

REFERATE GENERALE

USPIO – SUBSTANȚA DE CONTRAST PENTRU MR LIMFOGRAFIE

Rezumat

Detectarea nodulilor metastatici limfatici are o importanță primordială în oncologie. Particulele de oxid de fer de dimensiuni mici sunt agenți de contrast de o largă varietate, proprietăților fizico-chimice și farmaco-cinetice stau la baza aplicării clinice. USPIO este un agent de contrast de generație nouă, în special, un contrast specific pentru limfografia prin RM. După administrarea lui intravenos captarea se efectuează prin macrofagii nodulilor limfatici, unde el se acumulează. Se evidențiază o majorare sporită a semnalului de intensitate (SI) postcontrast în ponderent T2 IRM a nodului limfatic, care funcționează normal. Experiența clinică sugerează aplicarea USPIO în limfografia IRM, ameliorând sensibilitatea și specificitatea metodei în detecția nodulilor metastatici.

Natalia ROTARU*

(USMF „N. Testemițanu”,
Catedra de radiologie și imagistică medicală;
Universitatea Paris XII Val de Marne,
spitalul „Henri Mondor”, imageria medicală)

* – doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Summary

The detection of nodal metastases is of utmost importance in oncologic imaging. The iron oxide particle size of these contrast agents varies widely, and influences their physicochemical and pharmacokinetic properties, and thus clinical application. USPIO are novel contrast agents specifically

developed for MR lymphography. After intravenous administration, they are taken up by the macrophages of the lymph nodes, where they accumulate. They reduce the signal intensity (SI) of normally functioning nodes on postcontrast T2 weighted images RM. Early clinical experience suggests that USPIO-enhanced MR lymphography improves the sensitivity and specificity for the detection of nodal metastases.

Utilizarea substanțelor de contrast în imageria prin rezonanță magnetică (IRM) este destinată detectării și caracterizării leziunilor. În funcție de specificitatea organică ele se pot clasifica în modul următor:

1. agenți nespecifici pentru difuziunea interstițială (Gadolinium)
2. agenți nespecifici pentru remanența vasculară prelungită, astfel permițând studiile de perfuzie organice (particulele superparamagnetice de dimensiuni mici, agenți macromoleculari)
3. agenți hepatobiliari, captați de hepatocite (Gadolinium)
4. agenți reticulo-endoteliali-specifici (RES) captați de macrofagi, de ganglioni, de splina și de celulele Kupffer a ficatului (particulele superparamagnetice)

5. agenți tumorali (particule superparamagnetice, liposomi, anticorpi marcați cu agent magnetic).

Particulele superparamagnetice sunt denumite – Monocrystalline Iron Oxide Nanoparticles (MION) – nanoparticule de oxid de fer monocristalin, care sunt clasate în funcție de dimensiune în SuperParamagnetic Iron Oxide (SPIO) – oxid de fer superparamagnetic și în Ultrasmall SuperParamagnetic Iron oxide (USPIO) – oxid de fer superparamagnetic de dimensiuni foarte mici.

Acești agenți de contrast la momentul actual sunt în faza de studiu clinic 3 – pentru ganglionii limfatici, leziunile hepatice; în faza de studiu preclinic – pentru aprecierea permeabilității capilare și de țintire tumorală non specifică, fiind redată în *tabelul 1*.

Tabelul 1.

	Denumirea	Denumirea comercială	Laboratorul	Dimensiuni (nm)	Camuflaj	Specificitatea organică
SPIO	AMI-25	Endoderm® Feridex®	Guerbet Advansed Magnetics	60-120	Dextran	Ficat
	SHU 555A	Resovist®	Schering	60	Carboxy dextran	Ficat
USPIO	AMI 227 BMS 180549	Sinerem® Combindex®	Guerbet Advansed Magnetics	20	Dextran	Ganglioni limfatici Ficat Vase Tumoral
		Ferumoxtran®	Advansed Magnetics			
	NC 100150	Clariscan®	Nycomed	20	Polyethylenglycol carboxyl	Vase
	MION46		Centrul de cercetare a imaginii moleculare, Franța	20	Dextran	Tumoral

USPIO este un nou grup de agenți de contrast pentru IRM, care permite obținerea limfografiei MR intravenos. Fiind din grupul RES, permite de a obține informații cât morfologice ale nodulului limfatic, atât și funcționale.

