

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Jakub Pavlas

**Zobrazování magnetickou rezonancí s využitím
kontrastních látek**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Radim Kovář

Olomouc 2021

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a použil jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 26. dubna 2021

Podpis

Rád bych tímto poděkoval MUDr. Radimu Kovářovi za odborné vedení mé bakalářské práce a cenné připomínky, které mi poskytl.

ANOTACE

Typ závěrečné práce:	Bakalářská práce
Téma práce:	Zobrazování magnetickou rezonancí
Název práce:	Zobrazování magnetickou rezonancí s využitím kontrastních látek
Název práce v AJ:	Contrast enhanced magnetic resonance imaging
Datum zadání:	2020-11-16
Datum odevzdání:	2021-04-26
Vysoká škola, fakulta, ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav radiologických metod
Autor práce:	Pavlas Jakub
Vedoucí práce:	MUDr. Radim Kovář
Oponent práce:	MUDr. Jan Macek
Abstrakt v ČJ:	Tato přehledová bakalářská práce se zabývá otázkou kontrastních látek využívaných při vyšetřeních magnetickou rezonancí. Sumarizuje dohledané poznatky o historii, principu a rozdělení těchto kontrastních látek. Rovněž předkládá přehled vyšetření, která jsou spojená s aplikací kontrastních látek. Mezi tato vyšetření patří především vyšetření mozku, jater, cév a střeva. Základním problémem gadoliniových substancí je pak nebezpečí vzniku nefrogenní

systemové fibrózy či poměrně málo prozkoumaného ukládání volného gadolinia do tkáňových struktur mozku a kostí. Závěr práce sumarizuje současná preventivní doporučení při aplikaci těchto látek a předkládá obraz úlohy radiologického asistenta při jejich naplňování. Poznatky byly dohledány v databázích EBSCOhost Web, PubMed, MEDVIK, Google Scholar.

Abstrakt v AJ:

This survey bachelor thesis deals with the question of contrast substances used during magnetic resonance imaging. It summarizes previously published findings about the history, principle, and division of these contrast substances. It also shows an overview of medical examinations that are related to the application of the contrast substances. Among these examinations are mainly included brain, liver, blood-vessels and intestine examinations. An essential problem with gadolinium substances is the risk of nephrogenic systemic fibrosis or there can appear an accumulation of free gadolinium in tissues structures of the brain or bones. The end of this thesis summarizes current precautionary measures that are recommended when these substances are being applied and it also shows outlines the role of a radiology assistant. All findings have been found in databases EBSCOhost Web, PubMed, MEDVIK, Google Scholar.

Klíčová slova v ČJ:

magnetická rezonance, kontrastní látky, gadoliniové kontrastní látky, nefrogenní systémová fibróza, ukládání gadolinia ve tkáních

Klíčová slova v AJ:

magnetic resonance, contrast agents, gadolinium based contrast agent, nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium tissue deposition

Rozsah:

50 stran/ 0 příloh

Obsah

Úvod	7
1 Základní principy magnetické rezonance.....	9
2 Charakteristika kontrastních látek pro magnetickou rezonanci	12
2.1 Historie kontrastních látek pro magnetickou rezonanci	13
2.2 Rozdělení kontrastních látek pro magnetickou rezonanci	14
3 Vyšetření magnetickou rezonancí s aplikací kontrastních látek	21
4 Rizika spojená s aplikací gadoliniových kontrastních látek.....	32
5 Zásady bezpečné aplikace gadoliniových kontrastních látek.....	36
6 Závěr.....	40
Referenční seznam.....	41
Seznam zkratk.....	48
Seznam tabulek.....	50

Úvod

Vyšetření magnetickou rezonancí je v dnešní době nedílnou součástí při diagnostice mnoha onemocnění. U velké části z těchto vyšetření je však zapotřebí aplikace kontrastních látek. Nejrozšířenějším typem jsou v dnešní době gadoliniové kontrastní látky. Ročně se aplikuje okolo 30 milionů dávek této skupiny kontrastních látek a odhaduje se, že od začátku jejich éry došlo k aplikaci přes 300 milionů dávek (Lohrke et al., 2016, s. 2). Počátky se datují až do roku 1988, kdy byl schválen první preparát pro klinické využití. Od té doby došlo k rozvoji mnoha nových typů, nejen gadoliniových kontrastních látek. Bezstarostné období vyznačující se prakticky žádnými vedlejšími účinky, ukončilo v roce 2006 potvrzení souvislosti mezi aplikací gadoliniových kontrastních látek a rozvojem velmi vážného onemocnění tzv. nefrogenní systémové fibrózy (Grobner, 2006, s. 1004-1007). Dalším důležitým bodem se stal rok 2014, kdy došlo k vyslovení hypotézy o možném ukládání gadolinia do tkáňových struktur (Kanda et al., 2014, s. 835-838). To vedlo k sérii mnoha opatření, která měla za cíl minimalizovat tato rizika. V duchu předchozího textu je možné položit si otázku: „Jaké existují poznatky o kontrastních látkách pro magnetickou rezonanci, jaké je jejich využití a jaká rizika mohou přinášet?“

Cílem této bakalářské práce je především sumarizace aktuálních, dohledaných poznatků o kontrastních látkách využívaných při vyšetření magnetickou rezonancí. Tento cíl je podrobněji definován v dílčích cílech této práce:

1. Předložit stručný přehled a dělení kontrastních látek pro magnetickou rezonanci.
2. Sumarizovat dohledané a aktuální poznatky o vyšetřeních, při kterých jsou kontrastní látky využívány.
3. Sumarizovat dohledané a aktuální poznatky o možných vedlejších účincích těchto kontrastních látek.
4. Sumarizovat dohledané a aktuální poznatky o metodických pokynech při aplikaci kontrastních látek v České republice a úloze radiologického asistenta při naplňování zásad z nich vycházejících.

Vstupní literatura využita při tvorbě této bakalářské práce:

1. VOMÁČKA, Jaroslav. *Zobrazovací metody pro radiologické asistenty*. Druhé, doplněné vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2015. ISBN 978-80-244-4508-3.

2. SEIDL, Zdeněk. Radiologie pro studium i praxi. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.
3. HEŘMAN, Miroslav. Základy radiologie. V Olomouci: Univerzita Palackého, 2014. ISBN 978-80-244-2901-4.
4. ŽIŽKA, Jan, Jaroslav TINTĚRA a Marek MECHL. Protokoly MR zobrazování: pokročilé techniky. Praha: Galén, [2015]. ISBN 978-80-7492-179-7.
5. MERBACH, André, Lothar HELM a Éva TÓTH. The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging. Second Edition. United Kingdom: A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 2013. ISBN 978-1-119-99176-2.
6. SPRAWLS, Perry. Magnetic Resonance Imaging. I. Title. Madison, Wisconsin: Medical Physics Publishing Corporation, 2000. ISBN 0-944838-97-6.

Při tvorbě této práce byla využita standardní rešeršní strategie, jejímž cílem bylo zajistit co nejvíce aktuálních a validních poznatků k jednotlivým dílčím cílům. K tomu bylo využito několik **databází**, především pak EBSCOhost Web, ale i PubMed, MEDVIK či Google Scholar. V těchto databázích byla ve valné většině vyhledávána především anglická literatura a periodika, a to v důsledku několikanásobně většího množství informací právě v tomto jazyce.

Jako klíčová slova při vyhledávání byly použity tyto výrazy: MRI, CE-MRA, MRA, contrast agents or media, GBCAs, SPIOs, USPIOs, manganese contrast agent, nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium deposition, brain and liver lesions or tumors.

Časové kritérium bylo stanoveno na období od roku 2010 do současnosti. V nezanedbatelném počtu případů však bylo možné využít i poznatky, které jsou sice starší více než 10 let, ale i přesto jsou platné i dnes.

Po zadání klíčových slov do databází bylo vyhledáno celkově několik stovek publikací, z nichž bylo pomocí vyřazovacích kritérií vyfiltrováno a využito 42 článků. Z celkového počtu článků bylo 29 z nich v anglickém jazyce. Mezi tyto **vyřazovací kritéria**, včetně časového období popsaného výše, spadá vyřazení nerecenzovaných zdrojů, neodborných textů v podobě závěrečných prací a zdrojů, které neposkytly požadovanou informaci.

1 Základní principy magnetické rezonance

Magnetická rezonance je v dnešní době běžnou součástí mnoha diagnostických postupů. Než se však dostaneme k samotnému využití této zobrazovací metody a kontrastních látek v praxi, musíme nejdříve pochopit její fungování. Bez větších dohadů se dá zobrazování magnetickou rezonancí označit co do samotného principu, tak i v případě samotného vyšetření za jednu z nejsložitějších zobrazovacích metod. Přesný a úplný popis této metody by vyžadoval znalosti velmi pokročilé fyziky a matematiky, a proto se tato práce bude snažit vysvětlit pouze základní a nejčastěji užívané pojmy.

Zatímco běžné RTG metody (skiografie či CT) jsou založeny na absorpci záření, respektive na různých mírách denzity jednotlivých tkání, magnetická rezonance využívá k tvorbě obrazu rozlišnou sílu magnetického signálu jednotlivých tkání. Základem je fakt, že pohybující se elektrické pole vytváří pole magnetické a naopak. Jestliže budeme mít částici s nábojem, v tomto případě kladně nabitý proton, která navíc rotuje kolem své osy (nazýváme spin), jsme schopni pozorovat i magnetické pole kolem této částice. Taková částice se poté na venek jeví jako malý magnet se severním a jižním pólem. Protony se ale v jádře soustřeďují vedle sebe a v případě, že je jich sudý počet, nevykazuje atom žádný magnetický moment. Aby bylo možné tento moment měřit, je nutné využít atomy, které mají lichý počet těchto rotujících částic. Jako první se nabízí vodík, který má své jádro tvořeno právě jedním protonem, a navíc se vyskytuje přirozeně ve 2/3 lidských tkání. V případě, kdy nejsou tyto atomy vystaveny vnějšímu poli, jsou vektory jednotlivých atomů nahodilé, a tkáň tudíž nevykazuje žádný výsledný magnetický moment (Vomáčka, 2015, s. 47).

Jestliže takový atom (v případě vodíku hovoříme přímo o protonu) vložíme do vnějšího magnetického pole (označujeme jej B_0) orientují se póly těchto částic rovnoběžně s tímto vnějším polem. Větší polovina těchto protonů se orientuje do méně energeticky náročného stavu, a to ve směru vnějšího pole, paralelně. Druhá polovina se uspořádá obráceně, tzv. antiparalelně. Tímto docílíme toho, že se vektorově odečtou všechny naproti sobě postavené protony. Protonů v paralelním postavení je však více, a proto se nemají s čím „vyrušit“, a tudíž vytvoří výsledný vektor magnetického pole, tzv. longitudinální magnetizaci (podélnou). V zásadě z pacienta po vložení do magnetického pole „vytvoříme“ velmi slabý magnet.

Kromě samotného uspořádání částic vytváří vnější pole i precesní pohyb. Jedná se o kruhový pohyb vektoru těchto částic, kdy samotná částice poté opisuje dráhu pomyslného kužele. Frekvence této precese, tzv. Larmorova frekvence, je velmi důležitá, protože závisí mimo jiné na velikosti vnějšího pole a určuje hodnotu radiofrekvenčního pulzu, který budeme muset použít, abychom docílili požadovaného efektu. Larmorova rovnice určuje tuto frekvenci podle vztahu:

$$\boldsymbol{\omega} = \mathbf{B}_0 \times \boldsymbol{\gamma}$$

kde ω je právě Larmorova frekvence, B_0 je síla vnějšího pole vyjádřena v jednotkách Tesla (T) a γ je gyromagnetická konstanta, kterou má každý prvek odlišnou (Seidl, 2012, s. 51-52). Běžně se v nemocnicích vyskytují magnetické rezonance s intenzitou svého pole o velikosti 1,5 a 3 T. V klinické praxi se testuje několik desítek MR přístrojů s intenzitou 7 T. Existují i experimentální a výzkumné přístroje s vysokoenergetickým polem okolo 11 až 14 T (Duyn, 2012, s. 1242).

Problémem je v tuto chvíli fakt, že výsledný magnetický moment tkání těla je mnohonásobně menší, než je vnější magnetické pole, a proto není v zásadě možné ho změřit (v důsledku rovnoběžnosti). Naším cílem je proto tento výsledný vektor sklopit nejlépe o 90° , tudíž do pravého úhlu s vnějším polem. K tomu nám pomůže právě radiofrekvenční pulz. Jedná se o pulz, který má přesnou frekvenci, stejnou jako precedují atomy vodíku (harmonickou). Před pulzem si tato jádra precedují nesynchronně. Po působení RF pulzu se ale stanou dva na sobě nezávislé děje. Nejprve dojde k přeorientování části paralelních protonů do antiparalelního postavení, čímž dojde k „vynulování“ dalších proti sobě postavených vektorů a zmenšení longitudinální magnetizace. Druhým dějem je pak synchronizace precese (rezonování), kdy začnou částice oscilovat se stejnou fází. Tímto vznikne nový vektor magnetizace, který je kolmý na vektor vnějšího pole, a proto ho nazýváme jako příčnou neboli transverzální magnetizaci. Tuto magnetizaci jsme již schopni detekovat. Po skončení RF pulzu ale po určitém čase dochází k návratu do původního stavu, tudíž k opětovnému zvětšování longitudinální magnetizace a vymizení transverzální magnetizace. Rychlost, s jakou se tento jev děje, se nazývá longitudinální (T1) a transverzální (T2) relaxační čas. Různé tkáně mají různé relaxační časy. A v rozdílnosti těchto časů tkví princip samotného zobrazování magnetickou rezonancí. Jednoduše řečeno, některé tkáně vysílají silnější signál (jsou hypersignální) a jiné zase slabší (jsou hyposignální). V zásadě existuje mnoho různých pulzů (90° , 180° pulz atd.) a jejich kombinací. Právě tyto kombinace nazýváme jako tzv. sekvence (Sprawls, 2000, s. 25-48).

