

Manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddeleri ve yan etkileri

Magnetic resonance imaging contrast agents and side effects

Dilek Şen Dokumacı

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Şanlıurfa

Yazışma adresi: Dilek Şen Dokumacı, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Merkez, Şanlıurfa, İş tel: 0-414-318 60 00, Faks: 0-414-318 68, E-mail:

dr_dileksen@yahoo.com.tr

Özet

Manyetik Rezonans görüntülemede kontrast maddeler 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadır. Kontrast maddelerin aktif biçimde kullanılmaya başlanması ile manyetik rezonans görüntülemenin birçok konuda çok başarılı bir radyolojik görüntüleme yöntemi haline geldiği görülmektedir. Manyetik rezonans incelemelerinde kontrast madde kullanımının günümüzde hızla artmasıyla birlikte bunun getirdiği sorunlar da artmaktadır. Özellikle son yıllarda gadolinyumlu kontrast ajanlar ile ilişkili olarak ortaya çıkan nefrojenik sistemik fibrozis önemli sorunlardan birisidir. Günümüzde manyetik rezonans incelemelerinde sıklıkla kullanılan kontrast maddeler ile ilgili ortaya çıkabilecek sorunlar ve bunları önleme yöntemlerinin bilinmesi gerekli olup bu konu ile ilgili bilgiler sürekli olarak güncellenmelidir.

Anahtar kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, kontrast madde, nefrojenik sistemik fibrozis

Abstract

Magnetic resonance imaging contrast agents have being used since the 1980s. Since the use of magnetic resonance imaging contrast agents actively, magnetic resonance imaging has become a very successful radiological imaging modality in many aspects. Today the usage of magnetic resonance imaging contrast agents is increasing rapidly with the increase of accompanying problems. Especially in recent years, nephrogenic systemic fibrosis is an important problem arising, associated with gadolinium contrast agents. Recently, the knowledge of problems that can occur with the usage of contrast agents in magnetic resonance imaging examinations and the knowledge of methods that can be used for overcoming these problems are necessary, and the information with this issue should be constantly updated.

Key words: Magnetic resonance imaging, contrast agent, nephrogenic systemic fibrosis

Manyetik Rezonans Görüntülemede (MRG) kontrast ajanlar görüntü kontrastını arttırmak ve lezyonların görünübilirliğini kolaylaştırmak için kullanılır. Kontrast madde kullanım oranları rutin tetkikler içerisinde yaklaşık %25'lik bir paya sahiptir (1). MRG incelemelerinde kullanılan kontrast maddelerin önemli bir bölümü gadolinyum içeren ajanlardır. Bu kontrast maddeler rutin incelemelerde genellikle neoplaziler, inflamasyon, enfeksiyon gibi patolojilerde ve anjiyografi tetkiklerinde kullanılırlar (1, 2).

RG incelemelerinde kullanılan kontrast maddeler iki şekilde sınıflandırılabilir (1-3):

A) Kontrast maddelerin kullanıldığı sekanslara göre

1- T1 Ajanlar: Gadolinyum ve mangan tuzlarından oluşmaktadır. T1 relaksasyon süresini kısaltarak dokuların beyaz (parlak) görünmesine neden olurlar.

2- T2 Ajanlar: Demir oksit içeren ajanlardır. T2 relaksasyon süresini kısaltarak dokuların siyah olarak görünmesini sağlarlar.

B) Kontrast maddelerin etki ettiği dokulara göre

1- Nonspesifik (ekstrasellüler) Ajanlar: Rutin MRG uygulamalarında kullanılan gadolinyumlu kontrast maddelerdir.

2- Organ Spesifik Ajanlar: Hedeflenen organa yönelik üretilmiş MRG kontrast maddeleridir. Bunlar hepatositlere yönelik ajanlar, erken dönemde nonspesifik-geç dönemde hepatositlere yönelik ajanlar, retiküloendotelial sisteme (RES) yönelik ajanlar, erken dönemde kan havuzu-geç dönemde RES'e yönelik ajanlar olarak sınıflandırılabilir (4-6).

Nonspesifik ajanlar

Nonspesifik (ekstrasellüler) ajanların tümü gadolinyum şelatlarından oluşmakta olup aynı farmakolojik özelliklere sahiptir. İntravasküler alandan ekstrasellüler alana geçerler. Bu gruptaki kontrast maddeler kan-beyin bariyerini geçmezler ve büyük oranda böbreklerle atılırlar (3).

