

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2022

Tereza Bučková

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Využití nanotechnologií v diagnostice

Bakalářská práce

2022

Tereza Bučková

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Tereza Bučková**
Osobní číslo: **Z19034**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Téma práce: **Využití nanotechnologií v diagnostice**
Téma práce anglicky: **Nanotechnologies and imaging**
Zadávající katedra: **Katedra klinických oborů**

Zásady pro vypracování

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace průzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**
Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

- Bayda, Samer et al., 2019. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules[online]*. Basel, Switzerland, 25 (1), 112[cit.2021-11-20]. ISSN: 1420-3049. DOI: 10.3390/molecules25010112.
- Wolfram, Joy et al., 2015. Safety of Nanoparticles in Medicine. *Current drug targets[online]*. Hilversum, Netherlands; Boca Ratonvol, 16 (14), 1671-81 [cit.2021-11-20]. ISSN: 1873-5592. DOI: 10.2174/1389450115666140804124808.
- Baetke, S. C., Lammers, T., & Kiessling, F., 2015. Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer. *The British journal of radiology[online]*. London, British Institute of Radiology. 88 (1054), [cit.2021-11-20]. ISSN: 1748-880X. DOI: 10.1259/bjr.20150207.
- Key, Jaehong and James F. Leary, 2014. Nanoparticles for multimodal in vivo imaging in nanomedicine. *International journal of nanomedicine[online]*. Auckland: DOVE Medical Pressvol. 9, 711–726 [cit.2021-11-20]. ISSN: 1178-2013. DOI: 10.2147/IJN.S53717.
- Han, X., Xu, K., Taratula, O., & Farsad, K., 2019. Applications of nanoparticles in biomedical imaging. *Nanoscale[online]*. Cambridge, UK: RSC Pub. 11(3), 799–819 [cit.2021-11-20]. ISSN: 2040-3372. DOI: 10.1039/c8nr07769j.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Anna Lierová, Ph.D.**
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **28. dubna 2022**

doc. Ing. Jana Holá, Ph.D. v.r.
děkanka

L.S.

Mgr. Jan Pospíchal, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 14. března 2022

PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji, že práci s názvem Využití nanotechnologií v diagnostice jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše. Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 28.4.2022

Tereza Bučková v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Touto cestou bych ráda poděkovala Mgr. Anně Lierové Ph.D. za vedení mé práce. Především za trpělivost, ochotu a cenné rady, kterými jsem se řídila při jejím zpracování. Dále bych ráda poděkovala své rodině za podporu po celou dobu mého studia.

ANOTACE

Tato Bakalářská práce je prací teoretickou a pojednává o problematice nanotechnologií při magnetické rezonanci. Vychází z publikací rešerší vydaných v českém a anglickém jazyce. První část teoretické práce pojednává o historii nanotechnologií, diagnostických metodách a využití nanotechnologií v diagnostice. Druhá část je zaměřená na výhody využití nanočástic při magnetické rezonanci oproti klasickým kontrastním látkám.

KLÍČOVÁ SLOVA

Nanočástice, Magnetická rezonance, oxid železa, nanodiagnostika,

TITLE

Nanotechnologies and imaging

ANNOTATION

This bachelor thesis is a theoretical thesis and is discussing issue of nanotechnology in magnetic resonance. It is based on searches publications issued in Czech and English language. The first part of the theoretical work deals with the history of nanotechnologies, diagnostic methods and the use of nanotechnologies in diagnostics. The second part is focused on the advantages of using nanoparticles in magnetic resonance compared to conventional contrast agents.

KEYWORDS

Nanoparticles, Magnetic resonance, iron oxid, nanodiagnostic

OBSAH

Úvod.....	11
1 Cíle práce	12
TEORETICKÁ ČÁST	13
2 Zobrazovací metody	13
2.1 Skiografie	15
2.1.1 Vznik rentgenového záření	15
2.1.2 Tvorba RTG obrazu	16
2.2 Skiaskopie	16
2.3 Výpočetní tomografie.....	16
2.3.1 Princip výpočetní tomografie.....	17
2.3.2 Detekce obrazu	17
2.3.3 Kontrastní látky pro výpočetní tomografii.....	17
2.4 Pozitronová emisní tomografie	18
2.4.1 Radiofarmaka pro pozitronovou emisní tomografii.....	18
2.4.2 Hybridní PET/CT.....	18
2.5 Jednofotonová emisní tomografie	18
2.5.1 Princip.....	19
2.5.2 Radiofarmakum podávané pro jednofotonovou emisní tomografii.....	19
2.6 Ultrazvuk (US)	19
2.7 Magnetická rezonance.....	20
2.7.1 Lokalizace signálu	20
2.7.2 Radiofrekvenční cívky	21
2.7.3 MRI skener	21
2.7.4 T1 a T2 vážené relaxace	21
2.7.5 Difúzně vážené zobrazování.....	21
2.7.6 Kontrastní látky pro magnetickou rezonanci	22

3	Nanodiagnostika	23
3.1	Představitelé nanočástic	23
3.2	Historie	24
3.3	Nová éra	24
4	Využití nanočástic v zobrazovacích metodách	26
4.1	Výpočetní tomografie	28
4.2	Pozitronová emisní tomografie/Jednofotonová emisní tomografie	29
4.3	Ultrazvuk	29
4.4	Využití nanodiagnostiky při magnetické rezonanci	30
	REŠERŠNÍ ČÁST	32
5	Metodika	32
6	Hodnocení vybraných studií	37
7	Diskuze	59
8	Závěr	63
9	Použitá literatura	64

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Tabulka 1-Přehled používaných zobrazovacích modalit, jejich specifické výhody a nevýhody (Baetke, 2015).....	13
Tabulka 2--Přehled používaných zobrazovacích modalit, citlivost na kontrast a příklady nanočásticových kontrastních látek pro příslušnou zobrazovací metodu. (Baetke, 2015).	26
Tabulka 3-Kritéria podle vzorce PICO	32
Tabulka 4- PICO keywords pre vyhľadavanie v databazi Pubmed a Sciencedirect	33
Tabulka 5- PICO klíčová slova pro databazi Medvik.....	33
Tabulka 6-Vyhledávací strategie v databázi PubMed a Sciencedirec	34
Tabulka 7-seznam zahrnutých studií	36
Tabulka 8- Gouw 2020	56
Tabulka 9-Varallyay 2018	50
Tabulka 10- Shiozawa 2012	41
Tabulka 11-Ruetten 2019.....	53
Tabulka 12-Walker 2015	44
Tabulka 13- Stoumpos 2018.....	47
Tabulka 14-Sigovan 2012.....	38
Obrázek 1- Magnetická rezonance (Jasanský, 2014).....	20
Obrázek 2-Flow chart graf	35

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

MRI	Magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
CT	Výpočetní tomografie (computer tomography)
PET	Pozitronová emisní tomografie
SPECT	Jednofotonová emisní tomografie (single photon emission tomography)
US	Ultrazvuk
DNA	Deoxynukleová kyselina
EPR EFEKT	Zvýšená propustnost a retence
PFOB	Perfluoroktylbromid
LN	lymfatická uzlina (lymfatic nodes)
USPIO	ultramalá superparamagnetická nanočástice oxidu železitého
DSC	Dynamická citlivost kontrastu
CBV	Objem mozkové krve
rCBV	relativní objem mozkové krve
SPIO	Superparamagnetická nanočástice oxidu železitého
SLN	Sentinelové lymfatické uzliny
QSM	Kvantitativní mapování susceptibility
TOF	Doba letu (time of flight)
CNR	Poměr kontrast/ šum

ÚVOD

Nanotechnologie je technický obor, který se zabývá tvorbou a využíváním technologií v nanometrickém měřítku. Je to obor, který se více a více využívá v běžném životě a stále častěji se s nimi setkáváme v odborných knihách a člancích časopisů určených pro širokou veřejnost. Nanočástice se pohybují na atomové, molekulární a makromolekulární úrovni. V současné době pronikly snad do všech průmyslových odvětví díky svému potenciálu. Nanotechnologie začaly hojně prostupovat i do lékařství. Od použití antibakteriálních vlastností některých nanočástic, které mohou být zúžitkovány při chirurgických zákrocích, až po cílené terapie v onkologii.

Cílem práce je zjistit, jaká je efektivnost nanočástic při magnetické rezonanci. Nanotechnologie by mohla přinést nové metody diagnostiky, které by mohli zlepšit kvalitu obrazu, snížit nežádoucí účinky a rychleji se navázat do potřebných míst. Nanotechnologie se stále vyvíjejí, a proto je dobré zkoumat veškeré přínosy a výhody nanočástic u různých diagnostických metod.

Tato bakalářská práce pojednává o využití nanotechnologií v diagnostice a má rešeršní charakter. V začátku je zaměřena na zobrazovací metody a jejich princip. Další kapitola je věnována nanodiagnostice, kde je zmíněna historie i představitelé nanotechnologie a nová éra. Těžištěm bakalářské práce je popis využití nanotechnologií v diagnostice. Motivací k bakalářské práci byl právě zájem o rozšíření vědomostí v této oblasti. V empirické části bakalářské práce jsou shromážděny rešerší vyhledané publikace k problematice využívání nanotechnologií při magnetické rezonanci. Cílem je zjistit výhody využívání nanočástic při magnetické rezonanci oproti klasickým kontrastním látkám.

1 CÍLE PRÁCE

- V rámci teoretické části zrekapitulovat základní diagnostické přístroje.
- V rámci teoretické části shrnout historii a využití nanotechnologií v diagnostice.
- Pomocí rešerší dostupných publikací porovnat využití nanočástic a klasických kontrastních látek v kvalitě obrazu.
- Pomocí rešerší dostupných publikací zjistit, zda jsou nanočástice výhodnější.

TEORETICKÁ ČÁST

2 ZOBRAZOVACÍ METODY

Lékařské zobrazování často hraje nejdůležitější roli při včasné detekci a hodnocení terapeutické odpovědi u různých onemocnění (Han, 2019). V současné době se využívají zobrazovací metody, které se běžně používají v preklinickém výzkumu a klinické praxi. Na skenování celého těla se využívají modalita jako magnetická rezonance, výpočetní tomografie, pozitronová emisní tomografie a jednofotonová emisní výpočetní tomografie. Ultrazvuk výborně vytváří rychlé vyšetření specifických orgánů. Nejvhodnější pro vyšetření povrchových lézí jsou optické a fotoakustické aplikace (Baetke, 2015). Pro zlepšení detekce se velmi často kombinuje více zobrazovacích metod. Využívají se kontrastní látky k rozlišení normální tkáně od abnormálních lézí (viz. tabulka 1) ve které se nachází přehled používaných zobrazovacích modalit a jejich specifické výhody a nevýhody. Využívají se kontrastní látky, kterými jsou malé molekuly, které vykazují rychlý metabolismus a mají nespecifickou distribuci a potenciálně nežádoucí toxicitu (Han, 2019).

Tabulka 1 – Přehled používaných zobrazovacích modalit, jejich specifické výhody a nevýhody (Baetke, 2015).

Zobrazovací modalita	Výhody	Nevýhody
Magnetická rezonance	<ul style="list-style-type: none">• Vysoké prostorové rozlišení• Neomezené hloubka průniku• Vynikající kontrast měkkých tkání• Všestranné možnosti pro strukturální, funkční a metabolickou charakterizaci tkání	<ul style="list-style-type: none">• Nízká citlivost na kontrastní látky• Vysoké náklady• Časově náročné

Zobrazovací modalita	Výhody	Nevýhody
Výpočetní tomografie	<ul style="list-style-type: none"> • Vysoké rozlišení • Neomezená hloubka průniku • Dobrý kontrast měkkých tkání po podání kontrastní látky • Nízké náklady • Rychlý 	<ul style="list-style-type: none"> • Nedostatečný kontrast měkkých tkání bez podání kontrastních látek • Radiační expozice • Nízká citlivost na kontrastní látky
Ultrazvuk	<ul style="list-style-type: none"> • Vysoké časové a prostorové rozlišení • Rychle ovladatelný • Zobrazování v reálném čase • Nízké náklady 	<ul style="list-style-type: none"> • Uživatelská závislost • Není vhodný pro snímkování celého těla
Optické zobrazování	<ul style="list-style-type: none"> • Vysoká citlivost na kontrastní látky • Široká škála sond • Nízké náklady 	<ul style="list-style-type: none"> • Nízká hloubka průniku (<10 cm) • Vysoký signál na pozadí • Citlivé artefakty
Fotoakustické zobrazování	<ul style="list-style-type: none"> • Vysoká citlivost • Zobrazování v reálném čase • Nízké náklady 	<ul style="list-style-type: none"> • Omezená hloubka průniku (až 5 – 6 cm) • Relativně nízká specifita ke kontrastním látkám
Pozitronová emisní tomografie	<ul style="list-style-type: none"> • Velmi vysoká citlivost • Hluboká hloubka průniku <ul style="list-style-type: none"> • Kvantitativní 	<ul style="list-style-type: none"> • Nízké prostorové rozlišení (1 – 2 mm) • Žádné anatomické informace • Radiační expozice • Vysoké náklady
Jednofotonová emisní CT	<ul style="list-style-type: none"> • Velmi vysoká citlivost • Neomezená hloubka průniku • Radionuklidy s dlouhou cirkulací 	<ul style="list-style-type: none"> • Nízké prostorové rozlišení (1 – 2 mm) • Žádné anatomické informace • Radioaktivní sondy • Vysoká cena

2.1 Skiografie

Rentgenové záření jako první objevil Wilhelm Conrad Röntgen v roce 1895. Nachází se na vysokoenergetickém konci elektromagnetického spektra a vzniká průchodem vysokého napětí mezi dvěma terminály ve vakuové trubici, což způsobí, že vysokoenergetické elektrony z katody bombardují anodu. Výsledná interakce elektronů vytváří rentgenové (RTG) záření. energii záření lze měnit změnou napětí, proudu trubice, materiálu anody a použitím filtru. Po prosvícení RTG zářením budou různé tkáně více či méně průhledné. Výsledný obraz lze detekovat pomocí zesilující obrazovky, kombinací fotografických filmů nebo fluoroskopického systému. Nejběžnější technikou pro zobrazení rentgenového záření je exponování jednoho obrazu na film vložený do kazety mezi dvě zářivky obrazovky, které přemění rentgenové záření na viditelné světlo. V digitálním systému je obraz zachycen a naskenován do počítače (Harvey, 2003).