Mezi základní sekvence patří T1, T2 a proton denzitně vážené obrazy, obrazy s potlačením tuku (STIR) a vody (FLAIR). Je důležité znát, jak se jednotlivé tkáně projevují na základních obrazech. U **T1 vážených** (T1W) obrazů je tuk hypersignální, bílá hmota mozková je hypersignálnější než šedá, tekutiny (likvor) jsou hyposignální, kosti a kalcifikace asignální. U **T2 vážených** (T2W) obrazů je tuk izosignální, bílá hmota mozková hyposignálnější než šedá a tekutiny jsou hypersignální (Vomáčka, 2015, s. 51).

Obecně je v praxi magnetická rezonance považována za výbornou a citlivou metodu při zobrazování měkkých tkání, a to v důsledku velkého obsahu vody. Naopak není vhodná k zobrazování skeletu, popřípadě parenchymu plic, a to právě pro nedostatek vodíku v těchto tkáních. Nejčastějšími indikacemi jsou poté vyšetření mozku a páteře. V případě mozku a páteře je MR citlivější oproti CT v otázce neurodegenerativních onemocnění. Své významné postavení nachází magnetická rezonance i v případě muskuloskeletálního systému, kde je oproti CT schopna rozlišit chrupavku, vazy a samotnou svalovinu. Další dominantou magnetické rezonance jsou perfuzní a funkční vyšetření, která jsou schopna určit viabilitu vyšetřované tkáně. I v případě magnetické rezonance je neodmyslitelnou součástí využití kontrastních látek. Tak jako u jiných zobrazovacích metod i zde kontrastní látky zvyšují senzitivitu, specificitu a počet možných indikací a napomáhají tak ke správné diagnóze onemocnění (Vomáčka, 2015, s. 57).

2 Charakteristika kontrastních látek pro magnetickou rezonanci

Kontrastní látky jsou v dnešní době v oblasti zobrazovacích metod nedílnou součástí mnoha vyšetření. Obecně můžeme říct, že se jedná o látky, které nám pomáhají lépe zobrazovat požadované orgány a struktury. Tyto orgány by byly na tzv. nativních obrazech vůbec, či jen málo viditelné (kontrastní), a proto by diagnostická výtěžnost takového vyšetření nebyla dostačující. Z toho důvodu se aplikují kontrastní látky. Ty v závislosti na zobrazovací metodě, a tedy fyzikálním principu této metody, dokážou zvýraznit oblast, kterou vyšetřujeme. Nejznámějším zástupcem je jodová kontrastní látka, která je využívána při CT vyšetřeních. Rovněž se používají kontrastní látky i v oblasti ultrasonografie. Není tedy výjimkou, že existují kontrastní látky i pro zobrazování magnetickou rezonancí. Jak již bylo zmíněno výše, všechny KL mají stejný cíl, ale fungují na rozdílných principech a s jinými parametry. Jedním z cílů této práce je vysvětlit fungování kontrastních látek pro magnetickou rezonanci.

Cílem předchozí kapitoly byla snaha o stručné popsání principu fungování magnetické rezonance, což je naprosto stěžejní k pochopení fungování kontrastních látek. Jak jsme si již vysvětlili, zobrazování probíhá na základě T1 a T2 relaxačních časů. Úkolem kontrastních látek je měnit (zkracovat) tyto relaxační časy. Ve chvíli, kdy dojde ke zkrácení např. T1 relaxačního času, je signál z této oblasti silnější, hypersignální, a tudíž se nám požadovaná oblast zobrazí kontrastněji. Tato schopnost KL, zkracovat relaxační časy, se nazývá relaxivita.

KL pro magnetickou rezonanci jsou shodné s ostatními zobrazovacími metodami i v tom, že existuje několik typů. Musí mít však společnou vlastnost a to tu, že jsou schopny ovlivnit magnetické pole svého okolí. Základní skupinu jsou kontrastní látky s obsahem gadolinia (Gd^{3+}). Kontrastní látky, které obsahují gadolinium se v anglické literatuře označují zkratkou GBCAs – gadolinium based contrast agents neboli kontrastní látky založené na gadolinium. Zobrazování těmito látkami se opírá o zkrácení T₁ času. Dělíme je podle několika kritérií, ať už jako extracelulární, intravaskulární (kvůli svým velkým rozměrům zůstávají čistě v krevním řečišti), či orgánově specifické (dostávají se do hepatocytů). Rozlišujeme rovněž i to, na jakém chelátu je toxické gadolinium vázané (makrocyclické a lineární), a tudíž i podle rizikovosti (možnost uvolnění gadoliniového iontu). Dále existují kontrastní látky, které jsou založeny na jiném prvku, a to na železu. Nejrozšířenější zástupci těchto látek jsou SPIO a USPIO kontrastní látky, což jsou malé částice kovu vázané na kyslík (ferooxidy).

Dalším prvkem může být mangan. Vývoj kontrastních látek ale nebyla, a není chvilková záležitost, nýbrž mnohaleté bádání. Pojďme se proto podívat na stručnou historii vývoje kontrastních látek pro magnetickou rezonanci (Choi a Moon, 2019, s. 135-136).

2.1 Historie kontrastních látek pro magnetickou rezonanci

Zatímco první typy magnetické rezonance byly vyvíjeny již od roku 1973, první kontrastní látka pro běžné využití byla schválena až v roce 1988. Jednalo se o gadopentetate dimeglumine, známější pod obchodním názvem jako Magnevist. Od té doby se vývoj samozřejmě nezastavil, a proto dnes kontrastní látky disponují lepšími parametry a bezpečností, což vede k mnohem větší využitelnosti při diagnostice napříč celým lidským tělem. V současné době je ročně podáváno okolo 30 milionů dávek kontrastních látek. To odpovídá aplikaci KL zhruba ve 25 % všech vyšetření. Předpokladem do budoucna je zvyšující se počet aplikací KL, proto je v našem zájmu je i nadále vyvíjet a zdokonalovat (Lohrke et al., 2016, s. 4-6).

V 2. polovině 70. let 20. století stála na začátku myšlenka, že je paramagnetická látka schopna ovlivnit relaxační čas protonů vody. Pokud jsme schopni ovlivnit relaxační čas v požadované oblasti čili v konkrétním orgánu, dosáhneme lepší diagnostické informace. Cílem tedy bylo nalézt nejefektivnější paramagnetickou látku. Pokusy samozřejmě začaly nejdříve na zvířatech, a to se sloučeninami manganu či oxidy železa. V roce 1982 byly prezentovány první potenciální ionty, které se jevily jako dostatečně stabilní pro orální či intravenózní aplikaci. Za nejvhodnější prvky byla považována měď, chrom, železo, mangan a gadolinium. Německá výzkumná skupina vedena Weinmannem později potvrdila, že jako nejvíce efektivní se jeví právě gadolinium (Gd^{3+}), které má ze všech výše zmíněných největší relaxivitu, tedy zkrácení T1 času, a tudíž nejlépe vyobrazí požadované tkáně.

První aplikace gadoliniové kontrastní látky u člověka proběhla v roce 1983. Při této aplikaci bylo pozorováno homogenní hypersignální zobrazení močového měchýře. Tento počín podnítl sérii dalších pokusů s novou kontrastní látkou a rovněž i další studie v této oblasti. Výsledky těchto studií vedly v roce 1988 ke schválení látky pro klinické použití. Od chvíle, kdy došlo k prvnímu použití kontrastní látky, bylo zobrazování magnetickou rezonancí za pomoci KL používáno čím dál častěji. I přes fakt, že mělo gadolinium nejlepší vlastnosti, byl veden vývoj i s jinými ionty, jako byl mangan či oxidy železa. V letech 1989 až 1999 vzniklo dalších pět kontrastních látek, které měly stejné vlastnosti (extracelulární KL).

Později v letech 1998 a 2005 byly uvedeny i KL, které se chovají jinak, než standardní GBCAs a slouží k vyobrazení jater s částečnou sekrecí do žluči. Vyvinuta byla i skupina, která má prodlouženou dobu setrvání v krevním oběhu, a tak umožňuje delší zobrazení cévního systému (intravaskulární). Jednalo se jak o gadoliniové kontrastní látky, tak i o ferrooxydy. Ferrooxydy se však neshledaly s dostatečným komerčním využitím (Lohrke et al., 2016, s. 2-3).

2.2 Rozdělení kontrastních látek pro magnetickou rezonanci

Jak již bylo nastíněno v předchozím textu, dělíme kontrastní látky pro magnetickou rezonanci podle několika kritérií. Následné dělení je založeno na vlastních kritériích, a to z důvodu snahy zachovat co největší přehlednost. Rovněž jsem se rozhodl neuvádět, kromě nejzákladnějších zástupců, jednotlivé názvy kontrastních látek. Zástupců, a tedy i názvů je zkrátka příliš mnoho a pro potřeby základního přehledu nepovažuji za nutné znát jednotlivé názvy.

Za základní parametr můžeme považovat samotné složení, tedy prvek, který tvoří základ dané látky. Rozdělujeme proto KL na:

1. Gadoliniové kontrastní látky
2. Manganové kontrastní látky
3. Ferrooxidové kontrastní látky
4. Železo-platinové kontrastní látky (Xiao et al., 2016, s. 1320)

Výše zmíněné skupiny se od sebe dále odlišují tím, zdali se používají k vytváření T_1 nebo T_2 vážených obrazů. Jestliže se opíráme o zkracování T_1 relaxačního času, označujeme tyto látky jako **pozitivní**. Typické jsou gadoliniové kontrastní látky. Pokud naopak využíváme T_2 vážených obrazů, tyto látky nazýváme jako **negativní**. Zde řadíme například ferrooxidové kontrastní látky (Xiao et al., 2016, s. 1322). Dalším dělením je způsob aplikace. Zde rozdělujeme kontrastní látky tradičně na intravenózní, orální a inhalační. Vzhledem k naprosté dominanci intravenózních aplikací není důležité orální a inhalační KL více rozebírat (Wahsner et al., 2018, s. 6-8). Rovněž můžeme kontrastní látky rozdělit podle farmakokinetických kritérií, jinak řečeno podle toho, kde se po aplikaci budou kontrastní látky dostávat a jak budou vylučovány.

Takto je můžeme dělit na:

1. Nespecifické extracelulární KL – ECF (Extracellular fluid)
2. Intravaskulární KL – BPCAs (Blood pool contrast agents)
3. Orgánově specifické KL

Nespecifické extracelulární kontrastní látky jsou nízkomolekulární sloučeniny. Což jim po i. v. aplikaci umožňuje volně přecházet z cév do extracelulárních prostor. Jsou vylučovány převážně ledvinami. Některé ECF KL jsou částečně vylučovány i hepatobiliárním systémem, proto mohou být současně i orgánově specifické KL.

Intravaskulární kontrastní látky jsou sloučeniny, které mají zhoršenou schopnost dostávat se přes endotel ven z cév, a proto mnohem delší dobu setrvávají v krevním oběhu. To umožňuje provádět delší sekvence, a proto i zvýšit SNR (signal to noise ratio, poměr signálu k šumu) a tím i zlepšit výsledný obraz. Schopnost zůstat v krevním oběhu může být zajištěna třemi způsoby. BPCA se může vázat na krevní bílkovinu albumin, nebo jsou sloučeniny natolik velké, že nejsou schopny prostoupit přes endotel. Oba tyto typy jsou vylučovány ledvinami. Třetím typem jsou KL na bázi nanočástic ferooxidů. Tyto částice nejsou vylučovány z těla ven a po čase dochází k jejich ukládání v játrech a slezině a následnému zakomponování do krve tvorby. Zajímavostí je, že nikdy nebyly schváleny do běžného užívání jako KL pro magnetickou rezonanci, nýbrž jako možnost léčby anemických pacientů. Vzhledem k pokroku ve vývoji od doby, kdy byly prvně intravaskulární látky vyvíjeny, je dnes možné provádět CE-MRA (contrast enhanced magnetic resonance angiography, angiografie pomocí MR s podáním kontrastní látky) s použitím standardních ECF KL (Aime a Caravan, 2009, s. 3-5).

Poslední skupinou jsou **orgánově specifické** kontrastní látky. Cílem těchto látek je dostat se do specifické (požadované) tkáně. Může se jednat o látky, které mají jen částečnou specificitu, jinak jsou používány jako standardní extracelulární. Nejčastěji zaměřovanými orgány jsou játra, slezina a lymfatické uzliny. To je dáno tím, že jsou například v případě SPIONs (superparamagnetic iron oxide nanoparticles) fagocytovány buňkami RES (česky mononukleární fagocytární systém), kdy se většina těchto buněk nachází právě ve výše zmíněných orgánech. Rovněž může být dosaženo zacílení i na srdeční svalovinu či pankreas, a to prostřednictvím KL, které obsahují mangan (Xiao et al., 2016, s. 1323-1325).

Výše popsaná dělení zasahovala napříč všemi kontrastními látkami, a proto je bylo vhodné uvést dohromady. Nyní se můžeme podívat na kontrastní látky po skupinách v závislosti na jejich složení.

Gadoliniové kontrastní látky – GBCAs

Gadolinium (Gd), se řadí do skupiny lanthanoidů a mezi tzv. prvky vzácných zemin. V kontrastních látkách se vyskytuje v podobě iontu Gd^{3+} . Důležitou informací v souvislosti s využitím gadolinia, jako součást kontrastních látek, je však to, že se jedná o prvek paramagnetický a pro organismus poměrně toxický.

Paramagnetická vlastnost nám zajišťuje schopnost gadolinia ovlivňovat relaxační časy sousedních protonů vody, respektive tyto časy zkracovat. Ovlivňuje jak longitudinální, tak i transverzální relaxační čas. Víme, že relaxační čas T_2 vody je 5 až 10x kratší než T_1 čas. Proto má gadolinium větší dopad (projeví se více) na T_1 vážené obrazy. Respektive má gadolinium dostatečný dopad na T_2 vážené obrazy až při vyšších koncentracích. Vzhledem k toxicitě gadolinia ale není možné této vlastnosti v praxi využívat. Jessica Wahsner a kolektiv spočítala, že v konkrétním vzorovém případě (zobrazení šedé kůry mozkové na 1,5 T přístroji) ovlivňuje GBCA T_1 relaxační čas o 428 %, zatímco T_2 pouze o 41 % (Wahsner et al., 2018, s. 6).

