

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4583371号
(P4583371)

(45) 発行日 平成22年11月17日(2010.11.17)

(24) 登録日 平成22年9月10日(2010.9.10)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00 B
G O 1 R 27/22 (2006.01)	G O 1 R 27/22 Z
G O 1 R 29/14 (2006.01)	G O 1 R 29/14
G O 1 R 33/10 (2006.01)	G O 1 R 33/10

請求項の数 42 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2006-506853 (P2006-506853)	(73) 特許権者	590000248
(86) (22) 出願日	平成16年4月15日 (2004.4.15)		コーニンクレッカ フィリップス エレク
(65) 公表番号	特表2006-523495 (P2006-523495A)		トロニクス エヌ ヴィ
(43) 公表日	平成18年10月19日 (2006.10.19)		オランダ国 5 6 2 1 ベーアー アイン
(86) 国際出願番号	PCT/IB2004/050448		ドーフエン フルーネヴァウツウェッハ
(87) 国際公開番号	W02004/091390		1
(87) 国際公開日	平成16年10月28日 (2004.10.28)	(74) 代理人	100087789
審査請求日	平成19年4月13日 (2007.4.13)		弁理士 津軽 進
(31) 優先権主張番号	03101023.4	(74) 代理人	100114753
(32) 優先日	平成15年4月15日 (2003.4.15)		弁理士 宮崎 昭彦
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100122769
			弁理士 笛田 秀仙

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 磁性粒子を含む検査下の対象の電界の検査及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

検査下の対象の検査領域に磁性粒子を含む、勾配磁界中で電界を検査し、使用する装置であって、

a. 検査下の前記対象の少なくとも1つの検査領域における磁性粒子の空間分布を決定する少なくとも1つの第1の装置であって、低い磁界強度をもつ第1のサブゾーン及びより高い磁界強度をもつ第2のサブゾーンが少なくとも1つの検査領域に生成されるような、空間磁界強度プロファイルを有する磁界を生成する手段と、前記粒子の局所的な変化によって影響を及ぼされる、特に前記検査領域における検査下の前記対象の磁化に依存する信号を検出する手段と、前記検査領域における前記磁性粒子の特に時間的に変化する前記空間分布に関する情報を得るために、前記信号を評価する手段と、を有する第1の装置と、

b. 少なくとも1つの電圧発生器と、前記電圧発生器に接続され、検査下の前記対象に適用可能な及び/又は取り付け可能な少なくとも1つの端子接点と、検査下の前記対象に適用可能な及び/又は取り付け可能なグラウンド端子と、を有する少なくとも1つの電氣的送信及び/又は受信ユニットを有する、少なくとも1つの第2の装置と、を有する装置。

【請求項 2】

前記第2の装置は、電位差を記録する少なくとも1対の接点電極、特に複数対の接点電極を有する、請求項1に記載の装置。

【請求項 3】

少なくとも1つの電圧測定ユニット及び/又は電流測定ユニットによって特徴付けられる、請求項1又は請求項2に記載の装置。

【請求項 4】

前記電圧発生器、前記電圧測定ユニット及び/又は前記電流測定ユニットが、マイクロプロセッサ又はコンピュータとアクティブに接続されることができ、又はアクティブに接続していることを特徴とする、請求項1乃至請求項3のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 5】

前記電圧測定ユニット及び/又は前記電流測定ユニットが、少なくとも1つのアナログフィルタ、測定増幅器、A/D変換器及び/又はデジタルフィルタを備えることを特徴とする、請求項1乃至請求項4のいずれか1項に記載の装置。

10

【請求項 6】

10V乃至200Vのレンジの測定電圧が、前記電圧発生器により発生されることができ、請求項1乃至請求項5のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 7】

少なくとも1つの周波数変換器によって特徴付けられる、請求項1乃至請求項6のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 8】

前記磁界を生成する前記手段が、前記検査領域の前記第1のサブゾーンにおいて方向を反転させるとともに、ゼロ交差を示す勾配磁界を生成する勾配コイル装置を有することを特徴とする、請求項1乃至請求項7のいずれか1項に記載の装置。

20

【請求項 9】

前記検査領域の前記2つのサブゾーンを移動させるために、前記勾配磁界に重ねられる時間変化しうる磁界を生成する手段によって特徴付けられる、請求項1乃至請求項8のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 10】

前記粒子の前記磁化が局所的に変化するよう、前記検査領域の前記2つのサブゾーンの空間位置を変化させる、特に少なくとも1つのコイル装置のような手段によって特徴付けられる、請求項1乃至請求項9のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 11】

特に、低い磁界強度もつ前記第1のサブゾーンにおいて、振動又は回転する磁界を重ねることによって、前記検査領域の前記2つのサブゾーンの空間位置を変化させる、特にコイル装置のような手段によって特徴付けられる、請求項1乃至請求項10のいずれか1項に記載の装置。

30

【請求項 12】

前記検査領域の前記磁化の時間変化によって誘導される信号を受け取るコイル装置によって特徴付けられる、請求項1乃至請求項11のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 13】

前記勾配磁界に重ねられる第1の磁界及び少なくとも1つの第2の磁界を生成する少なくとも1つの手段を有し、前記第1の磁界が、高い振幅をもって、時間的にゆっくりと変化されることができ、前記第2の磁界が、低い振幅をもって、時間的に速く変化されることができ、請求項1乃至請求項12のいずれか1項に記載の装置。

40

【請求項 14】

前記検査領域の前記2つの磁界は、互い対してほぼ垂直でありうることを特徴とする、請求項13に記載の装置。

【請求項 15】

請求項1乃至請求項14のいずれか1項に記載の装置を使用して、検査下の、磁性粒子が導入された対象の検査領域における特に3次元の導電率分布を決定する方法であって、前記検査領域の少なくとも一部に電界を生成するステップと、低い磁界強度をもつ第1のサブゾーン及びより高い磁界強度をもつ第2のサブゾーンが

50

前記検査領域に生成されるような、空間磁界強度プロファイルを有する磁界を生成するステップと、

前記粒子の磁化が局所的に変化するように、前記検査領域の前記2つのサブゾーンの空間位置を変化させるステップと、

前記変化によって影響を及ぼされる前記検査領域の前記磁化に依存する信号を検出するステップと、

前記検査領域における前記磁性粒子の特に時間変化する空間分布に関する情報を得るために、前記信号を評価するステップと、

前記磁性粒子の前記磁化ステータスの関数として、前記検査領域の導電率を決定するステップと、

を含む方法。

【請求項16】

磁気測定電圧が、ナノボルトのレンジにあり、特に5ナノボルトより高いレンジにあり、好適には30ナノボルトより高いレンジにあることを特徴とする、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記磁性粒子の少なくともいくつか、異方性特性を示すことを特徴とする、請求項15又は請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記磁性粒子の効果的な異方性は、前記粒子の磁気反転が幾何学的な回転によって実質的に生じるのに十分な値を示すことを特徴とする、請求項15乃至請求項17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

前記磁性粒子が、ブラウン回転によって実質的に磁気反転されることができるモノドメイン粒子であることを特徴とする、請求項15乃至請求項18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

前記磁性粒子が、硬磁性又は軟磁性のマルチドメイン粒子でありうることを特徴とする、請求項15乃至請求項19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

前記磁性粒子が、硬磁性材料を含むことを特徴とする、請求項15乃至請求項20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

前記硬磁性材料が、Al-Ni、Al-Ni-Co及びFe-Co-V合金、及び/又はバリウムフェライトであることを特徴とする、請求項15乃至請求項21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