Nonspesifik ajanların yan etkileri X-ışınları ile birlikte kullanılan iyotlu kontrast maddeler ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Gadolinyum şelatları iyotlu kontrast maddelerin aksine böbreklere toksik etki göstermezler (7). Nonspesifik ajanlarda minör yan etkiler (bulantı, kusma, lokal ağrı, allerjik cilt reaksiyonları) iyotlu kontrast maddeler ile karşılaştırıldığında 2-8 kat daha az oranda görülmektedir (8). Nonspesifik kontrast maddeler arasında gadobenat dimeglumin (MultiHance, Gürel), gadobutrol (Gadovist, Bayer), gadopentat dimeglumin (Magnevist, Bayer), gadodiamid (Omniscan, Opakim), gadoterik asit (Dotarem, Guerbet) sayılabilir (9, 10).

Hepatositlere yönelik ajanlar

Mangan şelatları hepatositler tarafından aktif tutulan kontrast maddelerdendir. Mangan şelatlarının tutulumu ile hepatositlerin sinyali T1 ağırlıklı serilerde

artar. Tümör içeren dokular hepatosit içermediğinden mangan şelatlarını tutmazlar ve lezyon ile karaciğer dokusu arasındaki kontrastın belirginleşmesine neden olurlar. Nonspesifik ajanların aksine, hepatosellüler sisteme yönelik kontrast maddeler karaciğerde saatler süren kontrast tutulumu sağlarlar (11). Bu grupta 1997 yılında klinik kullanıma giren mangan-dipiridoksildifosfat (Mn-DPDP) yer almakta olup Teslascan (Opakim) adıyla bilinmektedir (12).

Erken dönemde nonspesifik, geç dönemde hepatositlere yönelik ajanlar

Gadoxetik asit disodyum (Gadolinyum-etoksibenzildietilentriaminpentaasetik asid, Gd-EOB-DTPA, eski adıyla Eovist, yeni adıyla Primovist, Bayer) ve gadobenat dimeglumin (gadolinyum benziloksi propioniktetraasetat dimeglumin, Gd-BOPTADimeg, MultiHance, Gürel) bu grupta yer alan iki ajandır (10,11).

Gadobenat dimegluminin karaciğer incelemelerinde erken dönemde interstisyel boşlukta dağılır, geç dönemde hepatobiliyer tutulumu daha fazladır. Erken interstisyel fazda lezyonlar ile birlikte karaciğer de kontrast tutacağı için lezyonlar rahat seçilemeyebilir. Ancak geç hepatobiliyer fazda kontrast sadece karaciğer hücreleri tarafından tutulacağı için lezyonlar ile karaciğer doku kontrastı artar. Gadobenat dimegluminin hepatositlere yönelik etkisi kontrastın verilmesinden yaklaşık 1 saat sonra başlar ve bu nedenle en uygun görüntüleme zamanı 60 ile 120 dakika arasındadır (12). Atılımı böbrekler tarafından olmakla birlikte, %2-4 gibi küçük bir oranda hepatositler tarafından tutulur ve safra ile atılır (12).

Gadoxetik asit disodyum enjeksiyonu takiben %50 oranında hepatositlerce tutulur (12). Bu ajanın erken perfüzyon fazı ve geç hepatobiliyer faz olmak üzere iki fazı

vardır, safra yolu ile atılması nedeniyle bilyer sistem görüntülemesinde de kullanılabilir (11, 12). Gadoxetik asit disodyumun enjeksiyonundan sonra karaciğerde sinyal artımı en belirgin 20 dakika sonra ortaya çıkar ve yaklaşık 2 saat kadar devam eder. Ana safra kanalı ilk 10 dakika içinde hiperintens hale gelir (12).

