

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Petra Kubitová

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Kvantifikace odpadů kontrastních látek využívaných při magnetické rezonanci

Bakalářská práce

2023

Petra Kubitová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Petra Kubitová**
Osobní číslo: **C19182**
Studijní program: **B0512A130006 Analýza biologických materiálů**
Téma práce: **Kvantifikace odpadů kontrastních látek využívaných při magnetické rezonanci**
Téma práce anglicky: **Quantification Of Waste Contrast Agents Used In Magnetic Resonance Imaging**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Zpracujte literární rešerši mapující vývoj použití kontrastních látek na bázi gadolinia pro zobrazení magnetickou rezonancí v praxi. Zaměřte se na dopady jejich použití v životním prostředí a na nakládání s odpady.
2. Po definované období zajistěte sběr a evidenci obalů od použitých kontrastních látek na bázi gadolinia na vybraných pracovištích magnetické rezonance ve východočeském regionu.
3. Navrhněte postup vyhodnocení zbytkového množství kontrastních látek. Stanovení gadolinia proveďte s použitím optické emisní spektrometrie s buzením v indukčně vázaném plazmatu. Vhodným způsobem proveďte hmotnostní bilanci kontrastních látek na vybraných pracovištích magnetické rezonance.
4. Bakalářskou práci zpracujte v souladu se Směrnicí UPa č. 7/2019 "Pravidla pro zveřejňování závěrečných prací a jejich základní jednotnou formální úpravu" v platném znění.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **doc. Ing. Anna Krejčová, Ph.D.**
Ústav environmentálního a chemického inženýrství
Konzultant bakalářské práce: **Ing. Frederika Mišíková**
Ústav environmentálního a chemického inženýrství
Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena 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 20. 6. 2023

Petra Kubitová v. r.

PODĚKOVÁNÍ

Nejprve bych ráda poděkovala vedoucí práce doc. Ing. Anně Krejčové, Ph.D., za odborné vedení při práci, cenné rady, korekturu textu, věnovaný čas a za trpělivost při vypracování mé bakalářské práce. Velké poděkování patří také mé konzultantce Ing. Frederice Mišíkové, za pomoc v laboratoři, při měření a zpracování dat a za konzultace.

Dále bych chtěla poděkovat celé své rodině za psychickou podporu po celou dobu mého studia. Poděkování patří také mému příteli a blízkým přátelům za motivaci, ochotu a především trpělivost.

ANOTACE

V rámci této bakalářské práce byla provedena hmotnostní bilance odpadních kontrastních látek na bázi komplexů gadolinia na vybraných pracovištích magnetické rezonance ve východočeském regionu. Literární část se zabývá popisem kontrastních látek, jejich působením v organismu a vstupem a šířením v životním prostředí. Experimentální část je zaměřena na sběr, zpracování odpadních kontrastních látek a hodnocení jejich množství pomocí optické emisní spektrometrie s buzením v indukčně vázaném plazmatu. Ze získaných dat plyne, že na sledovaných pracovištích se zdravotnickým odpadem stávají 4 % odpadních kontrastních látek.

KLÍČOVÁ SLOVA

gadolinium, kontrastní látky, magnetická rezonance, ICP-OES

TITLE

Quantification Of Waste Contrast Agents Used In Magnetic Resonance Imaging

ANNOTATION

In this bachelor thesis, a mass balance of waste contrast agents based on gadolinium complexes was performed at selected MRI departments in the East Bohemia region. The literature part deals with the description of the contrast agents, their action in the organism and their entry and distribution in the environment. The experimental part is focused on the collection, processing of waste contrast agents and evaluation of their quantity by inductively coupled plasma optical emission spectrometry. The data obtained show that 4 % of waste contrast agents become medical waste at the investigated workplaces.

KEYWORDS

Gadolinium, Contrast agents, Magnetic resonance imaging, ICP-OES

OBSAH

ÚVOD	13
1. TEORETICKÁ ČÁST	14
1.1 Prvky vzácných zemin.....	14
1.1.1 Gadolinium.....	15
1.2 Princip a využití magnetické rezonance	15
1.3 Kontrastní látky využívané při magnetické rezonanci	16
1.3.1 Kontrastní činidla na bázi komplexů gadolinia.....	17
1.3.2 Distribuce GBCA v těle	21
1.4 Spotřeba gadolinia v medicíně	21
1.4.1 Spotřeba a odpad GBCA z magnetické rezonance.....	22
1.5 Odpadní GBCA v prostředí	23
1.6 Analytické metody využívané k stanovení gadolinia.....	24
2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	25
2.1 Přehled použitých chemikálií	25
2.2 Laboratorní pomůcky	25
2.3 Přístrojové vybavení a software	25
2.4 Příprava kalibračních roztoků.....	25
2.5 ICP-OES spektrometr Integra 6000.....	26
3. EXPERIMENTÁLNÍ PLÁN A CÍLE PRÁCE.....	27
4. VÝSLEDKY A DISKUZE	28
4.1 Sběr odpadů.....	28
4.2 Evidence a třídění odpadních kontrastních látek.....	29
4.3 Optimalizace postupu získání odpadních kontrastních látek.....	31
4.4 Analýza odpadních kontrastních látek.....	33
4.5 Bilance odpadních kontrastních látek.....	34
4.6 Vyhodnocení dotazníku.....	35

5. ZÁVĚR	36
POUŽITÁ LITERATURA	38

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 – Výsledný obraz MRI vyšetření (https://m.nemji.cz/assets/Image.ashx?id_org=427000&id_obrazky=6834).....	16
Obrázek 2 – Struktura lineárních a cyklických GBCA, převzato z (Hermann et al. 2008).....	20
Obrázek 3 – ICP-OES Integra 6000 (https://www.labx.com/item/gbc-integra-6000-icp-oes/13367974).....	26
Obrázek 4 – Roztříděné odpady (vlastní fotografie)	29
Obrázek 5 – Odběr kontrastní látky obsahující GBCA (vlastní fotografie)	30
Obrázek 6 – PE sběrné lahve s kontrastními látkami (vlastní fotografie)	30
Obrázek 7 – Optimalizace postupu vymývání zbytkových kontrastních látek s využitím GBCA ProHance 279,3 mg/ml (20 ml).....	32

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 – Vlastnosti kontrastních látek používaných při MRI (Vymazal, 2007).....	20
Tabulka 2 – Počet MRI vyšetření s použitím kontrastní látky v jednotlivých centrech (Ognard, Barrat, Cotton et. al., 2021).....	23
Tabulka 3 – Stanovené parametry ICP-OES spektrometru Integra 6000.....	26
Tabulka 4 – Dotazník pro pracoviště magnetické rezonance	28
Tabulka 5 – Počet kusů a typ nádob odpadních kontrastních látek.....	29
Tabulka 6 – Druhy kontrastních látek získaných pro studii	30
Tabulka 7 – Používané GBCA na jednotlivých pracovištích.....	31
Tabulka 8 – Naměřené koncentrace testovacích výplachů.....	32
Tabulka 9 – Výsledky analýz vybraných odpadních kontrastních látek	34
Tabulka 10 – Spotřebovaný objem GBCA a obsah Gd na vybraných pracovištích MRI za měsíc listopad 2021	35

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ČOV	Čistírny odpadních vod
FN	Fakultní nemocnice
GBCA	Kontrastní činidla na bázi komplexů gadolinia
HRE	Těžké vzácné prvky
ICP/MS	Hmotnostní spektrometr s indukčně vázaným plazmatem
ICP-OES	Optická emisní spektrometrie s buzením v indukčně vázaném plazmatu
IUPAC	Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii
LRE	Lehké vzácné prvky
MRI	Zobrazování magnetickou rezonancí
PE	Polyethylen
PET	Pozitronová emisní tomografie
REE	Prvky vzácných zemin
SNF	Systémová nefrogenní fibróza
USA	Spojené státy americké

ÚVOD

V současné době se kvalita životního prostředí považuje za velmi důležité téma, neboť ovlivňuje zdraví jedince i celé populace. Dochází ke zvýšené produkci chemikálií využívaných v různých průmyslových odvětvích, v zemědělství i běžné spotřebě v domácnostech. I ve farmaceutickém průmyslu se vyskytuje řada chemických látek, ať už se jedná o léčiva nebo látky umožňující diagnostiku, které ve formě nemetabolizované, jako produkty biotransformace či jako zdravotnické odpady vstupují do odpadních vod a šíří se v prostředí.

Pozornost je věnována především kvalitě vody, jelikož tvoří více než 71 % zemského povrchu a výrazně tak ovlivňuje podmínky života organismů na Zemi. Voda může být kontaminována těžkými kovy, ale i prvky vzácných zemin, kam je řazeno mimo jiné gadolinium, které je ve formě vysoce stabilních komplexů využíváno jako kontrastní látka při vyšetření magnetickou rezonancí. Zásadní pro bezpečné použití je, aby vylučování kontrastních látek z těla pacienta proběhlo v nemetabolizované podobě, což je dosaženo právě navázáním gadolinia v chelátových komplexech. Vyloučené kontrastní látky se stávají součástí nemocničních odpadních vod, které se dostává do veřejné kanalizace a následně do čistíren odpadních vod, kde ale nedochází k jejímu odstranění, a proto je možné ji nalézt v povrchových, podzemních a pitných vodách. Při zaznamenání zvýšené koncentrace se hovoří o tzv. gadoliniové anomálii.

Doposud nedošlo k objasnění, jakým způsobem bude ovlivněno zdraví člověka a kvalita životního prostředí, pokud se i nadále bude koncentrace gadolinia ve vodách zvyšovat.

Tato bakalářská práce se zabývá kvantifikací obsahu gadolinia v odpadních kontrastních látkách a podáním návrhu, jak snížit množství odpadů, aby nedocházelo k nadměrnému výskytu gadolinia v životním prostředí a jeho negativním vlivům.

1. TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Prvky vzácných zemin

Prvky vzácných zemin (REE) jsou skupina 15 po sobě jdoucích prvků, kde prvním je lanthan s atomovým číslem 57 a posledním je lutecium s atomovým číslem 71. Pro tuto skupinu prvků byl Mezinárodní unií pro čistou a užitou chemii (IUPAC) zaveden název lanthanoidy. Lanthanoidy tvoří v periodické soustavě prvků třetí vedlejší skupinu. K lanthanoidům jsou řazeny také yttrium a skandium (Kabata–Pendias, 2011).