特に強磁性粒子のような前記磁性粒子が、ラメラ又はニードル形であることを特徴とする、請求項15乃至請求項22のいずれか1項に記載の方法。

【請求項24】

検査下の前記対象の前記検査領域における特に3次元の導電率分布を決定するための、請求項1乃至請求項14のいずれか1項に記載の装置の使用。

【請求項25】

前記磁性粒子は、前記検査領域に異方性の導電率をもたらすことができる電気生理学的コントラスト粒子を含む、請求項15に記載の方法において使用される磁性粒子。

【請求項26】

前記電気生理学的コントラスト粒子は、主磁気異方性方向及び主電気異方性方向を有し、前記主磁気異方性方向及び前記主電気異方性方向は、前記電気生理学的コントラスト粒子が外部磁界にそれらの主磁気方向を並べるとき、それらの電気異方性方向も少なくとも部分的に並べられるように、関連する、請求項25に記載の磁性粒子。

10

20

30

40

50

【請求項 27】

前記主磁気異方性方向が、前記主電気異方性方向と平行である、請求項 26 に記載の磁性粒子。

【請求項 28】

前記電気生理学的コントラスト粒子が、異方性形状を有し、好適にはディスク様の形状である、請求項 25 乃至請求項 27 のいずれか 1 項に記載の磁性粒子。

【請求項 29】

前記電気生理学的コントラスト粒子が、磁性粒子又は磁性材料のコーティングで覆われる低い導電率を有する材料のディスク形状のコアを有する、請求項 25 乃至請求項 28 のいずれか 1 項に記載の磁性粒子。

10

【請求項 30】

前記ディスクの直径の厚さに対する比が、0.005 乃至 0.8 であり、好適には 0.01 乃至 0.5 である、請求項 28 又は請求項 29 に記載の磁性粒子。

【請求項 31】

前記ディスクの直径が、10 マイクロメートル以下である、請求項 28 乃至請求項 30 のいずれか 1 項に記載の磁性粒子。

【請求項 32】

低い導電率をもつ前記ディスクが、赤血球である、請求項 28 乃至請求項 31 のいずれか 1 項に記載の磁性粒子。

【請求項 33】

前記電気生理学的コントラスト粒子が、ニードル形状の導電性のマルチドメイン磁性粒子である、請求項 25 乃至請求項 27 のいずれか 1 項に記載の磁性粒子。

20

【請求項 34】

前記磁性粒子が、主として、少なくとも 2 mT の平均の内部異方性磁界を有する異方性磁性粒子である、請求項 25 乃至請求項 33 のいずれか 1 項に記載の磁性粒子。

【請求項 35】

前記磁性粒子が、更に、濃度イメージングコントラスト改善のために等方性の軟磁性粒子も含む、請求項 34 に記載の磁性粒子。

【請求項 36】

前記磁性粒子は、前記検査領域に異方性の導電率をもたらしことができる電気生理学的コントラスト粒子を含み、患者の血液中の赤血球の少なくとも 10 重量%、好適には 20 重量%が、前記電気生理学的コントラスト粒子を形成するように変更されている、請求項 15 に記載の方法。

30

【請求項 37】

請求項 25 乃至請求項 35 のいずれか 1 項に記載の磁性粒子を製造するプロセスであって、

電気異方性特性を有する粒子を、主電気異方性方向に沿って並べるステップと、
磁界が存在する状態で、前記電気異方性粒子上に磁性粒子を付着させるステップと、
を含むプロセス。

【請求項 38】

請求項 37 に記載の磁性粒子を製造するプロセスであって、電気異方性特性を有する前記粒子が、非導電材料のディスク形状の粒子であり、前記ディスク形状の粒子が、それらを実質的に平らに表面上に置くことによって、主電気異方性方向に沿って並べられ、続いて、前記磁性粒子が、磁界が存在する状態で前記ディスク形状の粒子上に付着される、プロセス。

40

【請求項 39】

磁性粒子が導入された検査領域の電気抵抗率又は導電率をイメージングする方法であって、

電界を生成し、測定するための電極によって、電界を生成するステップと、
請求項 15 乃至 23 のいずれか 1 項に記載の方法により、磁界のない領域を有する前記

50

検査領域を走査するステップと、

前記検査領域の前記導電率又は抵抗率を空間的に解像するために、前記磁界のないポイントの位置の関数として、電気測定電極からの信号を記録するステップと、を含む方法。

【請求項 4 0】

磁性粒子が導入された検査領域の内部電界をイメージングする方法であって、請求項 1 5 乃至 2 3のいずれか 1 項に記載の方法により、磁界のない領域を有する前記検査領域を走査するステップと、

前記検査領域の内部電界を空間的に解像するために、磁界のないポイントの位置の関数として、電気測定電極からの信号を記録するステップと、を含む方法。

10

【請求項 4 1】

前記磁性粒子が、ステップ変化を有する磁化曲線を有し、

前記ステップ変化は、前記ステップ変化の変曲点の周囲の大きさデルタの第 1 の磁界強度ウィンドウ内の磁化変化が、水性懸濁液中で測定されるとき、前記第 1 の磁界強度ウィンドウより上の大きさデルタの磁界強度ウィンドウ又は前記第 1 の磁界強度ウィンドウより下の大きさデルタの磁界強度ウィンドウ内の磁化変化より少なくとも 3 倍高く、デルタが、2 0 0 0 マイクロテスラであり、磁化の前記ステップ変化が第 1 のデルタウィンドウ内で終了する時間が、0 . 0 1 秒より短いことを特徴とする、請求項 2 5 乃至請求項 3 5のいずれか 1 項に記載の磁性粒子。

20

【請求項 4 2】

請求項 1 5 乃至 2 3 又は請求項 3 9 乃至 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法における、請求項 4 1 に記載の磁性粒子の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、検査下の対象の検査領域に磁性粒子を含む、勾配磁界中で電界を検査し、使用する装置に関する。本発明は更に、本発明による装置を使用して、検査下の対象の検査領域における導電率又は特に 3 次元の導電率分布を決定する方法と、本発明による装置を使用して、検査下の対象の検査領域に、特に局所的に目標を定められた態様で、薬剤をリリースする方法と、検査領域の導電率又は特に 3 次元の導電率分布を決定するための本発明による装置の使用と、活性成分の目標を定められたりリリースのための本発明による装置の使用と、電気刺激のための本発明による装置の使用と、に関する。本発明は更に、電気生理学的コントラスト組成と、前記コントラスト組成の製造方法と、検査領域の電気抵抗率又は導電率をイメージングする方法、特に、本発明による電気生理学的コントラスト組成を使用して、内部電界をイメージングする方法と、に関する。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

特に生体の組織の領域の導電率に関して、最も正確なステートメントを可能にするために、インピーダンストモグラフィを使用することが今日一般的である。この方法は、一般に、表面近傍の領域に関する情報のみを供給し、組織又は器官のより深い層の電氣的挙動に関する情報は供給しない。更に、特に空間的に解像される態様で導電率の差を表示することが望ましい場合、この測定方法の信頼性及び解像度には、望まれるべきものがある。

40

【0 0 0 3】

例えば、ドイツ特許出願公開第 6 9 3 1 6 9 9 3 T 2 号は、電気走査信号をさまざまな異なる周波数で身体に印加することによって、検査下の身体のジオメトリから生じる影響を低減する方法を追求する。これから、身体の異なる動的な特徴と関連するインピーダンスの時間変化が、周波数の関数であることが分かった。周波数依存について信頼できるステートメントを作ることを可能にするために、インピーダンスの変化がどの動的な特徴に関連するかを再び区別する必要がある。

