befristeten Markierung annehmen, die lösbar an einer Basis montiert ist, die starr am Knochen befestigt ist. In diesem Fall verbleibt der Basisabschnitt über einen Zeitraum von Tagen oder Wochen vor Ort und wird mit Mitteln versehen, die Darstellungsmarkierung lösbar aufzunehmen. Dadurch, dass es ermöglicht wird, die Darstellungsmarkierung nach dem Abtasten zu entfernen, wird das Gesamthöhenprofil der subkutanen Markierungsbasis verringert, was bei der Implantierung zur Stabilität insgesamt beiträgt. Auf diese Weise können die Darstellungsmarkierungen, die sich nur für die wenigen Stunden, die die medizinische Prozedur benötigt, vor Ort befinden müssen, größer ausfallen als dies anderenfalls tolerierbar wäre, wenn Markierungen für endlose Tage vor Ort verblieben. Die größeren Darstellungsmarkierungen erzeugen ein deutlicheres Bild und sind einfacher im Bildraum zu orten als dies bei kleineren Markierungen der Fall ist.

[0017] Die Austauschbarkeit dieser Markierungen erlaubt außerdem eine Verwendung bei PET bzw. SPECT-Scannern. Bei beiden Verfahren muss die Darstellungsmarkierung radioaktiv sein. Des Weiteren ist es in beiden Verfahren notwendig, dass bei je-

der Bildabtastung eine so genannte "Übertragungs-Abtastung" erhalten wird, in der keine radioaktiven Substanzen vorliegen. Wenn diese Übertragungs-Abtastung aufgenommen wird, muss sich der Patient an der gleichen Stelle wie bei der Bildabtastung befinden, und es ist deshalb nicht sinnvoll, dass die Markierungsbasen zwischen den Abtastungen implantiert werden. Stattdessen ist es notwendig, eine nicht-radioaktive Markierung für die Übertragungs-Abtastung zu befestigen, und dann die nicht-radioaktive Markierung mit einer Radioaktiven für die Bildabtastung zu ersetzen. Die Sichtbarkeit der Markierungen bei CT, MRI, PET und SPECT-Bildern ermöglichen, dass Bilder, die mit einer jeglichen dieser Verfahren erhalten wurden, ineinander eingepasst werden können.

[0018] Sowohl bei den befristeten als auch den eher dauerhaften Versionen der Markierungen wird der Behälter mit einem wässrigen Darstellungsmittel gefüllt, um bei MRI eine Möglichkeit zur Darstellung zu liefern. Eine CT-Darstellungsfähigkeit kann auf zwei Arten erhalten werden: durch Dotieren des Plastikgehäuses mit einem Mittel, das das Markierungsgehäuse unter CT darstellbar werden lässt, wobei die Form des beschichteten Gehäuses derart dotiert wird, dass ihr Volumenschwerpunkt mit dem Mittelpunkt des Volumens übereinstimmt, das das MRI-Darstellungsmittel ausfüllt, oder durch eine Mischung des wässrigen MRI-Darstellungsmittels mit anderen wässrigen Mitteln, die unter CT darstellbar sind. Außerdem können beide Verfahren in der gleichen Markierung verwendet werden. Die Darstellungsmittel werden so ausgewählt, dass sie in beiden Verfahren eine geeignete Darstellung erzeugen, und, wenn ein wässriges CT-Darstellungsmittel verwendet wird, muss dieses mischbar sein. Die Verwendung einer mischbaren Flüssigkeits-Kombination führt zu dem gleichen Volumen, das von verschiedenen Darstellungstechniken sichtbar ist, wobei die Mittelpunkte zur Ortung des Markierungsmittelpunkts übereinstimmen. Bei PET bzw. SPECT wird eine externe Markierung mit einem geeigneten radioaktiven Isotop gefüllt und statt der bereits in den vorangegangenen Abschnitten dargestellten MRI/CT-Markierung verwendet. Bei einer alternativen Verwendung der befristeten Ortungsmarkierung kann ein Markierungssatz vorgesehen werden, in dem jede Markierung für eine der Darstellungsverfahren (MRI, CT, PET oder SPECT) optimiert ist.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNG

[0019] Zum besseren Verständnis der Erfindung wird auf die Ausführungen verwiesen, die jetzt in den beigefügten Zeichnungen im Einzelnen dargestellt und beschrieben werden. In den Zeichnungen:

[0020] **Fig.** 1A ist eine räumliche auseinander gezogene Ansicht einer befristeten Ortungsmarkierung, die die erfindungsgemäßen Eigenschaften umfasst, in denen die Darstellungsmarkierung von der Basis getrennt gezeigt wird, an der sie lösbar befestigt werden kann;

[0021] **Fig.** 1B zeigt die Markierung von **Fig.** 1A zusammen montiert;

[0022] **Fig.** 2A ist eine Frontalansicht der Ortungsmarkierungs-Anordnung, in der die Darstellungsmarkierung an der Basis befestigt dargestellt ist;

[0023] **Fig.** 2B stellt die in **Fig.** 2A dargestellte Erfindung im Querschnitt dar, gesehen entlang einer Linie A-A:

[0024] **Fig.** 3A ist eine Frontalansicht des Basisabschnitts der Erfindung;

[0025] **Fig.** 3B ist eine Ansicht des oberen Abschnitts der Basis;

[0026] **Fig.** 3C ist eine Querschnittsdarstellung der Basis, die entlang einer Linie C-C aufgenommen wurde, und die Rillen zeigt, die die Darstellungsmarkierungen aufnehmen;

[0027] **Fig.** 4A ist eine Frontalansicht des Deckelabschnitts der Darstellungsmarkierung:

[0028] **Fig.** 4B ist eine Draufsicht auf den Deckelabschnitt, der in **Fig.** 4A gezeigt wird;

[0029] **Fig.** 4C ist eine Sicht von unten auf den Deckel; und

[0030] **Fig.** 5 ist eine Querschnittsdarstellung einer anderen Version der Erfindung.

BESCHREIBUNG IM EINZELNEN

[0031] Es wird jetzt insbesondere anhand der Zeichnungen, in denen gleiche Bezugszeichen stets gleiche Teile angeben, eine Version einer in den **Fig.** 1 bis 4 dargestellten befristeten Ortungsmarkierungs-Anordnung angegeben. Diese Figuren stellen eine Ortungsmarkierungs-Anordnung dar, die eine Darstellungsmarkierung **10** und eine Basis **30** umfasst.

[0032] Die Basis **30** weist am ersten Ende einen Gewindeabschnitt **32** auf. Das Gewinde ermöglicht dem Chirurgen, die Basis sicher am Schädel oder einem anderen gewünschten Abschnitt des Knochengerüsts anzubringen. Eine weitere Befestigungsstruktur ist vorgesehen, um die Darstellungsmarkierung sicher und lösbar mit der Basis zu verbinden. Beispielsweise endet in der dargestellten Ausführung das Ende der Basis, die dem Gewindeabschnitt gegenüber liegt, in einem Schraubenkopf **38**, der eine buchsenähnliche Vertiefung **36** aufweist. (Es wird angenommen. dass die Basis mit Hilfe eines Implantierungsinstruments in einen Knochen implantiert wird, wobei die Basis in den Knochen oder in ein im Knochen vorgesehenes Loch eingedreht wird. Die Vertiefung ist nicht rund, so dass sie die Drehspannung besser überträgt, die von einem derartigen Implantierungsinstrument ausgeübt wird.) Direkt unterhalb des Schraubenkopfes **38** befindet sich eine Mehrzahl an Rillen **34** (in **Fig.** 3C sind drei dargestellt). Es soll außerdem nachstehend weiter erläutert werden, dass die Buchse **38** und die Rillen **34** eine sichere und lösbare Verbindung des Darstellungsmarkierungs-Ab-

schnitts am Basisabschnitt ermöglichen.