V přírodě je výskyt lanthanoidů velmi běžný a nejhojnějším prvkem z této skupiny je cer. Promethium se vyskytuje v zemské kůře pouze v malém množství, a to v uranových rudách. Výskyt lanthanoidů se snižuje se vzrůstající atomovou hmotností jednotlivých prvků. Podle Oddon–Harkinsova pravidla je na Zemi výskyt prvků vzácných zemin s lichým atomovým číslem nižší než prvků se sudým atomovým číslem. Oddon–Harkinsovým pravidlem se také řídí rozložení všech prvků ve vesmíru, ale je méně výrazné, než v případě lanthanoidů (Filipi, Nesměrák et. al., 2007; Kabata–Pendias, 2011).

REE jsou rozděleny na dvě podskupiny, z nichž první je tvořena lehkými vzácnými prvky (LRE) od lanthanu po gadolinium. Tyto prvky mají zásaditý charakter a jsou lépe rozpustné, než prvky v druhé podskupině těžkých vzácných prvků (HRE) od terbia po lutecium. V porovnání s první podskupinou jsou prvky HRE zásaditější. Pro specifické účely bývá vyčleněna i střední hmotnostní podskupina, od samaria po holmium (Kabata–Pendias, 2011).

Lanthanoidy se nevyskytují v čisté formě, ale jako fosfority v běžných minerálech (monazit, bastnezit, euxenit). V průběhu zvětrávání lanthanoidy frakcionují. Půda je zvětralým materiálem více obohacena o skupinu lehkých prvků. Za největší naleziště minerálů obsahujících lanthanoidy je považována Čína. Významná naleziště jsou také na poloostrově Kola, ležícím na severu Evropy, nebo ve východní Africe (Kabata–Pendias, 2011; Filipi, Nesměrák et. al., 2007).

Lanthanoidy nachází využití v řadě průmyslových odvětví, například při výrobě skla, dobíjecích baterií nebo radarů. Přes dvacet let jsou jejich sloučeniny aplikovány jako hnojiva v zemědělství v Číně, kde napomáhají ke zvýšení úrodnosti. V tomto případě však dochází k využití směsí lanthanoidů, a tak individuální účinek jednotlivých prvků není možné specifikovat (Filipi, Nesměrák et. al., 2007; Kabata–Pendias, 2011).

1.1.1 Gadolinium

Jedním ze zástupců lanthanoidů je prvek gadolinium s atomovým číslem 64, nejčastěji se vyskytující jako trojmocné. Gadolinium nese název podle finského chemika J. Gadolina. První, kdo objevil a izoloval gadolinium, byl J. Ch. Marignac v roce 1880. O šest let později však P. E. F. Lecoq de Boisbaudran učinil stejný objev, bez vědomí, že gadolinium bylo již objeveno. (Bobrowska–Grzesik, Ciba et. al., 2013).

Gadolinium je kov s kujnými a tažnými vlastnostmi, je stříbřitě bílé a lesklé. Při kontaktu s gadolнием dochází k podráždění očí a kůže. U manipulace s gadolнием hrozí nebezpečí vzniku požáru nebo výbuchu. Gadolinium na vzduchu podléhá pasivaci, kdy je povrch pokryt vrstvou oxidu gadolinitého, stabilní je pouze v suchém bezvodém prostředí. Tento prvek se získává stejně jako další lanthanoidy extrakcí z rudy řadou postupných kroků, při použití krystalizace, frakčního srážení a iontové výměny (Bobrowska–Grzesik, Ciba et. al., 2013).

Gadolinium je využíváno v metalurgii, kdy dojde jeho přidáním do slitin železa a chromu k vylepšení zpracovatelnosti a odolnosti vůči oxidaci a vysokým teplotám. Gadolinium je vzhledem k vysokému bodu tání a vysokému absorpčnímu průřezu tepelných neutronů ideálním prvkem při aplikování regulačních tyčí v jaderných technologiích. Dále slouží k detekci úniku radiace v jaderných elektrárnách. Významné uplatnění gadolinia je také v elektrotechnickém průmyslu, například při použití v barevných televizních trubicích nebo počítačových monitorech. V neposlední řadě nachází tento prvek využití v medicíně při zobrazování magnetickou rezonancí (MRI), u pozitronové emisní tomografie (PET) nebo v neutronové terapii (Bobrowska–Grzesik, Ciba et. al., 2013; Sherry, Caravan et. al., 2009; Ebrahimi, Barbieri, 2019).

1.2 Princip a využití magnetické rezonance

Magnetická rezonance byla objevena v roce 1946, ale své využití našla až o 27 let později, a to v roce 1973. Je nedílnou součástí lékařské vědy a využívá faktu, že lidský organismus obsahuje významné množství vodíkových protonů, které interagují s magnetickým polem. Z fyzikálního hlediska je princip fungování MRI založen na rotaci protonů kolem své osy v atomovém jádře. Rotace dělá z protonů elektricky nabitě částice, a proto kolem nich vzniká magnetické pole (magnetický moment). Atomy s lichým protonovým číslem vytváří magnetické pole. Uhlík, sodík, ale i fosfor jsou prvky mající liché protonové číslo, a proto jsou k měření magnetickou rezonancí využitelné. Ovšem nejcitlivějším prvkem, pouze s jedním protonem v jádře je vodík.

Poskytuje tisíckrát silnější signál oproti jiným prvkům (Merbach, Tóth, Helm, 2013; Charvát, Markalous, 2006; Šulc, 2017, Žižková, 2018).

Lidská tkáň při vyšetření reaguje na vliv magnetického pole, a to napomáhá k velmi detailnímu vyobrazení tkání (obrázek č. 1). Díky MRI je tak možné sledovat funkci vnitřních orgánů a stavbu lidského těla. Tato metoda umožňuje odhalit určitá onemocnění, sledovat jejich vývoj a v neposlední řadě dopomáhá kontrolovat léčené onemocnění. Na základě zjištěných výstupů je možno určit další způsob léčby. Jedná se o neinvazivní metodu, bez ionizujícího záření. Proto tato metoda není vnímána jako život ohrožující. Onkologie, ortopedie, ale i neurologie jsou oblastmi, kde se můžeme s MRI vyšetřením setkat. Například mozek a mícha jsou vyšetřovány pomocí magnetické rezonance, naopak vyšetření kostí pomocí MRI není vhodné, jelikož kosti obsahují minimální množství vody a výsledek vyobrazení není jasně viditelný (Šulc, 2017; Žižková, 2018).



Obrázek 1 – Výsledný obraz MRI vyšetření

(https://m.nemji.cz/assets/Image.ashx?id_org=427000&id_obrazky=6834)

1.3 Kontrastní látky využívané při magnetické rezonanci

Kontrastní látky mají v zobrazování pomocí MRI široké využití. Cílem kontrastní látky po aplikaci pacientovi je jasné vyobrazení vyšetřované tkáně, orgánu a jiných struktur. Bez podání kontrastní látky by výsledný obraz nebyl jasně viditelný a výsledek by nebyl uspokojivý. Různé zobrazovací metody využívají různé kontrastní látky. Ultrasonografické vyšetření a

zároveň i počítačová tomografie využívají kontrastní látky obsahující jod, zatímco MRI využívá látky obsahující gadolinium. Tyto látky se liší fyzikálními vlastnostmi, ale podstata jejich fungování je u všech stejná (Pavlas, 2021).

Kontrastní látky používané při MRI jsou děleny podle magnetických vlastností na paramagnetické a superparamagnetické. Pro MRI jsou důležité paramagnetické sloučeniny gadolinia, ale také manganu a trojmocného železa (Merbach, Tóth, Helm, 2013; Ramalho, Semelka, Ramalho, 2016; Žižková, 2018).

Historie kontrastních látek používaných při MRI není dlouhá. V roce 1988 byly poprvé kontrastní látky distribuovány a jako první se na trh dostal Magnevist (gadopentetate dimeglumine). V rozmezí následujících dvanácti let vzniklo dalších 5 kontrastních látek majících obdobné vlastnosti. Další rozvoj na sebe nenechal dlouho čekat, a tak v současné době považujeme kontrastní látky za bezpečnější a s lepšími parametry, než tomu bylo před lety. Při testování lanthanoidů majících dostačující magnetický moment se jako nejperspektivnější jevil gadolinium. Dále je kladen důraz na množství kontrastních látek, které jsou do organismu vpraveny. Preferuje se aplikace velmi nízkých dávek, aby se předešlo nežádoucím účinkům v podobě alergických reakcí, nebo systémové nefrogenní fibrózy (SNF) u pacientů s renální poruchou (Lohrke et al., 2016; Vymazal, 2007).

Nejčastěji jsou kontrastní látky podávány intravenózním způsobem, ale můžeme se setkat i s podáním do kloubu, nebo do úst. Aby se předešlo vzniku následných onemocnění, je potřeba, aby byly kontrastní látky co nejrychleji z těla vyloučeny a nedošlo k jejich kumulaci. Jakmile proběhne aplikace kontrastní látky, započne její doba eliminace z organismu. Pokles množství kontrastní látky na polovinu je mezi 90 a 120 minutami. Do 24 hodin by jí mělo být tělo zcela zbaveno (Merbach, Tóth, Helm, 2013; Ramalho, Semelka, Ramalho, 2016; Žižková, 2018).

1.3.1 Kontrastní činidla na bázi komplexů gadolinia

Schválené kontrastní látky na bázi gadolinia (GBCA – Gadolinium Based Contrast Agents) jsou v doporučených dávkách považovány za dobře snášené a bezpečné. Gadolinium se v kontrastních látkách vyskytuje ve formě Gd^{3+} iontů, které jsou pro organismus toxické. Proto je nezbytné, aby byl Gd^{3+} iont navázán na chelátotvorná činidla, se kterými vytvoří termodynamicky stabilní komplex. Vzniklý komplex vykazuje dobrou rozpustnost ve vodě a prodlouženou kinetiku uvolňování gadolinia. V případě volných Gd^{3+} iontů hrozí riziko uvolňování do tkání pacienta, kostí, ale i mozku a s tím spojené zvýšení toxicity (Ognard,

Barrat, Cotton et. al., 2021; Rogosnitzky a Branch, 2016; Bobrowska–Grzesik, Ciba et. al., 2013; Ebrahimi, Barbieri, 2019; Rogowska, Olkowska et. al., 2018).

