



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 31 973 T2** 2007.09.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 181 570 B1**

(51) Int Cl.⁸: **G01R 33/28** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 31 973.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/01963**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 935 306.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/072032**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.05.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **30.11.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.02.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **22.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.09.2007**

(30) Unionspriorität:

9911937	21.05.1999	GB
0007869	31.03.2000	GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

GE Healthcare AS, Oslo, NO

(72) Erfinder:

**BRILEY-SABO, Karen, Woodcliff Lake, NJ 07677,
US; BJORNERUD, Atle, 0765 Oslo, NO; NANZ,
Daniel, 8006 Zurich, CH; WEISHAUPT, Dominik,
8006 Zurich, CH**

(74) Vertreter:

**Hammonds Rechtsanwälte Patentanwälte, 80539
München**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR BILDERZEUGUNG DURCH MAGNETISCHE RESONANZ**

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

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf Verbesserungen in und in Bezug auf Magnetresonanzbildgebung (MRI), insbesondere auf die Erzeugung von Magnetresonanzbildern invasiver Vorrichtungen, z. B. während chirurgischer Prozeduren.

[0002] Während chirurgischer und therapeutischer Prozeduren ist es für den Arzt oft erwünscht fähig zu sein, invasive Vorrichtungen, die in den Körper eingeführt sind (z.B. Katheter, Führungsdrähte, Biopsienadeln etc.) zu lokalisieren oder zu führen, wenn diese nicht für das bloße Auge direkt sichtbar sind.

[0003] Aufgrund der verringerten Invasivität von chirurgischen Prozeduren haben MRI-geführte interventionelle Prozeduren eine steigende Bedeutung in den letzten Jahren erlangt. Derartige MRI-geführte Prozeduren können eingeteilt werden in zwei Kategorien: intraoperative Prozeduren, die Chirurgie mit MRI und interventionelle Prozeduren zum Führen, Überwachen und Steuern der Therapie integrieren.

[0004] Intraoperative Prozeduren erfordern allgemein einen offenen Magnet-MR-Bildgeber, und sind erwünscht, da die MRI verwendet werden kann, um die Anatomie zu definieren und eine Gewebefunktion zu überwachen, wenn sie sich während der Chirurgie ändert. Durch Überwachen der Anatomie und der Funktion auf diese Weise kann der klinische Gewinn für den Patienten verbessert werden, da Komplikationen verringert werden können durch Verringern des Grads der Invasivität der Chirurgie.

[0005] Interventionelle Prozeduren erfordern allgemein nur begrenzten Zugang zum Patienten und daher können herkömmliche geschlossene Magnet-MR-Bildgeber verwendet werden. Die hohe räumliche und zeitliche Auflösung, die in MRI verfügbar ist, ermöglicht eine genaue „nahezu Echtzeit“-Führung von Vorrichtungen, wie Katheter, Führungsdrähte, Biopsienadeln etc.

[0006] Der Erfolg einer MRI-geführten interventionellen oder intraoperativen Prozedur hängt allgemein von der Fähigkeit der MRI-Technik ab, ausreichend genaue Sichtbarmachung der Instrumente und der Vorrichtungen, die in den Körper des Patienten eingeführt sind, bereitzustellen. Gegenwärtig wurden entweder aktive oder passive Sichtbarmachungstechniken verwendet zum Überwachen und Sichtbarmachen derartiger Instrumente und Vorrichtungen (hier allgemein bezeichnet als „invasive Vorrichtungen“).

[0007] In der aktiven Sichtbarmachung ist die invasive Vorrichtung mit einer kleinen Signalempfangsantenne versehen (z. B. auf der Spitze der Vorrichtung). Das Magnetresonanzsignal von Wasserprotonen in

der Nachbarschaft der Antenne wird von der Antenne detektiert und in das MR-Bild, das durch den MR-Bildgeber erzeugt wird, eingebaut. Das Ergebnis ist eine „Straßenkarte“, die die Bewegung der Antenne (und daher der Vorrichtung) innerhalb des Patienten zeigt. Es gibt jedoch zwei Probleme, die mit der aktiven Sichtbarmachung verbunden sind. Zuerst kann Wärme, die innerhalb der Antenne erzeugt wird, groß sein, falls große Magnetfeldgradienten oder ein schnelles Gradientenumschalten in der MRI-Prozedur verwendet werden. Zweitens kann, da das Signal von der Vorrichtung über dem ursprünglichen MR-Bild überlagert ist, eine beliebige Gewebebewegung zu einem Verlust in der Genauigkeit der räumlichen Information in Bezug auf die Vorrichtungsposition führen.

[0008] Der Begriff „passive Sichtbarmachung“ wird verwendet, um den Fall zu beschreiben, bei dem eine Sichtbarmachung der Vorrichtung auf einer Differenz in der magnetischen Suszeptibilität zwischen dem Material, aus dem die Vorrichtung erzeugt ist, und dem umgebenden biologischen Gewebe oder Fluid beruht. Um diese Suszeptibilitätsdifferenz zu vergrößern, war es üblich, die Vorrichtung mit einem magnetischen (d.h. paramagnetischen, ferrimagnetischen, ferromagnetischen oder superparamagnetischen) Material zu markieren, wie z.B. Dysprosiumoxid (Dy_2O_3).

[0009] Um eine übermäßige Markierungen zu vermeiden, die zu Unschärfeartefakten in den MR-Bildern führen, war es üblich, kleine Bänder oder Ringe von Dy_2O_3 oder eines Materials, das z. B. 10% g/g Dy_2O_3 enthält, einzubauen. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass derartige Dy_2O_3 -markierte Vorrichtungen genau in „nahezu Echtzeit“-Bildgebungsprozeduren sichtbar gemacht werden können, ohne signifikante Bildartefakte (wie z.B. Unschärfe oder Verzerrung) zu verursachen, solange die Vorrichtung parallel zum primären Magnetfeld des MR-Bildgebers ist. Wo die Vorrichtung jedoch senkrecht zum primären Feld ist, treten Unschärfe- und Verzerrungsartefakte auf, die zu einer Überbewertung der Vorrichtungsgröße und zu einer Abnahme in der räumlichen Auflösung führen.

[0010] US 5 609 153 A beschreibt eine passive Sichtbarmachungstechnik, bei der ein kontrastverstärkendes, z.B. ein physiologisches Lösungs-, Fluid durch einen getrennten vorpolarisierenden Hochfeldmagneten geleitet wird. Das vorpolarisierte kontrastverstärkende Fluid wird in das Subjekt über den Katheter eingeführt. Der vorpolarisierende Magnet fügt eine zusätzliche teure Komponente dem MRI-Apparat hinzu.