[0033] Der Darstellungsmarkierungs-Abschnitt der befristeten Ortungsmarkierungs-Anordnung kann aus zwei Grundabschnitten bestehen, einem Zylinder **12** und einem Deckel **16** (siehe **Fig.** 4A–4C). Der Zylinder **12** umfasst eine Höhlung **14**, um eine Mischung aus Darstellungsmitteln aufzunehmen, deren Zusammensetzung von den Bildaufnahmeverfahren bestimmt wird, die verwendet werden. Obwohl in dieser Version der Behälter, der die Darstellungsmittel enthält, bevorzugt zylindrisch ist, um den Vorgang zu vereinfachen, in dem der Schwerpunkt des entsprechenden Volumens des Darstellungsmittels bestimmt wird, könnten auch andere Formen (wie die eines Quaders oder einer Kugel) verwendet werden. Der Zylinder **12** ist an einem Ende verschlossen und am anderen offen, um die Einführung der Darstellungsmittel zu ermöglichen. In einer Version des Geräts wird der Deckel **16** verwendet, um das offene Ende des Zylinders zu versiegeln, sobald die Darstellungsmittel dem Zylinder zugefügt worden sind. In dieser Version kann der Deckel verklebt oder dort verschweißt werden. Der Deckel kann mit einem Stöpselabschnitt **24** versehen sein, der in die Höhlung **14** des Zylinder **12** hineinragt und dadurch diesen vor einem Auslaufen der Darstellungsmittel zu versiegeln hilft. Andere herkömmliche Einfüll- und Versiegelungsverfahren, wie Blasschmelzen, Ultraschallverschweißen oder Heißsiegeln können verwendet werden.

[0034] Wenn ein Deckel verwendet wird, kann er mit einem runden Vorsprung **20** und einer Mehrzahl (hier drei) Klemmarme **18** versehen sein, die nach innen zu in vorspringenden Abschnitten **22** enden. Form und Größe des Vorsprungs hängen direkt von der Form und Größe der Buchse **36** ab, die sich in der Basis **30** befindet, um die Darstellungsmarkierung fest und sicher auf der Basis zu zentrieren. Die Klemmarme **18** arbeiten mit den Rillen **34** der Basis **30** zusammen, um die Darstellungsmarkierungen lösbar auf der Basis zu sichern. Die Zusammenarbeit dieser Elemente wird in den **Fig.** 2A und 2B aufgezeigt. Obwohl dieses Beispiel die Verwendung von Klemmarmen zeigt, können auch andere Befestigungsstrukturen zum Anbringen der Markierung an der Basis vorgesehen werden (z. B. Schraubengewinde, Klammern, Haken, usw.).

[0035] Die Größe der befristeten Ortungsmarkierungs-Anordnung hängt teilweise mit dem Stand der Aufnahmetechnik zusammen. Je größer die Empfindlichkeit des verwendeten Abtasters ist, desto kleiner ist die Menge des Darstellungsmaterials, das benötigt wird, um eine geeignetes Bild zu erhalten, was es wiederum ermöglicht, die Größe der dazugehörigen Markierung zu verringern, die verwendet werden muss, um das Bildmaterial aufzunehmen. Die Anmelder haben herausgefunden, dass ein Basisabschnitt von etwa 12 mm Länge und 2 mm–3 mm Durchmesser ausreichend groß ist, um eine sichere Lokalisierung der Basis im Knochen unterhalb der Haut vorzusehen. Wenn der Klinikarzt den Patienten zur Bildaufnahme vorbereitet, wird der Basisabschnitt freigelegt und eine Darstellungsmarkierung von etwa 6 mm Länge an der Basis befestigt; die Markierung selbst kann aus dem Schädel herausragen und der Luft ausgesetzt werden, während der Patient vom Scanner abgetastet wird. Die Basis und das Darstellungsmarkierungs-Gehäuse sind aus einem biologisch verträglichen organischen Polymer hergestellt, wie aus Polyetherimid.

[0036] **Fig.** 5 zeigt eine zweite Ausführung der Ortungsmarkierung, die für einen längeren Zeitraum gänzlich unterhalb der Haut implantiert bleiben kann. Die Markierung umfasst einen Zylinder **42**, der einen Raum definiert, in den ein oder mehrere Darstellungsmittel eingegeben werden. Wie in der Zusammenfassung angegeben, ist eine zylindrische Form bevorzugt, weil diese Form die Größe des Einschnitts minimiert, die zur Einführung der Markierung vorgenommen werden muss. Sie ist ebenfalls die am besten dem Loch entsprechende Form, die man in den Knochen bohrt, um die Markierung aufzunehmen. Der Korpus des Zylinders wird mit einem Deckel **46** versiegelt oder wird anderweitig abgedichtet. Der Korpus ist bevorzugt aus einem organischen Polymer hergestellt, von dem bekannt ist, dass es vom Körper über einen längeren Zeitraum gut verträglich ist, wie Polymethylmethacrylat, hochverdichtetes Polyethylen oder Keramiken, wie Zirconiumoxid und Aluminiumoxid. Die gesamte Markierungsanordnung ist klein genug, um für einen längeren Zeitraum in den Knochen implantiert zu werden, ohne den Knochen im Verlauf der Zeit zu deformieren. Eine beispielhaft angegebene Größe für Markierungen liegt bei 4 mm Länge und 3 mm Durchmesser.

[0037] Wie nachstehend erläutert werden soll, ermöglicht die dem Ermessen überlassene Wahl der wässrigen Bildmittel die Herstellung einer Markierung, die sowohl von CT- als auch MRI-Aufnahmeverfahren sichtbar ist. Des Weiteren kann durch die Verwendung einer Markierung, die einen festen Außenabschnitt und einen wässrigen Innenabschnitt aufweist, diese Markierung durch die Verwendung eines nichteingreifenden, die Haut durchdringenden Erkennungssystems lokalisiert werden, wie einer, die Ultraschall verwendet, um die Gegenwart vom Übergang von fest zu flüssig des wässrigen Kerns und des festen Außenabschnitts zu erkennen.

[0038] Weil die Ortungsmarkierungs-Anordnung mit einer Vielzahl an Aufnahmeverfahren verwendet werden soll, wird die Verwendung fester Metalle durchgehend vermieden. Die Gegenwart von Metall kann im Bild unerwünschte Objekterscheinungen und Bildverzerrungen hervorrufen, und kann Bemühungen behindern, die Markierung zu lokalisieren (z. B. die Lokalisierung und Identifizierung ihres Schwerpunkts). Die Materialeigenschaften fester Metalle, wie hohe elektrische Leitfähigkeit, Paramagnetismus, und bei einigen Metallen Eisenmagnetismus sind im Allgemeinen für die Verwendung in MRIs un-

geeignet.