K uvolňování může dojít spontánní disociací nebo transmetalací. K transmetalaci dochází při uvolnění kovu z vazby a ten je následně nahrazen kovem s vyšší elektropozitivitou, jako je měď, zinek nebo železo. V přítomnosti železitých, zinečnatých nebo měďnatých iontů je proto možná disociace GBCA, která má za následek uvolnění gadolinia z vazby do organismu. Poločas disociace je definován jako rozpad polovičního obsahu komplexů a uvolnění gadoliniového iontu za jednotku času. Délka trvání rozpadu komplexu je dána strukturou chelátového komplexu, která může být **lineární** nebo **makrocyclická**. Lineární struktura je otevřený řetězec, a proto gadolinium v něm se vyskytující má vyšší pravděpodobnost uvolnění do organismu než v makrocyclické struktuře, kde je uvolnění gadolinia obtížné vzhledem k jeho pevnému uvázání uvnitř sloučeniny. Množství uvolněného gadolinia není nijak výrazné, a proto při správném postupu aplikování kontrastní látky, není třeba obávat se vedlejších účinků (Chehabeddine et al., 2019; Ognard, Barrat, Cotton et. al., 2021; Rogosnitzky a Branch, 2016).

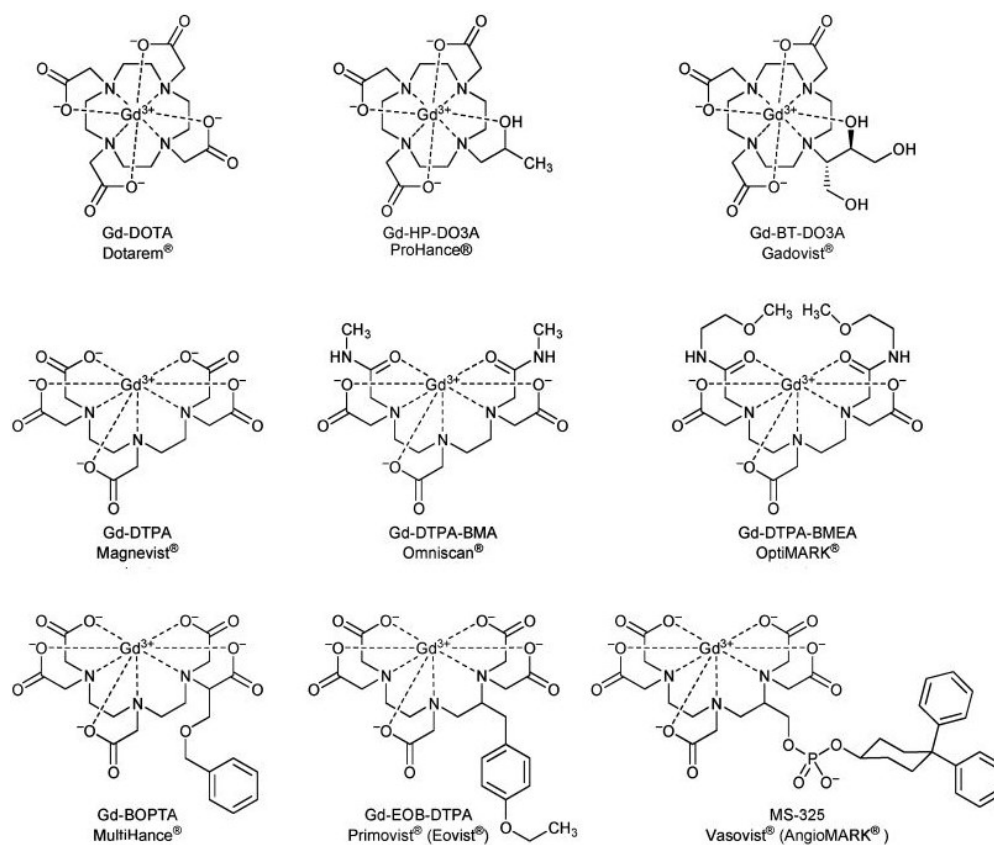
Kontrastní látky mohou být klasifikovány také podle možné disociace a vzniku nabitých částic. Ty, které disociují, patří do skupiny **iontových** GBCA, zatímco nedisociující GBCA jsou **neiontové**. Za nejstabilnější jsou považovány kontrastní látky iontové s makrocyclickou strukturou, kde je významným zástupcem Dotarem a nejnižší stabilitu mají kontrastní látky neiontové s lineární strukturou, kde je zástupce například Omniscan. Přehled GBCA běžně používaných v praxi je uveden v tabulce č. 1. Znalost stability kontrastních látek je v praxi velmi důležitá, neboť pro pacienty se zhoršenou renální funkcí může být méně stabilní látka značným rizikem vzniku vedlejších účinků, jelikož doba vylučování je výrazně prodloužena vzhledem k funkci ledvin. Nejbezpečnější variantou jsou kontrastní látky s vyšší stabilitou, jelikož ve většině případů ani nestihne dojít k uvolnění gadolinia do organismu a tím nehrozí téměř žádné riziko. Poslední rozdělení je dle specifických vlastností. Kontrastní látky zobrazující určitý orgán se nazývají jako tkáňově specifické a proti nim stojí skupina nespecifických kontrastních látek (extracelulární) (Mladá, Vacková, 2011; Penfield, 2008; Rogosnitzky, Branch, 2016). Obrázek č. 2 znázorňuje struktury lineárních a cyklických GBCA.

Dotarem (Gd–DOTA) je jeden ze zástupců gadoliniových kontrastních látek, který slouží k vyšetření mozku a páteře. Po chemické stránce je Dotarem velmi účinný a stabilní typ chelátové struktury, proto se stal jedním z nejvyužívanějších. Dotarem je možné podávat jak dospělé osobě, tak i dítěti. V případě novorozence dítěte je před aplikací potřeba zhodnotit

všechny okolnosti a možná rizika. Jakmile se přistoupí k aplikaci Dotaremu novorozenci, musí být dávka pouze jednorázová a další je možná až po uplynutí jednoho týdne. Kyselina gadoterová (acidum gadotericum) je účinnou látkou a jeden mililitr injekčního roztoku obsahuje 0,5 mmol zmiňované kyseliny. Dotarem je aplikován intravenózně. Tato kontrastní látka je z těla pacienta zcela vyloučena do 24 hodin od momentu podání. Vyloučení napomáhá glomerulární filtrace v ledvinách. Dotarem je možné z těla vyloučit také hemodialyticky (Šulc, 2021).

Dalším významným zástupcem je Gadovist (Gd–BT–DO3A), kde je účinnou látkou gadobutrol, jehož obsah je 1,0 mmol na mililitr roztoku. Podává se stejně jako Dotarem intravenózně a slouží k vyšetření jater, ledvin, páteře, mozku a cév. Po aplikaci pacientovi je důležité ho nejméně 30 min sledovat, kdyby došlo k projevu nežádoucích vedlejších účinků. Způsob a doba, za kterou je kontrastní látka Gadovist vyloučena z těla, je shodná s kontrastní látkou Dotarem. Rozdílem je možné vyloučení stolicí, ale to je pouze ve velmi malém množství (0,1 %). Gadovist se podává pacientům všech věkových kategorií. Výjimku tvoří děti mající 2 roky a méně, kde vzhledem k nedostačujícím informacím o účinnosti a bezpečnosti není vhodné kontrastní látku Gadovist podat (Šulc, 2021).

ProHance (Gd–HP–DO3A) je další zástupce kontrastních látek využívaných při zobrazování pomocí MRI. Patří do skupiny makrocyclických neionických činidel. První uvedení na trh bylo v roce 1992 ve Spojených státech amerických (USA). V roce 1997 už bylo podáno více jak milionu pacientům. Účinnou látkou je v tomto případě gadoteridol syntetizovaný v roce 1983. ProHance má jako jeden z mála velmi dlouhý disociační poločas (3 hodiny) a také je termodynamicky nejstabilnější. Na základě uvedených vlastností je při jeho podání velmi nízké riziko vzniku systémové nefrogenní fibrózy (Reilly, 2008; Tweedle, 1997).



Obrázek 2 – Struktura lineárních a cyklických GBCA, převzato z (Hermann et al. 2008)

Tabulka 1 – Vlastnosti kontrastních látek používaných při MRI (Vymazal, 2007)

Kontrastní látka	Struktura	Volný chelát (mg/ml)	Poločas disociace při pH 1
Gadoversetamide (Optimark) Gd-DTPA-BMEA	neionický, lineární	28,4	?
Gadodiamide (Omniscan) Gd-DTPA-BMA	neionický, lineární	12	35 s
Gadobutrol (Gadovist) Gd-BT-DO3A	neionický, cyklický	21,8	5 min
Gadoteridol (ProHance) Gd-HP-DO3A	neionický, cyklický	23,8	3 hod
Gadopentate (Magnevist) Gd-DTPA	ionický, lineární	22,1	10 min
Gadobenate (MultiHance) Gd-BOPTA	ionický, lineární	22,6	?
Gadoterate (Dotarem) Gd-DOTA	ionický, cyklický	25,8	> měsíc

1.3.2 Distribuce GBCA v těle

Podané GBCA je rozptýleno v extracelulární tekutině a intravaskulární tekutině. Podle typu struktury mohou GBCA distribuovat i v intracelulární tekutině. Jako klinicky schválená dávka se uvádí 0,1 mmol/kg – 0,3 mmol/kg GBCA a odpovídá tomu 1 gram Gd^{3+} iontů na osobu na injekci. Aplikování extracelulárních GBCA bylo dlouhou dobu považováno za bezpečné a bylo vyloučeno ohrožení funkce ledvin či jiných orgánů, jakmile nebyla překročena dávka 0,3 mmol/kg. V roce 2006 byla tato teorie vyvrácena, jelikož u některých pacientů došlo ke vzniku systémové nefrogenní fibrózy v důsledku selhávání ledvin. U hydrofilních GBCA nedochází k navázání v organismu, a proto jsou vylučovány z těla pacienta přes ledviny do moči v nemetabolizovaném stavu. V předchozích letech bylo pomocí výzkumu dokázáno, že během 72 hodin je močí vyloučeno, více jak 95 % aplikovaného GBCA. Studie zaměřené na kinetiku uvádí, že po injekčním podání je koncentrace gadolinia v moči 350 mg/l a po 39 dnech 7 mg/l. Bylo prokázáno, že určité množství aplikovaného gadolinia je uloženo v organismu v kůži, mozku, kostech a dalších tkáních pacienta a je zcela vyloučeno po uplynutí několika měsíců až let. Na množství uloženého gadolinia se podílí i správná funkce ledvin pacienta. Je tomu tak i u pacientů se SNF. Při podání málo stabilních lineárních kontrastních látek (Omniscan, Magnevist) došlo k uložení většího množství gadolinia než v případě makrocyclických kontrastních látek, kterými jsou ProHance a Dotarem (Bellin, Molen, 2008; Fur, Caravan, 2019; Gulani et al., 2017; Ognard, Barrat, Cotton et. al., 2021; Unruh, Bavel, Anikonskiy, Prenner, 2020; Vymazal, Šustek, 2017).

