

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Detekce a charakterizace ložiskových lézí jater hepatocytárního původu
pomocí magnetické rezonance s použitím hepatospecifické kontrastní látky
Gd-EOB-DTPA**

Milan Mrklovský

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Radiologie

Hradec Králové

2012

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Radiologie na Katedře Radiologie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Milan Mrklovský, Radiologické centrum Multiscan Pardubice

Školitel: Prof. MUDr. Jan Žižka, Ph.D., Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Oponenti: Doc. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D., Radiodiagnostická klinika LF UK a FN Plzeň

Doc. MUDr. Marek Mechl, Ph.D., MBA, Radiologická klinika LF MU a FN Brno

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

prof. MUDr. Antonín Krajina, CSc.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Radiologie

OBSAH

1. Souhrn	4
2. Summary	5
3. Úvod do problematiky	6
3.1. Anatomickohistologické poznámky k játrům	6
3.2. Cévní zásobení jater a jeho vliv na dynamické kontrastní vyšetření jater	6
3.3. Význam vyšetření magnetickou rezonancí pro zobrazování jaterních ložisek	6
3.4. Ložiskové léze jater hepatocytárního původu	6
3.4.1. Fokální nodulární hyperplazie	6
3.4.2. Jaterní adenom	7
3.4.3. Hepatocelulární karcinom	7
3.4.4. Fibrolamelární hepatocelulární karcinom	7
3.5. Kontrastní látky pro MR zobrazení jater	8
3.5.1. Vyšetření s nespecifickými extracelulárními MR kontrastními látkami	8
3.5.2. Hepatospecifické kontrastní látky	8
3.5.3. Význam hepatospecifické fáze vyšetření pro charakterizaci jaterních ložisek	9
4. Cíle disertační práce	9
4.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA	9
4.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu.	10
5. Materiál a metodika	10
5.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA	10
5.1.1. Soubor pacientů	10
5.1.2. Kontrastní látky	10
5.1.3. MR zobrazení	10
5.1.4. Vyhodnocení	10
5.1.5. Statistická analýza	11
5.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu	11
5.2.1. Soubor pacientů	11
5.2.2. MR zobrazení	11
5.2.3. Hodnocení vyšetření	11
5.2.4. Statistická analýza	12
6. Výsledky	12
6.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA	12
6.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu	12
7. Diskuse	13
7.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA	13
7.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu	15
8. Závěry	18
9. Použitá literatura	19
10. Přehled publikační činnosti autora	25

1. Souhrn

Detekce a charakterizace ložiskových lézí jater hepatocytárního původu pomocí magnetické rezonance s použitím heptospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA

Cíl: Prospektivně srovnat kontrastní charakteristiky extracelulární kontrastní látky (gadobutrolu) a heptospecifické kontrastní látky (Gd-EOB-DTPA) při vyšetřeních horního břicha magnetickou rezonancí. Prospektivně zhodnotit možnosti detekce a charakterizace ložiskových lézí jater hepatocytárního původu při vyšetření magnetickou rezonancí po podání heptospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA.

Materiál a metodika: Standardizovaná dávka (0,1 ml/kg) gadobutrolu (56 pacientů) a Gd-EOB-DTPA (51 pacientů) byla aplikována intravenózně. Byly měřeny rozdíly intenzity signálu mezi nativním zobrazením, postkontrastním zobrazením v arteriální fázi, portální fázi, v ekvilibriu a při odloženém zobrazení po 10 a 20 minutách v abdominální aortě, portální žíle, ductus choledochus, játrech a slezině. Byly porovnány střední hodnoty rozdílů intenzity signálu po podání gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA pomocí dvouvýběrového t-testu ($p < 0,05$). U 78 pacientů s hypervaskularizovaným jaterním ložiskem (jiným než hemangiom) bylo provedeno vyšetření jater magnetickou rezonancí nativně a po podání heptospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA v arteriální fázi, portální fázi, ve fázi ekvilibria a odloženě za 20 minut. Byla hodnocena velikost, signál a charakter opacifikace, homogenita a případná přítomnost centrální jizvy. Ložiska vykazující akumulaci kontrastní látky v heptospecifické fázi vyšetření byla považována za ložiska hepatocytárního původu. Ložiska izointenzní/hyperintenzní v heptospecifické fázi byla v necirhotickém terénu považována za ložiska fokální nodulární hyperplazie (FNH), pokud jejich nativní signál a chování při dynamickém kontrastním vyšetření byl s ložisky FNH slučitelný. Ložiska vykazující akumulaci kontrastní látky v heptospecifické fázi vyšetření, která však byla převážně nižší ve srovnání s okolním parenchymem jater byla v necirhotickém terénu považována za pravděpodobné jaterní adenomy. Ložiska bez známek akumulace kontrastní látky v heptospecifické fázi vyšetření byla považována v necirhotickém terénu za pravděpodobné metastázy.

Výsledky: Po podání gadobutrolu byla v dynamické fázi opacifikace struktur horního břicha vyšší, naopak na odložených skenech v játrech nižší, než po Gd-EOB-DTPA. 101 ložisek (u 67 pacientů) bylo označeno za ložiska FNH. 14 ložisek bylo označeno za pravděpodobné jaterní adenomy. Jedno ložisko v necirhotickém terénu u muže bylo označeno za pravděpodobný hepatom (histologicky potvrzen adenom). Mnohočetná ložiska u jednoho z pacientů – jaterní adenomatóza (histologicky ověřeno). Dvě ložiska (u dvou pacientů) v cirhotickém terénu byla označena za pravděpodobné hepatomy. U tří pacientů s onkologickým onemocněním v anamnéze byla prokázána vícečetná metastatická ložiska. Signál ložisek FNH byl v odložené fázi signifikantně vyšší než signál jater ($p < 0,001$).

Závěr: Změna intenzity signálu orgánů horního břicha při dynamickém kontrastním zobrazení byla signifikantně větší po podání gadobutrolu, zatímco po podání Gd-EOB-DTPA byl vyšší signál hepatobilárního systému při odloženém postkontrastním zobrazení. Podání heptospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA významně zvyšuje potenciál magnetické rezonance pro specifikaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu, zvláště užitečné je pro diagnostiku ložisek FNH, kdy umožňuje s velkou pravděpodobností potvrdit tutodiagnózu bez nutnosti histologické verifikace. Velkým přínosem jejího podání je také odlišení hypervaskularizovaných metastáz od ložisek hepatocytárního původu.

2. Summary

Detection and characterization of hepatocellular liver lesions by using MRI with hepatospecific contrast agent Gd-EOB-DTPA

Aim: To prospectively compare contrast properties of extracellular (gadobutrol) and hepatospecific (gadoxetic acid) contrast agents in upper abdominal MRI studies. To prospectively evaluate the possibilities of detection and characterization of hepatocellular liver lesions by means of MRI using hepatospecific contrast agent Gd-EOB-DTPA.

Materials and methods: Standardized (0,1 ml/kg) dose of gadobutrol (56 subjects) and gadoxetic acid (51 subjects) was administered intravenously by MRI-compatible injector at 2 ml/s, followed by 20 ml saline flush. MR signal intensity changes (SIC) between precontrast scans and arterial phase, portal venous phase, equilibrium, and delayed scans at 10 and 20 minutes were measured in abdominal aorta, portal vein, common bile duct, liver, and spleen. Mean SIC values for gadobutrol and gadoxetic acid were compared by a two-sample t-test with p -value $< 0,05$ considered significant. A total of 78 subjects with known arterial hypervascularized liver lesion (other than haemangioma) were examined on MRI with administration of liver specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. All studies were performed before and after contrast agent injection in arterial, portal venous, equilibrium phases, and at twenty minutes past injection. Size, signal, enhancement pattern, homogeneity, and presence of central scar were evaluated. Lesions with contrast agent accumulation in liver specific phase were considered to be of hepatocellular origin. Iso-/hyperintense lesion in liver specific phase was in non-cirrhotic liver considered to be focal nodular hyperplasia provided the features on precontrast and dynamic contrast studies were in keeping with this diagnosis. Lesion showing signal increase in liver specific phase, however to a lesser degree than normal non-cirrhotic liver parenchyma was considered to be adenoma. Lesion showing no enhancement in liver specific phase was diagnosed as metastasis.

Results: Gadobutrol showed superior enhancement of upper abdominal structures in the dynamic phases. On the contrary, gadobutrol reached significantly lower mean SIC in the liver on delayed scans. 101 focal nodular hyperplasias (in 67 subjects) were diagnosed. 14 adenomas were found. A single lesion in non-cirrhotic liver was thought to be a hepatoma (adenoma confirmed on biopsy). A single patient presented with tens of lesions due to liver adenomatosis (histologically verified). Two lesions in two patients with liver cirrhosis were diagnosed as hepatomas. Three oncological patients were diagnosed with liver metastases. Signal intensity changes after administration Gd-EOB-DTPA were higher in FNH lesions compared to the liver parenchyma ($p < 0,001$).

Conclusion: Gadobutrol showed superior enhancement of upper abdominal structures in the dynamic phases whereas gadoxetic acid showed better enhancement of the hepatobiliary structures on delayed scans. Administration of liver specific contrast agent Gd-EOB-DTPA improves specification of hepatocellular liver lesions, particularly in cases of focal nodular hyperplasia where non-invasive diagnosis can be made with high accuracy. Also, differentiation between hypervascularized metastases and lesions of hepatocellular origin is very beneficial.

3. Úvod do problematiky

3.1. Anatomickohistologické poznámky k játrům

Základní komponentou jaterního parenchymu jsou jaterní buňky – hepatocyty. Mezi hepatocyty jsou žlučové kanálky, žlučové kapiláry, jejichž stěny jsou tvořeny jen buněčnými membránami sousedících hepatocytů (13). Jaterní buňky vytvářejí trámce, s těsným vztahem k cévám. Mezi trámcí jaterních buněk jsou jaterní sinusoidy. Jsou to tenkostěnné žilní kapiláry se stěnou tvořenou jedinou vrstvou endotelových buněk s četnými fenestracemi. Na lumenální povrchu jaterních sinusoid se jednotlivě vyskytují jaterní makrofágy – Kupfferovy buňky (13).

3.2. Cévní zásobení jater a jeho vliv na dynamické kontrastní vyšetření jater

Při intravenózním podání kontrastní látky se aplikovaná kontrastní látka dostává do jater a jaterních sinusoid nejprve cestou arteria hepatica. Arteriální fáze zobrazení jater většinou začíná 15-30 sekund po zahájení aplikace kontrastní látky a trvá do 30 sekund. Vyšetření jater v arteriální fázi vyšetření je důležité zejména pro detekci a charakterizaci hypervaskularizovaných jater ložisek, což jsou z benigních hlavně hemangiomy, ložiska fokální nodulární hyperplazie a jaterní adenomy. Z maligních ložisek jde hlavně o hypervaskularizované metastázy a ložiska hepatocelulárního karcinomu (66). Zobrazení jater, při kterém se již převážně uplatňuje kontrastní látka přivedená do jater cestou portální žíly se nazývá portální, či portovenózní, fáze. Její začátek je obvykle 40-70 sekund od zahájení podávání kontrastní látky. Vyšetření v portální fázi je hlavním pro detekci většiny jaterních ložisek, především hypovaskularizovaných metastáz. Po zhruba 180 sekundách následuje období, ve kterém je vyrovnaná koncentrace kontrastní látky v intravaskulárním a extracelulárním prostoru – nazývá se fází ekvilibria. Zobrazení ve fázi ekvilibria není pro detekci ložiskových změn v játrech vhodné, může napomoci při charakterizaci ložisek, především hemangiomů.