[0011] Biopsie-Nadeln werden gegenwärtig überwacht unter Verwenden einer passiven Sichtbarmachung; jedoch erzeugen die gegenwärtig verwendete

ten Nadeln schwere Bildartefakte, die die beobachtete Größe und Position der Nadeln verzerren. Um dies zu kompensieren, wurden zwei Techniken entwickelt. Zuerst ein Laserführungssystem, das verwendet werden kann, um die Nadel zum Zielgewebe zu führen; jedoch ist es unter Verwenden dieser Technik immer noch schwierig, die Nadeltiefe innerhalb des Gewebes zu bestimmen. Demgemäß wurden Nadeln erzeugt, die eine kleine innere Bohrung an der Nadelspitze besitzen. Diese wird mit einer Gadolinium-Chelatlösung gefüllt (z.B. einer Lösung aus Gd-DTPA, Gd-DTPA-Bismethylamid oder Gd-HP-DO3A), was eine Sichtbarmachung der Nadelspitze im MR-Bild ermöglicht. Jedoch verteilen sich die verwendeten Gadolinium-Chelate schnell in den extravaskulären Raum und sogar mit einzelnen oder mehrfachen Injektionen der Gadoliniumchelatlösung wird nur eine zeitweilige Unterstützung der passiven Sichtbarmachung der Nadelspitze erreicht.

[0012] Die vorliegende Erfindung ist gerichtet auf das Vereinfachen der passiven Sichtbarmachung invasiver Vorrichtungen und beruht stattdessen auf Einführen eines chemischen Bloodpool-MR-Mittels in die Vaskulatur, d.h. eines MR-Kontrastmittels, das sich nicht im extravaskulären Raum verteilt, sondern stattdessen im wesentlichen im intravaskulären Raum während des Zeitverlaufs der Sichtbarmachungsprozedur bleibt. Der Effekt des Kontrastmittels ist es, die Relaxationseigenschaften des Blutes (d.h. um T_1 und/oder T_2^* für das Blut) relativ zu jenen der invasiven Vorrichtung zu verstärken. So können unter Verwenden der Erfindung die invasiven Vorrichtungen, die traditionell in einer intraoperativen und interventionellen MRI genutzt werden, verwendet werden.

[0013] So stellt von einem Aspekt aus gesehen die Erfindung ein Verfahren zum Vereinfachen der passiven Sichtbarmachung einer invasiven Vorrichtung in der Vaskulatur eines menschlichen oder nicht-menschlichen Körpers oder in vaskularisiertem Gewebe in dem Körper bereit, durch Erzeugen eines MR-Bildes mindestens eines Teils des Körpers, der die Vorrichtung enthält und der ein chemisches Bloodpool-Kontrastmittel enthält, wobei das Bloodpool-Kontrastmittel derart ausgewählt wurde, dass es in dem intravaskulären Raum während des Zeitverlaufs der Sichtbarmachungsprozedur bleibt.

[0014] Mit einem chemischen Bloodpool-MR-Kontrastmittel ist gemeint ein magnetisches (z.B. paramagnetisches, ferromagnetisches, ferrimagnetisches oder superparamagnetisches) Material, dass zum Verringern der T_1 und/oder T_2^* von Wasserprotonen fähig ist, und das, falls es in den vaskulären Raum verabreicht wird, nicht beträchtlich in das Interstitium ausläuft während des Zeitverlaufs der interventionellen oder intraoperativen Prozedur, d. h. es ist im wesentlichen auf den vaskulären Raum be-

schränkt, bis es ausgeschieden oder metabolisiert wird. Beispiele derartiger Bloodpool-Mittel umfassen polymere Chelate (z.B.

[0015] Kaskadenpolymere oder Dendrimere, die metallierte Chelatgruppen tragen) und Teilchen, insbesondere Eisenoxide und Liposome. Allgemein sollte das Mittel eine Bluthalbwertszeit von mindestens 5 min besitzen, bevorzugt mindestens 30 min. Im Gegensatz dazu sind die ersten parenteralen MR-Kontrastmittel Gd-DTPA (Magnevit® von Schering) Gd-DTPA-bismethylamid (Omniscan® von Nycomed Amersham) und Gd-HP-DO3A (ProHance®) alle extrazelluläre fluide MR-Mittel; sie sind alle wasserlösliche Monochelate, die nach der Verabreichung in die Vaskulatur schnell in das Interstitium als Extravasat austreten.

[0016] Chemische Bloodpool-Mittel von besonderer Verwendung im Verfahren dieser Erfindung umfassen Niedrigmolekulargewichts-Chelate, die an Blutproteine binden, z.B. Blutproteine, wie Albumin, z.B. DTPA oder DOTA, die mit Proteinbindungsgruppen derivatisiert sind, z.B. lipophile Seitenketten, wie aromatische Einheiten, z.B. eine oder mehrere Phenylringssysteme. Ein derartiges Beispiel ist MS-325/Angiomark von EPIX.

[0017] Geeignete, auf Polymer basierende Kontrastmittel zur Verwendung im Verfahren der vorliegenden Erfindung können auf Kohlenhydrat oder Protein basieren, z.B. CMD-DTPA-Gd von Guerbet (Carboxymethyldextran-Gd-DTPA-Konjugate), GdDTPA-Polylysinkonjugate oder Kaskaden- oder Dendrimerpolymere, z.B. Gadomer 17 der Schering AG oder ähnliche Kaskadenpolymere, wie beschrieben in US-A-5874061 (von Schering AG).

[0018] Geeignetes auf Eisenoxid (oder dotiertes Eisenoxid) basierende Kontrastmittel zur Verwendung im Verfahren der vorliegenden Erfindung sind im Fachgebiet unter dem Namen SPIO (superparamagnetische Eisenoxide) oder USPIO (ultrakleine superparamagnetische Eisenoxide) bekannt. Beispiele umfassen Kohlenhydratstabilisierte Eisenoxidteilchen, z.B. Dextran-stabilisierte Teilchen, wie Combix von Advanced Magnetix und NC 100150 (Clariscan, Nycomed Amersham).

[0019] Insbesondere ist das magnetische Eisenoxidkontrastmittel bevorzugt ein in Wasser dispergierbares Material, das magnetische Eisenoxidpartikel umfasst, die auf ihren Oberflächen (z.B. als eine Beschichtung) ein gegebenenfalls modifiziertes Kohlenhydrat oder Polysaccharid oder Derivat davon besitzen, z.B. eine Glucoseeinheit, die ein gegebenenfalls modifiziertes Polysaccharid oder Derivat davon enthalten, bevorzugt ein gegebenenfalls modifiziertes Dextran oder eine Stärke oder ein Derivat davon, z.B. eine gespaltene (z.B. oxidativ gespaltene) Stärke

oder carboxyliertes Dextran. Derartige Eisenoxidkomplexe umfassen bevorzugt auch ein weiteres Material (z.B. Beschichtungsmaterial), speziell eines, das die Opsonisierung inhibiert, z.B. ein hydrophiles Polymer, bevorzugt ein funktionalisiertes Polyalkylenoxid, mehr bevorzugt ein funktionalisiertes Polyethylenglykol (PEG), insbesondere Methoxy-PEG-Phosphat (MPP).

