

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

MILAN HOVORKA

Studijní obor: Radiologický asistent 5345R010

**HISTORIE A VÝVOJ POUŽÍVANÝCH KONTRASTNÍCH
LÁTEK V RADIOLOGII**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Otto Kott, CSc.

PLZEŇ 2012

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 29.03.2012

.....

Poděkování:

Děkuji MUDr. Otto Kottovi, CSc. za odborné vedení práce, poskytování podnětných rad a materiálních podkladů.

ANOTACE

Příjmení a jméno: Hovorka Milan

Katedra: Záchranářství a technických oborů

Název práce: Historie a vývoj používaných kontrastních látek v radiologii

Vedoucí práce: MUDr. Otto Kott, CSc.

Počet stran: číslované 45, nečíslované 38

Počet příloh: 18

Počet titulů použité literatury: 26

Klíčová slova: Kontrastní látka, pozitivní kontrastní látky, negativní kontrastní látky, baryová kontrastní látka, jódová kontrastní látka, aplikace, toxicita, nežádoucí reakce; zobrazovací metody, konvenční radiologie, výpočetní tomografie, magnetická rezonance, ultrasonografie

Souhrn:

Ve své práci se zabývám kontrastními látkami z hlediska historického vývoje od jejich zavedení do klinické praxe až po současné využití v radiologii.

Kontrastní substance tvoří významnou součást zobrazovacích metod, neboť změnou kontrastu zobrazení zvyšují hodnotu diagnostické výtěžnosti vyšetření.

Popisují tři základní skupiny kontrastních látek; pro vyšetření rentgenovým zářením, magnetickou rezonancí a ultrasonografické vyšetření. Dále představuji vlastnosti a mechanismy působení kontrastních látek, jejich využití v různých zobrazovacích modalitách a způsoby aplikace včetně nežádoucích reakcí na lidský organismus.

ANNOTATION

Surname and name: Hovorka Milan

Department: Department of Paramedical Rescue Work and Technical
Studies

Title of thesis: History and Development of Contrast Agents used
in Radiology

Consultant: MUDr. Otto Kott, CSc.

Number of pages: numbered 45, unnumbered 38

Number of appendices: 18

Number of literature items used:26

Key words: Contrast Agent, Positive Contrast Agents, Negative Contrast Agents,
Iodine, Barium Contrast Agents Iodine Contrast Agents, Application,
Toxicity, Adverse Reactions;
Imaging Methods, Conventional Radiography, Computed Tomography,
Magnetic Resonance Imaging, Ultrasonography

Summary:

In my bachelor thesis I deal with contrast agents in terms of historical development since their introduction into a clinical practice to current use in radiology.

Contrast substances are an essential part of imaging methods, because thanks change in the contrast imaging , they increase value for the diagnostic yield of examination.

I describe three basic groups of contrast agents; for use in X-rays, for magnetic resonance and ultrasonographic examinations. Furthermore, I present the properties and mechanisms of contrast agents, their use in different imaging modalities and methods of applications, including adverse reactions for the human body.

OBSAH

Úvod.....	12
1 Kontrastní látky a vyšetření rentgenovým zářením.....	13
1.1 Nativní rentgenový obraz.....	13
1.2 Zobrazení po aplikaci kontrastní látky.....	13
2 Historie a vývoj kontrastních látek v konvenční radiologii.....	14
2.1 Kontrastní látky v počátcích radiologie.....	14
2.2 Vývoj kontrastních látek v letech 1900 – 1920.....	15
2.3 Vývoj kontrastních látek v letech 1920 - 1950.....	16
2.4 Kontrastní látky v poválečném období.....	18
2.5 Vývoj kontrastních látek od 70. let po současnost.....	18
2.6 Pozitivní baryové kontrastní látky.....	19
2.6.1 Vlastnosti baryových kontrastních látek.....	20
2.6.2 Moderní baryové přípravky.....	21
2.6.3 Postup a kontraindikace při aplikaci baryových kontrastních látek ..	21
2.7 Pozitivní jodové kontrastní látky – pevné, olejové, ..	22
vodné, hepatotropní a nefrotropní.....	22
2.7.1 Jodové kontrastní látky ve vodě nerozpustné.....	22
2.7.2 Jodové hydrosolubilní – vodné kontrastní látky.....	23
2.7.3 Vodné hepatotropní kontrastní látky.....	23
2.7.4 Vodné nefrotropní kontrastní látky.....	24
2.7.4.1. Ionické nefrotropní kontrastní látky.....	25
2.7.4.2. Neionické nefrotropní kontrastní látky.....	26
2.8 Negativní kontrastní látky.....	26
3 Způsoby aplikace kontrastní látky.....	27
3.1 Zásady intravaskulárního aplikace kontrastních látek.....	27
3.1 Transportní a exkreční mechanismy.....	29
3.1.1 Kontrastní nefropatie.....	30
3.1.2 Laktátová acidóza.....	30
4 Fyzikálně chemické vlastnosti a požadavky na kontrastní látky.....	31

4.1	Péče o kontrastní látky a jejich uskladnění	32
5	Historie a vývoj kontrastních látek pro magnetickou rezonanci	33
5.1	Mechanismus účinku kontrastních látek	33
5.1.1	Paramagnetismus	34
5.1.2	Superparamagnetismus	34
5.1.3	Diamagnetismus	35
6	Rozdělení kontrastních látek	36
	pro Magnetickou rezonanci	36
6.1	Paramagnetické extracelulární kontrastní látky	36
6.1.1	Farmakokinetika extracelulárních kontrastních látek	37
6.1.2	Nízkomolekulární kontrastní látky	38
6.1.2.1.	Magnevist	39
6.1.2.2.	Vasovist	40
6.1.2.3.	Omniscan	40
6.1.3	Vysokomolekulární kontrastní látky	41
6.1.4	Nefrogenní systémová fibróza	41
6.2	Intracelulární, tkáňově specifické kontrastní látky	42
6.2.1	Hepatobiliární kontrastní látky	42
6.2.1.1.	Multihance	43
6.2.1.2.	Primovist	43
6.2.2	Retikuloendoteliální superparamagnetické	43
	kontrastní látky	43
6.2.2.1.	Resovist	44
7	Vývoj kontrastních látek	45
	pro ultrasonografické vyšetření	45
7.1	První generace ultrasonografických	46
	kontrastních látek	46
7.1.1	Levovist	47
7.1.2	Sonazoid	48
7.2	Druhá generace ultrasonografických	48

kontrastních látek	48
7.2.1 Optison	49
7.2.2 SonoGen	49
7.2.3 SonoVue	50
7.3 Třetí generace ultrasonografických.....	51
kontrastních látek	51
7.4 Dynamická kontrastní ultrasonografie	52
7.4.1 Indikace dynamické kontrastní ultrasonografie.....	53
Diskuse	54
Závěr.....	55
Seznam použité literatury	57
Seznam použitých zkratk.....	60
Seznam tabulek.....	61
Seznam příloh.....	62
Přílohy	65

ÚVOD

Ve své práci se zabývám historií kontrastních látek od jejich zavádění do klinické praxe, vývojem a zároveň současným využitím v moderní radiologii.

Téma jsem zvolil s ohledem na významnost těchto substancí, tvořících nedílnou součást vyšetření zobrazovacími metodami. Kontrastní látky změnou kontrastu zobrazení zvyšují hodnotu diagnostické výtěžnosti vyšetření a dávají tak předpoklad pro kvalitní posouzení zobrazovaných struktur vyšetřované oblasti a stanovení přesné diagnózy radiologem.

Cílem mé práce je postihnout vývojové linie kontrastních látek od jejich vzniku až po současnost vzhledem k typu vyšetřovací modality. V současnosti existuje rozdílné spektrum zobrazovacích metod, které mají svá specifika z hlediska principu zobrazení; tato specifika musí být respektována vhodným výběrem druhu kontrastní látky i způsobem její aplikace.

Vzhledem k výše uvedenému popisují tři základní skupiny kontrastů – kontrastní látky pro vyšetření rentgenovým zářením užívané v konvenční radiologii, výpočetní tomografii a angiografických vyšetřeních, kontrastní látky pro vyšetření magnetickou rezonancí a pro ultrasonografické vyšetření. Dále se zabývám principem účinku kontrastních substancí na zvýšení kvality zobrazení, vlastnostmi a mechanismy působení včetně nežádoucích reakcí těchto preparátů na lidský organismus.

Historie kontrastních látek od jejich vzniku, zavedení do praxe až po současné aplikace dokumentuje složitou cestu vývoje, provázenou mnohými neúspěchy, pokusným tápáním a nezdary při sestavování chemického složení i při jejich samotném užití v rentgenologii. Z pohledu vývoje kontrastních preparátů nelze samozřejmě opominout významný vliv rozvoje medicíny, farmacie, chemie a techniky.

1 KONTRASTNÍ LÁTKY A VYŠETŘENÍ RENTGENOVÝM ZÁŘENÍM

Užití kontrastní látky podléhá indikaci a diagnostickému záměru. Některá vyšetření rentgenovým zářením se provádějí nativně s následnou aplikací kontrastu pro zvýšení přehlednosti vyšetřované oblasti, jindy je kontrastní vyšetření metodou první volby. Rentgenový obraz vzniká na základě rozdílné absorpce rentgenového (dále jen RTG) záření tkáněmi lidského těla. Rozdíl v absorpci rentgenového záření tvoří stíny nebo projasnění různé intenzity, které je lidské oko schopno vnímat a rozlišit. Tento vnímaný rozdíl nazýváme kontrastem. Vyšší kontrast a ostrost poskytuje detailnější rozlišení na výsledném rentgenogramu a bohatší diagnostické informace.^{1,9}

1.1 Nativní rentgenový obraz

Vzhledem k tomu, že nativní rentgenový obraz (viz příl. 9) vzniká sumací a superpozicí trojrozměrného lidského těla na plochu, výsledný rentgenogram orgánů a tkání je dvourozměrný (plošný) obraz tvořený jednolitým stínem. Třetí dimenzi částečně nahrazují dvě na sebe kolmé projekce a uplatňuje se též přirozený kontrast vzduchu přítomného v plicích a střevech, kontrast tukové a kostní mineralizované tkáně. Vzduchem naplněné plíce absorbují díky obsahu vzduchu rentgenové záření minimálně, tuková tkáň absorbuje s nepatrným rozdílem méně než měkké části parenchymatozních orgánů. Například tukové pouzdro ledvin svým přirozeným kontrastem umožňuje na nativním nefrogramu diferencovat obrysy ledvin. Kostní a zubní mineralizovaná tkáň obsahuje prvky o vysokém atomovém čísle, které mají vliv na zvýšenou intenzitu absorpce.^{1,4}

1.2 Zobrazení po aplikaci kontrastní látky

Z výše popsaného vyplývá, že k diferenciaci jednotlivých zobrazovaných orgánů je nutné vytvořit umělé absorpční rozdíly aplikací kontrastní látky (viz příl. 9).

Kontrastní látku (dále jen KL) lze definovat jako exogenní chemickou substanci, která vpravením do organismu, změní uměle denzitu různých tkání za účelem ovlivnění (zvýšení, snížení) kontrastu výsledného zobrazení.²

2 HISTORIE A VÝVOJ KONTRASTNÍCH LÁTEK V KONVENČNÍ RADIOLOGII

Vznik a vývoj kontrastních látek začíná s objevem RTG záření, tzv. paprsků X, W. C. Röntgenem v roce 1895. Jmenovaný německý fyzik, oceněný za tento významný objev v roce 1901 „Nobelovou cenou za fyziku“, položil svými pracemi rovněž základy pro hledání vhodných látek, které by zvyšovaly či snižovaly absorpci RTG záření.

Vývoj kontrastních látek lze rozložit do několika etap. Jedná se o období počátečních pokusů od roku 1896, dále období od roku 1900, vývoj po roce 1920, poválečné období a etapa od 70. let 20. st. po současnost. ¹

2.1 Kontrastní látky v počátcích radiologie

Výběr kontrastních látek měl v počátcích radiologie, v letech 1896 – 1900, pokusný charakter. Ke zvýraznění kontrastu nativního RTG obrazu se náhodně využívalo různých rentgenkontrastních substancí, chyběly soustavné pokusy a cílené rozborů chemické struktury.

Pro značné nedostatky tehdejších rentgenových zařízení se od roku 1896 uplatňovaly pozitivní látky s vysokou absorpcí rentgenového záření. Výhradní zastoupení měly anorganické látky, převážně těžké kovy a jejich sloučeniny s vysokou toxicitou. Kontrastní látky se využívaly i pro rentgenanatomická studia. Gunzer používal plavenou křídou nebo rtuť, rumělkou, kovové piliny a podobně. ¹

Klinické použití KL v rentgenologii se datuje od roku 1896, kdy dvojice vídeňských lékařů Edvard Haschek a Otto Lindenthal provedla základní angiografii nástřikem cév amputované ruky. K vyšetření použili pastu obsahující soli olova, barya a vizmutu. ³

KL se zaváděla do nejsnáze přístupných míst orgánových soustav, tedy do přirozených zevních otvorů. V popředí rentgenologického zobrazení z důvodu snadného přístupu stála trávicí trubice (dále jen TT). Její kontrastní vyšetření provedl roku 1896 Hemmer a nezávisle na něm i Roux a Balthazard za použití různých sloučenin vizmutu. Téhož roku byl pro studium peristaltiky použit síran barnatý, dále se však v tomto vývojovém období nepoužíval.

V roce 1897 provedl Tuffier pokus o rentgenové zobrazení močové trubice katétreem vyplněným olověným drátem.^{1, 11}

2.2 Vývoj kontrastních látek v letech 1900 – 1920

V popředí zájmu zůstává nadále hledání vhodné KL látky pro vyšetřování TT a současně se propracovává rentgenologická technika a metodika pro vyšetřování gastrointestinálního traktu (dále jen GIT). Stále se používaly pozitivní anorganické KL – těžké kovy a jejich sloučeniny, avšak pozornost se rovněž začala zaměřovat na sloučeniny halogenů a na negativní kontrastní látky.^{1, 11}

Veškeré pokusy o nalezení kontrastní substance vhodné pro zobrazení TT vyvrcholily v roce 1909, kdy P. Kraus zavedl do radiodiagnostické praxe síran barnatý ve vodné suspenzi. Síran barnatý získal absolutní prioritu v tehdejší gastrointestinální rentgenologii a jeho význam přesáhl svojí dobu objevu, neboť dodnes zůstal nejčastěji používanou pozitivní kontrastní látkou (viz příl. 1).^{1, 11}

Někteří autoři uvádějí v souvislosti se zavedením barya do praxe Fritze Munka, farmaceuta a studenta posledního ročníku medicíny, který jej použil jako Riederovo jídlo. Jednalo se o směs barya s ovesnou kaší.⁴

Úspěšné RTG zobrazování TT síranem barnatým dalo podnět k hledání kontrastních substancí pro plnění dalších orgánů, které mají přirozené zevní ústí. Jsou zaznamenány pokusy o naplnění močového měchýře, močové trubice a píštělí.¹

Do praxe se zavádí diagnostické retrográdní plnění odvodných cest močových kontrastní látkou. Inspirací bylo předchozí terapeutické řešení hnisavých močových onemocnění, zejména kapavčitých zánětů s častou instilací do močového měchýře. Terapie močových cest se na počátku století prováděla zacévkováním pacienta až do pánviček ledvinných s následnou aplikací koloidu stříbra – Credého kolargol v pětiprocentní koncentraci. Tato koncentrace vyhovovala i pro diagnostické rentgenogramy. Později se začal používat bromid a jodid sodný nebo draselný. Uplatňovaly se i suspenze vizmutu a soli lithia.⁵

Někteří badatelé se pro nedostatek jiných vhodnějších pozitivních látek snažili přejít na negativní kontrastní látky – vzduch, kyslík. Wittek provedl vzduchovou cystografii (1902), Robinson a Werndorf zkoušeli negativní artrografii kyslíkem (1905).

Rautenberg v roce 1914 zavádí pneumoperitoneum. Dandy provedl ventrikulografii (1918) a pneumoencefalografii (1919).¹

2.3 Vývoj kontrastních látek v letech 1920 - 1950

Etapa po roce 1920 je charakterizována nástupem jodovaných olejů. Dále byly položeny základy pro zobrazení žlučových cest a žlučníku cholecystografií a začaly se aplikovat organické jodové pyridinové deriváty za účelem vyšetření močových cest. Rovněž pokračovaly pokusy s anorganickými solemi těžkých kovů, jejichž vrcholem byl v roce 1929 objev Thorotrastu (viz příl. 1).⁵

Jodované oleje byly původně používané k léčebným účelům, avšak bez úspěchu. Velkou zásluhu lze přičíst Sicardovi a Forestierovi, neboť rozpoznali možnosti olejů pro úspěšné využití v rentgenové diagnostice.

Jodované oleje byly aplikovány při hysterosalpingografii, uretrografii, cystografií, fistulografií a od roku 1922 se využívaly i pro bronchografické techniky. O rok později aplikovali Sicard s Forestierem jodový olej intratekálně při perimyelografii.⁹

E. Moniz provedl karotickou angiografii s jodidem sodným, později i s Thorotrastem.

Ve srovnání s počátečním obdobím radiodiagnostiky, kdy se KL používaly víceméně pokusnou formou, v této etapě se již začíná postupovat systematicky a využívají se různé farmakologické poznatky.¹

V popředí zájmu bylo cílené zobrazení žlučových cest a žlučníku cholecystografií. Graham a Cole za tímto účelem využili dřívějších poznatků o vylučování derivátů fenolftaleinu žlučí (známo od roku 1909) a dále znalosti o desetinásobné koncentraci žlučí ve žlučníku (známo od r. 1921). Vytvořili nový preparát, halogenový fenolftalein, který použili v roce 1923 k zobrazení psího žlučníku nitrožilní aplikací.⁵

O rok později byly položeny základy pro zobrazení žlučníku cholecystografií po perorální aplikaci KL (viz příl. 10). Vyšetření se neprovádělo cíleně, nýbrž jednalo se o zcela náhodné zobrazení žlučníku při vyšetření TT, kdy se KL po perorálním podání absorbovala ze stěva a následně zobrazila i žlučník.