1.4 Spotřeba gadolinia v medicíně

Každým rokem dojde k podání 10 milionů dávek GBCA po celém světě, což odpovídá 1000 tunám oxidu gadolinitého. S narůstajícím množstvím provedených vyšetření pomocí MRI dochází zároveň i k nárůstu spotřebovaných GBCA. Studie z roku 2018 uvádí, že na jeden přístroj je využito 2,7 kilogramů gadolinia ročně. Na konci 20. století byla spotřeba gadolinia v nemocnicích mezi 2,1 a 4,2 kilogramy za rok. Z těchto hodnot byla odvozena teoretická koncentrace 8,5 až 30,1 mikrogramů na litr v nemocničních odpadních vodách. Se vstupem nemetabolizovaných kontrastních látek do odpadních a následně i povrchových vod souvisí výskyt gadolinia antropogenního původu v životním prostředí, které může negativně ovlivňovat ekosystém. Dosud není známá žádná dostatečně účinná technologie umožňující odstranění a recyklaci gadolinia tohoto původu. Ve Francii byl v letech 2011 až 2018 Univerzitou Western Brittany proveden průzkum na množství spotřebovaného gadolinia. Studie uvádí 32 až 45

kilogramů GBCA na milion obyvatel za rok. Na jeden přístroj to činí 3,12 – 3,37 kilogramů GBCA ročně. Díky tomu lze předpokládat, že příštích 10 let bude ve Francii využito přibližně 44 tun GBCA. Za posledních 8 let spotřeba gadolinia vzrostla o 80 %, ale počet injekčně aplikovaných GBCA zůstal nezměněn (Kümmerer, Helmers, 2000; Ognard, Barrat, Chazot, Alavi, Salem, 2020; Ognard, Barrat, Cotton et. al., 2021).

1.4.1 Spotřeba a odpad GBCA z magnetické rezonance

Ognard a kol se ve své práci zaměřili na celkovou bilanci použitého GBCA a odpadu v medicíně. Studie trvající po dobu jednoho roku (2019–2020) se zúčastnilo sedm center rozličných velikostí a majících odlišnou praxi. Jednalo se o Singapur (Singapurská republika), Brest, Štrasburk, Lyon, Lille, Dijon (Francie) a Boston (Spojené státy americké). Dohromady bylo pro výzkum použito 18 přístrojů a celkem 60 886 vyšetření MRI. Pro výzkum bylo důležité znát složení a množství aplikovaných chelátů dávkované vzhledem ke hmotnosti pacienta. Údaje shrnuje tabulka č. 2.

Během výzkumu bylo použito osm typů GBCA, z nichž největší zastoupení měla kontrastní látka Dotarem (52,93 %), druhým v pořadí byl ProHance (20,13 %) a jako třetí nejvyužívanější byl Gadovist (17,07 %). Kontrastní látky Artirem, Eovist, Multihance a Omniscan měly velmi nízké využití a to do 1 %. Poslední aplikovanou GBCA byl Clariscan, ale pouze v 8,37 % případů. V praxi se využívají dva typy nádob, v nichž jsou GBCA distribuovány, a to injekční stříkačky a lahvičky o objemu 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml. Při aplikaci pacientovi, nemusí být vždy využit celý objem a část GBCA zůstává nevyužita. Pro každý objem byla zjištěna procentuální ztráta GBCA, která se pohybovala v rozmezí od 5,98 % do 14,65 %. Hodnota průměrné aplikované dávky GBCA činí 12,71 ml na jedno MRI zařízení. Studie prokázala, že na jedno vyšetření MRI bylo promarněno v průměru 1,78 ml GBCA. To činí 11,71 % použitých dávek GBCA, v přepočtu na hmotnost 5,41 kilogramů na jedno centrum za jeden rok (Fur, Caravan, 2019; Ognard, Barrat, Cotton et. al., 2021).

Průzkum provedený v nejmenované fakultní nemocnici v Německu odhadl roční spotřebu gadolinia v rozpětí 2,1 kilogramů – 4,2 kilogramů na jeden MRI přístroj. V případě všech nemocnic v Německu využívajících MRI se do čistíren odpadních vod (dále jen ČOV) za rok dostává 481 až 1160 kilogramů odpadu gadolinia (Telgmann, Sperling, Karst, 2013).

Tabulka 2 – Počet MRI vyšetření s použitím kontrastní látky v jednotlivých centrech (Ognard, Barrat, Cotton et. al., 2021)

Země	Město	Počet MRI vyšetření	MRI vyšetření v %
Francie	Štrasburk	14440	23,72
	Dijon	11192	18,38
	Lille	9267	15,22
	Brest	8943	14,69
	Lyon	4118	6,76
		47960	78,77
USA	Boston	7869	12,92
Singapurská republika	Singapur	5057	8,31

1.5 Odpadní GBCA v prostředí

Po využití kontrastních látek se nádoby, ve kterých byly GBCA distribuovány, stávají součástí zdravotnického odpadu a následně jsou likvidovány ve spalovnách. V některých případech je takto zpracovaný odpad transformován na stavební materiál, jako jsou například slínky. Ty mohou být využité při stavbách silnic. Po spálení odpadu nebyly dosud určovány chemické formy gadolinia. Výzkum nebyl zaměřen ani na zpětné získání gadolinia, neboť jde o energeticky i chemicky náročný proces (Ognard, Barrat, Cotton et. al., 2021).

ČOV jsou místem, kam je městskou kanalizací transportováno vyloučené GBCA z těla pacienta. Ohrožené jsou povrchové vody v okolí ČOV, sloužící jako zdroj pro zavlažování zemědělských plodin, jelikož zde byl zjištěn výskyt gadolinia ve zvýšené koncentraci. Za normálních podmínek je gadolinium přítomno v povrchových vodách ve velmi malém množství. Uvádí se jednotky až desítky nanogramů na litr. První důkazy o zvýšené koncentraci gadolinia v povrchových vodách uvedl v roce 1996 Bau a Dulski a uvádí hodnoty od 0,18 mg/l do 3,74 mg/l. Vzhledem k množství gadolinia ve vodách vyskytujících se v osídlených a hustě zalidněných oblastech, které je detekováno nad hladinou přirozeně se vyskytujících prvků vzácných zemin v dané lokalitě, se hovoří o gadoliniové anomálii a gadolinium antropogenního původu (Bau, Dulski, 1996; Ognard, Barrat, Cotton et. al., 2021; Trapasso, Chiesa, Freitasová, Pereira, 2021; Rogowska, Olkowska et. al., 2018; Lee, Grady, Krell et. al., 2023).

Odstranit kontrastní látky a zlepšit tak kvalitu odpadních vod, je částečně možné za použití aktivního uhlí s adsorpčními vlastnostmi nebo pokročilými, značně finančně náročnými technologiemi. Řešením je i globální snížení produkce odpadů gadolinia a zajištění recyklace, která by celý proces podpořila i z ekonomického hlediska. Takový krok bude mít pozitivní vliv na životní prostředí a v návaznosti na to i na zdraví člověka (Ognard, Barrat, Cotton et. al., 2021; Rogowska, Olkowska et. al., 2018).

1.6 Analytické metody využívané k stanovení gadolinia

Pro stanovení gadolinia a ostatních prvků ze skupiny vzácných zemin lze využít instrumentální analytické metody. V současnosti se nejčastěji používají optická emisní spektroskopie s buzením v indukčně vázaném plazmatu (ICP-OES), hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem (ICP-MS) a rentgenová fluorescenční spektrometrie. Všechny tyto metody jsou výhodné v tom, že umožňují současnou detekci více prvků. Omezení vyplývají z možných spektrálních interferencí a nedostatečného rozlišení konkrétního přístroje. Z hlediska detekčních limitů je necitlivější ICP-MS. Stanovení pomocí ICP-OES vyžaduje zařazení prekoncentračního kroku ke zlepšení citlivosti a zároveň separačního kroku k odstranění vzájemného rušení prvků vzácných zemin (Makombe, Van der Horst et. al., 2017; Telgmann, Sperling, Karst, 2013; Bendakovská, Krejčová, Černožský, Zelenková, 2016).

Další metody, které je možné k analýze využít jsou spektrometrie v ultrafialové a viditelné oblasti, elektrochemické metody (diferenční pulzní voltametrie a polarografie), případně méně využívaná neutronová aktivační analýza (Makombe, Van der Horst et. al., 2017).