Bu iki ajan mangan şelatlarının aksine dinamik incelemeye de olanak verdiği için lezyonların tanınmasında olduğu kadar karakterizasyonunda da kullanılabilir. Retiküloendotelial sisteme (RES) yönelik ajanlar

Retiküloendotelial sisteme (RES) yönelik ajanlar
RES'e yönelik kontrast maddeler demir oksit içeren partiküllerdir (10, 12, 13). Bu ajanlar ortalama partikül çapı 50nm'den büyük olan süperparamanyetik demir oksitler (SPIO) ve ortalama partikül çapı 50 nm'den küçük olan ultrasmall süperparamanyetik demir oksitler (USPIO) olmak üzere iki grupta incelenirler (12, 15). Süperparamanyetik demir oksit partiküllerinden günümüzde kullanımda olan iki tanesi AMI-25 (Endorem, Guerbet) ve SHU 555A (Resovist, Schering)'dir. Bu ajanlar demir nanopartiküllerinden oluşmakta olup kupfer hücreleri tarafından tutulurlar (14). Kupfer hücreleri içeren normal karaciğer parankiminde sinyal kaybına neden olarak lezyon-parankim kontrastını arttırırlar. Ultrasmall süperparamanyetik demir oksitlerden olan AMI-227 (Sinerem, Guerbet; Combidex, Advanced Magnetics) ise karaciğer MR incelemesi dışında lenf nodu görüntülemesinde ve MR anjiyografide de kullanılabilir. Demirin yarı ömrü karaciğerde 3 gün, dalakta ise 4 gün kadardır. SPIO partikülleri metabolize olarak birkaç gün içinde vücuttaki demir havuzuna katılır. Tek doz SPIO için toplam demir yükü toplam vücut demirinin %2'sini geçmez (15, 16).

Kan havuzu ajanları

Günümüzde MR anjiyografide kullanılan gadolinyumlu kontrast maddeler, kanın T1 zamanında belirgin kısaltmaya neden olarak etki ederler, ancak hızla ekstraselüler boşluğa geçtikleri için kan havuzu fazları çok kısadır (12). Kan havuzu kontrast maddeleri ise kan havuzunda uzun süre kalarak anjiyografi tetkiki için uygun bir zaman periyodu sağlayacak şekilde geliştirilmişlerdir (10-12). İdeal bir kan havuzu kontrast maddesi intravasküler boşlukta sabit konsantrasyonda uzun süre kalmalı, toksik olmamalı, görüntüleme için yeterli bir süre sonra biyokimyasal olarak yıkılıp, vücuttan atılabilir (17). Bu grupta yer alan ve çalışmaları devam etmekte olan ilaçlar arasında MS-325 (MS-325, Epix Medical ve Mallinckrodt Medical Inc.), Gd-DTPA-polilizin, Gd-DTPAdekstran (Nycomed), Gd-DTPAkaskad-polimer (Gadomer-17, Bayer) ve Gd-DTPA-işaretlenmiş albümin sayılabilecek kontrast maddelerdir. Bu moleküller Gd-DTPA'dan çok daha yüksek molekül ağırlığına sahip olmaları nedeni ile ekstraselüler boşluğa kolay geçmezler (10, 12).

Gadolinyum şelatları ve şelat yapısı

Gadolinyum tek başına in vivo kullanıldığında oldukça toksiktir, kemik dokuya ve karaciğere dağılır, hızlı biçimde karaciğer nekrozuna yol açar (18). Gadolinyumun yüksek düzeyde toksik olması nedeniyle kontrast ajan içerisinde şelat adı verilen diğer moleküllerle birlikte komplike bir yapıda bulunur. Şelat kelimesi Yunanca pençe anlamına gelen 'chele' kelimesinden gelmektedir. Bütün gadolinyumlu kontrast ajanlar gadolinyum iyonu (Gd^{+3}) içeren şelatlardır. Gadolinyum şelatları arasında gadobenat dimeglumin (MultiHance, Gürel), gadobutrol (Gadovist, Bayer), gadopentat dimeglumin (Magnevist, Bayer), gadodiamid (Omniscan, Opakim), gadoterik asit

(Dotarem, Guerbet) sayılabilir (9, 10). Gadolinyum şelatlarının iki farklı yapısal kategorisi mevcuttur: siklik şelatlar (ör.gadoteridol ve gadoterat meglümin) ki bunlarda Gd+3 bir kavite içerisinde hapsolmuştur ve lineer şelatlar (ör.gadodiamid ve gadopentat dimeglümin) (19). Gadolinyum şelatlarının stabilitesi lineer ya da siklik olmaları ile farklılık gösterir (20). Siklik moleküller lineer moleküllere göre Gd+3'e daha sıkı bağlanırlar ve daha stabil bir yapıya sahiptir (21, 22). İyonik siklik şelatlar (gadoterik asit gibi) serbest Gd+3 salınımına en az eğilimli ajanlardır ve en uzun ayrışma yarı ömrüne sahiptir. Non-iyonik lineer gadolinyum şelatları (gadodiamid gibi) vücutta serbest Gd+3 salınımına en yatkın ajanlardır (23-25).