[0039] Obwohl Metalle in der Vergangenheit als CT-Markierungen verwendet worden sind, waren sie häufig weniger als optimal, da die hohe lineare Ladung von Metallen unerwünschte Objekterscheinungen hervorrufen kann, wie Sternformen. Obwohl diese Objekterscheinungen etwas verringert werden können, indem die Größe der Markierungen verringert wird, reduziert die Größenverringerung auch die Genauigkeit, mit der die Position der Markierung bestimmt werden kann. Bei MRIs verursachen Metalle Störungen im örtlichen Magnetfeld (so genannte „Anfälligkeits"Objekterscheinungen), die die Bildintensität verringern und die Position des Bilds physikalisch verschieben. Derartige physikalische Phänomene sind für eine Ortungsmarkierung ungeeignet. Die Wahl des als Darstellungsmittel erkorenen Materials wird deshalb von den physikalischen Gegebenheiten bestimmt, die den verwendeten Aufnahmeverfahren zu Grunde liegen.

[0040] In CT-Studien menschlichen Gewebes sind die hellsten anatomischen Bildobjekte Knochen, die die Röntgenstrahlen stärker dämpfen als anderes Gewebe. Diese Dämpfung wird durch so genannte „lineare Dämpfungskoeffizienten" gekennzeichnet, die die Röntgenstrahlungs-Dämpfung pro durchlaufener Streckeneinheit messen. Der lineare Dämpfungskoeffizient verstärkt sich bei verstärkter Elektronendichte (Anzahl der Elektronen pro Volumeneinheit). Um bei einem Röntgen-CT-Aufnahmegerät Pixel herzustellen, die heller als Knochen sind, wenn ein Material (wie das einer Markierung) abgebildet wird, muss das vom Scanner abgetastete Material eine Elektronendichte aufweisen, die größer als die von Knochen ist. Deshalb ist ein Ansatz zur Verstärkung der Röntgenstrahlen-Aufnahme die Verstärkung der Elektronendichte pro Volumeneinheit. Dies kann erreicht werden, indem dem abzubildenden Gegenstand Verbindungen zugefügt werden, die Atome einer hohen Ordnungszahl (Z) aufweisen, oder indem die Dichte des mit einem Scanner abzutastenden Materials wesentlich vergrößert wird. Ein jegliches Atom mit hoher Ordnungszahl (Z) ist verwendbar. Geeignete Materialien umfassen Barium, Iod, Titan, Tantal, Silber, Gold, Platin und Edelstahl. Diese Materialien können fest oder als Ionen in biologisch verträglichen Flüssigkeiten gelöst vorliegen. Wie bereits ausgeführt, neigt die Verwendung von festen Metallen in einer Ortungsmarkierung dazu, Objekterscheinung zu bilden, die die Möglichkeit, die Markierung als akkuraten Bezug zu verwenden, verringern. Diese Objekterscheinungen sind bei Markierungen höher, die einen hohen linearen Dämpfungs-Koeffizienten aufweisen. Sie sind ebenfalls höher bei Markierungen größere Dimensionen. Insbesondere nimmt die Tendenz zur Bildung von Objekterscheinungen zu, wenn, bei einem gegebenen linearen Dämpfungskoeffizienten, Form und Größe der Markierung verändert werden, so dass eine größere Pfadstrecke durch die Markierung entsteht. Es ist deshalb notwendig, ein Material mit einem in gelöster Form hohen Z-Wert bereitzustellen.

[0041] Ein Ansatz zur Bereitstellung einer darstellbaren Markierung geeigneter Größe, die keine unerwünschten Objekterscheinungen zeigt, ist das Dotieren des Markierungsgehäuses mit einem CT-Darstellungsmittel. Beispielsweise kann dem Markierungsgehäuse, das normalerweise aus einem organischen Polymer hergestellt ist, Barium in Form eines Salzes zugegeben werden. Alternativ kann dem Polymergehäuse Titanoxid zugegeben werden. Salze von Gold oder Platin sind ebenfalls wirksame Materialien, um die Gehäuseoberfläche radiologisch undurchlässig zu machen, und diese dadurch bei einem Abtasten mit einem CT-Scanner abbilden zu können. In den Markierungen können Konzentrationen dieser Metallsalze bis zu etwa 400 mg/ml verwendet werden, ohne nennenswerte Objekterscheinungen hervorzurufen. Man muss daran denken, dass es noch immer notwendig ist, den geometrischen Mittelpunkt des so dotierten Markierungsgehäuses zu lokalisieren; deshalb sollte das dotierte Gehäuse bevorzugt so ausgebildet sein, dass sein Mittelpunkt mit dem Mittelpunkt des Volumens des anderen verwendeten Darstellungsmittels übereinstimmt, das dem anderen Aufnahmeverfahren dient.

[0042] Ein anderer Ansatz, Mittel mit hohen Z-Werten zu erhalten, ohne auf die Verwendung fester Metalle zurückzugreifen, ist, diese in Form einer wässrigen Lösung bereitzustellen. Wässrige Lösungen aus Verbindungen, die hohe Z-Atome aufweisen, wie Barium, Iod, Titan, Tantal, Silber, Platin und Eisen können als Darstellungsmittel in der erfindungsgemäßen Ortungsmarkierung verwendet werden. Insbesondere haben sich Verbindungen aus Iod und Silber als für diesen Zweck wirksam gezeigt.

[0043] In bestimmten bevorzugten Ausführungen liefert zum Beispiel eine wässrige Lösung eines Iod enthaltenden organischen Moleküls mit einer wirksamen Iodkonzentration von etwa 50 bis etwa 600 mg/ml ein wirksames CT-Darstellungsmittel. In einer anderen bevorzugten Ausführung ist in Wasser gelöstes Silbernitrat bei einer Konzentration von etwa 100 mg/ml bis etwa 600 mg/ml wirksam. Beide Lösungen sind bei der Aufnahme durch CT wirksam, wobei das Volumen von der Höhlung der Markierung definiert wird.

[0044] Bei der Ermessenswahl einer wässrigen Lösung mit hohem Z-Wert ist es möglich, einen Markierungssatz zu entwickeln, der Absorbierungseigenschaften für Röntgen-CT aufweist, die zwischen dem von Wasser und dem 15-fachen von Knochen liegen. Die Wirkung dieser Mittel auf MRI-Aufnahmen muss allerdings berücksichtigt werden, ebenso wie die zusätzlichen Anforderungen, die eine Darstellung durch MRI stellt.

[0045] Beispielsweise ist die Verwendung wässriger Lösungen optimal, wenn nur CT-Aufnahmen in Frage kommen, – andere Trägermaterialien, wie Öle könnten als Träger für Elemente hoher Z-Zahl verwendet

werden. Dies gilt aber nicht hinsichtlich MRI. Die genaue Position einer MRI-Markierung in biologischem Gewebe muss mit einem wässrigen Darstellungsmittel durchgeführt werden. Andere Substanzen außer Wasser zeigen unterschiedliche Resonanzfrequenzen oder chemische Verschiebungen, und erscheinen im Bild von ihrer wahren Position verschoben. Deshalb sollte, wenn ein gemeinsamer flüssiger Träger sowohl für CT- als auch MRI- Darstellungsmittel verwendet werden soll, dieser Wasser sein. (Das Phänomen der chemischen Verschiebung wird in der Literatur näher erläutert und ist Fachleuten wohlbekannt, siehe z. B. "Edge Artifacts in MR Images: Chemical Shift Effect", Journal of Computer Assisted Tomography 9(2): 252–257 (1985)).