Obrovskou nevýhodou gadolinia je však jeho toxicita pro lidský organismus. Smrtelná dávka volného Gd^{3+} iontu pro běžného člověka o váze 70 kilogramů je 17,5 gramů (Chehabeddine et al., 2019, s. 264). Je proto nežádoucí, aby se gadolinium vyskytovalo v těle ve volné formě. K tomu slouží chelátové komplexy. Jedná se o sloučeniny, na které je právě gadoliniový iont vázaný a mají za úkol ho udržet ve vazbě. I přes to všechno dochází po aplikaci k částečné disociaci molekuly a následnému uvolnění malého množství gadolinia z vazby. Tento jev je nežádoucí, avšak očekávaný. Při dodržení všech zásad pro aplikaci (viz kapitola zásady bezpečné aplikace) nelze očekávat vážnější vedlejší účinky. Uvolňování z vazby může probíhat různými mechanismy. Může se jednat o spontánní disociaci či transmetalaci. Transmetalace je proces, kdy dojde k uvolnění jednoho kovu z vazby a toto místo je následně nahrazeno kovem jiným, více elektropozitivním. V těle je tak gadolinium ve vazbě nahrazováno například zinkem, mědí, železem či vápníkem. Volné gadolinium je problém z hlediska jeho „soutěžení“ s vápníkem. Vzhledem k podobné velikosti se gadolinium může vázat na vápníkové ionty, a tím je inhibovat, což způsobuje narušení fyziologické funkce svalů a neuronů. Rovněž je schopno gadolinium zablokovat enzymy, které jsou závislé na koncentraci Ca^{2+} (Rogosnitzky a Branch, 2016, s. 371). Dalším problémem je ukládání gadolinia v určitých tkáních těla (viz kapitola rizika spojená s aplikací GBCAs).

Míra uvolňování gadolinia, tedy disociace, však není pro všechny dostupné kontrastní látky stejná. Závisí právě na stabilitě chelátového komplexu. Tato stabilita, tzv. kinetická stabilita, je definována tzv. poločasem disociace. Jedná se o čas, kdy se polovina komplexů rozpadne a uvolní tak gadoliniový iont. Čím je tedy tento poločas delší, tím je kontrastní látka stabilnější. Proto u nejméně rizikových KL dochází k minimálnímu, téměř žádnému, uvolnění gadolinia do organismu. Tento poločas je dán samotnou strukturou kontrastní látky, respektive chelátového komplexu (Chehabeddine et al., 2019, s. 265). Struktury chelátového komplexu mohou být dvojího typu, a to buď lineární nebo makrocyclické.

V **lineárním** uspořádání se nachází gadolinium na otevřeném řetězci. To znamená, že není tolik „chráněno“, a tudíž se může z řetězce uvolnit jednodušeji než v případě druhé struktury. **Makrocyclické** uspořádání znamená, že je gadolinium uzamčeno v pomyslné kleci, a tudíž je mnohem lépe vázáno a hůř se uvolňuje z vazby ven (Rogosnitzky a Branch, 2016, s. 367). Dále můžeme rozdělit kontrastní látky na ionické a neionické. Ga^{3+} disponuje třemi kladnými náboji. Ty jsou neutralizovány právě chelátovým komplexem, respektive anionty karboxylových skupin v něm.

V případě **ionických** KL, tři tyto skupiny neutralizují kladný náboj gadolinia a zbylé dvě jsou samy neutralizovány buď aminosacharidem (megluminem) nebo kationtem Na^{2+} . **Neionické** KL obsahují pouze 3 karboxylové skupiny, tudíž nemusí chelátový komplex obsahovat ani sodík, ani aminosacharid (Chehabeddine et al., 2019, s. 263). Vychází tedy otázka, jak se tyto čtyři parametry ve výsledku odrážejí na celkové stabilitě sloučeniny a co to znamená v praxi. Na základě chemických vlastností, které souvisí s nábojem, jsou ionické kontrastní látky stabilnější více než ty neionické. Z výše zmíněného textu rovněž víme, že jsou makrocyclické kontrastní látky (mGBCA) stabilnější než lineární (IGBCA) kontrastní látky, což je dáno strukturou chelátového komplexu. Logicky potom můžeme sestavit stupnici KL podle kinetické stability, která by vypadala takto (od nejnižší po nejvyšší stabilitu):

1. Neionické lineární KL – Omniclan
2. Ionické lineární KL – Magnevist, MultiHance
3. Neionické makrocyclické KL – ProHance
4. Ionické makrocyclické KL – Dotarem (Penfield, 2008, s. 2124-2125)

Tímto jsme popsali, jaký je rozsah stability jednotlivých kontrastních látek. Význam uplatnění těchto informací v praxi je však důležitý. Veškeré schválené KL mají poločas vylučování (čas, kdy je polovina objemu kontrastní látky vyloučena ledvinami či játry z těla ven) okolo 90 minut. Z toho vyplývá, že u méně stabilních látek dojde za tuto

dobu k uvolnění většího množství gadolinia než v případě látek stabilních, kde se gadolinium prakticky nestihne uvolnit. Pokud vezmeme v úvahu možnost potenciálního pacienta se zhoršenou renální funkcí (doba vyloučení se značně prodlužuje), stávají se tak nejméně stabilní látky rizikovým faktorem ke vzniku vážných vedlejších účinků (viz kapitola rizika spojená s aplikací GBCAs). Na základě velikosti tohoto rizika rozlišujeme tři skupiny kontrastních látek (Mladá, Vacková, 2011, s. 189):

1. Vysoce rizikové (ionické a neionické IGBCAs) – Omniscan a Magnevist
2. Středně rizikové (ionické IGBCAs) – MultiHance
3. Nízce rizikové (mGBCAs) – Gadovist, ProHance a Dotarem

Pokud porovnáme stabilitu látek a jejich rizikovost, vidíme, že tyto dva aspekty spolu přímo souvisí. Výzkumná skupina vedena Georgem Jostem zkoušela exaktně ověřit reálné rozdíly stabilit kontrastních látek na krysách. Měření bylo prováděno jak *in vivo* zobrazováním na magnetické rezonanci, tak *post mortem* analýzou tkáňových vzorků. Výsledky ukázaly, že po aplikaci lineárních KL lze na obrazech vidět hypersignální oblasti v místech jader mozečku, zatímco po aplikaci makrocyclických KL (a u kontrolní skupiny krys) toto zesílení pozorovat nelze. Nejvíce šlo zesílení pozorovat u látky Omniscan a následně shodně u látek Magnevist a MultiHance. Když porovnáme množství uloženého gadolinia přímo ve tkáních (po 52 týdnech), zjistíme, že v oblasti mozečku bylo množství 36x vyšší v případě lineárních kontrastních látek než u látek makrocyclických. V oblasti koncového mozku bylo v případě IGBCAs toto množství dokonce 69násobně vyšší. Pokud porovnáme rychlost eliminace, tak u většiny lineárních látek nebyl pozorován rozdíl v množství uloženého gadolinia napříč časovým spektrem. Respektive nebyl nalezen výrazný úbytek ani po 52 týdnech od podání. Na druhou stranu v případě makrocyclických KL bylo u většiny těchto látek eliminováno alespoň 80% gadolinia již po 26 týdnech (Jost et al., 2019, s. 342-345).

Tato studie velmi dobře popisuje rozdíly ve stabilitách a jejich následné dopady. Rovněž potvrzuje správné rozdělení do rizikových skupin jako prevenci vzniku vzácných, avšak velmi vážných vedlejších účinků.

Tabulka 1 - Přehled gadoliniových kontrastních látek

Obchodní název	Název sloučeniny	Uspořádání molekuly	Náboj	Skupina dle rizikovosti
Omniscan	gadodiamid	lineární	neionická	vysoce rizikové
OptiMark	gadoversetamid	lineární	neionická	vysoce rizikové
Magnevist	dimeglumin-gadopentetát	lineární	ionická	vysoce rizikové
MultiHance	kyselina gadobenová	lineární	ionická	středně rizikové
Primovist	dinatrium-gadoxetát	lineární	ionická	středně rizikové
Vasovist	trisodná sůl gadofosvesetu	lineární	ionická	středně rizikové
Gadovist	gadobutrol	makrocyclická	neionická	nízce rizikové
ProHance	gadoteridol	makrocyclická	neionická	nízce rizikové
Dotarem	kyselina gadoterová	makrocyclická	ionická	nízce rizikové

(Zdroje: Mladá, Vacková, 2011, s. 189; Xiao et al, 2016, s. 1323-1324; Chehabeddine et al., 2019, s. 265; Tabulku zpracoval autor)

Manganové kontrastní látky – MBCAs (manganese based contrast agents)

Nejstabilnější gadoliniové látky poskytují poměrně vysokou bezpečnost a nízká rizika v souvislosti s vážnými vedlejšími účinky. I přes to dochází k malému, avšak pozorovatelnému ukládání gadolinia do tkáňových struktur (viz kapitola rizika spojená s aplikací GBCAs). Proto byla a je snaha vyvinout alternativní kontrastní látky k látkám gadoliniovým. Jednou z možností je využití manganu. Jedná se o prvek, který má jen o něco nižší relaxivitu než gadolinium kvůli přítomnosti pouze pěti nepárových elektronů. Jedná se o pozitivní kontrastní látku, která má vliv především na T_1 relaxační čas a vytváří tak hypersignální odezvu. Výhodou manganu je to, že se jedná o prvek, jež je součástí mnoha fyziologických procesů a enzymů, a tak s ním tělo umí pracovat lépe, především v případě nadbytku manganu v těle, než je tomu v případě gadolinia (Regueiro-Figueroa et al., 2014, s. 1300). Je však třeba zmínit, že i přesto může být vysoké množství manganu toxické. Vysoké dávky mohou způsobit neurodegenerativní onemocnění zvané manganové šílenství, projevující se především symptomy Parkinsonovi nemoci (Pan et al., 2011, s. 163). Manganové kontrastní látky můžeme podle struktury rozdělit na dva typy. Jednak se může jednat o sloučeniny obsahující Mn^{2+} , podobně jak je tomu u gadoliniových KL, nebo o nanočástice.

Ferooxidové kontrastní látky

Tuto skupinu kontrastních látek rozdělujeme na SPIO – superparamagnetické ferooxydy a na USPIO – ultramalé superparamagnetické ferooxydy. Jak už název napovídá, základem je sloučenina železa a kyslíku v různých formách. Dále je tento „základ“ připojen k dalším látkám, které zajišťují in vivo stabilitu. Tyto látky mohou být různého typu jako například dextran (náhražka krevní plazmy, nepustí KL do extravaskulárních prostor), chitosan (polysacharid schopný vázat těžké kovy), fosfolipidy a další (Antonelli et al., 2013, s. 1-2). Po aplikaci jsou KL zpracovávány makrofágy mononukleárního fagocytárního systému (RES) a následně transportovány do jater, sleziny a lymfatické tkáně.

3 Vyšetření magnetickou rezonancí s aplikací kontrastních látek

Od teorie k praxi. V přechozím textu jsme si vysvětlili, jak kontrastní látky fungují a jak se dělí. Nyní se podíváme, jak takové vyšetření vypadá v praxi. Vzhledem k jasné dominanci gadoliniových kontrastních látek budou všechna vyšetření popisována právě s aplikací této skupiny. Zaměříme se především na vyšetření mozku, jater a pankreatu a na angiografii. Cílem nebude detailně popsat jednotlivé sekvence, nýbrž vysvětlit důvod a přínos aplikace kontrastní látky, a to právě proto, že se všechna výše zmíněná vyšetření dají provádět i nativním zobrazováním.

Vyšetření mozku

Magnetická rezonance se v případě neurologických onemocnění považuje za nejlepší zobrazovací metodu. I tak si ale CT vyšetření drží, v případě traumat a akutních stavů, první místo, a to z důvodu jeho větší rozšířenosti, ale i dostatečné diagnostické informací. Svou dominanci začíná magnetická rezonance uplatňovat až ve chvíli, kdy je nutno diagnostikovat a posoudit degenerativní změny mozku, záněty, cysty, nádory, aneurysmata a další. Mnohdy nelze pouze z nativních obrazů posoudit a jednoznačně určit nález, a proto indikujeme podání kontrastních látek (Heřman, 2014, s. 179).

Za normálních okolností se kontrastní látka nedostává z krevního oběhu do mozkové tkáně. Za tento jev zodpovídá hematoencefalická membrána. V případě, kdy je tato membrána porušena patofyziologickým procesem, jako jsou výše zmíněná onemocnění, dostává se kontrastní látka i do těchto prostor. Jednou z častých příčin narušení membrány jsou **nádory**. Mnohdy až právě kontrastní látka dokáže nádory odlišit od jiných nenádorových onemocnění, jako jsou právě cysty, záněty a podobně. Dále nám KL pomáhá se samotným hodnocením nádoru, a to jak z hlediska rozsahu nádoru (odlišení samotného nádoru a edému kolem něj), tak z hlediska míry jeho diferenciací jinak řečeno míry jeho malignity (gradingu) (Vaněčková, Seidl, 2004, s. 535). Základním rozdělení mozkových nádorů je následující:

1. Primární nádory
2. Sekundární nádory
3. Pseudotumory – Nepravé nádory

Primární nádory vznikají přímo z tkání centrální nervové soustavy. Naopak nádory sekundární mají svůj původ ve tkání jiných orgánů, odkud jsou do CNS zavlčeny zhoubné

buňky. Jedná se tedy o metastáze. Pseudotumory se na první pohled jeví jako nádory. Až dalším vyšetřením (biopsie) se prokáže jiná etiologie, než je ta nádorová.