Později byly vyvinuty méně toxické, hepatotropní KL vylučující se játry.⁵

Úspěšné provedení cholecystografie bylo podnětem pro usilovnější hledání KL pro zobrazení močových cest. V této době byly známy jodové pyridinové deriváty, které

Binz a Rath využívali jako terapeutický prostředek – antiluetikum. Pyridinové deriváty byly organismem dobře tolerovány, avšak terapeuticky zklamaly. Nicméně otevřely novou cestu pro zobrazování močových cest. Jodové pyridinové deriváty po nitrožilní aplikaci zobrazily na RTG snímku břicha močové cesty, což potvrdilo fakt, že se preparát vylučuje ledvinami. Tento poznatek byl výzvou pro vznik kontrastních látek zobrazujících močové cesty (vizn příl. 11).¹

Kooperací radiodiagnostiky s farmaceutickým průmyslem, který začal spatřovat v kontrastních látkách důležitá diagnostika, vznikl Selektan, jedna z prvních jodovaných kontrastních látek. Jednalo se o monojodovaný derivát pyridinu. V rentgenologické praxi našel široké uplatnění a pod označením Uroselektan byl využíván zejména v urografii a cystografii. Vznikaly i další deriváty pyridinu, tentokrát se dvěma atomy jodu v molekule, které se vyznačovaly větší absorpcí RTG záření díky vyššímu obsahu jodu, a z tohoto důvodu poskytovaly snímky s větším kontrastem. Jednalo se o Uroselectan B a Diodon.²

Nadále se též prováděly pokusy se solemi těžkých kovů, známými již z minulosti, jejichž vrcholem byl v roce 1929 objev Thorotrastu. Thorotrast je koloidní suspenze oxidu thoria, který byl použit až 1950 jako intravaskulární kontrastní látky. Vychytává se v retikuloendoteliálním systému, takže se nachází v játrech, slezině, lymfatických uzlin a kostní dřeni. Thorotrast se již nepoužívá, protože thorium je alfa zářič a má velmi dlouhý poločas rozpadu (400 let). Thorotrast má karcinogenní účinky a může způsobit angiosarcom na slezině a játrech.¹¹

Tato kontrastní látka dávala výborný kontrast a měla dobrou snášenlivost. Používal ji i Moniz k zobrazování mozkových tepen.

Téhož roku byla použita KL zvaná Thorium, u které se však v časovém odstupu prokázaly kancerogenní účinky. V roce 1941 byl objeven Biliselektan pro perorální cholecystografii.

Toto období vývoje kontrastních látek lze tedy závěrem charakterizovat nástupem jodovaných olejů a organických jodových sloučenin včetně přijetí anorganické sloučeniny, Thorotrastu.¹

2.4 Kontrastní látky v poválečném období

Další vývoj kontrastních látek nastal až s konsolidací poválečných poměrů. Narůstající počet nemocných s chorobami žlučových cest a žlučníku byl alarmujícím podnětem pro nalezení nové kontrastní látky pro perorální cholecystografii.¹ Poprvé byly žlučové cesty zobrazeny Priewem jako součást vyšetření močových cest. Priew našel po intravenózní aplikaci KL, určené pro zobrazení močových cest, zároveň exkreci biliárním systémem. Použitou KL tvořily dvě molekuly acetризоátu spojené alifatickým řetězcem. Dosud se však nepodařilo vyvinout KL pro zobrazení pouze žlučových cest.⁵

Vývoj kontrastní látky určené specificky pro cholecystografii zahájil Wallingford v roce 1950. K syntéze použil nejprve aminohipuronovou kyselinu, o které věděl, že je v těle velmi dobře tolerována. K aromatickému jádru této karboxylové kyseliny připojil jeden atom jodu. Krátce poté se mu podařilo syntetizovat sloučeninu s benzenovým jádrem a třemi atomy jodu. Výsledkem syntézy byla acetризоová kyselina s benzenovým jádrem a třemi atomy jodu, tvořící základ dnešních jodových kontrastních látek. První tříjodová KL pro perorální cholecystografii byla nazvána Telepaque. Jodové pyridinové deriváty vystřídaly benzenové KL se třemi atomy jodu.⁶

V roce 1953 Langecker, Hawtr a Jungman vyvinuli první hepatobiliární kontrastní látku Biligrafín. Do rutinní praxe ji ještě v tomtéž roce uvedl Frombold. V Praze ji v 60. letech užíval Šnobl k urobiliárnímu zobrazování u kojenců a dětí.

Přechod z dijodových pyridinů na iontové kontrastní látky představuje pokrok v tom smyslu, že při aplikaci iontové KL dochází k lepší toleranci organismem ve srovnání s předchozími kontrasty.^{1,4,6}

2.5 Vývoj kontrastních látek od 70. let po současnost

Vývoj jodových KL používaných v současné moderní radiodiagnostické praxi lze spatřovat od 70. let 20. století, přestože základ dnešních jodových kontrastních látek vytvořil již po roce 1950 Wallingford.

První použití síranu barnatého, který až do současnosti zůstal nejčastěji používanou baryovou KL gastrointestinální rentgenologie, je zaznamenáno v roce 1909. Do radiodiagnostické praxe jej zavedl P. Kraus.^{1,11}

Snahu o využití negativních KL v praxi projevili někteří badatelé velmi záhy, kolem roku 1900.

Současné KL lze rozdělit podle různých kritérií – podle skupenství (pevné, plynné, nejčastěji kapalné), farmakokinetiky, způsobu vylučování z organismu a v neposlední řadě podle zobrazovací modalit.

Bazálním rozdělením zůstává původní a dodnes nejpoužívanější dělení kontrastních látek při vyšetření rentgenovým zářením na pozitivní a negativní KL (viz příl. 2). Koresponduje se změnami kontrastu výsledného zobrazení a nejlépe charakterizuje základní vlastnost kontrastních substancí, tzn. míru absorpce RTG záření. Použitím kontrastní látky měníme denzitu (optickou hustotu) tkáně. Kontrastotvornými prvky jsou jod nebo baryum, podle nichž se pozitivní KL dále dělí na jodové a baryové. Pozitivní KL mají schopnost vyšší absorpce RTG záření, zvyšují denzitu tkání, orgánů či cév proti svému okolí a na rozdíl od nativního vyšetření poskytují vyšší kontrast. Roztoky pozitivních KL (baryových a jodových) jsou tedy hyperdenzní.^{1,7}

Negativní KL absorbují méně ionizujícího záření než okolní tkáň, výsledkem jejich působení je snížení kontrastu zobrazení. Mezi negativní KL se řadí plyny (vzduch, oxid uhličitý), které jsou z pohledu denzity hypodenzní, a dále izodenzní kapaliny - voda, koloidní roztoky makromolekulárních látek a vodné roztoky cukerných alkoholů.⁴

Pozitivní i negativní kontrastní látky mají největší uplatnění v konvenční radiologii, jodové pozitivní KL při vyšetření výpočetní tomografií a angiografickém vyšetření.

Neustálý vývoj na poli KL stále pokračuje, neboť snahou a cílem je vytvořit ideální kontrastní látku budoucnosti, která by eliminovala jakoukoli nežádoucí reakci z hlediska působení cizorodé látky v organismu.⁶

2.6 Pozitivní baryové kontrastní látky

Základní složkou baryových KL zůstává síran barnatý, BaSO_4 . Vzhledem k poměrně vysokému atomovému číslu ($Z = 56$) barya pohlcují barnaté sloučeniny RTG záření silněji než sloučeniny s lehčím jádrem.

Síran barnatý musí splňovat požadavek absolutní chemické čistoty, nesmí obsahovat příměs chloridu banatého, který se může díky rozpustnosti ve vodě vstřebat ze střeva do krevního oběhu a smrtelně tak intoxikovat lidský organismus. Přestože baryum patří mezi těžké kovy a jeho ve vodě rozpustné sloučeniny jsou prudce jedovaté, extrémně

nízká rozpustnost síranu barnatého znemožňuje, aby pacient vstřebal škodlivá množství kovu. Síran barnatý je také, na rozdíl od Thorotrastu, snadno odstraňován z těla.^{1,4}

Nejčastější indikací pro využití síranu barnatého je skiaskopické vyšetření trávicí trubice. Síran barnatý aplikujeme ve formě suspenze jemných částic rozpuštěných ve vodném roztoku různé konzistence.

Podává se enterálně, dle oblasti zájmu perorálně nebo perrektálně. Radiologovi umožní rozlišit jednotlivé úseky gastrointestinální soustavy sledováním postupu kontrastní látky a zároveň diagnostikovat dynamiku trávicí trubice, popř. stagnaci obsahu (viz příl. 13).^{1,7,9}

2.6.1 Vlastnosti baryových kontrastních látek

Pozitivní baryové KL musí mít dostatečnou přilnavost ke sliznici, denzitu, viskozitu a stabilitu.

Přilnavost baryové suspenze ke sliznici trávicí trubice je ovlivněna rozdílnou strukturou a charakterem sliznice jednotlivých úseků trávicí trubice a rozdíly vnitřního prostředí. Optimální přilnavosti ke sliznici lze dosáhnout složením baryové suspenze, popřípadě snížit povrchové napětí na sliznici podáním dimethylpolysiloxanu, čímž se přilnavost zvýší.^{9,10}

Baryová suspenze musí mít i v tenké vrstvě dostatečnou denzitu. Denzita je dána množstvím síranu barnatého na 100 ml nebo na 100 g suspenze a udáváme ji většinou v procentech hmotnosti síranu barnatého k objemu.

Dalším požadavkem na baryovou suspenzi je optimální viskozita, neboli odpor, tření, vznikající na rozhraní sousedních, pohybujících se vrstev kapaliny. Jednotkou viskozity je Cp (centipoise), v SI soustavě Pascalsekunda (Pas). Převodní vztah mezi oběmi jednotkami je $1\text{cP} = 10\text{Pas}$. Viskozitu suspenze lze ovlivnit její teplotou (při vyšší teplotě viskozita klesá), hustotou a velikostí částic suspenze. Vyšší viskozita suspenze má sice lepší přilnavost ke sliznici, ale nevytváří dostatečně tenkou vrstvu. Přípravky pro vyšetření horních oddílů trávicí trubice mají viskozitu podstatně nižší (70 – 140 cP) než přípravky pro vyšetření tlustého střeva (700 – 1000 cP).¹⁰

Důležitou podmínkou kvalitního vyšetření je v neposlední řadě stabilita suspenze kontrastní látky, která nesmí sedimentovat ani vločkovat. Z tohoto důvodu jsou součástí baryových preparátů stabilizátory. Stabilita také závisí na velikosti částic baryového prášku. Menší částice zajišťují vyšší stabilitu suspenze, avšak velmi malé částice nejsou

pro vyšetření vhodné, neboť zvyšují viskozitu. Stabilitu baryové suspenze v neposlední řadě velmi ovlivňuje vlastní příprava kontrastní látky před vyšetřením (teplota vody, způsob míchání suspenze).^{1,8}

2.6.2 Moderní baryové přípravky

Na evropském trhu existuje mnoho výrobců baryových kontrastních látek. Dominantní postavení mají výrobky tří firem. Firma Gubert vyrábějící baryovou KL Mikropaque, Firma E-Z-M s kontrastní látkou E-Z-M a firma Bracco s produkcí Prontobaria.

Baryové kontrastní látky v práškové formě pro vyšetření žaludku dvojitým kontrastem mají označení HD a pro dvojkontrastní vyšetření tlustého střeva COLON. Balení ve speciálních sáčcích nebo kelímcích je určeno pro jedno vyšetření. Přípravky HD je nutné ředit s přesností na mililitry speciální odměrkou dodávanou výrobcem ke každému balení. Před vyšetřením se prášek ředěný vodou dostatečně protřepe a ohřeje na tělesnou teplotu.¹⁰

Mikropaque colon má ve srovnání s Prontobario colon při stejné denzitě vyšší viskozitu. Prontobario se dodává ve speciálním setu určeném pro jedno vyšetření. Micropaque colon se připravuje v umělohmotné láhvi od firmy Gubert, ve které se 800 g kontrastu zředí sedmdesát stupňů teplou vodou v množství asi 1200 ml. Před vyšetřením je nutno připravenou suspenzi zchladit ve vlažné lázni.^{7,8,9}

2.6.3 Postup a kontraindikace při aplikaci baryových kontrastních látek

Absolutní kontraindikací podání kontrastní baryové látky je podezření na perforaci trávicí trubice. Zatékání především do mediastina a peritoneální dutiny může zapříčinit smrtelnou mediastinitidu nebo peritonitidu. V případě podezření na perforaci je nutné použít nízkoosmolární nebo izoosmolární vodnou jodovanou kontrastní látku.

Obezřetně postupujeme například u striktury (zúžení) střev. Zde je na místě podat pouze malé množství KL.^{9,10}

U rozsáhlého zánětu střeva se vyhneme aplikaci baryové suspenze z důvodu možné ruptury střeva, eventuálně obstrukce (vstřebáním vody ze střeva) a použijeme raději

vodnou kontrastní látku. Ke komplikacím patří i snížená motilita střev, kterou je potřeba podpořit zvýšeným příivodem tekutin.

Závažnou komplikací je průnik baryové KL do cévního systému. Žilní intravazace vyžaduje rychlé rozpoznání, pečlivou observaci, antibiotika a tekutiny nitrožilně.^{4,8}

2.7 Pozitivní jodové kontrastní látky – pevné, olejové, vodné, hepatotropní a nefrotropní

Pozitivní jodové KL jsou uměle připravené, dnes již výhradně organické sloučeniny, obsahující ve své molekule jeden či více atomů jodu. Stablní izotop jodu s atomovým číslem 127 patří do skupiny halogenů a vykazuje vysokou absorpci pro RTG záření. Absorpční schopnosti jodované KL tedy determinuje atom jodu, organická část molekuly zajišťuje farmakokinetiku a distribuci látky v organismu. Existují jodované KL rozpustné i nerozpustné v tělních tekutinách, převažující skupinou jsou KL vodné, hydrosolubilní, tzn. ve vodě rozpustné.²

Jodované KL lze v základu rozdělit na pevné a olejové, obě skupiny jsou ve vodě nerozpustné, a dále hydrosolubilní neboli vodné, ve vodě rozpustné. Dalším kritériem rozdělení je způsob vyloučení KL z organismu. Nefrotropní KL se vylučují ledvinami, hepatotropní játry a žlučí. Nefrotropní KL se dále rozdělují na ionické a neionické.^{1,7}

2.7.1 Jodové kontrastní látky ve vodě nerozpustné

Pevná forma (tablety, dražé) ve vodě nerozpustných, hepatotropních KL se používala k zobrazení žlučníku metodou perorální cholecystografie. Princip metody spočíval v perorální aplikaci šesti tablet KL večer před vyšetřením. KL se vstřebala z tenkého střeva, prošla játry a ve žlučníku se koncentrovala. Zástupcem byl český preparát Jopagnost, jehož chemickou podstatu tvořila kyselina jopanová. V současnosti je tato metoda plně nahrazena sonografickým vyšetřením.⁵

Olejové kontrastní látky, rozpustné v tucích (lipofilní), ve vodě nerozpustné, jsou tvořeny rostlinnými oleji na bázi makového oleje. Jedná se o směs jodovaných nenasyčených mastných kyselin. Hlavním zástupcem je Lipiodol či Lipodol Ultra Fluid. Používá se při sialografii, zobrazování slzných kanálek, při fistulografii, lymfografii nebo pro značení embolizačního materiálu v intervenčních endovaskulárních výkonech. Sialografie zobrazuje slinné žlázy, výsledkem fistulografie je zobrazení píštělí neboli

patologického kanálku se zevním ústím a lymfografií se zobrazovaly lymfatické cévy a uzliny. Ve 20. letech se olejové KL aplikovaly také intratekálně při perimyelografii (viz příl. 12).⁵

Olejové kontrastní látky jsou pro jiné aplikace nevhodné vzhledem k tomu, že se nevstřebávají a mohou způsobit reaktivní adhezivní změny. Velkým nebezpečím při jejich aplikaci je průnik KL do cévního systému s následnou plicní embolií a ohrožením života pacienta. V dnešní době jsou nahrazeny ve vodě rozpustnými jodovanými KL.

Mezi látky nerozpustné ve vodě také patří vodná suspenze propyljodonu (Dionosyl), využívaná například v uretrocystografii.¹

2.7.2 Jodové hydrosolubilní – vodné kontrastní látky

Nejpoužívanější skupinou současné radiodiagnostiky jsou KL jodové vodné, neboli hydrosolubilní, ve vodě rozpustné organické sloučeniny. Liší se počtem atomů jodu v molekule a dále strukturou, na kterou je jod navázán.

Struktura jodových KL se vyvíjela od 20. let 20. století a vývoj nových preparátů stále pokračuje. Původní kontrastní látky představovaly deriváty pyridinu (viz příl. 3,4). Monojodovaný derivát pyridinu (Uroselektan) nahradily pyridiny se dvěma atomy jódu (Uroselectan B a Diodon). Současné látky mají tři atomy jódu a jinou chemickou strukturu, což výrazně snižuje jejich toxicitu a rizika vedlejší reakce.²

Chemickým základem je benzenové jádro se 3 atomy jodu. Využívají se zejména pro parenterální aplikace. Lze je však podat i enterálně, neboť vzhledem k vysoké osmolaritě se z trávicí trubice vstřebávají minimálně. Jodové vodné látky se dále dělí podle způsobu vylučování z organismu na hepatotropní a nefrotropní. Hepatotropní KL ve srovnání s nefrotropními představují vyšší riziko nežádoucích reakcí.⁹

2.7.3 Vodné hepatotropní kontrastní látky

Vodné hepatotropní KL se vylučují játry a žlučí.