[0046] Außerdem müssen die physikalischen Eigenschaften des MRI-Abtastens beachtet werden. Reines Wasser ist bei magnetischer Protonenkernresonanz durch eine hohe Spin-Dichte gekennzeichnet und lange T1- und T2-Werte. Die Entspannungszeiten liegen im Bereich von zwei bis vier Sekunden. MRI-Bilder basieren teilweise auf der Spin-Dichte und auf T1 und T2. Die Auswirkung der Spin-Dichte auf die Bildhelligkeit ist linear; Verringerung der Spin-Dichte um die Hälfte verringert die Helligkeit um die Hälfte. Die Wirkungen von T1 und T2 sind exponential; beispielsweise bewirkt deren Veränderung um die Hälfte eine Veränderung der Bildhelligkeit um 86%. Diese Faktoren können mathematisch folgendermaßen zusammengefasst werden:

$$I = NC(e^{-(TE/T2)})(1 - e^{-(TR/T1)})$$

wobei I = Signalintensität, N = Spin-Dichte, die Parameter TR und TE sind die Wiederholungszeit und die Echozeit, die durch die Radiofrequenz und den verwendeten Pulsverlauf bestimmt werden, und C ist eine Proportionalitätskonstante, die vom Scanner abhängt und dem verwendeten Puls.

[0047] Diese drei Parameter T1, T2 und Spin-Dichte können durch die Zugabe von Chemikalien verändert werden, die wegen ihrer physikalischen Eigenschaften in Lösung ausgewählt werden. Eine solche Eigenschaft ist der Paramagnetismus, bei dem das zugegebene Material ein ungepaartes Elektron in seiner Elektronenkonfiguration aufweist. Derartige Mittel verkürzen die Entspannungszeiten T1 und T2 drastisch. Eine andere derartige Eigenschaft ist die Zähigkeit. Andere Chemikalien können wegen ihrer Fähigkeit, die Zähigkeit einer Lösung zu verändern, der Lösung zugegeben werden, sogar bis zu dem Grad, dass sie ein Gel erzeugen. Zähigkeit ist bei der Betrachtung wichtig, da sie in umgekehrtem Verhältnis zu T2 steht. Je zäher eine Lösung ist, desto größer ist die Zahl der Bindungen, die vorliegen, und desto geringer ist die Fähigkeit der Wasserstoffkerne zu reagieren und dem Magnetfeld zu folgen, wodurch ein schwächeres Bild entsteht. Diese die Zähigkeit verstärkenden Mittel schwächen das Wasser der Lösung und verringern dadurch die Spin-Dichte und verkürzen die Entspannungszeiten T1 und T2. Unabhängig vom zugegebenen Material wird T1 stets gleich oder größer als T2 sein.

[0048] Aufgrund der geringen Konzentrationen der MRI-Darstellungsmittel, die zur Verstärkung der MRI geeignet sind, haben diese Mittel keine wesentliche Auswirkung auf ein CT-Darstellungsmittel. Dennoch kann die Wirksamkeit eines MRI-Darstellungsmittels abgeschwächt werden, wenn ein CT-Darstellungsmittel vorhanden ist. Das MR-Bild wird durch den kumulierenden Effekt aller einem wässrigen Medium zugegebenen gelösten Stoffe moduliert. Diese Modulation beruht auf den Wechselwirkungen mit den Wasserstoffatomen im Wasser, die das MR-Signal erzeugen. Die allgemeinen Auswirkungen dreier typischer CT-Darstellungsmittel, eines typischen MR-Darstellungsmittels und ausgewählter Kombinationen dieser beiden Mitteltypen werden nachstehend aufgezeigt.

[0049] Gemäß obiger Erläuterung hat es sich herausgestellt, dass Silbernitrat, das wie bereits erwähnt bei CT-Scannern ein geeignetes Bild erzeugt, wenn es in Konzentrationen von bis zu etwa 600 mg/ml vorhanden ist, die beobachtete Spin-Dichte um bis zu 50% verringert (und dadurch auch die Helligkeit des MR-Bildes reduziert). Bei einer bevorzugten Konzentration von etwa 600 mg/ml liegen die beobachteten T1- und T2-Werte bei etwa 1 Sekunde. Bei der Verringerung der Konzentration von Silbernitrat nähern sich die T1- und T2-Werte denen von reinem Wasser. Diese beobachtete Wirkung bietet die Gelegenheit, eine Vielzahl an Markierungszusammensetzungen auf Silbernitrat-Basis (als CT-Mittel) bereitzustellen, um verschiedene Kontraststufen hinsichtlich menschlichen Gewebes unter MRI zu erzeugen.

[0050] Eine Lösung von Iohexol (einem nicht-ionischen Röntgenstrahl-CT-Darstellungsmittel) in einer Konzentration von bis etwa 600 mg/ml Iod verringert ebenfalls die beobachtete Spin-Dichte um bis zu 50%. Bei einer Konzentration von 150 mg Iod pro ml wässriger Lösung liegt der beobachtete T1-Wert bei 300–400 Millisekunden und der beobachtet T2-Wert bei 100–120 Millisekunden. Die Wirkung auf diese Parameter ist analog ähnlicher Wirkungen, die bei der Erhöhung der Zähigkeit wässriger Lösungen beobachtet werden. Im gesamten Bereich der Iohexol-Konzentrationen hat es sich herausgestellt, dass man die Spin-Dichte um 50 verändern kann, den T1-Wert von 4 Sekunden auf 0,15 Sekunden ändern kann und den T2-Wert von 4 Sekunden auf 0,04 Sekunden ändern kann. Dadurch kann auch Iohexol verwendet werden, eine Vielzahl an Markierungsverbindungen bereitzustellen, um verschiedene Kontraststufen für menschliches Gewebes unter MRI zu erzeugen.

[0051] Eine Lösung aus Iothalamatmeglumin (einem ionischen Röntgenstrahlen-CT-Darstellungsmittel) in einer Konzentration von bis zu etwa 600 mg/ml Iod verringert die beobachtete Spin-Dichte um einen Faktor, der bis zu 75 erreicht. Bei einer Konzentration

von 175 mg Ion pro ml wässriger Lösung liegt der beobachtete T1-Wert bei 1200–1500 Millisekunden und der beobachtete T2-Wert bei 300–350 Millisekunden. Die Lösung ist bei dieser Konzentration nicht zäh. Im gesamten Bereich der Iothalamatmeglumin-Konzentrationen hat es sich herausgestellt, dass man den Protonenspin um 75% verändern kann, den T1-Wert von 4 Sekunden auf 1 Sekunde ändern kann und den T2-Wert von 4 Sekunden auf 200 Millisekunden. Deshalb kann Iothalamatmeglumin verwendet werden, eine Vielzahl an Kennzeichnungsverbindungen herzustellen, um verschiedene Kontraste für menschliches Gewebes zu erzeugen.