Volbou číslo jedna v oblasti diagnostiky mozkových nádorů je magnetická rezonance. V případě **LLG** (low grade gliomas) gliomů (stále ještě nevykazují známky maligního zvratu) je T2W obraz hypersignální a T1W obraz mírně hyposignální. Rozhodující „slovo“ má však až podání kontrastní látky. V případě LLG gliomů nedochází k žádnému sycení objemu nádoru kontrastní látkou (Fadrus et al., 2015, s. 214-215). Pokud k takovému sycení dojde, můžeme uvažovat o maligním zvratu. Právě tak se chovají gliomy s vyšším stupněm malignity, tedy **HGG** (high grade gliomas). U anaplastického astrocytomu je T1W obraz hyposignální, avšak T2W obraz nemá přesné rozmezí. Může být hypersignální, ale rovněž i heterogenní v závislosti na možném krvácení do nádoru. Po podání KL můžeme vidět známky částečného sycení. V případě, že je sycení výrazně nehomogenní, což způsobují nekrózy a kalcifikace, a s tzv. prstencem (hypersignální obrys kolem objemu nádoru), se jedná o nejhorší stupeň čili o glioblastom multiforme (Vaněčková, Seidl, 2004, s. 536).

Další variantou gliomu je **oligodendrogliom**, který vychází z oligodendroglíí. V případě T1W obrazu je signál nádoru hyposignální ve srovnání se šedou kůrou mozkovou, naproti tomu u T2W obrazu je signál nádoru hypersignální s častou nehomogenitou napříč objemem nádoru. V případě, že se okolo nádoru objevuje edém, se jedná již o anaplastický oligodendrogliom. Po podání kontrastní látky nedochází k zvýraznění nádoru, avšak až u poloviny případů se může objevit tečkované sycení v nádoru. Tento jev odlišuje oligodendrogliom právě od jiných low grade gliomů, u kterých po aplikaci kontrastní látky nedochází k žádnému zesílení signálu (Smits, 2016, s. 2-3).

Ependymom je třetím z nejčastěji vyskytujících se primárních nádorů, přičemž tvoří 2–5 % případů. Vychází z ependymálních buněk, které vystylají mozkové komory. Na T1W obrazu je izosignální až hyposignální s homogenním obrazem. V případě větších lézí se mohou částečně objevit heterogenity. T2W obraz je hypersignální. Po podání kontrastní látky nedojde u subependymomu k zesílení signálu, v případě vyššího stupně malignity se objevuje heterogenní zesílení (Šteklačová et al., 2014, s. 754).

Meningeom je nádor, jež primárně vychází z buněk mozkových obalů, tedy pavoučnice a dury mater. Většina nádorů se vyskytuje ve středním věku a častěji u žen. Většinou se tyto nádory projevují izosignálním obrazem vůči šedé kůře mozkové, a to jak na T1W, tak i na T2W obrazech. Po aplikaci kontrastní látky pozorujeme velmi intenzivní sycení objemu nádoru, které je většinou homogenní (Duba et al., 2013, s. 212).

Vestibulární Schwannom je nádor, který zastupuje okolo 10 % všech primárních nádorů. Vzniká z myelin produkujících buněk, respektive schwannových buněk, které tvoří schwannovu pochvu neuronů. Vznikat tudíž může na všech periferních nervech. Nejčastější výskyt je v oblasti nervus vestibulocochlearis (VII. Hlavový nerv), kde se téměř pokaždé vyskytuje v benigní formě, a tudíž roste převážně expanzivně, především pak do mozečkového koutu. Jeho výskyt není teoreticky možný na nervus opticus (kvůli absenci schwannových buněk), avšak i zde je evidováno 5 vzácných případů (Ramey et al., 2015, s. 2). Při zobrazování magnetickou rezonancí se nádor na T1W obrazech projevuje jako izosignální a na T2W obraze jako hypersignální. Po podání kontrastní látky dochází k výraznému sycení nádoru.

Všechny dosud popsané nádory spadají do skupiny primárních nádorů. Druhou, avšak neméně důležitou skupinou, jsou nádory **sekundární**. Ty se do mozku dostávají z tkání jiných orgánů rozsevem nádorových buněk. Tento rozsev může probíhat různými cestami. Nejčastěji se děje skrz oběhový systém (hematogenní cesta), tedy přes tepny a žíly. Dále může dojít k přímému prorůstání z primárního ložiska, například v případě karcinomu nosohltanu. Metastáza se může šířit i podél samotných nervů či přímo likvorem (Nestrašil, 2005, s. 22). Primárními nádory těchto metastáz jsou nejčastěji karcinomy plic, a to asi ve 20 % všech metastáz. Dále mohou pocházet z nádoru prsu (7 %), z melanomu (6 %) a karcinomu kolorekta a ledvin. Magnetická rezonance je pro zobrazování metastáz klíčová. Ve srovnání s CT vyšetřením je schopna (MRI) odhalit i mnohočetné menší léze a mnohem lépe určit jejich charakter. Klíčovou roli zde samozřejmě hraje i kontrastní látka, která pomáhá odhalit i ty nejmenší, nativně nezobrazitelné léze (Bertolini, 2015, s. 37). Kromě standardních T1 a T2 vážených obrazů uplatňujeme i sekvence FLAIR (sekvence potlačující signál vody, respektive likvoru), difúzně vážené obrazy (DWI) a ADC mapy. Většina metastáz je na T1W obrazech izo- až hyposignálních (Navarro-Olvera et al., 2017, s. 61). V případě hemoragie v metastázi může dojít k zesílení signálu. Na T2W vážených obrazech se léze projevují jako hypersignální ložiska. V případě krvácení opět dochází ke změně signálu, tentokrát k zeslabení (v případě čerstvého krvácení do nádoru). Po podání kontrastní látky dochází k intenzivnímu sycení nádoru, a to buď homogennímu, tečkovanému či v podobě prstence (Fink, 2013, s. 212).

Kromě nádorových onemocnění je magnetická rezonance vhodná i pro diagnostiku neurodegenerativních onemocnění. Jedním z nich, u kterého je rovněž zapotřebí využití kontrastní látky, je i **roztroušená skleróza mozkomíšní** neboli sclerosis multiplex. Jedná se

o autoimunitní onemocnění míchy a mozku, které se projevuje chronickým zánětem a rovněž i poškozením a zánikem myelinu, tzv. demyelinizací.

Diagnostika roztroušené sklerózy (RS) není na první pohled tak jednoduchá, jak by se mohlo zdát. Již od 60. let minulého století vznikaly schémata pro diagnostiku RS, všechny se však opíraly pouze o klinické projevy onemocnění, a tak se muselo počkat na další ataky nemoci. Od roku 2001 je magnetická rezonance zapojena do diagnostického procesu, přičemž nález lézí (ložisek roztroušené sklerózy) na magnetické rezonanci může při potvrzení onemocnění nahradit další klinické projevy nemoci. Jinak řečeno, nemoc může být diagnostikována již po první atace, tzv. CIS (clinicaly isolated syndrom) a může být tedy mnohem dříve nasazena adekvátní léčba. K potvrzení RS je zapotřebí splnění určitých diagnostických kritérií, které mimo jiné vycházejí z pravidel diseminace v čase a prostoru, tzv. McDonaldových diagnostických kritérií. Tato kritéria byla představena, jak již bylo zmíněno, v roce 2001 a od té doby došlo k několika revizím, naposled pak v roce 2016. Kritéria vycházejí z klinické praxe a zkušeností a snaží se co nejvíce zefektivnit proces při diagnostice roztroušené sklerózy (Horáková, 2011, s. 266).

Diseminace v prostoru (DIS – dissemination in space) znamená nalezení určitého počtu lézí v určených oblastech. Konkrétně musí být nalezena alespoň jedna T2W (popřípadě FLAIR) hypersignální léze minimálně ve dvou ze čtyř určených oblastí. Těmito oblastmi jsou periventrikulární a juxtakortikální oblast, zadní jáma a mícha. Od roku 2016 se požaduje v oblasti periventrikulární přítomnost alespoň tří ložisek. Navíc byla přidána i pátá lokalita, kterou je nervus opticus. Důležité je zmínit, že žádná z lézí nemusí nutně vychytávat kontrastní látku.

Druhým kritériem je **diseminace v čase** (DIT – dissemination in time). Toto kritérium říká, že musí být zachyceno nové T2W hypersignální ložisko, popřípadě nové T1W zesílené ložisko po podání kontrastní látky, oproti původnímu MR skenu v jakémkoliv časovém odstupu. T1W-CE vyšetření se rovněž využívá při kontrole účinnosti nasazené terapie. Aktivní ložiska se totiž na T1W post kontrastních obrazech projevují jako hypersignální. Je třeba dodat, že ložiska na T1W obraze jsou při nativu izo- až hyposignální a tvoří tzv. černé díry neboli T1 black holes (Pitřha, 2013, s. 6-7) (Daňová, Klímová, 2016, s. 259-261).

Vyšetření jater

Játra jsou dalším orgánem, u kterého lze indikovat vyšetření magnetickou rezonancí s podáním kontrastní látky. Na rozdíl od vyšetření CNS zde však magnetická rezonance

nezaujímá tak dominantní postavení. Hlavní volbou je ultrasonografie a vyšetření pomocí CT. Magnetická rezonance tak nachází své uplatnění v případě diagnostiky konkrétních problémů, nikoliv tedy jako způsob prvního (vstupního) vyšetření (Heřman, 2014, s. 139).

Nejčastěji se vyšetření magnetickou rezonancí indikuje k upřesnění při ložiskovém nálezu. Ložiskovými nálezy mohou být jak cysty, tak i benigní či maligní nádory. Mezi benigní novotvary patří především hemangiom, fokální nodulární hyperplazie a jaterní adenom. Z maligních novotvarů jsou to nejčastěji sekundární nádory, tedy metastáze. Ty často pocházejí z nádorů plic, prsu, ale především z tlustého střeva. Rovněž se vyskytují i primární nádory vycházející přímo z jaterní buněk, mezi které patří zejména hepatocelulární karcinom (Heřman, 2014, s. 141-143).

U zobrazování jater můžeme využít jak nesespecifických kontrastních látek (extracelulárních), tak i těch specifických. Rozdíl je především ve schopnosti rozlišit etiologii nálezu. V případě extracelulárních KL se opíráme především o vaskularizaci, tedy cévní zásobení daného ložiska. Zatímco v případě specifických kontrastních látek, které jsou v různé míře vychytávány hepatocyty, jsme schopni odlišit, zdali je nález tvořen funkčními či nefunkčními jaterními buňkami.

K typicky hepatospecifickým KL patří **Teslascan**. Jedná se o manganovou kontrastní látku, která je vylučována hepatocyty, ale i dalšími orgány, jako je například slezina či ledviny. Nevýhodou této kontrastní látky je absence možnosti dynamického zobrazení jater.

Další kontrastní látkou je **Multihance**. Jedná se o gadoliniovou KL, která je v 5 % svého objemu vylučována játry do žluči (95 % objemu je vylučováno ledvinami). Předností této látky oproti první zmíněné je možnost provedení dynamického vyšetření ledvin. Kvůli nízkému procentu exkrece játry je však možné provádět hepatospecifickou fázi za jednu až dvě hodiny.

Třetí látkou je **Primovist**. Jedná se rovněž o gadoliniovou kontrastní látku, u které je však výrazně vyšší exkrece játry, a to okolo 50 %. To nám umožňuje provést hepatospecifické vyšetření mnohem dříve, a to zhruba po 20 minutách, což je značný benefit z hlediska praktické proveditelnosti takového vyšetření. Obě gadoliniové látky však mají rozdílné vlastnosti i v oblasti dynamického zobrazení. Primovist méně zesiluje struktury při dynamickém (cévní perfuse) zobrazení a rovněž má kratší čas působení. Naopak, jak již bylo zmíněno, velmi rychle a intenzivně zajišťuje hepatospecifickou fázi. Proto lze obě látky různě upřednostňovat v závislosti na potřebě buď dynamického (Multihance) či hepatospecifického (Primovist) zobrazení (Mrklůvský et al., 2011, s. 258-262).

Dynamické zobrazení jater posuzuje cévní zásobní dané léze. Podobně jako u CT se dělí na tři fáze, a to arteriální, venózní a na fázi ekvilibria, tedy fázi rovnováhy. Na základně zobrazení ložiska v konkrétní fázi jsme pak schopni určit, o jaké onemocnění se jedná. **Arteriální** fáze začíná zhruba 30 vteřin po podání KL a trvá dalších 30 vteřin. Při této fázi dochází k sycení převážně hypervaskularizovaných ložisek, jako jsou fokální nodulární léze, hemangiomy, hepatocelulární adenomy, metastázy či hepatocelulární karcinomy. **Portální** fáze začíná 50 až 60 vteřin po aplikaci. V této fázi převažuje zobrazení kontrastní látky, která do jater přitéká již venózní cestou. Zobrazují se tak především hypovaskularizované metastázy. Poslední je **fáze ekvilibria**. Ta následuje zhruba 180 sekund po aplikaci. Koncentrace kontrastní látky v cévách a intersticiu jater je již srovnána, a tak dochází k dosycení ložisek. V této fázi tedy především určujeme charakteristiku hemangiomu (Vomáčka, 2015, s. 94).

Cysty jsou útvary tvořící dutinky s vlastní výstelkou vyplněné tekutinou. Proto se také na nativním obraze vyznačují homogenním signálem a téměř neviditelnou stěnou. Typicky se cysty projevují na T1W obraze jako hyposignální a na silně T2W váženém obraze jako velmi hypersignální útvary. Důležitá je však aplikace kontrastní látky. Vzhledem k nulové vaskularizaci nedojde u cysty k žádnému post kontrastnímu zesílení. V přesnosti diagnózy v souvislosti s cystami je magnetická rezonance oproti výpočetní tomografii nezanedbatelně výkonnější, s přesností až 97 % (CT 67 %). Je to zejména díky přítomnosti hepatospecifických kontrastních látek a schopnosti analyzovat i malé cysty. Dalším útvarem jsou jaterní **abscesy**. Ty se rovněž vyznačují jako hyposignální na T1W obrazech, avšak s větší heterogenitou než v případě cyst. Na T2W obrazech jsou hypersignální a zhruba ve 30 % případů se může objevit i prstenec vyššího signálu právě kolem ložiska, což je projev edému. Po podání kontrastní látky dojde k sycení stěny abscesu (Malekzadeh et al., 2021, s. 2).