2.1.1 Vznik rentgenového záření

Rentgenové paprsky vznikají v RTG lampě složené z katody a anody. Katoda se skládá většinou z wolframu a je žhavená stejnosměrným elektrickým proudem a vysílá záporně nabitě elektrony. Mezi katodou a anodou je připojené stejnosměrné napětí až 150 000 V, kde se vytváří silné elektrické pole, díky němuž se elektrony pohybují velkou rychlostí a narážejí do anody, která je zabrzdí a z jejich kinetické energie vzniká teplo (99 %) a jen 1 % rentgenového záření. Vycházející otvorem z lampy. RTG záření může být brzdové nebo charakteristické (Svoboda, 1976).

Brzdové záření

Elektron rychle letící k anodě se při nárazu do ní dostává do silného elektrostatického pole, kde dochází k zakřivení jeho dráhy a brždění. Kinetická energie, kterou ztratil je vyzářena v podobě fotonu RTG záření. Při tomto procesu se vyzářují fotony o různých vlnových délkách. Čím blíže je elektron k jádru a čím větší je jeho energie, tím větší je energie vznikajícího kvanta RTG záření (Navrátil, 2005).

Charakteristické záření

Charakteristické záření se odehrává uvnitř anody, kde elektrony vyrušují jiné elektrony z obalů atomů. Elektrony z vyšších hladin přeskočí na jejich místo a energetickým rozdílem se vyzáří rentgenového záření (Svoboda, 1976).

2.1.2 Tvorba RTG obrazu

Záření z lampy procházející pacientem narážejí na tkáň. Vznikají fotoelektrony, které umožňují vznik obrazu. Fotony RTG záření procházejí nejprve skrze stěnu lampy, později jsou nízkooenergetické fotony absorbovány v primární cloně a po průchodu orgánem absorbovány v Buckyho cloně, která je uložena těsně před filmem. Měkké tkáňe, tukové tkáňe a svaly jsou na RTG snímku špatně viditelné (Svoboda, 1976).

2.2 Skiaskopie

Skiaskopie (fluoroskopie) se využívá jak v diagnostice, tak i v terapii. Je to obrazová technika, která využívá rentgenových paprsků pronikající lidským tělem v reálném čase. Obraz není zaznamenán na film, ale díky zesilovači a televiznímu řetězci je snímán a poté promítán na televizní obrazovku, kterou sleduje lékař. Při skiaskopii se podávají negativní, ale i pozitivní kontrastní látky. Lékaři využívají vyšetření za účelem vyhodnocení specifických oblastí těla, kostí, svalů a kloubů, ale i pevných orgánů jako je srdce, plíce či ledviny. Uplatňují se především k zobrazení trávicí trubice (jícnu, žaludku, dvanáctníku, tenkého a tlustého střeva) a zobrazení žlučového stromu. Skiaskopie se používá v mnoha typech vyšetření a to například: irrigografie, srdeční katetrizace, artrografie, lumbální punkce a další (Horelica, 2019).

2.3 Výpočetní tomografie

Za vynálezce výpočetní tomografie (CT) se považuje Brit Godfrey Newbold Hounsfield. První prototypy výpočetního tomografu byl vyvíjen v druhé polovině 60. let 20. století. Nezávisle na G.N. Hounsfieldovi učinil stejný objev Američan Allan McLeod Cormack a v roce 1979 oba získali Nobelovu cenu (Bradley, 2013). CT je diagnostická technika, která rekonstruuje průřezy pacientovým tělem a poskytuje podrobné informace o stavbě a anatomii orgánů a do určité míry i o jejich funkčnosti (Han, 2019). Všechny CT skenery využívají základní koncept tomografie. Pomocí RTG fotonů získávají sekvenční snímky podobné tenkým plátkům konkrétní části těla a poté se zpracovávají v počítači pomocí složitých algoritmů k vytvoření snímku. To se provádí rozdělením každého naskenovaného snímku tkáňe do malých objemových polí zvaných voxely. Počítač analyzuje řadu proměnných pro každý voxel a přiřadí mu číslo na základě střední radiodenzity tkáňe voxelu vzhledem ke konstantám vzduchu a vody. Tato čísla se měří v jednotkách zvaných Hounsfield a jsou způsobem, jak poskytnout srovnání relativních radiodenzit sousedních tkání a převést do diagnostického obrazu (Blackham, 2014).

2.3.1 Princip výpočetní tomografie

Zkoumaný objekt leží na pohyblivém lůžku, v prstenci kolem něj po kruhové trajektorii obíhá zařízení složené z rentgenky a detektorů. Vzniká brzdné záření, které je emitováno na anodě rentgenky, projde vyšetřovaným pacientem a poté dopadne na detektor a je zaznamenána intenzita dopadajícího záření (Seidl, 2012).

Z vývojového hlediska popisujeme obvykle 5 generací CT:

- 1) Rentgenové záření je kolimováno do tenkého svazku a detekováno jedním detektorem rotující s společně s rentgenkou.
- 2) Záření z rentgenky je kolimováno do tvaru vějíře a detekováno větším počtem detektorů umístěných v jedné řadě na kružnicové výseči naproti s rentgenkou, rotující spolu s ní.
- 3) Rentgenové záření je kolimováno do širšího vějíře podobně jako u 2 generace, ale je detekováno velkým množstvím detektorů umístěných na kruhovém oblouku ve více řadách, současně snímá více řezů.
- 4) Detektory jsou uspořádány stacionárně do úplného kruhu kolem pacienta a rotuje jen rentgenka.
- 5) Kardiotomografie s elektronovým svazkem (Seidl, 2012).

2.3.2 Detekce obrazu

Detekce obrazu je záznam plošného a prostorového rozložení určitých fyzikálních parametrů. Záznam a transformaci obrazového signálu zajišťují snímače. Obvykle jde o dvourozměrné pole velkého počtu vhodných detekčních měničů, které kromě hodnot poskytují také prostorovou informaci o přesném místě vzniku signálu. Pomocí detekčního snímače je zaznamenán jeden obrazový bod zvaný pixel výsledného obrazu. U výpočetních metod je výsledkem detekce voxel (Sedlář, 2013).

2.3.3 Kontrastní látky pro výpočetní tomografii

V současné době jsou intravenózní kontrastní látky založeny na jódu. Díky omezení jodových kontrastních látek, které zahrnují rychlé odbavení, potenciální renální toxicitu, nespecifickou distribuci krevního řečiště a dokumentované nežádoucí účinky. V důsledku toho byly zavedeny nanorozměrné kontrastní látky, které mají překonat tyto omezení a rozšířit zobrazení v CT. Kontrastní látky hrají důležitou roli v rozlišení mezi tkáněmi s podobnými koeficienty zeslabení. (Han, 2019).

2.4 Pozitronová emisní tomografie

Pozitronová emisní tomografie (PET) je výkonná a široce používaná neinvazivní zobrazovací metoda v nukleární medicíně, založena na použití injekčních léčiv s radioizotopicky značených atomech, který emituje typ antihmoty, pozitronu a byl poprvé objevený v roce 1932 (Bradley, 2013). První, kdo přišel s myšlenkou pozitronové emisní tomografie byl David Kuhl a Roy Edwards na konci 50. let 20.století. Úplně první experimentální přístroje byly vyrobeny na Pensylvánské Univerzitě (Bustamante, 1977)

Diagnostikuje abnormality na buněčné a molekulární úrovni a poskytuje 3D obrazy s vysokou citlivostí, specifíčností a neomezenou hloubkou průniku. Pomocí cyklotronu v radiochemických laboratořích získáváme izotopy. Je to metoda scintigrafického zobrazení distribuce pozitronových radionuklidů, využívající současnou detekci dvojice fotonů anihilačního záření gama o energii 511keV vznikající při anihilaci pozitronu beta+ s elektronem ve tkáni a vylétající z místa svého vzniku v protilehlých směrech – pod úhlem 180°. Díky této koincidenční detekci dvojice anihilačních fotonů gama je využito k elektronické kolimaci záření a k následné rekonstrukci tomografických řezů (Kropotov, 2016).

2.4.1 Radiofarmaka pro pozitronovou emisní tomografii

Při pozitronové emisní tomografii se akumuluje F-18 fluorodeoxyglukóza (FDG) a může odrážet charakteristiku nádoru založený na jeho metabolické aktivitě. Vychytávání FDG můžeme často použít pro monitorování léčby po chemoterapii či chemoradioterapii (Hirata, 2021).

2.4.2 Hybridní PET/CT

První prototyp PET/CT byl vynalezen na univerzitě v Pitzburku v roce 1998, který vedl k multimodálnímu zobrazování (Bradley, 2013)

Kombinace PET/CT umožňuje fúzi funkčních a anatomických obrazů. Hybridní PET/CT zlepšuje diagnostický potenciál vyšetření a poskytuje synergické efekty obou metod. PET i CT jsou uspořádány za sebou. Hybridní systém poskytuje vyšší kvalitu vzájemné registrace obou vyšetření než prostá fúze obrazů poskytnutá z PET a CT (Barbosa, 2016).

2.5 Jednofotonová emisní tomografie

Jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT) je široce využívaná technologie v nukleární medicíně a realizovaná jako série planárních obrazů vyšetřovaného místa, snímaných pod mnoha různými úhly detektorem kamery obíhajícím po orbitě 0° - 360° kolem

pacienta. Počítačovou rekonstrukcí se pak z těchto obrazů rekonstruuje tomografické obrazy řezu vyšetřovaným objektem. Série těchto řezů potom vytváří celkový trojrozměrný obraz distribuce radiofarmaka (O'Connor, 2006). Tato metoda má dlouhou historii vývoje od své první demonstrace Kuhlem a Edwardsem v roce 1963. I přesto, že klinickému využití dominovala rotační gama kamera, došlo k mnoha technologickým novinkám s nedávnou popularitou orgánových systémů (Hutton, 2013)

2.5.1 Princip

Principem SPECT je podání radiofarmaka s gama zářením a pořízením scintigrafických snímků z několika směrů v rovině tomografického řezu. Využívá se nejčastěji jedna ale i několik scintilačních kamer, které se otáčejí kolem pacienta po malých uhlech. Rozložení radiofarmaka v tomografickém řezu je později matematicky zrekonstruováno za využití metody zpětné filtrované projekce nebo metody iterativní algebraické rekonstrukce (Kupka, 2007)

2.5.2 Radiofarmakum podávané pro jednofotonovou emisní tomografii

SPECT lze provést pomocí thalia-201, draslíku-201 nebo technecia-99m označený tracer. Když je thalium-201 podán intravenózně pacientovi, je absorbován myokardem. Buňky pomocí regionální perfúze a thalia-201 zadržují v buňce díky sodno-draselné pumpě v membráně myocyty. Dvě nejběžnější metody hodnocení životaschopnosti pomocí thalia-201 jsou stres-redistribuce-reinjekce a klidová redistribuce (Ont Health Technol Assess Ser, 2010).