3.3. Význam vyšetření magnetickou rezonancí pro zobrazování jaterních ložisek

Přesná diagnostika ložiskových lézí při zobrazování jater je zvláště důležitá i vzhledem k vysoké prevalenci benigních jaterních ložisek v dospělé populaci. Význam odlišení těchto častých jaterních benigních ložisek je velký především při vyšetřování pacientů se známým maligním nádorovým extrahepatickým procesem. Většina jaterních metastáz jsou adenokarcinomy, s největším podílem kolorektálního karcinomu (39). Díky technologickému rozvoji se v předchozí dekádě magnetická rezonance stala významnou metodou při zobrazování jater, je dnes všeobecně uznávána jako metoda s největší specificitou při diagnostickém zobrazování ložiskových jaterních lézí (4, 32, 33, 58, 61, 63, 76, 78, 94), současně je považována i za zobrazovací metodu s nejvyšší senzitivitou pro detekci ložiskových jaterních lézí (25, 35, 41).

3.4. Ložiskové léze jater hepatocytárního původu

3.4.1. Fokální nodulární hyperplazie

Nejčastějším jaterním ložiskem hepatocytárního původu je fokální nodulární hyperplazie (FNH). Jde o třetí nejčastější ložiskový nález v játrech vůbec (po cystě a hemangiomu) (31). Jedná se o solidní ložiskovou lézi benigní povahy, bez maligního potenciálu (24, 31), bez většího rizika komplikací jako je krvácení, nebo ruptura. Pravděpodobně vzniká jako hyperplastická proliferace hepatocytů na podkladě vrozené cévní anomálie (6, 24). Obsahuje normální hepatocyty i Kupfferovy buňky (2, 24, 31). Histologicky jsou průkazné malformované žlučovody, které nemají normální napojení na žlučový strom (2, 24). Postihuje dominantně ženy (80-95 %) (24, 31). Je častým náhodným nálezem (73). Typická je

přítomnost hypovaskularizované centrální jizvy a loukoťovité uspořádání s radiálními septy – tyto morfologické charakteristiky jsou však zpravidla hodnotitelné jen u ložisek větší velikosti než 3 cm v průměru (24). Při vyšetření magnetickou rezonancí je fokální nodulární hyperplazie obvykle izointenzní nebo velmi mírně hyperintenzní na T2 vážených obrazech a mírně hypointenzní na T1 vážených obrazech. U větších ložisek bývá hodnotitelná centrální jizva s vysokým signálem na T2 vážených obrazech, nízkým na T1 vážených obrazech (2, 6, 24, 31). Při dynamickém kontrastním zobrazení se ložisko fokální nodulární hyperplazie opacifikuje většinou kompletně v arteriální fázi vyšetření (101), v portální fázi vyšetření bývá mírně hyperintenzní nebo izointenzní ve srovnání s okolním parenchymem jater (31) (chybí časné vymývání kontrastní látky).

3.4.2. Jaterní adenom

Jaterní adenom je vzácný benigní tumor jater hepatocytárního původu. Vyskytuje se téměř výhradně jen u žen (24, 31). Obvyklým obrazem je heterogenní ložisko velikosti až 10 cm, adenomy malé velikosti však bývají zpravidla homogenní. Bývají přítomny nekrózy, krvácení, kalcifikace (22, 31, 49). Může obsahovat tukovou tkáň (34, 49). Obsahuje Kupfferovy buňky v menším počtu, než ložiska FNH. Neobsahuje žlučovody. Obraz adenomu je v některých případech prakticky shodný s hepatocelulárním karcinomem, od kterého nemusí být adenom zobrazovacími metodami spolehlivě odlišitelný (34, 66), bezpečné odlišení adenomu od dysplastických nebo maligních ložiskových lézí jater často není zobrazovacími metodami možné (3, 21, 33, 66, 103). V případě menší velikosti jde zpravidla o homogenní, kompletně se v arteriální fázi kontrastního vyšetření opacifikující ložisko (49). V takovém případě je hlavním diferenciativním diagnostickým problémem odlišení ložiska FNH. Vzácným onemocněním je jaterní adenomatóza s mnohočetnými adenomy, zpravidla menší velikosti (21, 22, 49).

3.4.3. Hepatocelulární karcinom

Hepatocelulární karcinom (hepatom) je nejčastější primární maligní jaterní tumor. Většina se vyskytuje v cirhotickém terénu (14, 15, 30). Existují tři morfologické formy hepatomu: solitární, multifokální, infiltrativní. Prognóza onemocnění závisí na velikosti ložiska, rozsahu postižení, přítomnosti vaskulární invaze (66, 93), významným faktorem je kromě stadia cirhózy samozřejmě i histologický grade tumoru (14, 15). Jde o zpravidla heterogenně se opacifikujícího ložiska v arteriální fázi vyšetření s časným vymýváním kontrastní látky (18, 69), často se satelitními hypervaskularizovanými ložisky. Někdy jde o hladce ohraničené ložisko s přítomností opacifikující se (pseudo)kapsuly. Bývají přítomny porce nekrotické, tukové – s negativní denzitou, kalcifikace. Méně časté jsou formy hepatomu hypovaskularizované (69) – bez opacifikace v arteriální fázi vyšetření nebo s periferní prstenčitou opacifikací.

3.4.4. Fibrolamelární hepatocelulární karcinom

Zvláštním druhem maligního tumoru jater hepatocytárního původu je fibrolamelární hepatocelulární karcinom. Jde o velmi vzácný tumor, který se vyskytuje většinou v necirhotickém terénu, zpravidla bývá diagnostikován u mladých dospělých (3). Jde o heterogenně se v arteriální fázi opacifikující objemné ložisko s přítomností centrální jizvy a radiálních sept. Centrální jizva mívá na rozdíl od ložisek fokální nodulární hyperplazie nízký signál na T2 vážených obrazech (3).

3.5. Kontrastní látky pro MR zobrazení jater

3.5.1. Vyšetření s nescifickými extracelulárními MR kontrastními látkami

Při vyšetření magnetickou rezonancí s použitím nescifických (extracelulárních) gadoliniových kontrastních látek se nálezy ložiskových změn jater hodnotí zcela analogicky jako v případě použití extracelulárních jódových kontrastních látek na CT. Obecnou nevýhodou nescifických - extracelulárních - CT i MR kontrastních látek je fakt, že etiologii jaterního ložiska odvozují pouze z opacifikační charakteristiky podmíněné relativním zastoupením arteriální a žilní vaskularizace ložiska, přičemž tyto perfuzní charakteristiky nejsou zdaleka vždy specifické a u různých druhů jaterních lézí se mohou překrývat.

3.5.2. Hepatospecifické kontrastní látky

Diagnostický potenciál magnetické rezonance při vyšetřování jater významně zvyšuje využití tkáňově specifických kontrastních látek (4, 10, 27, 32, 33, 35, 52, 58, 61, 63, 67, 76, 78, 94, 97, 99, 102, 103).

Historicky je tkáňově specifické zobrazování jater spojeno s kontrastní látkou **ferucarbotran (Resovist® Bayer Schering Pharma AG, Berlín, Německo)**, která dnes již není na trhu dostupná. Jednalo se o retikuloendoteliální superparamagnetickou kontrastní látku, která obsahovala nanočástice oxidů železa, které byly selektivně vychytávány buňkami retikuloendoteliálního systému - v játrech Kupfferovými buňkami (5, 20, 47, 50, 59, 87). Hlavní diagnostickou sekvencí po podání této kontrastní látky byly odložené T2 vážené obrazy, na kterých byl vysoký kontrast mezi nízkým signálem parenchymu jater a vysokým signálem jaterních ložisek, které neobsahovaly Kupfferovy buňky (5, 40, 50, 62). Ložiska FNH s velkým podílem funkčních Kupfferových buněk měla analogicky zřetelně snížený signál (2, 5, 20, 59) na odložených T2 vážených obrazech, obdobný signálu zdravé jaterní tkáně.

V posledních letech se při zobrazování jater magnetickou rezonancí používají hepatospecifické kontrastní látky hepatobiliární, vychytávané hepatocyty a vylučované do žluči (20, 61, 71). Jde o kontrastní látky paramagnetické, které zkracují zejména T1 relaxační čas tkáně - po jejich podání se využívají sekvence T1 vážené. V odložené – hepatospecifické – fázi je po podání těchto kontrastních látek na T1 vážených sekvencích výrazně zvýšený signál jaterního parenchymu, což zvyšuje senzitivitu v detekci jaterních ložisek, které neobsahují funkční hepatocyty a které zůstávají hypointenzní. Kromě toho podání těchto kontrastních látek rozšiřuje potenciál magnetické rezonance v charakterizaci a specifikaci jaterních ložisek hepatocytárního původu.

Hepatobiliární kontrastní látky jsou dostupné tři (71). Jde o chelát manganu – kontrastní látku **Mn²⁺ DPDP (mangafodipir trisodium: Teslascan® GE Healthcare AS, Oslo, Norsko)**. Další dvě představují cheláty gadolinia – kontrastní látka **Gd-BOPTA (gadobenát dimeglumin: Multihance® Bracco ALTANA Pharma GmbH, Konstanz, Německo)** a kontrastní látka **Gd-EOB-DTPA (gadoksetát disodium: Primovist® (v USA Eovist®) Bayer Schering Pharma AG, Berlín, Německo)**.

Teslascan (Mn²⁺ DPDP, mangafodipir trisodium) je kontrastní látka, která je vychytávána v normálních jaterních buňkách (12, 40, 58, 99), ve slezině, ledvinách a nadledvinách. Jeho hlavní nevýhodou je nutnost podávání v pomalé infuzi. **Multihance (Gd-BOPTA, gadobenát dimeglumin)** je kontrastní látka, která je ze 4 % vychytávána hepatocyty a vylučována do žluči (10, 23, 24, 61). Na rozdíl od kontrastní látky Teslascan je po podání této kontrastní látky možné dynamické kontrastní zobrazení jater. Vzhledem k nízkému podílu jaterní exkrece (4 % hepatální, 96 % renální exkrece) je vyšetření v hepatospecifické fázi možné provádět až řádově v hodinách po podání - tedy odloženě v druhé době po nativním a dynamickém kontrastním zobrazení, což je do určité míry z provozního hlediska v praxi limitující.

Primovist (Gd-EOB-DTPA, kyselina gadoxetová) je paramagnetická hepatospecifická kontrastní látka, která je z cca 50 % vylučována hepatocyty do žluči (97). Vyšetření s touto kontrastní látkou lze provést dynamicky (4, 33, 45, 66, 104), navíc díky vysokému podílu biliární exkrece lze již po optimálně 20 minutách po podání provést zobrazení v hepatospecifické fázi (4, 17, 18, 28, 33, 45, 64, 66, 89, 94, 100, 104). Pravidelně přitom dochází i k vizualizaci hypersignálních extrahepatických žlučových cest a žlučníku (8, 9, 66). Dostupné je tak po podání Gd-EOB-DTPA i funkční MR cholangiografické zobrazení (8, 9, 75, 88). Z krevního řečiště je Gd-EOB-DTPA aktivně vychytávána hepatocyty, především prostřednictvím transportního membránového systému. Dle výsledků několika studií (48, 89, 90, 91) jsou za transmembránový transport Gd-EOB-DTPA hepatocyty odpovědné OATP (organic anion transporting polypeptides) a NTCP (Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide). Rovněž bylo prokázáno, že vychytávání Gd-EOB-DTPA a následné zvýšení signálu ložiska hepatocelulárního karcinomu na odložené T1 vážené sekvenci v hepatospecifické fázi vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA je silně závislé na expresi izoenzymu OATP8/1B3 (57, 89). Z hepatocytů je Gd-EOB-DTPA vylučována v nezměněné podobě do žluči prostřednictvím ATP dependentního MRP2 (multidrug resistance protein), rovněž známého jako ABCC2 (90, 91). Preklinicky byla Gd-EOB-DTPA široce testována (26, 54-56, 77, 79-83). Podání Gd-EOB-DTPA je všeobecně dobře tolerované, bez závažných nežádoucích účinků (26, 32). Metabolity Gd-EOB-DTPA nebyly prokázány ve žluči ani v moči (66, 81, 82), lze vyloučit enterohepatickou cirkulaci.

