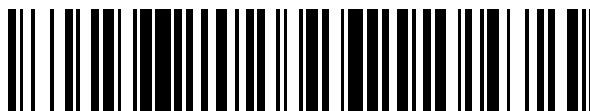


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 456**

51 Int. Cl.:

A61K 49/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2007** **E 12181686 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017** **EP 2526973**

54 Título: **Agente de contraste de rayos X para la angiografía post mortem, experimental y diagnóstica**

30 Prioridad:

18.09.2006 CH 14852006

08.02.2007 CH 2122007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.11.2017

73 Titular/es:

FUMEDICA AG (100.0%)

Luzernerstrasse 91

5630 Muri, CH

72 Inventor/es:

GRABHERR, SILKE y

GYGAX, ERICH

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 640 456 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente de contraste de rayos X para la angiografía *post mortem*, experimental y diagnóstica

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un agente de contraste para la angiografía *post mortem*, especialmente para el examen de cadáveres animales o humanos o componentes de los mismos, por ejemplo, de extremidades o de órganos. A este respecto, el agente de contraste contiene un componente de contraste fundamentalmente a base de aceite y apolar, como el que se usa para exámenes de rayos X, presentando el componente de contraste una viscosidad del componente de contraste en el intervalo de 30-100 mPas. Además, la invención se refiere a procedimientos angiográficos en los que se utiliza un agente de contraste de este tipo al menos durante períodos de tiempo.

Estado de la técnica

15 La angiografía es la representación de vasos sanguíneos mediante rayos X. Para esto, se inyecta un agente de contraste, es decir, una sustancia que es casi transparente para rayos X, en el vaso sanguíneo. En la radiografía se destaca entonces el espacio interior del vaso lleno de agente de contraste. La imagen resultante se llama angiograma. En el lenguaje médico, el término largo angiografía se suele abreviar con el término angio. Para la angiografía también pueden utilizarse, entre otras cosas, tomografías computarizadas.

La tomografía computarizada, abreviada TC, es la evaluación informatizada de múltiples direcciones distintas de radiografías tomadas de un objeto para general una imagen tridimensional (datos vóxel). A este respecto, se trata de un procedimiento de formación de imagen.

20 Las técnicas que se usan actualmente para el examen de vasos sanguíneos con formación de imagen se pueden dividir en grupos de procedimientos: por una parte, están a disposición técnicas de descarga, por otra parte, hay agentes de contraste que son capaces de penetrar en capilares. Una visión de conjunto general de todas las técnicas de la angiografía *post mortem* puede encontrarse en «Postmortem Angiography - A Review of Former and Current Methods» (S. Grabherr y col., AJR 2006 en prensa).

25 El documento publicado, tras la fecha de prioridad pero antes de la fecha de presentación de la presente solicitud, de S. Grabherr y col., «FORENSIC RADIOLOGY REVIEW», vol. 188, marzo 2007, páginas 832-838, revela un agente de contraste para la angiografía *post mortem* que contiene una solución de rojo de Sudán-diésel al 0,1 % y lipiodol.

Técnicas de descarga:

30 En el caso de las técnicas de descarga, se utilizan, por ejemplo, metacrilatos de metilo (por ejemplo, Mercor®), o Microfil®. Estas sustancias se inyectan recién mezcladas tras el enjuague previo de los vasos. Tras su curado, se macera el tejido, lo cual dura 2 - 4 semanas. Queda entonces la descarga de los vasos, que puede examinarse a simple vista con ayuda de un microscopio o microscopio electrónico o incluso mediante técnicas de rayos X (véase Djonov y col., Anal Embryo/ 2000;202:347-357). Las desventajas de estos procedimientos son la preparación costosa de estos preparados, la prolongada duración temporal que necesita la maceración y no por último el alto riesgo de daños de los preparados por la maceración y la posterior manipulación en la que pueden romperse muy fácilmente pequeños pedacitos del preparado.

Agentes de contraste líquidos:

40 La mayor parte de los agentes de contraste líquidos no son apropiados para microangiografías. Las mezclas a base de agua tienen la propiedad de abandonar muy rápido los vasos por penetración por la pared vascular (la denominada extravasación), lo cual da como resultado contornos borrosos de los vasos representados. Su contraste tampoco es lo suficientemente alto para representar claramente vasos pequeños como capilares.

45 Los agentes de contraste oleosos tienen la propiedad de permanecer dentro de los vasos sin penetrar en la pared vascular (normalmente, sin extravasación). Esto da como resultado una representación considerablemente contorneada de los vasos. Sin embargo, no existe ninguna permeabilidad capilar a causa de las obstrucciones que se producen de los denominados vasos capilares.

50 Los agente de contrastes corpusculares pueden usarse para la microangiografía usando partículas corpusculares pequeñas. El agente de contraste más conocido es Micropaque®. Sin embargo, con su uso en combinación con aparatos de microtomografía computarizada se describió el problema de una precipitación de las partículas disueltas, lo cual da como resultado artefactos (M Marxen y col., Med Phys 2004,31:305-313). Marxen describe claramente en su documento la necesidad y la falta de un agente de contraste adecuado para microangiografía mediante microtomografía computarizada.

REPRESENTACIÓN DE LA INVENCION

Por consiguiente, la invención se basa en el objetivo de poner a disposición un agente de contraste mejorado para

procedimientos de formación de imagen del tipo anteriormente mencionado. A este respecto, así, se trata en particular de la mejora de un agente de contraste para la angiografía, por ejemplo, para el examen de cadáveres animales o humanos o componentes de los mismos, por ejemplo, de extremidades (que pueden estar también aún en el cuerpo) que contiene un componente de contraste fundamentalmente apolar (en otras palabras, prácticamente no miscible o en absoluto miscible con agua), es decir, por regla general, a base de aceite, para exámenes de rayos X. A este respecto, el componente de contraste dispone en este tipo de una viscosidad relativamente alta, típicamente en el intervalo de 30-100 mPas.

Resulta problemático en tales componentes de contraste apolares y oleosos el hecho de que presentan una alta viscosidad. Esta alta viscosidad da como resultado que el componente de contraste no pueda penetrar arbitrariamente en capilares y, correspondientemente, tampoco sea capaz de reproducir completamente el sistema de vasos sanguíneos. Además, incluso puede dar lugar a una verdadera obstrucción de capilares y secciones. La ventaja de la extravasación fundamentalmente no presente se vuelve a anular con ello en numerosas aplicaciones.

Sorprendentemente, se comprobó que, sin embargo, en el caso de componentes de contraste de este tipo, es posible usar estos con gran ventaja en una mezcla. A este respecto, la mezcla se caracteriza porque el componente de contraste está presente en una mezcla con al menos un componente apolar adicional, cuya viscosidad es menor o como máximo igual que la viscosidad del componente de contraste. La adición de este componente apolar adicional se usa, por una parte, para ajustar la viscosidad al valor deseado, por ejemplo, al valor de la sangre. Por otra parte, se usa para actuar como portador para el componente de contraste sin modificar sus propiedades en cuanto a la extravasación. Esto fue inesperado en particular en cuanto al hecho de que pueden mantenerse las propiedades positivas con respecto a la extravasación y aun así puede ajustarse la viscosidad de toda la mezcla a un valor óptimo y, a pesar de la dilución del componente de contraste, es posible un contraste excelente.

Preferentemente, el agente de contraste está fundamentalmente por completo exento de agua, es decir, no está presente como emulsión. En el caso de la mezcla de acuerdo con la invención, en otras palabras, se trata preferentemente de una mezcla que solo consta de componentes apolares, pudiendo ser estos componentes miscibles preferentemente entre sí fundamentalmente de manera arbitraria.

Una primera forma de realización preferente está caracterizada porque el componente apolar adicional es un hidrocarburo fundamentalmente saturado, ramificado, no ramificado o cíclico, o una mezcla de hidrocarburos de este tipo. Preferentemente, el componente apolar adicional es un alcano (preferentemente, n-alcano, iso-alcano) o una mezcla de alcanos, con un número de átomos de carbono en el intervalo de 5 - 45, más preferentemente en el intervalo de 12 - 30.

Por ejemplo, es posible añadir un componente apolar con una viscosidad comparativamente escasa, así, por ejemplo, un alcano con 12-18, preferentemente con 14-16 átomos de carbono, o una mezcla de alcanos de este tipo, tratándose más preferentemente, a este respecto, de un n-alcano o una mezcla de tales n-alcanos. Preferentemente, se utilizan así en particular tetradecano o hexadecano, pero también sistemas como ciclohexano o mezclas como, por ejemplo, petróleo o incluso éter de petróleo. Los sistemas preferentes poseen un punto de fusión por encima de 0 °C y/o un punto de ebullición de al menos 200 °C.

Otra forma de realización preferente está caracterizada porque, en el caso de componentes apolares adicionales, se trata de un componente con una viscosidad más bien alta (pero siempre como máximo igual que aquella del componente de contraste), así, por ejemplo, de un alcano, en particular de un n-alcano o incluso de un iso-alcano, con 20 - 30 átomos de carbono. De acuerdo con la invención, se trata de aceite de parafina, más preferentemente de *paraffinum perliquidum*. Sin embargo, el componente apolar con una viscosidad más bien alta también puede ser un aceite vegetal, así, por ejemplo, un aceite de colza metilado o aceites vegetales similares.

Una forma de realización preferente adicional se caracteriza porque el componente de contraste presenta una viscosidad en el intervalo de 30 - 80 mPas. Así, en el caso del componente de contraste para la angiografía, por ejemplo, se trata preferentemente de un agente de contraste de rayos X a base de yodo o a base de azufre, más preferentemente de un componente yodado o bromado o especialmente de aceite, por ejemplo, de una propiliodona, un etiléster de ácido graso de aceite de adormidera yodado (por ejemplo, lipiodol), o yodipina, tratándose más preferentemente de lipiodol ultrafluido.

Una forma de realización incluso más preferentemente de la más preferentemente se caracteriza porque el componente apolar adicional presenta una viscosidad que es menor que la viscosidad del componente de contraste. Así, preferentemente, el componente apolar adicional dispone de una viscosidad en el intervalo de 0,2 - 80 mPas, preferentemente en el intervalo de 2 - 60 mPas.