2.6 Ultrazvuk (US)

V lékařství byl ultrazvuk rozpoznán ve 30. a 40. letech 20. století, kdy se Theodor Dussik a jeho bratr Friederich pokusili použít ultrazvuk k diagnostice mozkových nádorů. Později v 70. letech 20. století se práce těchto průkopníků ultrazvukového výzkumu naplnila a ultrazvuk se pomalu vyvinul z velkého a těžkopádného stroje na přenosný (Newman, 1998).

Jedním z nejrozšířenějších lékařských diagnostických zobrazování je ultrazvuk, a to díky své přenositelnosti, nízkým nákladům, vysokému prostorovému rozlišení a vlastnostem zobrazování v daném okamžiku. Ultrazvukové kontrastní látky byly vyvinuty pro zlepšení rozdílu akustického signálu mezi normální tkání a cílovou lézí (Han, 2019).

Mnoho předmětů a artefaktů viděných v ultrazvukových snímcích jsou způsobeny vlastnostmi ultrazvukových paprsků, jako například odraz, lom a útlum. Na rozdíl od rentgenového záření tvoří zvukové vlny mechanická podélná vlna, kterou lze popsat z hlediska rozmístění částic nebo změn tlaku. Ultrazvuk je ve skutečnosti zvuk s nadměrnou frekvencí 20 kHz. Pulzní

ultrazvuk popisuje způsob vysílání vlny ze zdroje. K dosažení hloubkového rozlišení slouží pulzní paprsky. Dochází k ultrazvukové interakci s tkání a k odrazu paprsku nazývaný echo. Odraz se nachází mezi dvěma materiály za předpokladu, že vlastnosti materiálu jsou různé. Na rozhraní tkáň-vzduch se paprsek odráží, takže není žádný viditelný. Musíme využít snímače, který musí být přímo připojen k pokožce pacienta bez vzduchové mezery. Spojka se provádí pomocí použití gelu nebo oleje mezi snímačem a pacientem (Aldrich, 2007).

2.7 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MRI) byla vyvíjena už od roku 1973 dvojicí Paulem C. Lauterburem a Peterem Mansfieldem. V roce 2003 získali Nobelovu cenu za své přispění k vývoji MRI (Simon, 1976). Magnetická rezonance (viz. obrázek 1) je výkonná zobrazovací metoda schopná poskytnout anatomické informace s vynikající kvalitou obrazu za použití neionizujícího záření, které umožní longitudinální studie bez rizika vedlejších účinků. MRI je založena na signálu pocházejícím z radiofrekvenčního signálu protonů magnetizovaných vnějším magnetickým polem. Tyto protony jsou převážně z molekul vody. Aplikace radiofrekvenčních pulzů slouží k vypuzení magnetizace a gradienty magnetického pole se používají k zajištění prostorové lokalizace (Avasthi, 2019).



Obrázek 1 – Magnetická rezonance (Jasanský, 2014)

2.7.1 Lokalizace signálu

Prostorově do oblasti zájmu se vyžaduje použití gradientů. Gradienty můžeme aplikovat v libovolném ortogonálním směru pomocí tří gradientních cívek: G_x , G_y , G_z v rámci MRI. Měření frekvence tak používáme k rozlišení signálů v různých polohách v prostoru a umožňuje rekonstrukci obrazu ve třech rozměrech (Grover, 2015).

2.7.2 Radiofrekvenční cívky

Existují vysílací a přijímací cívky, které mohou být samostatné nebo jako jednotlivé kusy zařízení v závislosti na zkoumané oblasti těla a prováděném experimentu. Přijímací cívka se skládá ze smyčky drátu, která je umístěna buď přímo nad oblastí zájmu nebo kombinovaná v cívce vysílače. Pokud jsou všechny cívky zapojeny k samotnému přijímači, tak je šum mezi cívkami nekorelovaný a má za následek vyšší poměr signálu k šumu, než kdyby byly cívky připojeny pouze k jednomu přijímači. Díky matematickým algoritmům mohou být použity ke kombinaci dat z jednotlivých cívek za účelem vytvoření optimálního rekonstruovaného obrazu (Grover, 2015).

2.7.3 MRI skener

V současnosti se využívají kryogenní supravodivé magnety v rozsahu 0,5 – 1,5 Tesla. Pomocí kapalného helia se musí magnet chladit na teplotu blízkou absolutní nule. Jsou dostupné i magnety o 3 Tesla, které mají vyšší intenzitu pole a díky tomu mají zlepšený poměr signál / šum, vyšší spektrální prostorové a časové rozlišení a zlepšenou kvantifikaci. Vířivý proud je indukovaný proud generovaný v důsledku interakce mezi rychle se měnícím polem magnetů a vodivými strukturami uvnitř skeneru MRI. U vířivých proudů je možné, že povedou k poruchám v gradientním poli, což snižuje rozlišení následného obrazu (Grover, 2015).

2.7.4 T1 a T2 vážené relaxace

Relaxace je termín, který se používá k procesu, při kterém se jaderná rotace vrací do tepelné rovnováhy po absorpci radiofrekvenční energie. Existují dva typy relaxace, podélná a příčná, které jsou popsány časovými konstantami T1 a T2. T1 je doba, za kterou se systém vrátí o 63 % k tepelné rovnováze po vysokofrekvenčním pulzu. Je ovlivněna změnou času mezi radiofrekvenčními impulzy a dobou opakování. Při relaxaci dochází k rozfázování jader a jak se energie přenáší mezi nimi a dochází ke snížení výsledného směru pole s náhodně uspořádaným zarovnaním. To je T2, která se nazývá příčná relaxace, protože je to míra toho, jak rychle si spiny vyměňují energii v rovině (Grover, 2015).

2.7.5 Difúzně vážené zobrazování

Je technika umožňující kvantifikaci pohybu molekul vody. Difúzně vážené zobrazování sloužilo v 90 letech k detekci akutní mozkové ischemie. Mezi další indikace patří vyšetřování roztroušené sklerózy a mozkových nádorů. Difúze molekul vody se řídí principy Brownova pohybu (Grover, 2015).

2.7.6 Kontrastní látky pro magnetickou rezonanci

Kontrastní látky se podávají nitrožilně, nitrokloubní a perorálně. Je nutné je aplikovat v co nejkratším čase. V protokolu je vhodné zvolit sekvenci, kterou kontrastní látka neovlivní, což je například T2 nebo FLAIR a poté až T1. Pro magnetickou rezonanci lze dělit kontrastní látky na paramagnetické a superparamagnetické. Využívá se například gadolinium, mangan a trojmocné železo. Tyto látky zkracují T1 relaxaci. Mezi superparamagnetické patří oxidy železa, které zkracují T2 relaxační čas (Mechl, 2014).

3 NANODIAGNOSTIKA

Měli bychom od sebe rozlišovat nanovědu a nanotechnologii. Nanověda je konvergencí fyziky, materiálové vědy a biologie, které se zabývají studii struktur a molekul na stupnici v rozmezí od 1 až 100 nanometrů. Zatímco nanotechnologie je schopnost pozorovat, měřit, manipulovat, sestavovat, řídit a vyrábět hmotu v nanometrickém měřítku. Pro srovnání můžeme uvést příklad toho, že jeden lidský vlas má 60 000 nm a dvoušroubovice deoxynukleové kyseliny (DNA) má poloměr 1nm (Bayda, 2019).

Nanomedicína je založená na využití nanočástic ve zdravotnictví a medicíně s cílem předcházet, diagnostikovat a léčit onemocnění na molekulární úrovni. Cílem nanomedicíny je vyvinout nové zobrazovací a terapeutické látky se zvýšenou účinností, zlepšenou bezpečností a nižší toxicitou. Nanodiagnostika je plánované použití zařízení s alespoň jedním rozměrem v nanometrickém měřítku pro detekci událostí, které jsou na molekulární úrovni. Zajistí včasné sledování onemocnění s vysokou citlivostí, aby byla diagnostika účinná musí nanočástice splňovat několik kritérií: rychlá extravazace z krevních cév, rychlá penetrace do požadované tkáně a po případě by se nenavázaná látka měla rychle vrátit do krevních cév a být tělem vyloučena, nejlépe cestou ledvin, k vytvoření vysokého poměru signálu k šumu v cílových tkáních. Bylo vyvinuto několik nanočástic do diagnostiky, z nichž nejběžnější jsou zlaté nanočástice, dendrimery a kvantové tečky. Navíc lze nanočástice kombinovat se stávajícími zobrazovacími technologiemi pro získání přesnější diagnózy (Jovčevska, 2019).

3.1 Představitelé nanočástic

První poznatky pocházejí z doby starověkých Řeků. V 5. století př. n. l., se vědci zabývali otázkou, zda je hmota spojitá, a tedy nekonečně dělitelná na menší kousky, nebo jestli je složená z malých, nedělitelných a nezničitelných částic, které se dnes nazývají atomy. Hlavním významem předpony „nano“ je trpaslík nebo něco, co je velmi malé a zobrazuje tisíci miliontinu metrů (10^{-9} m) (Bayda, 2019).

Prvním představitelem nanotechnologie byl americký fyzik a nositel Nobelovy ceny Richard Feynman, který tento pojem představil v roce 1959. Během výročního zasedání Americké fyzikální společnosti přednesl přednášku zvanou: „There’s Plenty of room at the bottom“ na Kalifornském institutu technologií, kde vyslovil předpoklad „Proč nemůžeme napsat celých 24 svazků Encyklopedie Britannica na špendlíkovou hlavičku?“ a popsal vidinu využití strojů ke konstrukci menších strojů až na molekulární úroveň (Feynman, 1960). Tato myšlenka prokázala, že Feynmanovy teorie jsou správné a z těchto důvodů je považován za otce moderní

nanotechnologie. Po patnácti letech jako první použil a přesně určil tento pojem japonský vědec Norio Taniguchi v roce 1974 (Muhammad, 2019).

Plno vědců zaujala nová oblast výzkumu, a proto byly vyvinuty dva přístupy popisující různé možnosti sjednocení nanostruktur. Tyto výrobní přístupy spadají do dvou kategorií: shora dolů a zdola nahoru, které se liší stupněm nákladů, kvality a rychlosti. Přístup shora dolů je v podstatě rozklad sypkého materiálu za účelem získání nanočástic. Druhá kategorie se týká budování nanostruktur zdola: atom po atomu nebo molekula po molekule fyzikálními a chemickými metodami, které jsou v rozsahu nanoměrtek za použití řízené manipulace se samoskládáním atomů a molekul (Rizzolio, 2019).

V roce 1986 K. Eric Drexler vydal první knihu o nanotechnologii, což vedlo k tomu, že teorie „molekulárního inženýrství“ stala populárnější. Popsal složení složitých strojů z jednotlivých atomů, které mohou nezávisle manipulovat s molekulami a atomy, a tím vytvářet samoskládající se nanostruktury. V roce 1991, Drexler, Peterson a Pergamit vydali další knihu „Unbounding the Future: the Nanotechnology Revolution“ ve které používají pojmy pro nanoproceny v aplikacích a poté slavný termín „nanomedicína“ (Muhammad ,2019).

3.2 Historie

V roce 1982 poprvé položil koncepční základ pro nanotechnologii deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) Nadrian Seeman a řekl: „Je možné generovat sekvence oligomerních nukleových kyselin, které se budou přednostně asociovat za vzniku migračně nehybných spojů, spíše než lineárních duplexů, jak to obvykle dělají“. DNA nanotechnologie se stala mezioborovou výzkumnou oblastí, kdy se vědci z fyziky, chemie, informatiky, materiálových věd a medicíny spojili, aby našli řešení pro budoucí nanotechnologii. Roky rozsáhlého studia umožnily použití DNA a dalších biopolymerů přímo v technologiích čipů pro snímání a diagnostické aplikace. Dalšího pokroku bylo dosaženo v oblasti nanoonkologie a to tím, že došlo ke zlepšení účinnosti tradičních chemoterapeutických léků pro celou řadu lidských rakovin (Muhammad ,2019).

3.3 Nová éra

V roce 2004 byla náhodně objevena nová třída uhlíkových nanomateriálů nazývaná uhlíkové tečky o velikosti pod 10 nanometrů. Při čištění jedностěnných uhlíkových nanotrubic . C-tečky se postupně dostaly na vrchol jako nový nanokarbonový člen díky své benigní, hojné a levné povaze. Také jsou příznivými materiály pro aplikaci v biosenzorech, biozobrazování a dodávání léků, kvůli vynikajícím vlastnostem, jako je nízká toxicita a dobrá biokompatibilita.

Po objevení „grafenu“ což je materiál z jedné vrstvy atomů uhlíku, který nereaguje s léčivý) v roce 2004 se materiály s uhlíkatým základem staly páteří skoro všech oblastí vědy a techniky. V poslední době řada studií zdůraznila veliký potenciál, který nanotechnologie mají v biomedicíně pro diagnostiku a terapii mnoha lidských onemocnění (Mihulka, 2015).