Gadolinyum şelatlarının yan etkileri

Gadolinyum içeren kontrast maddelerin yan etkileri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (26).

1. Akut Non-Renal Yan Etkiler:

- a. Ürtiker
- b. Kusma
- c. Hipotansiyon
- d. Vagal reaksiyon
- e. Anafilaksi benzeri reaksiyon
- f. Larinks ödemi
- g. Bronkospastik reaksiyon

2. Akut Renal Yan Etkiler

- a. Kontrast nefropati

3. Geç Yan Etkiler

- a. Nefrojenik Sistemik Fibrozis

Birinci ve 2. maddelerdeki yan etkiler iyotlu kontrast madde ile gelişebilecek yan etkileri ile benzerdir. Gadolinyumlu kontrast madde enjeksiyonu sonrası yan etki gelişme insidansı iyotlu kontrast maddelere göre daha azdır çünkü MRG'de daha düşük molar

dozlar kullanılır (26). Günümüzde kullanılmakta olan gadobutrolun (Gadovist, Bayer) konsantrasyonu 1 molar olup diğer gadolinyum şelatları 0,5 molar derişimdedir (27).

Nefrojenik sistemik fibrozis (NSF); cilt ve bağ dokularında fibrozis ile karakterize, nadir, ancak ciddi bir edinsel sistemik hastalıktır. Hastalık ilk kez 2000 yılında, 1997 yılına ait bir olgunun tanımlanmasıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde ortaya atılmış, başlangıçta patolojinin yalnızca deri ile sınırlı olduğu düşünüldüğünden nefrojenik fibrozis dermatopati (NFD) olarak adlandırılmıştır (28, 29). Ancak hastalığın bazı olgularda akciğer, karaciğer, kalp ve kas gibi cilt dışındaki organlara da yayıldığı anlaşıldığından bugün NSF terimi tercih edilmektedir.

NSF, ekstremitelerde ve bazen gövdede ciltte kalınlaşma ve sertleşme ile başlar. Ciltte kızamık ya da koyulaşmış alanlar, papüller ve plaklar gelişir. Zamanla deri tahta gibi sertleşir ve portakal kabuğu görünümü ortaya çıkabilir. Tanı, deri biopsisinde spesifik histopatolojik bulguların varlığı ile konur. Hastalar tutulan bölgelerde kaşınma, yanma, ağrı hissederler; el-ayakta şişme, ciltte bülle görülebilir. Birçok hastada derinin kalınlaşması eklemlerde fleksiyon ve ekstansiyonu kısıtlar. Hastalarda yürüme güçlüğü, el ve ayaklarda kontraktürler, kas güçsüzlüğü gelişir. Yaklaşık %5 olguda hızlı ilerleyici ağır hastalık ortaya çıkar. Böyle hastalarda iç organlarda fibrozis, organların normal fonksiyonlarında bozulmaya ve hatta ölüme yol açabilir (30). Klinik bulgular kontrast madde enjeksiyonunu takiben 2-3 aya kadar geçen süre içerisinde ortaya çıkabilir (26).

NSF açısından risk taşıyan hasta grupları aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (26):

NSF açısından yüksek riskli hasta grubu

-Grade 4 ya da 5 kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
(Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <30ml/dk)

-Dializ hastaları

-Karaciğer transplantasyonu geçirmiş veya transplantasyon adayı olup herhangi bir derecede böbrek fonksiyonları azalmış hastalar

NSF açısından düşük riskli hasta grubu

-GFR 30-59ml/dk arasında olan kronik böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip hastalar

-1 yaş altındaki çocuklar (renal fonksiyonlarının immatür olması nedeniyle)

Gadolinyumlu Kontrast Ajanların NSF Riski Açısından Klasifikasyonu (26)