3.5.3. Význam hepatospecifické fáze vyšetření pro charakterizaci jaterních ložisek

Četné studie (4, 32, 33, 58, 61, 63, 76, 78, 94) prokázaly vyšší senzitivitu a specificitu při hodnocení jaterních ložisek vyšetřením magnetickou rezonancí po podání hepatospecifické kontrastní látky ve srovnání s nativním MR vyšetřením, kontrastním CT vyšetřením a MR vyšetřením po podání nespecifické extracelulární kontrastní látky. Maligní jaterní ložiska mají v hepatospecifické fázi vyšetření zpravidla nízký signál, nižší než parenchym jater. Naopak ložiska FNH obsahují funkční hepatocyty, které vylučují Gd-EOB-DTPA do žluči; abnormálním napojením malformovaných žlučovodů v ložiscích FNH na biliární strom se vysvětluje zvýšená akumulace hepatospecifické kontrastní látky v ložiscích FNH v hepatospecifické fázi vyšetření (2, 66), kdy tato ložiska mají typicky signál shodný nebo častěji i vyšší než okolní jaterní parenchym (37, 101). Lze tedy předpokládat, že hypervaskularizované jaterní ložisko, které má nativní signál obdobný jako parenchym jater, je homogenní, homogenně se sytí opacifikuje v arteriální fázi vyšetření a má po podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA v odložené hepatospecifické fázi vyšetření signál ve většině objemu shodný nebo vyšší než jaterní parenchym, odpovídá s vysokou pravděpodobností ložisku fokální nodulární hyperplazie. U jaterních adenomů se takto vysoký signál, ve většině objemu ložiska shodný nebo vyšší než signál okolního jaterního parenchymu, v odložené hepatospecifické fázi vyšetření, dle výsledků v minulosti publikovaných prací (24, 31), nepředpokládá. Ložiska hepatocelulárního karcinomu jsou většinou v odložené hepatospecifické fázi hyposignální, i když některé hepatomy mohou vykazovat výraznou akumulaci hepatospecifické kontrastní látky (57, 89).

4. Cíle disertační práce

4.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA

Naším cílem bylo prospektivní srovnání změny intenzity signálu cévních struktur a parenchymatózních orgánů po intravenózní aplikaci nespecifické extracelulární kontrastní látky gadobutrolu a hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA při dynamickém kontrastním a odloženém postkontrastním zobrazení horního břicha magnetickou rezonancí.

Klinické studie prokázaly význam kontrastních látek Gd-BOPTA i Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových jaterních lézí (4, 32, 33, 35, 61, 63, 78, 94, 102, 103). Animální i humánní klinické studie kromě toho potvrdily použitelnost kontrastní látky Gd-BOPTA při dynamickém kontrastním zobrazení, se zvyšováním intenzity signálu cévních struktur a parenchymatózních orgánů srovnatelným s běžnými extracelulárními kontrastními látkami (23, 29, 46, 65, 95). O novější kontrastní látce Gd-EOB-DTPA (v Evropě schválena pro klinické použití v roce 2005) nebyly obdobné práce, komplexně se zabývající hodnocením kontrastních vlastností Gd-EOB-DTPA při dynamickém kontrastním zobrazení a jejich srovnáním s běžnými extracelulárními kontrastními látkami, až do roku 2006 publikovány. Jejimi vlastnostmi při dynamickém kontrastním zobrazení se zabývalo jen několik, většinou animálních, studií se zaměřením na cévní struktury (98), nebo samotná játra (11, 51, 63, 68, 84, 94).

4.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu

Cílem bylo prospektivní zhodnocení významu podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA při vyšetření magnetickou rezonancí pro možnosti detekce a charakterizace ložiskových lézí jater hepatocytárního původu. V polovině minulého desetiletí, kdy byla na trh uvedena nová kontrastní látka Gd-EOB-DTPA (Primovist), nebyly v literatuře známy detailní údaje o tom, zda hodnocení hepatocelulárních ložiskových lézí jater bude vycházet z principů analogických s kontrastní látkou Gd-BOPTA. Cílem námi provedené studie bylo potvrdit předpoklad obdobného chování ložisek hepatocytárního původu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření a význam hepatospecifické fáze zobrazení po podání kontrastní látky Gd-EOB-DTPA pro jejich diferenciální diagnostiku, zvláště pro odlišení ložisek FNH.

5. Materiál a metodika

5.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA

5.1.1. Soubor pacientů

V období mezi květnem 2005 a dubnem 2006 bylo prospektivně vyšetřeno 107 pacientů.

5.1.2. Kontrastní látky

Gadobutrol (Gd-BT-DO3A, Gadovist, Bayer Schering Pharma) je paramagnetická nespecifická kontrastní látka s extracelulární distribucí v intravaskulárním a intersticiálním prostoru, s koncentrací gadolinia 1 mmol/ml. **Gd-EOB-DTPA (Primovist**, Bayer Schering Pharma) je paramagnetická hepatospecifická kontrastní látka. Obsahuje 0,25 mmol Gd-EOB-DTPA v 1 ml.

5.1.3. MR zobrazení

Všechna MR vyšetření ve studii byla provedena na 1,5T MR přístroji Magnetom Symphony Maestro Class nebo Magnetom Avanto (Siemens, Erlangen, Německo). Vždy byly použity dedikované phased-array tělové cívky pokrývající rozsah jater. Provedeno bylo dynamické kontrastní sériové zobrazení T1 váženou 3D sekvencí inkoherentního gradientního echa, jmenovitě sekvencí VIBE (volume interpolated breath-hold examination).

5.1.4. Vyhodnocení

V pěti anatomických oblastech horního břicha bylo provedeno kvantitativní srovnání relativního vzestupu signálu ve srovnání s nativním zobrazením při kontrastním MR vyšetření v arteriální fázi, portální fázi, v ekvilibriu a v odložené fázi 10 a 20 minut po podání

kontrastní látka. Intenzita signálu byla měřena v abdominální aortě v úrovni celiakálního trunku, v kmeni portální žíly, v intrapankreatické porci d.choledochus, v játrech (segment 6 nebo 7) a slezině na odpovídající srovnatelné zobrazené vrstvě ve všech fázích vyšetření. Změna intenzity signálu na postkontrastním vyšetření ve srovnání s nativním zobrazením byla pro každou fázi kontrastního vyšetření a měřenou oblast kalkulována podle vzorce:

$$\text{ZIS} = (\text{IS post} - \text{IS pre}) \cdot 100/\text{IS pre}$$

kde

ZIS ... změna intenzity signálu

IS post ... intenzita signálu po podání kontrastní látky

IS pre ... intenzita signálu při nativním zobrazení

5.1.5. Statistická analýza

Rozdíly mezi skupinami pacientů A a B byly testovány pomocí dvouvýběrového t-testu s p -value menší než 0,05 ke zjištění statisticky významných rozdílů. Fisherův exaktní test byl použit na rozdíly spojené se zastoupením pohlaví v obou skupinách.

5.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu

5.2.1. Soubor pacientů

Od února 2006 do března 2010 bylo provedeno vyšetření jater magnetickou rezonancí s podáním hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA u 78 pacientů, u kterých buď byla z předchozího zobrazovacího vyšetření známá přítomnost hypervaskularizovaného, v arteriální fázi se opacifikujícího, ložiska jiného než hemangiom, nebo se přítomnost takového ložiska předpokládala po nativní fázi vyšetření a byla následně potvrzena po podání kontrastní látky. Všichni pacienti byli odesláni k vyšetření indikujícím lékařem v rámci běžné klinické praxe.

5.2.2. MR zobrazení

Všechna vyšetření magnetickou rezonancí byla provedena na MR přístroji GE Signa 1,5 T (výrobce General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA) s použitím dedikované torso array cívkou. Dynamické kontrastní zobrazení jater bylo provedeno T1 váženou SPGR sekvencí v axiální rovině 25-30 sekund, 70-80 sekund a 180-310 sekund po zahájení aplikace kontrastní látky. Za 20 minut po podání kontrastní látky bylo provedeno zobrazení T1 váženou SPGR sekvencí v axiální rovině v hepatospecifické fázi vyšetření.

5.2.3. Hodnocení vyšetření

U arteriálně hypervaskularizovaných jaterních ložisek byla hodnocena velikost, nativní signál, chování po podání kontrastní látky – signál a charakter opacifikace při kontrastním dynamickém vyšetření a v hepatospecifické fázi vyšetření, homogenita, případná přítomnost centrální jizvy.

Ložiska vykazující akumulaci kontrastní látky v hepatospecifické fázi vyšetření byla považována za ložiska hepatocytárního původu. Ložiska izointenzní nebo hyperintenzní v hepatospecifické fázi vyšetření ve srovnání s okolním parenchymem jater byla v necirhotickém terénu považována za ložiska FNH, pokud jejich nativní signál a chování při dynamickém kontrastním vyšetření byl s ložisky FNH slučitelný. Ložiska vykazující akumulaci kontrastní látky v hepatospecifické fázi vyšetření, která však byla převážně hypointenzní ve srovnání s okolním parenchymem jater byla v necirhotickém terénu považována za pravděpodobné adenomy. Ložiska bez známek akumulace kontrastní látky v hepatospecifické fázi vyšetření byla považována v necirhotickém terénu za pravděpodobné

metastázy. U ložisek, která byla v necirhotickém terénu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření po podání kontrastní látky hyperintenzní nebo izointenzní a byla tak, v případě, že měla s touto diagnózou slučitelný, obvyklý, obraz nativně a při dynamickém kontrastním vyšetření, označena za ložiska FNH, bylo následně provedeno měření intenzity signálu při nativním zobrazení, v arteriální fázi, v portální fázi a v odložené hepatospecifické fázi vyšetření 20 minut po podání kontrastní látky. Ve všech těchto případech byla v hepatospecifické fázi vyšetření rovněž měřena intenzita signálu parenchymu jater v okolí ložiska FNH. Obdobně bylo provedeno měření intenzity signálu v ložiscích, která byla hodnocena jako pravděpodobné adenomy.

5.2.4. Statistická analýza

Naměřené hodnoty intenzit signálu v ložiscích byly deskriptivně statisticky vyhodnoceny. Bylo provedeno párové porovnání signálu ložisek fokální nodulární hyperplazie a adenomů ve srovnání se signálem jater v odložené hepatospecifické fázi vyšetření s použitím neparametrického Wilcoxonova párového testu a párového t-testu. Bylo provedeno porovnání vývoje změn intenzity signálu u ložisek fokální modulární hyperplazie a adenomů s použitím dvouvýběrového t-testu. K porovnání signálu ložisek v arteriální, portální a odložené fázi vyšetření byla použita Friedmanova neparametrická analýza rozptylu.