Během posledních desetiletí jsou aplikace nanotechnologií v mnoha oblastech souvisejících s biologií, jako je diagnostika, podávání léků a molekulární zobrazování, intenzivně zkoumány. Příklady nanofarmak zahrnují nanomateriály pro dodávání léků a regenerativní medicínu, stejně jako nanočástice s antibakteriálními aktivitami nebo funkční nanostruktury používané pro detekci biomarkerů, jako jsou nanobiočipy, nanoelektrody nebo nanobiosenzory (Tuccinardi, 2019).

4 VYUŽITÍ NANOČÁSTIC V ZOBRAZOVACÍCH METODÁCH

Nanočástice se využívají v nanodiagnostice jako kontrastní látky pro funkční a molekulární zobrazování obsahující polymery, liposomy, ultramale superparamagnetické nanočástice oxidu železa a zlaté nanočástice. Lékařské zobrazování zahrnuje neinvazivní posouzení anatomických (nebo morfologických), funkčních a molekulárních informací, které umožňují diagnostiku patologických anomálií. Aktuální zobrazovací přístroje, které se běžně využívají v preklinickém výzkumu a klinické praxi zahrnují MRI, CT, PET a SPECT. Pomocí těchto přístrojů vznikají vhodná vyšetření pro celotělové snímky. Dále se využívá ultrazvuk pro rychlé a nízkonákladové vyšetření specifických orgánů a vyšetření povrchových lézí pomocí optické a fotoakustické aplikaci (Baetke, 2015).

Všechny tyto zobrazovací modalitty poskytují různé informace. CT snímky poskytují informace o struktuře a na ně nejcitlivější husté elektronové prvky, jako jsou ty, které se nacházejí v kostech. MRI snímky poskytují informace o měkkých tkáních a jsou nejcitlivější na tkáně a orgány. PET snímky mohou poskytnout informace o metabolických parametrech a mohou být citlivé na detekci vysokometabolických nádorů a infekcí. Můžeme výrazně zlepšit CT a MRI snímky zavedením kontrastních látek (viz. tabulka 2) ve které najdeme přehled zobrazovacích modalit, jejich citlivost na kontrast a příklady nanočásticových kontrastních látek, které dále zvyšují elektronovou hustotu (CT) nebo dobu relaxace (MRI). Zatímco in vivo optické zobrazování mělo u člověka omezené využití, můžeme je kombinovat s MRI popřípadě s PET a lze je využít pro fluorescenčně řízenou chirurgii (Key, 2014).

Tabulka 2 – Přehled používaných zobrazovacích modalit, citlivost na kontrast a příklady nanočásticových kontrastních látek pro příslušnou zobrazovací metodu. (Baetke, 2015).

Zobrazovací modalitty	Citlivost na kontrast	Nanokontrast
Magnetická rezonance	<ul style="list-style-type: none">Mili- až mikromolární	<ul style="list-style-type: none">Sondy obsahující gadoliniumSuperparamagnetické nanočástice oxidu železaParamagnetické liposomy a polymery

Zobrazovací metody	Citlivost na kontrast	Nanokontrast
		<ul style="list-style-type: none"> • Paramagnetické látky s cheláty • Hyperpolarizované sondy
Výpočetní tomografie	<ul style="list-style-type: none"> • Milimolární 	<ul style="list-style-type: none"> • Micely a lipozomy na bázi jódu • Nanočástice na bázi barya • Nanočástice na bázi zlata • Nanočástice bismutu
Ultrazvuk	<ul style="list-style-type: none"> • Zjistitelná jedna mikrobublina 	<ul style="list-style-type: none"> • Cílené a necílené plynem plněné mikrobubliny • Nanobubliny • Polymery uvolňující vzduch
Optické zobrazování	<ul style="list-style-type: none"> • Nanomolární 	<ul style="list-style-type: none"> • Nanočástice značené fluorochromem v blízké infračervené oblasti • Kvantové tečky • Fluorescenční nanočásticové sondy
Fotoakustické zobrazování	<ul style="list-style-type: none"> • Mili- až nanomolární 	<ul style="list-style-type: none"> • Zlaté nanočástice • Zlaté nanotyče • Uhlíkové nanotrubicce • Fluorescenční naplněné nanočástice

Zobrazovací modalita	Citlivost na kontrast	Nanokontrast
Pozitronová emisní tomografie	Pikomolární	Radioaktivní kontrastní látky Polymerní nanočástice
Jednofotonové emisní tomografie	Pikomolární	Nanočástice zlata značená techneciem Lipozomy značené indiem Nano- a mikrokoloidy

4.1 Výpočetní tomografie

Zlaté nanočástice mají energetickou hladinu 80,7keV a obecně vykazují lepší kontrast efekt než kontrastní látky na bázi jódu. Vysoký rentgenový útlum zlatých nanočástic umožnil jasné zobrazení nádorů a krevních cév. Dysprosium-diethylentriaminpentaoctová amid- dextran o velikosti přibližně 10nm umožňuje vylepšené CT zobrazení jaterních nádorů a cév (Kim, 2017)

Kontrastní látky pro CT jsou založené na nanočásticovém složení a jsou řazeny do dvou kategorií. První kategorie je založena na bázi jódu a druhá na bázi kovů, kde se využívají různé kovy s vysokými koeficienty zeslabení rentgenového záření. Mezi používané kovy patří zlato, oxid tantalu a oxid zirkoničitý. Pro základní struktury jsou nejběžnější zlaté nanočástice, které se využívají v translačním výzkumu jako zobrazovací kontrastní látka CT. Kovové prvky jsou zabudovány buď do jádra nebo do pláště. Nanočástice s jádrem ze zlatých nanokuliček potažených indocyaninem a obal z mezoporézního oxidu křemičitého a nanočástice obsahující oxid zirkoničitý obal s PPY a doxorubicinem v jádře. Nanorozměrné CT kontrastní látky byly použity v mnoha rolích na základě buněčného příjmu, schopnosti generovat robustní CT útlum a jejich schopnosti cílení. Jako například zlato k zobrazení průtoku krve, kde byla použita nanočástice pohlcena červenými krvinkami nebo prostaticky specifický membránový antigen kombinovaný s aptamerem ve zlaté nanočástici na zobrazení rakoviny prostaty. Další využívaná nanočástice je oxid zirkoničitý, který se používá k zobrazení nádorů a sledování distribuce léčiv (Han, 2019).

4.2 Pozitronová emisní tomografie/Jednofotonová emisní tomografie

K přípravě nanočástic jsou potřeba nuklidy s delším poločasem rozpadu. Pro příklad měď-64 s poločasem rozpadu 12,7 hodiny, Indium-111 s poločasem rozpadu 2,8 dne a jód-124 s poločasem rozpadu 4,2 dne. Radionuklidy u SPECT vyšetření mají obecně delší poločasy ve srovnání s PET. Běžný radionuklid pro SPECT je technecium-99m s poločasem rozpadu 6 hodin. Struktury nanočástic pro zobrazování SPECT jsou podobné jako pro PET. Například makroagregované částice albuminu označené techneciem-99m se používají k určování množství objemů nádorů a frakcí plicního zkratu v játrech. Aplikace nanočástic při PET/SPECT se využívá především při detekci nádorů. Může dojít k zobrazení nádoru díky specifické vazbě na receptory nebo prostřednictvím EPR efektu. Zobrazení může být získáno pomocí aktivní a pasivní akumulace v cílových lézích. Nanočástice syntetizované pomocí poly(4-vinylfenolu) značený radioaktivním ^{124}I a povrchově potažený protilátkami cílené na endotel mají být použity jako stabilní zobrazování pro PET, kde budou usnadňovat sledování obrazu při translaci modelu (Han, 2019).

4.3 Ultrazvuk

Struktura a velikost většiny nanočástic je asi 200 nanometrů. Tyto nanočástice mohou být snadno značeny různými povrchovými ligandy pro specifickou vazbu cílové molekuly nebo pozorován buněčný příjem a pasivní akumulace v nádorech s nanočásticemi oxidu křemičitého začleněné do folátu naplněnými perfluorpentanem pro prostatu rakoviny. Podle složení existují tři druhy nanočásticových kontrastních látek využívaný v praxi. První typ využívá mikrobubliny k vytvoření silného akustického odrazu. Jsou složeny z dusíku, oxidu uhličitého, perfluorovaného uhlovodíku a hexafluorid síry. Druhá kategorie využívá nanočástice na pevné bázi s poměrně vysokým rozptylem akustických signálů. Nanočástice na pevné bázi jsou menší než částice na bázi plynu a hromadí se v cílových lézích buněčnou absorpcí, EPR efekt nebo specifickou receptorovou vazbou. Poslední skupinou jsou částice na kapalné bázi. Nanočástice perfluoroktylbromidu (PFOB) generuje akustický signál z důvodu nižší rychlosti přenosu zvuku než vodní. Plášť má vlastní akustický odraz (Han, 2019).

Existují tři způsoby, jak vložit plyny do jádra nanočástic. První způsob je založen na využití přírodního plynu, který je vložen do jádra nanočástice, nevyjímaje dusíku, vzduchu, perfluoruhlovodíku a síry hexafluoridu. Druhý využívá fázového přechodu z kapaliny na plyn. Jestliže se nanočástice hromadí v cílové lézi aktivními či pasivními mechanismy, kapalina v jádru nanočástice je stimulovaná ultrazvukovými vlnami, aby se odpařila na plyn a vytvářela silný akustický odraz. Poslední metoda využívá chemickou reakci k produkci plynu, běžně za

použití uhličitanu. Uhličitan nerozpustný při neutrálním pH je zapouzdřen v nanočásticích a může se akumulovat v nádorech prostřednictvím EPR efektu nebo specifické vazby. Kyselé prostředí nádoru reaguje s uhličitanovým jádrem a vytváří plynný oxid uhličitý pro silný akustický odraz (Han, 2019).

4.4 Využití nanodiagnostiky při magnetické rezonanci

Magnetická rezonance je jedním z nejvýznamnějších v molekulárním zobrazování, která využívá neinvazivní způsob poskytování anatomických, fyziologických a molekulárních informací. Byl přizpůsoben hlavně na zobrazování hlavních orgánů včetně mozku, dalších částí nervového systému, pro hodnocení funkcí orgánů (srdce, ledviny) a pro detekci nádorů. Podané nanočástice oxidu železitého jsou odstraněny převážně makrofágy v retikuloendotelovém systému a pomalu degradovány v lysozomech. Degradované ionty železa jsou uloženy jako feritin a používají se v různých biologických procesech, například: produkce červených krvinek. Americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv byl schválen Ferridex, který se využil jako kontrastní látka T2 pro zobrazení rakoviny jater a Resovist na charakterizaci fokálních jater. Ferumoxytol jako kontrastní látka pro současnou léčbu anémie z nedostatku železa v důsledku vychytávání makrofágů (Kim, 2017).

Magnetické kontrastní látky můžeme rozdělit do tří kategorií. Do první kategorie patří kontrastní látky vážené T1. Tyto kontrastní činidla jsou typické paramagnetickými materiály, které zkracují relaxační čas T1. Tato kategorie představuje pozitivní kontrasty a patří do ní chelátové materiály Gadolinia.

Druhou kategorií jsou T2 vážené kontrastní látky. Kontrastní činidla jsou typicky superparamagnetického materiálu, které zkracují relaxační čas T2, což vede ke tmavým kontrastům na obrázcích vážených T2. Tato kategorie představuje negativní kontrasty a patří tam superparamagnetický oxid železitý.

Poslední kategorie je duálně vážená kontrastní látka, která umožňuje T1 vážený i T2 vážený kontrast. Příkladem nanočástice je oxid gadolinia. Fluorované perfluorované uhlovodíky přitahují vysokou pozornost při sledování buněk, značení nádorů nebo látek pro zobrazování plic. Základní struktura, kterou lze přímo použít nebo jako originál magnetických materiálů k vývoji nových nanočástic je superparamagnetický oxid železa. Další je struktura jádro-plášť s magnetickými materiály syntetizovanými jako jádro s organickými nebo anorganickými materiály využívanými pro plášť. Tato struktura zahrnuje micely a dendrimery. Konstrukce jádra a obalu umožňuje kontrolu velikosti nanočástic a množství nanoseného materiálu. Kromě

toho má tato konstrukce výhody zlepšené rozpustnosti a biologickou bezpečnost. Obal může snížit uvolňování kovových iontů a značně zvýšit relaxaci. Poslední návrh využívá vektorovou strukturu s použitím magnetických materiálů v povrchové adhezi nebo napojení ligandu na jiné nanočástice. Hlavní nanočástice může mít i další funkce, jako je například fluorescenční zobrazení, CT zobrazení a vlastnosti lékové zátěže. Lipozomální gadolinium se používá při jiných provedení smíšených struktur s magnetickými materiály naloženými ve středu i na povrchu nanočástice pro zvýšený kontrast. V heteronukleární MRI jsou obvykle nanočástice syntetizované polymerem nebo lipidem. Vzhledem ke svým hydrofobním vlastnostem běžně tvoří nanoemulze, které se samovolně sestavují ve vodném prostředí (Han, 2019).