Kontrastní látku se podávala perorálně v podobě tablet nebo intravenózně. Při perorálním podání se kontrastní látka vstřebává ve střevě, portálním oběhem se dostává do jater, kde je vychytávána díky lipofilní afinitě organické části molekuly k játrům. Z jater je vylučována společně se žlučí do žlučníku, kde se žluč s obsahem KL

zahušťuje. Při rentgenovém vyšetření je pak žluč, plnicí žlučové cesty a žlučník, dobře viditelná a patrná je i v proximální části tenkého střeva. (viz příl. ⁹

Při i.v. aplikaci se větší část kontrastní látky dostává přes hepatobiliární systém do extrahepatálních žlučových cest a menší podíl se vylučuje ledvinami. Proto bývá kromě náplně žlučového systému diferencovatelná i náplň dutého systému ledvin.

V současné době nexistuje v České republice na trhu dostupná hepatotropní kontrastní látka.

Metodou první volby současné diagnostiky žlučových cest a žlučníku se stala ultrasonografie (dále jen USG). Dalšími způsoby vyšetření jsou přímý nástřík žlučovodů – perkutánní transparietální cholangiografie (PTC), nebo endoskopické vyšetření – endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP). ^{3, 8}

2.7.4 Vodné nefrotropní kontrastní látky

Nefrotropní kontrastní látky jsou hydrofilní sloučeniny a vylučují se ledvinami. Ideální nefrotropní KL by měla poskytovat optimální kontrast, nepoškozovat renální funkce, rychle se odbourat a vyloučit ledvinami. Žádná dosud existující KL však do důsledku zatím nespĺňuje všechny výše uvedené požadavky, zejména nelze vyloučit jakoukoli nežádoucí reakci organismu s ohledem na cizorodost exogenních substancí. ¹⁸

Protože ledvinami protéká asi 25% minutového objemu krve, je jejich odbourávání z organismu velice rychlé. Asi během dvou hodin se u normálně fungujících ledvin vyloučí více než 90% podané látky do moči. Přesto jejich častá aplikace vede k zátěži organismu a ledvin.

Koncentrace nefrotropních KL je udávána množstvím jódu v mg / ml, je uvedena v příbalové informaci a na etiketě přípravku. Označení například Iomeron 350 znamená, že 1 ml roztoku obsahuje 350 mg jódu / ml. Čím vyšší je koncentrace, tím se zvyšuje kontrast a zároveň je možné k aplikaci použít menší množství kontrastní látky. ⁹

Podle míry disociace dělíme nefrotropní KL na ionické, disociují na ionty, a neionické elektricky neutrální, na ionty nedisociující.

Novější rozdělení nefrotropních KL je vztaženo k osmolaritě krve, jejíž hodnota je 270 - 300 mOsm/kg vody. Podle toho se rozlišují hyperosmolární, hypoosmolární a isoosmolární kontrastní látky. Obecně se dá říci, že ionické KL odpovídají svojí osmolaritou vysokoosmolárním KL, ve srovnání s krví mají sedmkrát vyšší osmolaritu. Neionické monomery jsou hypoosmolární, přesto ve srovnání s krví mají dvojnásobně

vyšší osmolaritu. Neionické dimery jsou isoosmolární a jejich osmolarita je téměř totožná s osmolaritou krve. K aplikaci se jako nejvhodnější preparáty, zejména z hlediska minimalizace nežádoucí reakce organismu na exogenní substanci, jeví isoosmolární KL. ²

2.7.4.1. Ionické nefrotropní kontrastní látky

Ionické kontrastní látky ve vodném prostředí disociují na anionty a kationty (anion jodu J^- a kationt sodný Na^+ , často nahrazovaný biologicky lépe snášeným megluminátem).

Zdokonalením syntézy na acetizoátu (Urkon Sodium Mallincord) a meglumin diatrizoátu za spolupráce Diderisch (Schering) a chemiků ze Sterling – Winthrop vznikly v minulosti oblíbené preparáty - Urografin a Hypaque.

Syntézou meglumin diatrizoátu s různými postranními řetězci vznikaly další zástupci kontrastních látek, jako je kyselina metrizoová (Isopaque r. 1962), kyselina iothalamová (Conray r. 1962), Iodamid (Uromiro r. 1965), kyselina iothalamová (Telebrix r. 1972), a kyselina igliciová (Raivist) r. 1978. Tyto kontrastní látky jsou v omezené míře používány dodnes. ⁴

Nepříznivou vlastností výše jmenovaných KL z hlediska vlivu na lidský organismus je sedminásobně vyšší osmotický tlak než je fyziologická hodnota osmolarity krve. Z tohoto důvodu se označují jako hyperosmolární KL. Vysoká osmolarita je hlavní příčinou různých klinických reakcí, jako jsou bolest, nesnášenlivost a výskyt toxických reakcí. ⁴

Ionické nefrotropní KL jsou po chemické stránce monomery nebo dimery (viz příl. 5). Ionické monomery obsahují jedno trijodbenzenové jádro s jednou karboxylovou skupinou. Dimery tvoří dvě trijodbenzenová jádra spojená uhlíkovým můstkem. Zástupcem této skupiny je například Telebrix. Ionické kontrastní látky jsou sice levnější, ale organismem méně tolerovány.

2.7.4.2. **Neionické nefrotropní kontrastní látky**

Neionické kontrastní látky ve vodném prostředí nedisociují.

V roce 1968 vyslovil švédský radiolog Torsten Almén předpoklad, že snížení osmolarity kontrastních látek by mohlo snížit, popřípadě odstranit většinu intolernčních projevů lidského organismu.

Této myšlenky se jako první chopila firma Nykomed. V roce 1974 syntetizovala první neionickou kontrastní látku Amipaque (metrizamid), užívanou zejména k myelografii a periferní angiografii. Dnes se prakticky nepoužívá z důvodu vysoké ceny a komplikovaného způsobu přípravy, který obnášel nutnost naředění dodané práškové substance do formy roztoku. ⁶

Pokrok ve vývoji kontrastních látek nastal zavedením další generace kontrastů, tříjodových neiontových substancí, vhodných k okamžitému použití bez složité přípravy ředěním. Zavádí se například iohexol (Omnipaque), iopamidol (Solustrast, Iopamiro), iopromid (Ultravist) a další. Jedná se o kontrastní látky používané v současné radiodiagnostické praxi. ⁶

Základním stavebním kamenem neionických kontrastních látek jsou opět monomery a dimery, ovšem neionické. Neionické monomery jsou tvořeny jedním aromatickým jádrem se třemi atomy jodu. Neionické dimery vznikají spojením dvou aromatických jader bez karboxylové skupiny, která by disociovala. Tato skupina KL je sice dražší, avšak organismem podstatně lépe tolerována. Současnými zástupci jsou preparáty s firemním označením Iomeron, Ultravist, Omnipaque. V konvenční radiologii jsou vhodné pro diagnostiku urogenitálního traktu, jedinečné je jejich využití při vyšetření výpočetní tomografií a dále jsou součástí mnoha angiografických vyšetření (viz příl. 14). ⁴

2.8 **Negativní kontrastní látky**

Do skupiny negativních KL řadíme plyny (vzduch, oxid uhličitý) a tekutiny (voda, methylceluloza, HP -7000).

Podle denzity (optické hustoty) lze vzduch a oxid uhličitý považovat za hypodenzní KL. Voda, koloidní roztoky makromolekulárních látek a vodné roztoky cukerných alkoholů náleží do isodenzních KL. ¹⁰

3 ZPŮSOBY APLIKACE KONTRASTNÍ LÁTKY

Aplikace pozitivní kontrastní látky závisí na druhu prováděného vyšetření. V podstatě lze kontrast aplikovat dvěma základními způsoby, přímo a nepřímo. Přímý způsob aplikace je použitelný při vyšetření dutých orgánů, které naplníme přímo přes jejich přirozené zevní ústí (močový měchýř, trávicí trubice). Kontrastní substanci lze přímo aplikovat rovněž otvory vznikajícími patologicky (píštěle) či otvory uměle vytvořenými vnější intervencí lékaře (injekcí, punkcí). Nepřímé podání pozitivní jodové KL, intravenózní aplikace, se využívá například při vylučovací urografii, kdy se sleduje vylučování kontrastu ledvinami a současně fyziologie vylučování. Rutinně se tento způsob aplikace používá jako součást mnoha CT vyšetření, většinou formou bolu tlakovým injektorem.^{8,9}

Při vyšetření GIT lze KL podat per os nebo per rektum a následně se zobrazuje její postup jednotlivými oddíly trávicí trubice. Další možnou aplikací je centrální žilní katétr a intrathékání aplikace při perimyelografie (punkce do páteřního kanálu).¹¹

3.1 Zásady intravaskulárního aplikace kontrastních látek

Základní zásadou intravaskulární aplikace kontrastní látky je maximální diagnostická výtěžnost vyšetření při zachování minimální zátěže a rizika pro pacienta. Vyšetření využívající k zobrazení RTG záření disponují s jodovými kontrastními preparáty, magnetická rezonance a sonografická vyšetření používají média postavená na jiném základu.

Kontrastní látku nelze podávat na pracovišti, které není vybaveno léčebnými prostředky a přístroji pro zajištění kardiopulmonální resuscitace v případě vzniku nežádoucí reakce. O postupu zajištění základních vitálních funkcí pacienta musí být aplikující lékař (sestra) vyškolen a v dosahu musí být anesteziologicko-resuscitační oddělení.

Dalším nezbytným předpokladem pro intravaskulární aplikaci kontrastu je dokonalá příprava pacienta před vyšetřením, zejména u skupiny rizikových pacientů. Do této skupiny se zahrnují děti do 15 let, věk nad 70 let, pacienti s předchozí alergoidní reakcí na jodovou KL, pacienti často vyšetřovaní kontrasty (angiografie, CT, vylučovací urografie), nestabilní klinický stav - zejména srdeční selhávání, akutní mozková

příhoda, astma bronchiale, polyvalentní alergie, těžká funkční porucha jater a ledvin (hladina sérového kreatininu nad 300 $\mu\text{mol/l}$), diabetes mellitus, mnohočetný myelom, pacienti po transplantaci ledvin a hemodialyzovaní, tyreotoxikóza.¹²

Pacient s tyreotoxikózou musí tři dny před a dva týdny po podání KL užívat tyreostatikum Thiamazol. U mnohočetného myelomu je nutné zajistit dobrou hydrataci pro prevenci precipitace bílkoviny v ledvinách. U hemodialyzovaných pacientů hrozí riziko rozvoje kontrastní nefropatie i v případě, že se ihned po kontrastním vyšetření provede hemodialýza. KL dále nesmí být podána pacientům dva měsíce před léčbou nebo vyšetřením radioaktivními izotopy jodu. V takových případech je vhodné zvážit indikaci USG,MR s ohledem na aplikaci odlišného typu kontrastu bez obsahu jódu, eventuelně použít negativní kontrastní látku např. oxid uhličitý.¹²

Vzhledem k výše uvedeným rizikům spojených s aplikací KL je vysoký důraz kladen na přípravu pacienta před vyšetřením, za níž zodpovídá indikující lékař. Zajistí alergickou anamnézu včetně údajů o podání kontrastní látky v minulosti. V případě podezření na renální insuficienci musí na žádanku k RTG kontrastnímu vyšetření uvést aktuální hodnoty sérového kreatininu z důvodu prevence kontrastní nefropatie.^{12, 18}

Příprava pacienta před kontrastním vyšetřením začíná řádnou perorální nebo intravaskulární hydratací, zvláště u starých, často dehydratovaných osob. Pacient rovněž nesmí přijímat žádnou pevnou potravu 4 hodiny před vyšetřením z důvodu apirace v případě nauzey. Povolen je pouze minimální příjem čisté tekutiny v množství přibližně 100ml/hod. Pokud pacient nemá zajištěn dostatečný cévní přístup pro aplikaci KL a případnou léčbu nežádoucích reakcí, provede se na pracovišti provádějícím vyšetření.¹¹

Jaké druhy kontrastů jsou vhodné pro intravaskulární aplikaci?

Kritériem výběru je stav pacienta a jemu odpovídající zařazení do rizikové skupiny. Vysokoosmolární kontrastní látku, s osmolaritou asi 7x vyšší ve srovnání s krví, je možné aplikovat u nerizikových pacientů s fyziologickou hodnotou renálních funkcí (hladina sérového kreatininu menší než 100 $\mu\text{mol/l}$), bez pozitivní alergické anamnézy. Maximální objem aplikované KL je limitován 300ml při koncentraci roztoku 300mg jodu/ml. V tomto případě premedikace není nutná.¹⁸

U skupiny rizikových pacientů je nutné aplikovat nízkoosmolární (2x vyšší osmolarita) a izoosmolární kontrastní jodovou látku. Premedikace je nezbytnou součástí vyšetření a začíná podáním kortikoidů, minimálně 6 až 12 hodin před aplikací

kontrastu. Dále se podává 40 mg Prednizonu 12 – 18 hodin a 20mg 6 - 9 hodin před aplikací jodované KL. Akutní případy se vyšetřují bez premedikace za přítomnosti anesteziologa.¹²

U zhoršené funkce ledvin (kreatinin 130 až 300 μ mol/l) nesmí objem KL přesáhnout 150 ml. Výpočtem lze zjistit maximální objem KL (při optimální hydrataci) přípustný pro aplikaci.

5ml x váha pacienta (maxim 300 ml)

hladina kreatininu: 88

Po skončení kontrastního vyšetření je u ambulantního pacienta nutná observace (minimálně po dobu 30 minut) a poučení ošetřujícím personálem o nutnosti dostatečné hydratace. Hospitalizovaní jsou předáni do péče příslušného oddělení, kde se v průběhu dalších 24 hodin rovněž pokračuje v řádné hydrataci pacienta.¹²

3.1 Transportní a exkreční mechanismy

Při parenterální aplikaci, intravenózní či intraarteriální, se jodová KL rychle rozpouští v krevní plazmě s minimální vazbou na plazmatické bílkoviny. Krevním oběhem je distribuována v extracelulárním prostoru, pouze minimálně proniká buněčnými membránami do intracelulárního prostoru. Neproniká neporušenou hematoencefalickou membránou.¹²

Odstranění kontrastních látek z těla má být úplné za rychlé. Kontrastní látka má setrvávat v organizmu jen po dobu zcela nezbytně nutnou pro vlastní RTG vyšetření. Exkrečním orgánem jsou pro nefrotropní KL ledviny, pouze asi 2% kontrastu je vyloučeno hepatobiliárním systémem. KL proniká přes glomerulární membránu, glomerulární filtrací se vyloučí asi polovina z podaného množství kontrastu během 1,5 až 2 hodin. Při onemocnění ledvin je snížena glomerulární filtrace a tento poločas vyloučení se prodlužuje. KL může indukovat akutní zhoršení renální funkce, kontrastní nefropatii. U diabetiků kompenzovaných biguanidy vzniká nebezpečí vzniku laktátové acidózy.¹⁸

3.1.1 Kontrastní nefropatie

Vzniká náhle, jako akutní zhoršení renálních funkcí pouze v důsledku podání jodové KL. Renální funkce lze vyšetřit stanovením hladiny kreatininu. Po aplikaci kontrastu se zvýší hladina sérového kreatininu o více než 25 % oproti fyziologické normě, neboli o 44 $\mu\text{mol/l}$ během 48 až 72 hodin. Zvýšení koncentrace může pokračovat 3 až 5 dní po aplikaci kontrastu. Jedinci s normální hladinou kreatininu jsou ohroženi minimálně (incidence 0 – 10 %). U pacientů rizikové skupiny se incidence zvyšuje až na 20 %.¹⁸

3.1.2 Laktátová acidóza

Diabetes mellitus je vzhledem k preparátům, které diabetik užívá pro kompenzaci svého onemocnění, vysoce rizikové onemocnění pro aplikaci KL. Antidiabetika, biguanidy, obsahují Metformin, který se v těle nemetabolizuje, ale vylučuje se podobně jako jodové KL glomerulární filtrací.¹²

Při poklesu renální funkce se aplikovaná KL hromadí společně s Metforminem v těle. Metformin stimuluje účinek inzulínu, tím dochází k využití glukózy v těle, zvýšení hladiny kyseliny mléčné, čímž se sníží pH a vzniká laktátová acidóza. Klinickými symptomy jsou bolest břicha, nauzea, nechutenství, svalové křeče, průjem, ztráta vědomí a může končit fatálně.¹⁸

Příprava diabetiků na kontrastní vyšetření tedy spočívá ve vysazení biguanidů 2 dny před i po aplikaci KL a dále ve stanovení hladiny sérového kreatininu. Indikaci ke kontrastnímu vyšetření je u diabetiků nutné pečlivě zvážit a v každém případě podat nízkoosmolární neiontové dimery.⁴

4 FYZIKÁLNĚ CHEMICKÉ VLASTNOSTI A POŽADAVKY NA KONTRASTNÍ LÁTKY

Míra intolerance spojená s vedlejší reakcí organismu na aplikaci exogenní substance je z velké části ovlivněna osmolaritou, chemotoxicitou a ionizací kontrastních látek.

Ideální kontrastní látka nesmí při svém transportu, depozici a exkreci vyvolávat vedlejší reakce místní nebo celkové, časné ani pozdní. Pro splnění tohoto ideálu by se osmolarita KL musela shodovat s osmolaritou krve (přibližně 300 mOsm/kg vody), KL by byla izotonická s tělními tekutinami, bez vlivu na jejich složení. V jakékoli koncentraci by KL neměla být toxická a nedisociovat ve vodném prostředí na ionty. Její konzistence, rozpustnost a chemická skladba by měly odpovídat podmínkám prostředí a specifickému složení vyšetřovaného i exkrečního orgánu. Ovlivňovat by neměla ani činnost jakéhokoliv orgánu, vyšetřovaného, vzdáleného nebo látku vylučujícího. Ideální kontrastní látky by měly zachovávat konstantnost složení a svoji stabilitu neměnit působením zevních vlivů jako je teplo, světlo, RTG záření ani vlivem prostředí lidského těla.^{9, 10}

Jodové KL jsou tvořeny benzenovým jádrem, na které jsou vázány tři atomy jodu a postranní řetězce. Obecně se dá říci, že platí toto pravidlo. Čím vyšší je poměr jodu vůči částicím postranního řetězce, tím je nižší osmolarita, chemotoxicita i osmototoxicita.