Como ya se ha explicado, es posible añadir un componente apolar con una viscosidad comparativamente escasa, así, preferentemente, con una viscosidad en el intervalo de 1 - 10 mPas, preferentemente en el intervalo de 2 - 4 mPas. De manera alternativa o más preferentemente adicional (como, por ejemplo, mezcla ternaria o incluso multinaria), es posible añadir un componente apolar con una viscosidad más bien mayor (siempre menor que la viscosidad del componente de contraste), así, por ejemplo, con una viscosidad en el intervalo de 25-80 mPas, pudiendo tratarse a este respecto, como ya se ha explicado, más preferentemente de *paraffinum perliquidum*.

Así, más preferentemente, se usa, por ejemplo, una mezcla binaria de lipiodol ultrafluido, y tetradecano o hexadecano, o, de acuerdo con la invención, una mezcla binaria de lipiodol ultrafluido y *paraffinum perliquidum*, o una mezcla ternaria de lipiodol ultrafluido, tetradecano o hexadecano, y *paraffinum perliquidum*.

5 A este respecto, preferentemente, el agente de contraste está caracterizado porque la relación en volumen del componente de contraste respecto al componente apolar adicional se encuentra en el intervalo de 1:1 a 1:10, preferentemente en el intervalo de 1:2 - 1:8, más preferentemente en el intervalo de 1:4 - 1:6 o en el intervalo de 1:2-1:5.

10 En el caso del procedimiento de angio-inyección y del procedimiento de angio-perfusión, esto corresponde preferentemente al intervalo de la relación en volumen de un componente de contraste respecto a un componente apolar adicional, que presenta una viscosidad más bien mayor (por ejemplo, 25-80 mPas, compárese con las especificaciones anteriores, por ejemplo, un alcano, en particular un n-alcano o incluso un iso-alcano, con 20 - 30 átomos de carbono como, por ejemplo, aceite de parafina, más preferentemente *paraffinum perliquidum*). La relación de volumen del componente de contraste (o del componente de contraste ya en una mezcla con un componente apolar adicional, que presenta una viscosidad más bien mayor) respecto a un componente apolar adicional con una viscosidad comparativamente menor (por ejemplo, en el intervalo de 1-10 mPas, compárese con las especificaciones anteriores, corresponde, por ejemplo, a un alcano con 12-18, preferentemente con 14-16 átomos de carbono, o una mezcla de alcanos de este tipo, más preferentemente a un n-alcano o a una mezcla de tales n-alcanos, así, por ejemplo, especialmente tetradecano o hexadecano) se ajusta en el caso del procedimiento de angio-inyección y del procedimiento de angio-perfusión lo mejor posible teniendo en cuenta la viscosidad deseada, lo cual produce, por ejemplo, relaciones (componente de contraste: componente apolar con una viscosidad relativamente menor) en el intervalo de 20:1 - 100:1 o preferentemente 30:1 - 70:1.

25 Para el denominado procedimiento de angio-inyección, se utiliza preferentemente una mezcla ternaria, utilizándose el componente de contraste (por ejemplo, lipiodol) y un componente apolar con una viscosidad más bien mayor (por ejemplo, *paraffinum perliquidum*, hasta cierto punto como portador) en una relación en el intervalo de 1:5, y utilizándose a continuación el componente con una viscosidad comparativamente menor (por ejemplo, hexadecano y/o tetradecano), por ejemplo, en una relación 50:1 para ajustar la viscosidad de toda la mezcla a su vez dependiendo del contraste de rayos X y del comportamiento de flujo deseado.

30 A este respecto, especialmente para microangio, se utilizan mezclas de componente de contraste y componente apolar con una viscosidad comparativamente menor (por ejemplo, tetradecano o hexadecano) en una relación de 1:4 o 1:6, ajustándose la cantidad de componente apolar por encima del contraste de rayos X deseado y la profundidad de penetración en pequeños capilares.

35 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para el examen angiográfico dinámico de cadáveres u órganos animales o humanos, componentes, por ejemplo, extremidades, de los mismos. Preferentemente, el procedimiento se caracteriza porque un agente de contraste, por ejemplo, como el que se ha descrito anteriormente, se introduce en el sistema de vasos sanguíneos y a continuación o sincrónicamente se efectúa una toma con la ayuda de rayos X, especialmente una tomografía computarizada.

40 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento hasta cierto punto dinámico para el examen angiográfico dinámico de cadáveres u órganos animales o humanos, componentes, por ejemplo, extremidades de los mismos. Este procedimiento está caracterizado porque primero se introduce un componente apolar adicional, como se ha ilustrado anteriormente, en el sistema de vasos sanguíneos fundamentalmente de manera continua y circula en este, y durante un período de tiempo a este componente apolar se añade un componente de contraste, como se ha caracterizado anteriormente, efectuándose a continuación, sincrónicamente o por secciones, tomas con la ayuda de rayos X, especialmente una tomografía computarizada (la denominada angiografía dinámica, por ejemplo, primero imagen arterial, después imagen parenquimal y después imagen venosa, utilizándose como portador *paraffinum perliquidum*, dado el caso, mezclado con un decano (por el término decano debe entenderse en lo sucesivo tetradecano y/o hexadecano) y introduciéndose un chorro de componente de contraste). Generalmente, también es posible colorear el/los componente(s) adicional(es), así, por ejemplo, es posible una coloración roja del *paraffinum perliquidum* con rojo de Sudán.

50 El agente de contraste para el uso en este procedimiento puede ser así, de acuerdo con una primera forma de realización preferente, una mezcla apolar, como la que se ha explicado anteriormente en detalle. Sin embargo, también puede ser una mezcla fundamentalmente polar que preferentemente es de base acuosa, y en la que se usa entonces también un componente de contraste soluble en agua o un componente de contraste emulsionable en agua. Para ajustar la viscosidad de una tal mezcla como agente de contraste pueden añadirse componentes polares con alta viscosidad. Tales componentes pueden ser, por ejemplo, polioles como, por ejemplo, azúcares de cadena larga o glicoles de cadena larga como, por ejemplo, polietilenglicol (por ejemplo, PEG 200 de la empresa Schärer und Schlöpfer AG, Rothrist, CH). Como componente de contraste puede usarse entonces, por ejemplo, Imagopaque 300 (iopentol, empresa Amersham Health). También en este caso la viscosidad deseada del agente de contraste puede ajustarse entonces correspondientemente por el componente polar adicional o su porcentaje en el agua. A este respecto, típicamente se ajusta una viscosidad del agente de contraste en el intervalo de 0,5 - 60 mPas, más preferentemente en el intervalo de 0,1-50 mPas, de manera especialmente preferente en el intervalo de 20 - 45 o 30

- 40 mPas, para las aplicaciones de acuerdo con la invención. En este caso, la mezcla consta así, preferentemente, de un componente de contraste fundamentalmente polar (o componente de contraste emulsionable en agua) y de un componente polar adicional, pudiendo estar presente este componente polar adicional o bien solo, cuando con ello ya puede conseguirse la viscosidad deseada, o por el contrario como mezcla. Si el componente polar adicional está presente como mezcla, entonces se usa preferentemente un sistema en el que se utiliza un primer componente polar adicional con una viscosidad menor, preferentemente agua, en combinación con un segundo componente polar adicional con una alta viscosidad, preferentemente un poliol. A este respecto, la relación entre el primer componente polar adicional y el segundo componente polar adicional puede usarse para ajustar la viscosidad del agente de contraste. Este ajuste puede suceder preferentemente de manera dinámica, es decir, es posible precisamente como en el uso del sistema apolar descrito anteriormente en detalle, ajustar de manera diferente, en el transcurso de la realización del análisis, la viscosidad por modificación de la relación de estos dos componentes y, con ello, hacer visible en el transcurso del análisis áreas diferentes del sistema vascular.

Además, la presente invención se refiere al uso de un agente de contraste, como se ha ilustrado anteriormente, para el examen angiográfico de cadáveres u órganos animales o humanos, componentes, por ejemplo, extremidades de los mismos. De acuerdo con otro ejemplo de realización, se propone un procedimiento que está caracterizado porque un agente de contraste, preferentemente en forma de una mezcla, como se ha descrito anteriormente, se introduce en el vaso sanguíneo de manera no pulsante. Todas las mediciones en el cuerpo vivo deben hacerse circular de manera pulsante, lo cual ahora no es necesario en un cadáver y abre posibilidades analíticas adicionales fundamentales. Preferentemente, el agente de contraste se introduce en los vasos sanguíneos, así, con presión fundamentalmente constante o que varía temporalmente con fundamentalmente menos o fundamentalmente más que la frecuencia cardíaca más natural posible. Preferentemente, así, el medio de circulación no se introduce con control de volumen, sino con control de presión.

Otro gran beneficio añadido analítico, que no está disponible a partir de los análisis naturales, es la posibilidad de hacer circular el agente de contraste en el sistema de vasos sanguíneos al menos por secciones en el procedimiento contra la dirección de flujo natural de la sangre. También, dado el caso en combinación con el control de presión mencionado y la variación de otros parámetros, que no pueden variarse de esta manera en el cuerpo vivo, se abren increíbles posibilidades analíticas adicionales. Generalmente, además, la diferencia con respecto al volumen, presión, temperatura y/o concentración de componente del agente de contraste introducido en el sistema circulatorio y del agente de contraste que sale del sistema circulatorio puede registrarse y tenerse en cuenta en el análisis preferentemente de manera cuantitativa. Así, por ejemplo, puede determinarse cuantitativamente la pérdida de sangre por una abertura en el sistema circulatorio.

Generalmente, de manera adicional o alternativa, es posible variar el agente de contraste durante la introducción en el sistema circulatorio en al menos uno de los siguientes parámetros durante y/o antes de la medición, más preferentemente dependiendo de los datos de imagen tomados: temperatura, proporción de mezcla, presión. Antes de la introducción de agente de contraste puede enjuagarse el sistema circulatorio, más preferentemente usando un componente apolar o una solución de NaCl (fisiológica) o de lactato.

Además, la presente invención se refiere a un dispositivo para llevar a cabo un procedimiento como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, este dispositivo está caracterizado porque están previstos tanto agentes para la introducción accionada por bomba de agente de contraste en el sistema circulatorio como agentes para la toma y la detección cuantitativa del agente de contraste que sale del sistema circulatorio tras la circulación.