[0020] Die Eisenoxidkomplexe besitzen bevorzugt einen Kern- (d.h. Eisenoxidteilchen-)durchmesser (Modusdurchmesser) von 1 bis 15 nm, bevorzugter 2 bis 10 nm, speziell 3 bis 7 nm, einen Gesamtdurchmesser (Modusteilchengröße) von 1 bis 100 nm, bevorzugter 5 bis 50 nm, speziell bevorzugt 10 bis 25 nm, ein r_2/r_1 -Verhältnis bei 0,47 T und 40°C von weniger als 3, bevorzugt weniger als 2,3, noch bevorzugter weniger als 2,0, speziell bevorzugt weniger als 1,8. Die Sättigungsmagnetisierung (M_{sat}) bei 1 T beträgt bevorzugt 100 emu/gFe, bevorzugter 30-90 emu/gFe.

[0021] Andere auf Teilchen basierende Systeme der Verwendung im Verfahren der vorliegenden Erfindung umfassen liposomale oder auf einer Emulsion basierende Mittel.

[0022] Außerdem kann die Verbindung 7228 von Advanced Magnetix im Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet werden, wie auch die Materialien, die beschrieben sind in WO 91/12025, WO 90/01899, WO 88/00060, WO 91/12526 und WO 95/05669, alle für Advanced Magnetix, und jene, die beschrieben sind in WO 92/11037 und WO 90/01295.

[0023] Die Verwendung von chemischen Bloodpool-Kontrastmitteln, die im vaskulären Raum während der MRI-geführten Prozedur bleiben, ermöglicht ein umfassendes Überwachen der invasiven Vorrichtung während der Prozedur. Das Verfahren der Erfindung, eine „induzierte passive Sichtbarmachungs“-Technik, ermöglicht nicht nur die Sichtbarmachung von statischen Vorrichtungen, wie Stents, sondern können auch verwendet werden, um die Anordnung von Vorrichtungen zu führen, z.B. sie kann verwendet werden in einer Ablatio-Therapie, um Gefäße zu markieren und/oder bei der Anordnung der Ablationsvorrichtung zu unterstützen.

[0024] Gegenwärtig sind drei Typen von Ablationsprozeduren klinisch in Gebrauch: interstitielle Laser-induzierte Thermotherapie (LITT); fokussierter Ultraschall und rf-Ablation.

[0025] LITT wird verwendet für die Zerstörung von lokalen Tumoren in festen Organen – Laserlicht wird an den Tumor durch optische Fasern geliefert, und die Tumorerstörung erfolgt durch direktes Heizen durch das Laserlicht. Die optische Faser wird in die MRI-geführten Prozeduren eingeführt unter Verwen-

den eines MRI-geführten Katheters; induzierte passive Sichtbarmachung gemäß der Erfindung wird eine genaue Sichtbarmachung des Katheters ermöglichen und eine korrekte Anordnung der Spitze der optischen Faser sicherstellen.

[0026] Während einer MRI-geführten, fokussierten Ultraschall-Ablatio-Therapie wird ein Ultraschall-Transducer hydraulisch über den Patienten bewegt, und die Tiefe und Position des Ultraschallfokus werden bestimmt durch laseroptische Fasern, die auf einem Ziel von einem MR-Bild eingestellt sind. Eine induzierte passive Sichtbarmachung gemäß der Erfindung wird unterstützen durch Vergrößern der Genauigkeit der Fokuspositionierung, da die Technik die Überwachung aller Hauptgefäße, die den Tumor umgeben, wie auch von Tumor selbst über die ganze Prozedur ermöglichen.

[0027] In der rf-Ablatio-Therapie wird eine Radiofrequenzelektrode im Gewebe angeordnet, in die zuvor Salz injiziert worden ist. Das Gewebe um die Elektrode wird dann erwärmt durch Anwenden von 1500-1600 mA auf die Elektrode. Die Technik ist relativ unspezifisch, da die Behandlungsregionen in der Form variieren und abhängig von der lokalen Salzkonzentration sind; eine induzierte passive Sichtbarmachung gemäß der Erfindung wird die Spezifität vergrößern durch Ermöglichen einer genaueren Anordnung der Elektrode und einer genaueren Bestimmung der Salzkonzentration. Wieder können sowohl der Tumor als auch die umgebenden Gefäße über die ganze Prozedur überwacht werden.

[0028] Während aller intraoperativen und interventionellen Prozeduren vergrößern Komplikationen aufgrund von Ausbluten die Risiken, die mit den Prozeduren verbunden sind. Eine induzierte passive Sichtbarmachung gemäß der Erfindung ermöglicht jedoch eine genaue Überwachung und Einschätzung des Ausblutens während der Prozedur. Da das chemische Bloodpool-MR-Kontrastmittel im Blut während der Prozedur bleibt, kann jeglicher Schaden an Blutgefäßen, der Veränderungen in der Gefäßpermeabilität verursacht, beobachtet werden.

[0029] Die invasiven Vorrichtungen, die gemäß der Erfindung überwacht werden können, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Katheter, Ballone, optische Fasern, Führungsdrähte, Nadeln (z.B. Biopsienadeln), Elektroden, Elektrodendrähte, Implantate, Stents und Stentgraphs. Allgemein werden diese Vorrichtungen diamagnetisch sein und große T_1 -Werte zeigen. Falls erwünscht, können die Vorrichtungen mit einem magnetischen Suszeptivitätsmittel markiert werden, z.B. Bändern oder Streifen, die Dysprosiumoxid enthalten – jedoch ist ein derartiges Markieren nicht nötig und wird erwünschterweise vermieden. Wie in allen MRI-geführten Prozeduren sind jedoch die verwendeten Vorrichtungen bevorzugt nicht

im wesentlichen ferromagnetisch oder ferrimagnetisch, da dies Bilddefekte verursachen wird und ein Gradientenumschalten eine unerwünschte Bewegung der Vorrichtungen verursachen kann.