Nižší osmolarita znamená nižší osmototoxicitu a výsledkem je, že KL nepronikají v důsledku koncentračního spádu přes buněčné membrány z extracelulárního prostoru do intracelulárního.

Nižší chemotoxicita představuje nižší vazbu KL na plazmatické bílkoviny. Chemotoxicita je ovlivněna složením postranního řetězce vázaného na benzenovém jádru.

Disociace molekul KL na ionty u neionických preparátů nepříznivě ovlivňují základní biochemické reakce v těle.

Ideálu kontrastních látek se ze současných preparátů nejvíce přibližují neionické izoosmolární dimery se šesti atomy jodu (Isovist); neionické monomery (Omnipaque) se 3 atomy jodu jsou hypoosmolární a ionické dimery (Hexabrix) i monomery (Telebrix) se řadí k hyperosmolárním kontrastům.^{2, 9}

V neposlední řadě i teplota KL při i.v. aplikaci může významně zvýšit počet vedlejších reakcí. Proto KL před aplikací zahříváme na teplotu těla (37 °C).¹⁰

4.1 Péče o kontrastní látky a jejich uskladnění

Jodové kontrastní látky se uskladňují ve tmě. Světlo, zejména jeho ultrafialová složka s vlnovou délkou delší než 450 nm, by způsobila pokles pH a uvolňování anorganického jodu. Důležité je uchování při pokojové teplotě v rozmezí 15 – 25°C a bez přístupu ionizujícího záření. Před aplikací musí být roztok čirý, bez přítomnosti krystalků, které se tvoří vlivem nižší teploty při uskladnění. Krystalky se rozpustí ohřátím lahvičky s kontrastní látkou ve vodní lázni při teplotě 80°C.

Baryové kontrastní látky ve velkých baleních sedimentují. Kanystry se suspenzí se proto ukládají na své největší ploše a jejich polohu je vhodné za několik dní změnit. Před odlitím části suspenze je třeba kanystr řádně protřepat a zkontrolovat, zda kontrastní látka nezůstala usazená na dně. Opominutí tohoto postupu je nejčastější příčinou nižší kvality zobrazení RTG vyšetření.¹⁰

5 HISTORIE A VÝVOJ KONTRASTNÍCH LÁTEK PRO MAGNETICKOU REZONANCI

Vyšetření magnetickou rezonancí se stalo součástí rutinní klinické praxe na počátku osmdesátých let minulého století.

Magnetická rezonance (dále MR) na rozdíl od počítačové tomografie (dále CT) nevyužívá k zobrazení rentgenové záření a ve srovnání s CT vyšetřením poskytuje ve většině indikací lepší tkáňový kontrast. Přístroje MR jsou oproti RTG přístrojům založeny na jiných fyzikálních principech, kterým musí z hlediska zobrazení odpovídat rovněž vlastnosti kontrastních látek.¹⁵

První kontrastní látka pro magnetickou rezonanci, Gadolinium DTPA (Magnevist fy. Schering) byla uvedena na trh již v roce 1988 a následoval rychlý vývoj dalších preparátů.

5.1 Mechanismus účinku kontrastních látek

Kontrastní MR vyšetření využívá základní vlastnosti biologických tkání, obsahujících molekuly vody, kterou je paramagnetismus. Kontrastní látka při vyšetření MR není ve srovnání s kontrastním RTG vyšetřením zobrazována, ale mění vlastnosti vyšetřovaných tkání ve smyslu zkrácení relaxačního času.

Používané paramagnetické kontrastní látky, založené na gadoliniovém iontu, nebo superparamagnetické ionty kovů zkracují T1 a T2 relaxační časy, čímž dochází ke zvýšení rychlosti relaxace protonů. Změnou magnetických poměrů tkáně ve smyslu, zkrácení relaxačního času T1 se tkáň, do které kontrastní látka proniká, mění v hyperintenzivní (bílá). Díky zvýšení intenzity signálu lze lépe hodnotit prokrvení a charakteristiku lézí.¹⁷

Účinek kontrastní látky na zkrácení relaxačních časů závisí na koncentraci v daném prostředí a na vlastním relaxačním čase tkáně. Schopnost kontrastní látky zvýšit rychlost relaxace se nazývá relaxance.²¹

Signální intenzita tkání zobrazovaných magnetickou rezonancí, tedy T1, T2 relaxace a protonová denzita, je ovlivněna fyzikálními vlastnostmi tkání, intenzitou magnetického pole a typem zobrazovací sekvence. Detekční schopnost MR

pro patologickou tkáň je však do značné míry limitována vzájemným překrýváním relaxačních časů patologických tkání. Tento nedostatek lze částečně eliminovat aplikací paramagnetické kontrastní látky (viz příl. 15).¹⁷

5.1.1 Paramagnetismus

Paramagnetismus je forma magnetismu, která se objevuje jen v přítomnosti vnějšího magnetického pole. Paramagnetismus vykazují pouze atomy s nepárovými volnými elektrony.

Atom nebo molekula paramagnetické látky má i za nepřítomnosti vnějšího pole trvalý magnetický moment díky přítomnosti nepárových elektronů. V paramagnetech na sebe dipóly nepůsobí a při nepřítomnosti vnějšího pole jsou náhodně orientované. Proto je celkový magnetický moment nulový. Pokud takové atomy vystavíme působení vnějšího magnetického pole, dipóly se natočí ve směru vnějšího pole a vykáží výrazný magnetický moment orientovaný ve směru působení vnějšího pole. Velikost magnetického momentu bude záviset na velikosti vloženého magnetického pole.

Mezi nejvýznamnější paramagnetické látky patří sloučeniny kovů manganu²⁺, železa³⁺, z lanthanoidů gadolinium, dysprosium.^{17,21}

5.1.2 Superparamagnetismus

Superparamagnetismus je forma magnetismu, ke které dochází v malých feromagnetických nanočásticích. Bez vložení vnějšího magnetického pole by měření magnetizace nanočástic trvalo déle než je jejich relaxační doba a magnetizace by se jevila jako nulová. Vložené vnější magnetické pole kovové nanočástice zahřeje (tzv. Néelova teplota) a změní tak směr jejich magnetizace, nanočástice se dostávají do superparamagnetického stavu. Pokud je čas relaxace nanočástic kratší než doba měření magnetizace, chovají se magnetické dipóly stejně jako v paramagnetické látce. Magnetická citlivost feromagnetických nanočástic v superparamagnetickém stavu je však ve srovnání s paramagnetickými látkami mnohem větší. Zesilují tak mnohem více vnější magnetické pole, proto název superparamagnetické, a vykazují magnetizační křivku s rychlým nelineárním vzestupem magnetizace. U superparamagnetických stejně jako u paramagnetických látek nepřetrvává magnetizace po odebrání vnějšího magnetického pole.¹⁷

5.1.3 Diamagnetismus

Většinu biologických tkání, 99% lidského těla, tvoří uhlík, kyslík a vodík (voda), které mají spárované elektrony. Proto nevykazují žádný spinový, angulární, ani magnetický moment, výsledný magnetický moment je nulový. Pokud se diamagnetická látka ocitne ve vnějším magnetickém poli, vzniknou magnetické dipóly, jejichž magnetické pole působí proti vnějšímu magnetickému poli. V látce tak dochází k mírnému zeslabení vnějšího magnetického pole.¹⁷

6 ROZDĚLENÍ KONTRASTNÍCH LÁTEK PRO MAGNETICKOU REZONANCI

Kontrastní látky pro magnetickou rezonanci lze rozčlenit podle mnoha kritérií. Podle způsobu aplikace existují čtyři skupiny KL; intravenózní, perorální, intraartikulární a intersticiální kontrasty.

Jiná klasifikace rozděluje paramagnetické kontrastní látky podle místa jejich distribuce na extracelulární orgánově nespecifické a na intracelulární orgánově specifické.^{16, 17}

Pro i.v. aplikaci jsou určeny extracelulární orgánově nespecifické látky (cheláty gadolinia) a intracelulární orgánově specifické KL. Mezi intracelulární, orgánově specifické KL, dále patří hepatobiliární preparáty a kontrasty zobrazující retikuloendoteliární soustavu (RES).

Perorálně se pro zobrazení gastrointestinálního traktu podává voda a ředěné paramagnetické i superparamagnetické látky. Použití orálních KL v MR břicha (obdoba CT vyšetření) je určeno k diferenciaci intraabdominálních expanzí od střevních kliček a posouzení tloušťky střevní stěny. Pozitivní KL zkracují T1 relaxační časy (Gd-cheláty Magnevist, Omniscan, Prohance), negativní orální KL redukují T2 relaxační časy a řadí se k nim kromě plynu ve střevních kličkách zejména superparamagnetické částice (Resovist).^{16, 21}

Intraartikulárně a intersticiálně se aplikují orgánově nespecifické látky; intersticiální aplikace se využívá pro MR lymfografii.

6.1 Paramagnetické extracelulární kontrastní látky

Paramagnetické vlastnosti vykazují atomy s nepárovými elektrony, Gd (7 nepárových elektronů), Mn²⁺, Fe³⁺, zkracují především T1, ale ve větších koncentracích i T2.

Nejpoužívanější skupinu klasických kontrastních látek v MR zobrazování tvoří látky s paramagnetickými vlastnostmi, cheláty gadolinia.²¹

Gadolinium (dále jen Gd) řadíme mezi nejsilnější paramagnetické látky vzhledem k přítomnosti sedmi nepárových elektronů v jeho atomech a pro svůj silný paramagnetický efekt bylo vybráno jako kov pro všechny extracelulární kontrastní látky. Čisté, volné gadolinium je pro lidský organismus vysoce toxické, proto je vázáno

na ligandy, vytvářející hydrofilní, ve vodě rozpustné, chelátové komplexy gadolinia. Stabilita těchto komplexů je vysoká a zabezpečuje jejich netoxičnost. Osmolalita 590 - 1980 mosmol/l H₂O je výrazně nižší než u neionických jodových KL.

Paramagnetické kontrastní látky zkracují T1 relaxační čas a ve větší koncentraci i čas T2. Krátké T1 se projeví zjasněním v obraze, krátké T2 ztmavnutím.^{17, 21}

Tab. 1: Přehled extracelulárních KL

KL	Struktura	Výrobce	
Magnevist	Gd-DTPA	Schering	od r. 1988
Dotarem	Gd-DOTA	Guerbet	
Omniscan	Gd-DTPA-BMA	Nycomed	
Pro Hance	Gd-DO3A-butriol	Bracco	
Gadovist	Gadobutrol	Schering	1 molární
MultiHance	Gd-bopta	Bracco	96% extracelulární, 4% hepatobiliární

6.1.1 Farmakokinetika extracelulárních kontrastních látek

Gadolinium způsobuje paramagnetický efekt těchto komplexů a ligandy určují farmakokinetické chování. Obecně se i.v. aplikuje 0.2 ml/kg váhy, vyšší objem kontrastu pouze při 3D MR AG a perfúzním vyšetření.¹⁶

Farmakokinetika je optimální, neboť gadoliniové cheláty díky své vysoké hydrofilii a nízké molekulární hmotnosti difundují rychle po i.v.aplikaci a krátké intravaskulární fázi do intersticiálního, extracelulárního prostoru. Vazba na plazmatické proteiny je zanedbatelná a z tohoto důvodu rovněž chemotoxicita nízká. In vivo se chelátové komplexy sice váží na plazmatické bílkoviny, ale reverzibilně, nebo dochází k syntéze polymerních makromolekul s gadolinem za vzniku větších molekul. Vzniklé makromolekuly nemohou difundovat do intersticiálního prostoru a tím se výrazně prodlužuje intravaskulární poločas. Tohoto poznatku se s výhodou využívá v MR angiografických vyšetřeních. Další výhodou je, že nepřestupuje hematoencefalickou bariéru. V době těhotenství nelze podat, neboť

prostupuje placentou, plod jej vyloučí ledvinami, do amniové tekutiny a tu následně polyká.

Cíleně se nevychyťávají v žádném typu buněk. Nezmetabolizované gadoliniové komplexy jsou vylučovány z těla ledvinami. Renální exkrece trvá přibližně 90 minut a k úplnému vyloučení sloučenin z těla dojde maximálně za 24 hodin. Pacienti se sníženou renální funkcí mají prodloužené časy exkrece.^{16,17}

Ve srovnání s neionickými jodovými KL, které se používají například při CT vyšetření, mají výrazně nižší osmolaritu, 590 – 1980 mosmol / litr vody. Nízká osmolarita používaných kontrastních látek nemá téměř žádný negativní vliv na organismus.¹⁶

Extracelulární kontrastní látky se dále dělí na látky s nízkou a vysokou molekulární hmotností.

6.1.2 Nízkomolekulární kontrastní látky

Nízkomolekulární kontrastní látky jsou tvořeny převážně cheláty gadolinia. Prototypem nízkomolekulárních KL je Gd^{3+} DTPA (diethyltriaminopentaacetyllová kyselina), Magnevist, vyráběný v Německu firmou Bayer Schering Pharma. DTPA má funkci nosiče, na který je fixováno gadolinium pevnou chelátovou vazbou.^{16, 17} Poprvé byla tato KL uvedena na trh v roce 1988.

Dalšími zástupci kontrastních látek podobných Magnevistu jsou DOTAREM (gadoterát) firmy Guerbet; PROHANCE (gadoteridol) a MULTIHANCE (gadobenátdimeglumin, sůl kyseliny gadobenátové) vyráběné firmou Bracco; OMNISCAN (gadodiamid) od GE Healthcare a OptiMARK (gadoversetamid) od firmy Mallinckrodt (viz příl. 6, 7, 8).

Jmenované preparáty se aplikují i.v. většinou v dávce 0,1 – 0,3 mmol/kg váhy (0,2 – 0,6 ml/kg). Nižší dávka (0,05 mmol/kg) se používá při dynamické postkontrastní studii pro průkaz přítomnosti mikroadenomů hypofýzy. Vyšší dávku (až 0,5 mmol/kg) je nutno aplikovat při MR angiografii (dále MR AG), některých ložiskových onemocněních mozku, míchy a při perfúzních studiích mozku.¹⁶

Všechny výše uvedené látky mají podobné farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, indikace i nežádoucí účinky. Díky své rozpustnosti zůstávají v cévním řečišti jen krátkodobě a rychle se šíří do extracelulární tekutiny. Na bílkoviny krevní plazmy se

prakticky nevážou. Vyloučení z těla se děje téměř výhradně ledvinami s poločasem asi 90 minut, kompletní exkrece hodin při normální funkci ledvin je nejdéle do 24 hodin.¹⁶

Nízkomolekulární KL mají široké uplatnění a jejich použití závisí na předpokládané diagnóze a klinické otázce. Typické je jejich použití například při zobrazování nádorů v jakékoli lokalizaci (pronikají poškozenou hematoencefalickou bariérou), při dynamických studiích, perfúzích a MR AG. Jsou považovány za nejbezpečnější typ kontrastní látky vůbec.^{16, 21}

6.1.2.1. Magnevist

Magnevist je paramagnetická KL, základ tvoří dimeglumin gadopentetát, tedy sůl gadopentetové kyseliny, DTPA. Pomocnými látkami jsou meglumin, kyselina pentetová a voda pro injekci.

DTPA s gadoliniovým iontem Gd^{3+} je vysoce paramagnetická látka, která způsobuje zkrácení relaxačního času i v nízkých koncentracích, tudíž paramagnetická účinnost, relativita (4,95 l/mmol/sec) závisí na síle magnetického pole minimálně. Pevné komplexy DTPA s paramagnetickým gadoliniovým iontem vykazují vysokou stabilitu in vivo a in vitro.²¹

Gadoliniový iont indukuje při použití vhodné skenovací sekvence zkrácení relaxačního času excitovaných atomových jader. To vede k zesílení signálu a zároveň k zesílení kontrastu při zobrazení některých tkání.

Po i.v. aplikaci se sloučenina rychle rozptýluje v extracelulárním prostoru. Dimeglumin gadopentetát je eliminován v nezměněné formě ledvinami glomerulární filtrací i v případě snížených ledvinných funkcí. Podíl vylučovaný extrarenálně je extrémě malý.¹⁶

Přípravek je indikován pro diagnostiku kraniálních a spinálních nádorů (meningeom, neurinom, gliom) a metastáz. Vhodný je i pro průkaz malých nádorů, recidiv, pro diagnostiku hemangioblastomů, ependymomů a mikroadenomů hypofýzy. V oblasti míchy k odlišení intra- a extramedulárních nádorů. Poskytuje dále diagnostické informace pro potvrzení zánětů a vaskulárních lézí, opakovanému výhřezu meziobratlové ploténky a semikvantitativnímu hodnocení renální funkce.

Magnevist je kontraindikován při přecitlivělosti na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku. Další kontraindikací je závažné onemocnění ledvin.¹⁶

Magnevist neaktivuje komplement a má tedy velmi nízký potenciál vyvolat anafylaktoidní reakci. Nežádoucí účinky jsou přechodné povahy, většinou se jedná o nauzeu, zvracení, bolesti hlavy a celkový pocit tepla. ¹⁶

6.1.2.2. Vasovist

Základní substancí Vasovistu je gadofosveset trinatricum, pomocné látky zastupuje Fosveset, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci. Představuje přípravek stabilního gadoliniového chelátu kyseliny diethylen triaminpentaocové (GdDTPA), substituovaný skupinou difenylcyklohexylfosfátovou (trisodná sůl Gadofosvesetu). ²¹

Gadofosveset se reverzibilně váže na albuminy lidského těla; vazba na proteiny ve srovnání s cheláty gadolinia zvyšuje T1 relaxivitu Gadofosvesetu až desetinásobně. Díky vazbě na plazmatický protein a zvýšené relativitě se výrazně rozšiřuje okno vaskulárního zobrazování, neboť se výrazně prodlužuje doba kumulace preparátu uvnitř vaskulárního prostoru. Skeny s vysokým rozlišením vaskulárních struktur získáváme až do jedné hodiny po podání léčivého přípravku. Gadofosveset je vylučován především ledvinami, hepatobiliární exkrece má pouze nízký. ¹⁶

Indikován je pro zobrazení zvýšení kontrastu cév břišní krajiny nebo končetin při MR AG.