De manera alternativa o adicional, el dispositivo puede estar caracterizado porque está dispuesta una unidad con la que, antes de la introducción del agente de contraste en el sistema circulatorio, este se mezcla o bien de manera automática en una proporción deseada de agente de contraste y componente(s) apolar(es) (o polar(es)) adicional(es), dado el caso, en función del tiempo, y se pone a disposición para la introducción y/o el agente de contraste se ajusta a la temperatura.

Otras formas de realización preferentes de la presente invención están descritas en las reivindicaciones dependientes.

BREVE EXPLICACIÓN DE LAS FIGURAS

La invención debería explicarse en detalle a continuación mediante ejemplos de realización en relación con los dibujos. Muestran:

- Fig. 1 una microtomografía computarizada *post mortem* de un ratón con representación de los vasos grandes;
- Fig. 2 una mejor visión de conjunto de los vasos grandes de todo el cuerpo tras la extracción de las costillas y patas delanteras en la estación de trabajo (escalpelo virtual);
- Fig. 3 una visualización de las ramas vasculares menores por modificación de la fenestración en la estación de trabajo;
- Fig. 4 una representación del corazón y de los vasos hepáticos tras el procesamiento virtual de los datos de un escáner corporal parcial de un ratón;
- Fig. 5 una representación de las ramas principales de los vasos renales tras el corte virtual del órgano a partir de

- un escáner corporal virtual;
- Fig. 6 un escáner de alta resolución de una muestra de pulmón de un ratón con representación en 3D los vasos sanguíneos más pequeños;
- Fig. 7 una vista mejor de las ramas principales de los vasos pulmonares de una toma según la Fig. 6 con el mismo conjunto de datos por modificación de la fenestración;
- Fig. 8 distintas posibilidades de representación de un riñón a partir del conjunto de datos de un escáner de alta resolución de un único órgano;
- Fig. 9 muestra el procedimiento de angio-inyección en un cadáver humano, estando representado en a) la entrada de agente de contraste a través de la arteria carótida común derecha, y b)-d) distintas vistas de las tomografías computarizadas en la cabeza del objeto de investigación;
- Fig. 10 muestra el procedimiento de angio-inyección en el órgano individual (riñón humano), estando representado en a) la entrada de agente de contraste a través de la arteria renal, y b)-d) distintas vistas de las tomografías computarizadas del escáner del riñón;
- Fig. 11 muestra el procedimiento de angio-inyección en la extremidad inferior de un cadáver humano, abriéndose el acceso a través de la arteria femoral superficial y estando representadas distintas representaciones de la pierna;
- Fig. 12 muestra una representación esquemática del procedimiento de angio-perfusión; y
- Fig. 13 muestra tomografías computarizadas de un cadáver que había padecido arteriopatía oclusiva periférica (PAOD, por sus siglas en inglés), pudiendo reconocerse en a) y b) la circulación sanguínea generalmente muy deficiente en el área de la pantorrilla, en c) el área inferior de la pantorrilla con PAOD, y en d)-f) la localización respectivamente específica de una oclusión.

MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

El agente de contraste propuesto puede utilizarse, por ejemplo, para el estudio vascular microscópico (la denominada microangio), pero asimismo para el procedimiento de angio-inyección o para el procedimiento de angio-perfusión.

Las mezclas preferentes para estos tres procedimientos son como sigue:

Microangio: Lipiodol + decano (hexadecano o tetradecano), por ejemplo, en la relación 1: 4;

Procedimiento de angio-inyección: Lipiodol + *paraffinum perliquidum* + dado el caso, decano, por ejemplo, en la relación 1: 5 y decano hasta que se alcance la viscosidad deseada;

Procedimiento de angio-perfusión: Perfusión con *paraffinum perliquidum* eventualmente de manera complementaria con decano según la viscosidad deseada en la inyección de bolo de lipiodol existente y continua.

Después de haber utilizado, en el contexto del desarrollo de una angiografía *post mortem* mínimamente invasiva, con éxito perfusados y agentes de contraste oleosos en cadáveres animales y cadáveres humanos, se elaboró a base de esto una inesperada mezcla novedosa y ventajosa para la utilización de una angiografía *post mortem* mediante microtomografía computarizada. A diferencia de nuestro líquido oleoso usado hasta el momento, en el caso de esta mezcla novedosa no se producen microembolias del sistema capilar (S. Grabherr y col., A.I.R. 2006 en prensa), sino la penetración y, con ello, la representación de esta área vascular.

Componentes:

1. Lipiodol ultrafluide® (Guerbet, Francia)

2. Tetradecano (tetradecanos sin olefinas, Fluka, Suiza) o hexadecano (hexadecanos, Fluka, Suiza)

Puede variarse la composición de estos componentes. El agente de contraste oleoso Lipiodol ultrafluide® se encarga de un alto contraste (aproximadamente 2000 HU), mientras que el decano sirve como diluyente, que posibilita la permeabilidad capilar. Cuanto más decano se use, menor será la viscosidad, y pueden representarse vasos más pequeños.

Como en las mezclas ya utilizadas con éxito, es recomendable una relación de lipiodol:decano de 1:4 y 1:6.

Ventajas del agente de contraste novedoso (fundamentalmente para los tres procedimientos anteriormente mencionados):

Manipulaciones prácticas: una de las ventajas más fundamentales de esta mezcla de agente de contraste es la manipulación práctica. Es suficiente una simple inyección en el área vascular que va a representarse.

Durabilidad de las muestras: puesto que el agente de contraste oleoso permanece intravascular, las muestras pueden conservarse varios días tras la inyección y solo entonces investigarse.

Capacidad de transporte de las muestras: la prolongada durabilidad de las muestras permite el transporte entre laboratorios (por ejemplo, inyección en Berna, investigación y análisis en Estados Unidos).

Posibilidades de investigación repetidas: son posibles múltiples escáneres y análisis de una muestra, lo cual resulta esencial en el caso de resultados imprecisos.

- 5 Reconstrucción en 3D con «zoom in» (ampliación de imagen) y procesamiento virtual de muestras: con ayuda de la investigación mediante microtomografía computarizada es posible, además de la reconstrucción bidimensional, también una reconstrucción tridimensional de los datos. Por el «zoom in» y el corte virtual de las muestras puede aumentarse, cortarse o representarse cualquier área sin destruir las muestras.

Cuantificación: programa informático específico, que ya existe, por ejemplo, para la medición de la densidad ósea para aplicaciones de microtomografía computarizada, puede adaptarse de manera muy sencilla para la cuantificación de los vasos contrastados.

- 10 Representabilidad selectiva y dependiente del calibre: según la relación de mezcla, pueden representarse distintas secciones vasculares correspondientemente a su calibre. Así, pueden hacerse visibles selectivamente solo grandes vasos de riego sanguíneo o incluso vasos capilares.

Posibilidad de angiografía dinámica: con la correspondiente técnica de inyección se permite una discriminación precisa de la fase arterial, venosa y capilar, por analogía con la angiografía clínica.

- 15 Repetibilidad de la inyección: con la realización de una angiografía dinámica, a causa de la ausencia de pérdida de agente de contraste en el tejido circundante, es posible un lavado del agente de contraste del sistema vascular, lo cual posibilita una nueva inyección sin adulteración de los resultados por restos de la inyección anterior. Esto resulta importante cuando se producen resultados imprecisos en una fase de la angiografía dinámica.

- 20 Posibilidad de otras investigaciones: los órganos investigados pueden incrustarse e investigarse adicionalmente de manera morfológica (incorporación de parafina e investigación de sección por microscopio electrónico). Esto resulta importante cuando debería correlacionarse y compararse la estructura en 3D con la morfología del tejido.

Parte experimental:

Microangiografía (microangio):

- 25 En este procedimiento, se inyectó en un ratón muerto respectivamente una mezcla de lipiodol y decano como agente de contraste (AC) en el sistema vascular y a continuación se llevó a cabo una microtomografía computarizada con un aparato del tipo «Siemens Micro-CT-Scanner».

Ensayo preliminar para la verificación del AC en el «escáner en vivo»:

Escanear AC (lipiodol: decano = 1:4) en 0,8 mm de Venflon (cánula permanente): el AC es claramente visible.

1. Ratón:

- 30 AC desde abajo (lipiodol: decano = 1:4) en la vena cava inferior; escáner solo de la parte superior del cuerpo.

2. Ratón:

AC desde abajo (lipiodol: decano = 1:6) en la vena cava inferior; sin escáner del ratón completo; extracción de órganos para escáner aislado de órganos:

- corazón
- 35 • hígado
- riñón
- cabeza

3. Ratón:

- 40 AC desde abajo (lipiodol: decano = 1:6) en la vena cava inferior; inyección de AC (lipiodol: decano = 1:6) en la vena safena derecha; 3 escáneres para la representación corporal completa.

4. Ratón:

Inyección de AC (lipiodol: decano = 1:6) en el ventrículo izquierdo; escáner solo de la parte superior del cuerpo.

5. Ratón:

Inyección de AC (lipiodol: decano = 1:6) en la aorta (poco) y la vena cava inferior; 2 escáneres (cabeza y tórax).

- 45 6. Ratón:

Inyección de AC (lipiodol: decano = 1:6) desde abajo en la vena cava inferior; 2 escáneres (cabeza y tórax).

7. Ratón:

inyección de AC (lipiodol: decano = 1:5) en la vena porta; extracción de órganos para escáneres individuales:

- lóbulos hepáticos (superiores, incluyendo la vesícula biliar)
- corazón
- riñón derecho e izquierdo

En las Figuras 1-8 están representadas distintas reconstrucciones del conjunto de datos de las microtomografías computarizadas anteriormente indicadas. Es evidente por las Figuras que el agente de contraste permite, por una parte, una alta resolución y, por otra parte, una excelente penetración incluso en sistemas vasculares más pequeños.

Procedimiento de angio-inyección:

En este caso, se realizó una inyección manual de agente de contraste yodado lipiodol en preparados de cadáveres fijados con formalina desde hace 2 años, cuyos vasos se habían obturado con sangre fijada.