50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

電気インピーダンストモグラフィによって得られる画像は、概して、米国特許第4,617,939号明細書に記述される逆投影方法によって得られる。この方法は、画像再生の信頼性が、信号対雑音比により画像の中央に向かって低減するという不利益をもつ。画像の再生又は解像度を改善するために、ドイツ特許出願公開第69308324T2号は、身体に取り付けられる少なくとも1対の電極を通して、連続的に電気入力信号を印加することを提案しており、ここで、測定は、時間間隔を変化させることで達成される。このプロセスは、必然的に、既存の方法の欠点を低減することを試みるだけであり、いかなる実質的な改善ももたらさない。

10

【0005】

従って、本発明の目的は、従来技術の不利益を受けず、表面から或る距離のところさえ、信頼でき且つ正確な高解像度の導電率測定を可能にする装置及び方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

従って、検査下の対象の検査領域に磁性粒子を含む、勾配磁界中で電界を検査し、使用する装置であって、

a) 検査下の対象の少なくとも1つの検査領域の磁性粒子の空間分布を決定する少なくとも1つの第1の装置であって、低い磁界強度をもつ第1のサブゾーン及びより高い磁界強度をもつ第2のサブゾーンが、少なくとも1つの検査領域に生成されるような、空間的な磁界強度プロファイルをもつ磁界を生成する手段と、粒子の局所的な変化によって影響を及ぼされる、検査下の対象の、特に検査領域の磁化に依存する信号を検出する手段と、検査領域の磁性粒子の特に時間変化する空間分布に関する情報を得るために、信号を評価する手段と、を有する第1の装置と、

20

b) 少なくとも1つの電氣的送信及び/又は受信ユニットを有する少なくとも1つの第2の装置であって、送信及び/又は受信ユニットが、少なくとも1つの電圧発生器と、電圧発生器に接続され、検査下の対象に適用でき及び/又は取り付けできる少なくとも1つの端子接点と、特に電圧発生器に接続され、検査下の対象に適用でき及び/又は取り付けできるグラウンド端子と、を有する第2の装置と、を有する装置が見出された。

30

【0007】

第2の装置は、電位差を記録するための少なくとも1対の接点電極、特に複数対の接点電極を含むことができる。従って、一実施例において、第2の装置は、インピーダンストモグラフィから知られる測定装置を有する。

【0008】

別の展開例において、更に、本発明による装置は、好適には、少なくとも1つの電圧測定ユニット及び/又は電流測定ユニットを有する。

【0009】

更に、電圧発生器、電圧測定ユニット及び/又は電流測定ユニットが、マイクロプロセッサ又はコンピュータとアクティブに接続されることができ、又は少なくとも一時的に接続されることができ、好都合であることがわかった。特に、電圧測定ユニット及び/又は電流測定ユニットが、少なくとも1つのアナログフィルタ、測定増幅器、A/Dコンバータ及び/又はデジタルフィルタを備えるとき、欠陥のない画像再生が、一般に達成される。

40

【0010】

電圧発生器は、それに対して接続される電極を介して、電気入力信号が、少なくとも1の電極対に印加されることができ、それによって他の対の間の電位差が端子接点で取られるようなやり方で、適切に装備される。好ましい実施例によれば、10乃至200Vの

50

範囲の測定電圧が、電圧発生器で生成されることができる。

【0011】

更に、本発明により、少なくとも1つの周波数変換器を有するタイプの装置が使用されることができる。

【0012】

更に、本発明の他の見地により、粒子の磁化が局所的に変化するように、検査領域における2つのサブゾーンの空間位置を変えるための、特に少なくとも1つのコイル装置のような手段を有するタイプの装置が、使用されることができる。

【0013】

本発明による特に適切な装置は、更に、検査領域における磁化の時間的变化によって誘導される信号を受け取るコイル装置によっても特徴付けられる。

10

【0014】

更に、本発明の基礎を形成する目的は、本発明による装置を使用して、検査下の対象の検査領域における特に空間的に解像される導電率、特に3次元の導電率分布を決定する方法であって、検査下の検査領域の対象の少なくとも一部に磁性粒子を導入するステップと、検査領域の少なくとも一部に電界を生成するステップと、低い磁界強度をもつ第1のサブゾーン及びより高い磁界強度をもつ第2のサブゾーンが検査領域に生成されるような、空間的な磁界強度プロファイルを有する磁界を生成するステップと、粒子の磁化が局所的に変化するように、検査領域の2つのサブゾーンの空間位置を変化させるステップと、この変化によって影響を及ぼされる検査領域の磁化に依存する信号を検出するステップと、検査領域の磁性粒子の特に時間変化しうる空間分布に関する情報を得るために、前記信号を評価するステップと、磁化ステータス及び/又は磁性粒子の向きの関数として、検査領域の導電率を決定するステップと、を含む方法によって達成される。

20

【0015】

生物体、特に人体の検査の満足のいく結果は、特に、磁気測定電圧が、ナノボルトのレンジにあるとき、特に5ナノボルトより高いとき、より好適には30ナノボルトより高いとき、得られる。

【0016】

本発明の他の見地により、本発明による装置を使用して、検査下の対象の検査領域において、特に局所的に目標を定めて薬剤又は活性成分をリリースする方法であって、検査下の対象の検査領域の少なくとも一部に磁性粒子を導入するステップと、検査領域の少なくとも一部に交番電界を生成するステップと、低い磁界強度をもつ第1のサブゾーン及びより高い磁界強度をもつ第2のサブゾーンが検査領域に生成されるような、空間的な磁界強度プロファイルを有する磁界を生成するステップと、特に振動又は回転磁界を重ねることによって、粒子の磁化が局所的に変化するように、検査領域における2つのサブゾーンの空間位置を変化させるステップと、を含み、磁気反転が主として幾何学的な(ブラウン)回転又は振動によって行われる磁性粒子が使用され、該磁性粒子は、少なくとも部分的に電気泳動ゲルの外側シェルを含み、電気泳動ゲルは、少なくとも1つの帯電された官能基を有する少なくとも1つの薬剤又は活性成分を含み、磁界の振動又は回転周波数が、活性成分の官能基の電荷が一定の電界を受けるようなやり方で、電界の周波数に合わせられる、方法が提案される。

30

40

【0017】

特に好適な展開例によれば、交番電界の周波数は、約100Hz乃至約500kHzのレンジにあり、特に約10kHz乃至約200kHzのレンジにあり、磁性粒子の振動又は回転周波数は、約100Hz乃至約1MHzのレンジにあり、好適には約1kHz乃至約1MHzのレンジにあり、特に約10kHz乃至約500kHzのレンジにある。本発明の好都合な展開例によれば、交番電界の周波数の、磁性粒子の回転又は振動周波数に対する比は、実質的に整数として表現される。