6.1.2.3. Omniscan

Omniscan je univerzální, neionická, nízkoosmolární kontrastní látka s nízkou viskozitou. Základní substancí je gadodiamid. Pomocné látky tvoří hydrát soli sodné kaldiamid, hydroxid sodný nebo kyselina chlorovodíková určená k úpravě pH a voda pro injekci. ²¹

Gadodiamid je rychle distribuován do extracelulární tekutiny a objem distribuce odpovídá objemu extracelulární tekutiny. Průměrný distribuční poločas je zhruba čtyři minuty, zatím co eliminační poločas činí asi 70 minut. Vylučován je především glomerulární filtrací ledvin.

Tento přípravek je vhodný k aplikaci rychlého bolu KL. Indikován může být k vyšetření celého těla, včetně hlavy a páteře. Kontraindikací je přecitlivělost na Omniscan nebo jeho složky. ¹⁶

6.1.3 Vysokomolekulární kontrastní látky

Vysokomolekulární kontrastní látky jsou nejčastěji tvořeny paramagnetickými sloučeninami gadolinia.

Preparátem této skupiny je Gadovist. Základ tvoří gadobutrol, neutrální komplex tvořený gadolinem a makrocyclickým ligandem butrolu. Pomocnými látkami jsou sodné soli kalkobutrolu, tormetamolu, roztok kyseliny chlorovodíkové a vody pro injekci. Makrocyclické ligandy tvoří pevný komplex s paramagnetickým gadoliniovým iontem, který má velmi vysokou stabilitu in vitro i in vivo.¹⁷

Ve srovnání s nízkomolekulárními extracelulárními paramagnetickými gadoliniovými komplexy má Gadovist dvojnásobnou koncentraci. Vyšší koncentrace, 1 mmol (nízkomolekulární KL 0,5 mmol), umožňuje aplikovat poloviční množství kontrastu při stejné dávce a využívá se při vyšetření, kdy je nutné zobrazit první průtok KL vyšetřovanou oblastí např. při vyšetření perfúze nebo při 3D kontrastní MR AG.¹⁶

Kontrastu je dosahováno gadobutrolem, který již při nízké koncentraci výrazně zkrátí relaxační časy. Při T₂ vážené sekvenci indukuje fluktuační magnetického pole gadolinia s velkým magnetickým momentem a snižuje tak signál z tkání s těmito frekvencemi. Při pH 7 a 40 °C má gadobutrol pouze malou závislost na síle magnetického pole.

Po nitrožilní aplikaci je Gadobutrol velmi rychle distribuován do extracelulárního prostoru. Je vylučován v nezměněné formě ledvinami glomerulární filtrací. Podíl extrarenální exkrece je zanedbatelný. Gadovist byl vyvinut speciálně pro bolusové užití dynamických studií, perfúze a MR angiografie. Je indikován k diagnostice cerebrálního iktu, detekci fokální cerebrální ischemie a perfúzi tumorů.

Výhodou je dobrá tolerance u chronických renálních insuficiencí

Přípravek je kontraindikován při známé přecitlivělosti na účinnou látku nebo na ostatní složky přípravku.¹⁶

6.1.4 Nefrogenní systémová fibróza

Kontrastní látky na bázi gadolinia, zvláště některé cheláty gadolinia, mohou u pacientů s těžkým onemocněním ledvin způsobit toxickou reakci, známou jako nefrogenní systémová fibróza (NSF). Poprvé byla popsána v roce 1997 u pacientů s renální insuficiencí. NSF je potenciálně závažné onemocnění, bývá invalidizující

a může být i letální. Je klasifikováno jako systémové, postihuje různé orgány – kůži, ledviny, srdce, játra a plíce.

Nízká stabilita některých chelátů, která způsobí uvolnění toxického gadolinia, je pravděpodobně příčinou vzniku tohoto onemocnění. Základní predispozicí ke vzniku tohoto onemocnění je porucha funkce ledvin, kdy eliminace kontrastní látky je prodloužena z řádově 1–2 hodin i na desítky hodin. Uvolněné gadolinium je pak v chelátu tzv. transmetalací nahrazeno jiným kovem.

Druhým mechanismem vzniku nefrogenní systémové fibrózy může být přítomnost nadbytečného chelátu v nestabilních kontrastních látkách, který vychytává kovy tělu vlastní, např. Zn^{2+} , Cu^{2+} . U pacientů se sníženou glomerulární filtrací, kdy hodnota kreatininu je $200\mu\text{mol/l}$) jsou kvůli riziku rozvoje NSF v současné době kontraindikovány kontrastní látky gadodiamid (Omniscan) a gadopentát (Magnevist).¹⁶

V listopadu 2009 vydala Světová zdravotnická organizace (World Health Organization) omezení pro používání některých gadoliniových KL. Uvádí, že „vysoce rizikové kontrastní látky s obsahem gadolinia (Optimark, Omniscan, Magnevist, MagneGita a Gado-ratiopharm MRT) jsou kontraindikovány u pacientů se závažným onemocněním ledvin, dále u pacientů před plánovanou nebo v nedávné době prodělanou transplantací jater a u novorozenců do čtyř týdnů věku.“¹⁶

6.2 Intracelulární, tkáňově specifické kontrastní látky

Jedná se o skupinu KL, která na rozdíl od extracelulárních KL, je specificky vychytávána hepatocyty jaterního parenchymu, paramagnetické hepatobiliární KL, a dále v retikuloendoteliálním systému, superparamagnetické retikuloendoteliární KL. Využívají se zejména pro kontrastní MR zobrazení jater.

6.2.1 Hepatobiliární kontrastní látky

Hepatobiliární KL zvyšují signální intenzitu jaterního parenchymu, neboť jsou po i.v. aplikaci z velké části vychytávány v jaterních buňkách (hepatocytech).

Zástupcem této skupiny jsou MULTIHANCE (gadopentát diglumin), který je zároveň řazen i do skupiny nízkomolekulárních extracelulárních látek, a dále PRIMOVIST (GD – EOB – DTPA). Extracelulární paramagnetické KL (MultiHance) zkracují zejména T1 relaxační čas a používají se zejména pro posouzení perfúze jater

a intersticia, obdobně jako na CT. Hepatobiliární paramagnetické kontrasty zkracují T1 relaxační čas tkáně, obsahují buď chelát gadolinia nebo Mn^{2+} a umožňují dynamické i odložené zobrazení.²¹

6.2.1.1. Multihance

Multihance se po i.v. aplikaci distribuuje nejen do extracelulárního prostoru, ale je také selektivně vychytáván hepatocyty. Vylučuje se tedy ledvinami a minimálně hepatobiliární exkrecí. Ke kompletní exkreci dochází do 72 hodin od aplikace.

Má dynamickou zobrazovací kapacitu pro detekci a charakteristiku jaterních lézí.

Pro dynamické zobrazení se Multihance aplikuje formou rychlého bolu v dávce 0,5 mmol/kg. Bolus zvyšuje rozlišení mezi solidní a nesolidní tkání a charakteristiku léze. Arteriální a venózní fáze se zobrazí během několika vteřin po aplikaci kontrastní látky. Pro samotné zobrazení jater je však ideálním časem 60 – 120 minut od aplikace kontrastu vzhledem k nízkému vychytávání KL játry. Multihance tedy umožňuje vyšetřit játra v tzv. odložené, jaterně specifické fázi, která do 2 hodin po podání kontrastní látky dává maximální kontrast jaterních lézí.²¹

Vysoká relativita dovoluje vysokou signální intenzitu v T1 vážených obrazech již od dávky 0,05 mmol/kg.

6.2.1.2. Primovist

Kontrastním základem preparátu je sůl kyseliny gadoxetátové, dinatrium gadoxetát, pomocnými látkami, trinatrium kaloxelát, Trometamol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci. Vyživá se v současnosti pro MR vyšetření jater. Netypické nálezy na játrech lze díky Primovistu lépe rozlišit a upřesnit tak hodnocení nálezu (viz příl. 16). Preparát je kontraindikován u přecitlivělosti na Dinatrium gadoxetas nebo na kteroukoliv jeho další složku.¹⁶

6.2.2 Retikuloendoteliální superparamagnetické kontrastní látky

Superparamagnetismus vykazují malé částice oxidů železa (SPIO = Small Particles of Iron Oxide, částice 20-400 nm; USPIO = UltraSmall Particles of Iron Oxide). Zkracují především T2, menší částice i T1.

6.2.2.1. *Resovist*

Resovist je stabilní roztok nanočástic o velikosti 40 – 200 nm superparamagnetického oxidu železa obaleného dextranem.

V 1 ml roztoku KL je obsaženo 27.9 mg železa. Pomocné látky tvoří kyselina mléčná, Manitol, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Díky feromagnetickým vlastnostem železa zkracuje tato kontrastní látka především T2 relaxační čas a způsobuje magnetickou deformaci lokálního magnetického pole. Oba tyto mechanismy způsobují výraznou ztrátu signálu v oblasti oxidu železa, zvláště na T2 vážených zobrazeních.²¹

Do 10 min od aplikace převažuje intravaskulární fáze, v odložené fázi jsou částice Fe obalené dextranem fagocytovány Kupferovými buňkami jater (buňky RES dále ve slezině, lymfatických uzlinách a kostní dřeni). Tkáň obsahující funkční RES je na odložených T2 vážených obrazech a na obrazech protonové denzity hyposignální.

Resovist byl pro evropský trh schválen v roce 2001, ale výroba byla opuštěna v roce 2009.^{16, 17}

7 VÝVOJ KONTRASTNÍCH LÁTEK PRO ULTRASONOGRAICKÉ VYŠETŘENÍ

Ultrazvukové vlnění se odráží na rozhraní dvou různých prostředí, přičemž platí, že čím více se prostředí liší svojí hustotou, tím jsou odrazy silnější. Značnou limitaci v intenzitě odrazu spojenou s nedostatečným hodnocením nálezu představuje dvourozměrné zobrazení echokardiografického vyšetření. Krev totiž odráží ultrazvuk tisíckrát až desetitisíckrát méně než pevná tkáň. Z tohoto důvodu se zobrazí pouze srdeční stěny, krev není vidět.²³

Dopplerovské zobrazení detekuje buď malé množství rychle se pohybující krve, nebo velké množství krve pohybující se pomalu. Směrem k periférii intenzita dopplerovského signálu slábne, protože krev protéká pomaleji a v menším objemu.

Echogenitu neboli signál krve lze v srdečních dutinách a velkých cévách zvýšit aplikací echokonstrastních látek s obsahem mikrobublin. V krvi rozptýlené mikrobubliny, tvořené rozhraním tekutina – plyn, ultrazvukové odrazy zvýší na hodnotitelnou úroveň. Vzduchové mikrobubliny nelze přiřazovat mezi negativní plynové RTG kontrastní látky vzhledem k odlišnému přístrojovému vybavení, které pracuje na principu ultrazvukových vln. Ultrasonografické KL rezonují s dopadajícím ultrazvukovým vlněním, zvyšují intenzitu a počet odrazů detekovaných krystalem sondy a důsledkem je zvýšení kontrastu.^{15, 23}

První zmínka o zvýšení dopplerovského signálu pochází z roku 1968. Doktor Gramiak se Shahem použili injekci fyziologického roztoku do ascendentní aorty jako ultrasonografickou látku pro kardiologické potřeby. Bubliny protřepaného solného roztoku pokračovaly krevním oběhem z ascendentní aorty do srdečních komor. Silné ozvy produkované uvnitř srdce byly způsobeny akustickou neshodou mezi volnými mikrobublinami vzduchu a okolní krví. Podstata jevu zvýšené intenzity odražených vln mikrobublinami však byla vysvětlena až v roce 1980 Meltzerem a jeho spolupracovníky.¹³

Kromě fyziologického roztoku, se zkoušely aplikace různých roztoků, např. glukóza, hemacel, indocyaninová zeleň, ale i rentgenkontrastní látky. Počet mikrobublin, které se v roztoku udržely po dobu nutnou k vyšetření, byl přímo úměrný viskozitě tekutiny.

V současné době ve světě existuje okolo šesti preparátů, které se liší nosičem a stabilizátory mikrobublin. USG KL lze v jejich vývojové linii rozdělit do tří generací.¹³

7.1 První generace ultrasonografických kontrastních látek

První generace USG kontrastních látek neprocházela zpočátku plicním řečištěm. Velikost mikrobublin nad 7 μm neumožnila jejich vstup plicními kapilárami. Po i.v. aplikaci byla tedy jejich distribuce limitována pouze na žilní řečiště a dutiny pravého srdce. První kontrastní látka, Echovist, umožňující nabarvení pravého srdce, byla vytvořena v r. 1982.¹⁵

Dalším echogenním kontrastem se stal teplem opracovaný 5% lidský albumin, obsahující bubliny vzduchu. Byl sice schopen transpulmonárního průniku, často však selhával při adekvátním zobrazení levého srdce.

Zástupcem první generace je Albunex, který je licencován ve Spojených státech. V Evropě je veden jako Insofon, dalšími zástupci jsou Levovist a Sonazoid.^{13,23}

Tabulka 2: První generace USG KL

Název USG KL	Albunex, Insofon
Výrobce	Mallinckrodt inc.
Indikace	echokardiografie
Aplikace	intravenózní
Typ	mikrobubliny
Stabilizátor obalu	albumin
Plyn	vzduch

Kontrastní látky 1. generace jsou v podstatě totožné s plazmatickými bílkovinami, albuminy. Mikrobubliny plněné vzduchem obaluje denaturovaný albumin.

První generace kontrastů se využívá zejména k hodnocení srdce. Srdeční spojky a chlopněvé regurgitace jsou často vyšetřovány barevným dopplerovským zobrazováním. Insofonu tyto struktury zobrazí, ale je citlivý na tlak a rychle se rozbíjí

ultrasonografickými echy. Z tohoto důvodu nedokáže recirkulovat. Jednocestný průchod a nízká efektivnost jej limitují pro využití v klinické praxi.^{13,23}

7.1.1 Levovist

Po i.v. aplikaci Levovist přechodně zesílí ultrazvukový odraz od srdečních komor a krevních cév. Zesílení způsobují vzduchové bubliny velikosti mikronů, vznikající po rozpuštění galaktózových granulí ve vodě. Díky obsažené kyselině palmitové zůstávají mikrobubliny během průtoku plicními cévami, srdcem a následným krevním řečištěm několik minut stabilní. Následně jsou rozptýleny krevním proudem.²³

Levovist lze také využít k průkazu vesico-uretrálního refluxu při kontrastní ultrazvukové cystografii. Aplikací kontrastu do močového měchýře dochází k zesílení ultrazvukového odrazu od obsahu močového měchýře. Detekce echogenně označené tekutiny v močovodech nebo ledvinné pánvičce je jasným průkazem refluxu.

Průměrná doba využitelného signálu je asi 9,5 minuty. Stabilitu mikrobublin neovlivňují změny pH v rozmezí od 5 – 9.

Levovist lze aplikovat u jednorozměrného i dvourozměrného zobrazení krevního proudu, u pacientů s nedostatečnou intenzitou Dopplerovského signálu, při kontrastní echokardiografii, diagnostice vesico-uretrálního reflexu, u dětí při kontrastní UZ cystografii (mikční cystosonografie) a při vyšetření tkáňových a orgánově specifických lézí jater.¹³

Tabulka 3: Levovist - charakteristika

Název	Levovist
Výzkumný název	SHU508A
Výrobce	Schering AG
Indikace	echokardiografie, vaskulární sonografie, cystosonografie
Aplikace	intravenózní, intrakavitální
Typ	mikrobubliny
Obal	galaktóza, kyselina palmitová
Plyn	vzduch
Velikost mikrobublin	95% < 10 µm

7.1.2 Sonazoid

Sonazoid je USG kontrastní látka tvořená stabilizovanými mikrobublinami plynu ve vodné suspenzi. Sonazoid odstanil problémy stálosti kontrastních látek první generace alze využít pro vyšetření perfúze myokardu s cílem diagnostikovat chronické srdeční onemocnění a zhodnocení koronárních arterií.¹³

Tabulka 4: Sonazoid – charakteristika

Název	Sonazoid
Výzkumný název	NC100100
Výrobce	Amersham Health
Indikace	myokardiální zobrazování
Aplikace	intravenózní
Typ	mikrobubliny
Obal	lipidy
Plyn	perfluorobutan

7.2 Druhá generace ultrasonografických kontrastních látek

V devadesátých letech 20. století byly vyvinuty novější látky s fluorouhlikatým plynem na jedné straně a albuminem, surfaktanty, lipidy nebo polymery jako obalem na straně druhé. Vývoj přinesl zvýšení životnosti a stability mikrosfér v krevním řečišti přítomností stabilizačních směsí.

Kontrastní látky druhé generace jsou schopné pronikat do systémového oběhu vzhledem ke své velikosti a stálosti. Po jejich i.v. podání zvyšují dopplerovský signál v různých cévách. Mají krátkou životnost a jejich kontrastní efekt končí po několika minutách.¹³

7.2.1 Optison

Optison je transpulmonální echokardiografická kontrastní látka, tvořená mikrosférickými částicemi teplem opracovaného lidského albuminu. Částice jsou suspendovány v jednoprocenním roztoku lidského albuminu.