Preparación con serie de dilución de AC, en la que se investigaron lipiodol : aceite de parafina (respectivamente como *paraffinum perliquidum*) 1:1, 1:5, 1:10 y 1:20. Se llevaron a cabo las siguientes tomas con 1:5, puesto que ahí se descubrió el mejor compromiso de viscosidad, efecto de contraste y penetración en los vasos para la visualización pretendida.

Mezcla del agente de contraste: Lipiodol: aceite de parafina = 1:5; por 500 ml de esta mezcla adicionalmente de manera aproximada 10 ml de decano. Tras la inyección de la mezcla de agente de contraste tomografía computarizada multicorte con reconstrucción de los datos como MIP y VRT.

Las Figuras 9-11 muestran así tomas obtenidas del procedimiento de angio-inyección, por una parte, del área de la cabeza (Figura 9), de un riñón (Figura 10) y de una pierna (Figura 11), pudiendo reconocerse cómo el agente de contraste usado posibilita un excelente contraste y, a pesar de los coágulos sanguíneos insertados, una excelente penetración en los vasos sanguíneos sin que pueda reconocerse una extravasación apreciable.

Procedimiento de angio-perfusión:

Angio-ensayo en el cadáver o cuerpo muerto humano: anatomía del cadáver después de la fijación, lesiones ya presentes (estado tras la cirugía de rodilla izquierda, fractura abierta de tibia derecha)

Procedimiento (respecto a una representación esquemática, compárese la Figura 12):

- canulación en la ingle derecha (arteria femoral, vena femoral)
- perfusión con ayuda de una máquina cardiopulmonar (perfusado: aceite de parafina + decano, en la relación de aproximadamente 500 ml: 10 ml). Velocidad de perfusión 5 - 10 ml por kg de peso corporal / min. en comparación con a) en la Fig. 12.
- Adición del agente de contraste lipiodol (40 ml) en el perfusado (inyección del tubo, que lleva a la arteria, en un período de tiempo de pocos segundos (inyección de bolo). Compárese con b) en la Fig. 12.
- Tomografías computarizadas. Compárese con c) en la Fig. 12.

Resultado: Perfusión conseguida (llenado de las varices en las piernas, llenado de la arteria carótida); Contraste en la tomografía computarizada.

Los resultados de la perfusión pueden reconocerse en las Figuras 13 a-f. El cadáver investigado padeció PAOD (arteriopatía oclusiva periférica) antes de la muerte, las Figuras 13 a) y b) muestran la circulación sanguínea generalmente muy deficiente en el área de la pantorrilla, la Figura 13 c) muestra el área inferior de la pantorrilla con PAOD, y las Figuras d) - f) muestran la localización respectivamente específica de una oclusión.

Puede o bien inyectarse agente de contraste como bolo o bien ofrecerse en mayor cantidad, debiendo introducirse para la angiografía dinámica un bolo en un período de tiempo lo más corto posible. Tubos más largos de la máquina cardiopulmonar son ventajosos para escáneres de cuerpo completo para poder compensar el movimiento de la mesa de tomografía computarizada (típicamente, de manera aproximada 3 m).

Resumen:

El novedoso agente de contraste permite una investigación y representación fiable, rápida y repetida de la

- arquitectura vascular en 2D y 3D en animales de laboratorio (por ejemplo, microangiografía con microtomografía computarizada) así como *post mortem* en cuerpos humanos y animales (procedimiento de angio-inyección). Además, permite la imagen dinámica y la cuantificación de la «pérdida de sangre» con el procedimiento de angio-perfusión. Manipulaciones prácticas, posibilidades de cuantificación, así como la representación exacta de distintas secciones vasculares establecen estos procedimientos como investigación estándar en la evaluación de animales de laboratorio genéticamente manipulados, estudios farmacológicos y toxicológicos, así como productos genéticos. Estos novedosos procedimientos de visualización y cuantificación deberían relevar las técnicas antiguas, a saber, abandonadas, pero que requieren mucho tiempo y muy específicas, y abrir el camino para una aplicación extendida, sencilla, práctica y no complicada.
- 5 A continuación debería describirse el concepto de máquina de la angiografía *post mortem* con ayuda de una máquina cardiopulmonar modificada. El concepto de máquina se basa en el fundamento de dos procedimientos de angiografía que pueden llevarse a cabo alternativamente de manera estacionaria (en una división médico-legal) o móvil. Por este motivo, la estructura de la máquina cardiopulmonar está concebida de manera que pueden llevarse a cabo angiografías *post mortem* tanto estacionarias como móviles. Como aparato base de una tal máquina cardiopulmonar puede usarse, por ejemplo, el aparato comercializado por la empresa Maquet o Jostra con el nombre Jostra HL 20 MECC CONSOLE.
- 10 Componentes del concepto de máquina: El concepto de máquina de la máquina cardiopulmonar modificada incluye seis componentes básicos (armazón de máquina, suministro de energía, unidad de accionamiento, unidad de control, unidad informática así como material de consumo), que se describen individualmente en lo sucesivo.
- 15 Armazón de máquina: El armazón de máquina consta de dos placas base (inferior, superior), cuatro tubos de acero así como dos arriostramientos transversales posteriores para la estabilización. Sobre la placa base de acero inferior está integrado un chasis. El chasis con cuatro ruedas puede inmovilizarse y es giratorio a lo largo del eje longitudinal.
- 20 Suministro de energía: En principio, la máquina cardiopulmonar modificada se provee de energía a través de una fuente externa. Por regla general, la máquina se provee de 220 V o 110 V. El convertidor de energía incluye baterías, que garantizan un funcionamiento de 120 minutos independiente de la corriente de red (utilización total máxima).
- 25 Unidad de accionamiento: La unidad de accionamiento consta de una bomba de rodillo o bomba peristáltica accionada con correa trapezoidal doble. La bomba de rodillo se une al convertidor de energía a través de una unión de enchufe. Para el modelo móvil está prevista la denominada unidad de batería adicional. De esta manera, puede accionarse solamente la bomba sola, lo cual permite un ámbito de aplicación adicional (angiografía de una sola toma) sin unidad informática, y también posibilita un procedimiento de angiografía estático. Para la angiografía dinámica, la bomba de rodillo está unida a la unidad de control y a la unidad informática. Esta unión posibilita una forma de angiografía que puede llevarse a cabo tanto controlada por presión como por volumen (véase más abajo).
- 30 Además, es posible prever medios (por ejemplo, calefacción de flujo, etc.) con los que puede calentarse o refrigerarse el medio de circulación antes y/o después de la circulación. La bomba de rodillo contiene la posibilidad del ajuste oclusivo para garantizar una perfusión *post mortem* controlada por presión.
- 35 Además, puede estar prevista opcionalmente una unidad que mezcle automáticamente de manera controlada en el cadáver agente de contraste guiado de materiales de partida, como se ha descrito anteriormente (componente de contraste, componente(s) apolar(es) adicional(es), etc.). Evidentemente, esta mezcla también puede llevarse a cabo dependiendo del tiempo y dependiendo del proceso para posibilitar una guía del proceso dinámica y económica con respecto a la composición del agente de contraste. El control de esta unidad de mezcla puede realizarse por la unidad de control tratada más abajo.
- 40 Unidad de control/módulo de mando: Para responder a las cuestiones planteadas definidas (cantidad, obturación, entre otras cosas), la bomba dispone al menos de cuatro ajustes posibles (3/16-, 1/4-, 3/8- así como 1/2 de pulgada), a través de los cuales con ayuda de los determinantes, número de revoluciones y diámetro del tubo, pueden calcularse y representarse gráficamente los volúmenes solicitados (perfusiones de cuerpo completo o perfusiones de órganos selectivas). El control de presión integrado permite adicionalmente funciones lógicas específicas a través de tasas de obturación de regiones vasculares determinadas. Además, la bomba de rodillo también puede accionarse en el denominado modo it. o ml/min, lo cual permite adicionalmente funciones lógicas definidas a través de las pérdidas de volumen.
- 45 Unidad de control: La unidad de control consta de un módulo de mando similar a una pantalla, así como módulos eléctricos, que están fijados en la placa base superior. El módulo de mando de la unidad de control sirve para el control de red y de batería y la activación de los modos de presión y de volumen.
- 50 Los módulos eléctricos se unen a la unidad informática. Los módulos eléctricos incluyen un registro de presión y un registro de volumen. El registro de presión consta de cuatro unidades de medición de presión independientes que pueden ajustarse a cada límite de presión definido y, por lo tanto, posibilitan todas las perfusiones de presión y dejan reconocer los gradientes de presión más pequeños (hemorragia, obturación). El registro de volumen consta de una
- 55

medición ultrasónica que, por una parte, registra la aplicación del agente de contraste y, por otra parte, la descarga del agente de contraste. Adicionalmente, la medición ultrasónica puede unirse al depósito venoso y, por lo tanto, posibilitarse una perfusión dinámica y continua, puesto que el líquido se averigua y se cuantifica a través de la detección ultrasónica (véase concepto de perfusión).

- 5 La unidad informatizada comprende un módulo de mando y sirve principalmente para el registro de datos (sensores de presión, ultrasonido y funciones de bomba de la bomba de rodillo), que se detectan con ayuda de una tarjeta de memoria y a continuación pueden visualizarse en programas definidos. Este procedimiento puede llevarse a cabo tanto durante como después de la perfusión *post mortem*, o expresarse como protocolo de mano. En la tarjeta de memoria y/o en la unidad informatizada pueden predefinirse automáticamente distintas guías de proceso, es decir, en la tarjeta de memoria y/o la unidad informatizada pueden estar cargados programas informáticos que controlan automáticamente las guías de proceso, dado el caso, tras el ajuste de algunos parámetros por el usuario.

Además, existe la posibilidad de controlar y perfeccionar directamente la perfusión *post mortem* con ayuda de datos recopilados empíricamente. Adicionalmente, la perfusión *post mortem* puede automatizarse por datos validados empíricamente y finalmente estandarizarse (véase concepto de validación).