[0052] Mit Einschränkungen können Lösungen verringerter Spin-dichte hergestellt werden, in denen T1 gleich T2 ist, und Lösungen eine Spin-Dichte aufweisen, in denen T1 größer als T2 ist. Die T1- und T2-Werte dieser geänderten Lösungen reichen von 1 Millisekunde bis 4 Sekunden, wobei die Spin-Dichten von 0 Mol (gar kein Wasser) bis 111 Mol Wasserstoff (reines Wasser) reichen. Die vorliegende Erfindung nennt eine Reihe von geeigneten Substanzen zur Verwendung für MRI-Aufnahmen mit Ortungsmarkierungen. Ein bevorzugtes, geeignetes MRI-Darstellungsmittel ist Gadopentetatdimelumin. Ein anderes mögliches MRI-Darstellungsmittel ist Gadoteridol. (Jede der oben genannten Substanzen ist vom FDA zur Verwendung als MRI-Darstellungsmittel zur Injektion zugelassen), Andere mögliche Mittel zur Verwendung als MRI-Darstellungsmittel umfassen Eisenchlorid ($FeCl_3$) und Kupfersulfat ($CUSO_4$) in Konzentrationen von 0,5 mM und 5 mM. Um eine vollständigere Liste von Kontrastmitteln und ihren Eigenschaften zu finden, siehe Kapitel 14 von Magnetic Resonance Imaging, 2. Ausgabe, herausgegeben von Stark and Bradley, 1992, dessen Inhalt hiermit durch Verweis eingeschlossen ist.

[0053] Eine Lösung aus Gadopentetatdimeglumine-DPTA (einem MR-Kontrastmittel, das injiziert werden kann) in einer Konzentration von bis zu etwa 0,5 mM (Millimol) wird als auf die beobachtete Spin-Dichte der Lösung nur schwach wirkend betrachtet. Bei einer Konzentration von 0,5 mM liegt der beobachtete T1-Wert bei 50 bis 100 Millisekunden und der beobachtete T2-Wert bei 8 bis 15 Millisekunden. Im gesamten Konzentrationsbereich können Spin-Dichten von 111 Mol Wasserstoff (Wasser) gemessen werden. T1 schwankt zwischen 50 Millisekunden und 4 Sekunden und T2 schwankt zwischen 8 Millisekunden und 4 Sekunden. Dies liegt im Einklang mit den berichteten Auswirkungen paramagnetischen Materials. Durch Veränderung der Markierungszusammensetzung aufgrund der Gadopentetatverbindung ist es möglich, eine Vielzahl verschiedener Kontrasten menschlichen Gewebes zu erstellen.

[0054] Die vier gerade erläuterten Lösungen basierten auf einem in Wasser gelösten Stoff. Um eine vielseitige Markierung bereitzustellen, werden zweiwertige Mischungen aus CT- und MR-Kontrastmitteln in Betracht gezogen. Es wurde beobachtet, das zweiwertige Kombinationen aus Gadopentetat-DPTA zusammen mit einem beliebigen anderen der ausgeführten chemischen Verbindungen einen synergetischen Effekt ausübt. Die Matrix der Möglichkeiten zum Verändern der Spin-Dichte, T1 und T2 durch Veränderung der Konzentration der MRI- und CT-Darstellungsmittel, verstärkt die Möglichkeit, Lösungen speziell auszurichten, um auf allen drei Arten von MR-Darstellungsparametern einen maximalen Kontrast zu erreichen. Beispielsweise erzeugt bei permanenten Markierungen Iothalamatmeglumin bei einer Konzentration von 175 mg/ml zusammen mit Gadopentetatmeglumin-DPTA von 0,5 mM eine Lösung mit den folgenden MR-Eigenschaften: eine Spin-Dichte, die 75–80 Mol Wasser entspricht, einen T1-Wert von 400–500 Millisekunden und einen T2-Wert von 150–200 Millisekunden. Eine Vielzahl anderer zweiwertiger Verbindungen ermöglicht, dass viele verschiedene Verhältnisse von Spin-Dichte, T1 und T2-Werten erstellt werden können.

[0055] Dadurch ist es möglich, wie diese Beispiele andeuten, eine Reihe von MR-Markierungen zu bilden, die eine beliebige Kombination aus Spin-Dichte, T1 und T2 aufweisen, die in ihrer Größenordnung kleiner sind als die von Wasser. Der optimale Wert dieser Parameter, die durch die Markierungsanwendung spezifiziert werden, schreiben die Zusammensetzung der Lösung vor.

[0056] Bei einer Markierung, die sowohl für MRI als auch für CT optimiert werden soll, müssen die Darstellungsmittel und ihre Konzentrationen so ausgewählt sein, dass die Lösung bzw. das Gehäuse von den Röntgenstrahlen anhand ihrer Strahlenundurchlässigkeit unterschieden werden können und gleichzeitig vom MRI anhand ihrer MRI-Parametereinstellung der Spin-Dichte, T1, und T2 unterschieden werden können. Wie bereits angemerkt ist es bekannt, dass wässrige Lösungen von Verbindungen, die auf Elementen mit hoher Z-Zahl beruhen, den nötigen Grad an Strahlenundurchlässigkeit für die CT-Darstellung aufweisen. Es ist ebenfalls bekannt, dass derartige Substanzen die Darstellungswirksamkeit der Verbindungen verringern können, die für die Verwendung als MRI-Kontrastmittel gewählt wurden, wie Gadopentetatdimetlumin-DPTA. Um die beiden Mittel in wirkungsvoller Weise zu kombinieren, müssen sie in unterschiedlichen Konzentrationen zusammengemischt und unter sowohl CT- als auch MRI-Abtastgeräten getestet werden, bis empirisch aus jeder der beiden eine Konzentration ermittelt worden ist, die eine Markierung bereitstellt, die unter beiden Aufnahmeverfahren annehmbare Bilder liefert.

[0057] Als Ergebnis einer solchen Testreihe haben die Anmelder zwei bevorzugte zweiwertige Mischungen identifiziert, die diese Bedingungen erfüllen, wenn sie in dauerhaften Markierungen verwendet werden; diese sind Iothalamatmeglumin (175 mg Iod/ml) zusammen mit Gadopentetatdimelumin-DPTA (0.5 mM) und Silbernitrat (350 mg/ml) zusammen mit Gadopentetatdimeglumin-DPTA (0,5

mM). Im Fall der befristeten Markierung werden die Konzentrationen der CT-Darstellungsmittel auf 165 mg Iod pro ml wässriger Lösung Iothalamatmeglumin bzw. 200 mg/ml Silbernitrat verringert.

[0058] Alternativ können die wässrigen Lösungen, die als Träger für die Darstellungsmittel fungieren, auch die Eigenschaften eines Gels aufweisen. Die Darstellungsmittel könnten als Mischungen aus drei oder mehr Verbindungen vorliegen, die ausgewählt werden, um bestimmte Darstellungseigenschaften zu optimieren.