[0030] Die MRI-Bildgebungsprozedur, die im Verfahren der Erfindung verwendet wird, kann z.B. eine beliebige herkömmliche MRI-Prozedur sein, z.B. T_1 oder T_2^* -gewichtete Spinecho- oder Gradientenechosequenzen. Jedoch sind schnelle Bildgebungsprozeduren, wie ein Gradientenecho und Echoplanarbildgebungsprozeduren bevorzugt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens der Erfindung beinhaltet die Bildgebungsprozedur die Verabreichung eines Eisenoxid-Bloodpool-MR-Kontrastmittels, Gradientenechobildgebung unter Verwenden kleiner Flip-Winkel (z.B. 10 bis 45°) und kurze Echozeiten (z.B. 0,5 bis 5 ms) und unter Verwenden größerer Flip-Winkel (z.B. 55 bis 75°) und längerer Echozeiten (z.B. 6-20 ms). In den größeren Flip-Winkel/längerer Echozeit-Bildern wird das Signal vom Kontrastmittel enthaltenden Blut vermindert und unter Verwenden beider Bilder kann die Sichtbarmachung der invasiven Vorrichtung vereinfacht werden (speziell, wo die Vorrichtung eine Gadoliniumchelatlösung als einen Marker enthält).

[0031] Von einem anderen Aspekt aus gesehen stellt die Erfindung ein Verfahren zum Vereinfachen der passiven Sichtbarmachung einer invasiven Vorrichtung in der Vaskulatur eines menschlichen oder nicht-menschlichen Körpers oder in vaskularisiertem Gewebe in dem Körper bereit durch Erzeugen eines MR-Bildes mindestens eines Teils des Körpers, der die Vorrichtung enthält, und der ein chemisches Bloodpool-Kontrastmittel enthält, wobei das Bloodpool-Kontrastmittel ausgewählt worden ist, um so in dem intravaskulären Raum während des Zeitverlaufs der Sichtbarmachungsprozedur zu bleiben, damit die Differenz in T_1 und/oder T_2 und/oder T_2^* zwischen dem Blut und der Vorrichtung, die ein paramagnetisches oder diamagnetisches Material enthält, genutzt werden kann, um einen Bildkontrast zwischen Blut und der Vorrichtung zu erzeugen.

[0032] Mit es enthalten ist gemeint, dass die Vorrichtung das paramagnetische oder diagnostische Material enthalten kann, wenn sie eingeführt ist, oder dass das Material in der Vorrichtung angeordnet werden kann nach deren Einführung.

[0033] So kann das Verfahren das Verabreichen eines chemischen Bloodpool-Kontrastmittels (z. B. eines USPIO) in die Vaskulatur und Füllen einer invasiven Vorrichtung (vor oder nach ihrer Einführung) mit einem paramagnetischen Material (z. B. einem Gadoliniumchelatlösung) und dann Erzeugen eines Bildes der Vaskulatur unter Verwenden sehr schneller, stark T_1 -gewichteter Sequenzen beinhalten. Auf diese Weise ist das In-Übereinstimmung-Bringen der

Scheibe mit der Vorrichtung unnötig. Die Selektivität der Differenzierung zwischen Blut und Vorrichtung wird erreicht durch einen minderen Anstieg in der Echozeit, der normalerweise folgen würde in der Sequenz, die als nicht- T_1 -gewichtet bezeichnet wird.

[0034] Von einem weiteren Aspekt aus gesehen stellt die Erfindung auch ein Verfahren der Vereinfachung der passiven Sichtbarmachung einer invasiven Vorrichtung in der Vaskulatur eines menschlichen oder nicht-menschlichen Körpers oder in vaskularisiertem Gewebe in dem Körper durch Erzeugen eines MR-Bildes mindestens eines Teils des Körpers, der die Vorrichtung enthält und der ein chemisches Bloodpool-Kontrastmittel enthält, bereit, wobei das Bloodpool-Kontrastmittel ausgewählt wurde, um im intravaskulären Raum während des Zeitverlaufs der Sichtbarmachungsprozedur zu verbleiben, so dass die T_1 und/oder T_2^* des Blutes relativ zu jener der Vorrichtung verstärkt wird, und wobei, wenn die T_1 des Blutes relativ zur Vorrichtung verstärkt wird, T_1 -gewichtete Sequenzen verwendet werden sollten und die Vorrichtung mit diamagnetischem Material (z. B. Salz oder Medikation) gefüllt sein sollte, so dass das Blut hell im Vergleich zu der Vorrichtung erscheint, und wobei, wenn die T_2^* des Blutes relativ zur Vorrichtung verstärkt wird, T_2 - oder T_2^* -gewichtete Sequenzen verwendet werden sollten und die Vorrichtung mit paramagnetischem Material beschichtet oder gefüllt sein sollte (z.B. Gd-Komplex oder Mn-Komplex), so dass die Vorrichtung hell im Vergleich zum Blut erscheint.

[0035] Durch anfängliches oder nachfolgendes Enthalten ist gemeint, dass die Vorrichtung das paramagnetische Chelat (bevorzugt ein wasserlösliches Gd- oder Mn-Monochelat) enthalten kann, wenn sie eingeführt wird, oder dass das Chelat in die Vorrichtung nach der Einführung gefüllt werden kann.

[0036] In beiden Verfahren der Erfindung ist es erwünscht, als das chemische Bloodpool-MR-Kontrastmittel ein superparamagnetisches Eisenoxid zu verwenden, gegebenenfalls beschichtet mit einem Opsonisationsinhibitor, wie PEG, z.B. wie beschrieben in WO 97/25073. Derartige Teilchen ermöglichen, dass T_1 -Effekte in stark T_1 -gewichteten Bildgebungssequenzen überwiegen – was zu einer vergrößerten Signalintensität für Blut relativ zur invasiven Vorrichtung (d. h. eine „Hell-Blut“-Technik) führt und ermöglichen, dass T_2^* -Effekte überwiegen, wenn T_2 -gewichtete Bildgebungssequenzen verwendet werden – was zu einer verringerten Signalintensität für Blut relativ zur invasiven Vorrichtung (d.h. eine „Schwarzblut“-Technik) führt. Derartige Schwarzblut-Techniken werden verwendet, wo paramagnetische Vorrichtungen oder Vorrichtungen mit paramagnetischen Markern verwendet werden. Die Hellblut Technik wird verwendet mit diamagnetischen Vorrichtungen, die ein diamagnetisches Material enthalten (z.B. Salzlö-

sung oder eine Medikation).

[0037] Die Dosierung des Kontrastmittels, das gemäß der Erfindung verwendet wird, wird abhängen von der Spezies, der longitudinalen Relaxivität des Mittels, dem magnetischen Moment des Mittels bei der Bildgebungsfeldstärke und den Sequenzparametern, die zum Aufnehmen des Bildes werden. Erwünschterweise wird das chemische Bloodpool-MR-Kontrastmittel bei Dosierungen verabreicht, die ausreichend sind, um T_1 -Werte im Blut im stationären Zustand von weniger als 300 ms, bevorzugter weniger als 200 ms und noch bevorzugter weniger als 100 ms zu erreichen.