Magnetická rezonance je sama o sobě hodně složitá zobrazovací metoda, kterou jsem si vybrala do literární rešerše kvůli zjištění přínosu nanočástic ve zdravotnictví při magnetické rezonanci. Zároveň kvůli získání informací ohledně výhod použití nanočástic oproti klasickým kontrastním látkám a vzniku nových metod zobrazení.

REŠERŠNÍ ČÁST

5 METODIKA

Pro sestavení literárního přehledu a napsání teoretické (viz. Použitá literatura) byla vybrána rešerše článků v odborných a vědeckých databázích.

Před samotným vyhledáváním bylo nutné si vymezit téma a stanovit kritéria pro výběr. Dle vzorce PICO byla vytvořena zodpověditelná otázka, tj. (P) pacient/populace, (I) typ použité intervence, (C) porovnání s jiným typem intervence, (O) výstupy. Jestliže jsme chtěli zjistit jaká je efektivita využívání nanočástic při magnetické rezonanci oproti klasickým kontrastním látkám, museli jsme vymezit a konkretizovat jednotlivé pojmy (viz. tabulka 3)

Každý jednotlivý pacient, který byl předmětem vyhledávaných studií, musel být starší 18 let a musel podstoupit vyšetření u kterého byla podaná kontrastní látka či nanočástice při magnetické rezonanci. Hodnocena byla efektivita využití nanočástic a současně jejich výhody oproti klasickým kontrastním látkám.

Tabulka 3-Kritéria podle vzorce PICO

Populace	Dospělý (18let a více)
Intervence	Využití klasické kontrastní látky při magnetické rezonanci
Porovnání	Využití nanočástic při magnetické rezonanci
Výstupy	Kvalita obrazu a doba snímkování

K vyhledávání informací byla využita internetová odborná a vědecká databáze zvaná PubMed, Sciencedirect a Medvik, kde díky klíčovým slovům, systém vygeneroval určitý počet článků a studií. Veškerá vyhledávaná studie byla v českém i anglickém jazyce a vymezena na studie publikované v posledních 10 letech. Na české databázi Medvik nebyla žádná studie, která by splňovala má kritéria, nalezena.

Rešeršní otázka

Jaké jsou efektivní výhody využívání nanočástic při magnetické rezonanci oproti klasickým kontrastním látkám?

V tabulka 4 a tabulka 5 obsahují klíčová slova, které byly využity při hledání literárních rešerší.

Tabulka 4- PICO keywords pre vyhľadavanie v databazi Pubmed a Sciencedirect

Population	Adult,
Intervention	Contrast agent in magnetic resonance
Comparison	Nanoparticles in magnetic resonance
Outcomes	Image quality

Tabulka 5- PICO klíčová slova pro databazi Medvik

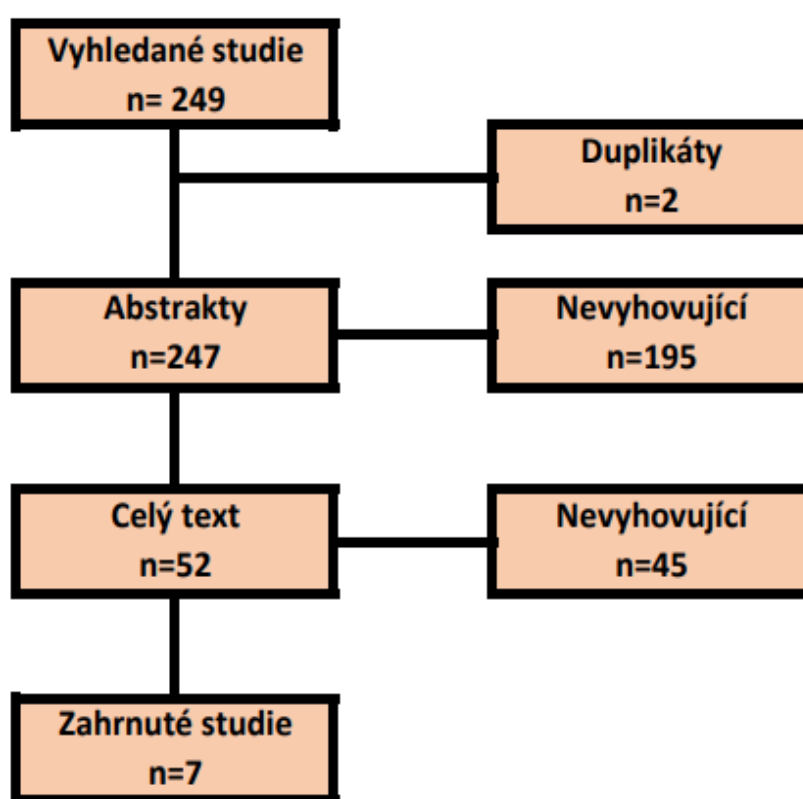
Populace	Dospělý
Intervence	Kontrastní látka při magnetické rezonanci
Porovnání	Nanočástice při magnetické rezonanci
Výstupy	Kvalita obrazu

Do každé databáze jsem zadávala jednotlivá klíčová slova. Výsledky vyhledávání v databázi PubMed a Sciencedirect pro jednotlivá slova a varianty s použitím Booleánských operátorů OR a AND jsou zobrazeny v tabulka 6.

Tabulka 6-Vyhledávací strategie v databázi PubMed a Sciencedirect

Vyhledávací strategie v databázi PubMed a Sciencedirect			
Číslo	Klíčová slova	PubMed	Sciencedirect
1.	Adult	2,553,172	2,479,023
2.	Contrast agent MRI	9,516	89,699
3.	gadolinium-based contrast agents	1,364	28,509
4.	iron oxide MRI	207	20,073
5.	2 OR 3 OR 4 OR 5	9,620	4,112
6.	Nanoparticles MRI	199	18,054
7.	Nanoparticles magnetic resonance	208	67,261
8.	Magnetic nanoparticles	312	203,497
9.	6 OR 7 OR 8	317	14,156
10.	Image quality MRI contrast agent	793	36,427
11.	Image quality Mri nanoparticles	13	6,493
12.	10 OR 11	794	4,857
13.	1 AND 5 AND 9 AND 12	79	170

Z celkem 249 nalezených studií jsem nejprve vyřadila 2 duplikáty, které byly nalezeny v obou databázích. Na základě názvu a abstraktu jsem vyřadila 195 studií, protože byly nevyhovující z hlediska mých kritérií. Tyto studie sice obsahovaly nanočástice, ale byly zmíněny jen okrajově nebo v nich nebyla žádná zmínka o nanočásticích, a proto se nehodili do mého literárního přehledu. Ze zbylých 52 studií jsem následně vyřadila 45 studií, protože v nich nanočástice byly použity na zvířatech (krysy, králíci, opice) anebo na lidských buňkách. Celý postup je zobrazuje vývojový diagram zahrnutých studií, tzv. Flow chart graf (viz. obrázek 2)



Obrázek 2 – Flow chart graf

Do literárního přehledu bylo zahrnuto 7 studií. Studie jsou seřazeny podle roku publikování od nejstarších (viz. tabulka 7).

Tabulka 7-seznam zahrnutých studií

Číslo	Název studie	Typ studie	Autor a rok vydání
1.	USPIO-enhanced MR angiography of arteriovenous fistulas in patients with renal failure	Prospektivní	Sigovan et al. 2012
2.	Magnetic resonance lymphography of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide: a feasibility study	Prospektivní	Shiozawa et al. 2012
3.	Ferumoxytol-Enhanced Magnetic Resonance Angiography is a Feasible Method for the Clinical Evaluation of Lower Extremity Arterial Disease	Prospektivní pilotní	Walker et al. 2015
4.	Ferumoxytol-enhanced magnetic resonance angiography for the assessment of potential kidney transplant recipients	Prospektivní	Stoumpos et al. 2018
5.	Cerebral blood volume mapping with ferumoxytol in dynamic susceptibility contrast perfusion MRI: Comparison to standard of care	Retrospektivní	Varrallyaye et al. 2018
6.	Simultaneous MRI water-fat separation and quantitative susceptibility mapping of carotid artery plaque pre- and post-ultrasmall superparamagnetic iron oxide-uptake	Prospektivní	Ruetten et al. 2019
7.	Controlled mechanical ventilation to detect regional lymph node metastases in esophageal cancer using USPIO-enhanced MRI; comparison of image quality	Prospektivní	Gouw et al. 2020

6 HODNOCENÍ VYBRANÝCH STUDIÍ

1. USPIO-enhanced MR Angiography of Arteriovenous Fistulas in Patients with Renal Failure

Tato studie byla publikována v roce 2012 z oddělení radiologie a biomedicínského zobrazení v San Franciscu. Zpracovali ji autoři Monica Sigovan, a další. Validita studie je zpracována v tabulka 8.

Cíl: Cílem této studie bylo určit proveditelnost použití ferumoxytolem vylepšenou magnetickou rezonancí (MR) angiografií k zobrazení vaskulatury hemodialyzačních píštělí a zlepšení kvality obrazu ve srovnání s angiografií MR bez zvětšené doby letu (TOF)

Metody: Tato studie byla provedena od února až do listopadu 2011 na 10 pacientech s autogenními píštělemi horních končetin. Nanočásticová kontrastní látka zvaná Ferumoxytol byl podáván jako bolusový roztok obsahující 430 μmol elementárního železa. Kvalitativní srovnání bylo provedeno na projekci obrazů s maximální intenzitou. Pomocí pětibodové stupnice bylo vyhodnoceno zobrazení lumenu. Rovnoměrnost intenzity intraluminálního signálu byla naměřena jako poměr mezi střední intenzitou signálu celé zobrazované píštěle a její směrodatné odchylky. Poměr kontrast/ šum (CNR) mezi intraluminálním signálem a sousední tkání byl vyhodnocen jako funkce času pořízení obrazu. Výsledky zobrazení lumenů, heterogenita světelného signálu a účinnost CNR byly porovnány mezi TOF a ferumoxytolem jako vylepšená MR angiografie pomocí Wilcoxon-Mann-Whitneyho testu.

Výsledky: Průtokové artefakty byly výrazně sníženy použitím ferumoxytolu vylepšené MR angiografie. **Ferumoxytolem vylepšená MR angiografie měla významně lepší výkon než TOF MR angiografie**, měřeno s následujícím: výsledek zobrazení lumenu ve všech segmentech.

Závěr: V této studii se prokazuje použití ferumoxytolu vylepšené MR angiografie při zobrazování hemodialyzačních píštělí s konzistentně vynikající kvalitou obrazu ve srovnání s nezlepšenou TOF MR angiografií.

Tabulka 8 – Sumární shrnutí studie č.1 Sigovan et al. (2012)

Číslo	Otázka	Výsledek	Komentář
1.	Je vzorek pacientů skutečně reprezentativní vzhledem k populaci?	?	Nelze určit
2.	Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich nemoci?	ANO	Autogenní AVF horních končetin
3.	Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	?	Nejasné.
4.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	Ne	Není uvedeno
5.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	ANO	
6.	Je sledování prováděno dostatečně dlouho?	?	Nelze určit
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili studii, popsány a zahrnuty do analýzy?	ANO	Veškeré data ve studii jsou zahrnuty

8.	Jsou výstupy měřeny reliabilním způsobem?	ANO	
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	ANO	

2. magnetic resonance lymphography of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide: a feasibility study

Tato prospektivní studie byla vykonávána na chirurgickém oddělení v městské nemocnici Oyama a publikována v roce 2012, zpracovali ji autoři Mikio Shiozawa a další. Validita této studie je prezentována v tabulka 9.

Cíl: Cílem u této studie je usnadnit přesné identifikace lymfatických cest a primární sentinelové lymfatické uzliny pomocí využití superparamagnetického oxidu železa jako indikátor pro místo radioizotopů při SPIO-MR sentinelové lymfografie.

Metody: V této studii bylo zkoumáno od října 2009 do dubna 2010 deset pacientů a byla využita nanočásticová látka zvaná malá superparamagnetická nanočástice oxidu železitého (SPIO), ale jeden pacient byl vyloučen z další analýzy díky provedení MR zobrazení s gadoliniem ve stejnou dobu jako sentinelová lymfografie SPIO-MR. Takže studie zahrnovala 9 pacientů a 8 z toho mělo invazivní duktální karcinom a jeden pacient s invazivním lobulárním karcinomem. Žádný z pacientů nedostal předoperační chemoterapii.