Aprecierea stării nodulilor limfatici loco-regionali în afectarea malignă este un factor major, în raport cu care se determina tactica de tratament. În special, este un element primordial în alegerea modalității tratamentului, planificarea tratamentului chirurgical sau radioterapiei și în aceeași măsură servește drept monitoring a efectului terapeutic.

În vederea depistării focarului și răspândirii neo procesului, examinarea pacientului prevede aplicarea examenului ultrasonor, radiologic: convențional, CT și IRM. E necesar de remarcat, că tehnicile ulterioare nu permiteau evidențierea afectării neoplazice a nodulilor limfatici de dimensiuni normale, sau puțin mărite, determinarea micrometastazelor. Utilizarea tehnicilor moderne de IRM și grupurilor de contrast de noua generație permite prin rezoluția spațială și contrastare vizualizarea structurii și funcției ganglionilor limfatici și mai ales afectarea lor tumorală.

US, CT nu permit de a diferenția nodulul limfatic metastatic de cel non metastatic reactiv. Limfografia convențională este abandonată la etapa actuală, fiind o metodă de rutină cu o specificitate și sensibilitate minoră și în același timp invazivă. Aplicarea disecției chirurgicale nu este tot timpul eficace – 33 % de rezultate fals-negative. Toate acestea au contribuit la timpul său ca să se facă cercetări în domeniul obținerii informației cât mai detaliate cu aplicarea tehnicilor neinvazive în depistarea precoce a afectărilor metastatice ganglionare, în diagnosticul diferențiat dintre ganglionul benign și malign. În acest articol ne vom referi la noul grup de agenți de contrast, aplicarea lui *in vitro* și *in vivo*, caracterizarea imaginilor obținute și primele experiențe clinice.

Caracteristica fizico-chimică a USPIO

Particulele superparamagnetice sunt compuse dintr-un centru cristalin de oxid de fer de dimensiuni 4-6 nm, asamblaj de magnetit (Fe_3O_4) și meghemit (Fe_2O_3), conferind particulelor astfel proprietăți magnetice. Acest nucleu este învelit printr-o membrană de dextran ori de celuloză, al cărei densitate și dimensiuni condiționează biodistribuția. Ea, membrana, permite fixarea de diferite ligande, de anticorpi monoclonali, de peptide (transfrine) ori de proteine.

Feromagnetismul este proprietatea, pe care o au unele cristale solide (fer, cobalt, nichel) de a se magnetiza cu putere mare sub efectul câmpului magnetic exterior și de a menține un magnetism important în lipsa câmpului magnetic.

Intr-un compus feromagnetic forța de coerență a componentelor magnetice și celui ce orientează în sensul aplicării câmpului magnetic exterior este forte și ea persistă la finele aplicării câmpului magnetic.

Când forța de coerență a componentelor magnetice este slabă la finele aplicării câmpului magnetic exterior, magnetismul global a cristalului revine la zero și ceea ce vine să orienteze într-o măsură este superparamagnetismul. Particulelor superparamagnetice le este caracteristic acest fenomen.

Se pot distinge două tipuri de interacțiuni între protonii de apă și agenții de contrast:

- efectul mediului intern – o interacțiune dependentă de cea directă pe liniile de legătură între moleculele de apă și agenții de contrast;
- efectul de susceptibilitate magnetică – interacțiune predominantă la particulele superparamagnetice.

Ele au o magnetizare mare pentru a perturba câmpul magnetic și a crea local eterogenități de câmp. Rezultă un defazaj complementar de molecule de apă, care difuzează eterogenitățile în mediu – efectul mediului extern. Factorul determinant este posibilitatea de interacțiune între moleculele de apă și particule – funcția de repartizare spațială (dispersate și regrupate) în timpul de contact între ele, care depinde de timpul de Echo pentru o secvența de Spin Echo și de posibilitatea de difuzie a apei în sinusul mediului.

AMI-227 (Sinerem®, Laboratorul Guerbet, Franța, Combidex®, Advanced Magnetics, Cambridge, MA) este o particulă în curs de aplicare clinică în imageria ganglionilor limfatici tumorali, ficatului și ca agent de contrastare vasculară.

Particulele se prezintă sub formă de pudră liofilizată care după amestecare cu o soluție de ser fiziologic se obține o soluție brună-neagră, izo-osmolară ca plasma. Soluția obținută conține 20 mg/ml un USPIO, 30 mg/ml dextran și 2,94 mg/ml citrat de sodiu dehidratat cu concentrația sa de fier de 350 mM.