- 15 Material de consumo: El material de consumo consta, entre otras cosas, de dos tipos de tubo de plástico distintos (silicona, polietileno) y de un depósito de cubierta dura así como dos tipos de cánula (venosa, arterial) y distintos conectores (los tamaños de cánula y los respectivos tipos de cánula dependen del respectivo procedimiento de perfusión). El tipo de tubo de silicona se usa como tubo de accionamiento para la bomba de rodillo y corresponde fundamentalmente a la longitud del perímetro de bomba de rodillo. Las dimensiones del tubo de accionamiento son variables y entre 3/16 - 1/2 de pulgada en el diámetro exterior (perfusión de cuerpo completo o de órganos selectiva). Las conexiones de tubo restantes constan de polietileno y tiene un diámetro exterior de 1/4 de pulgada. El material de consumo se dispone como en el caso de una perfusión convencional. A través de la cánula venosa, el tubo de polietileno se une como una denominada entrada venosa al depósito a través de un conector. En paralelo, otro tubo se une a la cánula venosa a través de un conector en Y. Este tubo sirve para descartar el perfusado *post mortem* principal (sangre coagulada). La salida del depósito se une al tubo de silicona que, por su parte, se guía hacia la bomba de rodillo y, a este respecto, vacía el depósito durante el funcionamiento. Desde la salida de la bomba, el tubo de silicona se une a través de un conector a un tubo de polietileno adicional y a través de un conector con Luer Lock (entrada de agente de contraste) a la cánula arterial. El perfusado se conduce al depósito con una línea de llenado específica.

- 30 Concepto de perfusión, angiografía clínica estadística vs. angiografía de perfusión dinámica *post mortem*:

Angiografía clínica estadística: Hoy en día se aplican procedimientos de angiografía clínicamente distintos. Los más frecuentes son la arteriografía, la flebografía, la angiografía coronaria así como la varicografía. A este respecto, la finalidad es la obtención de un angiograma, que representa el espacio interior vascular lleno y con el que pueden hacerse distintas funciones lógicas diagnósticas con respecto a distintas enfermedades varicosas (enfermedad coronaria cardíaca, estenosis carótideas, enfermedad vascular periférica, malformaciones vasculares, trombosis, varices, lesiones vasculares).

- En el caso de la angiografía clínica, el agente de contraste se inyecta con un catéter en el sistema vascular. A este respecto, el sistema cardiovascular actúa como «motor» en la distribución de agente de contraste. Por eso, la imagen solo es posible en el respectivo tiempo de circulación y, en la arteriografía o en la angiografía coronaria, da como resultado una representación anterógrada (es decir, medición exclusivamente en dirección del flujo sanguíneo natural). También en el caso de la flebografía o varicografía, el agente de contraste se introduce en el sistema vascular venoso en el correspondiente tiempo de circulación y la secuencia de imágenes se toma en el flujo sanguíneo (normal) anterógrado. En el caso del procedimiento de angiografía anteriormente mencionado, se trata así de un procedimiento estático a través del que no puede efectuarse ninguna indicación de flujo cuantitativo, únicamente puede indicarse la tasa de obturación de vasos individuales en %.

- Angiografía *post mortem* dinámica: En el caso de la angiografía *post mortem* realmente dinámica, el «motor», así, el sistema cardiovascular, se sustituye por una bomba de rodillo. Por la supresión o sustitución de la actividad cardíaca natural, el sistema vascular puede llenarse y representarse de manera anterógrada o, por primera vez, también retrógrada (frente al flujo sanguíneo normal). Las patologías vasculares pueden observarse y representarse, así desde «delante» o desde «detrás». Esto tiene carácter relevante, así, por ejemplo, un trombo coronario, que se interpreta en la imagen anterógrada como estenosis subtotal, puede enjuagarse y visualizarse de manera retrógrada. Adicionalmente, a través de una canulación doble (arterial-venosa), puede cuantificarse incluso una lesión vascular grave: a este respecto, a través de la cánula arterial, se introduce una cantidad definida de un agente de contraste definido y se vuelve a recoger a través de una cánula venosa, la diferencia del flujo de entrada y del flujo de salida da como resultado la cantidad de la pérdida sanguínea, que se calcula de los determinantes número de revoluciones de bomba, diámetro de tubo y tiempo.

Diferencias más fundamentales de los dos procedimientos: En principio, todos los procedimientos de angiografía convencionales también pueden llevarse a cabo con la perfusión *post mortem*. Sin embargo, las distintas posibilidades fundamentales de los dos procedimientos permiten una nueva dimensión de la representación

vascular. Por primera vez, puede observarse y representarse un estrechamiento de una arteria, por ejemplo, también distal de la estenosis, lo cual es imposible en el caso de la perfusión estática en el cuerpo vivo.

Un segundo punto fundamental es el «motor» de la perfusión *post mortem*. Este puede conectarse a y accionarse a través de un ordenador. La circulación del agente de contraste puede verse influida así casi de cualquier forma, lo cual, evidentemente, no es posible en el cuerpo vivo. Esto permite, tras una fase de validación definida y la comparación de datos empíricamente evaluados de la cirugía cardíaca, por ejemplo, un control puntual de la bomba y posibilita, por eso, una cuantificación precisa de las tasas de estenosis o de hemorragia. Como datos empíricamente evaluados se aplican los gradientes de presión a través de las cánulas arteriales y venosas usadas del vaso sano con una cantidad definida de volumen, que se aplicó a través de la bomba de rodillo. Los datos obtenidos a este respecto se aplican como «valores normales» y se comparan con los datos recopilados de la perfusión de *post mortem*. Las diferencias de presión se usan entonces para el control preciso de la bomba de rodillo.

Además, cabe destacar que, a diferencia de mediciones en el cuerpo vivo, puede ajustarse no solo la circulación del agente de contraste o de todo el agente de circulación casi de cualquier forma en el sentido de una medición deseada, sino también otros parámetros. Por ejemplo, puede ajustarse la velocidad de circulación o la presión de circulación incluso dependiendo de la medición o del progreso de la medición, así, por ejemplo, en el caso de una introducción entrecortada del agente de contraste puede disponerse un retardamiento o reducción de presión en aquel momento en el que el aparato de análisis registre la entrada del agente de contraste en el área principalmente investigada. Es posible efectuar mediciones con una presión constante (es decir, no en la manera de flujo pulsada natural) y, así, por ejemplo, determinar datos exactos para las condiciones a presión sanguínea máxima y a presión sanguínea mínima de la circulación. Además, sin embargo, también es posible permitir circular, por ejemplo, el agente de circulación y el agente de contraste situado en este a distintas temperaturas. Así, sin embargo, puede verse influida, por ejemplo, la viscosidad pero también el comportamiento de flujo, etc.

En resumen, de esto resultan, entre otras cosas, las siguientes diferencias:

Angiografía clínica:

Perfusión anterógrada
Inconstante (corazón, pulsado, controlado por flujo)
Estática (tiempo de circulación)
Procedimiento de flujo de entrada
Procedimiento cualitativo

Perfusión post mortem:

Perfusión retrógrada
Constante (bomba, controlado por presión)
Dinámica
Procedimiento de flujo de entrada y de salida
Procedimiento cuantitativo