Výsledky: U všech pacientů byly sentinelové lymfatické uzliny (SLN) úspěšně lokalizovány pomocí MR lymfografie. Na kůži byla identifikována „horká místa“. Pomocí magnetometrové sondy na místech SLN identifikovaných na snímcích MR. Žádný pacient neměl metastázy v jiných lymfatických uzlinách. Jediný problém, který byl způsoben injekcí ferukarbotranu byla hnědé zbarvení na kůži, která trvala asi 2 měsíce a poté odezněla spontánně. Srovnání mezi jednotlivými uzly mezi SPIO-MR bylo provedeno zobrazení a operační nálezy k posouzení vztahu mezi lokalizací pomocí MR lymfografie a biopsie SLN. **Bylo zjištěno pomocí sentinelové lymfografie SPIO-MR celkem 24 lymfatických uzlin jako SLN u devíti pacientů. Při operaci byla odebrána SLN.** Patologická analýza odhalila, že jeden pacient z devíti měl metastázy do axilárních lymfatických uzlin.

Závěr: Tato studie prokázala, že SPIO vstříknuté do prsní tkáně rychle migruje do SLN a na základě předchozí studie se vyvinuli nové metody MR lymfografie pomocí SPIO. Sentinelová lymfatická uzlina byla úspěšně identifikována pomocí SPIO-MR-lymfografie.

Tabulka 9- Sumární shrnutí studie č.2 Shiozawa 2012

Číslo	Otázka	Výsledek	Komentář
1.	Je vzorek pacientů skutečně reprezentativní vzhledem k populaci?	ANO	
2.	Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich nemoci?	ANO	Karcinom.
3.	Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	?	Není jasné.
4.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	NE	Není uvedeno.
5.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	ANO	
6.	Je sledování prováděno dostatečně dlouho?	?	Nelze určit
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili studii, popsány a zahrnuty do analýzy?	NE	

8.	Jsou výstupy měřeny reliabilním způsobem?	ANO	
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	ANO	

3. Ferumoxylol-Enhanced Magnetic Resonance Angiography is a Feasible Method for the Clinical Evaluation of Lower Extremity Arterial Disease

Tato studie je prospektivní pilotní studií, která byla vydána v roce 2015. Z ambulantní kliniky cévní chirurgie v nemocnici Veteran's Affairs San Francisco. Zpracoval ji kolektiv autorů Joy P. Walker a další. Validita studie je zpracována v tabulka 10.

Cíl: Cílem bylo zjistit jaká je proveditelnost Fe-MRA pro klinické rozhodování u pacientů s onemocněním periferních tepen (PAD).

Metody: Do studie bylo zahrnuto 10 pacientů mužského pohlaví z ambulantní kliniky cévní chirurgie s průměrným věkem 68 let a byly provedeny studie magnetické rezonanční angiografie aorty a dolních končetin s cílem identifikovat podezření na arteriální okluzivní onemocnění. Byla využita nanočásticová kontrastní látka zvaná feromoxylol. Do této studie byly zařazeni pacienti pomocí protokolu, který byl schválen institucionální komisí. Po sobě jdoucích 5 pacientů s renální insuficiencí podstoupilo FE-MRA mezi květnem a zářím 2012. Dalších 5 podstoupilo MRA vylepšenou gadoliniem pomocí gadodiamidu mezi únorem a zářím 2013.

Výsledky: Při studii nebyly žádné vedlejší účinky a všechny studijní zkoušky byly dokončeny a vyhodnoceny. Obě skupiny měly podobný výskyt diabetu, hypertenze, hyperlipidémie a ischemické srdeční choroby. **Pacienti, kteří podstoupili Fe-MRA významně sníženou funkci ledvin glomerulární filtrace.** Tato skupina měla jako indikaci zobrazování kritické ischemie končetin, přičemž 3 z 5 měly jako indikaci nehojící se rány vzhledem k tomu, že ve skupině Gd-MRA měli jako hlavní indikaci klaudikaci.

Závěr: Fe-MRA poskytuje užitečné využití u pacientů s podezřením na PAD dolních končetin bez rizika závažných nežádoucích účinků spojených s gadoliniem nebo rizikem nefrotoxicity spojené s jodovou kontrastní látkou.

Tabulka 10-Sumární shrnutí studie č.3 Walker 2015

Číslo	Otázka	Výsledek	Komentář
1.	Je vzorek pacientů skutečně reprezentativní vzhledem k populaci?	NE	Jen muži.
2.	Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich nemoci?	ANO	Arteriálně okluzivní onemocnění
3.	Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	?	Není jasné.
4.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	NE	Není uvedeno
5.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	ANO	
6.	Je sledování prováděno dostatečně dlouho?	?	Nelze určit
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili studii, popsány a zahrnuty do analýzy?	?	Nelze určit

8.	Jsou výstupy měřeny reliabilním způsobem?	ANO	
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	ANO	

4. Ferumoxytol-enhanced magnetic resonance angiography for the assessment of potential kidney transplant recipients

Tato studie je publikovaná roku 2018 a zkoumaná na klinice pro hodnocení transplantací ledvin v Glasgow. Zpracoval kolektiv autorů Sokratis Stoumpos a další. Validita studie je prezentována v tabulka 11.

Cíl: Cílem této metody Tradiční kontrastní metody pro skenování krevních řečišť pomocí zobrazování magnetickou rezonancí nebo CT nesou potenciální rizika pro pacienty s pokročilým onemocněním ledvin. Ferumoxytol je superparamagnetický přípravek nanočástic oxidu železitého, který má potenciál jako kontrastní látka magnetické rezonance při hodnocení vaskulatury.

Metody: V období od prosince do srpna 2016 podstoupilo dvacet pacientů (starších 18 let) s pokročilým onemocněním ledvin vyžadujícím aortálně-iliakální vaskulární zobrazování v rámci předoperačního hodnocení kandidatury na transplantaci ledvin pomocí ferumoxytolem zesílenou magnetickou rezonanční angiografií. Veškerá vyšetření byla provedena pro klinické indikace, kde byly standardní zobrazovací techniky považovány za potenciálně škodlivé či neprůkazné. Kvalita obrazu se hodnotila pro arteriální a žilní kompartmenty.

Výsledky: Všichni pacienti dokončili studie bez nežádoucích účinků. Byl použit Ferumoxytol až do 4mg/kg jako intravenózní kontrastní látka pro zvýšení cév při kterém **bylo dosaženo dobrého arteriálního a žilního zlepšení a nebyla omezena kalcifikací při hodnocení arteriálního lumenu.**

Závěr: Potvrzen přínos Ferumoxytolu, protože získává jak arteriografií, tak venografií pomocí jediného testu bez nefrotoxicity u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin.

Tabulka 11- Sumární shrnutí č.4 Stoumpos 2018

Číslo	Otázka	Výsledek	Komentář
1.	Je vzorek pacientů skutečně reprezentativní vzhledem k populaci?	?	Nelze určit
2.	Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich nemoci?	ANO	Pokročilé onemocnění ledvin
3.	Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	?	Není jasné
4.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	?	Není uvedeno
5.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	ANO	
6.	Je sledování prováděno dostatečně dlouho?	?	Nelze určit
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili studii, popsány a zahrnuty do analýzy?	?	Nelze určit

8.	Jsou výstupy měřeny reliabilním způsobem?	ANO	
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	ANO	

5. Cerebral blood volume mapping with ferumoxytol in dynamic susceptibility contrast perfusion MRI: Comparison to standard of care

Tato studie je retrospektivní a publikovaná v roce 2018. Vznikla na diagnostické Instituci v Princetonu. Kolektivem autorů C.S. Varallyayem, a dalšími byla zpracována. Validita studie je prezentována v tabulka 12.

Cíl: Cílem této studie je porovnání ferumoxytolu dynamickou citlivostí kontrastu (DSC) dvou různých dávek se standartní péčí gadoteridolu analýzou křivek časové intenzity a mapováním objemu mozkové krve (CBV) map v normálně se objevujících oblastech mozku.

Metody: Studie je zkoumaná na padesáti čtyřech pacientech (36 mužů, 18 žen s průměrným věkem 53,65 let) s různými poruchami mozku. Z 54 pacientů mělo 34 nádory mozku a 20 pacientů mělo nenádorové poruchy. Pacienti poskytly informovaný souhlas a byly zapsány do jednoho ze čtyř protokolů schválených institucionální revizní komisí. Tyto protokoly byly běžné při navrhování studií, včetně MR perfuzního zobrazování pomocí gadoteridolu v den 1. a použití ferumoxytolu v den druhý. V longitudinálních studiích byl do této analýzy zahrnut pouze první časový bod zobrazování. Všichni pacienti měli rychlost glomerulární filtrace vyšší než 50ml/min/ 1,73m².

Výsledky: K porovnání s gadoteridolem nevykazol ferumoxytol v dávce 1mg/kg žádný rozdíl v CNR, putamenu nebo thalamu. Když se zvýšila dávka na 2mg/kg ferumoxytolu, tak se zvýšil pík $\Delta R2^*$ a CNR, ale také mírně zvýšilo relativní mapování objemu mozkové krve(Rcbv) u putamenu a globus pallidus. Intenzity signálu během prvního průchodu zůstaly vysoko nad hladinou šumu, přičemž překrývali 95% CI se šumem pouze ve 3 ze 162 testovaných oblastí. Ve srovnání s gadoteridolem **vykazol kvalitu vizuálního obrazu mírně zlepšenou při 1mg/kg a výrazně zlepšenou při 2mg/kg feromoxytolu.**

Závěr: Porovnání gadoteridolu a feromoxytolu vedlo při 2mg/kg ke zvýšené CNR, ale může také vézt k mírně zvýšeným hodnotám Rcbv.

Tabulka 12-Sumární shrnutí č.5 Varallyay 2018

Číslo	Otázka	Výsledek	Komentář
1.	Je vzorek pacientů skutečně reprezentativní vzhledem k populaci?	ANO	
2.	Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich nemoci?	NE	
3.	Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	?	Není jasné
4.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	ANO	
5.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	ANO	
6.	Je sledování prováděno dostatečně dlouho?	?	Nelze určit
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili studii, popsány a zahrnuty do analýzy?	ANO	Veškerá data pacientů ve studii jsou zařazena.

8.	Jsou výstupy měřeny reliabilním způsobem?	ANO	
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	ANO	

6. Simultaneous MRI water-fat separation and quantitative susceptibility mapping of carotid artery plaque pre-and post-ultrasmall superparamagnetic iron oxide-uptake

Tato prospektivní studie byla vydána v roce 2019 a zkoumána mezinárodní společností pro magnetickou rezonanci v medicíně, kde byla zpracována kolektivem autorů Pascalem P.R. Ruettenem a dalšími. Validita studie je prezentována v tabulka 13.

Cíl: Cílem studie bylo zobrazování plátů karotidové tepny k identifikaci rysů zranitelnosti, která obvykle vyžaduje multikontrastní MRI protokol. Byla navržena metoda společné separace vody a tuku a kvantitativního mapování susceptibility (QSM), abychom napomohli klasifikaci aterosklerotických plátů a nabídli pozitivní kontrastní mechanismus v USPIO zobrazení.

Metody: V této studii bylo deset zdravých dobrovolníků (3 ženy a 7 mužů ve věku 30,7 let) bylo zobrazeno při 1,5T, aby se vytvořil protokol akvizice a následné zpracování. Pět pacientů (1 žena a 4 muži s průměrným věkem 71 let) se středně těžkou až těžkou lumenální stenózou bylo zobrazeno před a po podání USPIO. Použilo se multiecho a gradientní echo akvizice k provedení separace voda/tuk a následně QSM. Byla využita nanočástice ultramalého superparamagnetického oxidu železa.

Výsledky: Při snímkování dobrovolníků se multiecho a gradientní echo získávalo s bipolárními gradienty pro vytvoření vysoce kvalitních map susceptibility ve spojení s navrhovanou metodologií postprocessingu. Ve studii pacientů poskytla separace voda/tuk nástroj k identifikaci nektrotických jader bohatých na lipidy a QSM poskytlo kvalitativní a kvantitativní hodnocení vlastností plaku a pozitivního kontrastu při hodnocení příjmu USPIO. **Kalcifikace plaku mohla být identifikována silným diamagnetismem, zatímco příjem USPIO prokázal silný paramagnetismus.**

Závěr: V této studii bylo dokázáno, že QSM dokáže identifikovat více rysů plaku v jedné akvizici a poskytlo pozitivní kontrast pro plaky demonstrující vychytávání USPIO a negativního kontrastu pro kalcifikace a separace vody a tuku.