【0018】

磁性粒子の少なくともいくつかは、異方性特性、特に効果的な異方性を示す該磁性粒子

50

が適切に使用される。

【0019】

1つの展開例は、磁性粒子の効果的な異方性が、粒子の磁気反転が幾何学的な(ブラウン)回転によって実質的に行なわれるのに十分な値を示す点において特徴付けられる。

【0020】

モノドメイン粒子を構成する磁性粒子が使用され、その磁気反転が、ブラウン回転又は振動によって実質的に行われることが特に好ましい。

【0021】

他の実施例では、使用される磁性粒子は、硬磁性又は軟磁性のマルチドメイン粒子を構成する。

【0022】

磁性粒子は、好適には、硬磁性材料を含む。

【0023】

適切な硬磁性材料の例は、Al-Ni、Al-Ni-Co及びFe-Co-V合金並びにバリウムフェライト($BaO \cdot 6xFe_2O_3$)である。

【0024】

特に良好な測定結果は、磁性粒子、特に強磁性粒子が、低い導電率をもつラメラ形又は高い導電率をもつニードル形であるときに得られる。

【0025】

本発明による装置により、導電率及び特に3次元の導電率分布は、高い解像度及び信頼性をもって、検査下の対象の検査領域において決定されることが示された。

【0026】

本発明による装置は、加えて、特に神経経路又は筋肉の目標を定められた電気刺激のために使用されるのに適している。目標を定められたやり方で神経経路を刺激するために、今日、特に痛み処置において、いわゆる経皮的神経電気刺激(Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation、TENS)を使用することが一般的である(「Die Schmerzilfe」(「Analgesia」), the journal of Deutsche Schmerzilfe e.V., Hamburg, 1999を参照)。この方法によって、1乃至10Hz又は60乃至100Hzのレンジの周波数をもつ電流が、粘着性の電極を介して適当に印加される。この方法の不利益は、小さい浸透深さである。更に、望ましい効果がとにかく達成されるべきである場合、処置の個別のケースごとに使用される粘着性電極について、最適な適用箇所が捜される必要がある。

【0027】

従って、本発明による装置を使用して、検査下の対象の検査領域において、特に局所的に目標を定めて電気刺激を与える方法であって、検査下の対象の検査領域の少なくとも一部に磁性粒子を導入するステップと、検査領域の少なくとも一部に交番電界を生成するステップと、低い磁界強度をもつ第1のサブゾーン及びより高い磁界強度をもつ第2のサブゾーンが検査領域に生成されるような、空間的な磁界強度プロファイルを有する磁界を生成するステップと、特に振動又は回転磁界を重ねることによって、粒子の磁化が局所的に変化するように検査領域の2つのサブゾーンの空間位置を変化させるステップと、を含み、磁気反転が幾何学的な回転又は振動によって主として生じる磁性粒子が使用され、検査領域における電界が、回転する又は振動する粒子との相互作用によって、より高い周波数の電界からより低い周波数の電界に変換される、方法が見つげられた。

【0028】

更に、本発明による装置又は本発明による方法によって、どのように及びどこに電極が正確に適用されなければならないかに関して特定の注意を払う必要なく、身体より深くにある領域を刺激することも可能である。それを行う際、電気刺激用の高周波であり、より深い身体層にも浸透する電界が、特に、検査又は刺激領域に存在する磁性粒子の制御された回転又は振動によって、局所化されたやり方で、神経経路又は筋肉組織の一部を刺激するのに適した低い周波数の電界にダウンコンバートされることができるとい事実が使用される。例えば、約100Hz乃至約100kHzのレンジの周波数、例えば少なくとも

10

20

30

40

50

も 3 k H z の周波数をもつ電界は、磁性粒子の回転又は振動によって、約 1 乃至 5 0 0 H z の周波数レンジに、特に 1 乃至 1 0 0 H z の周波数レンジにダウンコンバートされることが出来る。例えば 1 乃至 1 0 H z 又は 6 0 乃至 1 0 0 H z のような周波数レンジが選択されてもよいことは言うまでもない。一般に、磁性粒子によって浸透される検査領域の導電率又は抵抗は、特に、電界に対するこれらの粒子の向きによって操作される。この点で、低い磁界強度を有するサブゾーンが、勾配磁界のほんの小さい空間範囲を占め、加えて、検査領域内で容易に移動可能でありうることが有利である。このように、電気刺激は、非常に効果的に局所化された態様で、身体に実施されることが出来る。

【 0 0 2 9 】

本発明による装置の第 1 の装置は、実質的に、未公開のドイツ特許出願第 1 0 1 5 1 7 7 8 . 5 号明細書に記述されるような装置を使用する。従って、この装置の好ましい実施例についても、上述の特許出願明細書を参照されたい。

【 0 0 3 0 】

本発明により使用される装置により、空間的に不均一な磁界が、検査領域に生成される。第 1 のサブゾーンにおいて、磁界は、非常に弱いので、粒子の磁化は、外部磁界から多かれ少なかれ逸脱し、すなわち飽和しない。この第 1 のサブゾーンは、好適には、空間的に結合力のあるゾーンである。第 1 のサブゾーンは、点状のゾーンであってもよく、更にライン又は領域であってもよい。第 2 のサブゾーン（すなわち第 1 のサブゾーンの外側の検査領域の残り部分）において、磁界は、粒子を飽和状態に保つに十分強い。実質的にすべての粒子の磁化が、ほぼ外部磁界の方向に向けられる場合、磁化は飽和し、ゆえに、磁界が更に増加されるとき、磁化は、磁界の対応する増加がある場合の第 1 のサブゾーンと比べて、大幅に少なく増加する。

【 0 0 3 1 】

検査領域内の 2 つのサブゾーンの位置を変えることによって、検査領域の（全体的な）磁化が変更される。従って、検査領域の磁化又はそれによって影響を及ぼされる物理的なパラメータが測定される場合、検査領域における磁性粒子の空間分布に関する情報が、そこから導き出されることが出来る。

【 0 0 3 2 】

検査領域の 2 つのサブゾーンの空間位置を変化させ又は第 1 のサブゾーンの磁界強度を変化させるために、例えば、局所的に変化する及び / 又は時間的に変化する磁界を生成することが可能である。検査領域の磁性粒子の空間分布に関する情報を得るために、検査領域の磁化の時間的な変化によって少なくとも 1 つのコイルに誘導される信号が受け取られ、評価されるように、対処される。2 つのサブゾーンの空間位置ができるだけ速く変更される点で、最大の可能な信号が達成されうる。信号を検出するために、コイルが使用されることができ、そのコイルによって、磁界が、検査領域に生成される。しかしながら、少なくとも 1 つの別のコイルを使用することが好ましい。

【 0 0 3 3 】

サブゾーンの空間位置の変化が、例えば時間変化しうる磁界によって行われる場合、同様の周期的な信号が、コイルに誘導される。しかしながら、この信号の受信は、検査領域に生成される信号と時間変化しうる磁界とが、同時にアクティブである場合、難しいことがある。従って、磁界によって誘導される信号と、検査領域の磁化を変化させることによって誘導される信号と、を区別することは容易にはできない。しかしながら、これは、第 1 の周波数帯域の時間変化しうる磁界が、検査領域に作用し、コイルにおいて受け取られる信号から、好適には第 1 の周波数帯域より高い周波数成分を含む第 2 の周波数帯域が、磁性粒子の空間分布に関する情報を得るために評価される点において、回避されることが出来る。この点に関して、第 2 の周波数帯域の周波数成分が、磁化特性の非線形性の結果として、検査領域の磁化の変化を通してのみ生じることが利用される。時間変化しうる磁界が、正弦波の周期的なプロファイルを有する場合、第 1 の周波数帯域は、ただ 1 つの周波数成分、つまり正弦波の基本振動のみからなる。他方、第 2 の周波数帯域は、前記基本振動だけでなく、正弦波基本振動の高調波（いわゆる高調波）も含み、当該高調波は、

10

20

30

40

50

評価のために使用されることができる。

【0034】

本発明による方法に関する好適な装置は、磁界を生成する手段が、検査領域の第1のサブゾーンにおいて方向を反転させるとともに、ゼロ交差を示す勾配磁界を生成する勾配コイル装置を有する点において、区別される。勾配コイル装置が、例えば、検査領域の両側に配置されるが、反対方向の電流が流れる2つの同様の巻線（マクスウェルコイル）を有する場合、この磁界は、巻線の軸上のポイントでゼロであるとともに、反対の極性をもつこのポイントの両側で、ほぼ線形な態様で増加する。この磁界ゼロポイントの周囲の領域に位置する粒子の場合、磁化は飽和しない。この領域の外側の粒子は磁化され、飽和する。