REIVINDICACIONES

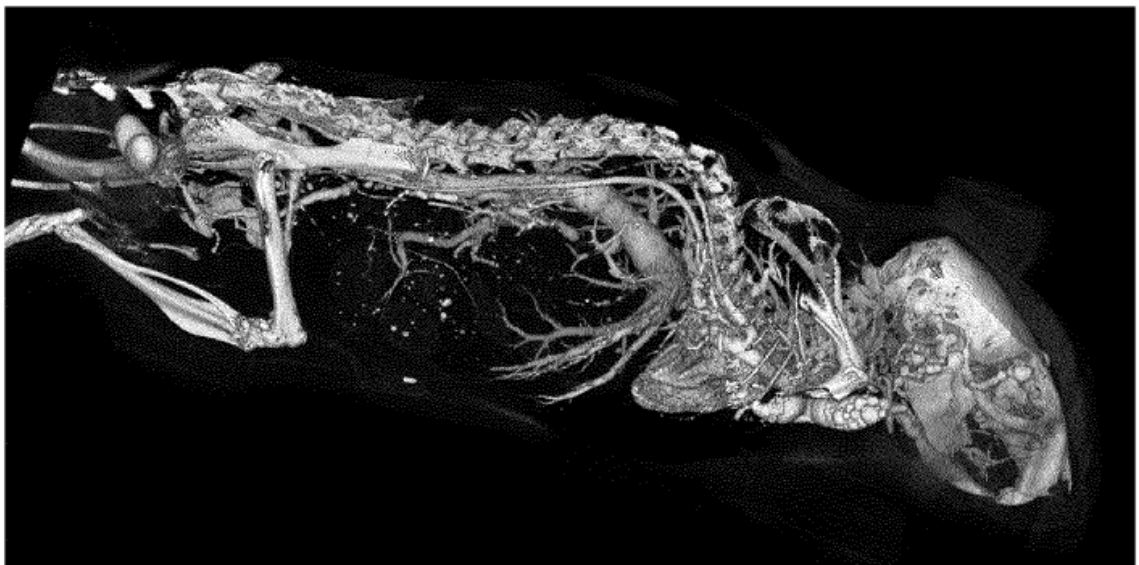
1. Agente de contraste para la angiografía, especialmente para la angiografía *post mortem*, experimental y/o diagnóstica y para el examen de cadáveres o componentes animales o humanos tales como extremidades u órganos de los mismos, que contiene un componente de contraste apolar fundamentalmente a base de aceite para exámenes de rayos X, dicho componente de contraste presenta una viscosidad del componente de contraste en el intervalo de 30-100 mPas, **caracterizado porque** el componente de contraste está presente en una mezcla con al menos un componente apolar adicional cuya viscosidad es menor o como máximo igual a la viscosidad del componente de contraste, tratándose de aceite de parafina en el caso del componente apolar adicional.
2. Agente de contraste según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el caso del componente apolar adicional, se trata de *paraffinum perliquidum*.
3. Agente de contraste según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el componente de contraste presenta una viscosidad en el intervalo de 30 - 80 mPas, tratándose preferentemente, en el caso del componente de contraste, de un agente de contraste de rayos X a base de yodo o a base de azufre, más preferentemente de un componente yodado o bromado o especialmente de aceite, por ejemplo, de una propiliodona, un etiléster de ácido graso de aceite de adormidera yodado o yodipina, tratándose más preferentemente de lipiodol ultrafluido.
4. Agente de contraste según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la relación en volumen del componente de contraste respecto al componente apolar adicional se encuentra en el intervalo de 1:1 a 1:10, preferentemente en el intervalo de 1:2 - 1:5, más preferentemente en el intervalo de 1:4 - 1:6.
5. Agente de contraste según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el componente de contraste está presente en una mezcla de un primer componente apolar adicional y un segundo componente apolar adicional, tratándose, en el caso del primer componente apolar adicional, de un alcano con 12-18, preferentemente con 14-16 átomos de carbono, o 12-16 átomos de carbono, o de una mezcla de alcanos de este tipo, tratándose más preferentemente, a este respecto, de un n-alcano o de una mezcla de tales n-alcanos, y tratándose, en el caso del segundo componente apolar adicional, de aceite de parafina, especialmente de *paraffinum perliquidum*.
6. Agente de contraste según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el al menos un componente apolar adicional está coloreado, especialmente está coloreado con rojo Sudán.
7. Procedimiento para el examen angiográfico de cadáveres u órganos animales o humanos, o componentes tales como extremidades de los mismos, **caracterizado porque** un agente de contraste según una de las reivindicaciones anteriores se introduce en el sistema de vasos sanguíneos y a continuación o sincrónicamente se efectúan tomas con la ayuda de rayos X, especialmente una tomografía computarizada, introduciéndose preferentemente el agente de contraste en los vasos sanguíneos de manera no pulsante, de modo preferente con presión fundamentalmente constante o que varía temporalmente con una frecuencia fundamentalmente menor o fundamentalmente mayor que la frecuencia cardíaca posible de manera natural, y/o haciéndose circular preferentemente el agente de contraste en el sistema de vasos sanguíneos, al menos por secciones en el procedimiento, contra la dirección de flujo natural de la sangre.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado porque** la diferencia con respecto al volumen, la presión, la temperatura y/o la concentración de componente del agente de contraste introducido en el sistema circulatorio y del agente de contraste que sale del sistema circulatorio registra y se tiene en cuenta en el análisis preferentemente de manera cuantitativa y/o porque preferentemente el agente de contraste se varía durante la introducción en el sistema circulatorio en al menos uno de los siguientes parámetros durante y/o antes de la medición, más preferentemente dependiendo de los datos de imagen tomados: temperatura, proporción de mezcla, presión, y/o porque preferentemente antes de la introducción de agente de contraste se enjuaga el sistema circulatorio, más preferentemente usando un componente apolar o una solución de NaCl o de lactato.
9. Dispositivo para llevar a cabo un procedimiento según una de las reivindicaciones 7 u 8, **caracterizado porque** están previstos tanto agentes para la introducción, accionada por bomba de agente de contraste, en el sistema circulatorio como agentes para la toma y la detección cuantitativa del agente de contraste que sale del sistema circulatorio tras la circulación.
10. Dispositivo para llevar a cabo un procedimiento según una de las reivindicaciones 7 u 8, especialmente un dispositivo según la reivindicación 9, **caracterizado porque** está dispuesta una unidad con la que, antes de la introducción del agente de contraste en el sistema circulatorio, este se mezcla o bien de manera automática en una proporción deseada de agente de contraste y componente(s) apolar(es) adicional(es) o de los componentes del mismo, dado el caso, en función del tiempo, y/o el agente de contraste se ajusta en la temperatura.
11. Procedimiento para el examen angiográfico de cadáveres u órganos animales o humanos, o componentes tales como extremidades de los mismos, **caracterizado porque** primero un componente apolar adicional según una de las reivindicaciones 1-6, más preferentemente una mezcla de *paraffinum perliquidum* y tetradecano y/o hexadecano, se introduce en el sistema de vasos sanguíneos fundamentalmente de manera continua y circula en este o se

conduce por este y, durante un período de tiempo, a este componente apolar adicional se le añade un componente de contraste según una de las reivindicaciones 1-6, más preferentemente lipiodol, efectuándose a continuación, sincrónicamente o por secciones, una toma con la ayuda de rayos X, especialmente una tomografía computarizada.

- 5 12. Uso de un agente de contraste según una de las reivindicaciones 1-6, para el examen angiográfico de cadáveres u órganos animales o humanos, o componentes tales como extremidades de los mismos.