Particulele sunt constituite din monocristal magnetic, amestec de magnetit și maghemit, asupra căruia este absorbată o membrană de dextran. Diametrul cristalului este de 4-6 nm (măsurat prin difracția razelor X). Dimensiunile particulelor este de 20 nm și diametrul său hidrodinamic de 31 nm. Relaxivitățile r_1 și r_2 sunt variabile în direcția centrului de diluare, respectiv $2,3 \times 10^4$ și $5,3 \times 10^4 \text{ mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ (20 MHz, 39 °C) în 0,5 % agar.

Efectul agentului de contrast asupra semnalului

Efectul agenților de contrast asupra semnalului la fel și a imaginii depinde de multipli factori:

1. concentrația agentului de contrast pentru o secvență Spin Echo ecuația semnalului este de forma:

$$SI = \rho e^{-TE/T2} (1 - e^{-TR/T1})$$

unde SI – intensitatea semnalului.

Când concentrația este slabă, scurtarea timpului de relaxare T1 este preponderentă și se obține în rezultat majorarea semnalului (efectul T1).

Când concentrația se majorează, scurtarea timpului de relaxare T2 devine preponderentă și se obține o diminuare a semnalului (efectul T2). În secvențele ponderate în T1, efectul T1 e caracteristic pentru o gama largă de concentrație, în comparație cu secvențele ponderate în T2.

2. parametrii secvențelor utilizate și mai ales de Timpul Echo (TE) în Spin-Echo.

3. difuzia protonilor de apă.

4. intensitatea câmpului magnetic extern.

5. repartiția spațială a particulelor: regruparea particulelor pentru sporirea perturbațiilor locale a câmpului magnetic.

Tahimoto a demonstrat acest efect cu ajutorul modelului de bile. Particulele compartimentate în bile aveau un efect superior particulelor libere în semnalul măsurat în Echo Gradient. Contrariu, pe secvențele Fast Spin Echo (FSE) în timpul interecho scurt, efectul era inferior restricțiilor făcute în limitele difuziei simultan spațiale (compartimentizarea) și temporale (TE scurt).

USPIO și imageria tumorală

Aplicațiile principale ale USPIO se referă la imageria ficatului și ganglionilor limfatici. Imageria tumorală este o nouă direcție de cercetare în aplicarea particulelor superparamagnetice

la faza 3 clinică. Mizele primordiale sunt detecția și caracterizarea leziunilor tumorale, diagnosticul diferențiat dintre benigneitate și malignitate.

USPIO permite studierea:

- parametrilor de perfuzie tisulară, datorita demi-vieții plasmatice lungi;
- parametrilor permeabilității capilare, difuziei interstițiale și țintirii specifice ori non specifice a celulelor tumorale, datorită dimensiunilor mici și caracterului discontinuu a capilarilor tumorale.

Caracterizare vascularizării tumorale a fost cercetată experimental pe animale mici fie prin extragerea parametrilor permeabilității și perfuziei capilare, fie prin caracterizarea dimensiunilor vasculare. Turtsek în special a calculat coeficientul de permeabilitate microvasculară (Kps), care a fost corelat cu gradul histologic al tumorii mamar, dezvoltată la șobolan prin injectarea intraperitoneala a carcinogenului.

Difuzia unui număr de particule Sinerem la om în sânul ganglionilor tumorali a permis de a evidenția un hipersemnal în secvențele ponderate în T1. Acest hipersemnal a fost vizualizat după 24 de ore după administrarea agentului de contrast și a fost comparat cu semnalul ganglionilor sănătoși.

Prezența substanței de contrast în interiorul vaselor și difuziunea USPIO în interstițiul tumoral explică hipersemnalul T1 observat la periferia leziunilor hepatice la 2 ore după injectare. Acest hipersemnal este vizibil în 53 % cazuri de metastaze hepatice și 75 % de carcinoame hepatocelulare.