[0038] In MR-Prozeduren, in denen ein Bloodpool-Kontrastmittel in die Vaskulatur verabreicht werden soll, würde dies normalerweise ausserhalb des Bereichs von Interesse zur Bildgebung ausgeführt werden, z.B. in einer peripheren Vene, und man würde nicht erwarten, dass Bilder des Katheters entweder bei der Kontrastmittelverabreichung oder bei der Kontrastmittelzirkulation (oder Rezirkulation) hinter dem Katheter erzeugt werden. So kann in den Verfahren der Erfindung die invasive Vorrichtung ein Katheter sein, der zur Verabreichung des chemischen Bloodpool-Kontrastmittels verwendet wird; jedoch wird allgemeiner und bevorzugt die invasive Vorrichtung eine andere sein als eine Vorrichtung, durch die das chemische Bloodpool-Kontrastmittel verabreicht wird.

[0039] Das chemische Bloodpool-Kontrastmittel wird bevorzugt verabreicht durch Injektion oder Infusion in die Vaskulatur, z.B. infundiert über Zeitdauern von 2 s bis 5 min.

[0040] Das chemische Bloodpool-Kontrastmittel wird erwünschterweise in einem sterilen wässrigen Medium formuliert sein, gegebenenfalls enthaltend weitere Hilfsmittel, wie pH-Modifikatoren, Osmolalitäts-Modifikatoren, chelatierende Mittel, etc.

[0041] Die Verfahren der Erfindung werden nun weiter beschrieben mit Bezugnahme auf die folgenden, nicht-beschränkenden Beispiele und die begleitenden Zeichnungen, in denen:

[0042] [Fig. 1](#) die Konstruktion zweier Phantome zeigt, die zum Studieren der Machbarkeit der Katheterüberwachung durch MRI verwendet wird;

[0043] [Fig. 2](#) ein Hellblut-Bild zweier Phantome zeigt, die Katheter aufweisen, die mit Salzlösung (oben) oder 10 mM Omniscan (unten) gefüllt sind und senkrecht zum angelegten Feld angeordnet sind;

[0044] [Fig. 3](#) ein Hellblut-Bild von Phantomen zeigt, die Katheter aufweisen, die mit Salzlösung (links) oder 10 mM Omniscan (rechts) gefüllt sind, und par-

allel zum angelegten Feld angeordnet sind;

[0045] [Fig. 4](#) ein Dunkelblut-Bild eines Phantoms zeigt, das einen Katheter aufweist, der mit 10 mM Omniscan gefüllt ist und senkrecht zum angelegten Feld angeordnet ist;

[0046] [Fig. 5](#) eine Zusammenfassung einer MRI-Signal-Optimierungsstudie zeigt, die bei $TR/TE=5,0/1,5$ ms ([Fig. 5a](#)) und $TR/TE=18,0/9,0$ ms ([Fig. 5b](#)) mit variierenden Flipwinkeln und Konzentrationen ausgeführt wurde;

[0047] [Fig. 6](#) gestörte GRE-Bilder von Phantomen zeigt, die mit Parametern $TR/TE/FA=5,2/1,2/40^\circ$ ([Fig. 6a](#)) und $TR/TE/FE=18/9,0/70^\circ$ ([Fig. 6b](#)) aufgenommen wurden; und

[0048] [Fig. 7](#) gestörte GRE-in-vivo-Bilder des Abdomens eines Schweins zeigt, die gesammelt wurden mit Parametern $TR/TE/FA=5,2/1,2/40^\circ$ ([Fig. 7a](#)) und $TR/TE/FA=18/9,0/70^\circ$ ([Fig. 7b](#)).

[0049] Ein superparamagnetisches Eisenoxid-MR-Kontrastmittel in einer wässrigen Lösung, hergestellt gemäß der Beschreibung des Beispiels 12 der WO 97/25073 wurde in diesen Beispielen verwendet.

[0050] Die Eigenschaften der Suspension waren wie folgt:

$[Fe] = 30,2$ mg Fe/ml, Dichte = 1,0589 g/ml, $r_1 = 19,3$ s⁻¹mM⁻¹, $r_2 = 31,2$ s⁻¹mM⁻¹, $r_2/r_1 = 1,61$, Sättigungsmagnetisierung (Msat) = 84 emu/g Fe.

Beispiel 1

Phantomstudie

[0051] Eine einfache ex-vivo-Phantomstudie wurde ausgeführt, um die Machbarkeit des Ausführens einer induzierten passiven Katheterüberwachung durch Verringern der T_1 und T_2^* von Blut einzuschätzen. Zwei Phantome wurden hergestellt durch Einordnen von Abschnitten eines herkömmlichen interventionellen Katheters (Pebax Souple 5F mit einem Innendurchmesser von 1,17 mm und einem Außendurchmesser von 1,69 mm) in zwei Plastikröhrchen von 10 mm Durchmesser und 85 mm Länge innerhalb von Glasfläschchen mit 21 mm Durchmesser und 60 mm Länge. Die Plastikröhrchen wurden in dem Fläschchen in einen 2%-igen Agargel fixiert, das Gadolinium-Polymere enthält (z. B. ein Gadolinium-Polychelate, wie PolylysinspolyDTPA.Gd), so dass die T_1 des Gels bei 40°C 535 ms betrug. Die Plastikröhrchen wurden mit frischem Menschenblut (Hct=47%), das Natriumheparin enthält, gefüllt. Das Eisenoxidkontrastmedium wurde zum Blut gegeben, so dass die Konzentration von zugegebenem Fe 1,0 mM Fe betrug (was einer Dosis von 4 mg Fe/kg Kör-

pergewicht äquivalent ist). Einer der Katheter wurde dann mit Salzlösung gefüllt und versiegelt und der andere Katheter wurde mit 10 mM Omniscan® (10 mM Gd DTPA-Bismethylamid) gefüllt und versiegelt. Die Anordnung war wie in [Fig. 1](#) der beigefügten Zeichnungen gezeigt. Die gesamte Bildgebung wurde ausgeführt bei 1,5 T (Philips Gyroscan ACS-NT), unter Verwenden von T_1 - und T_2 -gewichteten 3D-Gradienten-Echosequenzen (FFE). Tabelle 1 zeigt die Sequenzparameter, die für alle Experimente konstant gehalten wurden.

Tabelle 1: Pulssequenzparameter für statische in-vivo-Phantombildgebung

Parameter	Wert
TR	15,4 ms
Scheibendicke	0,7 mm
Gesichtsfeld	140 x 140
Nmat	256 x 256
NEX	2
Flipwinkel	30°

[0052] Die folgenden zwei Bildgebungsserien wurden mit den Phantomen ausgeführt:

Serie 1:

[0053] Phantome, senkrecht relativ zum angelegten Feld angeordnet. Die Bilder wurden bei Echozeiten (TE) von 2 ms (für Hell-Blut) und 12 ms (für Schwarz-Blut) aufgenommen.