[0059] Weiterhin kann eine flachere, eher scheibenförmige Markierung als die in den Figuren dargestellte verwendet werden. Die Vergrößerung der größten Strecke des Röntgen-Querstrahls verstärkt die Helligkeit des Bilds bei CT. Sie ermöglicht ebenfalls, CT-Scans dickerer Abschnitte aufzunehmen, in denen das Bild der Markierung nicht im entsprechenden Pixel verloren geht. Dies ist besonders nützlich bei Traumafällen, wenn nicht genügend Zeit für verfeinerte Methoden zur Verfügung steht.

[0060] In einer anderen Variante kann sich eine der Aufnahmeverfahren auf die oben erläuterten Darstellungsmittel stützen und die Lokalisierung der Markierungen kann auf einem zweiten Aufnahmeverfahren beruhen. Beispielsweise kann eine Markierung mit einem ersten Verfahren (z. B. MRI) unter Verwendung eines bereits erläuterten Darstellungsmittels aufgenommen werden, und dann die Markierung im Bildraum, der von einem zweiten Darstellungsverfahren (z. B. CT) erstellt wird, lokalisiert werden, indem die Markierung im physischen Raum der zweiten Darstellungsmaschine geortet wird. Beispielsweise können Roboterarme, wie die in der US-Patentschrift Nr. 5.142.930 (deren Inhalt hiermit durch Verweis eingeschlossen ist) oder der US-Patentschrift Nr. 4.991,579 zu diesem Zweck verwendet werden, da im Verlauf des Abtastens die Adressen jeden Punkts im Bildraum für die Aufnahmemaschine allgemein definiert wird und deshalb auch für einen beliebigen Arm (wie einem, der im 930 Patent offenbart ist) oder ein anderes Gerät, dessen Position hinsichtlich der Maschine klar definiert ist. Dann kann man die entsprechenden Punkte im Bildraum benennen, die die Position der Markierung umfassen, selbst wenn sie nicht direkt in dieser Darstellungstechnik darstellbar sind.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Markierung als Bezugspunkt, bestehend aus:
einem Bildanzeiger (**10**) mit einem nichtmetallischen Gehäuse (**12**) aus biokompatiblem Material, wobei das Gehäuse (**12**) einen Hohlraum (**14**) aufweist, der eine Mischung eines Mittels enthält, und die Mischung zwei Medien aufweist, welche jeweils Bildmaterialien für gegenseitig unterschiedliche Bildmodalitäten darstellen und wobei die diesbezüglichen Flächenschwerpunkte der diesbezüglichen Bildmaterialien im wesentlichen übereinstimmen.

2. Vorrichtung zur Markierung als Bezugspunkt, bestehend aus:
einem Bildanzeiger (**10**) mit einem nichtmetallischen Gehäuse (**12**) aus biokompatiblem Material, und dotiert mit einem ersten Medium, wobei das Gehäuse (**12**) einen Hohlraum (**14**) aufweist, der ein zweites Mittel aufweist, wobei beide Mittel jeweils Bildmaterialien für gegenseitig unterschiedliche Bildmodalitäten darstellen und wobei die diesbezüglichen Flächenschwerpunkte der entsprechenden Bildmaterialien im wesentlichen übereinstimmen.

3. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur Stützung des Bildanzeigers (**10**) einen Sockel (**30**) aufweist, welcher mit Mitteln zur Anpassung der Befestigung des Sockels (**30**) an ein Gewebe versehen ist.
einen Verbinder zur abnehmbaren Sicherung des Bildanzeigers (**10**) von dem Sockel (**30**), und
Mittel zur Abdichtung des Hohlraums (**1** 4) des Bildanzeigers (**10**) gegen Leckage des in dem Hohlraum (**14**) enthaltenen Bildmaterials.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Mittel zur Abdichtung (**24**) des Hohlraumes (**14**) ein Deckel (**16**) ist, der mit dem Gehäuse des Bildanzeigers (**10**) sicher verbunden ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Deckel (**16**) einen herausragenden Vorsprung (**20**) aufweist und der Sockel (**30**) schließt eine entsprechende Fassung (**36**, **38**) ein, welche so dimensioniert ist, dass der Vorsprung (**20**) des Deckels (**16**) mit der Fassung (**36**, **38**) zusammenpaßt, wodurch eine Verkettung zwischen dem Deckel (**16**) und dem Sockel (**30**) erfolgt.

6. Vorrichtung nach den Ansprüchen 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Dichtungsmittel (**24**) mit mehreren lang gestreckten Armen (**18**) zur lesbaren Befestigung mit dem Sockel (**20**) versehen sind.

7. Vorrichtung nach Anspruch 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Sockel (**30**) mit Gewinde (**32**) zur leichten Befestigung mit dem Gewebe aufweist.

8. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Sockel (**30**) mit Schlitzen (**34**) versehen ist, wobei die langgestreckten Arme (**18**) der Dichtungsrnittel (**24**) in Form von vorspringenden Teilen (**22**) enden, die mit den Schlitzen im Sockel zur Befestigung zusammenwirken.

9. Vorrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Ge-

häuse des Anzeigers eine zylindrische Form aufweist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Gehäuse des Anzeigers aus einem Polymer besteht.

11. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Gehäuse des Anzeigers mit einem ersten Mittel in einer Menge gestrichen ist, die wirksam ist, um ihn in einer computertomographischen Abtastung sichtbar zu machen.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das erste Mittel eine röntgenstrahlenundurchlässige Substanz aus Stoffen ist, welche ein hohes Atomgewicht aufweisen.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die, Stoffe aus der Gruppe der Elemente ausgewählt sind, weiche Barium, Titan, Silber, Gold und Platin enthält.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Element als Satz aufbereitet ist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz Konzentration bis zu etwa 400 mg/ml vorliegt.

16. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekenzeichnet, dass der Hohlraum einen ersten Stoff einer Mischung mit hohem Atomgewicht enthält.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung aus einer Gruppe von Elementen ausgewählt ist, die aus Barium, Jod, Titan, Gold, Tantal, Silber, Platin und Eisen besteht.

18. Vorrichtung nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Elements, welches in dem ersten Stoff vorgesehen ist, in einer Menge vorhanden ist, welche das durch den Stoff aufgeführte Volumen für Röntgenstrahlen undurchlässig macht (Röntgenkontrastmittel).

19. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Stoff (a) Iohexol oder (b) Silbennitrat oder (c) Iothalamat oder Meglumine ist.

20. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Silbenitrats etwa 350 mg/ml beträgt.

21. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Silbernitrats etwa 200 mg/ml beträgt, und wobei der Hohlraum einen zweiten Stoff enthält, welcher Gadopentetat Dimiglumin-DPTA in einer Konzentration von 0,5 mM aufweist.

22. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Iothalamat als Iothalamat Meglumin vorgesehen ist.

23. Vorrichtung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Iothalamats Meglumin beträgt etwa 175 mg an Iodin/ml und wobei der Hohlraum einen zweiten Stoff enthält, der Gadopentetat Dimiglumin-DPDA in einer Konzentration von etwa 0,5 mM vorliegt.

24. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Iothalamat Meglumin etwa 165 mg von Iodine/ml beträgt.

25. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass der zweite Stoff bei Magnetkernresonanz sichtbar ist.

26. Vorrichtung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, das der Stoff Gadopentetat Dimeglumin-DPTA enthält.

27. Vorrichtung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass das Gadopentetat-Dimeglumin-DPTA in einer Konzentration von 0,5 mM vorgesehen ist.

28. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der erste und zweite Stoff flüssig und mischbar ist, um innerhalb des Hohlraums (**14**) eine Mischung zu bilden, wobei der erste Stoff röntgenstrahlenundurchlässig und der zweite Stoff unter Magnetkernresonanz sichtbar ist.

29. Vorrichtung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Stoff aus Silbernitrat und der zweite aus Gadopentetat-Dimeglumin-DPTA besteht.

30. Vorrichtung nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Silbernitrats etwa 350 rng/ml beträgt und die Konzentration des Gadopentetate Dimeglumin-DPTA etwa 0,5 mM beträgt.

31. Vorrichtung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Stoff aus Isothalamat Meglumin und der zweite Stoff aus Gadopentetat Dimeglumin-DPTA besteht.

32. Vorrichtung nach Anspruch 3 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Isothalamat Meglumin etwa 175 mg bezogen auf Iodin/ml beträgt und die Konzentration des Gadopentetat Dimeglumin-DPTA etwa 0,5 mM beträgt.

33. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Anzeiger so groß ausgebildet ist dass eine Langzeitimplantation der Anzeigevorrichtung in einen Patienten durchführbar ist, ohne eine Störung des Gewebes während des Zeitraumes während dem die Anzeigevorrichtung implantiert ist befürchten zu müssen.

34. Vorrichtung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Anzeiger einen Sockel aufweist, der im Benutzungszustand mit dem Gewebe gesichert ist, wobei mindestens ein Bildanzeiger (**10**) vorgesehen ist, der mit dem Sockel losbar befestigt ist.

35. Vorrichtung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass eine Vielzahl Anzeiger vorgesehen ist, wobei jeder Anzeiger optimiert ist, um bei einer Markierungsmodalität eine Markierung aufzuweisen.

36. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Bildanzeiger (**10**) ein Radioaktives Isotop enthält.

37. Verfahren zum Einsatz eines Vergleichsanzeigers aus einem nichtmetallischen Gehäuse und biokompatiblem Material, welcher unter verschiedenen Anregungen Markierungen aussendet, nämlich Anregungen aus einer Computer-Röntgenstrahlen-Tomographie, einschließlich Kernmagnetresonanzern, wobei der Anzeiger einen einzigen Hohlraum, zur Aufnahme von Bildmaterial aufweist, mit folgenden Schritten:
Zugabe eines ersten Stoffes an den Anzeiger, der auf Röntgenstrahlen-Computertomographie anspricht, und Zugabe eines zweiten Stoffes in den Hohlraum des Anzeigers, der auf Kernmagnetresonanzen anspricht,
wobei die Zentren der Bereiche des Anzeigers, die durch jeden Anregungsstoff definiert sind, koinzident sind, wodurch die genaue Registrierung der durch jede Anregungsmodalität erhaltene Anregung ermöglicht wird.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