Este deasemenea posibilă studierea țintirii celulare non specifice legate de captarea particulelor în celulele tumorale. În lucrările experimentale recente pe animal, Moore și Bagdanov au demonstrat că celulele tumorale aveau o capacitate de capturare de 10-50 de ori mai inferioară decât cea a macrofagilor și era proporțională cu agresivitatea tumorii. Asta permite evaluarea unei noi direcții de cercetare, privind imageria de endocitoza celulară prin particulele non specifice. În modelul experimental la animal, capturarea celulară tumorală se acompania cu un hipersemnal T1, la 12 ore după injectare. Localizarea precisă a particulelor e posibilă grație anticorpilor antidextran marcați cu rodamină. Experiența inițială a arătat că 19 % din particule erau interstițiale și 76,5 % intercelulare (celule tumorale – 49 %, macrofagi – 21 %).

Tentativa de țintire celulară specifică cu ajutorul USPIO constă în asocierea lor cu un ligand specific dirijat vers unui receptor de membrană. Pană în prezent au fost făcute o mulțime de tentative de cuplare a anticorpilor. Limitele principale sunt concentrația lor slabă intratumorală și specificitatea lor. Mai mult, există dificultăți legate de cuplaj. Altă direcție – utilizarea liganzilor mai puțin specifici, vizând receptorii supraexprimați prin celulele tumorale. Kress a obținut variația de semnal de ordinea 40 % la nivelul tumorilor mamare la șobolani cu ajutorul particulelor legate de tipul covalent de transferine contra 10 %, când erau utilizate ligandele non specifice.

Acest articol descrie aplicarea USPIO, în vederea prezentării agenților de contrast prin studiul mecanismului de ridicarea a nivelului semnalului în afectarea tumorala în IRM.

Anatomia și fiziologia nodulului limfatic

Nodulul limfatic este o structură solitară înconjurată de o capsulă fibroasă. Un număr mare de vase aferente limfatice traversează capsula și drenează sinusurile marginale. [5] Nodulul limfatic prezintă o stromă cu lanțuri de trabecule. Parenchimul

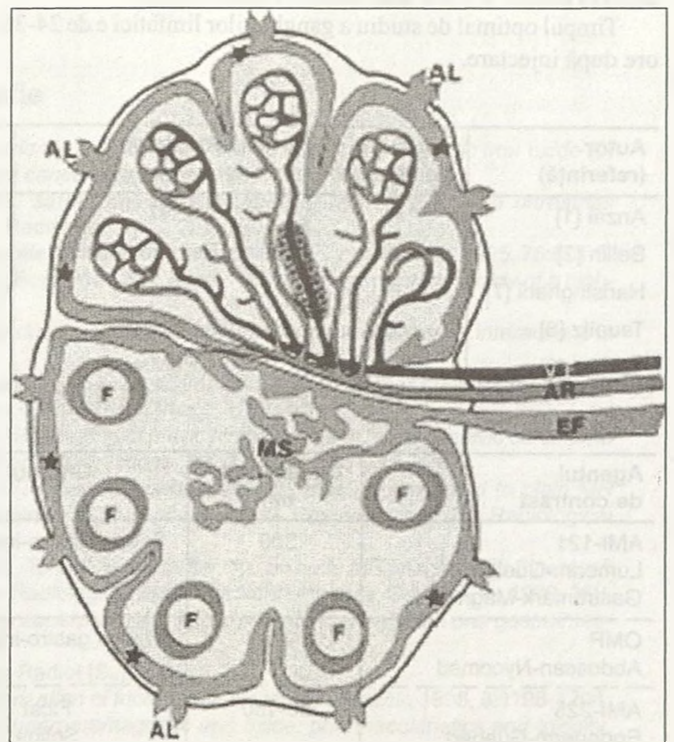
nodular se definește prin regiunile corticală (paracortical și folicular) și cea marginală. Substanța corticală este constituită din folicule limfatice, conținând o suprafață germinală cu B limfocite, celule reticuloase și histiocite; și suprafață periferică (paracortex) populată de T limfocite. Paracortexul este celular dens și se extinde de la capsulă până la joncțiunea cortico-medulară. Drenarea limfatică fluidă se efectuează prin vasele aferente, care se localizează în sinusurile subcapsulare ori marginale. Vasele limfatice eferente circulă complex prin sistema sinusurilor cortical și medular. Hilul nodulului limfatic poate fi mult mai jos de suprafața nodulului, fiind traversat de vasele limfatice eferente, artera ganglionară și venele respectiv la ieșire și intrare. Artera dă naștere la o rețea microvasculară desfășurată.

Focarele metastatice în special afectează sinusul subcapsular și regiunea sinusului medular.