10

【0035】

装置は、検査領域における2つのサブゾーンを移動させるために、勾配磁界に重ねられる時間変化しうる磁界を生成する手段を備えることができる。勾配コイル装置によって生成される領域は、時間変化しうる磁界によって、検査領域内の磁界ゼロポイントの周辺、すなわち第1のサブゾーン周辺を移動される。この磁界が、適切な時間プロファイル及び向きを有する場合、磁界ゼロポイントは、このように検査領域全体を通ることができる。

【0036】

磁界ゼロポイントの移動を伴う磁化の変化は、適当なコイル装置を用いて受け取られることができる。検査領域に生成される信号を受け取るために使用されるコイルは、検査領域に磁界を生成する役目をすでに果たしているコイルであってもよい。しかしながら、受信の別のコイルを使用することも有利である。この理由は、受信の別のコイルは、時間変化しうる磁界を生成するコイル装置から切り離されることができるからである。更に、改善された信号対雑音比は、1つのコイルによって達成されることができるが、複数のコイルを用いる場合に一層改善される。

20

【0037】

コイル装置に誘導される信号の振幅が大きければ大きいほど、磁界ゼロポイントの位置が、検査領域においてより速く変化し、すなわち、勾配磁界に重ねられる時間変化しうる磁界が、より速く変化する。しかしながら、一方で、振幅が、検査領域のポイントにおいて磁界ゼロポイントを移動させるのに十分であるとともに、その変化のレートが、十分な振幅を有する信号を生成するに十分に大きい、時間変化しうる磁界を生成することは、技術的に困難である。この目的に特に良く適した装置は、勾配磁界に重ねられる第1及び少なくとも1つの第2の磁界を生成する手段を有するものであり、第1の磁界は、高い振幅をもって、時間的にゆっくり変化されることができ、第2の磁界は、低い振幅をもって、時間的に速く変化されることができる。2つの磁界は、好適には2つのコイル装置によって生成され、異なるレートで、異なる振幅をもって、変化されることができる。更なる利点として、磁界変化は、それらが人間の可聴の制限より上であるように非常に高速でありうる（例えば $> 20 \text{ kHz}$ ）。検査領域における2つの磁界は、互いに実質的に垂直に存在しうる。これは、2次元領域において、磁界のないポイントの移動を可能にする。これは、両方の磁界に垂直に延びる成分をもつ他の磁界によって、3次元領域に拡張されることができる。同様に、コイル装置と直列に接続されるフィルタを有する装置が有利である。フィルタは、コイル装置に誘導される信号の、第1の周波数帯域にある信号成分を抑制し、第1の周波数成分より高い周波数成分を含む第2の周波数帯域にある信号成分を受け入れる。これに関して、磁化が非飽和状態から飽和状態に移る領域において、磁化特性が線形でないことが利用される。この非線形性は、例えば、非線形性の領域において周波数 f をもつ時間的に正弦波で存在する磁界が、周波数 f （基本波）及び周波数 f の整数倍（高調波）をもつ時間変化しうる誘導をもたらすという効果をもつ。高調波の評価は、磁界のないポイントの移動のために同時に効果的な磁界の基本波が、評価にいかなる影響も及ぼさないという利点をもつ。

30

40

【0038】

本発明によれば、特に約 100 mT 又はそれより小さい強度をもつ外部磁界が印加され

50

ると、磁性粒子が飽和する。より大きい飽和磁界強度も本発明による方法に適することは言うまでもない。

【0039】

実際に、多くのアプリケーションにとって適切な磁界強度は、約10 mT又はそれより小さい。この強度は、多くの組織及び器官の検査に十分である。しかしながら、良好な測定結果は、1 mT以下のレンジ、又は約0.1 mT以下のレンジの磁界強度によってさえ達成される。例えば、約10 mT以下、約1 mT以下、及び約0.1 mT以下の磁界強度の場合、非常に正確な導電率の値が、高い空間分解能によって得られることができる。

【0040】

磁性粒子が飽和状態に移る又は飽和状態にある外部磁界は、本発明の目的で、約半分の飽和磁化が達成される磁界を意味することが理解されるべきである。

10

【0041】

適切な磁性粒子は、十分に小さい磁界において飽和状態になることができるものである。従って、必要な前提条件は、磁性粒子が最小サイズ又は最小双極子モーメントを有することである。本発明の目的で、磁性粒子という語は、結果的に、磁化可能な粒子をもカバーする。

【0042】

適切な磁性粒子は、ボクセルのサイズに対して小さい寸法を適切に有し、本発明による方法を使用してその磁化を決定することが望ましい。更に、粒子は、好適には、磁界の最小の可能な磁界強度によって飽和状態に磁化されなければならない。従って、必要とされる磁界強度が小さいほど、空間分解能の容量は高くなり、又は検査領域に生成されるべき(外部)磁界がより弱くなりうる。更に、磁性粒子は、磁化の変化が最大の可能な出力信号をもたらすように、最も高い可能な双極子モーメント又は高い飽和誘導をもつべきである。方法が、医学的検査のために使用されるとき、粒子が毒性でないことも重要である。

20

【0043】

本発明による方法の好適な展開例によれば、磁性粒子が、モノドメイン粒子であり、モノドメイン粒子は、ブラウン回転によって実質的に磁気反転を受けることができ、ニール回転が、多くとも、従属する態様で磁気反転に寄与することが提案される。

【0044】

適切な磁気モノドメイン粒子は、好適には、単一の磁区(モノドメイン)だけが形成されることができるよう、又はワイス(Weiss)ドメインが不在であるように、大きさを定められる。本発明の特に好適な変形例によれば、適切な粒子のサイズは、20ナノメートル乃至約800ナノメートルのレンジにあり、上限は、使用される材料にも依存する。好適には、磁鉄鉱(Fe_3O_4)、マグヘマイト(Fe_2O_3)及び/又は不定比性の磁性酸化鉄が、モノドメイン粒子について使用される。

30

【0045】

一般に、モノドメイン粒子が、適度な効果的な異方性を示すことが有利である。効果的な異方性は、ここで、形状異方性及び平均の結晶異方性からくる異方性を意味することを理解されたい。上述の場合、ニール回転による磁気反転の場合とは異なり、磁化の方向の変化には、常に粒子の回転が伴う。高い効果的な異方性をもつモノドメイン粒子が好適に使用され、それによって、外部磁界が印加されるとき、磁気反転が、ブラウン回転若しくは幾何学的な回転又は振動によって生じることを確実にする。

40

【0046】

本発明による方法の代替実施例において、磁性粒子は、硬磁性又は軟磁性のマルチドメイン粒子であってもよい。これらのマルチドメイン粒子は、一般に、相対的に大きい磁性粒子であり、多くの磁気ドメインが形成される。このようなマルチドメイン粒子は、適切に低い飽和誘導をもつ。