Fig. 1



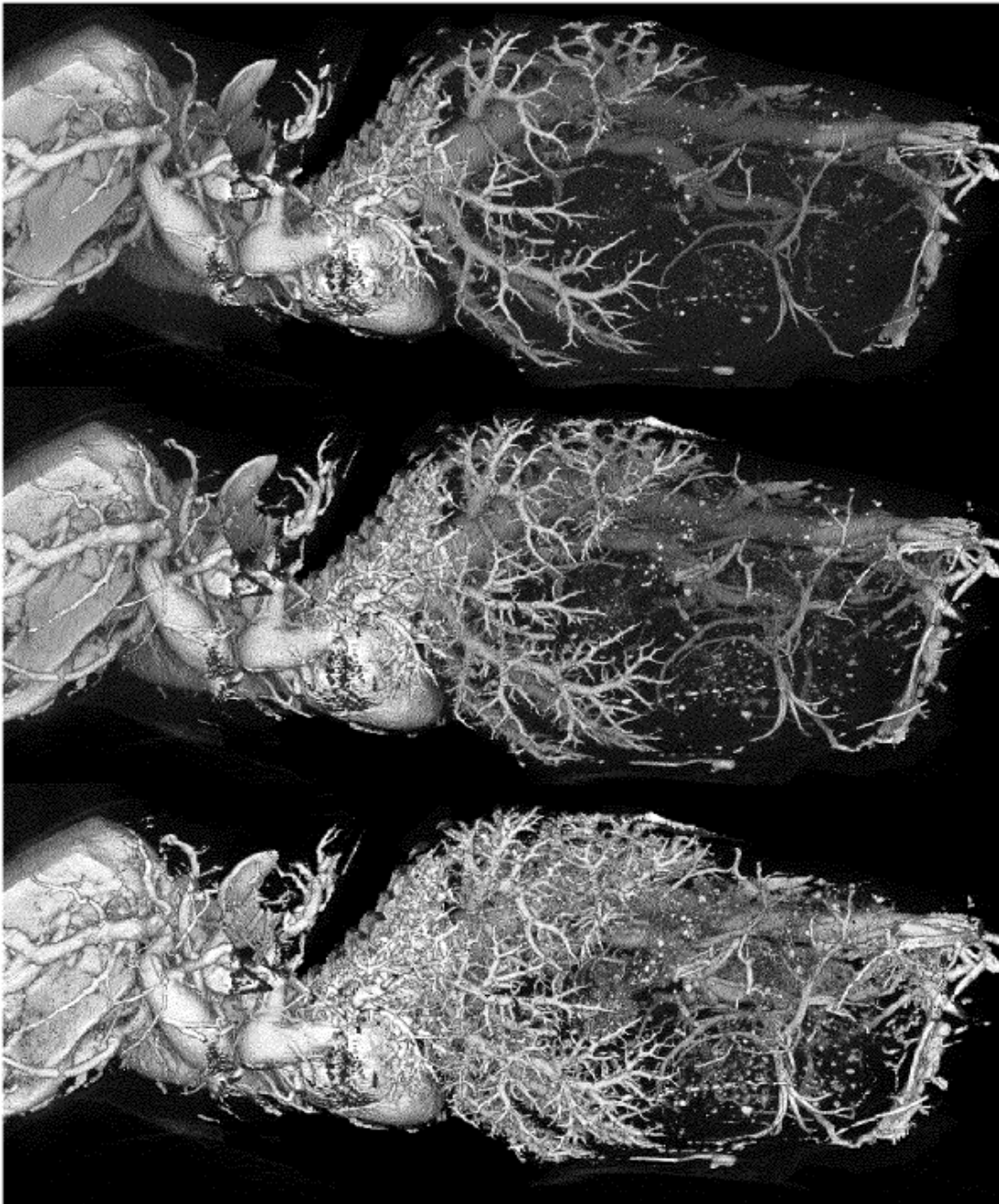


Fig. 3

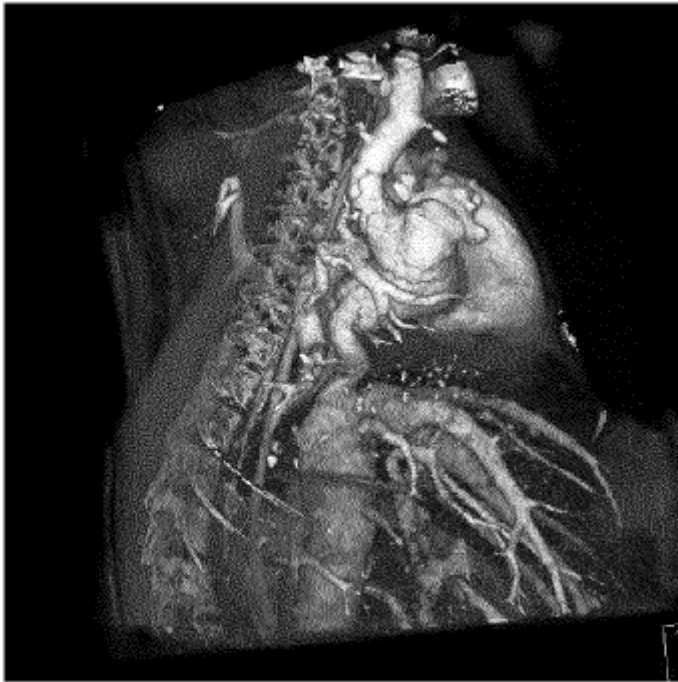


Fig. 4

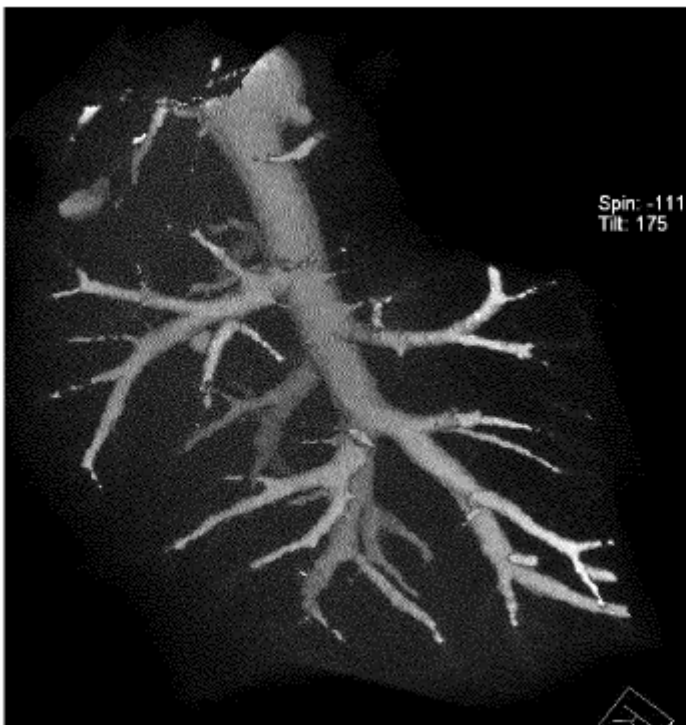


Fig. 5

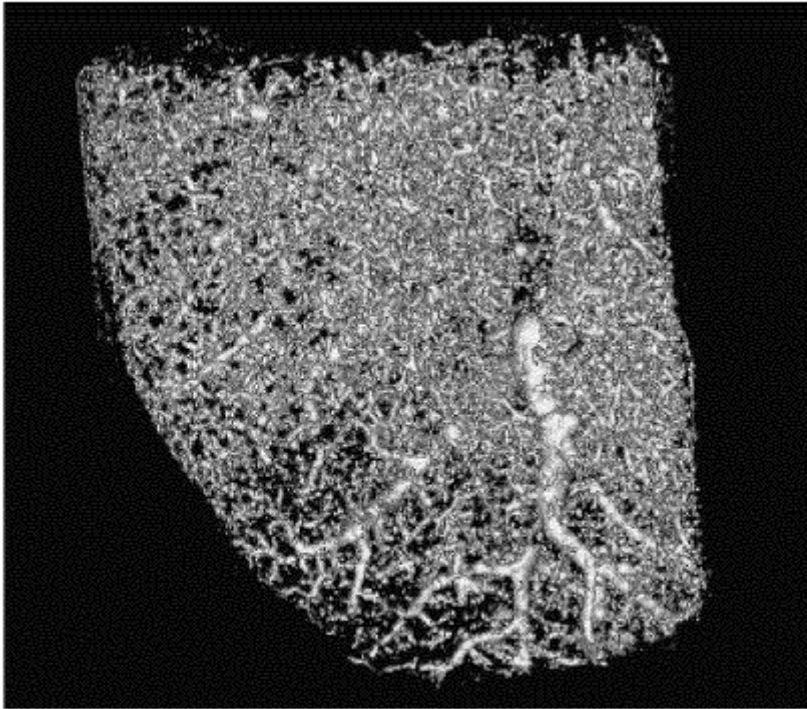


Fig. 6

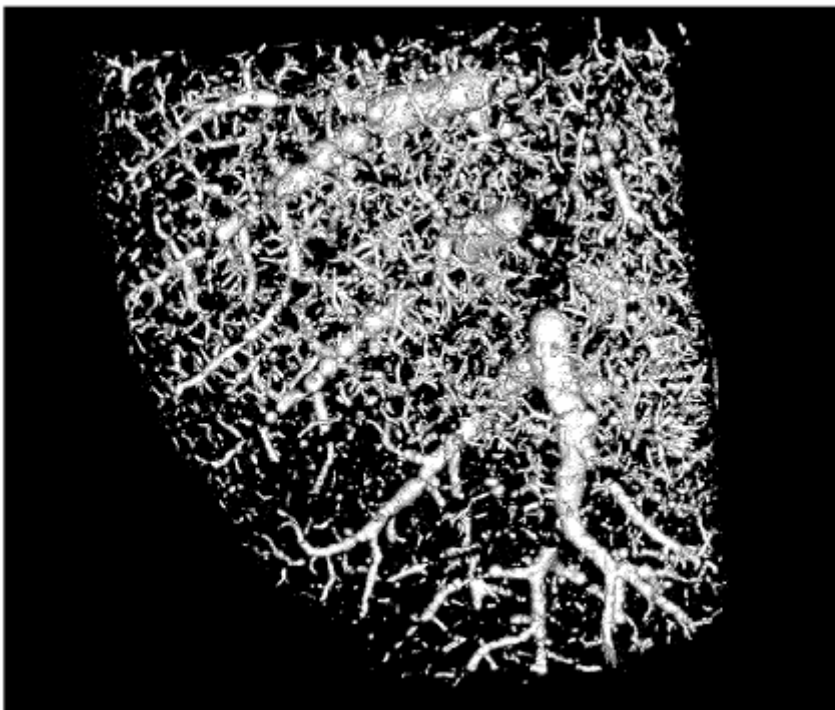


Fig. 7

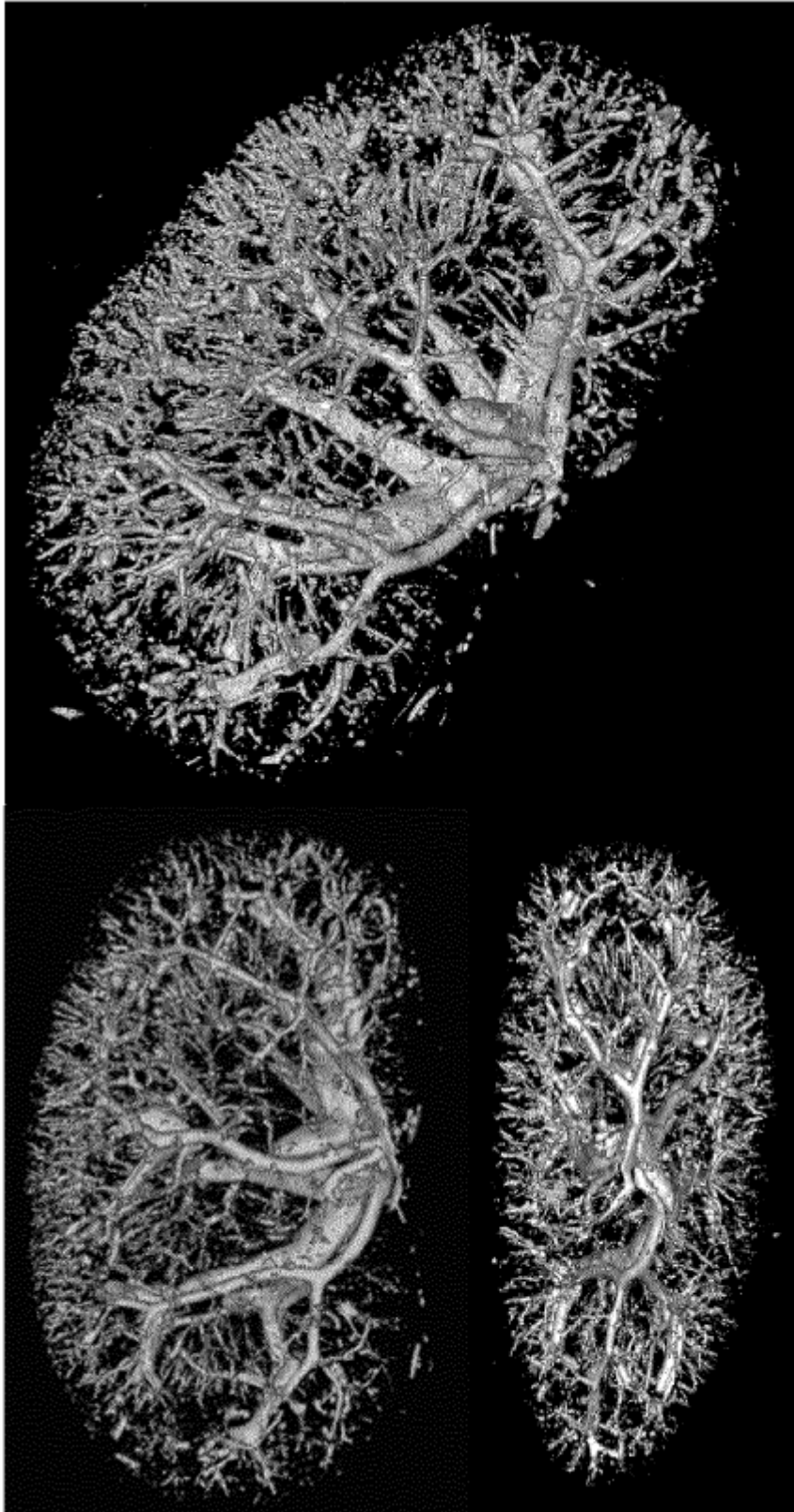


Fig. 8

a)

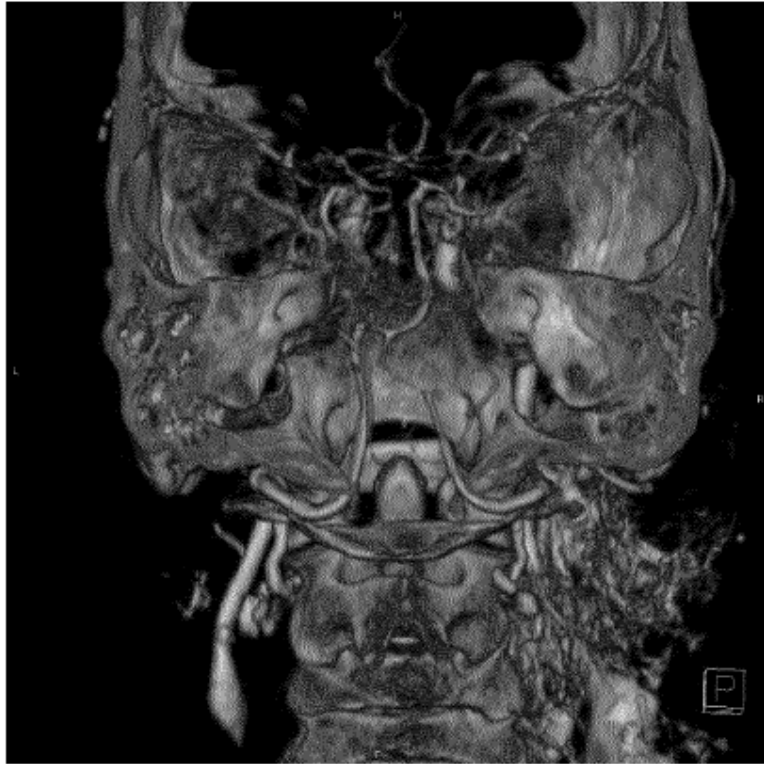


b)