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Přehled použitých chemikálií

- Jednoprvkový kalibrační standard $1 \pm 0,02$ g/l Gd (SCP Science, Kanada)

2.2 Laboratorní pomůcky

- Skleněné laboratorní nádoby (SIMAX, ČR)
- PE zkumavky se zátkou
- PE uzavíratelné lahvičky 100 ml (Vitrum spol., s.r.o., ČR)
- Sada automatických pipet (Biohit Inc., Německo)
- Plastové injekční stříkačky 10 ml (B. Braun Medical Inc., Německo)
- Injekční jehly 0,60 x 30 mm (B. Braun Medical Inc., Německo)

2.3 Přístrojové vybavení a software

- Optický emisní spektrometr s buzením v indukčně vázaném plazmatu (ICP-OES spektrometr) Integra 6000 (GBC Scientific Equipment Pty. Ltd., Austrálie)
- Zařízení pro přípravu ultra čisté vody Ultra Clear GP TWF UV UF TM (vodivost 0,07 μ S/cm) (Evoqua Water Technologies, Německo)
- Kancelářský balík Microsoft Office 2016 (Microsoft corporation, USA)

2.4 Příprava kalibračních roztoků

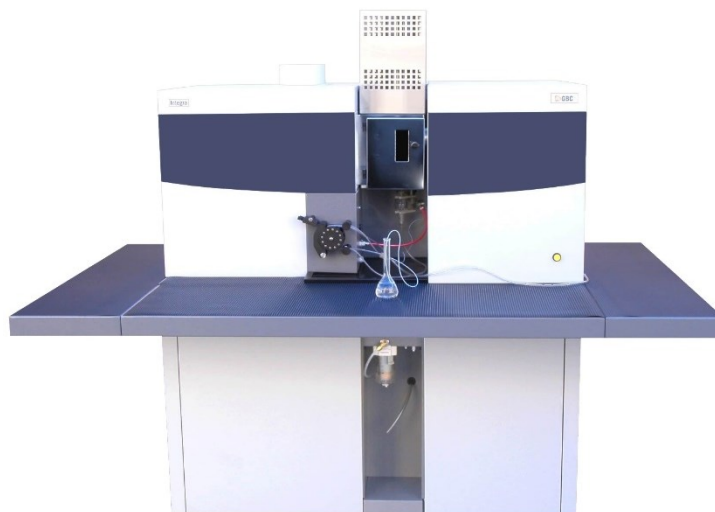
Z komerčně dostupného jednoprvkového kalibračního standardu gadolinia o koncentraci 1 g/l byly připraveny kalibrační standardy pro stanovení na ICP-OES. Z důvodu postupného ředění byl pro koncentrace 0,01 a 0,1 mg/l v kalibrační řadě připraven kalibrační standard gadolinia o koncentraci 10 mg/l. Následným ředěním byla připravena kalibrační řada o koncentracích 0,01; 0,1; 1; 5; 10 mg/l. Pro koncentraci 0,01 mg/l v kalibrační řadě bylo pipetováno 0,1 ml kalibračního standardu o koncentraci 10 mg/l, koncentrace 0,1 mg/l v kalibrační řadě byla ředěna 1 ml téhož standardu a vše bylo doplněno na objem 100 ml ultra čistou vodou. Pro koncentrace 1, 5 a 10 mg/l bylo ve stejném pořadí pipetováno 0,1, 0,5 a 1 ml kalibračního standardu o koncentraci 1 g/l a vše bylo doplněno na objem 100 ml ultra čistou vodou. Z důvodu přípravy vždy čerstvých roztoků nebyla ke stabilizaci používána kyselina dusičná.

2.5 ICP-OES spektrometr Integra 6000

Stanovení gadolinia v odpadních kontrastních látkách proběhlo na Ústavu environmentálního a chemického inženýrství v laboratoři prvkové analýzy. K analýze gadolinia ve vzorku byl použit optický emisní spektrometr s buzením v indukčně vázaném plazmatu (obrázek č. 3). Prvek byl stanovován rutinní laboratorní metodou s detekčním limitem 0,006 mg/l, který byl pro účel práce dostačující. Pro stanovení byly zvoleny spektrální linie o vlnové délce 342,247 nm (korekce pozadí +0,0382 nm) a 336,223 nm (korekce pozadí +0,0376 nm). Spektrum bylo pro obě vlnové délky zaznamenáváno v 60 bodech s dobou odečtu signálu 0,25 s. Pro každé měření byla uskutečněna 3 opakování. Další parametry jsou uvedené v tabulce č. 3.

Tabulka 3 – Stanovené parametry ICP-OES spektrometru Integra 6000

Parametr	Hodnota	Parametr	Hodnota
Příkon plazmatu	1000 W	Rychlost pumpy	10 rpm
Výška pozorování	5 mm	Odečítání signálu	1 s
Průtok plazmového plynu	10 l /min	Korekce pozadí	0,0376 nm
Průtok vnějšího plynu	0,4 l/min	Počet opakování	3
Průtok nosného plynu	0,52 l/min		



Obrázek 3 – ICP-OES Integra 6000 (<https://www.labx.com/item/gbc-integra-6000-icp-oes/13367974>)

3. EXPERIMENTÁLNÍ PLÁN A CÍLE PRÁCE

Cílem práce je provést bilanci odpadních GBCA využívaných při MRI na vybraných pracovištích. Pro tento účel je třeba:

- (1) Oslovit vhodná pracoviště disponující magnetickou rezonancí a požádat je o dodání odpadních kontrastních látek za vhodné časové období: pro tento účel byla vybrána tři pracoviště ve východočeském regionu (Fakultní nemocnice (FN) Hradec Králové, Nemocnice Pardubického kraje, a.s. a radiologické centrum Multiscan s.r.o. Pardubice) se záměrem provést sběr odpadních GBCA po dobu jednoho měsíce.
- (2) Evidovat a roztrždit dodaný odpadní materiál: třídění dle druhu kontrastní látky, podle množství v balení a podle typu obalového materiálu.
- (3) Navrhnout postup pro získání zbývajících množství odpadních kontrastních látek a optimalizovat postup opakovaného vyplachování odpadních obalů ultra čistou vodou.
- (4) Kvantifikovat odpadní GBCA pomocí ICP-OES stanovení gadolinia.
- (5) Vyhodnotit množství GBCA, které se stává zdravotnickým odpadem a končí ve spalovnách.

4. VÝSLEDKY A DISKUZE

4.1 Sběr odpadů

Ke spolupráci byla oslovena tři pracoviště ve východočeském regionu (FN Hradec Králové, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., a radiologické centrum Multiscan s.r.o. Pardubice. Všechna pracoviště spolupráci ochotně přijala, a tak bylo možné je požádat o sběr GBCA po dobu jednoho měsíce, kterým byl listopad roku 2021. Zároveň jednotlivým pracovištím byl dodán krátký dotazník týkající se kontrastních látek (tabulka č. 4). Dodané odpady byly uchovávány v nádobách na nebezpečný odpad v temné místnosti při pokojové teplotě.

Tabulka 4 – Dotazník pro pracoviště magnetické rezonance

Otázka	FN Hradec Králové	Nemocnice Pardubického kraje, a.s.	Radiologické centrum Multiscan s.r.o. Pardubice
Jaké GdCA používáte? (název, objem)	Gadovist – 7,5 ml, 10 ml, 15 ml a 30 ml Primovist – 10 ml Clariscan -10 a 15 ml ProHance 20 ml	Dotarem 10ml, 15ml, 20ml, Gadovist 15ml 7,5ml,10ml, Primovist 10ml, Prohance 10ml,20ml, 17ml	Gadovist, Primovist
Kolik GdCA nakoupíte za 1 měsíc? (název, objem, počet)	Dle potřeby	Dotarem 10ml, 15 ml x7,5 balení, 20ml x5 balení, Gadovist 7,5ml x4,16 balení, 10ml x3,75 balení, 15ml x6,6 balení, Primovist 10ml x8,3 balení, Prohance 10ml x4,16 balení, 20ml x5 balení, 17ml x7,5 balení	Dle potřeby
Průměrně kolik MRI vyšetření provedete za 1 měsíc?	1200 vyšetření	553 vyšetření	2400 vyšetření
Průměrně kolik z těchto vyšetření je za použití GdCA?	Více jak polovina	126 vyšetření	140 vyšetření
Jaká je obvyklá dávka GdCA na 1 pacienta? (název GdCA, objem dávky)	Dávka je dle váhy pacienta. Množství závisí i na tom, zda je k.l. 0.5 nebo 1 mmol/l.	10 ml	Gadovist 7,5 ml, 10 ml, 15 ml, Primovist 10 ml
Průměrně kolik odpadu (injekčních ampulí s GdCA) vyprodukuje za 1 měsíc? (název GdCA, objem vyhozené ampule, množství odpadu)	Uvidíte dle nasbíraných ampulí. Bohužel to nepočítám. Viz. nasbírané ampule.	Odpad za 2 měsíce jste si odvezli	140 lahviček
Jak a kde se tohoto odpadu zbavujete? (např. spalovna, skládka, atd.)	Do vyznačeného barelu, který následně odváží pracovníci svozu odpadu.	spalovna	Sklad biologického odpadu

4.2 Evidence a třídění odpadních kontrastních látek

Nejprve byla potřeba dodané odpady roztřídit podle typu, objemu a názvu nádoby a dále určit jejich celkový počet (obrázek č. 4, tabulka č. 5). Nádoby bez zjevného zbytku kontrastní látky byly vyřazeny a dále s nimi již nebylo pracováno. Z lahviček a stříkaček byl nevyužitý objem GBCA vyjmut pomocí injekční stříkačky s jehlou a kvantitativně převeden do sběrných PE lahví (obrázek č. 5). Pro každý druh kontrastní látky byla použita jiná injekční stříkačka s jehlou a také vlastní nádoba (obrázek č. 6). Jednotlivé druhy GBCA používané na jednotlivých pracovištích jsou shrnuty v tabulce č. 6 a v tabulce č. 7 je uvedeno množství spotřebovaných odpadních kontrastních látek na vybraných pracovištích za měsíc listopad roku 2021.