【0047】

硬磁性のマルチドメイン粒子は、高い効果的な異方性をもつモノドメイン粒子と実質的に同じ磁性を示す。低い飽和磁化を有する軟磁性のマルチドメイン粒子は、それらが、本

50

発明による方法において使用されることが可能であるために、いかなる所望の形状であってもよいという利点をもつ。それらは、好適には、ニードル又はロッド形状である。

【0048】

本発明は、検査領域に異方性の導電率を誘導することができ、1又は複数の磁性粒子を含む、電気生理学的コントラスト粒子を含む磁性粒子イメージングのための電気生理学的コントラスト組成にも関する。電気生理学的コントラスト粒子は、異方性のやり方で電界線を導くことによって異方性を誘導する導電材料、又は異方性の導電率を生成する非導電材料によって構成される。電気生理学的コントラスト組成は、電界を使用してイメージングのコントラストを改善するために、又は例えば心臓の内部電界のような離れた外部電界によって内部磁界をイメージングするために、本発明による方法において使用されることが

10

【0049】

特に、電気生理学的コントラスト組成において、電気生理学的コントラスト粒子は、主磁気異方性方向及び主電界異方性方向を有し、主磁気異方性方向及び主電気異方性方向は、電気コントラスト粒子がそれらの主磁気方向を外部磁界に並べるときに、それらの電気異方性方向も少なくとも部分的に並べられるように、相関することが好ましい。相関とは、電気生理学的コントラスト粒子が、磁性粒子を並べることによって磁界に並べられるとき、電氣的異方性も誘導されることを意味する。主磁気異方性方向は、垂直でありうるが、好適には主電気異方性方向と平行である。

20

【0050】

電気異方性特性は、さまざまな異なるやり方で達成されることができ、好適な実施例において、電気生理学的コントラスト粒子は、磁性粒子又は磁性材料のコーティングで覆われる低い導電率を有する材料の異方性形状を有し、好適には、ディスク様の形状を有する。コーティングされた粒子の場合、コーティングは、磁気異方性を有しなればならず、ディスクの電氣的絶縁特性を破壊してはならない。この実施例において、低い導電率のディスクの異方性形状は、異方性の導電率を与える。ディスクは、いかなる平坦な形状でもあってもよいが、好適には円形の平坦な形状である。

【0051】

好適には、ディスクの厚さに対する直径の比率は、0.005乃至0.8であり、好適には0.01乃至0.5である。比率が高ければ高いほど、電気生理学的コントラスト組成の単位質量当たりのコントラスト効果が高くなる。利点は、組成のより少ない量が、良好なイメージングコントラストを達成するために必要とされることである。生体に適用するために、ディスクの直径は、小さい血管の血流を妨げないように、10マイクロメートルより小さいことが好ましい。

30

【0052】

検査領域に磁界を印加すると、導電性の低いディスク上の磁性粒子は、コントラスト粒子を並ばせるとともに、検査領域に異方性の導電特性を生じさせ、これは、印加される外部電界に影響を与える。導電特性の局所的な違いは、画像を生成するために使用されることができ、これは、外部電界を使用することによって、又は本発明の特別な実施例において、外部電界なしで、例えば心臓のような身体内の電界を使用して、行われることができる。内部電界のイメージングを達成するために、コントラスト組成及び検査領域の磁性コントラスト粒子の濃度は、高くなければならない。特に、本出願について、低い導電率を有するディスクは、赤血球であることが好ましい。このように、大量の電気生理学的コントラスト組成が、有害な影響なく身体内に導入されることができ、

40

【0053】

本発明による電気生理学的コントラスト組成の別の実施例において、電気コントラスト粒子は、ニードル形の導電性のマルチドメイン磁性粒子である。この実施例において、導電率が異方性の形状の粒子は、選択的に粒子の長軸に沿って電界線を導くので、異方性の導電率が生成される。この実施例の利点は、十分な電気コントラスト効果を生成するため

50

に、必要なコントラスト組成の量がより少なくて済むことである。この実施例は、技術的なアプリケーションにおいて有用である。医用アプリケーションにおいて、ニードル形の電気コントラスト粒子は、血管又は組織に対するダメージを防ぐために、細い導電性コーティングで覆われることが好ましい。有機材料のコーティングが好ましい。医用アプリケーションの場合、更に、ニードル形の磁性粒子は、ニードル形の粒子にアSEMBLされる複数の小さい磁性酸化鉄又は鉄金属粒子で構成されることが好ましく、粒子は、必要とされる導電率を有するために互いに接触するが、新陳代謝のスピードを上げるために、検査領域において相対的に容易に壊れる。

【0054】

コントラスト粒子が印加される外部磁界中で回転することができるという要求に関して、磁性粒子は、主として、少なくとも2 mT、好適には少なくとも3 mT、最も好適には少なくとも5 mT、の平均の内部異方性磁界を有する異方性磁性粒子であることが好ましい。しかしながら、磁性粒子のイメージングにおいて良好なコントラストを得ることに關して、コントラスト粒子の磁性粒子は、更に、等方性の軟磁性粒子を含むことが好ましい。好適には、磁性粒子は、高い異方性を有する半硬磁性又は硬磁性粒子であり、幾何学的な回転によって印加される外部磁界においてのみ反転することができるが、コントラスト粒子を回転させるのに十分なトルクを提供するために必要とされる高い磁化飽和に達する。

10

【0055】

本発明は、生体の内部電界をイメージングする方法であって、患者の血液中の赤血球の、少なくとも10重量%、好適には20重量%が、電気生理学的コントラスト組成を形成するために変更される方法に関する。本発明は、更に、本発明による電気生理学的コントラスト組成を製造するプロセスであって、電氣的異方性特性を有する粒子を、主電氣異方性方向に沿って並べ、磁界が存在する状態で、前記電氣的異方性粒子に磁性粒子を付着させること、を含むプロセスに関する。好適には、上述の方法において、電氣的異方性特性を有する粒子は、非導電材料のディスク形の粒子であり、ディスク形の粒子は、それらを表面上に実質的に平坦に堆積することによって、主電氣異方性方向に沿って並べられ、続いて磁氣粒子が、磁界の存在する状態で、ディスク形の粒子上に付着される。

20

【0056】

本発明は、更に、検査領域の抵抗率又は導電率をイメージングする方法であって、電界を生成し、測定するための電極を適用するステップと、本発明による電気生理学的コントラスト組成を検査領域に導入するステップと、電界を生成するステップと、本発明による方法に従って磁界のない領域を有する検査領域を走査するステップと、検査領域の電気導電率又は抵抗率を空間的に解像するために、磁界のないポイントの位置の関数として、電気測定電極からの信号を記録するステップと、を含む方法にも関する。

30

【0057】

更に、別の実施例において、本発明は、検査領域の内部電界をイメージングする方法であって、電界を測定するための電極を適用するステップと、本発明による電気生理学的組成を導入するステップと、本発明による方法に従って、磁界のない領域を有する検査領域を走査するステップと、検査領域の内部電界を空間的に解像するために、磁界のないポイントの位置の関数として、電気測定電極からの信号を記録するステップと、を含む方法にも関する。

40

【0058】

一般に、磁性粒子を投与する組成内の磁性粒子は、良好な磁性粒子画像、特に良好な解像度が、所与の勾配磁界中で得られることができるように選択される。未公開のドイツ特許出願第10151778.5号明細書には、磁性粒子イメージング方法が記述されている。概して、20乃至800ナノメートルのサイズをもつ磁性モノドメイン粒子又は磁性コーティングでコーティングされるガラスビートが、この方法において使用されることが記載されている。しかしながら、相対的に低い磁界勾配で良好な磁氣イメージングコントラスト及び解像度を達成するために、改善された磁性粒子組成が非常に望ま