6. Výsledky

6.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA

Všechna MR vyšetření byla provedena bez komplikací nebo technického selhání. Ve srovnání s nativním zobrazením došlo při dynamickém kontrastním vyšetření vždy k signifikantnímu vzestupu signálu v aortě, portální žíle, játrech a slezině, po podání gadobutrolu i Gd-EOB-DTPA (p -value <0.001 ve všech případech). V abdominální aortě, portální žíle a slezině byla střední hodnota intenzity signálu signifikantně vyšší (p -value <0.001) po aplikaci gadobutrolu ve srovnání s kontrastní látkou Gd-EOB-DTPA ve všech fázích, kromě aorty v arteriální fázi vyšetření, kde p -value byla 0.053. V játrech byla střední hodnota intenzity signálu signifikantně vyšší po podání gadobutrolu v arteriální fázi, portální fázi a v ekvilibriu. Naopak signifikantně vyšší po podání Gd-EOB-DTPA byla střední hodnota intenzity signálu v odložené fázi 10 a 20 minut po podání kontrastní látky v játrech a v ductus choledochus. Tyto struktury po podání Gd-EOB-DTPA vykazovaly v odložené fázi zobrazení jasnou tendenci k vzestupu intenzity signálu, zatímco po podání gadobutrolu se signál v ductus choledochus v odložené fázi neměnil a v játrech snižoval. Nebyl statisticky signifikantní rozdíl ($p=0,27$) mezi oběma použitými kontrastními látkami s ohledem na dosaženou všeobecnou kvalitu zobrazení.

6.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu

Všechna MR vyšetření byla provedena bez komplikací nebo technického selhání. 101 ložisek (u 67 pacientů) bylo označeno za ložiska FNH. 14 ložisek (u 4 pacientů) bylo označeno za pravděpodobné adenomy, u tří z nich (13 ložisek) byla provedeny kontroly na MR, která vyloučily progresi nálezů (po 24, 42, resp. 17 měsících). 1 ložisko v necirhotickém terénu u muže bylo označeno za pravděpodobný hepatom, méně pravděpodobně adenom (histologicky potvrzen adenom). Mnohočetná (17) ložiska u jednoho z pacientů – jaterní adenomatóza, histologicky ověřeno. 2 ložiska (u dvou pacientů) v cirhotickém terénu byla označena za pravděpodobné hepatomy. Ty byly následně verifikovány histologicky. U 3 pacientek s onkologickým onemocněním (nádorem prsu) v anamnéze byla prokázána vícečetná hypervaskularizovaná metastatická ložiska. Jejich metastatickou etiologii potvrdil další vývoj

onemocnění s progresí nálezů. U 21 pacientů byla ložiska FNH vícečetná: dvě (u čtrnácti pacientů), tři (u dvou pacientů), čtyři (u čtyř pacientů) nebo pět (u jednoho pacienta) prokázáných ložisek. Průměrná velikost ložiska FNH v souboru byla 31,3 mm v maximálním rozměru na axiální vrstvě (rozmezí od 5 do 114 mm). U 46 ložisek FNH byl maximální rozměr na axiální vrstvě 30 mm a větší. Centrální jizva byla patrná u 39 ze 101 ložisek (39 %) FNH, z toho ve 32 případech (32/39, tj. v 82%) u ložisek měřících v maximálním rozměru na axiální vrstvě 30 mm a více. Ze 4 pacientů s předpokládanými adenomy byla ložiska vícečetná u dvou (4 a 8 ložisek). Velikost adenomů (včetně histologicky ověřeného, považovaného za pravděpodobný hepatom) byla v maximálním rozměru na axiální vrstvě 5 až 155 mm. Věk osob s diagnózou FNH: medián 32 let (mezní hodnoty 19 až 72 let). Medián věku žen s diagnózou jaterního adenomu: 31,5 roku (mezní hodnoty 25 až 36 let). Ložisko původně považované za pravděpodobný hepatom, histologicky verifikované jako adenom, bylo nalezeno u 41letého muže. Adenomatóza jater byla prokázána u muže - kulturisty ve věku 36 let.

Signál ložisek FNH byl v odložené hepatospecifické fázi vyšetření signifikantně vyšší než signál jater (p -value < 0,001). Signál adenomů byl v odložené hepatospecifické fázi vyšetření signifikantně nižší než signál jater (p -value < 0,001). Porovnával se signál ložisek FNH a adenomů nativně, v arteriální, portální a odložené hepatospecifické fázi vyšetření. Nativně vykazovaly adenomy v porcích s měřenou intenzitou signálu signifikantně nižší intenzitu signálu než ložiska FNH (p -value < 0,001). V arteriální fázi vyšetření byl signál adenomů v porcích s měřenou intenzitou signálu signifikantně nižší než signál ložisek FNH (p -value < 0,01). V portální fázi vyšetření byl signál adenomů v porcích s měřenou intenzitou signálu rovněž signifikantně nižší než signál ložisek FNH (p -value < 0,001). Stejně tak v odložené hepatospecifické fázi vyšetření byl signál adenomů v porcích s měřenou intenzitou signálu signifikantně nižší než signál ložisek FNH (p -value < 0,01). Naměřená hodnota intenzity signálu parenchymu jater se přitom u pacientů s adenomy a ložisky FNH statisticky významně nelišila. Ložiska FNH měla signifikantně vyšší intenzitu signálu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření ve srovnání s fázi arteriální (p -value < 0,001). Výraznější byl rozdíl u ložisek větších než 30 mm. Relativní vzestup intenzity signálu v arteriální a portální fázi vyšetření byl signifikantně vyšší v měřených porcích u adenomů než u ložisek FNH (p -value < 0,01). Nebyl statisticky významný rozdíl mezi relativním vzestupem intenzity signálu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření u ložisek FNH a v měřených porcích u adenomů (alternativa neshody s p -value 0,45). Statisticky významně se nelišil wash-out ložisek FNH a adenomů (podíl relativní změny intenzity signálu v arteriální a portální fázi vyšetření).

7. Diskuse

7.1. Srovnání kontrastních vlastností gadobutrolu a Gd-EOB-DTPA

Mangafodipir trisodium (Mn-DPDP, Teslascan) zlepšuje možnost odlišit jaterní ložiska hepatocytárního původu od nonhepatocytárních (58, 76, 99), nelze je však podat jako bolus, což je značně limitující při použití této kontrastní látky k charakterizaci ložiskových lézí jater – nelze posoudit způsob jejich cévního zásobení a vaskularizaci (58, 65). Dvě zbylé dostupné hepatospecifické kontrastní látky, konkrétně Gd-BOPTA a Gd-EOB-DTPA, nabízejí kromě vyšetření jater v hepatospecifické fázi i možnost provedení dynamického kontrastního zobrazení jater. Proto použití těchto kontrastních látek dále zlepšuje detekabilitu a možnost charakterizace ložiskových lézí jater (4, 32, 33, 35, 61, 63, 78, 85, 94, 102, 103). Díky relativně krátkému času (10-20 minut), po kterém lze skenovat v hepatospecifické fázi, je možné provádět dynamické vyšetření jater a zobrazení v hepatospecifické fázi po podání

Gd-EOB-DTPA v jedné době. Zobrazení jater T2 váženými obrazy je navíc možné provést až v době čekání mezi dynamickým kontrastním vyšetřením a zobrazením v hepatospecifické fázi 5-10 minut po podání kontrastní látky (85), aplikovaná Gd-EOB-DTPA totiž neovlivňuje významněji signál a kontrast obrazu T2 vážených sekvencí (7, 42). Přínos zobrazení v hepatospecifické fázi po podání Gd-EOB-DTPA pro zlepšenou detekabilitu a charakterizaci ložiskových lézí jater prokázaly četné práce (4, 32, 33, 35, 65, 68, 85, 94, 102, 103). V době provedení naší studie bylo jen málo zkušeností a publikovaných údajů o vlastnostech Gd-EOB-DTPA při dynamickém kontrastním zobrazení u lidí (63, 84, 94). Cílem naší práce bylo zjistit, zda po intravenózní aplikaci Gd-EOB-DTPA dochází při dynamickém kontrastním zobrazení ke srovnatelnému vzestupu signálu v břišních cévách a orgánech jako po podání běžného nespecifického extracelulárního chelátu gadolinia. V současnosti je MR zobrazení jater s použitím kontrastní látky s takovou kombinací vlastností nejefektivnější zobrazovací metodou při hodnocení nemocí jater (25, 27, 32, 33, 65, 72). V naší studii došlo při dynamickém kontrastním skenování po aplikaci Gd-EOB-DTPA i gadobutrolu ve srovnání s nativním zobrazením k signifikantnímu vzestupu signálu v aortě, portální žíle, játrech a slezině. Po podání gadobutrolu byla signifikantně větší průměrná hodnota změny intenzity signálu než po podání Gd-EOB-DTPA (rozdíl nebyl statisticky významný v arteriální fázi v abdominální aortě). To se dá vysvětlit vyšší molární koncentrací gadobutrolu (1mmol/ml) ve srovnání s Gd-EOB-DTPA (0,25 mmol/ml), která je částečně kompenzována vyšší T1 relaxivitou a větší vazbou na proteiny u Gd-EOB-DTPA. Na druhou stranu, v animální studii Yoshikawy a spol. po aplikaci Gd-EOB-DTPA docházelo k většímu vzestupu signálu v abdominální aortě než po podání běžné extracelulární kontrastní látky gadopentát dimegluminu, především kvůli většímu zkrácení T1 relaxačního času v plazmě vyplývajícím z vyššího podílu vazby Gd-EOB-DTPA na proteiny plazmy (10,7%) ve srovnání s gadopentát dimegluminem (1,6%) (98). Ve slezině bylo zvýšení intenzity signálu při dynamickém kontrastním zobrazení po podání obou kontrastních látek v naší studii analogické změnám signálu v abdominální aortě. Změny intenzity signálu v čase v aortě, portální žíle a slezině vykazují jasnou tendenci k časnější eliminaci Gd-EOB-DTPA ve srovnání s gadobutrolem v dynamické hepatospecifické fázi vyšetření. Sériové dynamické zobrazení jater přineslo poněkud odlišné výsledky. Ačkoli změny intenzity signálu byly po aplikaci gadobutrolu rovněž signifikantně větší v arteriální a portální fázi i v ekvilibriu, byl průkazný trend kontinuálního zvyšování intenzity signálu jater po podání Gd-EOB-DTPA detekovatelný již od fáze ekvilibria kolem 2 minut po začátku aplikace kontrastní látky. Tyto výsledky jsou v souladu s jinými animálními (11, 68) i humánními (84, 94) studiemi. MR obrazy získané po podání Gd-EOB-DTPA v arteriální a portální fázi opacificace jater jsou srovnatelné s dynamickým CT vyšetřením jater po podání jódové kontrastní látky, což prokázala studie Huppertze a spolupracovníků (33). V hepatospecifické fázi byla změna intenzity signálu po podání Gd-EOB-DTPA signifikantně větší než po podání gadobutrolu. Rozdíl byl největší po 20 minutách po podání kontrastní látky. Ačkoli Huppertz (33) a Reimer (63) neshledali rozdíl v zobrazení v hepatospecifické fázi mezi 10 a 20 minutami po podání kontrastní látky, naše pozorování svědčí pro přínos dvacetiminutového intervalu při odloženém zobrazení jater v hepatospecifické fázi po podání Gd-EOB-DTPA kvůli vyššímu signálu jater a biliární exkreci kontrastní látky. Po aplikaci Gd-EOB-DTPA je velmi výrazný vzestup signálu ve žlučovodech v odložené hepatospecifické fázi zobrazení po 10 a dále hlavně po 20 minutách po podání. Tyto výsledky dokazují vyjimečnou rychlou hepatobiliární exkreci

Gd-EOB-DTPA, která umožňuje přidání 3D T1 vážené MR cholangiografie 20 minut po aplikaci kontrastní látky do vyšetřovacího protokolu. Částečnou limitací naší provedené studie je poměrně heterogenní soubor vyšetřených pokud jde o věk, pohlaví a body mass index. Na druhou stranu, takto získané výsledky by měly realističtěji odpovídat rutinnímu

klinickému použití kontrastní látky u pacientů s různými onemocněními kardiovaskulárními, nemocemi jater, ledvin a jinými, nežli výsledky studií založených na získání údajů na podkladě vyšetřování zdravých dobrovolníků.