Tabulka 13-Sumární shrnutí č.6 Ruetten 2019

Číslo	Otázka	Výsledek	Komentář
1.	Je vzorek pacientů skutečně reprezentativní vzhledem k populaci?	ANO	
2.	Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich nemoci?	ANO	Zdraví pacienti
3.	Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	?	Není jisté
4.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	?	Nelze určit
5.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	ANO	
6.	Je sledování prováděno dostatečně dlouho?	?	Nelze určit
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili studii, popsány a zahrnuty do analýzy?	NE	

8.	Jsou výstupy měřeny reliabilním způsobem?	ANO	
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	ANO	

7. Controlled mechanical ventilation to detect regional lymph node metastases in esophageal cancer using USPIO-enhanced MRI; comparison of image quality

Tato studie je prospektivní studii a vznikla na oddělení chirurgie v Holandsku, kde byli zvoleni vhodní pacienti s histologicky potvrzeným karcinomem jícnu a podezřelými metastázami LN, u kterých byla plánována neoadjuvantní léčba následovaná chirurgickým zákrokem. Pacienti s kontraindikací pro MRI nebo kontrast USPIO nebyli způsobilí k zařazení. Tato studie byla vydána v roce 2020, zpracována autory D.J.J.M. de Gouwem, a dalšími. Validita studie je prezentována v tabulka 14.

Cíl: Cílem této studie bylo zjistit, jestli pomocí ultramalých superparamagnetických látek oxidu železa vznikne lepší obraz než při mechanické ventilaci pacientů v celkové anestezii.

Metody: Tuto studii podstoupilo 10 pacientů, kteří se léčí s rakovinou jícnu pomocí ultramalého superparamagnetického vyšetření oxidem železitým (USPIO) vylepšeným MRI vyšetřením. Před neoadjuvantní terapií byly skeny získány pomocí zadržení dechu a po neoadjuvantní terapii potom pacienti byli skenováni v celkové anestezii. Kvalitu obrazu porovnávali pomocí dotazníku Likertovy stupnice založené na viditelnosti anatomických struktur a obrazových artefaktů.

Výsledky: MRI s řízenou mechanickou ventilací a prodlouženou kontrolovanou apnoe po dobu 4 minut byla bezpečná a proveditelná. Všechny kardiopulmonální monitorovací parametry zůstaly během fází apnoe stabilní. Mediastinální a horní břišní lymfatické uzliny až do velikosti 2 mm lze vizualizovat se všemi sekvencemi. **Všechna kritéria kvality obrazu, včetně viditelnosti hrudních struktur a regionálních lymfatických uzlin, byla hodnocena vyššími výsledky pomocí řízených ventilačních sekvencí ve srovnání s rutinní fází zadržování dechu.**

Závěr: Použitím USPIA při MRI s řízenou mechanickou ventilací je lepší než MRI se zadrženým dechem při vizualizaci lymfatických uzlin. Kvůli kterým jsou vyžadány nové techniky redukce pohybu pro použití MRI na detekci metastáz lymfatických uzlin u pacientů s rakovinou jícnu.

Tabulka 14- Sumární shrnutí č.7 Gouw 2020

Číslo	Otázka	Výsledek	Komentář
1.	Je vzorek pacientů skutečně reprezentativní vzhledem k populaci?	?	Nelze určit
2.	Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich nemoci?	NE	
3.	Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	?	Nejasné
4.	Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	NE	Není uvedeno
5.	Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	ANO	
6.	Je sledování prováděno dostatečně dlouho?	?	Nelze určit
7.	Jsou výstupy participantů, kteří nedokončili studii, popsány a zahrnuty do analýzy?	?	Nelze určit

8.	Jsou výstupy měřeny reliabilním způsobem?	ANO	
9.	Je použita vhodná statistická analýza?	ANO	

Tabulka 15 – Shrnutí jednotlivé studie s výsledky

Otázky	1.studie	2.studie	3.studie	4.studie	5.studie	6.studie	7.studie
Je vzorek pacientů skutečně reprezentativní vzhledem k populaci?	?	ANO	NE	?	ANO	ANO	?
Jsou pacienti v tom samém bodě z hlediska jejich nemoci?	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO	NE
Byla systematická chyba minimalizována ve vztahu k výběru případů a kontrol?	?	?	?	?	?	?	?
Jsou zavádějící faktory identifikované a jsou stanovené strategie, jak s nimi naložit?	NE	NE	NE	?	ANO	?	NE
Jsou výsledky hodnoceny za použití objektivních kritérií?	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO
Je sledování prováděno dostatečně dlouho?	?	?	?	?	?	?	?
Jsou výstupy účastníků, kteří nedokončili studii, popsány a zahrnuty do analýzy?	ANO	NE	?	?	ANO	NE	?
Jsou výstupy měřeny reliabilním způsobem?	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO
Je použita vhodná statistická analýza?	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO	ANO

7 DISKUZE

Nanočástice se využívají v nanodiagnostice jako kontrastní látky pro funkční a molekulární zobrazování obsahující polymery, liposomy, ultramálé superparamagnetické nanočástice oxidu železa a zlaté nanočástice. Lékařské zobrazování zahrnuje neinvazivní posouzení anatomických (nebo morfologických), funkčních a molekulárních informací, které umožňují diagnostiku patologických anomálií. Pro magnetickou rezonanci se využívají nanočástice oxidu železitého a jsou odstraněny převážně makrofágy v retikuloendotelovém systému a pomalu degradovány v lysozomech. Případy, kdy jsou využívány nanočástice se zabývá rešeršní část bakalářské práce. K zavedení nanotechnologii do diagnostiky musíme znát jejich toxicitu, které předchází dalšímu vývoji. Tyto studie slouží k experimentálním účelům na lidech a jsou sledovány jejich účinky po podání nanočásticové kontrastní látky.

Cílem bylo zhodnotit efektivní výhody využívání nanočástic při magnetické rezonanci oproti klasickým kontrastním látkám na lidech za pomoci rešerší publikací a sestavení literárního přehledu. Na základě jednotlivých studií bylo zjištěno, že nanočástice využívané při magnetické rezonanci mají plno výhod. Od vychytávání se ve tkáních až po vyšetření, u kterého nevznikají žádné nežádoucí účinky.

Zlepšují nanočástice kvalitu obrazu? Ano, to potvrdily výzkumy, zabývající se touto problematikou, konkrétně Gouw et al., Varallyaye et al a Sigovan et al se shodují na výrazném zlepšení kvality obrazu, díky kontrastní látce na bázi železa zvanou Ferumoxytol, který je makromolekulární a sacharidy potažená částice oxidu železa. Například Varallyaye et al. (studieč.5) zkoumala minimální intenzitu signálu během prvního průchodu ferumoxytolu s různými dávkami. Vyšší dávka způsobuje silnější pokles signálu, která vede ke zlepšení CNR a tedy k lepší schopnosti vizuální diskriminace. Ze studie vyplývá, že došlo k mírnému zlepšení s 2mg/kg ferumoxytolu ve srovnání s gadoliniem, což naznačuje výhodu použití vyšší dávky ferumoxytolu (Varallyaye, 2018). Studie Li 2005 hodnotila 12 pacientů a z toho byly hodnoceny čtyři u kterých se zaměřili na cévy dolních končetin. Tři z nich se zabývaly arteriovenózními malformacemi a jeden byl proveden pro bolesti nohou. Akvizice prvního průchodu i ustáleného stavu přinesly srovnatelné SNR. Sedm zkoušek bylo hodnoceno jako vynikající pro kvalitu obrazu prvního průchodu a pět bylo hodnoceno jako dobré. Autoři dospěli k závěru, že adekvátní arteriální vylepšení bylo dosaženo s ferumoxytolem v souladu s jinými předchozími cévními studii, které pacienti podstoupili..Z obou studií je patrné, že došlo k adekvátnímu arteriálnímu vylepšení pomocí nanočástice ferumoxytolu.

Podobnou studií je Stoumpos et al. (studie č.4), který potvrzuje přínos ferumoxytolu, díky získávání arteriografie i venografie pomocí jediného testu bez nežádoucích účinků a rizikem nefrotoxicity. Účelem této studie bylo zaměřit se na technickou proveditelnost získání adekvátního abdominálního a aortálně-iliakálního vaskulárního vylepšení nefrotoxickým kontrastním činidlem s vysokou relaxivitou u pacientů před zahájením čekací listiny na transplantaci ledvin. Tato studie se neshoduje s předešlými dvěma, kde bylo zjištěno, že při použití vyšší dávky ferumoxytolu vzniká vynikající kvalita obrazu. Kvůli malému počtu pacientů se předběžně došlo k zjištění, že podání dávek větších jak 3mg/kg ferumoxytolu nezlepšují kvalitu, ale může nabídnout užitečnou a spolehlivou alternativu u pacientů s nemocnými ledvinami (Stoumpos, 2018).

Sigovan et al. (studie č.1) potvrzuje výrazné zlepšení u proveditelností ferumoxytolem vylepšené MR angiografie při zobrazování hemodialýzních AVF s konzistentně vynikající kvalitou obrazu ve srovnání s TOF MR angiografie. Kvalita obrazu v TOF MR angiografie může být změněna tokovými artefakty, které se projevují jako rozmazání hranic cév. Ze studie vyplývá, že ferumoxytol zlepšuje kvalitu obrazu, jak je prokázáno na výsledcích zobrazení lumenu a homogenní vylepšení světelného signálu (Sigovan, 2012).

Gouw et al. (studie č.7) se zaměřuje na zlepšení kvality obrazu pomocí USPIO. Kvalita obrazu byla vyšší u všech anatomických struktur s řízenou mechanickou ventilací ve srovnání s rutinními technikami zadržování dechu. Zdá se, že kvalita obrazu kontrolované apnoe překonává prodlouženou dobu apnoe. Z výzkumu plyne, že by s vyšším prostorovým rozlišením, bez technických artefaktů mohlo být v budoucnu možné detekovat ještě menší lymfatické uzliny za pomoci vylepšené magnetické rezonance se SPIO (Gouw, 2020).

Ruetten et al. (studie č.6) dokázala, že nanočástice dokáží zobrazit více rysů plaků v jedné akvizici, kde poskytují pozitivní kontrast pro plaky demonstrující vychytávání USPIO a negativní pro kalcifikace a separace voda/tuk. Prokázalo se, že tato studie ukazuje proveditelnost provedení QSM a separace vody a tuku v krku pro zobrazení aterosklerotických plaků krční tepny. Díky své schopnosti poskytovat pozitivní, kvantitativní kontrast zjednodušil detekci absorpce USPIO i v kalcifikovaných placích, což jinak vyžadovalo analýzu multikontrastního protokolu a porovnání předkontrastních a postkontrastních obrazů (Ruetten, 2019).

Díky Shiozawa et al. (studie č.2) vznikla nová metoda magnetické rezonanční lymfografie pomocí SPIO k identifikaci sentinelových lymfatických uzlin. Toto je úplně první studie, která ukazuje použití SPIO jako kontrastní látku a indikátor. Lymfografie SPIO-MR může potvrdit detekci uzlinových metastáz. U tohoto vyšetření nebyly zaznamenány žádné alergické reakce respektive jiné akutní závažné reakce. Tato studie nám nabízí sentinelovou lymfografii SPIO-MR k provedení biopsie SLN u pacientek s rakovinou prsu (Shiazawa 2012).

Walker et al. (studie č.3) dokázali, že pacienti, kteří podstoupili Fe-MRA měli významně sníženou glomerulární filtraci ledvin bez rizika závažných nežádoucích účinků spojených s gadoliniem nebo rizikem nefrotoxicity spojené s jodovou kontrastní látkou (Walker, 2015) Na toto téma navazuje i studie Timms 2021, kde je porovnávána provedená angiografie ledvin pomocí ferumoxytolu, díky němu je poskytována větší podrobnost o vaskulatuře ledvin, umožňující kvantitativní morfometrickou analýzu břišních a intersticiálních cév, která je bezpečná pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Tuto studii potvrzuje i Finn 2016, který udává, že ferumoxytol má výjimečné fyzikálně-chemické a farmakokinetické vlastnosti, včetně jeho dlouhého intravaskulárního poločasu a vysoké relaxivity. Studie Sigovan 2012 prokazuje, že díky použití ferumoxytolu při vylepšené MR angiografii u zobrazování hemodialyzačního píštěle je trvale lepší kvalita ve srovnání s nezesílenou MR angiografií.

Ferumoxytol je slibná kontrastní látka, která není na bázi gadolinia. Pacienti s onemocněním PAD mohou těžit z přesně podrobné znalosti umístění morfologie aterosklerotických plaků před jakýmkoliv plánovaným zákrokem. Tato studie prokázala, že pacienti s PAD onemocněním můžou být ušetřeni angiogramu a odebrání přímo k operaci na bypass. Podobně přesné měření a podrobné vyhodnocení nástěnného trombu umožňují intervenci specifického pacienta pro zvětšení aneurysmat dolních končetin. Tato studie potvrzuje přínos při vyšetření pomocí ferumoxytolu u pacientů s onemocněním ledvin stejně jako studie Walker 2015.