50

れている。本願発明者は、改善された磁性粒子イメージング特性を有する磁性粒子を見つけた。

【0059】

好適には、磁性粒子を投与する組成内の磁性粒子は、ステップ変化をもつ磁化曲線を有し、ステップ変化は、水性懸濁液中で測定されるとき、前記ステップ変化の変曲点の周囲の大きさデルタの第1の磁界強度ウィンドウにおける磁化変化が、第1の磁界強度ウィンドウより下の大きさデルタの磁界強度ウィンドウ及び/又は第1の磁界強度ウィンドウより上の大きさデルタの磁界強度ウィンドウの磁化変化より、少なくとも3倍高く、デルタは、2000マイクロテスラより小さく、好適には1000マイクロテスラより小さく、磁化のステップ変化が第1のデルタウィンドウ内で完了する時間は、0.01秒より短く、好適には0.005秒より短く、より好適には0.001より短く、最も好適には0.0005秒より短いことを特徴とする。このような磁性粒子は、特に画像の良好な解像度を得るための磁性粒子イメージングに特に適していることが分かった。更に、磁性粒子組成は、ステップ変化が、1テスラの外部磁化磁界において測定されるとき、粒子組成の磁化全体の少なくとも10%、好適には少なくとも20%、より好適には少なくとも30%、最も好適には少なくとも50%である磁化曲線を有することが好ましい。更に、前記ステップ変化の変曲点の周囲の大きさデルタの第1の磁界強度ウィンドウ内の磁化変化は、第1の磁界強度ウィンドウより下の大きさデルタの磁界強度ウィンドウ又は第1の磁界強度ウィンドウより上の大きさデルタの磁界強度ウィンドウの磁化変化の少なくとも4倍高く、好適には少なくとも5倍高いことが好ましい。

10

20

【0060】

磁性粒子組成は、磁性粒子イメージング技法において使用するのに特に有用である。粒子は、相対的に低い勾配磁界強度において良好な空間分解能を示す。更に、磁性粒子組成は、広い検査領域を調べるために相対的に高い走査スピードを可能にする。例えば、ステップ変化が1000マイクロテスラより低いデルタ値で生じることが好ましい医用の磁性粒子イメージングのアプリケーションの場合、粒子組成は、10乃至0.1T/mの勾配磁界強度において、0.1乃至10mmより良好な解像度値を有する。本発明による磁性粒子組成を使用する磁性粒子イメージング技法により、例えば顕微鏡法で非常に高い勾配磁界が達成されることができるアプリケーションにおいて、0.1乃至10マイクロメートルのレンジの極めて良好な解像度が得られることができる。厳密に言うと、磁界強度はH(A/m)で表現されることに留意されたい。しかしながら、本出願において、磁界強度について言及するとき、B磁界を意味する。上述したような2000 μ Tの磁界Bは、 $2\text{mT}/\mu_0 = 1.6\text{kA}/\text{m}$ のH磁界に対応し、すなわち、真空中で2mTのB磁界を発生する等価なH磁界に対応する。

30

【0061】

好適には、上述の本発明による電気生理学的コントラスト組成及び本発明による方法の磁性粒子は、上述したように本発明による磁性粒子組成の指定されたステップ変化要求を満たす磁性粒子を含む。

【0062】

磁化曲線及び必要とされるステップ変化を測定する方法は、次の通りである。磁性粒子組成のサンプルは、任意には単純な界面活性剤により、水中に懸濁される。磁性粒子を凝集させることを防ぎ、及び/又は散らばすために、可能な超音波処理が、使用されることができる。磁性粒子組成の濃度は、溶媒のリットル当たりのコア質量0.01grより低い。コア質量とは、磁性粒子組成の磁性材料の質量を意味する。懸濁液は、高速磁力計(すなわち、外部磁界が印加される間、サンプルの磁化を測定する装置)に入れられる。適切な高速磁力計は専門家に知られている。磁力計は、サンプル位置で同時に少なくとも2つの直交方向に外部磁界を生成すること、すなわち、所与の最大振幅及び所与の最大変化スピードより低い任意の磁界を生成することを可能にする手段を備える。更に、磁化は、同じ平面内の少なくとも2つの直交方向において測定される。

40

【0063】

50

最初に、飽和磁化が測定される。このために、約1テスラの磁界が、一方向に印加され、磁化の大きさが、少なくとも10秒後に測定される。ステップ変化を決定するための測定シーケンスが開始する。シーケンスは、20mTより低い外部磁界の大きさをもつ磁界ベクトルを選択することから始まる。この磁界は、多くとも100秒間印加される。第2の方向が選択される。この方向は、磁界H及び磁化Mのスカラー値を規定する。磁界は、高速に変化され、好適には1ミリ秒未満で変更され、それによって、磁界は、-H方向に20mTより低い大きさをもつ。磁界は、-Hから+Hに、例えば線形に変化され、(スカラー、すなわち投影される)磁化が記録される。磁化曲線は、0.01秒より小さいが1μ秒より大きい単位で記録される。磁化曲線が、ステップ変化を示す場合、大きさデルタの第1のウィンドウは、磁化のステップ変化の変曲点の中央に位置付けられる。同様に、大きさデルタのウィンドウは、第1のウィンドウより下及び上に位置付けられ、必要とされるステップ変化は、各ウィンドウ内の磁化の変化を決定することによって評価される。

10

【0064】

所与の磁性粒子組成が、必要とされるステップ変化をもつか否かは、例えば粒子サイズ、粒子サイズの分布、粒子の形状、ニール回転に関する減衰定数、磁性材料のタイプ、磁性材料の組成の結晶性及び化学量のような多くの変数に、複雑なやり方で依存する。粒子組成の粒子サイズの分布が狭いことが特に重要であることが分かった。好適には、本発明による磁性粒子組成は、狭い粒子サイズ分布を有し、粒子の少なくとも50重量%が、平均粒子サイズのプラスマイナス50%、好適には25%、より好適には10%の粒子サイズを有する。好適には、指定されたウィンドウ内の粒子の量は、少なくとも70重量%、好適には少なくとも80重量%、最も好適には少なくとも90重量%である。特に良好な結果は、実質的に10mT、好適には5mT、より好適には2mTより小さいニール回転をもたらすために必要とされる磁界を有する低い磁気異方性を具えるモノドメイン粒子によって得られる。好適には、磁性粒子は、20乃至80ナノメートルの平均粒子サイズ、より好適には25乃至70ナノメートル、最も好適には30乃至60ナノメートルの平均粒子サイズを有するモノドメイン粒子であり、粒子の少なくとも50重量%、好適には少なくとも60重量%、より好適には少なくとも70重量%が、平均粒子サイズに10ナノメートルをプラスした又はマイナスした値の間の粒子サイズをもつ。

20

【0065】

本発明による磁性粒子組成の代替実施例において、磁性粒子は、0.001より低い減時係数を有し、実質的にニードル形状を有するマルチドメイン粒子である。この磁性粒子組成は、ニードル形状が不利益でない非医学的アプリケーションにおいて、特に有用である。他の代替実施例において、本発明による磁性粒子組成は、磁性コーティング材料で覆われた非磁性コアを含む磁性粒子を有する。コーティングの厚さは、5乃至80ナノメートルであり、減磁係数は、0.01より小さく、直径は300μmより小さい。更にこれらの代替実施例において、上述したように小さい粒子サイズ分布を有することが有利である。これらの実施例における磁性粒子の物理的パラメータは、好適には、良好なイメージング特性を達成するために、上述したようなステップ変化要求を満たすように選ばれる。