Látka se podává intravenózně. Před aplikací je nutné se vyvarovat tlakových výkyvů v lahvičce, které by narušily mikročástice ve smyslu ztráty kontrastního účinku. Doporučená dávka činí 0,5 – 3 ml na pacienta, neměla by přesáhnout 8,7 ml na jednotlivce. Mikročástice prostupují plicním oběhem a vyplňují levé srdeční komory. Umožňují diagnostikovat okraje endokardu srdeční stěny a abnormální pohyblivost srdeční stěny. Užitečný čas zobrazení trvá při aplikaci doporučené dávky 2,5 až 4,5 minuty.²³

Optison by se měl používat jen v těch případech, kdy vyšetření bez kontrastu nevede k jednoznačnému závěru a dále u pacientů s prokázaným, či suspektním kardiovaskulárním onemocněním.¹³

Tabulka 5: Optison - charakteristika

Název	Optison
Výrobní název	FS069
Výrobce	Molecular Biosystems Inc.
Indikace	echokardiografie se zaměřením na levou komoru srdeční
Aplikace	intravenózní
Typ	mikrobubliny
Obal	albumin
Plyn	oktafluoropropan

7.2.2 SonoGen

Sonogen je záporně nabitá 2% perfluorouhlíkatá emulze nedostatečně vyvinutá jako transpulmonální myokardiální kontrastní látka. Mikrobubliny SonoGenu mají sníženou přilnavost k zápornému náboji vnitřní výstelky cév a mají teoretické předpoklady

k poskytnutí vyšší výtěžnosti díky delšímu přetrvávání a zlepšenému kontrastu tkání v porovnání s fluorouhlikatými kontrastními látkami první generace.²²

Tabulka 6: Sonogen – charakteristika

Název	SonoGen
Výzkumný název	QW7437
Výrobce	Sonus Pharmaceuticals
Indikace (ve stadiu výzkumu)	echokardiografie
Aplikace	intravenózní
Typ	mikrobubliny
Obal	surfaktant
Plyn	dodekafluoropentan
Velikost mikrobublin	93% < 10 µm

7.2.3 SonoVue

Kontrastní látka druhé generace navržená a uzpůsobená s ohledem na odolnost vůči tlaku. SonoVue je určena k ultrazvukovému snímání a jeho cílem je zvýšit echogenitu krve, která má za následek zlepšení signálu a šumu.¹³

Tabulka 7: SonoVue – charakteristika

Název	SonoVue
Výzkumný název	BR1
Výrobce	Bracco
Indikace	echokardiografie, vyšetření makrovaskulatury, vyšetření mikrovaskulatury
Aplikace	intravenózní
Typ	mikrobubliny
Obal	lipidy (Macrogol 4000, kyselina palmitová)
Plyn	sulfurhexafluorid
Velikost mikrobublin	99% < 11 µm

7.3 Třetí generace ultrasonografických kontrastních látek

Třetí generace KL poskytuje preparáty se zvýšenou stabilitou a echogenitou v zobrazení B-modem. Zdokonalení ultrazvukových technologií přineslo větší rozsah aplikací, včetně vyšetření perfúze myokardu. Mikrobubliny mohou zobrazovat i perfúzi v oblasti myokardu. Za posledních 20 let zejména echokardiografie zaznamenala ohromný rozvoj ve zvýšení kvality klasických i nových způsobů ultrazvukového (UZ) zobrazení. Cílem výzkumu je stále zlepšovat poměr signál – šum a odrazivost prostředí. Jednou z možností je právě využití echokontrastu.²³

EchoGen je fluorouhlíkatá kontrastní látka třetí generace (dodekafluoropentan) tvořená mikrobublinami stabilizovanými v koloidní emulzi (perfenapent) v posunuté fázi. UZ vlny oscilují na různé frekvenci, takže čas není často přiměřenou mírou fáze. Fázový posun určuje změnu cyklu UZ vlny podél skenovací linie.²³

EchoGen nepotřebuje žádnou speciální přípravu. Koloidní emulze poskytuje signální výhodu vzhledem k dlouhotrvající opacifikaci levé komory a zvýraznění hranic endokardu. Déletrvající kontrastní efekt umožňuje vyšetření v mnoha echokardiografických projekcích, dále zobrazení a lokalizaci defektu v perfúzi myokardu v klidu a negativně kontrastní efekt.¹³

Tabulka 8: EchoGen – charakteristika

Název	EchoGen
Výzkumný název	QW3600
Výrobce	Sonus Pharmaceuticals
Indikace	echokardiografie
Aplikace	intravenózní
Typ	mikrobubliny
Obal	-
Plyn	dodekafluoropentan

7.4 Dynamická kontrastní ultrasonografie

Dynamická kontrastní ultrasonografie CEUS (Contrast enhanced ultrasound) je poměrně novou metodou, která umožňuje hodnotit průběh opacifikace cév a tkání v dopplerovském i ve dvourozměrném USG obrazu. Metoda se začala rozvíjet díky zkvalitňování mikrobublinových KL a technickým pokrokem v přístrojové oblasti. Nejvíce se uplatňuje při diagnostice parenchymu orgánů břišní dutiny a ložiskového postižení jater (viz příl. 18).¹³

Pro kontrastní USG vyšetření jater je nutná substance, která se v krvi nerozpouští, zároveň musí být schopna transpulmonální pasáže a zobrazit levostranné krevní řečiště.

Používají se vysokomolekulární plyny vzhledem k jejich pomalé membránové difúzi a prodloužené cirkulaci, kde jsou ovlivňovány mechanicky činnostmi srdečních chlopní a zároveň ultrazvuku.²³

Velikost částic plynu musí být pro průchod plicním řečištěm menší, než je průsvit plicních kapilár, to je pod 7 mikrometrů. Obvyklá velikost částic je 1 – 10 μm . Rozpouštění v krevním řečišti zabraňuje obal mikrobublin, membrána s obsahem málo rozpustných plynů s vysokou molekulární hmotností např. perfluorocarbony. Zevně pak bývá potah z biokompatibilního surfaktantu, který minimalizuje reakce organismu.¹⁴

V současné době existuje látka 3. generace, schválená pro použití v České republice, sulfurhexafluorid, SonoVue (Braco, Itálie). Splňuje všechny parametry a je to látka ze skupiny perfluoro chemikálií. Tento neškodný plyn je eliminován z těla plicními kapilárami. Mikrobubliny na rozdíl od jiných KL neprocházejí endoteliální bariérou („blood – pool“) a nepronikají do intersticia. Neovlivňují krevní tok a chovají se jako červené krvinky.¹⁴

Chování bublin v UZ vlnění vychází z vysoké stlačitelnosti a rozpínavosti plynu mikrobublin; normální tkáň je prakticky nestlačitelná. Mají přirozenou rezonanční frekvenci. Pro břišní USG zobrazení se obvykle používají frekvence v rozmezí 3 – 5 MHz, odpovídají tak rezonanční frekvenci mikrobublin o velikosti 3-5 μm .

Ultrazvukový přístroj generuje akustické vlny složené ze střídavě vyšších a nižších frekvencí. Při srážce vlny ultrazvuku s mikrobublinou dojde k její kompresi a následné expanzi. Expanze je mnohem větší než komprese, údajně se poloměr bubliny zvětší až o několik set procent. Stlačení je díky plynové náplni limitováno. Výsledkem je asymetrická nelineární oscilace bublin, která produkuje vyšší harmonické frekvence.¹⁵

7.4.1 Indikace dynamické kontrastní ultrasonografie

Nejčastější indikací je již zmiňovaná diagnostika jaterních ložiskových lézí na základě posouzení jejich dynamické opacifikace.

Dále se CEUS využívá pro měření průchodu kontrastu jaterní cirkulací a umožňuje tak zhodnotit jaterní postižení. Tento postup zároveň umožní diagnostikovat přítomnost A-V zkratů, například z důvodu vyloučení hepatocelulárního karcinomu (HCC).

CEUS se rovněž používá při hodnocení tumorů jater, umožňuje přímé sledování efektu radiofrekvenční ablace a následné kontroly k vyloučení recidivy onemocnění.¹⁴

Kontrastním ultrazvukem jsou také vyšetřovány ložiskové změny sleziny, ledvin, prsu a prostaty. Existují i studie hodnotící pomocí CEUS aktivitu Crohnovy choroby, některé publikace posuzují maligní infiltraci lymfatických uzlin pomocí CEUS. S výhodou lze kontrastní látku aplikovat i při úrazech k zobrazení postižení parenchymatózních orgánů dutiny břišní.¹⁴

DISKUSE

V teoretické komparaci jsem vycházel z dostupných literárních pramenů, monografií, příspěvků v časopisech a elektronických informačních zdrojů (on-line zdroje, webové stránky). Získané informace jsem použil pro sestavení určité chronologie v historii vývoje kontrastních látek od jejich vzniku, zavedení do klinické praxe až po současné využití v moderní radiologii.

Historie dokumentuje složitou cestu vývoje kontrastních látek, spojenou s mnoha pokusy a omyly při sestavování chemického složení i při jejich samotném užití v rentgenologii. Dnes se kontrastní preparáty významně uplatňují ve všech vyšetřovacích modalitách radiodiagnostiky.

Z pohledu historického vývoje i současného bádání nelze samozřejmě opominout významný vliv rozvoje medicíny, farmacie, chemie a techniky. Vývoj na poli KL není zdaleka u konce.

V současné radiologii se ve zvýšené míře používají neiontové dimery. Očekává se možnost zobrazení s protrahovanou kontrastností extracelulárních tekutin a prostorů a vývoj intracelulárně působících nanokrystalických kontrastních látek. Pro zobrazení jater lze očekávat vývoj dalších orgánově a tkáňově specifických kontrastních látek. V pozadí nezůstává ani rozvoj kontrastů pro ultrasonografii. Poměrně novou metodou je dynamická kontrastní ultrasonografie CEUS (Contrast enhanced ultrasound), která umožňuje hodnotit průběh opacifikace cév a tkání v dopplerovském i ve dvourozměrném USG obrazu.

Spektrum používaných kontrastů se jistě bude nadále rozšiřovat, neboť cílem je vytvořit ideální kontrastní látku budoucnosti. Hledanou vlastností této látky je zejména kompatibilita s lidským organismem ve smyslu eliminace jakékoli nežádoucí reakce po aplikaci.

ZÁVĚR

Radiodiagnostika představuje rozsáhlý obor, který má v klinické medicíně klíčové postavení. Výstižnějším označením oboru je zobrazovací diagnostika, neboť metody jako UZ a MR nepoužívají ionizující záření.

Kontrastní látky tvoří nedílnou součást vyšetření zobrazovacími metodami. Změnou kontrastu zobrazení zvyšují hodnotu diagnostické výtěžnosti vyšetření a dávají tak předpoklad pro kvalitní posouzení zobrazovaných struktur vyšetřované oblasti a stanovení přesné diagnózy radiologem.

Zobrazovací metody mají svá specifika z hlediska principu zobrazení; tato specifika musí být respektována vhodným výběrem druhu kontrastní látky i způsobem její aplikace. Ve své práci se zabývám vývojem kontrastních látek pro vyšetření rentgenovým zářením, magnetickou rezonancí a ultrasonografické vyšetření.

Vývoj kontrastních látek užívaných pro zobrazení rentgenovým zářením lze rozložit do několika etap. Jedná se o období počátečních pokusů od roku 1896, dále období od roku 1900, vývoj po roce 1920, poválečné období a etapa od 70. let 20. st. po současnost.

Od roku 1896 se uplatňovaly pozitivní kontrastní látky s vysokou absorpcí rentgenového záření, zejména anorganické látky, těžké kovy a jejich sloučeniny, soli olova, barya a vizmutu s vysokou toxicitou. V popředí zájmu byla snaha o zobrazení orgánových soustav s aplikací kontrastu přirozenými zevními otvory, trávicí trubice, močový měchýř.

Od roku 1900 se pozornost rovněž začala zaměřovat na sloučeniny halogenů a na negativní kontrastní látky. V roce 1909 zavedl P. Kraus do radiodiagnostické praxe síran barnatý ve vodné suspenzi, který je i v současnosti zástupcem pozitivních kontrastních látek. Zahajuje se diagnostické retrogradní plnění odvodných cest močových kontrastní látkou. V letech 1920 – 1950 se využívají jodované oleje a organické jodové sloučeniny. Stupňuje se snaha o cílené vyšetření žlučových cest. Vývoj kontrastní látky určené specificky pro cholecystografii zahájil Wallingford v roce 1950. V poválečném období nastává přechod z diiodových pyridinů na iontové kontrastní látky. Vývoj jodových KL používaných v současné moderní radiodiagnostické praxi lze spatřovat od 70. let 20. století. Ionický kontrast Telebrix byl vyvinut v roce 1972 a v roce 1974 firma Nycomed syntetizovala první neionickou

kontrastní látku Amipaque. Současné preparáty tvoří ionické a neionické monomery a dimery.

První kontrastní látka pro magnetickou rezonanci, Gadolinium DTPA (Magnevist fy. Schering) byla uvedena na trh již v roce 1988 a následoval rychlý vývoj dalších extracelulárních nízkomolekulárních i vysokomolekulárních preparátů. Později se začínají využívat intracelulární orgánově specifické KL, hepatobiliární preparáty a kontrasty zobrazující retikuloendoteliární soustavu (RES). Poslední jmenované preparáty (RES) využívají superparamagnetických vlastností částic oxidů železa (SPIO = Small Particles of Iron Oxide, částice 20-400 nm; USPIO = UltraSmall Particles of Iron Oxide).

Kontrastní látky pro ultrasonografii lze rozdělit do tří vývojových generací. První generace USG kontrastních látek neprocházela zpočátku plicním řečištěm vzhledem k velikost mikrobublin přesahující průměr plicních kapilár (nad 7 μm). Jedná se o preparáty v podstatě totožné s plazmatickými bílkovinami, albuminy, využitelné zejména k hodnocení srdce. V devadesátých letech 20. století přichází 2. generace kontrastních látek, které jsou vzhledem ke své velikosti schopné pronikat do systémového oběhu a umožňují i vyšetření perfúze myokardu. Třetí generace KL poskytuje preparáty se zvýšenou stabilitou a echogenitou v zobrazení B-modem. Mikrobubliny mohou zobrazovat i perfúzi v oblasti myokardu.

Poměrně novou metodou je dynamická kontrastní ultrasonografie CEUS (Contrast enhanced ultrasound), která umožňuje hodnotit průběh opacifikace cév a tkání v dopplerovském i ve dvourozměrném USG obrazu.

Dílčí nahodilé pokusy v počátcích radiologie přecházely postupně v cílené a systematické bádání v komplementu s rozvojem poznatků medicíny, farmacie, chemie a techniky. Současný vývoj a výzkum kontrastních látek směřuje jednoznačně k cíli vytvořit substanci budoucnosti s ideálními vlastnostmi, která by eliminovala vedlejší reakce a byla kompatibilní s lidským organismem.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. SVOBODA, Milan. *Kontrastní látky při vyšetřování rentgenem*. 1. vyd. Praha: Spofa, 1964.[174 s.].
2. VILASOVÁ, Zdeňka, FÁBEROVÁ, Michaela. Jódované kontrastní látky pro RTG vyšetření. *Zdravotnické noviny*. Lékařské listy [online]. 2003, **52**(43), 22 – 24 [cit. 23. 10. 2003]. ISSN 1805-2355.
Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/jodovane-kontrastni-latky-pro-rtg-vysetreni-157362>
3. KRAJINA, Antonín, PEREGRIN, Jan, H. *Intervenční radiologie*. Miniinvazivní terapie. 1.vyd. Hradec Králové: Olga Čermáková, 2005. ISBN 80-86703-08-8.
4. TŮMA, Stanislav. *Konvenční radiologie* [online]. České Budějovice: 2007.
Dostupné z:
<http://www.docstoc.com/docs/34942000/JIHOČESKÁUNIVERZITA>
5. HLAVA, Antonín. Proměny rentgenologie v průběhu století. *Zdravotnické noviny*. Lékařské listy [online]. 2000, **49**(21), 1 - 3 [cit. 26. 5. 2000]. ISSN 1805-2355.
Dostupné z: <http://www.zdn.cz/archiv/priloha-lekarske-listy/?id=3437>
6. OXAL, M. E. Neionické kontrastní látky – minulost, přítomnost a budoucnost. *Československá radiologie*. 1992, **46**(6), 381 – 383. ISSN 0069 – 2344.
7. KOLIHOVÁ, Eva, ABRAHAM, Jiří, HOŘÁK, Jaromír, OBENBERGEROVÁ, Dagmar, TŮMA, Stanislav. *Základy radiodiagnostiky*, 1. vyd. Praha: SPN, 1990. ISBN 80-7066-031-7. [196 s.].
8. CHUDÁČEK, Zdeněk. *Radiodiagnostika pro mediky*. 1.vyd. Praha: SPN, 1986. [141s.].
9. NEKULA, Josef, HEŘMAN, Miroslav, VOMÁČKA Jaroslav, KÖCHER, Martin. *Radiologie*. 3. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého, 2005. ISBN 80-244-1011-7. [205 s.].
10. VÁLEK, Vlastimil. *Moderní diagnostické metody*. Kontrastní vyšetření trávicí trubice. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1996. ISBN 80-7013-215-9 [76 s.]
11. VĚŠÍN, Slavoj. *Rentgenologie trávicí trubice*, 1. vyd. Praha: Avicenum, 1980, 832 s. 08-013-80.

12. MECHL, Marek. Metodický list intravaskulárního podání jódových kontrastních látek. *Česká radiologie*. 2007, **61**(1), 105 – 107. ISSN 1210 – 7883.
13. BLECHA, Dalibor. *Kontrastní látky pro ultrasonografii*. Bakalářská práce. České Budějovice: Jihočeská univerzita, 2007.
14. UNGERMANN, Leoš, ELIÁŠ, Pavel, RYŠKA, Pavel, MICHL, Antonín, ŽIŽKA, Jan, KLZO, Luděk. Dynamická kontrastní ultrasonografie jater. *Česká radiologie*. 2009, **63**(1), [cit. 28. 2. 2009]. 34 – 41. ISSN 1210 – 7883.
15. BOHATÁ, Šárka. *Přínos kontrastního ultrazvukového vyšetření v diferenciací diagnostice ložiskových procesů jater*. Doktorandská dizertační práce. Brno: Masarykova univerzita, 2009.
16. VYMAZAL, Josef. Systémová nefrogenní fibróza a kontrastní látky používané v magnetické rezonanci. *Medicína pro praxi* [online]. 2007, **4**(11), 478 – 480. ISSN 1214-8687.
Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2007/11/10.pdf>
17. RUSNÁK, Marek. *Magnetic Resonance Imaging portal* [online].
Copyright: ©2008 – 2010
Dostupné z: <http://www.mri-portal.com/kontrasty/rozdelenieKL.php>
18. TILLICH, Josef. Nežádoucí reakce po jódových kontrastních látkách. *Časopisy pro lékaře*. Alergie. 2005, **7**(4), 296 – 301. ISSN 1212-3536.
19. MARVAN, Stanislav. *Kontrastní látky v radiodiagnostice*. 2.vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1992. ISBN 80-7013-118-7. [26 s.].
20. WISE, R. *Intravenous Cholangiography*. Springfield: Charles C. Thomas, 1962. 321-327 E.
21. NEKULA, Josef, CHMELOVÁ, Jana. *Magnetická rezonance*. Dotisk k 1. vyd. Ostrava: Fakulta zdravotnických studií Ostravské univerzity, 2007. ISBN 978-80-7368-335-1.
22. CHMELOVÁ, Jana, GLACOVÁ, Hana, JONSZTA, Tomáš, CHMELA, Jiří. *Základy ultrasonografie pro radiologické asistenty*. Dotisk 1. vyd. Ostrava: Fakulta zdravotnických studií Ostravské univerzity, 2010. ISBN 978-80-7368-221-7.
23. MANDYSOVÁ, Eva. *Kontrastní echokardiografie*. 1. vyd. Praha: Triton, 202. ISBN 80-7254-306-7.