7.2. Kvalitativní a kvantitativní zhodnocení přínosu Gd-EOB-DTPA pro detekci a charakterizaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu

Naše pozorování potvrzuje předpoklad, že při zobrazování ložiskových lézí jater hepatocytárního původu v necirhotickém terénu je nejpodstatnějším (a statisticky i nejčastějším) úkolem odlišení ložisek FNH od ložisek ostatních. Diferenciálně diagnosticky je od ložisek FNH třeba odlišit hlavně hypervaskularizovaná ložiska hepatocytárního původu - jaterní adenomy a ložiska hepatocelulárního karcinomu a dále hypervaskularizované jaterní metastázy. V případě typického vzhledu ložiska FNH není zpravidla problémem rozpoznat ložisko FNH při s použitím běžné extracelulární kontrastní látky. Tento „typický“ vzhled však mají ložiska FNH ve větším podílu až při větší velikosti, přibližně od 3 cm v průměru (23, 24); většina detekovaných ložisek FNH charakteristický vzhled s centrální jizvou a radiálními septy při vyšetření na CT nebo MR nemá (23, 24), což potvrzuje i naše pozorování.

Užitečným může být u těchto ložisek kontrastní ultrasonografické vyšetření, při kterém lze rovněž hodnotit charakter opacifikace a detekovat centrální jizvu a loukoťovité radiální uspořádání ložiska FNH (92). Ložiska FNH, která nemají hodnotitelný typický vzhled, nelze při kontrastním vyšetření na CT a při kontrastním vyšetření magnetickou rezonancí s použitím nespecifické extracelulární kontrastní látky odlišit především od adenomů, které v případě menší velikosti bývají také homogenního signálu a homogenně zvyšují denzitu či intenzitu signálu po podání kontrastní látky v arteriální fázi vyšetření; nelze je navíc ani bezpečně odlišit od hypervaskularizovaných metastáz a ložisek hepatocelulárního karcinomu (3, 21, 33, 66, 103). Potenciál magnetické rezonance při hodnocení ložiskových lézí hepatocytárního původu významně zvyšuje využití hepatospecifických kontrastních látek (2, 4, 24, 33, 66, 69). V minulosti publikované práce (23, 24) prokázaly význam vyšetření magnetickou rezonancí pro odlišení ložisek FNH od adenomů (a tedy i od ložisek jiné etiologie) v hepatospecifické fázi po podání na trh dříve uvedené kontrastní látky Gd-BOPTA (Multihance). Cílem naší provedené studie proto bylo potvrdit předpoklad obdobného chování ložisek hepatocytárního původu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření jako po podání Gd-BOPTA a význam hepatospecifické fáze zobrazení po podání kontrastní látky Gd-EOB-DTPA pro jejich diferenciální diagnostiku, zvláště pro odlišení ložisek FNH. Přibližně 50 % podané kontrastní látky Gd-EOB-DTPA je vychytáváno hepatocyty a vylučováno do žluči (3, 4, 66). Proto u ložisek, která obsahují funkční hepatocyty, dochází ke zvýšení signálu na poskontrastních obrazech v hepatospecifické fázi vyšetření (33). Zvýšená intenzita signálu po podání Gd-EOB-DTPA v odložené hepatospecifické fázi vyšetření je průkazná nejen v normálním parenchymu jater, ale i ložiscích, která obsahují hepatocyty. Průkaz akumulace podané hepatospecifické kontrastní látky je tedy významným přínosem pro odlišení jaterních ložisek hepatocytárního původu od ložisek ostatních.

Hepatocyty v ložiscích FNH vykazují normální biliární exkreační kapacitu, jejich malformovaným žlučovodům však chybí plnohodnotné napojení na biliární strom. Stagnaci kontrastní látky tak lze vysvětlit vysokou akumulací hepatospecifické kontrastní látky v ložiscích FNH (23, 24, 66). Jejich signál je v hepatospecifické fázi vyšetření proto obvykle minimálně stejný, typicky vyšší než signál normálního jaterního parenchymu. Tak je možné rozpoznat a identifikovat i taková ložiska FNH, která nemají charakteristický vzhled. Signál ložisek FNH byl v našem souboru v odložené hepatospecifické fázi vyšetření signifikantně vyšší než signál jaterního parenchymu (p -value<0,001). Potencionálním problémem je bezpečné odlišení ložiska FNH na základě signálu v hepatospecifické fázi vyšetření od hepatomu. Ložiska hepatocelulárního karcinomu zpravidla nevykazují hodnotitelnou

akumulaci hepatospecifické kontrastní látky, případně zvyšují signál v hepatospecifické fázi vyšetření jen minimálně (36, 69, 74). Neplatí to však ve všech případech. Existují i hepatomy, které výrazně zvyšují signál v odložené hepatospecifické fázi vyšetření, kdy mohou být i izointenzní nebo dokonce i hyperintenzní ve srovnání s jaterním parenchymem (1, 41, 19, 57, 74, 89). Dle výsledků publikovaných prací se zdá, že podíl takovýchto ložisek hepatocelulárního karcinomu je 5-20% (57, 86, 89). Vysoký signál v odložené hepatospecifické fázi vyšetření byl prokázán i u některých hepatomů středně a špatně diferencovaných (44, 57, 89). V poslední době se objevují práce, které se na molekulární úrovni zabývají mechanismem pozdní opacifikace ložisek hepatocelulárního karcinomu po podání Gd-EOB-DTPA. Předpokládá se, že vychytávání Gd-EOB-DTPA v játrech je závislé na expresi transportních polypeptidů OATPs (organic anion transport polypeptides) na bazolaterální (sinusoidální) membráně hepatocytů (57, 89, 90, 91). V současnosti se za velmi pravděpodobné transportéry Gd-EOB-DTPA do hepatocytů považují polypeptidy OATP1B1 a OATP1B3. MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) na kanalikulární membráně je zodpovědný za exkreci Gd-EOB-DTPA z hepatocytů. Ložiska hepatocelulárního karcinomu mohou být hypersignální v odložené fázi po podání Gd-EOB-DTPA, i když neobsahují normální hepatocyty. Základním předpokladem je pro vychytávání kontrastní látky přítomnost a stupeň exprese OATP1B1 a OATP1B3. Hepatomy, u kterých nejsou tyto membránové transportéry průkazné, Gd-EOB-DTPA nevychytávají (89). Vždy je proto třeba hodnotit kromě signálu v hepatospecifické fázi vyšetření i nativní signál ložisek a jejich chování při dynamickém kontrastním vyšetření. U ložisek FNH se očekává nativní signál téměř obdobné intenzity jakou má jaterní parenchym, zatímco hepatomy mívají zpravidla vyšší signál na T2 vážených obrazech. Ložiska hepatomu často nejsou homogenní, mohou obsahovat porce tukové, prokrvácené i kalcifikace. V odlišení hepatomu může dále napomoci opacifikace často přítomné (pseudo)kapsuly a především časné vymytí kontrastní látky po předchozí intenzivní opacifikaci. Některé hepatomy jsou hypovaskularizované – nevykazují zvyšování signálu v arteriální fázi dynamického kontrastního vyšetření. Hypervaskularizované metastázy nevykazují akumulaci kontrastní látky v hepatospecifické fázi vyšetření, kdy mají nízký signál a jsou tak na základě zobrazení v hepatospecifické fázi vyšetření dobře odlišitelné od ložisek FNH, navíc v hepatospecifické fázi narůstá senzitivita v detekci malých ložisek < 1 cm (32, 66, 71, 102, 103). Tato možnost spolehlivého odlišení často se vyskytujících ložisek fokální nodulární hyperplazie od hypervaskularizovaných metastáz je jedním z největších přínosů MR vyšetření s hepatospecifickou kontrastní látkou. Jaterní adenomy zvyšují zpravidla intenzitu signálu po podání hepatospecifické kontrastní látky méně než normální jaterní tkáň, případně jen v části objemu a jsou tak v hepatospecifické fázi vyšetření typicky relativně hypointenzní ve srovnání s jaterním parenchymem (3, 24, 66). Nižší signál jaterních adenomů ve srovnání se signálem jaterního parenchymu potvrzují i výsledky měření v našem souboru. Signál adenomů byl v odložené hepatospecifické fázi vyšetření signifikantně nižší než signál jater (p -value<0,001). Obdobně jako po podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-BOPTA, tak lze dle intenzity signálu ložiska ve srovnání s játry v hepatospecifické fázi vyšetření odlišit ložiska FNH od adenomů. I jaterní adenomy však alespoň v části svého objemu podanou kontrastní látku Gd-EOB-DTPA akumuluji a dochází u nich k významnému vzestupu signálu v hepatospecifické fázi vyšetření. Velmi zajímavé a dosud nepublikované výsledky poskytl náš soubor při posuzování absolutní a relativní opacifikace ložisek FNH a jaterních adenomů v hepatospecifické fázi, a to při srovnání s nativní fázi vyšetření. Jak bylo uvedeno výše, absolutní hodnota signálu ložisek FNH byla v našem souboru v odložené hepatospecifické fázi vyšetření signifikantně vyšší než signál jaterního parenchymu (p <0,001). Naopak, signál adenomů byl v hepatospecifické fázi vyšetření signifikantně nižší než signál jater (p <0,001). Tento nálezkoreloval

s literárními údaji (23, 24) a zapadal dobře do tradičního konceptu vysvětlujícího vysoký stupeň sycení ložisek FNH plně zachovanou biliární exkrecí a současnou biliární stázou v malformovaných žlučovodech nenapojených na okolní biliární systém jater. Kvantitativní analýza dat z naší studie ovšem překvapivě neprokázala obdobný rozdíl při hodnocení relativního vzestupu intenzity signálu (ZIS) v hepatospecifické fázi vyšetření u ložisek FNH a adenomů (rozdíl v tomto případě nebyl statisticky významný: alternativa neshody s p -value 0,45). Z naměřených údajů je totiž zřejmé, že nativní signál adenomů je v měřených porcích (bez podílu tuku a hemoragií) signifikantně nižší než nativní signál ložisek FNH, a to prakticky o stejný procentuální podíl, jako je tomu v hepatospecifické fázi vyšetření. Adenomy se tedy v absolutních číslech (vyjádřených arbitrárními jednotkami MR signálu) po aplikaci Gd-EOB-DTPA sytí v hepatospecifické fázi srovnatelně jako fokální nodulární hyperplazie a jejich relativní hypointenzita vůči játrům je způsobena velmi pravděpodobně především signifikantně nižším výchozím (nativním) signálem než omezenou exkrecí. Toto pilotní pozorování daleko více podporuje recentní teorii závislosti exkrece hepatospecifických kontrastních látek na expresi transportních membránových polypeptidů OATPs (tj. na molekulární úrovni) než původní teorii biliární stázy v malformovaných žlučovodech fokální nodulární hyperplazie. Tato pozorování bude ještě ovšem nutno v budoucnosti ověřit cílenou analýzou na molekulární úrovni, kde v současnosti je již k dispozici množství dat o transportních membránových mechanismech u hepatocelulárních karcinomů, nikoliv však u adenomů a ložisek fokální nodulární hyperplazie. Výraznější hypointenzita ložiska ve srovnání s parenchymem jater na nativních T1 vážených in phase obrazech, nebo alespoň přítomnost nativně hypointenzní a následně po podání kontrastní látky se opacifikující porce (adenomy jsou často heterogenní s přítomností tukových nebo prokrvácených porcí s vysokým nativním signálem na T1 vážených obrazech) v ložisku tedy v diferenciální diagnóze favorizuje adenom před FNH.