30

【0066】

本発明による磁性粒子組成は、例えば、上述したように第一鉄及び第二鉄のイオンを含む溶液を水酸化ナトリウムを含む溶液と接触させることにより、例えば析出によって、まず磁性粒子を形成することによって製造されることができる。原則として、知られている析出プロセスが使用されることができる。更に、例えば高速ボールミルを使用して、バルク材料から粒子をグラインドすることも可能である。良好な磁性粒子組成を得るための基本の次のステップは、粒子の選択及び分離である。最初のステップは、フィルタリング及び/又は遠心分離方法によって、サイズ選択プロセスを実施することである。次のステップは、例えば振動する勾配磁界を使用して、粒子の磁気特性に基づいて選択プロセスを実施することである。

40

【0067】

本発明は、導電率が、検査下の対象、特に生物体内において高い解像度によって決定さ

50

れることができるという驚くべき発見に基づく。この点で、導電率値は、検査下の対象の非常に精確且つ細密に規定される領域に割り当てられることができることが特に有利である。従って、単純な装置により、高いイメージング精度をもって、より深くにある組織の良好な導電率の画像を取得し、非常に精確に組織の状態の変化を表現することが可能である。

【0068】

加えて、活性成分又は薬剤が、目標を定められた態様でリリースされることができることも有利である。このために、例えば空間的に解像される導電率測定を決定するためにも使用されるような装置を使用することが十分である。このために必要とされるすべてのことは、分子に帯電された官能基を含み、特に磁性粒子を囲む特に電気泳動ゲルの層のようなコーティングに含まれる活性成分を使用するとともに、磁性粒子の回転挙動を交番電界の周波数に合わせることである。このようにして、活性成分は、局所的に細かく規定される治療部位に、目標を定められた態様でリリースされることができる。例えば、磁性粒子を囲むゲル層への活性成分の最初の埋め込みは、活性成分が早期にリリースされることなく、使用部位へのリスクの無いトランスポートを可能にするので、健康な組織にダメージを与える可能性がある活性成分が、使用されることができる。例えば、これは、腫瘍又は転移の、目標を定められた治療を可能にさせる。

【0069】

本発明は、図面に示される実施例を参照してより詳しく記述されるが、本発明は、それらの実施例に限定されない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0070】

図1は、本発明による装置1を示しており、装置1は、検査下の対象Aの導電率を決定するために設けられる装置2と、局所化された、磁界のない又は磁界の弱いポイント又はゾーン12を生成する装置8と、を有する。検査下の対象Aの導電率を決定する装置2は、検査下の対象の表面上に、所望の検査領域が検出されるやり方で配置される複数の表面接点電極4を有する。それぞれの接点電極4は、概略的に表された送受信ユニット6に接続される。送受信ユニット6は、図2を参照して以下に詳しく説明される。検査下の対象Aは、装置8に位置付けられる。装置8によって、より高い磁界強度10を有するサブゾーンと、より低い磁界強度を有する局所的に可変なサブゾーン12とを含む勾配磁界が、マクスウェルコイル装置14によって、少なくとも検査下の対象Aに生成される。検査下の対象に導入される磁性又は磁化可能な粒子は、付加の磁界を重ねることによって又はサブゾーン12の局所的な変化によって、飽和状態にされ又はサブゾーン12において磁氣的に反転されることができ、状況は、コイル装置14によって又は他の別個のコイル装置（図示せず）によって容易に検出されることができる。主として幾何学的な回転又は振動によって磁氣的に反転されることができる磁性粒子を使用することによって、検査下の対象の導電率挙動が、少なくとも僅かに操作されることができる場合、送受信ユニット6を介して受け取られる導電率信号は、検査下の対象のサブゾーン12の精確な位置が知られるとき、精確に位置を特定されることができる。送信及び受信装置6は、例えば装置8又は送受信ユニット6（図2参照）の電圧発生器22の送信周波数又は周波数帯域を抑制する適切なフィルタを備えることができる。アナログフィルタ、デジタルフィルタ、測定増幅器及び/又はA/D変換器が、例えば独立して又は任意の所望の組み合わせにおいて、ここで使用されることができる。装置2及び8を有する図1に示される装置により、対象Aの導電率分布の空間的に高く解像される画像を取得し、局所的に制御された電気泳動又は電気刺激を実施することの両方が可能である。このために、ユニット6の送信器パワーは、導電率測定に関して任意に増加されなければならない、ユニット6の受信部分が省かれてもよい。

【0071】

図2は、例えば局所的な導電率測定のために使用されることができるような、電圧発生器22の形の送受信ユニット6の送信ユニット16を示している。より分かりやすくする

10

20

30

40

50

ために、2つの端子接点18及び20のみが図示されている。接点の一方は、信号端子接点18であり、他方は、グラウンド端子接点20であり、これらの接点は、リード線を介して電圧発生器22に接続される。接点18と20の間にある電圧は、電圧測定器24によって検出され、適切な電流測定ユニット26が、電流測定のためにそれらの間に接続されることができる。導電率を検出するために、他の端子接点が、接点18及び20の近傍に、検査下の対象Aに与えられ、これらは、リード線を介して、電圧測定器に対する接続され、受信ユニット（図示せず）を形成する。これらの付加の端子接点は、送信ユニット16によって生成される局所的に変化する電位差の検出を可能にする。言うまでもなく、送信ユニット16、受信ユニット、電圧測定器24及び電流測定ユニット26だけでなく、送信信号を検出するための端子接点を含む受信ユニットの電圧測定器が、（リード線28によって示される）適切な画像表示のためにデータを制御し又は処理する目的で、マイクロプロセッサ又はコンピュータに接続されることができる。

10

【0072】

上述の説明、図面及び特許請求の範囲に開示された本発明の特徴は、個別に又は任意の所望の組み合わせで、さまざまな実施例における本発明の実現の基本となりうる。

【図面の簡単な説明】

【0073】

【図1】本発明による装置を検査下の対象とともに示す概略図。

【図2】本発明による送信及び測定ユニットを示す概略図。

【符号の説明】

20

【0074】

- 1 本発明による装置
- 2 第1の装置
- 4 端子接点
- 6 送受信ユニット
- 8 第2の装置
- 10 高い磁界強度をもつサブゾーン
- 12 低い磁界強度をもつサブゾーン
- 14 マクスウェルコイル装置
- 16 送信ユニット
- 18 信号端子接点
- 20 グラウンド端子接点
- 22 電圧発生器
- 24 電圧測定器
- 26 電流測定ユニット
- 28 コンピュータへの供給リード
- A 検査下の対象

30

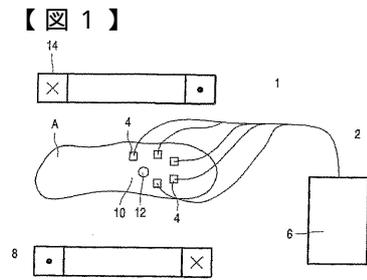


FIG. 1

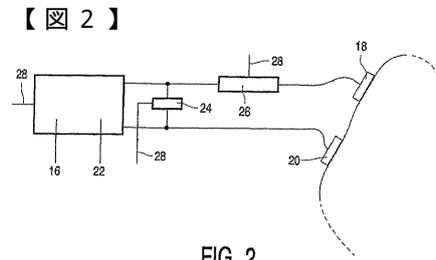


FIG. 2

フロントページの続き

(72)発明者 グライヒ ベルンハルド

ドイツ連邦共和国 5 2 0 6 6 アーヘン ヴァイスハウス ストラッセ 2 フィリップス イ
ンテレクチュアル プロパティ アンド スタンダーズ ゲーエムベーハー

審査官 川上 則明

(56)参考文献 特開2 0 0 3 - 1 9 9 7 6 7 (J P , A)

特開平0 7 - 5 0 2 5 2 5 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

A61B 10/00

G01R 27/22

G01R 29/14

G01R 33/10