*NSF açısından yüksek riskli ajanlar:

Gadodiamid (Omniscan): Non-iyonik, lineer şelat (DTPA-BMA)

NSF insidansı: Riskli olgularda %3-7

Gadopentat dimeglumin (Magnevist): İyonik, lineer şelat (DTPA)

NSF insidansı: Riskli grupta % 0,1-1

Gadoversetamid (Optimark): Non-iyonik, lineer şelat (DTPA-BMEA)

NSF insidansı: Bilinmiyor

Bu grupta GFR ölçümü zorunludur. Hemodiyaliz hastalarında bu ajanlar kontrendikedir. GFR ölçümü 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda, karaciğer transplantasyonu geçirmiş veya transplantasyon adayı olup herhangi bir derecede böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda kontrendikedir. GFR ölçümü 30-60 ml/dk arasında olan hastalarda ve 1 yaş altındaki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (26).

*NSF açısından orta derecede riskli ajanlar:

Bu grupta GFR ölçümü zorunlu değildir (26).

Gadobenat dimeglumin (Multihance): İyonik, lineer şelat (BOPTA)

NSF insidansı: Rapor edilen vaka yok

Gadofosveset trisodyum (Vasovist): İyonik, lineer şelat (DTPA-DPCP)

NSF insidansı: Yeterli tecrübe olmamakla birlikte rapor edilen vaka yok

Gadoxetat disodyum (Primovist): İyonik, lineer şelat (EOB-DTPA)

NSF insidansı: Tecrübe sınırlı olmakla birlikte tanımlı vaka yok

*NSF açısından düşük derecede riskli ajanlar

Bu grupta GFR ölçümü zorunlu değildir (26).

Gadobutrol (Gadovist): Non-iyonik, siklik şelat (BT-DO3A)

NSF insidansı: Rapor edilen vaka yok

Gadoterat meglumin (Dotarem): İyonik, siklik şelat (DOTA)

NSF insidansı: Rapor edilen vaka yok

Gadoteridol (Prohance): Non-iyonik siklik şelat (HP-DO3A)

NSF insidansı: Rapor edilen vaka yok

Gadolinyumlu kontrast maddenin vücuttan uzaklaştırılabilmesi için en az 9 saatlik (3 seans) hemodiyaliz önerilmektedir ancak gadolinyumlu kontrast maddelerin kullanımından sonra yapılan diyaliz işleminin NSF riski altındaki hastalara faydası konusunda halen yeterli kanıt yoktur (26).

NSF riskini azaltmak için yapılması gerekenler

Bu konuda yapılması gereken ilk iş risk altındaki hastaları doğru belirlemek olmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda mutlaka kontrast madde enjeksiyonu öncesi GFR ölçümü yapılmalıdır (26). GFR ölçümünün; soliter böbrek, renal transplant ya da renal neoplazmları da

kapsayacak biçimde herhangi bir renal hastalık öyküsü olan hastaları, 60 yaşın üstündeki hastaları, hipertansiyon ya da diabetes mellitus öyküsü olan hastaları kapsamı gerektiği önerilmektedir (31). Risk altındaki hastalarda kontrastlı MRG tetkikinin yarar-zarar oranı iyi değerlendirilmelidir ve gereksiz kontrast madde kullanımından kaçınılmalıdır. Bu hastalarda tanıya yardımcı olabileceği için kontrast madde enjeksiyonu öncesi elde edilen MRG sekansları mutlaka değerlendirilmelidir. Eğer risk altındaki hastalara kontrast madde uygulanması gerekiyor ise hastaları yüksek doz kontrast ajanlara maruz bırakmamak gereklidir (0,1mmol/kg'ın aşılması önerilmekte) (31).

Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda iyotlu kontrast madde mi, yoksa gadolinyumlu kontrast madde mi kullanılmalı? Böbrek fonksiyonları bozuk ve dialize giren hastalarda gadolinyumlu kontrast madde kullanımından kaçınmak gereklidir çünkü bu hastalarda dializin NSF'den koruyucu etkisi kanıtlanamamıştır (26). Böbrek fonksiyonu bozuk ancak dialize giren hastalarda iyotlu kontrast madde verildiğinde böbrek fonksiyonlarının kötüleşme riski yoktur. Bu nedenle bu hastalarda yeterli hidrasyon

sağlanarak ve tetkik sonrası dializ programı uygulanarak iyotlu kontrast maddeler rahatlıkla verilebilir (32).