V případě **hemangiomu** se jedná o benigní nádor. Histologicky hovoříme o nádoru z mezenchymu krevních cév. Na nativním obraze se hemangiomy vyznačují značnou podobností k cystám. Na T1W obrazech jsou hyposignální a na T2W obrazech hypersignální, i když o něco méně než cysty. Pro diagnózu je rozhodující dynamické zobrazení. V arteriální fázi dojde k nepravidelnému perifernímu uzlovitému sycení ložiska. Až v pozdní fázi dochází k dosycení ložiska i v centrálních oblastech (Vu et al., 2018, s. 46).

Na druhé místě se v žebříčku benigních nádorů nachází **fokální nodulární hyperplazie** (FNH). Vznik je vysvětlován jako důsledek reakce hepatocytů na cévní anomálii.

Je tvořen jak hepatocyty, tak i Kupfferovými buňkami. Na nativních obrazech lze pozorovat paprskovitá septa a nenacházíme žádný vnější obal. Na T1W obrazech se FNH projevuje jako hypo- až izosignálně, na T2W obrazech naopak izo- až hypersignálně. Po podání nespecifické kontrastní látky dojde k silnému zesílení signálu již v arteriální fázi s postupným zeslabením až do izosignálního obrazu v pozdních fázích. Poměrně problematické se jeví rozlišení FNH od menších ložisek jaterního adenomu čistě na základě nespecifické kontrastní látky. Rozlišit tyto dva úvary jde až ve velmi pozdních fázích (v případě aplikace hepatospecifické KL) s odstupem 1 až 3 hodin po aplikaci. V tom případě se FNH zobrazuje mírně hyper- až izosignálně, naopak adenom se jeví jako hyposignální. Dalším typickým rysem je tzv. centrální jizva v ložisku. Na T1W obrazech je hyposignální a na T2W obrazech hypersignální. Jizva se po podání kontrastní látky zvýrazňuje až při pozdních fázích.

Posledním významnějším benigním útvarem je **jaterní adenom**. Jedná se o benigní nádor, respektive o prekancerózu, která však jen velmi vzácně přejde do maligního stavu, tedy do hepatocelulárního karcinomu. Jeho přítomnost je vázána především na ženském pohlaví. Může se objevovat jak krvácení do ložiska, tak i steatóza. Při zobrazování se jeví adenom jako heterogenní ložisko (v důsledku možného krvácení, steatózy či případné kalcifikace), avšak menší ložiska se projevují homogenně, což představuje problém, protože se adenom může vyskytovat i v přítomnosti FNH. Na T1W obrazech se projevuje neurčitě hypo- až hypersignálně. Na T2W obrazech většinou hypersignálně. Při aplikaci nespecifické KL se projevuje podobně jako FNH, a to výrazným enhancementem v arteriální fázi. V pozdějších venózních a dosycovacích fázích se jeví izosignálně. Rozdíl nastává na pozdních skenech po podání hepatospecifické KL, kdy se ložisko zobrazuje jako hyposignální (Mrklovský et al., 2011, s. 258).

Významným primárním maligním nádorem je **hepatocelulární karcinom**, tzv. hepatom. Jeho výskyt je velmi úzce vázán na cirhózu jater. V počtu úmrtí v důsledku rakoviny se tento novotvar řadí dokonce již na 3. místo, a proto je jeho včasná diagnostika velmi důležitá. Typickým rysem při zobrazování je zvýraznění při arteriální fázi, což značí významnou neovaskularizaci, s následným izo- až hyposignálním obrazem v pozdních fázích, což označujeme za tzv. vymývání (washout). Jestliže tento průběh pozorujeme u lézí větších, než je jeden centimetr a v případě, že se jedná o cirhotická játra (alkoholismus, hepatitida B), považujeme tento nálezný za vysoce senzitivní pro hepatocelulární karcinom a již není nutné provádět biopsii (Vu et al., 2018, s. 49). Kromě potvrzení samotného nádoru je žádoucí upřesnit i stupeň jeho malignity. Pro dobře diferenciováný nádor (nízký stupeň malignity)

značí hypersignální T1W a izosignální T2W obrazy. Naopak hyposignální T1W a hypersignální T2W obrazy značí středně až minimálně diferenciované nádory (vysoký stupeň malignity) (Lencioni et al., 2004, s. 166).

Dalším maligním onemocněním jater jsou **metastáze**. Hlavním cílem je nálezně správně interpretovat právě jako metastáze a nezaměnit je s jinými benigními nádory (hemangiomy, FNH), což by mohlo vést k následně špatně nastavené léčbě. V tomto ohledu magnetická rezonance vyniká, protože v důsledku použití hepatospecifických kontrastních látek a schopnosti detekovat i malé léze, je senzitivita MR v oblasti diagnostiky metastáz 91–97 %, zatímco CT „disponuje“ senzitivitou okolo 71–73 % (Karaosmanoglu et al., 2016, s. 534). Obecně jsou metastáze na T1W obraze hypo- až izosignálně a na T2W obrazech izo- až hypersignální. Je však nutno počítat s možnou variabilitou. Metastáze mohou být buď hypervaskularizované či hypovaskularizované. Mezi hypovaskularizované metastáze patří ty, které jsou z primárních nádorů jako neuroendokrinní nádory (tzv. karcinoid), renální nádory či nádory štítné žlázy. Tyto metastáze se projevují při dynamickém zobrazování jako hypersignální již v arteriální fázi. Na druhou stranu hypovaskulární metastáze pocházejí z nádorů plic a hrudníku, žaludku, a především kolorektálního karcinomu. Při dynamickém zobrazování se projevují svým enhancementem především v portální fázi (Namasivayam, 2007, s. 4).

Vyšetření tenkého střeva

Mezi další indikace k vyšetření magnetickou rezonancí s využitím kontrastních látek řadíme vyšetření tenkého střeva. Odborně je tento diagnostický postup nazýván MR enterografie (MRE). Jedná se o vyšetření, které je indikováno v případě potřeby zjistit aktivitu nespecifických zánětů této části trávicího traktu. Hlavním představitelem této skupiny onemocnění je morbus Crohn. Velkou výhodou této metody oproti starším postupům, kde řadíme především enteroklýzu, je absence ionizujícího záření (Vaníček et al., 2015, s. 125). Často vyšetřovanou skupinou v souvislosti s m. Crohn je mladší věková skupina pacientů, kteří navíc musejí podstupovat vyšetření opakovaně, a to v důsledku pravidelných kontrol, kterými je sledována aktivita zánětlivých ložisek a jejich reakce na léčbu. Z tohoto faktu vyplývá, že je absence IZ vítaným benefitem. Navíc se potvrdilo, že přesnost MRE je víceméně srovnatelná s jinými běžnými metodami jako jsou endoskopické metody, CT enterografie, histologické postupy apod.

I přes fakt, že se nejedná o endoskopickou vyšetřovací metodu, musí pacient dodržovat zásady přípravy k tomuto vyšetření. Základem je lačnění, které začíná 4 až 24 hodin před vyšetřením. Aby mělo vyšetření dostatečnou diagnostickou výtežnost, je nutné roztáhnout kličky tenkého střeva. K tomu se využívá negativní (bifazické) KL podávaná per os, nejčastěji pak manitol (2,5 %), zhruba 45 až 60 minut před vyšetřením. Množství negativní KL se liší na každém pracovišti, avšak běžné hodnoty se pohybují okolo 1000 až 2000 ml. Minutu před samotným vyšetřením je indikováno podání spasmolytika ke snížení střevní motility, nejčastěji se poté jedná o Buscopan. Tato látka se podává za účelem snížení výskytu pohybových artefaktů (Chu et al., 2019, s. 1956-1957).

Pacient je uložen do gantry přístroje s následným přiložením phased array břišní cívky. Samotné vyšetření je potom zahájeno s i.v. podáním gadoliniové kontrastní látky (Magnevist či Dotarem). Následně se vyhotovují obrazy v odstupu 15, 45 a 90 sekund od aplikace KL. Skeny jsou vyhotovovány tzv. sekvencemi single shot (sekvence se zadržením dechu) zpravidla v axiální a koronální rovině (Vomáčka, 2015, s. 90).

Jak již bylo řečeno, nejčastější indikací k vyšetření je **m. Crohn**. Základní otázkou pro radiologa je, zda se jedná o aktivní zánět či fibrózu. Aktivní zánět se projevuje jednak samotným ztluštěním stěny, ale především hypersignálitou v T2 vážených obrazech a výrazným postkontrastním syčením v T1W obrazech. U fibrotického ložiska je obraz zrcadlový (Vaniček et al., 2015, s. 127).

Dalším onemocněním, tentokrát postihující tlusté střevo, je ulcerózní kolitida. Rovněž se jedná o autoimunitní nespecifický zánět, avšak na rozdíl od Crohnovy choroby, která se může objevit segmentálně ve všech částech trávicí trubice, se ulcerózní kolitida vyskytuje zpravidla pouze ve střevě tlustém, a to jako postižení většího celistvého úseku.

Vyšetření cév

Třetí významnou oblastí pro kontrastní látky je zobrazování cév. Metoda se nazývá tzv. MRA neboli magnetic resonance angiography, česky tedy angiografie magnetickou rezonancí. Pomocí MRA jsme schopni zobrazovat jak tepny, tak i žíly, a to napříč celým lidským tělem. Magnetická rezonance má oproti zobracování cév pomocí CT své výhody, ale samozřejmě i nevýhody. Velkým benefitem je absence ionizujícího záření, což nese svůj význam především při vyšetřeních těhotných žen, nepočítaje první trimestr. Další velkou výhodou je možnost provedení vyšetření bez nutnosti aplikace jodové kontrastní látky, což je klíčový fakt pro pacienty s alergologickou anamnézou. Často uváděnou výhodou je i možnost

provedení angiografie bez nutnosti jakékoli, tedy i gadoliniové kontrastní látky. Je třeba si ale uvědomit, že takto se vyšetřuje především cévní zásobení mozku a v případě vyšetření cév jiných částí těla je již aplikace gadoliniové kontrastní látky častější praxí. Jednou z hlavních nevýhod MRA je především nižší rozlišovací schopnost a větší pravděpodobnost vzniku artefaktů (Heřman, 2014, s. 29-30).

Jak již bylo naznačeno, angiografie se může, ale nemusí provádět za přítomnosti kontrastní látky. V zásadě rozlišujeme tři možné způsoby provedení MRA:

1. TOF – Time-of-flight
2. PC – Phase-contrast
3. CE-MRA – contrast enhanced magnetic resonance angiography

V prvních dvou případech se jedná o nekontrastní vyšetření, která se opírají čistě o speciální sekvence, jež jsou založené na pohybu (toku) samotné krve. Třetím typem je vyšetření kontrastní, které je v podstatě analogií kontrastnímu vyšetření u CT (Heřman, 2014, s. 253).

Prvním typem nekontrastní vyšetření je tzv. **TOF** neboli time-of-flight. Někdy bývá také tato sekvence na základě své podstaty nazývána také jako in-flow sekvence. Základním předpokladem je tedy samotný tok krve. Samotná krev, pokud má dostatečnou rychlost proudění, je při této sekvenci zobrazována jako hypersignální (bright blood). Princip tkví v dostatečně rychle po sobě jdoucích radiofrekvenčních pulzech (RF), jinak řečeno v krátkých TR časech. Při radiofrekvenčním pulzu dojde k excitaci protonů a vzniku longitudinální magnetizace. Pokud je TR velmi krátké, nemají protony šanci po prvním pulzu dostatečně zrelaxovat a dalším pulzem tudíž dojde jen k malé excitaci. Tento proces vede k nízkému signálu z takové tkáně. To vše se děje za předpokladu, že je tato tkáň stacionární, tedy že je opakovaně RF pulzu vystavována. Tuto tkáň v našem případě představují samotné cévy a okolní struktury. Naopak krev však ze zobrazované oblasti odtéká a přitéká do ní nová (in-flow efekt), dosud RF pulzem neexcitovaná. Tato „nová“ krev po excitaci RF pulzem vydává mnohem silnější signál než okolní stacionární tkáň, je tedy hypersignální a jsme tedy schopni vidět průběh dané cévy. Existují dvě základní modifikace tohoto vyšetření, které se od sebe liší způsobem náběru dat a uplatněním (Sprawls, 2000, s. 131-132). Tzv. 2D TOF technika rozděluje prostor na tenké řezy, kdy na každém řezu proběhne výše zmíněný proces zvlášť. Tato technika se uplatňuje především u periferních cév. Kvůli delšímu času vyšetření je však nahrazována vyšetřením s kontrastní látkou. Druhou technikou je 3D TOF, kdy celý proces proběhne v určitém rozsahu cévy v jednu chvíli. Tato technika nabízí vyšší prostorové

rozlišení, avšak menší zobrazovaný region. Používá se především u zobrazování intrakraniálních cév (Seidl, 2012, s. 166).

Druhým typem nekontrastního vyšetření je **PC** neboli phase-contrast. Po aplikaci RF pulzu dochází k detekci signálu (FID) z jednotlivých tkání. Jestliže ale stihne krev před snímáním signálu z daného oblasti odtéct, nebo alespoň určitá část, bude signál z oblasti cévy nižší, než je okolní stacionární tkáň. Krev se tedy jeví v tomto případě jako hyposignální, můžeme ji tedy označit jako tzv. dark blood (Sprawls, 2000, s. 133-134).