Macrofagii ganglionari se află în coardele medulare peste tot (fig. 1).

Contrastarea nodulului limfatic în dependență de calea de injectare a USPIO

Contrastarea nodulului limfatic este într-o dependență de calea de administrare a agentului de contrast (tabelul 2). Weissleder și Bengel au distins experimental procentul de captare a dozei injectate în dependență de calea de administrare a substanței de contrast. [2, 4]



Cu negru în jurul nodulului limfatic este reprezentată capsula fibroasă.

AL – vasul aferent limfatic

EF – vasul eferent limfatic

AR – artera ganglionară

VE – vena ganglionară

MS – sinusul medular

* – sinusul marginal

F – folicule cu germene central (foliculul limfatic)

Fig. 1.

Structura normală a ganglionului limfatic.

Tabelul 2.

Țesutul	Intravenos	Subcutaneu	Intraarterial (după injectarea histaminei)
Ficat	1,1 ± 0,2	0,3 ± 0,0	0,5 ± 0,4
Splina	9,9 ± 1,2	0,7 ± 0,4	19,8 ± 6,1
Rinichi	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1
Ganglionul stâng popliteu	8,3 ± 0,3	302 ± 2,46	32,9 ± 10
Ganglionul drept popliteu	8,0 ± 0,2	0,32 ± 0,1	0,75 ± 0,4
Alți ganglioni	47,9 ± 5,6	85,4 ± 76	141 ± 6,08

Acest studiu a arătat că acumularea simetrică a USPIO în nodulul limfatic popliteu drept și stâng au fost prin administrarea intravenoasă, prin injectarea subcutanee și intraarterială se evidențiază o acumulare asimetrică a nodulului contralateral.

Acest studiu a arătat că acumularea simetrică a USPIO în nodulul limfatic popliteu drept și stâng au fost prin administrarea intravenoasă, prin injectarea subcutanee și intraarterială se evidențiază o acumulare asimetrică a nodulului contralateral.

În cazul injectării substanței de contrast intraarterial după administrarea histaminei se evidențiază o majorare a permeabilității capilare și captarea substanței de contrast este mai semnificativă relativ în cazul administrării intravenoase.

Timpul optimal de studiu a ganglionilor limfatici e de 24-36 ore după injectare.

Contrastarea nodulului limfatic

Contrastarea nodulului limfatic după administrarea intravenoasă a USPIO se efectuează prin două căi distincte, cum a sugerat Weissleder în cercetările sale:

- Prima cale este directă – trecerea substanței de contrast prin venulele transcapilare în sinusul medular în interiorul nodozității limfatice prin fagocitoză.

- A doua cale este transcitoza endotelială non selectivă în spațiul interstițial în tot corpul, prin răspândirea particulelor USPIO în vasele limfatice drenante și transportul în ganglionii limfatici regionali prin canalele vaselor limfatice aferente.

În cazul funcționării normale a țesutului limfatic, particulele USPIO sunt captate prin macrofagi și produc o bază de intensitate remarcabilă (SI) prin efectul lor de predispunere magnetică și efectul T2. Nodul limfatic apare omogen, și își intensifică SI în postcontrast în comparație cu precontrast.

Lucrările recente permit de a utiliza USPIO în diagnosticul diferențiat între ganglionul limfatic benign și cel malign (tabelele 3 și 4), permite de a diagnostica micrometastazele, ceea ce nu se putea face până în prezent. Acest studiu este la început de cale și sunt la etapa 3 clinica de cercetare.

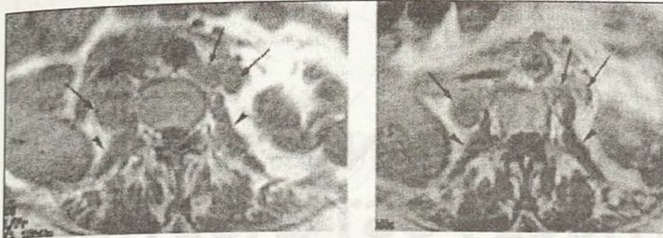
Afectarea tumorală a nodulilor limfatice la IRM apare în formă de imagini heterogene de diferite dimensiuni, în dependență de gradul de afectare de la micrometastaze până la afectarea completă a lui. Se evidențiază o creștere a SI în T1 ponderent postcontrast, care relatează dispersia particulelor USPIO în țesutul tumoral. Experiența clinică sugerează aplicarea USPIO în limfografia IRM, ameliorând sensibilitatea și specificitatea metodei în detecția nodulilor metastatici.