Obrázek 4 – Roztříděné odpady (vlastní fotografie)

Tabulka 5 – Počet kusů a typ nádob odpadních kontrastních látek

Kontrastní látka	Nádoba	Celkový počet (ks)	Prázdné (ks)	S obsahem GBCA (ks)
Gadovist 1 mmol/ml (30 ml)	lahvička	15	0	15
Gadovist 1 mmol/ml (15 ml)	lahvička	27	1	26
Gadovist 1 mmol/ml (10 ml)	stříkačka	125	89	36
Gadovist 1 mmol/ml (7,5 ml)	stříkačka	135	107	28
ProHance 279,3 mg/ml (20 ml)	lahvička	17	1	16
ProHance 279,3 mg/ml (17 ml)	stříkačka	5	0	5
ProHance 279,3 mg/ml (10 ml)	lahvička	5	0	5
DOTAREM (20 ml)	lahvička	10	2	8
DOTAREM (15 ml)	lahvička	6	0	6
DOTAREM (10 ml)	lahvička	13	1	12
Primovist 0,25 mmol/ml (10 ml)	stříkačka	46	39	7
Clariscan 0,5 mmol/ml (15ml)	lahvička	3	3	0



Obrázek 5 – Odběr kontrastní látky obsahující GBCA (vlastní fotografie)



Obrázek 6 – PE sběrné lahve s kontrastními látkami (vlastní fotografie)

Tabulka 6 – Druhy kontrastních látek získaných pro studii

FN Hradec Králové	Nemocnice Pardubického kraje, a.s.	Radiologické centrum Multiscan s.r.o. Pardubice
Gadovist 1 mmol/ml	Gadovist 1 mmol/ml	Gadovist 1 mmol/ml
ProHance 279,3 mg/ml	ProHance 279,3 mg/ml	-
-	DOTAREM	DOTAREM
-	Primovist 0,25 mmol/ml	Primovist 0,25 mmol/ml

Tabulka 7 – Používané GBCA na jednotlivých pracovištích

Název GBCA	Objem (ml)	FN Hradec Králové	Nemocnice Pardubického kraje, a.s.	Radiologické centrum Multiscan s.r.o. Pardubice
Gadovist 1 mmol/ml	7,5	58	19	58
Gadovist 1 mmol/ml	10	58	22	45
Gadovist 1 mmol/ml	15	16	6	5
Gadovist 1 mmol/ml	30	15	-	-
ProHance 279,3 mg/ml	10	-	5	-
ProHance 279,3 mg/ml	17	-	5	-
ProHance 279,3 mg/ml	20	8	9	-
DOTAREM	10	-	13	-
DOTAREM	15	-	6	-
DOTAREM	20	-	9	1
Primovist 0,25 mmol/ml	10	7	8	31
Clariscan 0,5 mmol/ml	15	3	-	-

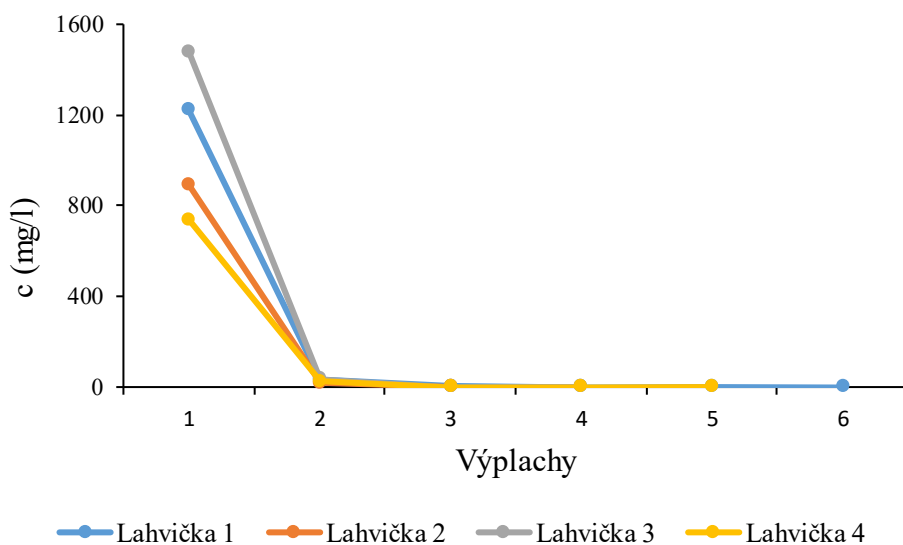
4.3 Optimalizace postupu získání odpadních kontrastních látek

Pro stanovení obsahu gadolinia v odpadních kontrastních látkách bylo nejprve potřeba zajistit jejich kvantitativní získání z původního obalu a optimalizovat vypláchnutí obalové nádoby ultra čistou vodou. Postup byl testován na kontrastní látce ProHance 279,3 mg/ml, balené ve 20 ml skleněné nádobce. Byly použity 4 odpadní balení stejného typu. Do vyprázdněné lahvičky bylo pipetováno 10 ml ultra čisté vody, následně byla uzavřena PE zátkou a došlo k jejímu protřepání. Promývací voda byla uchována v polyethylenové nádobě. Postup vymytí byl opakován 6x, oplachové vody byly uchovány do analýzy zamrazením.

Před ICP-OES analýzou byly oplachové vody naředěny tak, aby se koncentrace gadolinia pohybovala v rozmezí koncentrací kalibračních standardů 0,01 – 10 mg/l. Obvyklé ředění bylo 1000 až 100násobné, s postupným vymýváním kontrastní látky bylo v oplachové vodě méně gadolinia až ředění nebylo nutné. Stanovení bylo provedeno na 2 pracovních vlnových délkách (336,223 a 342,247 nm), jejichž výsledky byly zprůměrovány a jsou uvedeny v tabulce č. 8. Výsledky byly graficky zpracovány (obrázek č. 7). Z naměřených koncentrací bylo zjištěno, že pro analýzu je dostačujících 5 výplachů každé nádoby, vzhledem k minimálně měnící se hodnotě 5. – 7. výplachu, kde již nebylo detekováno gadolinium.

Tabulka 8 – Naměřené koncentrace testovacích výplachů

Lahvička	Promytí	Koncentrace (mg/l)	Lahvička	Promytí	Koncentrace (mg/l)
1	1	1221,16	3	1	1479,35
	2	30,78		2	35,56
	3	1,58		3	1,04
	4	0,02		4	0,04
	5	0,01		5	nedetekováno
	6	0,01		6	nedetekováno
	7	nedetekováno		7	nedetekováno
2	1	892,30	4	1	738,8
	2	16,57		2	22,81
	3	0,3		3	0,86
	4	nedetekováno		4	0,07
	5	nedetekováno		5	0,038
	6	nedetekováno		6	nedetekováno
	7	nedetekováno		7	nedetekováno



Obrázek 7 – Optimalizace postupu vymývání zbytkových kontrastních látek s využitím GBCA ProHance 279,3 mg/ml (20 ml)

4.4 Analýza odpadních kontrastních látek

Z roztříděných a vyprázdněných nádob bylo náhodně vybráno 9 lahviček s původním obsahem kontrastní látky Dotarem tak, aby byly ve stejném počtu zastoupeny lahvičky o objemech 20 ml, 15 ml a 10 ml. Dále bylo vybráno 6 lahviček kontrastní látky ProHance, kdy polovina lahviček byla o objemu 20 ml a polovina o objemu 10 ml. Ve stejném poměru bylo rozděleno 6 lahviček Gadovist o objemech 30 a 15 ml. Jednotlivé lahvičky byly 5x propláchnuty 10 ml ultra čisté vody a výplach každého objemu stejné látky byl převeden do odměrné baňky a doplněn po rysku ultra čistou vodou (100 ml). Výjimku tvořily lahvičky Gadovist (30 ml), kdy vzhledem k většímu původnímu objemu byly výplachy 15 ml ultra čisté vody.

Podobně se postupovalo při výběru stříkaček, kde byly vybrány stříkačky Gadovist (10 ml), Gadovist (7,5 ml), ProHance (17 ml), Clariscan (15 ml) a Primovist (10 ml), a to vždy po 3 kusech. U každé stříkačky došlo k 5 promytím 10 ml ultra čisté vody a následnému převedení do odměrných baněk a vše bylo doplněno po rysku ultra čistou vodou (100 ml).

Ze všech odměrných baněk bylo odpipetováno $3 \times 0,4$ ml roztoku a přidáno vždy k 9,6 ml ultra čisté vody, která již byla připravená v PE zkumavkách. Takto pipetované množství odpovídá 25násobnému ředění. Výjimku tvořily připravené roztoky Gadovist 15 a 30 ml, kde ředění bylo vzhledem k vysoké koncentraci 100násobné ($3 \times 0,1$ ml roztoku + $3 \times 9,9$ ml ultra čisté vody).

Výsledky analýz vybraných odpadních kontrastních látek jsou shrnuty v tabulce č. 9.

Tabulka 9 – Výsledky analýz vybraných odpadních kontrastních látek

Lahvičky				Stříkačky			
Kontrastní látka		c (mg/l)	% odpadu	Kontrastní látka		c (mg/l)	% odpadu
Dotarem 10 ml	1	16,4	5,22	Gadovist 7,5 ml	1	1,34	0,28
	2	3,78	1,21		2	0,32	0,07
	3	5,78	1,84		3	1,66	0,35
Dotarem 15 ml	1	4,59	0,97	Gadovist 10 ml	1	3,01	0,38
	2	4,16	0,88		2	2,76	0,26
	3	3,01	0,64		3	1,28	0,28
Dotarem 20 ml	1	3,19	0,51	ProHance 17 ml	1	8,93	1,67
	2	3,23	0,51		2	12,7	2,38
	3	2,58	0,41		3	9,69	1,81
ProHance 10	1	3,99	1,27	Primovist 10 ml	1	0,37	0,24
	2	7,17	2,28		2	0,16	0,09
	3	5,68	1,80		3	0,16	0,09
ProHance 20	1	3,35	0,53	Clariscan 15 ml	1	6,47	1,37
	2	5,39	0,85		2	2,12	0,45
	3	3,93	0,62		3	1,63	0,40
Gadovist 15 ml	1	4,76	2,02				
	2	5,21	2,21				
	3	3,48	1,48				
Gadovist 30 ml	1	4,70	1,00				
	2	5,48	1,16				
	3	4,37	0,93				

4.5 Bilance odpadních kontrastních látek

Provedenou bilancí odpadních kontrastních látek byl zjištěn celkový objem kontrastních látek použitých na vybraných pracovištích během jednoho měsíce, který činil 4517,5 ml, z nichž se 178,5 ml stalo součástí odpadu, což odpovídá 4 % z celkového objemu. Ve spotřebovaných baleních kontrastních látek bylo 582 g gadolinia, v odpadu se ho nacházelo 23 g. Jednotlivé objemy kontrastních látek použité na vybraných pracovištích a pro jim odpovídající obsah gadolinia je uveden v tabulce č. 10.