Většina studií tedy udává veliký přínos nanočástic pro pacienta vzhledem k vyšetření bez nežádoucích účinků (nefrotoxicity), lepší kvality obrazu a rychlejším navázání do potřebné tkáně. Kromě toho mají výhodu velkého poměru plochy k objemu a možnosti zatížení pro různé léky a slouží jako atraktivní nanoterapeutika.

Současná doporučení v používání nanotechnologii při magnetické rezonanci se vztahuje pro pacienty trpící pokročilým onemocněním ledvin, díky kterým by mohly být nanočástice přínosem, protože by zamezily vzniku nežádoucím účinkům. Jak bylo uvedeno i v kohortové studii Stoumpos 2018. V budoucnu by mohlo vznikat více studií ohledně nanočástic

využívaných při magnetické rezonanci, kvůli zjištění více informací ohledně kvality obrazu, nežádoucích účinků a dalších přínosných věcí.

8 ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo za pomoci rešerší vyhledaných studií zhodnotit jaká byla efektivnost nanočástic při magnetické rezonanci. Nanotechnologie by mohly přinést nové metody diagnostiky, které by mohly zlepšit kvalitu obrazu, snížit nežádoucí účinky a rychleji se navázat do potřebných míst. Do tohoto literárního přehledu bylo zařazeno 7 studií. Výsledky zařazených studií se shodují a potvrzují přínos nanočástic při magnetické rezonanci

Tato bakalářská práce pojednává o využití nanotechnologií v diagnostice a má rešeršní charakter. V začátku byla zaměřena na zobrazovací metody a jejich princip. Další kapitola je věnována nanodiagnostice, kde zmiňuji historii i představitele nanotechnologií a novou éru. Těžištěm bakalářské práce je popis využití nanotechnologií v diagnostice. Motivací k bakalářské práci byl právě zájem o rozšíření vědomostí v této oblasti. V empirické části mé bakalářské práce shromažďuji rešerší vyhledané publikace k problematice využívání nanotechnologií při magnetické rezonanci.

Zpracováním tohoto literárního přehledu s sebou přineslo řadu pozitiv. V první řadě je to potvrzení toho, že využití nanočástic je výhodnější oproti klasickým kontrastním látkám. Velmi kladně hodnotím rozšíření mých obzorů ve tvorbě literárního předmětu a zároveň ucelení mých znalostí o problematice využití nanotechnologii při magnetické rezonanci.

9 POUŽITÁ LITERATURA

ALDRICH, J. E., 2007. Basic physics of ultrasound imaging. *Critical Care Medicine[online]*. 35, S131–S137[cit.2021-11-20]. DOI:10.1097/01.ccm.0000260624.994

AVASTHI, A. et al., 2020. Magnetic Nanoparticles as MRI Contrast Agents. *Topics in current chemistry (Cham) [online]*. Cham : Springer, 378(3), 40[cit.2021-11-20]. ISSN: 2364-8961. DOI: 10.1007/s41061-020-00302-w

BAETKE, S. C. et al., 2015. Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer. *The British journal of radiology[online]*. London, British Institute of Radiology. 88(1054), [cit.2021-11-20]. ISSN: 1748-880X. DOI: 10.1259/bjr.20150207

BAYDA, Samer et al., 2019 . The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules[online J]*. Basel, Switzerland, 25 (1), 112[cit.2021-11-20]. ISSN: 1420-3049. DOI: 10.3390/molecules25010112 .

BRADLEY, D. A., Wells, K., 2013. Biomedical applications reviewed: Hot topic areas. *Radiation Physics and Chemistry[online]*., 85, 42–52[cit.2021-11-20]. ISSN 0969-806X. DOI:10.1016/j.radphyschem.2012.11

Bustamante E. et al., 1977. High aerobic glycolysis of rat hepatoma cells in culture: role of mitochondrial hexokinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA[online]*. 74 (9), 3735–3739[cit.2021-11-20]. DOI 10.1073/pnas.74.9.3735

D.J.J.M. DE GOUW et al., 2020. Controlled mechanical ventilation to detect regional lymph node metastases in esophageal cancer using USPIO-enhanced MRI ; comparison of image quality, *Magnetic Resonance Imaging*. Vol 74, 258-265[cit.2021-11-20]. ISSN: 0730-725X. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2020.09.020>

DE GALIZA BARBOSA et al., 2016. Multi-technique hybrid imaging in PET/CT and PET/MR: what does the future hold?. *Clinical Radiology[online]*. 71(7), 660–672[cit.2021-11-20]. DOI:10.1016/j.crad.2016.03.013

FINN, J.P. et al., 2016. Cardiovascular MRI with ferumoxytol. *Clinical Radiology [online]*. vol. 71, 796-806[cit.2021-11-20]. ISSN: 0009-9260 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.03.020>

GROVER V.P. et al., 2015, Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J Clin Exp Hepatol* [online].5(3):246-55 [cit.2021-11-20]. DOI: 10.1016/j.jceh.2015.08.001.

HAN, X. et al., 2019. Applications of nanoparticles in biomedical imaging. *Nanoscale*[online]. Cambridge, UK : RSC Pub. 11(3), 799–819 [cit.2021-11-20]. ISSN: 2040-3372. DOI:10.1039/c8nr07769j

HARVEY CH.J. et al.,2003. Principles and Precautions of Conventional Radiography[online]., *Surgery Oxford*, vol 21(7),175-178[cit.2021-11-20].ISSN: 0263-9319.DOI: <https://doi.org/10.1383/surg.21.7.175.15965>

HIRATA, K., Tamaki, N., 2021. Quantitative fdg pet assessment for oncology therapy. *Cancers*, basel, switzerland [online]., 13(4),869[cit.2021-11-20]..issn:2072-6694.doi: [10.3390/cancers13040869](https://doi.org/10.3390/cancers13040869)

HORELICA, Pavel, 2020.Skiaskopie (fluoroskopie) - co to je, jak funguje a k čemu se používá? *Rehabilitace.info. Zdravotní magazín a katalog rehabilitací | Rehabilitace.info* [online]. Copyright © [cit. 23.04.2022]. Dostupné z: <https://www.rehabilitace.info/zdravotni/skiaskopie-fluoroskopie-co-to-je-jak-funguje-a-k-cemu-se-pouziva/>

Hutton, B.F., 2013. The origins of SPECT and SPECT/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*[online].41, 3-16[cit.2021-11-20].ISSN: 1619-7089 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2606-5>

JOVČEVSKA, Ivana, and Serge Muyldermans,2020.“The Therapeutic Potential of Nanobodies.” *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* [online]. Langhorn, PA : Adis International.vol. 34,1: 11-26[cit.2021-11-20].ISSN: 1178-2013 DOI:10.1007/s40259-019-00392-z

KEY et al., 2014. Nanoparticles for multimodal in vivo imaging in nanomedicine. *International journal of nanomedicine*[online]. Auckland : DOVE Medical Pressvol. 9, 711–726 [cit.2021-11-20]. ISSN: 1178-2013. DOI: [10.2147/IJN.S53717](https://doi.org/10.2147/IJN.S53717)

KIM J. et al.,2017. Recent development of nanoparticles for molecular imaging.Philos trans a math phys eng sci[online]. London : The Royal Society.375(2107) [cit.2021-11-20].ISSN: 1471-2962.DOI: [10.1098/rsta.2017.0022](https://doi.org/10.1098/rsta.2017.0022)

KROPOTOV, J. D., 2016. Positron Emission Tomography. Functional Neuromarkers for Psychiatry [online]. 27–30 [cit.2021-11-20].DOI:10.1016/b978-0-12-410513-3.00004-8

KUPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL, et al. Nukleární medicína. 1. vydání. vydavatel, 2007. 185 s. s. 49-53. ISBN 978-80-903584-9-2.

Medical Advisory Secretariat , 2010. Positron emission tomography for the assessment of myocardial viability: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series*[online]. , 10(16), 1–80. [cit.2021-11-20].ISSN: 1915-7398

MECHL, Marek, Jaroslav TINTĚRA a Jan ŽIŽKA. *Protokoly MR zobrazování*. Praha: Galén, c2014. ISBN 978-80-7492-109-4.

Ministerstvo financí popřelo, že Česko musí Bruselu vrátit 163 milionů, 2014.Hospodářské noviny.© 1996-2022 *Economia, a.s.* [online]. [cit. 26.04.2022].ISSN: 2787-950X Dostupné z <https://domaci.hn.cz/c1-63176780-ministerstvo-financi-poprelo-ze-cesko-musi-bruselu-vratit-163-milionu>

NAVRÁTIL, Leoš a Jozef ROSINA, et al. *Medicínská biofyzika*. 1. vydání. Praha : Grada, 2005. 524 s. ISBN 80-247-1152-4.

NEWMAN P.G. et al.,1998. The history of ultrasound,Surgical clinics of north america[online].78(2),179-195[cit.2021-11-20].ISSN:0039-6109.DOI: [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70308-X](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70308-X).

O'CONNOR et al., 2006. Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography: Basic Instrumentation and Innovations. *Seminars in Nuclear Medicine* [online]. 36(4), 258–266[cit.2021-11-20]. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2006.05.

RUETTEN P.P.R. et al. 2020.Simultaneous MRI water-fat separation and quantitative susceptibility mapping of carotid artery plaque pre- and post-ultrasmall superparamagnetic iron oxide-uptake. *Magn Reson Med*[online]. 84(2),686-697[cit.2021-11-20. DOI: 10.1002/mrm.28151.

SEDLÁŘ, Martin, Erik STAFFA a Vojtěch MORNSTEIN, 2013. Zobrazovací metody využívající neionizující záření [online].Biofyzikální ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzityv Brně, , dostupné také z <http://www.med.muni.cz/biofyz/zobrazovacimetody/files/zobrazovaci_metody.pdf>.

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

SHIOZAWA, M. et al. 2012. Magnetic resonance lymphography of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide: a feasibility study. *Breast Cancer*, 21(4), 394–401. DOI:10.1007/s12282-012-0401-y.

SIGOVAN, Monica et al. 2012. USPIO-enhanced MR angiography of arteriovenous fistulas in patients with renal failure. *Radiology*[online]. vol.265,2,584-90[cit.2021-11-20]. DOI:10.1148/radiol.12112694

SIGOVAN, M. et al., 2012. USPIO-enhanced MR angiography of arteriovenous fistulas in patients with renal failure. *Radiology. Radiological Society of North America* [online]. 265(2):584-90[cit.2021-11-20]. ISSN: 1527-1315 DOI: 10.1148/radiol.12112694.

SIMON, MERRILL; MATTSON, JAMES S. The pioneers of NMR and magnetic resonance in medicine: The story of MRI. Ramat Gan, Israel: Bar-Ilan University Press, 1996. Dostupné online. ISBN 0-9619243-1-4.

STOUMPOS et al. 2018. Ferumoxytol-enhanced magnetic resonance angiography for the assessment of potential kidney transplant recipients. *European radiology* vol. 28,1, 115-123. doi:10.1007/s00330-017-4934-

SVOBODA, Milan. *Základy techniky vyšetřování rentgenem*. 2. vydání. Praha : Avicenum, 1976. 605 s.

TIMMS, L. et al., 2021. Ferumoxytol-enhanced ultrashort TE MRA and quantitative morphometry of the human kidney vasculature. *Abdom radiol(NY)*[online]. 46, 3288–3300[cit.2021-11-20]. ISSN: 2366-0058 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-021-02984-2>

Úspěšné tažení pokračuje. Grafen je skvělým materiálem i v medicíně, 100+1 zahraniční zajímavost. 100+1 zahraniční zajímavost [online]. Copyright © Extra Publishing, s. r. o. 2007 [cit. 26.04.2022]. Dostupné z: <https://www.stoplusjednicka.cz/uspesne-tazeni-pokracuje-grafen-je-skvelym-materialem-i-v-medicine>

VARALLYAY, C. G. et al. 2018. Cerebral blood volume mapping with ferumoxytol in dynamic susceptibility contrast perfusion MRI: Comparison to standard of care. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* [online]. vol. 48,2, 441-448[cit.2021-11-20]. DOI:10.1002/jmri.25943

WALKER, J. P. et al. 2015. Ferumoxytol-enhanced magnetic resonance angiography is a feasible method for the clinical evaluation of lower extremity arterial disease. *Annals of vascular surgery* [online]., 29(1), 63–68[cit.2021-11-20]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2014.09.003>

WOLFRAM, JOY et al., 2015. Safety of Nanoparticles in Medicine. *Current drug targets*[online]. Hilversum, Netherlands ; Boca Ratonvol, 16 (14), 1671-81 [cit.2021-11-20].ISSN: 1873-5592. DOI:10.2174/1389450115666140804124808.