Fig. 9

c)

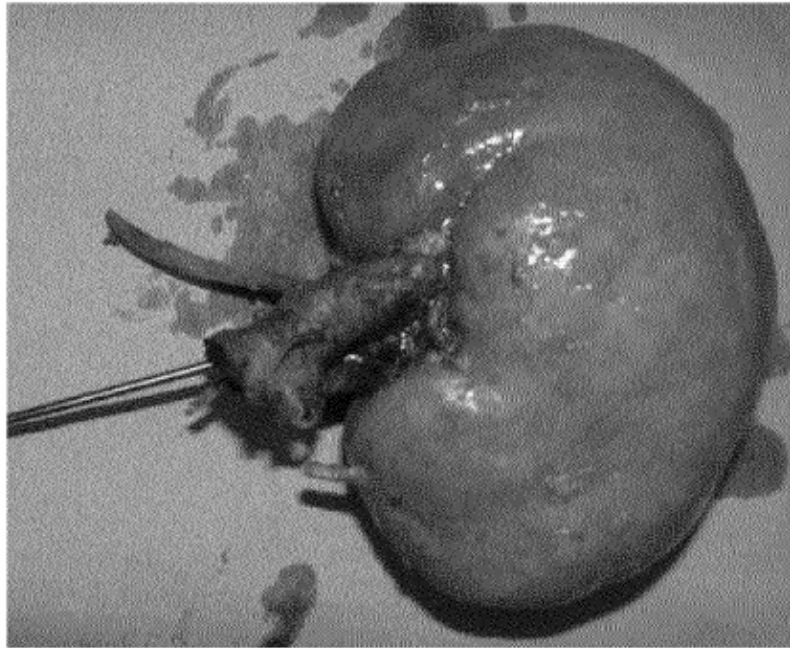


d)



Fig. 9

a)



b)

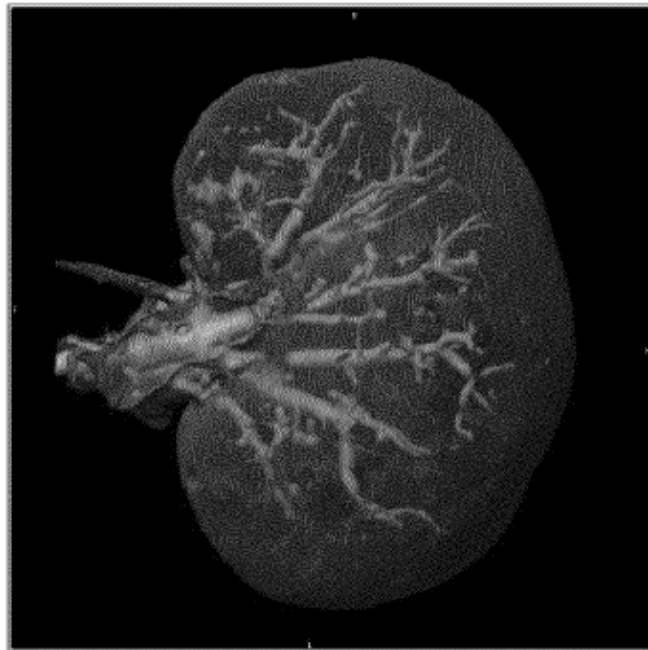
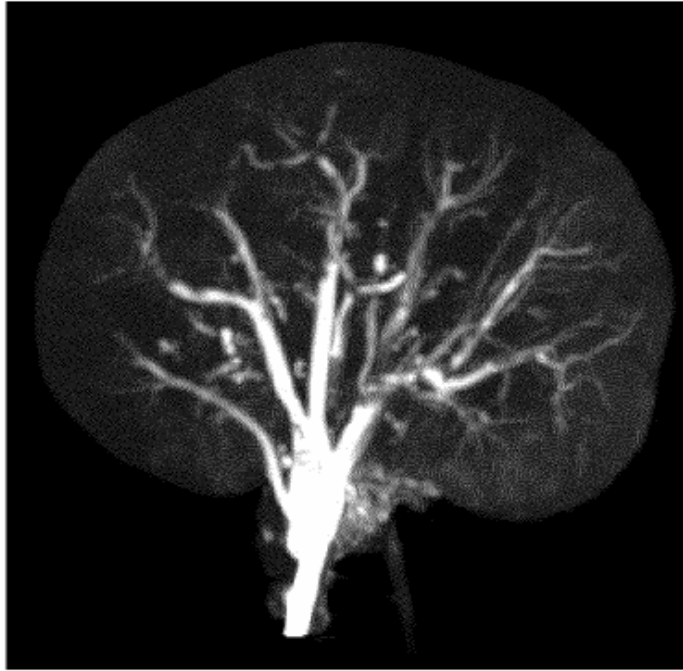


Fig. 10

c)



d)

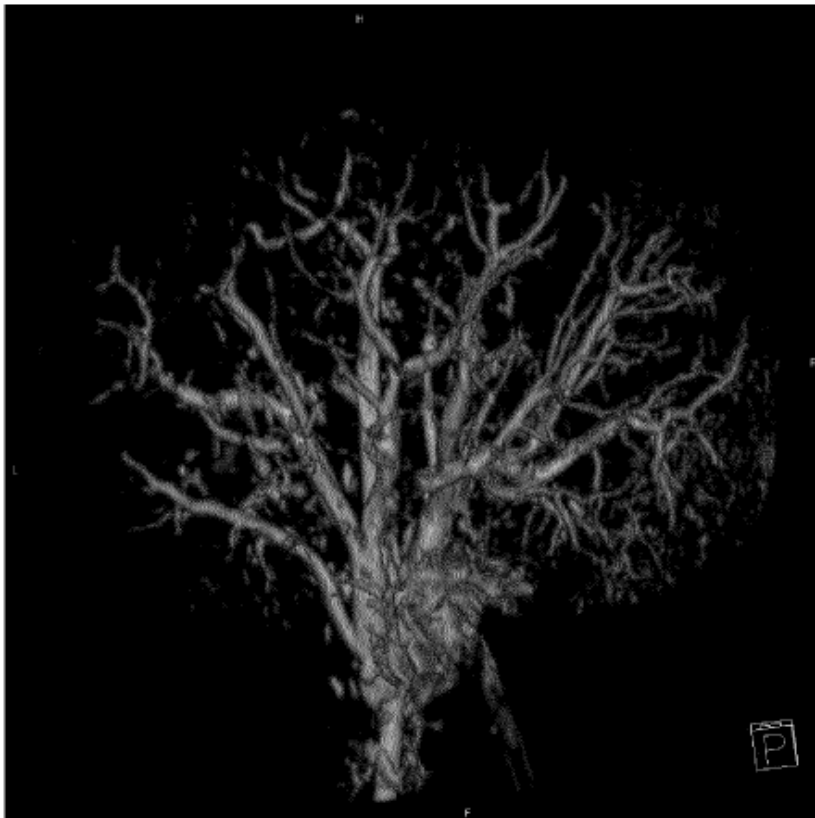


Fig. 10



Fig. 11

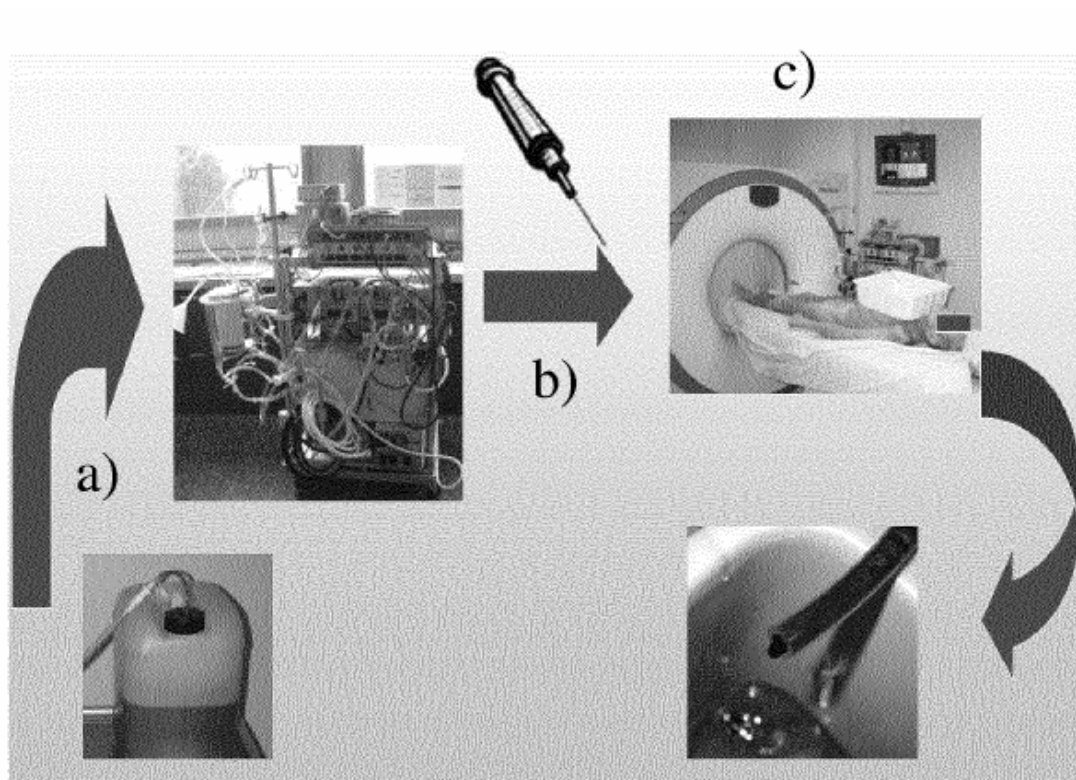


Fig. 12



a)

b)



Fig. 13



c)



d)

Fig. 13



e)

f)



Fig. 13