Tabulka 10 – Spotřebovaný objem GBCA a obsah Gd na vybraných pracovištích MRI za měsíc listopad 2021

Kontrastní látka	Objem (ml)	Obsah Gd (g)
Gadovist	3117,5	490
ProHance	475	37
Primovist	460	18
Dotarem	420	33
Clariscan	45	4
	4517,5	582

4.6 Vyhodnocení dotazníku

Na pracovištích FN Hradec Králové, Nemocnice Pardubického kraje, a.s. a radiologické centrum Multiscan s.r.o. Pardubice byl proveden sběr dat pomocí dotazníkového šetření se sedmi otázkami, které se týkaly kontrastních látek, jejich spotřeby a následné likvidace. Z uvedených odpovědí bylo možné určit, jaké druhy kontrastních látek se na jednotlivých pracovištích používají, v jakém množství jsou každý měsíc nakupovány a jaká je jejich měsíční spotřeba (viz tabulky č. 5, 6, 7). Z uvedených odpovědí je možné vyčíst, že radiologické centrum Multiscan s.r.o. Pardubice provedlo ve sledovaný měsíc nejvíce MRI vyšetření, kdy jejich počet byl dvojnásobný oproti FN Hradec Králové, Nemocnice Pardubického kraje, a.s. jich provedla nejméně (tabulka č. 4). Také došlo k zodpovězení otázky týkající se využití jednotlivých typů kontrastních látek, kdy v případě FN Hradec Králové je využíváno GBCA při více než 50 % MRI vyšetřeních. U Nemocnice Pardubického kraje, a.s. a radiologického centra Multiscan s.r.o. Pardubice převládají MRI vyšetření bez použití GBCA. Otázka týkající se obvyklé dávky GBCA na jednoho pacienta byla zodpovězena všemi 3 pracovišti nedostatečně, jelikož nebyla v odpovědích zohledněna váha pacienta a také koncentrace kontrastní látky. V odpovědích je také uvedena následná likvidace odpadu, kdy ve FN Hradec Králové je odpad ukládán do barelu a následně odvezen pracovníky svozu odpadu, z Nemocnice Pardubického kraje, a.s. je odpad transportován do spaloven a radiologické centrum Multiscan s.r.o. Pardubice využívá sklad biologického odpadu.

5. ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce bylo provést kvantifikaci nasbíraných odpadních kontrastních látek na vybraných pracovištích za listopad roku 2021 a zhodnotit možnost snížení odpadních kontrastních látek z dlouhodobého hlediska. Byla vypracována literární rešerše, která se zabývá popisem prvků vzácných zemin, jejich vlastnostmi a využitím. Samostatně bylo popsáno gadolinium, které je součástí kontrastních látek využívaných při MRI vyšetření. Byl také popsán princip a využití magnetické rezonance a kontrastní látky používané právě při tomto vyšetření. V neposlední řadě byl uveden proces uvolňování gadolinia do životního prostředí.

Experimentální část práce byla zaměřena na navržení plánu sběru odpadních kontrastních látek na pracovištích FN Hradec Králové, Nemocnice Pardubického kraje, a.s. a radiologické centrum Multiscan s.r.o. Pardubice. Dále byl jednotlivým pracovištím dodán krátký dotazník týkající se kontrastních látek, který byl vrácen vyplněný společně s nasbíraným odpadem. Vybraná pracoviště postupně odpovídala na otázky „Jaké GdCA používáte?“, „Kolik GdCA nakoupíte za 1 měsíc?“, „Průměrně kolik MRI vyšetření provedete za 1 měsíc?“, „Průměrně kolik z těchto vyšetření je za použití GdCA?“, „Jaká je obvyklá dávka GdCA na 1 pacienta?“, „Průměrně kolik odpadu (injekčních ampulí s GdCA) vyprodukuje za 1 měsíc?“, „Jak a kde se tohoto odpadu zbavujete?“ Z dotazníku bylo zjištěno množství provedených MRI vyšetření za jeden měsíc, kdy jich nejvíce mělo radiologické centrum Multiscan s.r.o. Pardubice. GBCA jsou nejvíce používané na pracovišti FN Hradec Králové, kde jsou využity z více jak 50 % z celkového množství provedených vyšetření. Ze získaných odpovědí lze vyčíst, že všechna pracoviště dodržují stanovená pravidla týkající se likvidace odpadu.

U nasbíraného odpadu proběhlo roztřídění podle názvu, objemu a typu nádoby a následně určení jejich počtu. Celkový odpad obsahoval 96 kusů lahviček o objemech 30 ml, 20 ml, 15 ml, 10 ml a 311 kusů stříkaček o objemech 10 a 7,5 ml. Nasbíraný odpad se skládal z kontrastních látek Gadovist 1 mmol/ml, ProHance 279,3 mg/ml, DOTAREM, Primovist 0,25 mmol/ml a Clariscan 0,5 mmol/ml. Největší podíl odpadu tvořila kontrastní látka Gadovist 1 mmol/ml o objemech 7,5 a 10ml. V obou případech bylo 58 kusů.

Pro správné stanovení obsahu gadolinia v odpadních kontrastních látkách bylo nejprve potřeba optimalizovat počet výplachů prázdné obalové nádoby ultra čistou vodou. K tomu posloužily 4 stejné lahvičky kontrastní látky ProHance 279,3 mg/ml o objemu 20 ml. Z ICP-OES analýzy bylo zjištěno, že ke stanovení je optimálních 5 výplachů každé nádoby 10 ml ultra čisté vody.

Za účelem kvantifikace odpadního materiálu bylo analyzováno 5 druhů kontrastních látek s odlišným objemem a typem nádob a bylo vyhodnoceno, že odpadní obsah gadolinia v lahvičkách činil v průměru 1,35 % zatímco ve stříkačkách to bylo 0,67 %. Proto by pro pracoviště využívající MRI z dlouhodobého hlediska bylo výhodnější využívat kontrastní látky ve stříkačkách. Tím by bylo dosaženo snížení obsahu odpadního gadolinia a bylo zamezeno zvýšenému uvolňování gadolinia do životního prostředí. Na 3 sledovaných pracovištích bylo v průběhu měsíce spotřebováno v kontrastních látkách 582 g gadolinia, což je 6,98 kg ročně, v průměru na jedno pracoviště 2,33 kg.

V současnosti se použité nádoby likvidují ve spalovnách jako zdravotnický odpad, proto by bylo nejvhodnější variantou globální snížení produkce odpadního gadolinia a najít způsobu, jak takový odpad efektivně využít. Dále je možné zajistit zpětnou recyklaci odpadů gadolinia, která by měla pozitivní vliv, jak na životní prostředí, tak i na ekonomiku. Zvýšit využití je možné i ve stavebním průmyslu, kde se použité nádoby s kontrastní látkou po spálení transformují na stavební materiál.

POUŽITÁ LITERATURA

1. BAU, Michael a Peter DULSKI. Anthropogenic origin of positive gadolinium anomalies in river waters. *Earth and Planetary Science Letters* [online]. 1996, **143**(1-4), 245-255 [cit. 2023-04-05]. ISSN 0012821X. Dostupné z: doi:10.1016/0012-821X(96)00127-6
2. BELLIN, Marie-France a Aart J. VAN DER MOLEN. Extracellular gadolinium-based contrast media: An overview. *European Journal of Radiology* [online]. 2008, **66**(2), 160-167 [cit. 2023-04-05]. ISSN 0720048X. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejrad.2008.01.023
3. BELLIN, Marie-France a Aart J. VAN DER MOLEN. Extracellular gadolinium-based contrast media: An overview. *European Journal of Radiology* [online]. 2008, **66**(2), 160-167 [cit. 2023-04-06]. ISSN 0720048X. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejrad.2008.01.023
4. BENDA KOVSKÁ, Lenka, Anna KREJČOVÁ, Tomáš ČERNOHORSKÝ a Jana ZELENKOVÁ. Development of ICP-MS and ICP-OES methods for determination of gadolinium in samples related to hospital waste water treatment. *Chemical Papers* [online]. 2016, **70**(9) [cit. 2023-06-03]. ISSN 1336-9075. Dostupné z: doi:10.1515/chempap-2016-0057
5. BOBROWSKA-GRZESIK, Ewa. *Chemical elements: compendium*. Český Těšín: 2 Theta, 2013. ISBN 978-80-86380-66-7
6. EBRAHIMI, Pooria a Maurizio BARBIERI. Gadolinium as an Emerging Microcontaminant in Water Resources: Threats and Opportunities. *Geosciences* [online]. 2019, **9**(2) [cit. 2023-06-04]. ISSN 2076-3263. Dostupné z: doi:10.3390/geosciences9020093
7. FILIPI, Robert, Karel NESMĚRÁK, Marian RUCKI, Zdeněk ROTH, Iveta HANZLÍKOVÁ a Miloň TICHÝ. Akutní toxicita prvků vzácných zemin a jejich sloučenin. *Chemické listy* [online]. 2007, **101**(10), 793-798 [cit. 2023-04-06]. ISSN 0009-2770. Dostupné z: https://old.vscht.cz/chem_listy/docs/full/2007_10_793-798.pdf