[0054] Die Phantome wurden vom Magneten entfernt und mehrere Male umgedreht, um die Homogenität der Blutproben vor dem Einsatz der Bildgebungsserie 2 zu sichern.

Serie 2:

[0055] Phantome, angeordnet parallel relativ zum angelegten Magnetfeld. Die Bilder wurden aufgenommen unter Verwenden einer TE von 2 ms, so dass Hell-Blut erhalten wurde.

[0056] [Fig. 2](#), [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) der beigefügten Zeichnungen zeigen die Ergebnisse, die erhalten wurden, wenn entweder die T_1 (Hell-Blut, erhalten unter Verwenden kurzer Echozeiten) oder T_2^* (Dunkel-Blut, erhalten unter Verwenden langer Echozeiten) des Blutes relativ zur Vorrichtung verringert war. In [Fig. 2](#) und [Fig. 4](#) wurden die Phantome senkrecht relativ zum angelegten Magnetfeld angeordnet, und [Fig. 3](#) zeigt das Phantom, das parallel relativ zum angelegten Feld angeordnet ist. In [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) wurden kurze Echozeiten derart verwendet, dass die

T_1 des Blutes relativ zu jener der Katheter verringert war. [Fig. 2](#) zeigt die Phantome, angeordnet senkrecht zum angelegten Feld. Die Katheter waren sowohl mit Salzlösung (oben) als auch 10 mM Gd-DTPA-BMA (unten) gefüllt. In [Fig. 3](#) waren die Phantome parallel zum angelegten Magnetfeld angeordnet, und der Katheter, der die Salzlösung enthielt, ist links gezeigt, und der Katheter, der das Gd-DTPA-BMA enthält, ist rechts gezeigt. Der in diesen Figuren gezeigte Durchmesser repräsentiert den gesamten Katheterdurchmesser, der durch MRI bestimmt ist. Der tatsächliche Katheterdurchmesser für alle Phantome betrug 1,69 mm.

[0057] Der Katheter, der mit Salzlösung gefüllt ist, repräsentiert einen herkömmlichen interventionellen Katheter. Der Katheter, der mit 10 mM Omniscan® gefüllt ist, repräsentiert einen MRI-Katheter, der einen paramagnetischen Tracer enthält. Die Ergebnisse zeigen klar, dass die Größe des Katheters (Gesamtdurchmesser) unterbewertet war, wenn der Katheter mit 10 mM Omniscan® gefüllt war. Jedoch, wenn die Katheter mit Salzlösung gefüllt waren (was eine normale interventionelle Prozedur repräsentiert), wurden ziemlich genaue Bestimmungen der Größe erhalten. Die Unterbewertung der Größe, die beobachtet wurde, wenn ein paramagnetischer Tracer verwendet wurde, beruht am wahrscheinlichsten auf der Tatsache, dass die Wand des Katheters sehr wenig Protonen besitzt und demzufolge nicht MR-sichtbar ist. Dies bedeutet, dass das Signal, das aus der Außenwand des Katheters kommt, relativ zum Signal innerhalb des Katheters (der 10 mM Gd enthält) und zum Signal des Blutes (das das Eisenoxidkontrastmedium enthält) dunkel ist. Als eine Folge reflektiert die Größe nur den Innendurchmesser des Katheters. Jedoch, wenn Salzlösung verwendet wird, wird ein homogenes dunkles Signal beobachtet, dass die Kathetergröße genau reflektiert. Dies beruht auf der Tatsache, dass der Katheter und die Salzlösung, die den Katheter füllt, beide hypointensiv relativ zum Blut erscheinen, das das Eisenoxidkontrastmedium enthält (Hell-Blut erhalten unter Verwenden kurzer Echozeiten).

[0058] Keine Artefakte wurden beobachtet für jedes Phantom in einer beliebigen Orientierung relativ zum angelegten Feld.

[0059] [Fig. 4](#) zeigt die Ergebnisse, die erhalten wurden, wenn die T_2^* des Blutes verringert ist relativ zu jener der Vorrichtung, durch Vergrößern der verwendeten Echozeiten. Hier erscheint das Blut schwarz, da die Reduktion von T_2^* das beobachtete Signal dominiert. Für „Schwarz-Blut“ ist nur der Katheter sichtbar, der mit 10 mM Gd gefüllt ist (was den paramagnetischen Tracerkatheter repräsentiert). Der gezeigte Durchmesser repräsentiert den Durchmesser bestimmt durch MRI. Der tatsächliche Durchmesser betrug 1,69 mm. Das Phantom wurde senkrecht relativ

zum Hauptfeld angeordnet. Die durch MR erhaltene Größe des Katheters reflektiert immer noch nur den Innendurchmesser.

Beispiel 2

[0060] Beispiel 2 fasst eine Studie zusammen, die ausgeführt wurde, um die optimalen Bildgebungssequenzparameter zu bestimmen, die für eine passive induzierte Sichtbarmachung erforderlich sind, wenn Schwarzblut-Techniken eingesetzt werden (Katheter gefüllt mit einem paramagnetischen Tracer, Blut enthaltend das Eisenoxidkontrastmedium und lange Echozeiten, verwendet, um die T_2^* des Bluts relativ zum Katheter zu verstärken).

[0061] [Fig. 5A](#) ($TR/TE=5,0/1,5$ ms) und 5B ($TR/TE=18,0/9,0$ ms) zeigen experimentelle Signalintensitätsprofile von verdünnten Gd-Lösungen als eine Funktion der Konzentration und des Flipwinkels. Hellere Zonen entsprechen höheren Signalintensitäten. Man beachte die Verschiebung des Signalmaximums in Richtung niedrigerer Konzentrationen für längere Echozeiten.

[0062] Ein Katheter (0,8 mm Innendurchmesser) mit einem Omniscan[®]/H₂O (0,01 M)-gefülltem Leitungsdraht-Lumen wurde in ein flexibles Röhrchen (Innendurchmesser 5 mm) eingesetzt, das mit dem Eisenoxid-Kontrastmedium (0,5 mg Fe/ml) gefüllt war. Gestörte 2D- und 3D-Bilder (2D-Bildgebung ohne Scheibenauswahl) wurden gesammelt mit zwei verschiedenen Echozeiten ($NEX=1$, $256 \times 192 \times 20$, $FOV=28 \times 14$ cm), wie gezeigt in [Fig. 6A](#) (3D $TR/TE/FA=5,2/1,2/40^\circ$) und 6B (2D $TR/TE/FA=18/9/70^\circ$).