Internetové odkazy

24. http://en.wikipedia.org/wiki/MRI_contrast_agent

25. http://theses.cz/id/5wralw/Holasova_Denisa_Vyuziti_kontrastnich_latek_v_soucasnem_di.pdf

26. http://www.medscape.com/viewarticle/704106_6

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

CEUS (Contrast enhanced ultrasound) – dynamická kontrastní ultrasonografie

CT – computed tomography – počítačová tomografie

Gd – gadolinium

GIT – gastrointestinální trakt

i. v. – intravenózní

KL – kontrastní látka (y)

MR – magnetická rezonance

MR AG – angiografie magnetickou rezonancí

p. o. – per os, perorální

PTRA – Perkutánní transluminální renální angioplastika

RES – retikuloendoteliální soustava

RTG – rentgenový

RS – roztroušená skleróza

SPIO – Small Particles of Iron Oxide

USPIO – UltraSmall Particles of Iron Oxide

TT – trávicí trubice

USG – ultrasonografie

UZ – ultrazvukový

VUR – vylučovací urografie

SEZNAM TABULEK

Tab. 1: Přehled extracelulárních KL

Tab. 2: První generace USG KL

Tab. 3: Levovist – charakteristika

Tab. 4: Sonazoid – charakteristika

Tab. 5: Optison – charakteristika

Tabulka 6: Sonogen – charakteristika

Tabulka 7: SonoVue

Tabulka 8: EchoGen – charakteristika

SEZNAM PŘÍLOH

PŘÍLOHA 1:

Obr. 1: Thorotrast

Obr. 2: Chemická struktura Thorotrastu

Obr. 3: Síran barnatý BaSO_4

PŘÍLOHA 2:

Obr. 4: Základní rozdělení KL

Tabulka 4: Pozitivní a negativní KL

PŘÍLOHA 3:

Obr. 5: Jodované KL – chemické vzorce

PŘÍLOHA 4

Obr. 6: Jodované KL – chemické vzorce

PŘÍLOHA 5

Obr. 7: Chemická struktura jodových kontrastních látek různého typu

PŘÍLOHA 6

Obr. 8: Registrované KL

PŘÍLOHA 7

Obr. 9: Chemické vzorce KL pro MR

PŘÍLOHA 8

Obr. 10: Vlastnosti MR kontrastních látek

PŘÍLOHA 9

Obr. 11 : Nativní snímek břicha

Obr. 12: Monokontrastní vyšetření

Obr. 13: Dvojkontrastní vyšetření

Obr. 14: Dvojkontrastní vyšetření

PŘÍLOHA 10

Obr. 15: Dvojkontrastní vyšetření

Obr. 16: Perorální cholecystografie

Obr. 17: Intravenózní cholangiografie

PŘÍLOHA 11

Obr. 18: Nativní nefrogram

Obr. 19: Vylučovací urografie (VUR)

Obr. 20: Mikční cystoradiografie

Obr. 21: CT ledvin

PŘÍLOHA 12

Obr. 22: Angiografie ledvin

Obr. 23: Perkutánní transluminální renální angioplastika (*PTRA*)

Obr. 24: PMG LS páteře

PŘÍLOHA 13

Obr. 25: CT nativ trávicího traktu

Obr. 26: CT vyš. hyperdenzní KL

Obr. 27: CT vyš. izodenzní KL

Obr. 28: CT vyš. hypodenzní KL

PŘÍLOHA 14

Obr. 29: CT enteroklýza

Obr. 30: CT enterografie

Obr. 31: CT thorax angio – plicní embolie

Obr. 32: CT karotid – rekonstrukce 3D VRT

PŘÍLOHA 15

Obr. 33: MR nativ

Obr. 34: MR s KL v T1

Obr. 35: MR nativ Roztroušená skleróza (RS)

Obr. 36: MR s kontrastem v T1 Roztroušená skleróza

Obr. 37: Glioblastom po KL

Obr. 38: Traktografie

PŘÍLOHA 16

Obr. 39: Játra MR nativ

Obr. 40: Játra MR arteriální fáze

Obr. 41: Játra MR pozdní fáze za 20 min

PŘÍLOHA 17

Obr. 42: MR AG krk a hlava

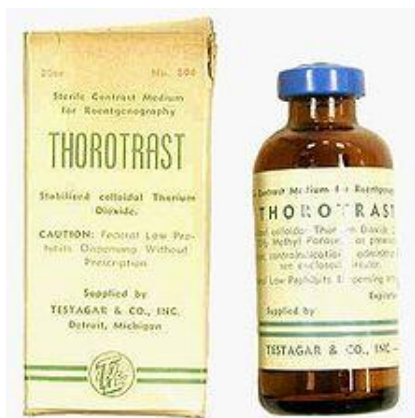
Obr. 43: Celotělové vyšetření MR AG

PŘÍLOHA 18

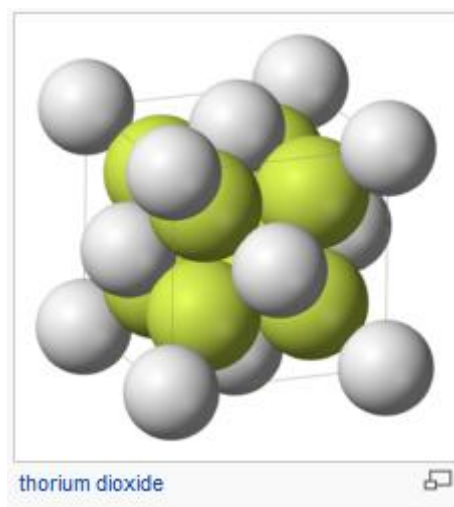
Obr. 44: CEUS – *transplantovaná ledvina*

PŘÍLOHY

PŘÍLOHA 1



Obr. 1: Thorotrast



Obr. 2: Chemická struktura Thorotrastu

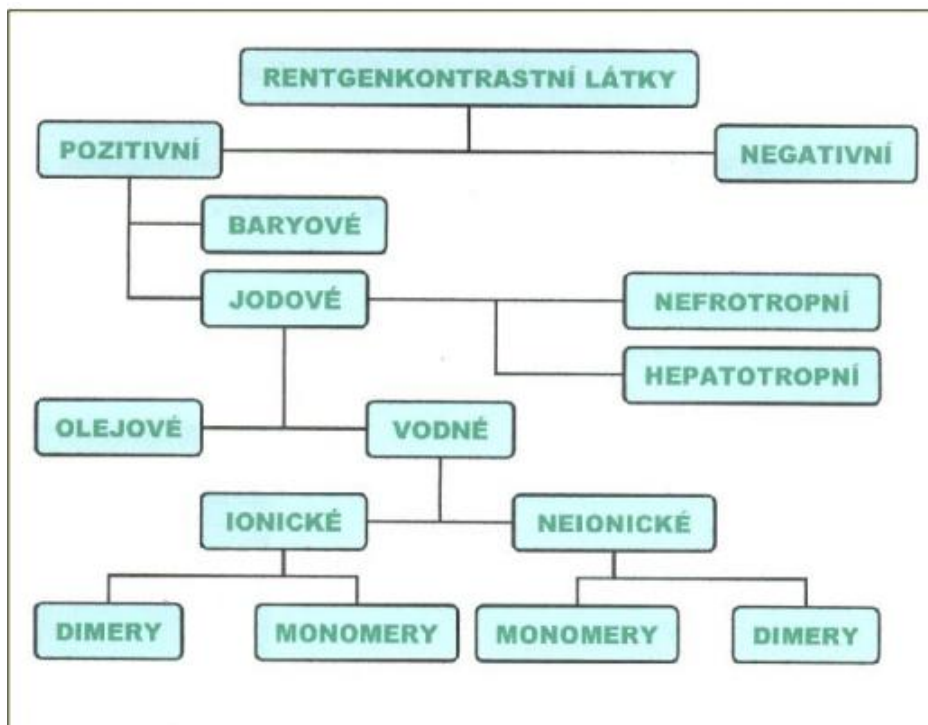
Zdroj: <http://en.wikipedia.org/wiki/Thorotrast>



Obr. 3: Síran barnatý BaSO₄

Zdroj: http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:S%C3%ADran_barnat%C3%BD.PNG

PŘÍLOHA 2



Obr. 4: Základní rozdělení KL

Zdroj:

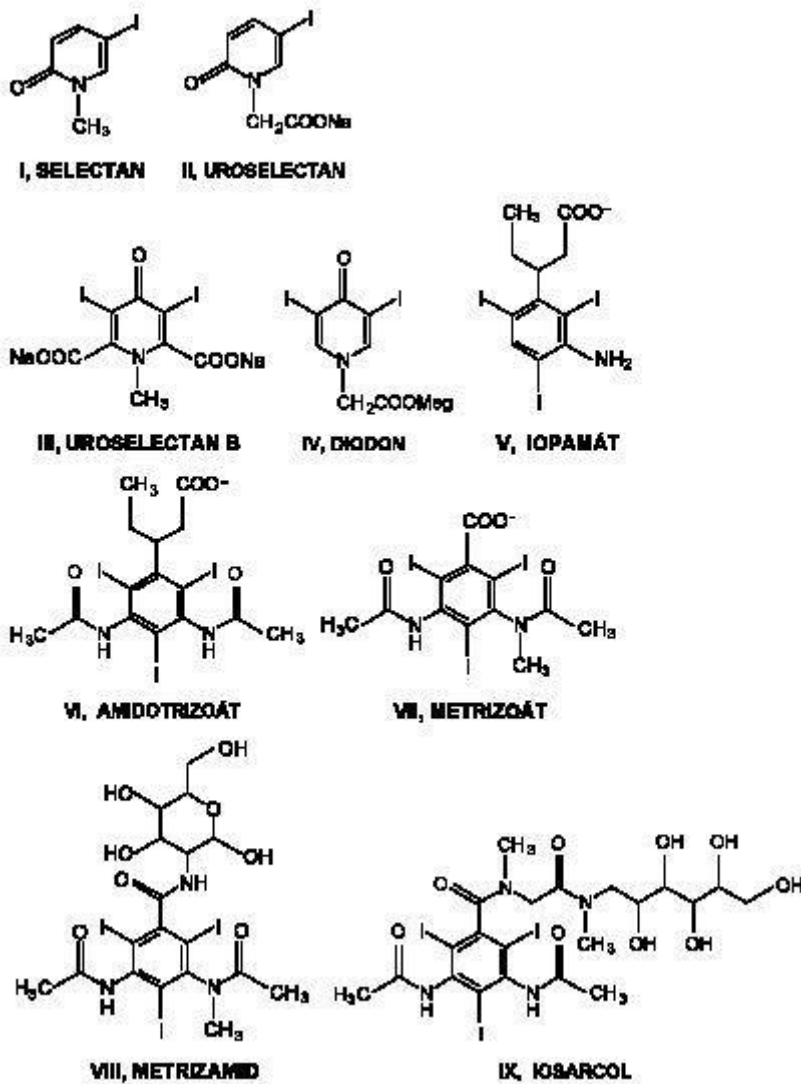
http://theses.cz/id/5wralw/Holasova_Denisa_Vyuziti_kontrastnich_latek_v_soucasnem_di.pdf

Tabulka 4: Pozitivní a negativní KL (↓snížení, ↑zvýšení)

	RTG, CT	MR	UZ
POZITIVNÍ KL	BaSO₄, Jod	Gd, Mn	Mikrobuliny
	↑absorpce RTG zář.	↓T1	nelineární oscilace mikrobulin
	hyperdenzní	hypersignální	hyperechogenní
NEGATIVNÍ KL	Plyny, vzduch, tekutina	Fe (SPIO)	tekutina
	↓absorpce RTG zář.	↓T1, T2	↓intenzity UZ při průchodu tkání
	hypodenzní	hyposignální	anechogenní

PŘÍLOHA 3:

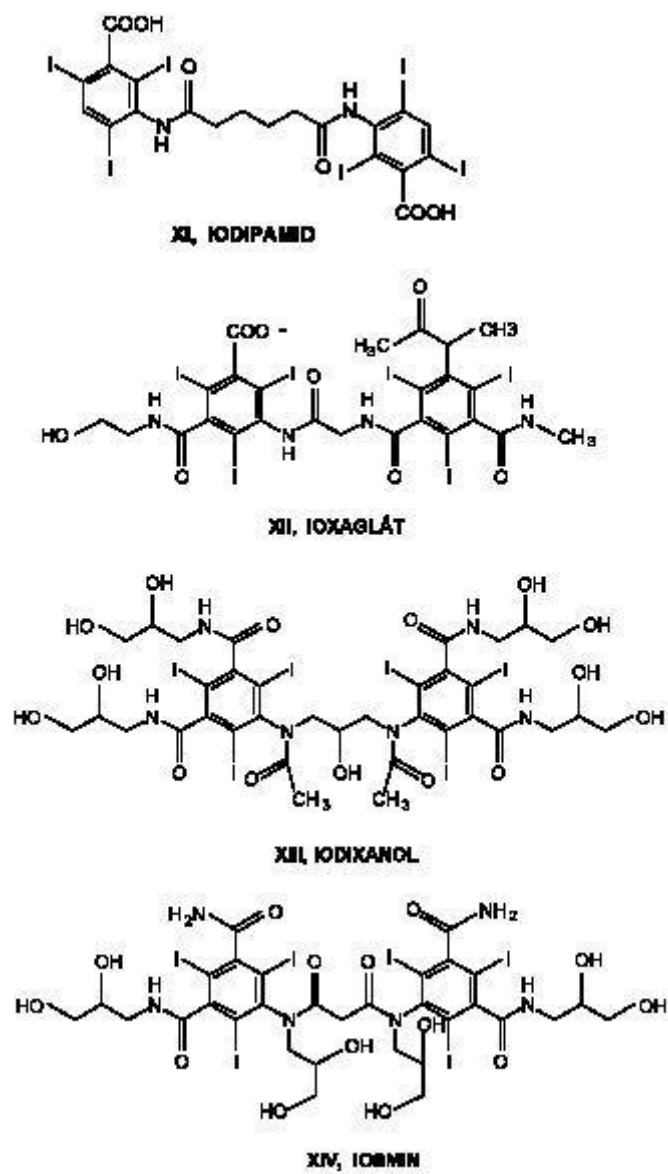
Jodované kontrastní látky – chemické vzorce



Obr. 5: Jodované KL – chemické vzorce

Zdroj: <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/jodovane-kontrastni-latky-pro-rtg-vysetreni-157362>

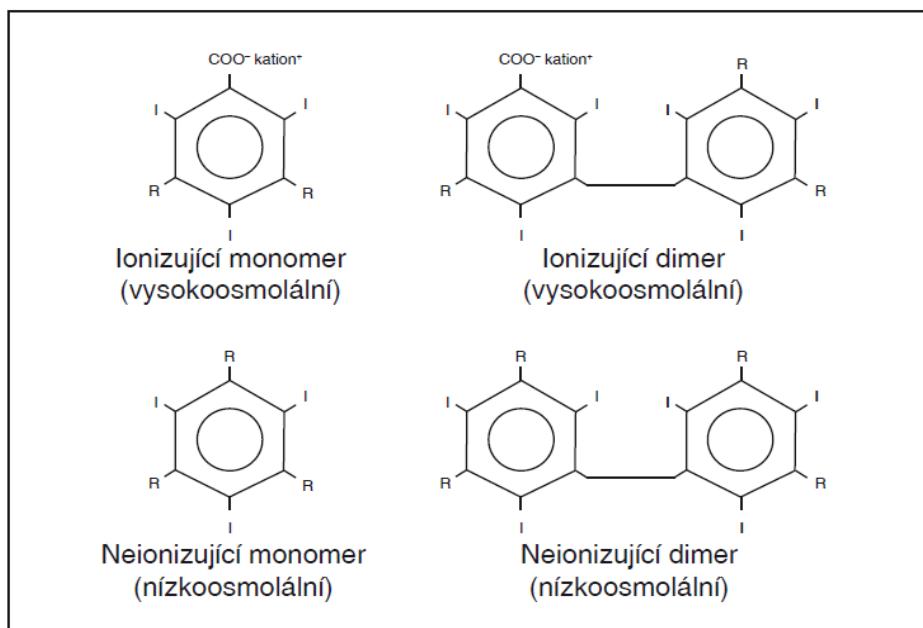
PŘÍLOHA 4



Obr. 6: Jodované KL – chemické vzorce

Zdroj: <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/jodovane-kontrastni-latky-pro-rtg-vysetreni-157362>

PŘÍLOHA 5



**Obr. 7: Chemická struktura jodových kontrastních látek
různého typu**

Zdroj: www.tigis.cz/casopisy/pro-lekare/aktuality-v.../64-tigis.html?start...