Posledním typem je vyšetření s použitím gadoliniové kontrastní látky neboli **CE-MRA**. Vyšetření s aplikací KL jsou v dnešní době nejčastějším MRA vyšetřením. Nekonstrastní vyšetření, která byla popsána výše, se v dnešní době uplatňují především u zobrazování cév mozku. V zásadě takové vyšetření probíhá na principu DSA (digital subtraction angiography). Vyšetřovaná oblast je nejprve zobrazena nativně bez kontrastní látky a následně zachycena po aplikaci kontrastní látky, která výrazně zkracuje T_1 relaxační čas. Tyto dva obrazy se následně od sebe odečtou, a tím dojde k zvýraznění cévy vůči okolní tkáni. Takové céva se potom jeví jako hypersignální. Vyšetření s kontrastní látkou rovněž zkracuje čas samotného vyšetření, protože náběr dat netrvá takovou dobu. Tak je lepší poměr signál-šum (SNR – signal to noise ratio) a kontrast šum (CNR – contrast to noise ratio) (Gratz et al., 2017, s. 1005). Samotná aplikace kontrastní látky probíhá i.v. V závislosti na typu KL se aplikuje objem v rozsahu 8 až 15 ml s následným proplachem cca 25 ml fyziologického roztoku. Po aplikaci KL vyčkáváme, až se na MR skenech objeví vtok KL do vyšetřované oblasti a následně spustíme samotné vyšetření. V kapitole „rozdělení kontrastní látek“ jsme si rozdělili látky na intravaskulární a extravaskulární. Do extravaskulárních můžeme zařadit například Gadovist či MultiHance. Tyto KL se po aplikaci dostávají z cév poměrně rychle do extravaskulárních prostor, a navíc jsou rychle vylučovány ledvinami. U takových KL proto zaznamenáváme pouze první průtok řečištěm, tzv. first pass. Do intravaskulárních kontrastních látek řadíme především Vasovist. Ten na základě svých vlastností setrvává v krevním řečišti delší dobu, a poskytuje tak více času na zobrazování, což poskytuje několik výhod, mimo jiné lepší prostorové rozlišení (Hrdina et al., 2010, s. 29-32).

Angiografií pomocí magnetické rezonance může být zobrazováno mnoho patologických stavů. Typicky se jedná o stenózy či o uzávěry. Dále o deformace cév, kde patří aneurysma nebo arteriovenózní malformace (AVM), což je v podstatě patologická komunikace mezi tepenným a žilním řečištěm (Heřman, 2014, s. 254-257).

4 Rizika spojená s aplikací gadoliniových kontrastních látek

Vzhledem k velkému množství výhod, které zobrazování magnetickou rezonancí přináší, se může zdát, že se jedná o bezchybnou a dokonalou zobrazovací metodu, která snad nedisponuje žádným negativem. Pravdou však je, že ani magnetická rezonance se „nevyhnula“ určitým omezením z pohledu kontraindikací. Princip magnetické rezonance tkví v silném magnetickém a radiofrekvenčním poli. Je známo, že magnetické pole přitahuje veškeré feromagnetické materiály. Pokud se v těle pacienta nachází jakýkoliv kus takového kovu (kloubní náhrady, cévní svorky, kardiostimulátory, kochleární implantáty aj.), nemůže pacient vyšetření podstoupit. V dnešní době se však již mnoho těchto implantátů vyrábí tzv. kompatibilně s MR, a proto mohou i tito pacienti vyšetření podstoupit. Další kontraindikací je těhotenství v prvním trimestru, kdy je vyšetření provedeno jen v život ohrožujících případech. Naopak v dalších stádiích těhotenství může být indikace k MR vyšetření dokonce žádoucí. Dalšími překážkami může být nadměrný hluk či klaustrofobie z důvodu stísněné konstrukce samotného přístroje. Tyto kontraindikace jsou však relativní, protože v nejnútnejších případech může být pacient pod vlivem analgosedace, děti pak mohou být v anestezii (Vomáčka, 2015, s. 56).

Alergické reakce jsou po podání gadoliniové kontrastní látky poměrně málo časté a málokdy přecházejí do život ohrožujících stavů. Nejzávažnějším vedlejším účinkem GBCA, který může vyústit ve smrt pacienta, je nefrogenní systémová fibróza (NSF). Rovněž se dnes věnuje pozornost i ukládání gadolinia do tkáňových struktur lidského těla a s tím i vlivu samotného ukládání. Dva výše zmíněné problémy jsou z pohledu bezpečnosti gadoliniových kontrastních látek těmi největšími, a proto se na ně podíváme o něco podrobněji.

Nefrogenní systémová fibróza (NSF)

Dříve, v důsledku projevu především kožních poškození, také nazývána jako fibrotizující dermatopatie. Jedná se o onemocnění, které se projevuje zmnožením vaziva s následným úbytkem původní funkční tkáně daného orgánu. Takto postižená je v prvních stádiích především kůže, kdy následně dojde k postižení i dalších orgánů jako jsou plíce, játra, srdce či bránice. V případě maximálního rozvoje onemocnění je nevyhnutelným důsledkem smrt pacienta, ke které dojde zhruba ve 28 % všech nahlášených případů. NSF se může

rozdělit do tří stádií, která se odlišují svými symptomy i dobou po aplikaci gadoliniové kontrastní látky.

Jako první se objevuje **zánětlivé stádium**, které se nejčastěji vyskytuje po 14 až 60 dnech od aplikace GBCA. Typickým projevem je zarudlá zčervenalá vyrážka, která může být bolestivá a s přítomností otoku ve své blízkosti. Kůže je poškozená především v oblasti dolních končetin, ale není vyloučeno postižení oblasti hrudníku břicha či horních končetin. Objevují se i jiné souběžné symptomy, mimo jiné i zvýšená teplota v důsledku systémového zánětu, či postižení krve s přítomností trombocytopenie (sníženy počet krevních destiček).

První stádium plynule přes druhé přechází až do třetího, pozdního stádia, tzv. **fibrotické stádium**, které se objevuje zhruba po 180 dnech od aplikace. Typickým projevem této fáze je ztlustění a zdrsnění kůže v místech, kde se v první fázi vyskytoval zánět. Dále dochází ke zkrácení svalů a šlach (v důsledku fibrotizace) a s tím i spojená omezená hybnost, respektive extenze (narovnění končetiny) v kloubech. Nejčastěji jsou postižené kolenní klouby, kotník, popřípadě i lokty. Další progrese onemocnění vede často k zhoršenému dýchání a rovněž i k atrofii svalstva. Velkým problémem je neexistující účinná léčba tohoto onemocnění (Mladá, Vacková, 2011, s. 190).

První zmínka o NSF se objevila v roce 1997, avšak poprvé odborně popsáno bylo toto onemocnění až v roce 2000. V tomto období však dosud nebyla vyřčena myšlenka, že by mohla existovat souvislost mezi NSF a GBCAs, a proto bylo i nadále jejich užívání, i v případě pacientů s poruchou funkce ledvin, považováno za bezrizikové, a dokonce v porovnání s nevýhodami jodových kontrastních látek i za prospěšné. To se ovšem změnilo v lednu roku 2006, kdy Grobner zveřejnil článek o výskytu NSF u 5 z 9 pacientů, kteří byli léčeni na dialýze a zároveň se podrobili vyšetření s aplikací gadoliniové kontrastní látky. Toto zjištění vneslo do odborných kruhů značnou nervozitu způsobenou pádem předpokladu o neotřesitelné bezpečnosti kontrastních látek pro magnetickou rezonanci. V návaznosti na tento report se přidaly i další státní zdravotní instituce se svými hlášeními. Již v červnu roku 2006 vydala FDA (United States Food and Drug Administration) prohlášení, ve kterém se vůbec poprvé objevilo varování ohledně možné spojitosti NSF s podáním GBCAs (Penfield, 2008, s. 2122). S přibývajícými případy bylo logickým krokem dedukovat přesné souvislosti mezi onemocněním a aplikací jednotlivých typů kontrastních látek. Bylo zjištěno, že toto onemocnění postihuje v podstatě pouze pacienty s chronickým onemocněním ledvin (4 z 5 pacientů), což vedlo k předpokladu, že onemocnění souvisí s prodlouženým časem eliminace gadolinia z organismu. Běžných 90 minut se tedy může v případě takových

pacientů protáhnout i na 24 hodin. S delším časem eliminace souvisí i rychlost uvolňování gadolinia z vazeb, jinými slovy stabilita takové kontrastní látky. Jestliže se prodlouží doba eliminace, ale dojde k minimálnímu či žádnému uvolnění gadolinia (makrocyclické KL), nemůže dojít k rozvoji NSF. S tím se začalo pohlížet na různé GBCAs jako na různě rizikové z pohledu vzniku NSF. Došlo k rozdělení kontrastních látek do tří kategorií podle rizikovosti – vysoce, středně a nejméně rizikové (viz podkapitola rozdělení kontrastních látek). Nejvíce nahlášených případů (74 %) ve spojitosti se vznikem NSF bylo u látky Omniscan (gadodiamide, lineární ne-ionická KL). Na druhém místě ve, 12 % případů, se poté umístil Magnevist (gadopentetate dimeglumide) (Maliková, 2019, s. 1471-1472).

V roce 2019 provedl Attari a kol. studii, která si kladla za cíl zjistit celkový počet pacientů postižených potvrzenou nefrogenní systémovou fibrózou. Metodou bylo vyhledávání v databázi PubMed. Časové kritérium skupina stanovila v rozmezí ledna roku 2000 a února roku 2019. Bylo tak nalezeno 639 pacientů, u kterých bylo potvrzeno onemocnění NSF. Mnohem důležitější je ale rozložení těchto případů v čase. Od roku 2006, kdy byla zjištěna souvislost s kontrastními látkami, došlo k vydání mnoha doporučení, odborná obec začala mít mnohem větší povědomí o možných rizicích, začala se dodržovat preventivní opatření při aplikacích apod. To vše vedlo k tomu, že od roku 2008 až do roku 2019 bylo evidováno pouze 7 potvrzených případů NSF (Attari et al., 2019, s. 377-379). Podrobněji o zásadách správné aplikace gadoliniové kontrastní látky a o prevenci vzniku NSF bude pojednáno dále.

Ukládání gadolinia v tkáňových strukturách

Jedním z dalších nežádoucích účinků je ukládání uvolněného gadolinia do tkání v těle. Toto ukládání, někdy také tzv. depozit, bylo pozorováno především v určitých částech mozku. Retence gadolinia však byla rovněž pozorována i v kostech či v jaterním parenchymu. Ukládání gadolinia se projevuje jako hypersignální oblast na T1W nativních obrazech. V případě mozku je tento jev pozorován především v globus pallidus (součást bazálních ganglií) a v dentate nukleus (jádra mozečku), ale i v jiných částech mozku. Poprvé byla myšlenka o možné souvislosti mezi zesílením signálu a možností ukládání gadolinia vyslovena v roce 2014. Stalo se tak na základě pozorování pacientů, kteří byli podrobena opakované aplikaci GBCAs a těch, kteří podstoupili nekontrastní vyšetření magnetickou rezonancí (Gulani et al., 2017, s. 564). Tato domněnka byla rovněž potvrzena i histologickými vyšetřeními. Vyšší signál se prokázal zejména u pacientů s kontrastním vyšetřením. Studie zabývající se tímto fenoménem zjistily, že podobně jako u NFS má renální funkce

pacienta vliv na množství uloženého gadolinia do tkáně. Zůstala tedy otázka, zdali je rozdíl v množství depozitu v závislosti na typu kontrastní látky. Prokázala se větší míra uloženého gadolinia v případě méně stabilních lineárních KL (nejvíce u preparátů Omniscan a Magnevist) oproti bezpečnějším makrocyclickým KL (ProHance, Magnevist, Dotarem) (Vymazal, Šustek, 2017, s. 262).

Vzhledem k tomu, že je tento problém poměrně nový, nebylo dosud publikováno dostatečné množství studií, které by byly provedeny na všech typech kontrastních látek a s různým počtem opakovaných aplikací. Z toho vyplývá, že stále nemáme dostatek dat pro porovnání všech dostupných preparátů na trhu. Rovněž se zatím nepodařilo zjistit, zdali má toto ukládání nějaký vliv na organismus, respektive jestli se objevují nežádoucí vedlejší účinky. Při pokusech na zvířatech nebyly žádné nežádoucí účinky pozorovány ani při vyšších dávkách ani při větším počtu opakovaných aplikací. Toto kladné zjištění se však může časem projevit jako dvousečná zbraň. Na jednu stranu se nepotvrdily žádné akutní či krátkodobé vlivy na organismus, ale vzhledem ke krátkému času na vznik většího množství výzkumů nemůžeme vyloučit pozdní vliv uloženého gadolinia na lidský organismus. Jedním z potenciálních rizik může být v dlouhodobém horizontu vznik Parkinsonovy choroby. To se však ale zatím nepodařilo prokázat.

Jak již bylo řečeno na začátku této kapitoly, i u gadoliniových kontrastních látek může dojít k **alergoidní reakci**. Ty bývají podobné těm v případě podání jodových kontrastních látek (arytmie, bronchospasmus či anafylaktický šok) a jsou i stejným způsobem léčeny (Mechl, 2010, s. 75). Cílem vyšetření je poskytnout co možná nejlepší diagnostickou výtežnost, zároveň však s co největším zachováním bezpečí pacienta. Proto musí být při aplikaci gadoliniových KL dodrženy obecné zásady a prevence, abychom se vyhnuli vzniku výše zmíněným problémům. Této problematice se bude věnovat další text.

5 Zásady bezpečné aplikace gadoliniových kontrastních látek

Největším rizikem spojeným s aplikací gadoliniové KL je nefrogenní systémová fibróza. Abychom se vyhnuli tomuto i dalším problémům potažmo vedlejším účinkům, je nutné dodržovat určité zásady, které minimalizují riziko vzniku těchto vedlejších účinků. První obecnou zásadou, která však zasahuje mnohem dále, než jen do problematiky kontrastních látek, je princip **ALARA** – as low as reasonably achievable. V případě kontrastních látek to tedy znamená, že podáváme co nejmenší možné množství, avšak se zachováním dostatečné diagnostické výtěžnosti. Princip nehovoří pouze o co nejmenším množství látky, ale i o tom, jestli musí být látka vůbec aplikována, a zdali neexistuje jiné (CT, USG apod.), popřípadě nekontrastní vyšetření, či jestli nám toto vyšetření přinese nějaké nové informace.