Beispiel 3

[0063] In diesem Beispiel wurde die Schwarzblut-Technik in vivo verwendet durch Einführen in die rechte Femoralarterie zweier Schweine unter einer allgemeinen Anästhesie. Zum Anzeigen des vaskulären Systems wurde das Eisenoxid-Kontrastmedium intravenös bei einer Dosis von 5 mg Fe/kg Körpergewicht verabreicht. Über den femoralen Zugang wurde ein 5F PTA-Katheter in die abdominale Aorta eingeführt. Der 40×12 mm-Ballon wurde gefüllt mit einer 7,7 mm Gd-Lösung von GdTPA-Bismethylamid und dargestellt mit gestörten GRE-Sequenzen. Das Experiment wurde wiederholt mit einem 6F-Katheter, in dem das Führungsleitungslumen mit der Gd-Lösung gefüllt war. [Fig. 7A](#) (3D $TR/TE/FA=5,2/1,2/40^\circ$) und 7B (2D $TR/TE/FA=18/9/70^\circ$) zeigen die resultierenden gestörten GRE-in-vivo-Bilder des Abdomen des Schweins. Man beachte die helle Signalintensität sowohl des vaskulären Systems als auch des Katheterballons in dem Kurzecho-Bild. Mit nur $TE=9$ ms bleiben der Ballon (Pfeil) und das Blut in der intraperitonealen Kavität von einem vorhergehenden Experiment

sichtbar.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Vereinfachen der passiven Sichtbarmachung einer invasiven Vorrichtung in der Vaskulatur eines menschlichen oder nicht-menschlichen Körpers oder in vaskularisiertem Gewebe in dem Körper durch Erzeugen eines MR-Bildes mindestens eines Teils des Körpers, der die Vorrichtung enthält und der ein chemisches Bloodpool-Kontrastmittel enthält, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Bloodpool-Kontrastmittel derart ausgewählt wurde, dass es in dem intravaskulären Raum während des Zeitverlaufs der Sichtbarmachungsprozedur bleibt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Unterschied in mindestens einem Parameter ausgewählt aus T_1 , T_2 und T_2^* zwischen dem Blut und der Vorrichtung genutzt wird, um den Bildkontrast zwischen dem Blut und der Vorrichtung zu erzeugen.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung mit einem diamagnetischen Material oder einem paramagnetischen Material gefüllt ist.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Kontrastmittel die T_1 - und/oder T_2^* -Relaxationseigenschaften des Blutes relativ zu jenen der Vorrichtung verstärkt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die T_1 -Relaxationseigenschaft des Blutes verstärkt wird relativ zu jener der Vorrichtung, und wobei T_1 -gewichtete Sequenzen verwendet werden und die Vorrichtung derart gefüllt ist mit diamagnetischem Material, dass das Blut hell in dem Bild erscheint, relativ zu der Vorrichtung.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die T_2^* -Relaxationseigenschaft des Blutes verstärkt wird relativ zu jener der Vorrichtung, und wobei T_2^* -gewichtete Sequenzen verwendet werden und die Vorrichtung gefüllt ist mit dem paramagnetischen Material derart, dass die Vorrichtung hell in dem Bild erscheint, relativ zu dem Blut.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das chemische Bloodpool-Kontrastmittel ein magnetisches Eisenoxid-Bloodpool-Kontrastmittel ist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das chemische Bloodpool-Kontrastmittel superparamagnetische Eisenoxidteilchen umfasst, die auf ihren Oberflächen abgebaute Stärke und ggf. ein Material aufweisen, das die Opsonisierung inhibiert.

9. Verfahren nach einem Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung ausgewählt ist aus Kathetern, Ballonen, optischen Fasern, Führungsdrähten, Nadeln, Biopsienadeln, Elektroden, Elektrodenzuleitungen, Implantaten, Stents und Stent-grafts.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung nicht mit einem magnetischen Suszeptibilitätsmittel markiert ist.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Katheter, enthaltend Salzlösung

Katheter, enthaltend Salzlösung

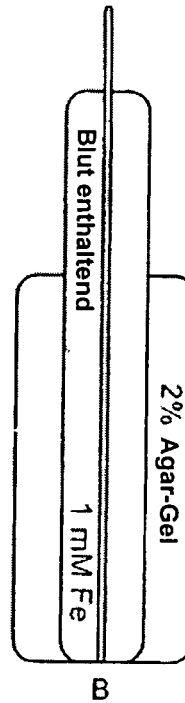
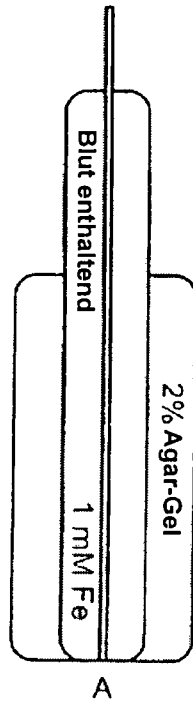