8. GULANI, Vikas, Fernando CALAMANTE, Frank G SHELLOCK, Emanuel KANAL a Scott B REEDER. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *The Lancet Neurology* [online]. 2017, **16**(7), 564-570 [cit. 2023-04-05]. ISSN 14744422. Dostupné z: doi:10.1016/S1474-4422(17)30158-8
9. HERMANN, Petr, Jan KOTEK, Vojtěch KUBÍČEK a Ivan LUKEŠ. Gadolinium(iii) complexes as MRI contrast agents: ligand design and properties of the complexes. *Dalton Transactions* [online]. 2008, (23) [cit. 2023-06-11]. ISSN 1477-9226. Dostupné z: doi:10.1039/b719704g
10. CHARVÁT, František a Bohumil MARKALOUS. Zobrazení hlavy: metodika vyšetřování, anatomie, patologie, klinika : CT, MR, RTG, PET, PET/CT, sonografie, endoskopie, angiografie, intervenční neuroradiologie, navigovaná chirurgie. Praha: Triton, c2006. ISBN 8072549049.
11. CHEHABEDDINE, Lara, Tala AL SALEH, Marwa BAALBAKI, Eman SALEH, Samia J. KHOURY a Salem HANNOUN. Cumulative administrations of gadolinium-based contrast agents: risks of accumulation and toxicity of linear vs macrocyclic agents. *Critical Reviews in Toxicology* [online]. 2019, **49**(3), 262-279 [cit. 2023-04-05]. ISSN 1040-8444. Dostupné z: doi:10.1080/10408444.2019.1592109
12. KABATA-PENDIAS, Alina. *Trace Elements in Soils and Plants*. 4th ed. United States of America: CRC Press, 2011. ISBN 978-1-4200-9368-1
13. KÜMMERER, Klaus a Eckard HELMERS. Hospital Effluents as a Source of Gadolinium in the Aquatic Environment. *Environmental Science & Technology* [online]. 2000, **34**(4), 573-577 [cit. 2023-04-06]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/es990633h
14. LE FUR, Mariane a Peter CARAVAN. The biological fate of gadolinium-based MRI contrast agents: a call to action for bioinorganic chemists. *Metallomics* [online]. 2019, **11**(2), 240-254 [cit. 2023-06-01]. ISSN 1756-5901. Dostupné z: doi:10.1039/C8MT00302E
15. LEE, Harvey D., Connor J. GRADY, Katie KRELL, Cooper STREBECK, Nathan M. GOOD, N. Cecilia MARTINEZ-GOMEZ a Assaf A. GILAD. *A Novel Protein for the*

- Bioremediation of Gadolinium Waste* [online]. 28 February 2023 [cit. 2023-04-06]. Dostupné z: doi:10.1101/2023.01.05.522788
16. LOHRKE, Jessica, Thomas FRENZEL, Jan ENDRIKAT, et al. 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. *Advances in Therapy* [online]. 2016, **33**(1), 1-28 [cit. 2023-04-05]. ISSN 0741-238X. Dostupné z: doi:10.1007/s12325-015-0275-4
17. MAKOMBE, Martin, Charlton van der HORST, Bongwiwe SILWANA, Emmanuel IWUOHA a Vernon SOMERSET. Optimisation of Parameters for Spectroscopic Analysis of Rare Earth Elements in Sediment Samples. In: ORJUELA, Jose Edgar Alfonso, ed. *Rare Earth Element* [online]. InTech, 2017, 2017-07-26 [cit. 2023-06-03]. ISBN 978-953-51-3401-5. Dostupné z: doi:10.5772/intechopen.68280
18. MERBACH, André, Lothar HELM a Éva TÓTH, ed. *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging* [online]. Wiley, 2013 [cit. 2023-04-05]. ISBN 9781119991762. Dostupné z: doi:10.1002/9781118503652
19. MLADÁ, Jana a Petra VACKOVÁ. Kontrastní látky s obsahem gadolinia a nefrogenní systémová fibróza. *Urologie pro praxi* [online]. 2011, **2011**(12), 189-190 [cit. 2021-03-04]. Dostupné z: [Solen_uro-201103-0012.pdf](#)
20. OGNARD, Julien, Jean-Alix BARRAT, Amandine CHAZOT, Zarrin ALAVI a Douraied BEN SALEM. Gadolinium footprint: Cradle to cradle?. *Journal of Neuroradiology* [online]. 2020, **47**(4), 247-249 [cit. 2023-04-06]. ISSN 01509861. Dostupné z: doi:10.1016/j.neurad.2020.03.006
21. OGNARD, Julien, Jean-Alix BARRAT, François COTTON, et al. A roadmap towards pollution prevention and sustainable development of Gadolinium. *Journal of Neuroradiology* [online]. 2021, **48**(6), 409-411 [cit. 2023-04-06]. ISSN 01509861. Dostupné z: doi:10.1016/j.neurad.2021.08.002
22. PAVLAS, Jakub. *Zobrazování magnetickou rezonancí s využitím kontrastních látek* [online]. Olomouc, 2021 [cit. 2023-04-06]. Dostupné z: https://theses.cz/id/y7nov2/Zobrazovani_magnetickou_rezonanci.pdf. Bakalářská práce. Univerzita Palackého v Olomouci. Vedoucí práce MUDr. Radim Kovář.

23. PENFIELD, Jeffrey G. Nephrogenic systemic fibrosis and the use of gadolinium-based contrast agents. *Pediatric Nephrology* [online]. 2008, **23**(12), 2121-2129 [cit. 2023-04-05]. ISSN 0931-041X. Dostupné z: doi:10.1007/s00467-008-0862-6
24. RAMALHO, J., R. C. SEMELKA, M. RAMALHO, R. H. NUNES, M. ALOBAIDY a M. CASTILLO. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. *American Journal of Neuroradiology* [online]. 2016, **37**(7), 1192-1198 [cit. 2023-04-05]. ISSN 0195-6108. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A4615
25. REILLY, Robert F. Risk for Nephrogenic Systemic Fibrosis with Gadoteridol (ProHance) in Patients Who Are on Long-Term Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [online]. 2008, **3**(3), 747-751 [cit. 2023-04-06]. ISSN 1555-9041. Dostupné z: doi:10.2215/CJN.05721207
26. ROGOSNITZKY, Moshe a Stacy BRANCH. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *BioMetals* [online]. 2016, **29**(3), 365-376 [cit. 2023-04-05]. ISSN 0966-0844. Dostupné z: doi:10.1007/s10534-016-9931-7
27. ROGOWSKA, Justyna, Ewa OLKOWSKA, Wojciech RATAJCZYK a Lidia WOLSKA. Gadolinium as a new emerging contaminant of aquatic environments. *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. 2018, **37**(6), 1523-1534 [cit. 2023-04-06]. ISSN 0730-7268. Dostupné z: doi:10.1002/etc.4116
28. SHERRY, A. Dean, Peter CARAVAN a Robert E. LENKINSKI. Primer on gadolinium chemistry. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2009, **30**(6), 1240-1248 [cit. 2023-04-06]. ISSN 10531807. Dostupné z: doi:10.1002/jmri.21966
29. ŠULC, Petr. *Myelinizace v obraze magnetické rezonance* [online]. Praha, 2017 [cit. 2023-04-06]. Dostupné z: https://is.vszdrav.cz/do/vsz/bakalarske_prace/Bakalarske_prace_v_akademickem_roce_2016-2017/Radiologicky_asistent_2017/SULC_PETR/SULC_PETR_BP.pdf. Bakalářská práce. Vysoká škola zdravotnická, o. p. s., Praha 5. Vedoucí práce Prof. MUDr. Zdeněk Seidl, CSc.
30. TELGMANN, Lena, Christoph A. WEHE, Marvin BIRKA, Jens KÜNNEMEYER, Sascha NOWAK, Michael SPERLING a Uwe KARST. Speciation and Isotope Dilution Analysis of Gadolinium-Based Contrast Agents in Wastewater. *Environmental Science*

- & *Technology* [online]. 2012, **46**(21), 11929-11936 [cit. 2023-04-05]. ISSN 0013-936X. Dostupné z: doi:10.1021/es301981z
31. TELGMANN, Lena, Michael SPERLING a Uwe KARST. Determination of gadolinium-based MRI contrast agents in biological and environmental samples: A review. *Analytica Chimica Acta* [online]. 2013, **764**, 1-16 [cit. 2023-04-09]. ISSN 00032670. Dostupné z: doi:10.1016/j.aca.2012.12.007
32. TRAPASSO, Giacomo, Stefania CHIESA, Rosa FREITAS a Eduarda PEREIRA. What do we know about the ecotoxicological implications of the rare earth element gadolinium in aquatic ecosystems?. *Science of The Total Environment* [online]. 2021, **781** [cit. 2023-04-06]. ISSN 00489697. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2021.146273
33. TWEEDLE, M. F. The ProHance story: the making of a novel MRI contrast agent. *European Radiology* [online]. 1997, **7**(S5), S225-S230 [cit. 2023-04-06]. ISSN 0938-7994. Dostupné z: doi:10.1007/PL00006897
34. UNRUH, Colin, Nicolas VAN BAVEL, Max ANIKOVSKIY a Elmar J. PRENNER. Benefits and Detriments of Gadolinium from Medical Advances to Health and Ecological Risks. *Molecules* [online]. 2020, **25**(23) [cit. 2023-04-06]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules25235762
35. VYMAZAL, Josef a Petr ŠUSTEK. Vyjádření k současné situaci s kontrastními látkami pro magnetickou rezonanci na bázi chelátů gadolinia. *Česká radiologie* [online]. 2017, **2017**(4), 260-264 [cit. 2021-03-04]. ISSN 1210-7883. Dostupné z: [CesRad_1704_260_264.pdf \(cesradiol.cz\)](#)
36. VYMAZAL, Josef. Systémová nefrogenní fibróza a kontrastní látky používané v magnetické rezonanci. *Medicína Pro Praxi* [online]. 2007, **4**(11), 478-480 [cit. 2023-04-06]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-200711-0010.php>
37. ŽIŽKOVÁ, Veronika. *Význam magnetické rezonance při vyšetřování pohybového aparátu* [online]. Plzeň, 2018 [cit. 2023-04-06]. Dostupné z: https://otik.uk.zcu.cz/bitstream/11025/31892/1/Bakalarska%20prace_Veronika%20Zizkova.pdf. Bakalářská práce. Západočeská univerzita v Plzni. Vedoucí práce Mgr. Bc. Pavel Nedbal, DiS.