Zvýšená obezřetnost je nutná v případě vyšetření **těhotné či kojící** ženy. Kromě kontraindikace v podobě prvního trimestru, kdy běžně žena nesmí být pomocí MR vyšetřována, existuje i omezení aplikace kontrastních látek. Opět může být toto pravidlo v nejnútnejších případech, které však musí být pečlivě zváženy, upraveno. V případě, že se aplikace KL u těhotné ženy indikuje, musí být použita co možná nejmenší dávka (menší než standardní). Důvodem rizika aplikace KL u těhotné ženy je prodloužený čas eliminace kontrastní látky z krevního oběhu plodu, což s sebou přináší rizika, která byla již popsána v předchozí kapitole. Aplikace KL u kojících žen není kontraindikována, avšak taková žena, jež je podrobena kontrastnímu vyšetření, by neměla své dítě kojit alespoň 24 hodin od aplikace. Dalším obecně doporučený postupem je dostatečná **hydratace** pacienta před vyšetřením, což má zajistit správnou funkci ledvin, a tedy i dostatečně rychlé vylučování kontrastních látek.

Významným faktorem při podání kontrastní látky je **funkce ledvin**. Ta je měřena tzv. glomerulární filtrací – GFR (glomerular filtration rate) s jednotkou ml/min/1,73 m³. Vzhledem k náročnosti měření přímé GFR je v klinické praxi používána tzv. eGFR (estimated glomerular filtration rate) tedy odhadovaná glomerulární filtrace, jež je spočítána z množství sérového kreatininu.

Na základě hodnot GFR určujeme míru poškození ledvin, respektive stupeň chronického onemocnění ledvin – CDK (chronic kidney disease):

1. CDK 1, $GF > 90$, zachována renální funkce s jiným příznakem poškození ledvin
2. CDK 2, $90 < GF > 60$, symptomy prvního stupně s lehkou renální insuficiencí
3. CDK 3, $60 < GF > 30$, střední renální insuficience
4. CDK 4, $30 < GF > 15$, těžká renální insuficience
5. CDK 5, $GF < 15$, ledviny jsou afunkční, nutné připojení pacienta k hemodialýze

Právě v závislosti na stupni poškození ledvin se rozdělují kontrastní látky na nízcce až vysoce rizikové v souvislosti s rozvojem NSF. Toto třídění dle rizikovosti bylo již zmíněno v kapitole o rozdělení kontrastních látek, avšak z důvodu významnosti je vhodné ho stručně zopakovat. Gadoliniové kontrastní látky jsou rozděleny takto:

1. Vysoce rizikové – Omniscan, OptiMARK a Magnevist
2. Středně rizikové – Vasovist, MultiHance a Primovist
3. Nízcce rizikové – Gadovist, ProHance a Dotarem

U pacientů s normální renální funkcí dosud nebyl rozvoj NSF zaznamenán, a proto se této skupiny netýkají žádná omezení ve smyslu stability užitých preparátů, respektive jejich bezpečnosti. Vzhledem k tomu, že se v klinické praxi používají především nízcce, popřípadě středně rizikové preparáty, není nutné u mladých a zdravých jedinců provádět stanovení eGFR hodnoty. V případě pacientů se zhoršenou renální funkcí se však určitá omezení uplatňují. Před každým CE-MRI je proto nutné u takové skupiny pacientů stanovit hodnoty eGFR. Pacienti s **CDK 3** nejsou při použití stabilnějších preparátů vystaveni riziku rozvoje NSF, avšak užití vysoce rizikových preparátů se nedoporučuje. Pacienti s **CDK 4 a 5**, tedy pacienti s výraznou insuficiencí ledvin, jsou při aplikaci GBCAs chráněni nejprísnějšími pravidly. Nejrizikovější KL jsou u této skupiny kontraindikované a podání středně rizikových preparátů by mělo být důkladně zváženo, především tedy z hlediska možného rizika vůči přínosu takového vyšetření. První volbou jsou tedy nejméně rizikové KL. Dále nesmí být překračována standardní, tzv. single dose, dávka. V případě opakovaného kontrastního vyšetření by takové vyšetření mělo být prováděno nejdříve 7 dní od vyšetření prvního. U pacientů léčených na hemodialýze se po aplikaci gadoliniové KL doporučuje alespoň 9 hodin léčby hemodialýzou, a to co možná nejdříve po samotném vyšetření (Mechl, 2010, s. 73-75).

Veškerá výše uvedená doporučení byla vydána sekci pro magnetickou rezonanci České radiologické společnosti J. E. Purkyně v podobě metodických pokynů.

Úloha radiologického asistenta při naplňování zásad bezpečného vyšetření

Rovněž u vyšetření magnetickou rezonancí je radiologický asistent (RA) začleněn do samotného procesu. I v tomto případě se podobně jako u CT či jiných zobrazovacích metod RA podílí přímo na samotné realizaci takového vyšetření. Zodpovědnost má nejen za správné provedení samotného vyšetření, ale i za zdraví pacienta. K dosažení tohoto cíle slouží určité standardizované postupy.

Při příchodu pacienta na vyšetření jsou prováděny rutinní záležitosti jako je především identifikace pacienta. Dále musí pacient podepsat informovaný souhlas s vyšetřením, kde mu je stručně vysvětleno, jak bude vyšetření probíhat a jaká potencionální rizika a vedlejší účinky mohou nastat. Dále pacient vyplňuje formulář, který se týká odebrání jeho anamnézy. Nejdůležitější informací pro personál je přítomnost jakýchkoliv implantátů v těle. Od roku 2000 by tyto implantáty měly být s MR kompatibilní, i přes to je informace o jejich přítomnosti v těle nezbytná. V případě, že má pacient implantát v těle zaveden méně než 6 týdnů, nesmí být vyšetření magnetickou rezonancí podroben. Dále je nesmírně důležité, aby si RA pohlídal přítomnost dalších implantátů jako jsou kardiostimulátory, kochleární implantáty, inzulinové pumpy aj. V případě že by nebyly s MR kompatibilní, mohlo by takové vyšetření vést až ke smrti pacienta v důsledku poškození těchto přístrojů. Dále se dotazujeme na případnou graviditu, v případě aplikace KL i na renální onemocnění či kojení dítěte. U kovodělných pracovníků je vhodné dotázat se i na přítomnost možných kovových špon v těle, především pak v oblasti oka, kde by taková špona při umístění do magnetického pole mohla způsobit i rozříznutí bulbu. Na závěr požádáme pacienta, aby si odložil všechny kovové předměty z těla a v případě, že je to zvykem, se převlékl do nemocničního prádla. Než pacienta pustíme samotného do vyšetřovny, je žádoucí provést kontrolu, zda došlo k odložení skutečně všech kovových předmětů (Vomáčka, 2015, s. 56-57).

Dalším krokem je správné uložení pacienta na vyšetřovací stůl. V závislosti na typu vyšetření můžeme využít i přídatných cívek, jako jsou například hlavové či tělové cívky. RA je zodpovědný za jejich správné umístění a připojení do systému. Přes samotným zasunutím pacienta do gantry ještě nasazujeme sluchátka proti hluku a dáváme „SOS“ balónek do ruky pacienta pro případ, že by se vyskytly klaustrofobické či jiné nesnesitelné stavy.

Samotné vyšetření je potom založené na volbě správného protokolu s náležitými sekvencemi, které v případě požadavku indikujícího lékaře může RA různě přidávat či upravovat. Poté už je na RA správně nastavit, respektive sklopit zobrazované roviny podle

určitých anatomických struktur. Podání kontrastní látky může být zajištěno buď automatickým injektorem tak, jak je tomu u kontrastních CT vyšetření, nebo, vzhledem k malým aplikovaným objemům KL, může být KL aplikována ručně přímo na vyšetřovně. V tom případě musí RA dbát na to, aby nebyly otevřené dveře do vyšetřovny v průběhu spuštěné sekvence, což by vedlo k narušení Faradayovy klece s následným vznikem artefaktů. RA musí rovněž dodržet všechny metodické pokyny spojené s aplikací KL, které byly popsány v předchozí kapitole. Důležité je rovněž zmínit i zachování správného dávkování. Maximální doporučené dávky gadolinia jsou stanoveny na 0,3 mmol/kg. Běžně se však aplikuje od 0,03 do 0,1 mmol/kg v závislosti na typu preparátu. Každý preparát má rovněž odlišené koncentrace gadolinia, které se mohou pohybovat od 0,2 až do 1 mmol/ml. To zákonitě vede k tomu, že je u každého preparátu absolutní objem aplikované kontrastní látky jiný.

6 Závěr

V dnešní době je zobrazování magnetickou rezonancí nedílnou součástí mnoha diagnostických procesů. Klíčovou rolí při diagnostice touto zobrazovací metodou hrají i radiologičtí asistenti, kteří jsou zodpovědní za správné a bezpečné provedení takového vyšetření. Dle mého názoru je ale při studiu magnetická rezonance, možná pro svou komplikovanost, odsouvaná až na periferii a není jí věnováno tolik času. Tento stav reflektují i učebnice a skripta, ve kterých není, dle mého mínění, dostatek informací pro studenty, které tato problematika zajímá o něco více. Jestliže jsou informace o magnetické rezonanci strohé, zákonitě musí být informace o kontrastních látkách pro MR a jejich využití ještě stručnější. To vede k tomu, že jsou poznatky omezeny čistě na základní informace o gadoliniových kontrastních látkách. Cílem této práce bylo především sumarizovat dohledané poznatky o kontrastních látkách a předložit na ně různé pohledy. Tyto jednotlivé pohledy byly definovány v dílčích cílech a reflektují logický a chronologický postup při seznamování s kontrastními látkami, a to od jejich základní charakteristiky a rozdělení přes využití při diagnostice až po jejich nežádoucí a vedlejší účinky. Myslím, že tyto dílčí cíle byly splněny, a že jednotlivé kapitoly poskytují sice stručný, avšak dostatečný pohled na kontrastní látky.

Využití této práce v praxi vidím především v oblasti studia radiologických asistentů jako podpůrný materiál. Práce může sloužit jako jakýsi mustr a přehled pro další dohledávání informací či zdroj základních informací o kontrastních látkách. Těchto informací je, jak už jsem zmiňoval, v učebnicích a skriptech velmi poskromnu, nebo nedisponují, dle mého názoru, dostatečnou přehledností a úplností.

Referenční seznam

Bibliografické zdroje:

HEŘMAN, Miroslav. *Základy radiologie*. V Olomouci: Univerzita Palackého, 2014. ISBN 978-80-244-2901-4.

MERBACH, André, Lothar HELM a Éva TÓTH. *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*. Second Edition. United Kingdom: A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 2013. ISBN 978-1-119-99176-2.

SEIDL, Zdeněk. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.

SPRAWLS, Perry. *Magnetic Resonance Imaging*. I. Title. Madison, Wisconsin: Medical Physics Publishing Corporation, 2000. ISBN 0-944838-97-6

VOMÁČKA, Jaroslav. *Zobrazovací metody pro radiologické asistenty*. Druhé, doplněné vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2015. ISBN 978-80-244-4508-3.

ŽIŽKA, Jan, Jaroslav TINTĚRA a Marek MECHL. *Protokoly MR zobrazování: pokročilé techniky*. Praha: Galén, [2015]. ISBN 978-80-7492-179-7.

Články a elektronické články:

AIME, Silvio a Peter CARAVAN. Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2009, **30**(6), 1259-1267 [cit. 2021-03-03]. ISSN 10531807. Dostupné z: [doi:10.1002/jmri.21969](https://doi.org/10.1002/jmri.21969)

ANTONELLI, Antonella, et al. New Strategies to Prolong the In Vivo Life Span of Iron-Based Contrast Agents for MRI. *PLoS ONE* [online]. 2013, **8**(10), 1-17 [cit. 2021-03-03]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:[10.1371/journal.pone.0078542](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078542)

ATTARI, Hanieh, et al. A Systematic Review of 639 Patients with Biopsy-confirmed Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Radiology* [online]. 2019, **292**(2), 376-386 [cit. 2021-03-04]. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:[10.1148/radiol.2019182916](https://doi.org/10.1148/radiol.2019182916)

BERTOLINI. Brain metastases: an overview. *CNS oncology - Future medicine* [online]. 2015, **2015**(4), 37-46 [cit. 2021-03-04]. ISSN 2045-0907. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6093020/pdf/cns-04-37.pdf>

DAŇOVÁ, Monika a Eleonóra KLÍMOVÁ. Návrh odporúčaní expertnej skupiny MAGNIMS na úpravu McDonalových kritérií 2010 v MR diagnostike sclerosis multiplex. *Česká radiologie* [online]. 2016, **2016**(4), 259-263 [cit. 2021-03-04]. ISSN 1210-7883. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1604_259_263.pdf

DUBA, MRLIAN, SMRČKA a MUSIL. Diagnostika, terapie a dispenzarizace meningeomů. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2013, **2013**(2), 211-216 [cit. 2021-03-04]. ISSN 1802-4041. Dostupné z: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2013-2-5/diagnostika-terapie-a-dispenzarizace-meningeomu-na-nchk-fn-brno-v-letech-2005-2010-40079>.

DUYN, Jeff H. The future of ultra-high field MRI and fMRI for study of the human brain. *NeuroImage* [online]. 2012, 62(2), 1241-1248 [cit. 2021-04-23]. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:[10.1016/j.neuroimage.2011.10.065](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.065)

FADRUS, Pavel, Pavel ŠLAMPA, Radek LAKOMÝ a Martin SMRČKA. Komplexní terapie gliomů mozku. *Onkologie* [online]. 2015, **2015**(9), 214-217 [cit. 2021-03-04]. ISSN 1803-5345. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2015/05/02.pdf>.