Statisticky významně se v našem souboru nelišil wash-out (podíl relativní změny intenzity signálu v arteriální a portální fázi vyšetření) ložisek FNH a adenomů.

Vysoký signál ložiska v odložené hepatospecifické fázi vyšetření sice není sám o sobě zcela spolehlivým znakem benigního charakteru ložiska, velmi významně však svědčí pro diagnózu ložiska FNH. I výsledky našeho pozorování výrazně podporují v posledních letech doporučovaný konzervativní management jaterních ložisek, která v necirhotickém terénu splňují kritéria pro typické ložisko fokální nodulární hyperplazie (34). Tato kritéria, i dle našich zkušeností, při vyšetření magnetickou rezonancí po podání hepatospecifické kontrastní látky, jsou: nativní signál na T1 i T2 vážených obrazech shodný nebo téměř shodný se signálem normálního jaterního parenchymu, homogenní ložisko (eventuálně s přítomností centrální jizvy a radiálních sept), kompletní opacifikace v arteriální fázi vyšetření, absence vymývání kontrastní látky v portální fázi vyšetření (signál v portální fázi vyšetření je zpravidla shodný nebo mírně vyšší než signál okolního jaterního parenchymu), vysoký signál v hepatospecifické fázi vyšetření shodný, či spíše většinou mírně vyšší, než signál okolního normálního jaterního parenchymu ve většině objemu ložiska. Takováto ložiska lze označit za typická ložiska FNH i v případech, kdy není hodnotitelná centrální jizva a radiálně uspořádaná loukoťovitá septa. Průkaz těchto typických morfologických charakteristik, viditelných však většinou až u ložisek větší velikosti, samozřejmě diagnózu FNH dále velmi významně podporuje.

V cirhotickém terénu je specifikace ložiskového nálezu v játrech principiálně obtížnější.

V terénu cirhoticky změněných jater je jednak alterovaný normální nativní signál jater, jednak nelze vzhledem k difúzní hepatopatii vyloučit nižší vzestup signálu ložiskově nezměněného jaterního parenchymu v odložené hepatospecifické fázi vyšetření. Regenerativní uzle bývají v cirhotickém terénu odlišitelné podle nízkého signálu na T2 vážených obrazech. Hlavním diferenciálně diagnostickým problémem je v cirhotickém terénu rozlišení dysplastických uzlů

a ložisek hepatomu. K bezpečné identifikaci dysplastických uzlů a jejich odlišení od ložisek hepatocelulárního karcinomu přes optimistické předpoklady však pravděpodobně vyšetření s podáním hepatospecifické kontrastní látky příliš nepomůže (3, 34). Ani histologicky není mezi těmito jednotkami ostrá hranice, přechod mezi vysokým stupněm dysplazie a dobře diferencovaným hepatocelulárním karcinomem je plynulý. Signál dysplastických uzlů v odložené hepatospecifické fázi je sice většinou vyšší než signál většinově zpravidla hypointenzních ložisek hepatomu (70), jsou však popisovány i dysplastické uzle hypointenzní v odložené hepatospecifické fázi vyšetření, a signál hepatomu v hepatospecifické fázi vyšetření může být, jak bylo výše uvedeno, vzhledem k játrům jakýkoliv.

8. Závěry

Vzestup intenzity signálu byl po podání Gd-EOB-DTPA při dynamickém sériovém skenování sice menší, než po aplikaci gadobutrolu, přesto však byla opacifikace anatomických struktur horního břicha po aplikaci Gd-EOB-DTPA z radiologického hlediska plně dostačující. Studie potvrdila použitelnost kontrastní látky Gd-EOB DTPA při dynamickém kontrastním vyšetření jater. Při odloženém vyšetření po 20 minutách po aplikaci kontrastní látky byl podle předpokladů signifikantně vyšší signál jater po podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA než po podání gadobutrolu. Možnost provedení dynamického kontrastního zobrazení a zobrazení hepatospecifického během jednoho vyšetření je unikátní vlastností Gd-EOB-DTPA mezi dostupnými hepatospecifickými kontrastními látkami. Výsledky této části studie publikované v roce 2007 (European Journal of Radiology) patří v literatuře k prvním dvěma MR studiím komplexně porovnávajícím in-vivo farmakokinetické vlastnosti kontrastních látek Gd-EOB-DTPA a gadobutrol v lidském organismu.

Podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA významně zvyšuje potenciál magnetické rezonance pro odlišení a specifikaci ložiskových lézí jater hepatocytárního původu. Ložiska hepatocytárního původu se po aplikaci Gd-EOB-DTPA chovají obdobně jako po podání dříve na trh uvedené kontrastní látky Gd-BOPTA, a lze je tedy hodnotit podle analogických principů.

Vyšetření po podání Gd-EOB-DTPA umožňuje s velkou pravděpodobností potvrdit diagnózu ložiska fokální nodulární hyperplazie i v případech, ve kterých by bez použití hepatospecifické kontrastní látky nebylo možné specifickou diagnózu stanovit. Velkým přínosem podání hepatospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA je odlišení hypervaskularizovaných metastáz od ložisek hepatocytárního původu.

Ložiska fokální nodulární hyperplazie konstantně vykazovala po podání Gd-EOB-DTPA v odložené fázi relativně vyšší signál než játra. Naopak signál adenomů byl v odložené fázi signifikantně nižší než signál jater. Tato práce přináší pilotní pozorování diskordance mezi tímto relativním (vztaženým ke zdravému jaternímu parenchymu) a absolutním (vztaženým k nativnímu signálu zkoumaného ložiska) nárůstem signálu u fokální nodulární hyperplazie a jaterních adenomů, což výrazně podporuje recentní teorii závislosti exkrece hepatospecifických kontrastních látek na expresi transportních membránových polypeptidů OATPs. Tyto předběžné závěry však bude ještě nutno v budoucnosti ověřit na molekulární úrovni cílenou analýzou, která pro fokální nodulární hyperplazii a jaterní adenomy dosud chybí.

9. Použitá literatura

1. Ba-Ssalamah A, Fakhrai N, Matzek WK, et al. Magnetic resonance imaging of liver malignancies. *Top Magn Reson Imaging*. 2007;18(6): 445–455.
2. Ba-Ssalamah A, Schima W, Schmook MT, et al. Atypical focal nodular hyperplasia of the liver: imaging features of nonspecific and liver-specific MR contrast agents. *AJR* 2002; 179:1447–1456.
3. Ba-Ssalamah A, Uffmann M, Saini S et al. Clinical value of MRI liver-specific contrast agents: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions. *Eur Radiol*. 2009 Feb;19(2):342-57.
4. Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, et al. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology* 2005;237(1):89–98.
5. Bluemke DA, Weber TM, Rubin D, et al. Hepatic MR Imaging with Ferumoxides: Multicenter Study of Safety and Effectiveness of Direct Injection Protocol, *Radiology*, August 1, 2003; 228(2): 457 - 464.
6. Boulahdour H, Cherqui D, Charlotte F, et al. The hot spot hepatobiliary scan in focal nodular hyperplasia. *J Nucl Med* 1993; 34: 2105–2110.
7. Brody JM, Schafer L, Tung GA, et al. Conspicuity of liver hemangiomas: short tau inversion recovery, T1, and T2 imaging with gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid. *J Magn Reson Imaging*. 2005;21(4):391–397.
8. Carlos RC, Branam JD, Dong Q, et al. Biliary imaging with Gd-EOB-DTPA: is a 20-minute delay sufficient? *AcadRadiol*. 2002;9(11):1322–1325.
9. Carlos RC, Hussain HK, Song JH, et al. Gadolinium-ethoxybenzyl- diethylenetriamine pentaacetic acid as an intrabiliary contrast agent: preliminary assessment. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(1):87–92.
10. Cavagna F, Dapra M, Maggioni F et al. Gd-BOPTA/Dimeg: experimental disease imaging. *Magn Reson Med*. 1991;22(2):329–333
11. Clement O, Muhler A, Vexler VS, et al. Comparison of Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA for contrast-enhanced MR imaging of liver tumors. *J Magn Reson Imaging* 1993;3(1):71-7.
12. Coffin CM, Diche T, Mahfouz A, et al. Benign and malignant hepatocellular tumors: evaluation of tumoral enhancement after mangafodipir trisodium injection on MR imaging. *Eur Radiol*. 1999;9(3):444-9.
13. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie [2. díl]*. 2. upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2002. 488 s. ISBN80-247-0143-X (sv. 2 : váz.)
14. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1752–1763.
15. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557–2576.
16. Faria SC, Iyer RB, Rashid A et al. Hepatic adenoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(6):1520.
17. Filippone A, Blakeborough A, Breuer J, et al. Enhancement of liver parenchyma after injection of hepatocyte-specific MRI contrast media: a comparison of gadoxetic acid and gadobenate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31(2):356–364.
18. Frericks BB, Loddenkemper C, Huppertz A et al. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Oct;193(4):1053-60.

19. Fujita M, Yamamoto R, Takahashi M, et al. Paradoxical uptake of Gd-EOB-DTPA by hepatocellular carcinoma in mice: quantitative image analysis. *J Magn Reson Imaging*. 1997;7(4):768–770.
20. Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, et al. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *RadioGraphics* 2006;26:1621–1636
21. Giovanoli O, Heim M, Terracciano L, et al. MRI of hepatic adenomatosis: initial observations with gadoxetic acid contrast agent in three patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 May;190(5):W290-3.
22. Grazioli L, Federle MP, Ichikawa T, et al. Liver adenomatosis: clinical, histopathologic, and imaging findings in 15 patients. *Radiology* 2000; 216: 395–402.
23. Grazioli L, Morana G, Federle MP, et al. Focal nodular hyperplasia: morphological and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine. *Radiology* 2001; 221: 731–739.
24. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166–177.
25. Halavaara J, Breuer J, Ayuso C, et al. Liver tumor characterization: comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT – a multicenter trial. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(3):345–354.
26. Hamm B, Staks T, Muhler A, et al. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology*. 1995;195(3):785–792.
27. Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol*. 2008 Mar;18(3):457-67.
28. Hammerstingl R, Zangos S, Schwarz W, et al. Contrast-enhanced MRI of focal liver tumors using a hepatobiliary MR contrast agent: detection and differential diagnosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced versus Gd-DTPA-enhanced MRI in the same patient. *Acad Radiol*. 2002; 9 Suppl 1:S119–S120.
29. Herborn CU, Lauenstein TC, Ruehm SG, et al. Intraindividual comparison of gadopentetate dimeglumine, gadobenate dimeglumine, and gadobutrol for pelvic 3D magnetic resonance angiography. *Invest Radiol* 2003;38(1):27-33.
30. Holland AE, Hecht EM, Hahn WY, et al. Importance of small (< or = 20-mm) enhancing lesions seen only during the hepatic arterial phase at MR imaging of the cirrhotic liver: evaluation and comparison with whole explanted liver. *Radiology*. 2005 Dec;237(3):938-44.
31. Horton KM, Bluemke DA, Hruban RH, et al. CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. *Radiographics*. 1999 Mar-Apr;19(2):431-51.
32. Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266–275.
33. Huppertz A, Haraida S, Kraus A, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT—initial observations. *Radiology* 2005;234:468–478.
34. Chanyaputhipong J, Low SC, Chow PK. Gadoxetate Acid-Enhanced MR Imaging for HCC: A Review for Clinicians. *Int J Hepatol* 2011 ;2011 489342
35. Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N et al. Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography

- predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Invest Radiol*. 2010 Mar;45(3):133-41.
36. Jung G, Breuer J, Poll LW, et al. Imaging characteristics of hepatocellular carcinoma using the hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Acta Radiol*. 2006;47(1):15–23.
 37. Kacel GM, Hagspiel KD, Marincek B. Focal nodular hyperplasia of the liver: serial MRI with Gd-DOTA, superparamagnetic iron oxide, and Gd-EOB-DTPA. *Abdom Imaging*. 1997;22(3):264–267
 38. Kanematsu M, Kondo H, Goshima S, et al. Imaging liver metastases: review and update. *Eur J Radiol*. 2006;58(2):217–228.
 39. Kasper HU, Drebber U, Dries V et al. Liver metastases: incidence and histogenesis. *Gastroenterol*. 2005;43(10):1149–1157.
 40. Kim HJ, Kim KW, Byun JH, et al. Comparison of mangafodipir trisodium and ferucarbotran-enhanced MRI for detection and characterization of hepatic metastases in colorectal cancer patients. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1059–1066.
 41. Kim SH, Kim SH, Lee J, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jun;192(6):1675-81.
 42. Kim YK, Kwak HS, Kim CS, Han YM. Detection and characterization of focal hepatic tumors: a comparison of T2-weighted MR images before and after the administration of gadoteric acid. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(2):437–443.
 43. King LJ, Burkill GJ, Scurr ED, Vlavianos P, Murray-Lyons I, Healy JC. MnDPDP enhanced magnetic resonance imaging of focal liver lesions. *Clin Radiol* 2002;57(12):1047-57.
 44. Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoteric acid-enhanced MR Imaging--correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology*. 2010 Sep;256(3):817-26
 45. Kühn JP, Hegenscheid K, Siegmund W, et al. Normal dynamic MRI enhancement patterns of the upper abdominal organs: gadoteric acid compared with gadobutrol. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Nov;193(5):1318-23.
 46. Kuwatsuru R, Kadoya M, Ohtomo K, et al. Comparison of gadobenate dimeglumine with gadopentetate dimeglumine for magnetic resonance imaging of liver tumors. *Invest Radiol* 2001;36(11):632-41.
 47. Kwak HS, Lee JM, Kim YK, et al. Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of ferumoxides-enhanced and gadolinium-enhanced dynamic three-dimensional volume interpolated breath-hold MR imaging. *Eur Radiol*. 2005 Jan;15(1):140-7.
 48. Leonhardt M, Keiser M, Oswald S et al. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters. *Drug Metabolism and Disposition* 2010 Jul;38(7):1024-8.
 49. Lewin M, Handra-Luca A, Arrivé L, et al. Liver adenomatosis: classification of MR imaging features and comparison with pathologic findings. *Radiology*. 2006 Nov;241(2):433-40. Epub 2006 Sep 11.
 50. Lim JH, Choi D, Cho SK, et al. Conspicuity of hepatocellular nodular lesions in cirrhotic livers at ferumoxides-enhanced MR imaging: importance of Kupffer cell number. *Radiology*. 2001 Sep;220(3):669-76.
 51. Marchal G, Zhang X, Ni Y, Van Hecke P, Yu J, Baert AL. Comparison between Gd-DTPA, Gd-EOB-DTPA, and Mn-DPDP in induced HCC in rats: a correlation study of MR imaging, microangiography, and histology. *Magn Reson Imaging* 1993;11(5):665-74.
 52. Mitchell DG. Hepatobiliary contrast material: a magic bullet for sensitivity and specificity? *Radiology*. 1993;188(1):21–22.

53. Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, et al. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2010 Jul;256(1):151-8.
54. Muhler A, Clement O, Saeed M, et al. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-directed magnetic resonance contrast agent. Absence of acute hepatotoxic, cardiovascular, or immunogenic effects. *Invest Radiol*. 1993;28(1):26–32.
55. Muhler A, Heinzelmann I, Weinmann HJ. Elimination of gadoliniumethoxybenzyl- DTPA in a rat model of severely impaired liver and kidney excretory function. An experimental study in rats. *Invest Radiol*. 1994;29(2):213–6.
56. Muhler A, Weinmann HJ. Biodistribution and excretion of ¹⁵³Gd-labeled gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid following repeated intravenous administration to rats. *Acad Radiol*. 1995;2(4):313–318.
57. Narita M, Hatano E, Arizono S et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol*. 2009;44(7):793-8.
58. Oudkerk M, Torres CG, Song B, et al. Characterization of liver lesions with mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging: multicenter study comparing MR and dual-phase spiral CT. *Radiology*. 2002 May;223(2):517-24
59. Paley MR, Mergo PJ, Torres GM, Ros PR. Characterization of focal hepatic lesions with ferumoxides-enhanced T2-weighted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Jul;175(1):159-63.
60. Pascolo L, Cupelli F, Anelli PL, et al. Molecular mechanisms for the hepatic uptake of magnetic resonance imaging contrast agents. *BiochemBiophys Res Commun*. 1999;257(3):746–752.
61. Petersein J, Spinazzi A, Giovagnoni A, et al. Focal liver lesions: evaluation of the efficacy of gadobenate dimeglumine in MR imaging: a multicenter phase III clinical study. *Radiology* 2000;215(3):727-36.
62. Raman SS, Lu DS, Chen SC, et al. Hepatic MR imaging using ferumoxides: prospective evaluation with surgical and intraoperative sonographic confirmation in 25 cases. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:807–812.
63. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, et al. Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging. *Eur Radiol* 1997;7(2):275-80.
64. Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, et al. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology*. 1996;199(1):177–183.
65. Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol* 2004;14(4):559-78.
66. Reimer P, Vosschenrich R. Detection and characterization of liver lesions using gadoxetic acid as a tissue-specific contrast agent. *Biologics*. 2010 Aug 9;4:199-212.
67. Runge VM, Pels Rijcken TH, Davidoff A et al. Contrast-enhanced MR imaging of the liver. *J Magn Reson Imaging*.1994;4(3):281–289.
68. Runge VM. A comparison of two MR hepatobiliary gadolinium chelates: Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22(4):643-50.
69. Saito K, Kotake F, Ito N et al. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magn Reson Med Sci*. 2005;4(1):1-9.
70. Saito K, Moriyasu F, Sugimoto K et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI for hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule. *World J Gastroenterol*. 2011 Aug 14;17(30):3503-9.

71. Seale MK, Catalano OA, Saini S, et al. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics*. 2009 Oct;29(6):1725-48.
72. Semelka RC, Helmberger TK. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology* 2001;218(1):27-38.
73. Shen YH, Fan J, Wu ZQ, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007;6(1):52-57.
74. Shimofusa R, Ueda T, Kishimoto T, et al. Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: a pictorial review of novel insights into pathophysiological features revealed by magnetic resonance imaging. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. Epub 2009 Oct 7.
75. Shuter B, Wang SC, Roche J, et al. Relaxivity of Gd-EOB-DTPA in the normal and biliary obstructed guinea pig. *J Magn Reson Imaging*. 1998;8(4):853-861.
76. Scharitzer M, Schima W, Schober E, et al. Characterization of hepatocellular tumors: value of mangafodipir-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29(2):181-90.
77. Schmitt-Willich H, Brehm M, Ewers CL, et al. Synthesis and physicochemical characterization of a new gadolinium chelate: the liver-specific magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Inorg Chem*. 1999;38(6):1134-1144.
78. Schneider G, Maas R, Schultze Kool L, et al. Low-dose gadobenate dimeglumine versus standard dose gadopentetate dimeglumine for contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the liver: an intra-individual crossover comparison. *Invest Radiol* 2003;38(2):85-94.
79. Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, Schmitt-Willich H. Pharmacokinetics in rats, dogs and monkeys of a gadolinium chelate used as a liver-specific contrast agent for magnetic resonance imaging. *Arzneimittelforschung*. 1993;43(8):927-931.
80. Schuhmann-Giampieri G, Mahler M, Roll G, et al. Pharmacokinetics of the liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA in relation to contrast-enhanced liver imaging in humans. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(7):587-596.
81. Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Frenzel T, Schitt-Willich H. Biliary excretion and pharmacokinetics of a gadolinium chelate used as a liver-specific contrast agent for magnetic resonance imaging in therat. *J Pharm Sci*. 1993;82(8):799-803.
82. Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, et al. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology*. 1992;183(1):59-64.
83. Schuhmann-Giampieri G. Liver contrast media for magnetic resonance imaging. Interrelations between pharmacokinetics and imaging. *Invest Radiol*. 1993;28(8):753-761.
84. Stern W, Schick F, Kopp AF, et al. Dynamic MR imaging of liver metastases with Gd-EOB-DTPA. *Acta Radiol* 2000;41(3):255-62.
85. Stroszczyński C, Gaffke G, Gnauck M, Streitparth F, Wieners G, Lopez-Hänninen E. Current status of MRI diagnostics with liver-specific contrast agents. Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA. *Radiologe* 2004;44(12):1185-91.
86. Sun HY, Lee JM, Shin CI, et al. Gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating small hepatocellular carcinomas (< or =2 cm in diameter) from arterial enhancing pseudolesions: special emphasis on hepatobiliary phase imaging. *Invest Radiol*. 2010;45(2):96-103.
87. Suzuki S, Iijima H, Moriyasu F., et al. Differential diagnosis of hepatic nodules using delayed parenchymal phase imaging of levovist contrast ultrasound: comparative study with SPIO-MRI. *Hepatol Res*. 2004 Jun;29(2):122-126.
88. Tschirch FT, Struwe A, Petrowsky H, et al. Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA in patients with liver cirrhosis: visualization of the biliary ducts in

- comparison with patients with normal liver parenchyma. *Eur Radiol.* 2008;18(8):1577–1586.
89. Tsuboyama T, Onishi H, Kim T, et al. Hepatocellular carcinoma: hepatocyte-selective enhancement at gadoxetic acid-enhanced MR imaging--correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation. *Radiology.* 2010 Jun;255(3):824-33.
 90. Tsuda N, Harada K, Matsui O. Effect of change in transporter expression on gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging during hepatocarcinogenesis in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Mar;26(3):568-76.
 91. Tsuda N, Matsui O. Cirrhotic rat liver: reference to transporter activity and morphologic changes in bile canaliculi--gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2010 Sep;256(3):767-73.
 92. Ungermann L, Eliás P, Zizka J, et al. Focal nodular hyperplasia: spoke-wheel arterial pattern and other signs on dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol.* 2007 Aug;63(2):290-4
 93. Vivarelli M, Bellusci R, Cucchetti A et al. Low recurrence rate of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: better patient selection or lower immunosuppression? *Transplantation.* 2002;74(12):
 94. Vogl TJ, Kummel S, Hammerstingl R, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996;200(1):59-67.
 95. Von Tengg-Kobligk H, Floemer F, Knopp MV. Multiphasic MR angiography as an intra-individual comparison between the contrast agents Gd-DTPA, Gd-BOPTA, and Gd-BT-DO3A. *Radiologe* 2003;43(2):171-8.
 96. Vosshenrich R, Engeroff B, Obenauer S, Grabbe E. Contrast-enhanced MR angiography of the arterial and portovenous system of the liver with varying concentrations of contrast medium. *RoFo* 2003;175(9):1239-43.
 97. Weinmann HJ, Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H et al. A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI. *Magn Reson Med.* 1991;22(2):233–237
 98. Yoshikawa K, Inoue Y, Shimada M. Contrast-enhanced MR angiography in rats with hepatobiliary contrast agents. *Magn Reson Imaging* 2004;22(7):937-42.
 99. Young SW, Bradley B, Muller HH et al. Detection of hepatic malignancies using Mn-DPDP (manganese dipyridoxal diphosphate) hepatobiliary MRI contrast agent. *Magn Reson Imaging.* 1990; 8(3):267–276.
 100. Zangos S, Hammerstingl R, Mack MG, et al. Renal enhancement and excretion of the hepatobiliary contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Rofo.* 2001;173(11):1034–1040.
 101. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, et al. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol.* 2008;43(7): 504–511.
 102. Zech CJ, Grazioli L, Jonas E, et al. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden. *Eur Radiol.* 2009;19 Suppl 3:S753–S763.
 103. Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF, et al. MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci.* 2007;6(1):43–52.
 104. Zizka J, Klzo L, Ferda J, et. al. Dynamic and delayed contrast enhancement in upper abdominal MRI studies: comparison of gadoxetic acid and gadobutrol. *Eur J Radiol.* 2007 May;62(2):186-91