Tabelul 3.

Autor (referință)	Numărul pacienților	Regiunea	Doza MgFe/kg	Tesla	Sensitivitatea (%)	Specificitatea (%)
Anzai [1]	11	ENT	1,7	1,5T	95	84
Bellin [2]	30	Pelvis Retroperitoneum	1,7	0,5-1,5T	100	76
Harisinghani [7]	6	Pelvis	1,7	1,5T	89	50
Taupitz [8]	35	Gl. mamara	2,6	1-1,5T	64	94
Taupitz [9]	50	Pelvis	2,6	1,5T	82	94

Tabelul 4.

Agentul de contrast	Dimensiuni, nm	Organul	Doza	Modul de injectare	Referințe
AMI-121 Lumerim-Guebert Gastromark-Magnetics	300	Tractul gastro-intestinal	1,5-3,9 mmol ⁻¹ Fe 400-600 ml	p.o	[10]
OMP Abdoscan-Nycomed	3.5	Tractul gastro-intestinal	0.5 g/l 400-600 ml	p.o	[11][12, 13]
AMI-225 Endoderm-Guebert FeridexIV-Berlex Lab.	80-150	Ficat Splina	15 μmol Fe/kg	I/v	[12, 13]
SHU 555A Resovist-Shering	62	Ficat/splina Perfuzie MRA	8 μmol Fe/kg 4-16 μmol Fe/kg 10 μmol Fe/kg	Bolus	[12, 14, 15]
AMI-227 Sinerem Guebert Combindex-Ad. Magnetics	20-40	Noduli limfatici	30-45 μmol Fe/kg	I/v	[16, 17, 18, 19]
NC 100150 Clariscan-Nycomed	20	Perfuzie MRA	7 μmol Fe/kg 50-100 μmol Fe/kg	bolus	[20, 21]



a – imagine precontrast SE T1 ponderent a ganglionilor retroperitoneali, SI egal cu m. Psoas

b – imagine postcontrast SE T1 ponderent o majorare SI în comparație cu m. Psoas

Fig. 2.

Ganglioni retroperitoneali limfatici metastatici.

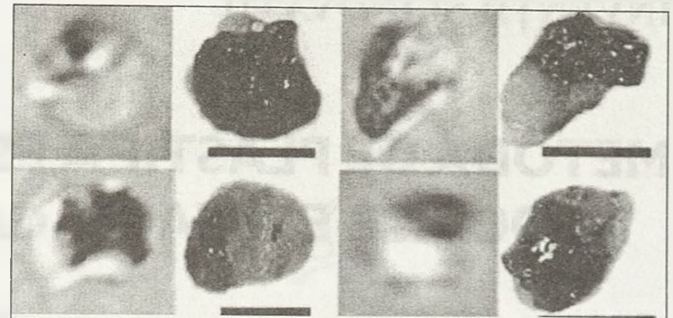


Fig. 4.

IRM – noduli limfatici afectați cu micrometastaze mici și mijlocii, vizualizându-se pe imaginile preponderent T2 ca niște neomogenități (bara neagră este de 1 cm).

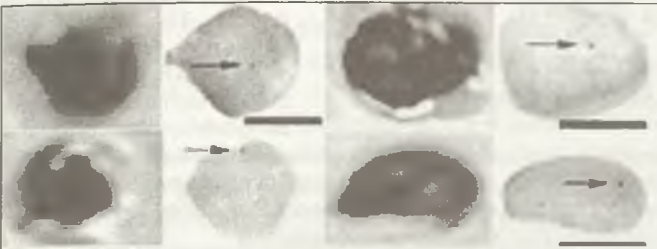


Fig. 3.

IRM evidențiază micrometastazele nodulilor limfatici. Depourile micrometastatice apar ca niște heterogenități în imaginile efectuate în T2 ponderent (bara neagră este de 1 cm).



a – imagine precontrast;

b – imagine postcontrast în T1 ponderent SE.

Fig. 5.

IRM a zonei axilare.