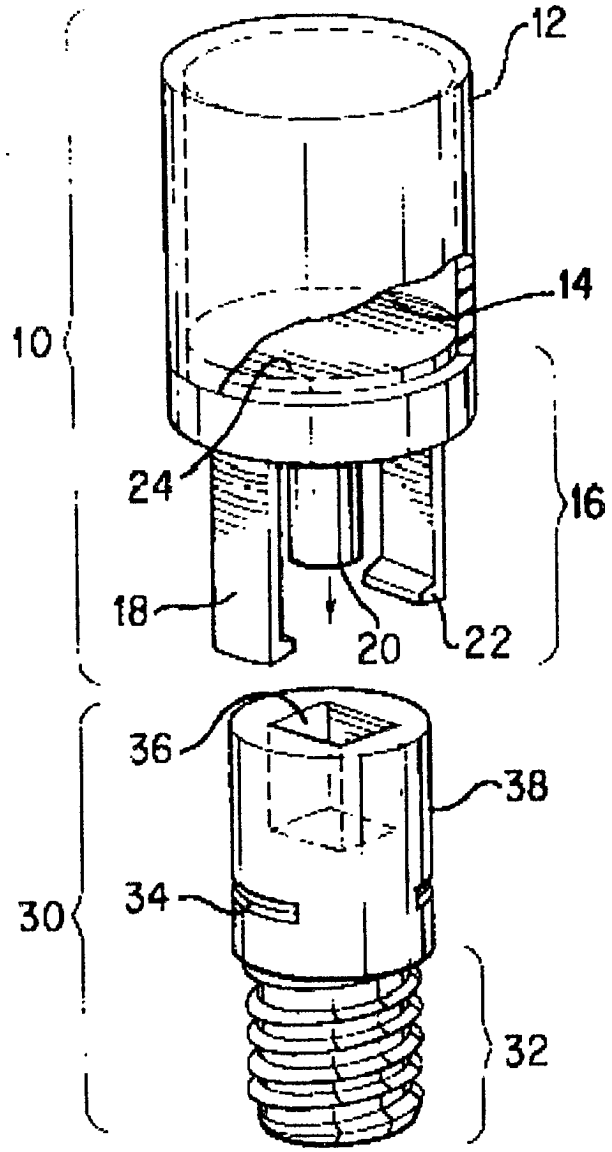


FIG. 1A

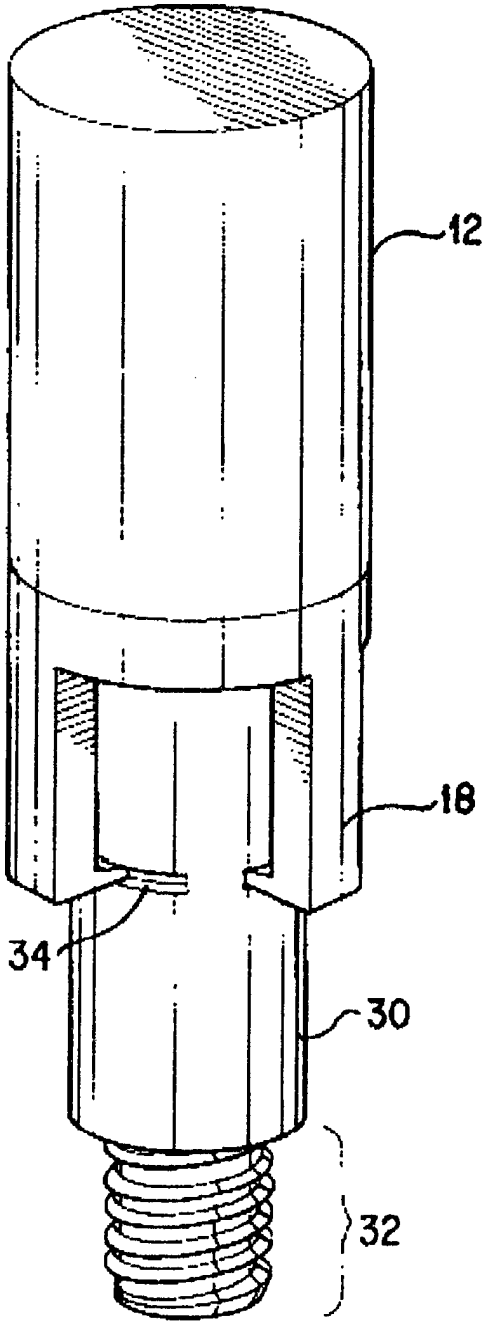


FIG. 1B

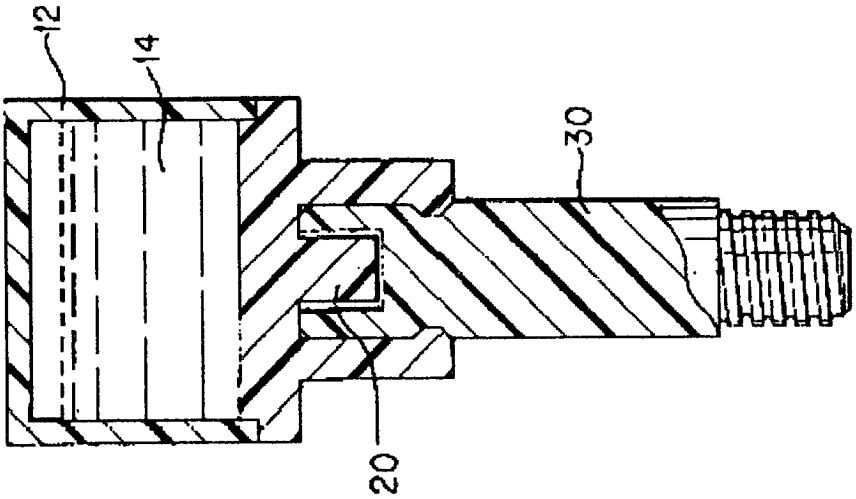


FIG. 2B

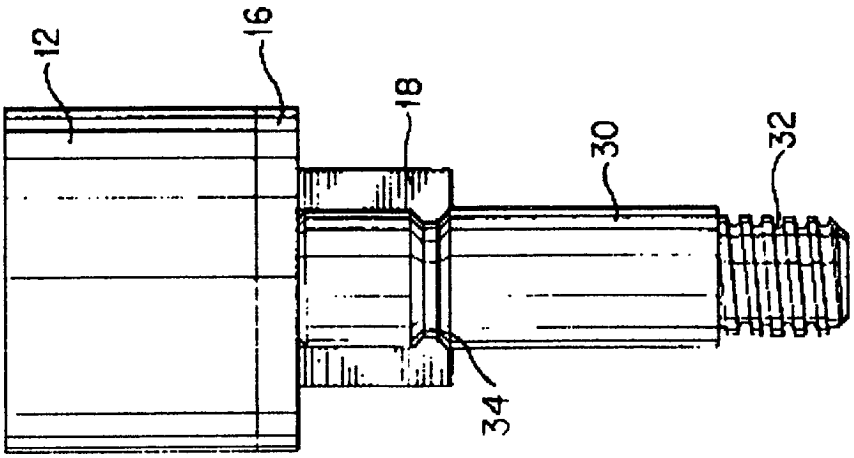


FIG. 2A

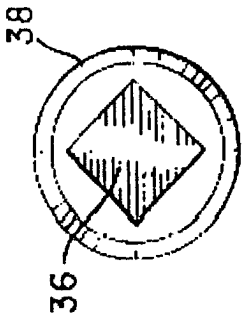


FIG. 3B

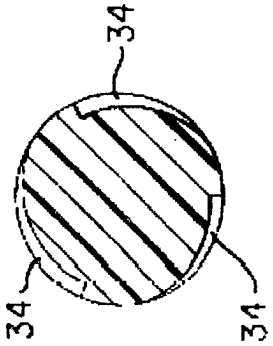


FIG. 3C

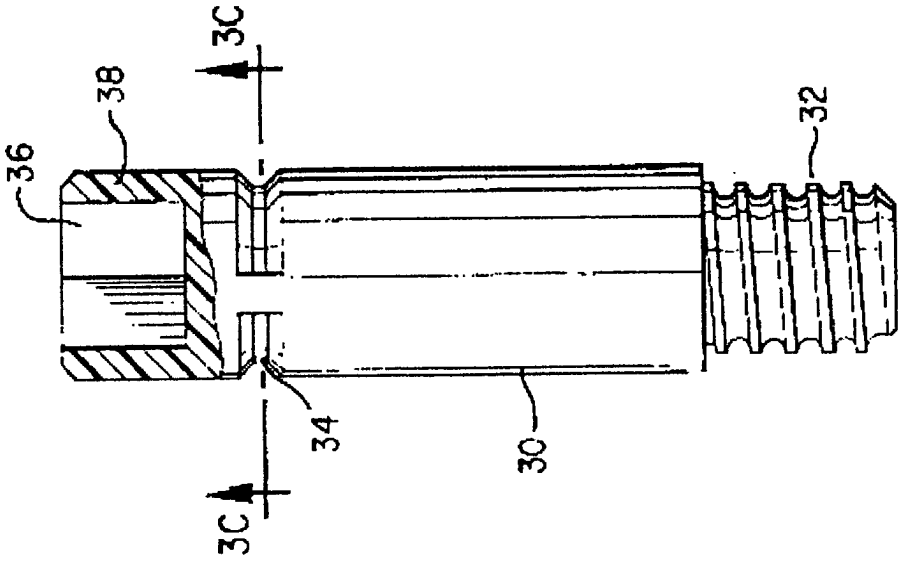


FIG. 3A

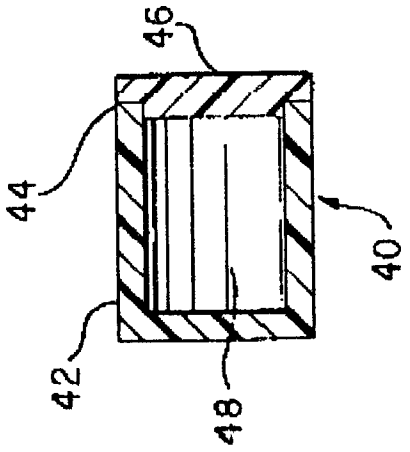


FIG. 5

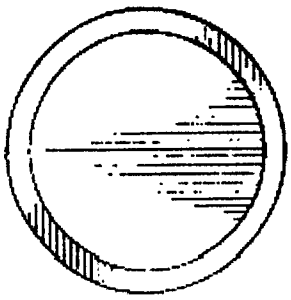


FIG. 4B

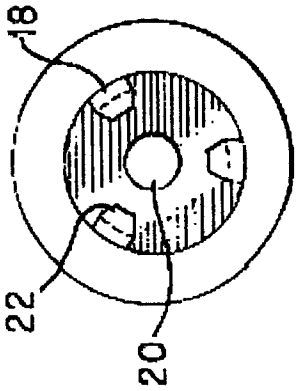


FIG. 4C

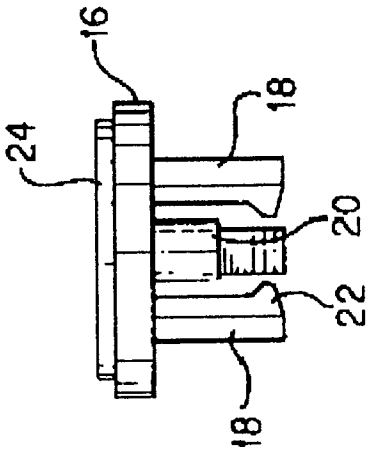


FIG. 4A