10. Přehled publikační činnosti autora

Monografie a kapitoly v monografiích

MEJZLÍK, J., POKORNÝ, K. a kolektiv: *Zevní zvukovod*. Tobiáš 2007. 270 s. ISBN 978-80-7311-092-5

(spoluautor kapitoly)

Původní články

Zizka J, Klzo L, Ferda J, Mrklovsky M, Bukač J. Dynamic and delayed contrast enhancement in upper abdominal MRI studies: comparison of gadoxetic acid and gadobutrol. *Eur J Radiol*. 2007 May;62(2):186-91

IF 3,405

Mrklovský M, Klzo L, Geier P. Disekce bazilární tepny jako příčina ischemické cévní mozkové příhody. *Ces Radiol*. 2008;62(1):92-96

Dolezel M, Odrážka K, Vanasek J, Kohlova T, Kroulik T, Kudelka K, Spitzer D, Mrklovsky M, Tichy M, Zizka J, Jalcova L. MRI-based pre-planning in patients with cervical cancer treated with three-dimensional brachytherapy. *Br J Radiol*. 2011 Sep;84(1005):850-6

IF 2,11

Mrklovský M, Klzo L, Žižka J. Detekce a charakterizace ložiskových lézí jater hepatocytárního původu pomocí magnetické rezonance s použitím heptospecifické kontrastní látky Gd-EOB-DTPA. *Ces Radiol*. 2011;65(4): 256-265

Statě ve sbornících

Vodička J, Zajíčková P, Mrklovský M, Ivančáková K. Porucha čichu (kazuistické sdělení). 66. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP s mezinárodní účastí, Pardubice 19. 6. - 21. 6. 2003. In *Sborník abstrakt*. ISBN 80-86225-37-2

Praisler J, Pellant A, Chrobok V, Mrklovský M. Ovlivnění polohy hlasu u transsexuálů pomocí tyroplastiky IV. 66. kongres České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku ČLS JEP s mezinárodní účastí, Pardubice 19. 6. - 21. 6. 2003. In *Sborník abstrakt*. ISBN 80-86225-37-2

Spitzer D, Jiříčková P, Mrklovský M, Hájek J. Radiology in diagnosis of inflammatory diseases. Chosen abstracts of XL Days of Nuclear Medicine of Czech Society of Nuclear Medicine; *NuclearMedicineReview* 2003 Vol. 6, No. 2, 2003, pp. 163–177, Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1506–9680

Spitzer D, Novák J, Mrklovský M, Jiříčková P, Spitzerová O, Sloboda V. Pictorial review of Eye Ultrasound with CT and MR correlation. *Abstract Book, Supplement 1 to Volume 15 Eur J Radiol*. 2005 Feb, p. 459

IF 2,437

Mrklovský M, Klzo L, Matýsek V. MRA karotid a vertebrálních tepen. In *Sborník abstrakt 9. vědeckého zasedání MR sekce ČRS*, Avtokrat s.r.o., Brno, 2005, ISBN 80-239-4558-0
Mrklovský M, Šercl M, Klzo L, Ehler E, Němeček S. Tumoriformní varianta RSM. In *1. český neuroradiologický kongres, Česká neuroradiologická společnost ČLS JEP, Praha, 2005*, abstrakt, s.16-17

Mrklovský M, Geier P, Mrklovská S. Disekce bazilární tepny jako příčina ischemické CMP [Abstract]. *Ces Radiol* 2006; 60(5): 381.

Mrklovský M, Žižka J, Mrklovská S. Vyšetření ložiskových lézí jater hepatocytárního původu s použitím hepatospecifické MR kontrastní látky Gd-EOB-DTPA. In *Sborník abstrakt 11. vědeckého zasedání MR sekce RS ČLS JEP*, Avtokrat s.r.o., Brno, 2007, ISBN 978-80-239-8983-0

Praisler, J, Michálek R, Mrklovský M, Spitzer D. Diagnostika neurinomů VIII. hlavového nervu (vestibulárních schwanomů). *Novinky ve foniatrii a audiologii*, Praha 2007, pořadatel Dlouhá O., nakl. Galén, ISBN 978-80-7262-516-1 s. 33

Mrklovský M, Novotná A, Ehler E, Klzo L, Myslivcová A, Skokanová D. Myeloradikulitida v rámci klíšťové meningoencefalitidy. In *Sborník abstrakt, II. Český neuroradiologický kongres*, Galén, 2007, s. 49-50. 2007, ISBN 978-80-7262-515-4.

Pellant A, Chrobok V, Praisler J, Šram F, Švec J, Frič M, Mrklovský M. Our eight-year experience with cricothyroid approximation in transsexual male to female patients. *Abstract book: 7. German-Czech ENT meeting in Jena/Bad Berka, Germany, June 20-22, 2008*, p. 12

Mrklovský M, Jiříčková P, Klzo L, Kopal A. Intrakraniální žilní trombóza po porodu císařským řezem. In *Sborník příspěvků XXXVI. český radiologický kongres, Špindlerův mlýn, 15.10.-18.10.2008*. Praha: Contour, 2008. ISBN 978-80-254-2345-5.

Mrklovský M, Macháčová R, Spitzer D. Vyšetření jater metodou magnetické rezonance po podání hepatospecifické kontrastní látky Primovist (Bayer Schering Pharma) [Abstract]. *Ces Radiol* 2010; 64(Suppl 1): 59-60. ISSN: 1210-7883.

Přehledové články

Ehler E, Novotná A, Mrklovský M. Poliomyelitis-like syndrom na podkladě klíšťové meningoencefalitidy. *Čes Slov Neurol N* 2007;70/103:420-423
IF 0,319

Kopal A, Mrklovský M, Ehler E. Akutní diseminovaná encefalomyelitida a její možná záměna s AIDP. *Neurol pro praxi* 2007;8:364-366

Chrobok V, Pellant A, Ehler E, Pokorný K, Šimánková E, Mrklovský M, Němec V. Trombóza esovitého splavu - současný pohled na diagnostiku a léčbu.. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie (On-line)*, 2007, vol. N, no. 4, s. 424-428. ISSN: 1802-4041

Latta J, Mrklovský M, Ehler E. Occlusion of all cardinal cerebropetal arteries without causing ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:292-295
IF 1,636

Šiller J, Pilný J, Sirový M, Mrklovský M. Perilunární luxace karpu u pacienta s aplazií skafoidea. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2010 Feb;77(1):58-60

Kopal A, Ehler E, Kerekes Z, Mrklovský M. Primární lymfom mozku. *Neurologie pro praxi* 2010;11(2):129-132

Ehler E, Kopal A, Mrklovský M, Košťál M. Cerebral venous thrombosis after a cesarean delivery. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2010;53(2):109-113

Kopal A, Ehler E, Mrklovský M. Spontánní intrakraniální hypotenze. *Prakt Lék* 2010;90(8):486-489

Kopal A, Latta J, Mrklovský M, Ehler E. Stiff limb syndrom. *Neurol pro praxi* 2010;11(6):418-421

Ehler E, Latta J, Eichlerová A, Mrklovský M, Urban P. Exposure to iodomethane and dichlormethane associated with a confusional state. *Neurotoxicology* 2011;32(3):307-311
IF 3,053

Ehler E, Derďáková M, Latta J, Mrklovský M. Akutní polyradikuloneuritida – diferenciální diagnostika. *Neurol pro praxi* 2011;12(3):181-187

Přednášky na odborných setkáních

Mrklovský M. Kontrastní MRA – naše první zkušenosti. XX. východočeský radiologický seminář, Milovy, 21.-22.2.2003.

Mrklovský M. Kontrastní MRA v Pardubicích. Setkání MR pracovišť, Strážnice, 25.10.2003.

Mrklovský M. Kontrastní MRA. XXI. východočeský radiologický seminář, Milovy, 20.-21.2.2004.

Mrklovský M. „Proč MR jater ?“. Jarní oustecký radiologický seminář, Ústí nad Orlicí, Hrádek, 28.-29.5.2004.

Mrklovský M. MR jater. XXII. východočeské radiologické sympozium, Milovy, 11.-12.2.2005.

Mrklovský M, Klzo L, Matýsek V. MRA karotid a vertebrálních tepen. 9.vědecké zasedání MR sekce ČRS, Harrachov, 14.-16.3.2005

Mrklovský M, Šercl M, Klzo L, Ehler E, Němeček S. Tumoriformní varianta RSM. 1.český neuroradiologický kongres, Milovy, 19.-21.5.2005.

Mrklovský M. „Proč MR jater ?“. Magnetická rezonance – možnosti a limity – vzdělávací akce ČLK komory, Kolín, 25.5.2005.

Mrklovský M, Brtková J. Spondylodiscitidy. 5. doškolovací předatestační kurz – osteologie, Milovy, 9.-10.2.2006.

Mrklovský M, Geier P, Mrklovská S. Disekce bazilární tepny jako příčina ischemické CMP. XXXV. český radiologický kongres, Český Krumlov, 12.-14.10.2006.

Mrklovský M, Latta J, Krajina A, Menšíková M, Pašálková J. Uzávěr všech čtyř magistralních mozkových tepen – kazuistika. XXV. východočeské radiologické sympozium Milovy, 8.-9.2.2007.

Mrklovský M, Žižka J, Mrklovská S. Vyšetření ložiskových lézí jater hepatocytárního původu s použitím hepatospecifické MR kontrastní látky Gd-EOB-DTPA. 11. vědecké zasedání MR sekce ČRS, Harrachov, 19.-21.3.2007.

Mrklovský M, Žižka J, Klzo L. Fokální nodulární hyperplazie a adenom jater. VI. MR kurz, Brno, 6.-8.9. 2007.

Mrklovský M, Novotná A, Ehler E, Klzo L, Myslivcová A, Skokanová D. Myeloradikulitida v rámci klíšťové meningoencefalitidy. II. český neuroradiologický kongres, Srní, 11.-13.10.2007.

Mrklovský M, Jiříčková P, Klzo L, Kopal A. Intrakraniální žilní trombóza po porodu císařským řezem. XXXVI. Český radiologický kongres, Špindlerův Mlýn, 15.-18.10.2008

Mrklovský M. Mladá žena s „difúzním jaterním postižením na UZ. Východočeský radiologický seminář, Seč, 12.–13. 6. 2009.

Mrklovský M, Macháčová R, Spitzer D. Vyšetření jater metodou magnetické rezonance po podání hepatospecifické kontrastní látky Primovist (Bayer Schering Pharma). 37. český radiologický kongres, Plzeň, 14.–16. 10. 2010.