FIG. 1

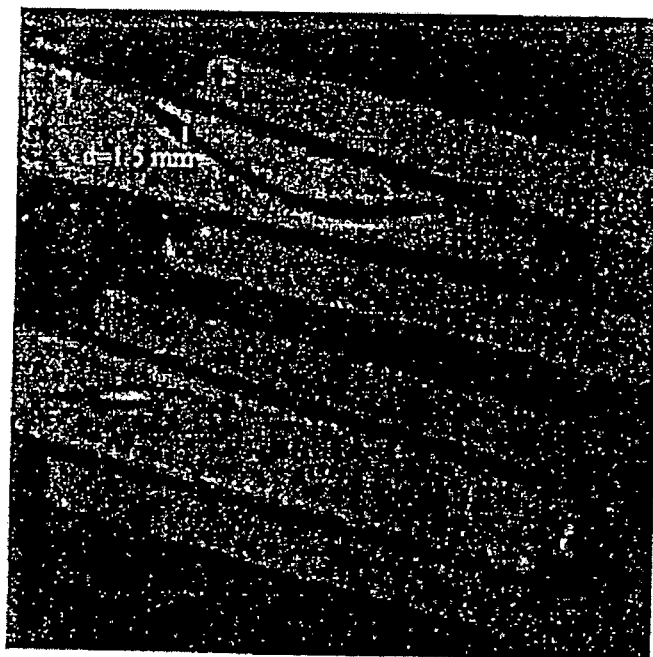


FIG. 2

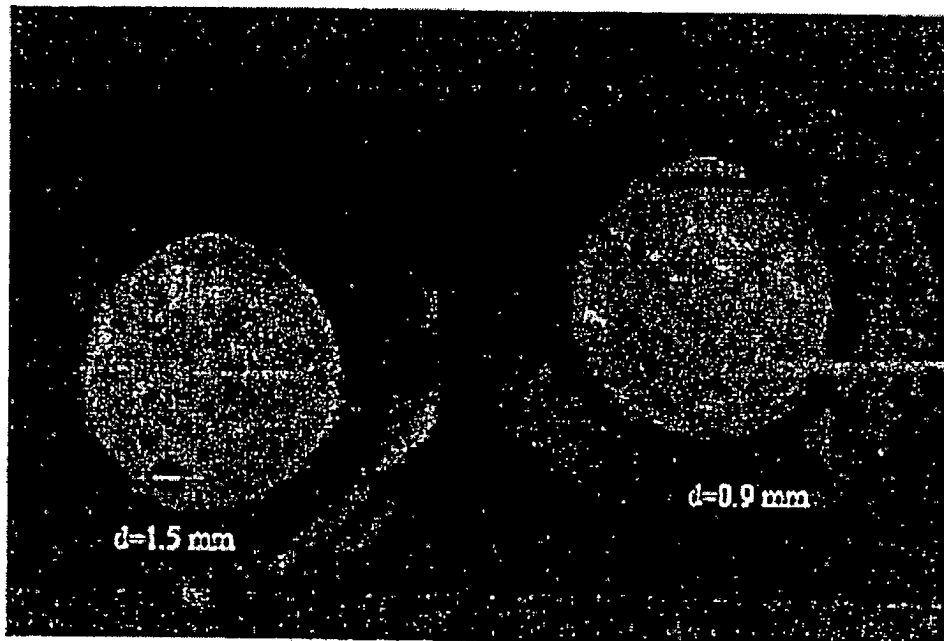


FIG. 3

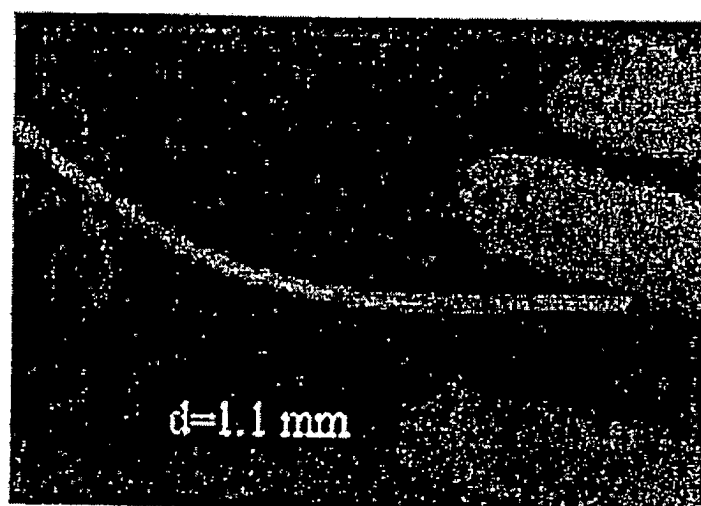


FIG. 4

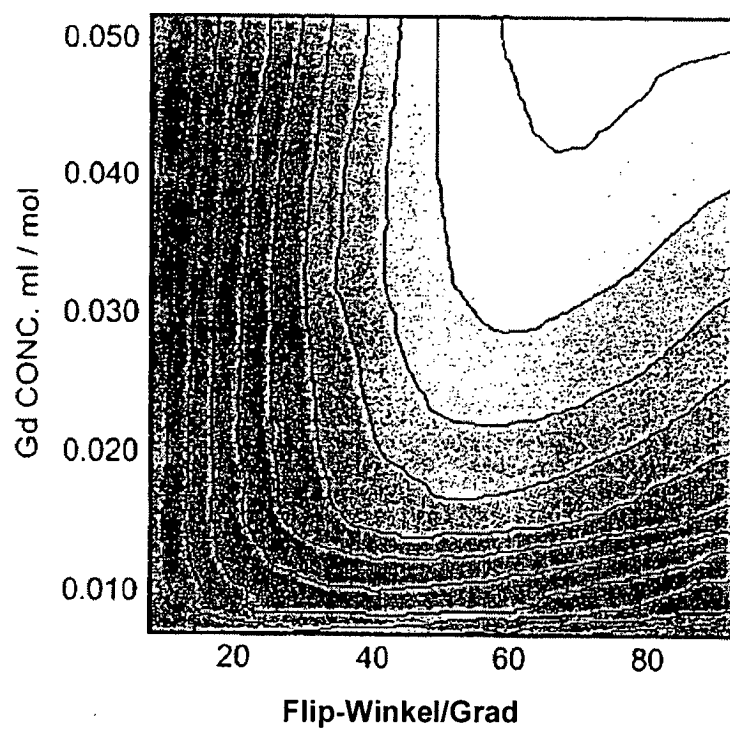


FIG. 5a

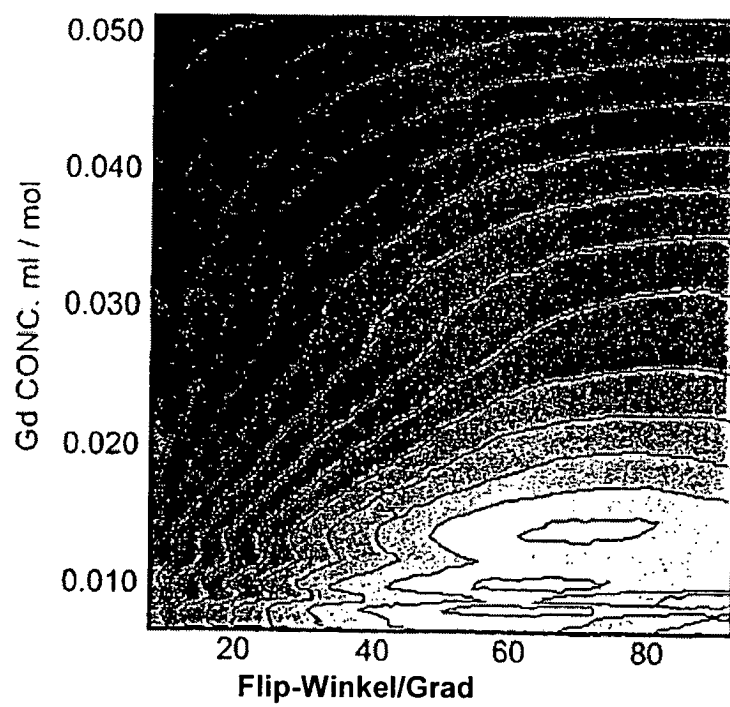


FIG. 5b



FIG. 6a

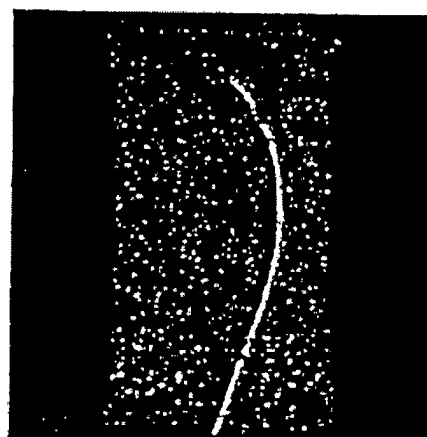


FIG. 6b



FIG. 7a



FIG. 7b