Bibliografie

- Anzai Y., Blackwell K.E., Hirschowitz S.L. et al. *Initial clinical experience with Dextran-coated superparamagnetic iron oxide for detection of lymph node metastases in patients with head and neck cancer.* Radiology, 1994, 192:709-15.
- Bellin M.F., Roy C., Kinkel K. et al. *Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles. Initial clinical experience.* Radiology, 1998, 207: 799-808.
- Davis G.L. *Sensitivity of frozen section examination of pelvic lymph node for metastatic prostate carcinoma.* Cancer, 1995, 76:661-8.
- Weissleder R., Heautot J.F., Schaffer B.K., Nossiff N., Papisov M.I., Bogdanov A.Jr, Brady T.J. *MR lymphography: study of a high-efficiency lymphotropic agent.* Radiology, 1994, 191:225-230.
- Gretz J., Anderson A., Shaw S. *Cords, channels, corridors and conduits: critical architectural elements facilitating interactions in the lymph node cortex.* Immunol Rev., 1997, 156:11-24.
- Bengele H.H., Palmacci S., Rogers J., Jung C.W., Crenshaw J., Josephson L. *Biodistribution of an ultrasmall superparamagnetic iron oxide colloid, BMS 18549, by different routes of administration.* Magn Reson Imag., 1994, 12:433-442.
- Harisinghani M.G., Saini S., Slater G.J., Schnall M.D., Rifkin M.D. *MR imaging of pelvic lymph nodes in primary pelvic carcinoma with ultrasmall superparamagnetic iron oxide (Combidex): preliminary observations.* JMRI, 1997, 7:161-3.
- Taupitz M., Hamm B.K., Barentsz J.O., Vock P., Roy C., Bellin M.F. *Sinerem®-enhanced MRI imaging compared to plain MR imaging in evaluating lymph node metastases from urologic and gynecologic cancers (abstr).* Proceedings of the Radiological Society of North America, Chicago, Ill; 1999; 387.
- Taupitz M., Wallis F., Heywang-Koebrunner S.H., Thibault F., Gilles R., Tardivon A.A. *Axillary lymph node MR imaging with Sinerem® in patients with suspected breast cancer. (abstr).* Proceedings of the Radiological Society of North America, Chicago, IL; 1999, 369.
- Hahn P.F., Stark D.D., Lewis J.M. et al col. *First clinical trial of a new superparamagnetic iron oxide for use as an oral gastrointestinal contrast agent in MR imaging.* Radiology, 1990, 175:695-700.
- Bach-Gansmo T. *Ferromagnetic susceptibility contrast agents.* Acta Radiol [Suppl] 1993, 387:1-30.
- Reimer P. *Tombach Hepatic MRI with SPIO: detection and characterization of focal liver lesions.* Eur. Radiol., 1998, 8:1198-1204.
- Weissleder R., Stark D.D., Engelstad B.L., Bacon B.R. et al col. *Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity.* AJR Am J Roentgenol, 1989, 152:167-173.
- Reimer P., Rummeny E.S., Daldrop H.E. et al col. *Clinical results with Resovist: a phase 2 clinical trial.* Radiology, 1995, 195: 489-496.
- Ichikawa T., Arbab A.S. et al col. *Perfusion MR imaging with a superparamagnetic iron oxide using T2-weighted and susceptibility-sensitive echoplanar sequences: evaluation of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma.* Am. J. Roentgenol., 1999, 173:207-213.
- Stillman A.E., Wilke N., Serosch-Herold M. *Use of an intravascular T1 contrast agent to improve MR cine myocardial-blood pool definition in man.* J. Magn. Reson. Imaging, 1997, 7:765-767.
- Mayo-Smith W.W., Saini S., Slater G., Kaufman S.A. et al col. *MR contrast material for vascular enhancement: value of superparamagnetic iron oxide.* Am J. Roentgenol., 1996, 166:73-77.
- Anzai J., Brunbery J.A., Lufkin R.B. *Imaging of nodal metastases in the head and neck.* J. Magn. Reson. Imaging, 1997, 7:774-783.
- Simonsen C.Z., Ostergaard L., Vestergaard-Poulsen P. et al col. *CBE and CBV measurements by USPIO bolus tracking: reproductibility and comparasion with Gd-based values.* J Magn Reson Imaging, 1999, 9:342-347.
- Rohl L., Ostergaard L., Simonsen C.Z. et al col. *NC100150-enhanced 3D-SPGR MR angiography of the common carotid artery in a pig vascular stenosis model. Quantification of stenosis and dose optimization.* Acta Radiol., 1999, 40:282-290.