FINK, KathleenR a JamesR FINK. Imaging of brain metastases. *Surgical Neurology International* [online]. 2013, **4**(5), 209-219 [cit. 2021-03-04]. ISSN 2152-7806. Dostupné z: doi:[10.4103/2152-7806.111298](https://doi.org/10.4103/2152-7806.111298)

GRATZ, Marcel, et al. Evaluation of fast highly undersampled contrast-enhanced MR angiography (sparse CE-MRA) in intracranial applications – initial study. *European Radiology* [online]. 2017, **27**(3), 1004-1011 [cit. 2021-03-04]. ISSN 0938-7994. Dostupné z: doi:[10.1007/s00330-016-4398-z](https://doi.org/10.1007/s00330-016-4398-z)

GROBNER, Thomas. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrology Dialysis Transplantation* [online]. 2006, **21**(4), 1104-1108 [cit. 2021-03-04]. ISSN 1460-2385. Dostupné z: doi:[10.1093/ndt/gfk062](https://doi.org/10.1093/ndt/gfk062)

GULANI, Vikas, Fernando CALAMANTE, Frank G SHELLOCK, Emanuel KANAL a Scott B REEDER. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *The Lancet Neurology* [online]. 2017, **16**(7), 564-570 [cit. 2021-03-04]. ISSN 14744422. Dostupné z: doi:[10.1016/S1474-4422\(17\)30158-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30158-8)

HORÁKOVÁ, Dana. Roztroušená skleróza – naše současné možnosti při diagnostice, stanovení prognózy nemoci a sledování efektivity léčby. *Neurologie pro praxi* [online]. 2014, **2011**(4), 265-269 [cit. 2021-03-04]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2011/04/12.pdf>

HRDINA, Lukáš, et al. Porovnání kvality MRA abdominální aorty a tepen dolních končetin při použití různých paramagnetických kontrastních látek. *Česká radiologie* [online]. 2010, **2010**(1), 28-33 [cit. 2021-03-04]. ISSN 1210-7883. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1001_28_33.pdf

CHEHABEDDINE, Lara, et al. Cumulative administrations of gadolinium-based contrast agents: risks of accumulation and toxicity of linear vs macrocyclic agents. *Critical Reviews in Toxicology* [online]. 2019, **49**(3), 262-279 [cit. 2021-03-03]. ISSN 1040-8444. Dostupné z: doi:[10.1080/10408444.2019.1592109](https://doi.org/10.1080/10408444.2019.1592109)

CHOI, Jin Woo a Won-Jin MOON. Gadolinium Deposition in the Brain: Current Updates. *Korean Journal of Radiology* [online]. 2019, 20(1), 134-147 [cit. 2021-4-25]. ISSN 1229-6929. Dostupné z: doi:[10.3348/kjr.2018.0356](https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0356)

CHU, Katrina F., Christopher J. MORAN, Kaiming WU, et al. Performance of Surveillance MR Enterography (MRE) in Asymptomatic Children and Adolescents With Crohn's Disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2019, 50(6), 1955-1963 [cit. 2021-04-22]. ISSN 1053-1807. Dostupné z: doi:[10.1002/jmri.26811](https://doi.org/10.1002/jmri.26811)

JOST, Gregor, et al. Long-term Excretion of Gadolinium-based Contrast Agents: Linear versus Macrocyclic Agents in an Experimental Rat Model. *Radiology* [online]. 2019, **290**(2), 340-348 [cit. 2021-03-03]. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:[10.1148/radiol.2018180135](https://doi.org/10.1148/radiol.2018180135)

KANDA, Tomonori, et al. High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-based Contrast Material. *Radiology* [online]. 2014, **270**(3), 834-841 [cit. 2021-03-04]. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:[10.1148/radiol.13131669](https://doi.org/10.1148/radiol.13131669)

KARAOSMANOGLU, Ali Devrim, et al. Magnetic Resonance Imaging of Liver Metastasis. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* [online]. 2016, **37**(6), 533-548 [cit. 2021-03-04]. ISSN 08872171. Dostupné z: doi:[10.1053/j.sult.2016.08.005](https://doi.org/10.1053/j.sult.2016.08.005)

LENCIONI, Riccardo, et al. Magnetic resonance imaging of liver tumors. *Journal of Hepatology* [online]. 2004, **40**(1), 162-171 [cit. 2021-03-04]. ISSN 01688278. Dostupné z: doi:[10.1016/S0168-8278\(03\)00455-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00455-0)

LOHRKE, Jessica, et al. 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. *Advances in Therapy* [online]. 2016, **33**(1), 1-28 [cit. 2021-03-03]. ISSN 0741-238X. Dostupné z: doi:[10.1007/s12325-015-0275-4](https://doi.org/10.1007/s12325-015-0275-4)

MALEKZADEH, Sonaz, et al. Typical imaging finding of hepatic infections: a pictorial essay. *Abdominal Radiology* [online]. 2021, **46**(2), 544-561 [cit. 2021-03-04]. ISSN 2366-004X. Dostupné z: doi:[10.1007/s00261-020-02642-z](https://doi.org/10.1007/s00261-020-02642-z)

MECHL, Marek. Kontraindikace a rizika vyšetření pomocí magnetické rezonance. *Česká radiologie* [online]. 2010, **2010**(1), 69-75 [cit. 2021-03-04]. ISSN 1210-7883. Dostupné z: <http://www.crs.cz/media/File/pdf/RizikaaKIvysetrovaniMR.pdf>

MLADÁ, Jana a Petra VACKOVÁ. Kontrastní látky s obsahem gadolinia a nefrogenní systémová fibróza. *Urologie pro praxi* [online]. 2011, **2011**(12), 189-190 [cit. 2021-03-04]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/uro/2011/03/12.pdf>.

MRKLOVSKÝ, Milan, Ludovít KLZO a Jan ŽIŽKA. Detekce a charakterizace ložiskových lézí jater hepatocytárního původu pomocí magnetické rezonance s použitím hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA. *Česká radiologie* [online]. 2011, **2011**(4), 256-265 [cit. 2021-03-04]. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1104_256_265.pdf

NAMASIVAYAM, Saravanan. Imaging of liver metastases: MRI. *Cancer Imaging* [online]. 2007, **7**(1), 2-9 [cit. 2021-03-04]. ISSN 14707330. Dostupné z: doi:[10.1102/1470-7330.2007.0002](https://doi.org/10.1102/1470-7330.2007.0002)

NAVARRO-OLVERA, J.L., et al. Brain metastases: Literature review. *Revista Médica del Hospital General de México* [online]. 2017, **80**(1), 60-66 [cit. 2021-03-04]. ISSN 01851063. Dostupné z: [10.1016/j.hgmx.2016.04.006](https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.04.006)

NESTRAŠIL, Igor. NEUROLOGICKÉ PROJEVY EUROLOGICKÉ PROJEVY SYSTÉMOVÝCH MALIGNÍCH NÁDORŮ. *Neurologie pro praxi* [online]. 2005, **2005**(1), 21-24 [cit. 2021-03-04]. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/neu/2005/01/06.pdf>

PAN, Dipanjan, et al. Revisiting an old friend: manganese-based MRI contrast agents. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology* [online]. 2011, **3**(2), 162-173 [cit. 2021-03-03]. ISSN 19395116. Dostupné z: [10.1002/wnan.116](https://doi.org/10.1002/wnan.116)

PENFIELD, Jeffrey G. Nephrogenic systemic fibrosis and the use of gadolinium-based contrast agents. *Pediatric Nephrology* [online]. 2008, **23**(12), 2121-2129 [cit. 2021-03-03]. ISSN 0931-041X. Dostupné z: doi:[10.1007/s00467-008-0862-6](https://doi.org/10.1007/s00467-008-0862-6)

RAMEY, Wyatt L, et al. A Rare Case of Optic Nerve Schwannoma: Case Report and Review of the Literature. *Cureus* [online]. 2015, **2015**(7), 1-5 [cit. 2021-03-04]. ISSN 2168-8184. Dostupné z: [doi:10.7759/cureus.265](https://doi.org/10.7759/cureus.265)

REGUEIRO-FIGUEROA, Martín, et al. High Relaxivity Mn²⁺-Based MRI Contrast Agents. *Chemistry - A European Journal* [online]. 2014, **20**(52), 17300-17305 [cit. 2021-03-03]. ISSN 09476539. Dostupné z: [doi:10.1002/chem.201404673](https://doi.org/10.1002/chem.201404673)

ROGOSNITZKY, Moshe a Stacy BRANCH. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *BioMetals* [online]. 2016, **29**(3), 365-376 [cit. 2021-03-03]. ISSN 0966-0844. Dostupné z: [doi:10.1007/s10534-016-9931-7](https://doi.org/10.1007/s10534-016-9931-7)

SMITS, Marion. Imaging of oligodendroglioma. *The British Journal of Radiology* [online]. 2016, **89**(1060), 1-11 [cit. 2021-03-04]. ISSN 0007-1285. Dostupné z: [doi:10.1259/bjr.20150857](https://doi.org/10.1259/bjr.20150857)

ŠTEKLAČOVÁ, BRADÁČ a BENEŠ. WHO Grade II ependymomy IV. komory u dospělých. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2014, **2014**(6), 753-759 [cit. 2021-03-04]. ISSN 1802-4041. Dostupné z: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2014-6-3/who-grade-ii-ependymomy-iv-komory-u-dospelych-zkusenosti-s-lecbou-50250>.

VANĚČKOVÁ, Manueal a Zdeněk SEIDL. ZOBRAZOVACÍ METODY, NOVÉ MOŽNOSTI A POZNATKY – expanzivní léze, záněty, úrazy, degenerativní změny mozku, míchy a páteře. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2004, **2004**(11), 535-541 [cit. 2021-03-04]. ISSN 1803-5256. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2004/11/04.pdf>.

VANÍČEK, Jiří, Lukáš HRUŠKA a Bohuslav KIANIČKA. Vyšetření tenkého střeva pomocí magnetické rezonance. *Vnitřní lékařství* [online]. 2015, **61**(2), 125-128 [cit. 2021-04-22]. Dostupné z: <https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2015/02/08.pdf>

VU, Lan, et al. Basic MRI for the liver oncologists and surgeons. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* [online]. 2018, **2018**(5), 37-50 [cit. 2021-03-04]. ISSN 2253-5969. Dostupné z: [doi:10.2147/JHC.S154321](https://doi.org/10.2147/JHC.S154321)

VYMAZAL, Josef a Petr ŠUSTEK. Vyjádření k současné situaci s kontrastními látkami pro magnetickou rezonanci na bázi chelátů gadolinia. *Česká radiologie* [online]. 2017, **2017**(4), 260-264 [cit. 2021-03-04]. ISSN 1210-7883. Dostupné z: http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1704_260_264.pdf

WAHSNER, Jessica, et al. Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers. *Chemical Reviews* [online]. 2018, **119**(2), 957-1057 [cit. 2021-03-03]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: [doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00363](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00363)

XIAO, Yu-Dong, et al., MRI contrast agents: Classification and application (Review). *International Journal of Molecular Medicine* [online]. 2016, **38**(5), 1319-1326 [cit. 2021-03-03]. ISSN 1107-3756. Dostupné z: [doi:10.3892/ijmm.2016.2744](https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2744)

Seznam zkratek

<i>ALARA</i>	<i>as low as reasonably achievable</i>
<i>AVM</i>	<i>arteriovenózní malformace</i>
<i>BPCA(s)</i>	<i>intravaskulární kontrastní látky</i>
<i>CDK</i>	<i>chronické onemocnění ledvin</i>
<i>CE-MRA</i>	<i>angiografie magnetickou rezonancí s aplikací kontrastních látek</i>
<i>CE-MRI</i>	<i>vyšetření magnetickou rezonancí s využitím kontrastních látek</i>
<i>CIS</i>	<i>první ataka roztroušené sklerózy</i>
<i>CNR</i>	<i>poměr kontrastu k šumu</i>
<i>CNS</i>	<i>centrální nervový systém</i>
<i>CT</i>	<i>výpočetní tomografie</i>
<i>DIS</i>	<i>diseminace v prostoru</i>
<i>DIT</i>	<i>diseminace v čase</i>
<i>DSA</i>	<i>digitální substrakční angiografie</i>
<i>DWI</i>	<i>difúzně vážené obrazy</i>
<i>ECF</i>	<i>nespecifické extracelulární kontrastní látky</i>
<i>eGFR</i>	<i>odhadovaná glomerulární filtrace ze sérového kreatininu</i>
<i>FDA</i>	<i>americký ústav pro kontrolu potravin a léčiv</i>
<i>FLAIR</i>	<i>sekvence s potlačením vody, respektive mozkomíšního moku</i>
<i>FNH</i>	<i>fokální nodulární hyperplazie</i>
<i>GBCA(s)</i>	<i>kontrastní látky obsahující gadolinium</i>
<i>Gd</i>	<i>gadolinium</i>
<i>GF</i>	<i>glomerulární filtrace</i>
<i>GFR</i>	<i>hodnota glomerulární filtrace</i>
<i>HGG</i>	<i>gliomy s nízkým stupněm diferenciacie</i>
<i>i. v.</i>	<i>intravenózní aplikace</i>
<i>KL</i>	<i>kontrastní látka(y)</i>
<i>lGBCA(s)</i>	<i>lineární gadoliniové kontrastní látky</i>
<i>LGG</i>	<i>gliomy s vysokým stupněm diferenciacie</i>
<i>MBCA(s)</i>	<i>manganové kontrastní látky</i>
<i>mGBCA(s)</i>	<i>makrocyclické gadoliniové kontrastní látky</i>

<i>MR</i>	<i>magnetická rezonance</i>
<i>MRA</i>	<i>angiografie prováděna magnetickou rezonancí</i>
<i>MRE</i>	<i>MR enterografie</i>
<i>NSF</i>	<i>nefrogenní systémová fibróza</i>
<i>PC</i>	<i>phase-contrast</i>
<i>RA</i>	<i>radiologický asistent</i>
<i>RES</i>	<i>mononukleární fagocytární systém</i>
<i>RF</i>	<i>radiofrekvenční pulz</i>
<i>RS</i>	<i>roztroušená skleróza</i>
<i>RTG</i>	<i>rentgenové záření</i>
<i>SNR</i>	<i>poměr signálu k šumu</i>
<i>SPIO(s)</i>	<i>superparamagnetické ferrooxydy</i>
<i>T</i>	<i>tesla (jednotka magnetického pole)</i>
<i>T1W</i>	<i>obrazy vážené T_1 relaxačním časem</i>
<i>T2W</i>	<i>obrazy vážené T_2 relaxačním časem</i>
<i>TOF</i>	<i>tim-of-flight</i>
<i>TR</i>	<i>time to repeat</i>
<i>USG</i>	<i>ultrasonografie</i>
<i>USPIO(s)</i>	<i>ultramalé superparamagnetické ferrooxidů</i>
<i>WHO</i>	<i>Světová zdravotnická organizace</i>

Seznam tabulek

Tabulka 1 - Přehled gadoliniových kontrastních látek	19
--	----