PŘÍLOHA 6

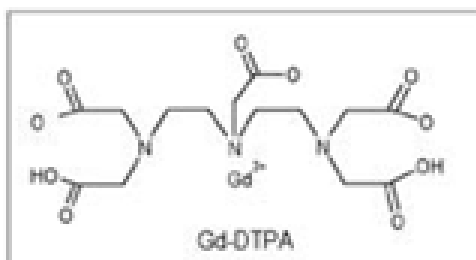
Zdroj: <http://www.mri-portal.com/kontrasty/rozdelenieKL.php>

Registrované kontrastné látky		
Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov kontrastnej látky	PIL - príbalový leták SPC - súhrn charakteristických vlastností lieku
Bayer Schering Pharma	Gadovist	gadovist_pil.pdf gadovist_spc.pdf
	Magnevist	magnevist_pil.pdf magnevist_spc.pdf
	Resovist	resovist_pil.pdf resovist_spc.pdf
	Primovist	primovist_pil.pdf primovist_spc.pdf
	Vasovist	
Bracco ALTANA Pharma GmbH	Multihance	multihance_pil.pdf multihance_spc.pdf
	Prohance	prohance_pil.pdf prohance_spc.pdf
Guebert	Dotarem	dotarem_pil.pdf dotarem_spc.pdf
GE	Omniscan	omniscan_pil.pdf omniscan_spc.pdf

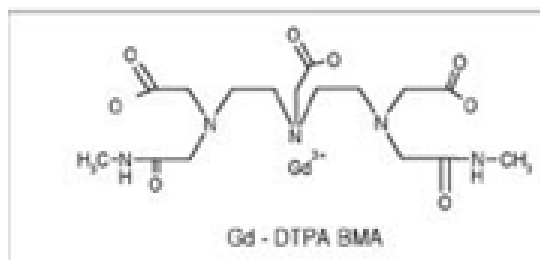
Obr. 8: Registrované KL

PŘÍLOHA 7

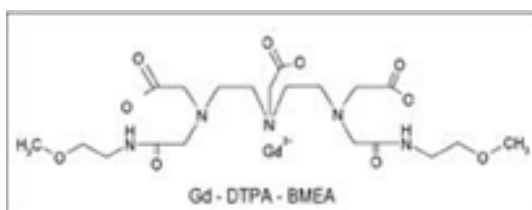
Obr. 9: Chemické vzorce KL pro MR



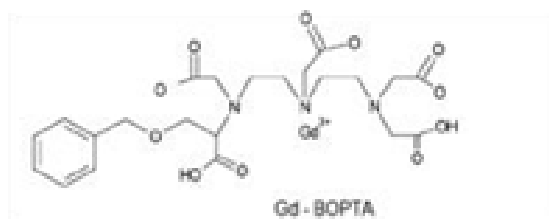
MAGNEVIST



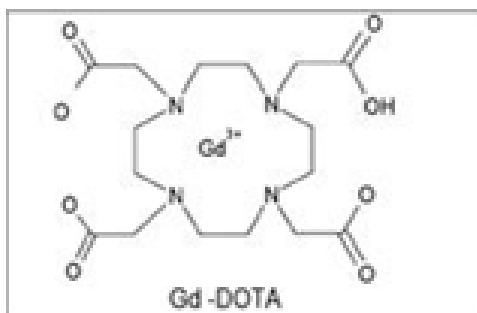
OMNISCAN



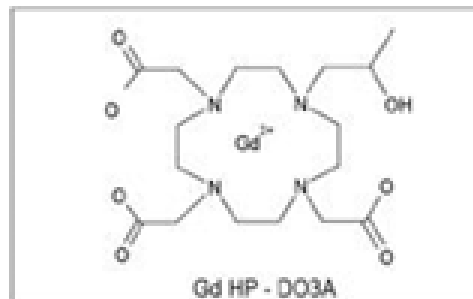
OPTIMARK



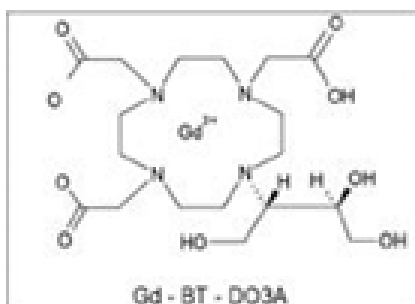
MULTIHANCE



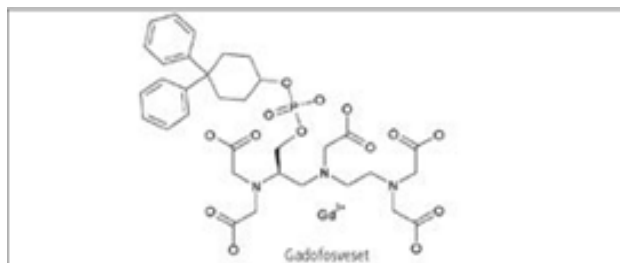
DOTAREM



PROHANCE



GADOVIST



GADOFOSWESET

PŘÍLOHA 8

Tabulka 1. Vlastnosti jednotlivých MR kontrastních látek (zpracováno dle 13)				
Název	Charakter chelátu	Termodynamická konstanta stability	Množství nadbytečného chelátu (mg/ml)	Kinetická stabilita při pH 1 (poločas)
Gadoversetamide	neionický	16,6	28,4	?
Gd-DTPA-BMEA	lineární			
Gadodiamide	neionický	16,9	12	35 s
Gd-DTPA-BMA	lineární			
Gadobutrol	neionický	21,8	?	5 min
Gd-BT-DO3A	cyklický			
Gadotetriol	neionický	23,8	0,23	3 hod
Gd-HP-DO3A	cyklický			
Gadopentate	ionický	22,1	0,4	10 min
Gd-DTPA	lineární			
Gadobenate	ionický	22,6	0	?
Gd-BOPTA	lineární			
Gadoterate	ionický	25,8	0	> měsíc
Gd-DOTA	cyklický			

Gadoversetamide = Optimark
 Gadodiamide = Omniscan
 Gadobutrol = Gadovist
 Gadotetriol = Prohance
 Gadopentate = Magnevist
 Gadobenate = Multihance
 Gadoterate = Dotarem

Pozn.: Zcela nové kontrastní látky gadoxetol (Primovist) a gadofosveset (Vasovist) (Bayer Schering) nejsou v tabulce zatím zahrnuty.

Obr. 10: Vlastnosti MR kontrastních látek

Zdroj: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2007/11/10.pdf>

PŘÍLOHA 9



**Obr. 11 : Nativní snímek
břicha**
střevní obstrukce



**Obr. 12: Monokontrastní
vyšetření**
pozitivní KL síran barnatý



**Obr. 13: Dvojkontrastní
vyšetření**
Irrigografie



**Obr. 14: Dvojkontrastní
vyšetření**
Pasáž trávicím traktem

Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň Lochotín

PŘÍLOHA 10



Obr. 15: Dvojkontrastní vyšetření

Enteroklýza



**Obr. 16: Perorální
cholecystografie**



**Obr. 17: Intravenózní
cholangiografie**

Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň Lochotín

PŘÍLOHA 11



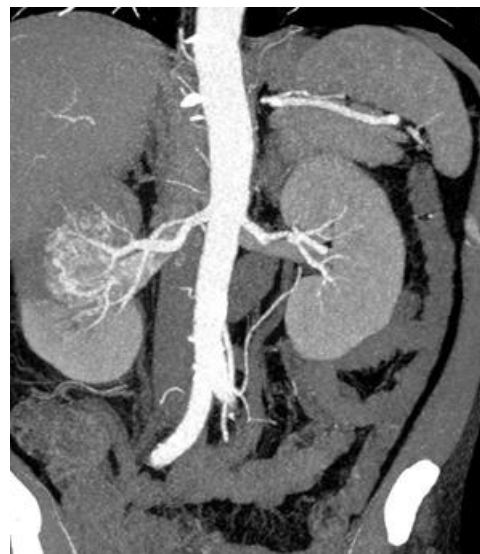
Obr. 18: Nativní nefrogram
nefrolithiáza



Obr. 19: Vylučovací urografie (VUR)

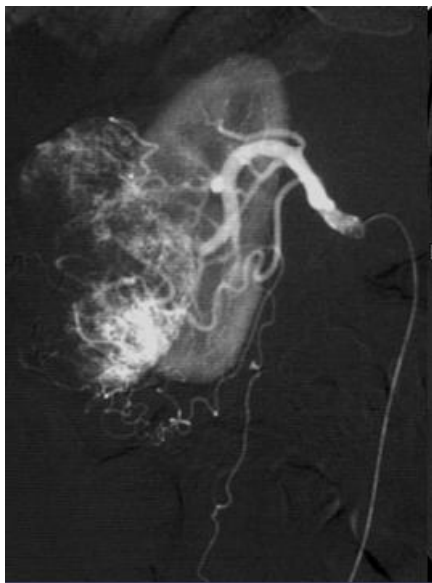


Obr. 20: Mikční cystoradiografie
vesikoureterální reflux



Obr. 21: CT ledvin

PŘÍLOHA 12



Obr. 22: Angiografie ledvin



**Obr. 23: Perkutánní transluminální
renální
angioplastika (PTR)**



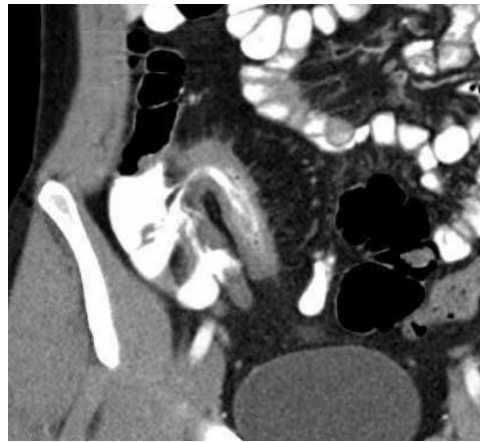
**Obr. 24: PMG LS
páteře
*RTG vyšetření***

Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň Lohotín

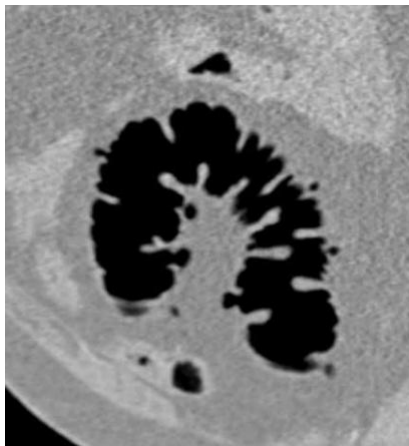
PŘÍLOHA 13



Obr. 25:
CT nativ trávicího
traktu



Obr. 26:
CT vyš. hyperdenzní KL
jodové KL konc. 300-350 mg/ml



Obr. 27: CT vyš. izodenzní
KL
vzduch, CO₂



Obr. 28: CT vyš.
hypodenzní KL
voda, manitol, sorbitol,
karboxymethylcelulóza

Zdroj:

http://radiologieplzen.eu/wpcontent/uploads/CT%C5%A1kola2010_ferda_p%C5%99%C3%ADprava_tr%C3%A1vic%C3%ADho_traktu.pdf

PŘÍLOHA 14



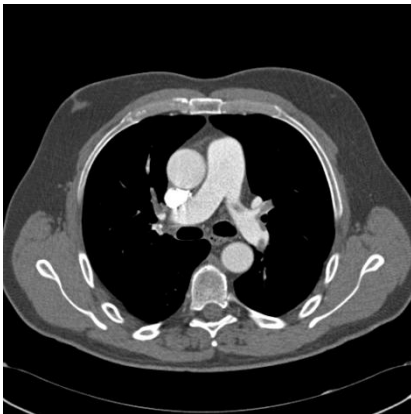
**Obr. 29: CT
enteroklýza**



**Obr. 30: CT
enterografie**

Zdroj:

http://radiologieplzen.eu/wpcontent/uploads/CT%C5%A1kola2010_ferda_p%C5%99%C3%ADprava_tr%C3%A1vic%C3%ADho_traktu.pdf



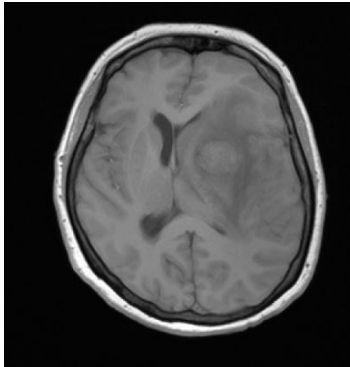
**Obr. 31:
CT thorax angio – plicní
embolie**



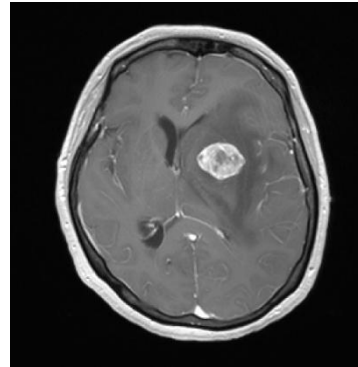
**Obr. 32:
CT karotid –
rekonstrukce 3D VRT**

Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň Lochotín

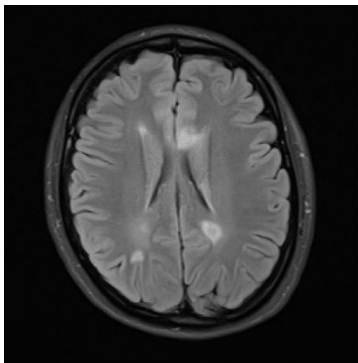
PŘÍLOHA 15



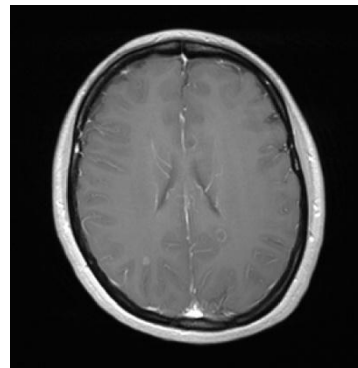
Obr. 33: MR nativ
metastázy ze sigmoidu



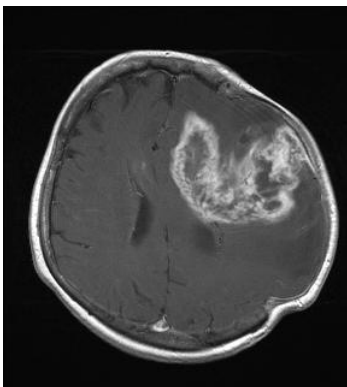
Obr. 34: MR s KL
v T1



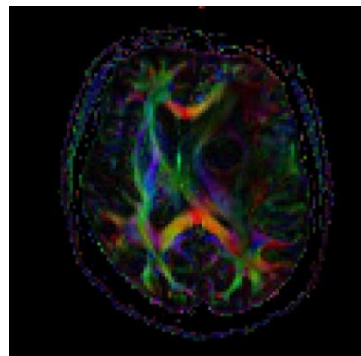
Obr. 35: MR nativ
Roztroušená skleróza



Obr. 36: MR
s kontrastem v T1
Roztroušená skleróza

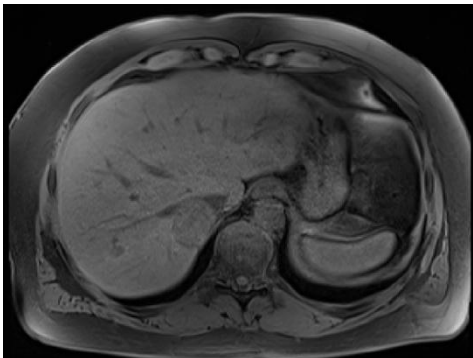


Obr. 37: Glioblastom
po KL

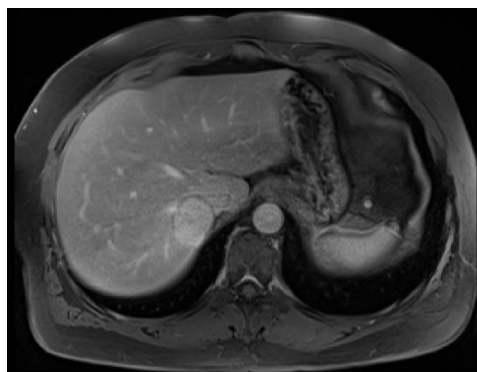


Obr. 38: Traktografie
Magnetom Skyra 3T

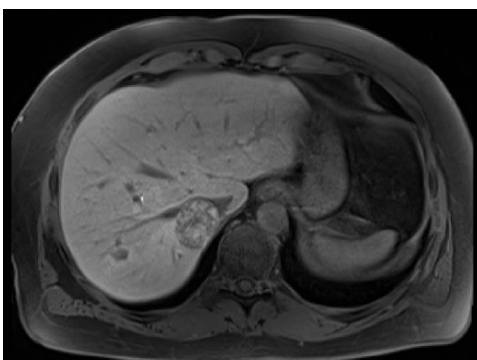
PŘÍLOHA 16



Obr. 39: Játro MR nativ



Obr. 40: Játro MR arteriální fáze



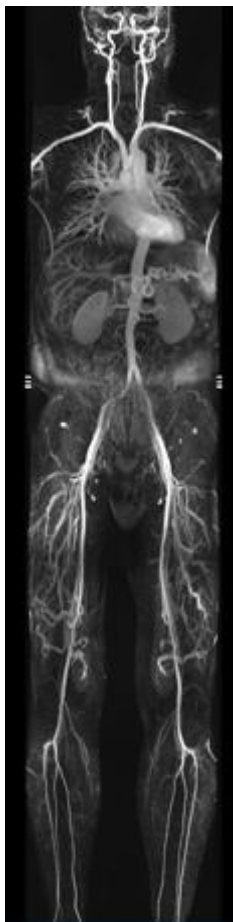
Obr. 41: Játro MR pozdní fáze

Zdroj: Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň Lochotín

PŘÍLOHA 17



Obr. 42: MR AG krk a hlava



Obr. 43: Celotělové vyšetření MR AG

Zdroj: klinika zobrazovacích metod FN Plzeň

PŘÍLOHA 18



Obr. 44: CEUS – *transplantovaná ledvina*

Zdroj: <http://radiologieplzen.eu/wp-content/uploads/Sonografie-transpl-ledviny.pdf>