Grade 2 ya da 3 (GFR 30-60 ml/dk) böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kontrast madde kullanmak gerekli ise gadolinyumlu kontrast maddelerin kullanımı daha avantajlı görünmektedir. Çünkü GFR 30 ml/dk'nın üzerinde olan hastalarda NSF riski çok düşüktür ancak bu hastalarda iyotlu kontrast maddeler ile ortaya çıkan kontrast nefropatisi gelişebilmektedir (32).

Grade 4 ya da 5 (GFR<30ml/dk) böbrek yetmezliği bulunan ve dialize girmeyen hastalarda NSF riski ile birlikte kontrast nefropatisi riski de bulunmaktadır. Bu grup hastalarda kontrast madde gerekliliği çok dikkatli bir biçimde değerlendirilmelidir. Eğer mutlaka kontrast madde gerekliliği varsa iyotlu kontrast maddeler tercih edilebilir (32). NSF kronik böbrek yetmezliği olan hastaların %5'inde gelişir ve fatal olabilir. Bu hastalarda kontrast nefropatisi de gelişebilir ancak diyaliz ile tedavi edilebilir. Ayrıca kontrast nefropatisi riski inceleme öncesinde yeterli hidrasyon sağlanarak ve sodyum bikarbonat ve N-asetilsistein verilerek azaltılabilir (32, 33).

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

- 1) De Haen C. Conception of the first magnetic resonance imaging contrast agents: a brief history. *Top Magn Reson Imaging* 2001; 12: 221-30.
- 2) Westbrook C, Kaut C. MRI in Practice, 2th ed, Blackwell Science. 1998; 215-8.
- 3) Kirchin MA, Runge VM. Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: Safety Update. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2003; 14: 426-35.
- 4) Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary Contrast Agents For Contrast-enhanced MRI of the Liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol* 2004; 14: 559-78.
- 5) Sheppard D, Allan L, Martin P, Mc Leay T, Milne W, Houston JG. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography using mangafodipir compared with Standard T2W MRC sequences: a pictorial essay. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 256-63.
- 6) Semelka RC. Abdominal-Pelvic Imaging. 1.baskı, Willey-Liss, 2002; 35-41.
- 7) Runge VM. Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 205-13.
- 8) Runge VM. Safety of Magnetic Resonance Contrast Media. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2001; 12: 309-14.
- 9) Mitchell DG. MRI principles. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1999; 213-36.
- 10) Rinck PA. Some future perspectives of contrast agent development. *Clinical MRI* 1995; 5: 129-39.
- 11) Mahfouz AE, Hamm B. Contrast Agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1997; 5: 223-40.

- 12) Earls JP, Bluemke DA. New MR Imaging Contrast Agents. *Magn Reson Imaging Clin NAm* 1999; 7: 255-73.
- 13) Rummeny EJ, Peters PE. MR imaging of the liver, spleen and pancreas: Imaging techniques and MR contrast agents. *Clinical MRI* 1995; 5: 115-20.
- 14) Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL, et al. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *Am J Roentgenol* 1989; 152: 167-173.
- 15) Wang YX, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *Eur Radiol* 2001; 11: 2319-31.
- 16) Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, et al. Superparamagnetic iron oxide: clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology* 1988; 168: 297-301.
- 17) Frank H, Weissleder R, Brady TJ. Enhancement of MR angiography with iron oxide: Preliminary studies in whole-body phantom in animals. *AJR* 1994; 162: 209-13.
- 18) Normann PT, Hustvedt SO, Storflor H, et al. Preclinical safety and pharmacokinetic profile of gadodiamide injection. *Clinical MRI* 1995; 5: 95-101.
- 19) Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ. Comparison of Magnetic Properties of MRI Contrast Media Solutions at different Magnetic Field Strengths. *Invest Radiol* 2005; 40: 715-24.
- 20) Schmitt-Willich H. Stability of linear and macrocyclic gadolinium based contrast agents. *Br J Radiol* 2007; 80: 581-2.
- 21) Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007; 242: 647-9.
- 22) Grobner T. Gadolinium; a specific trigger for development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104-8.
- 23) Rofsky NM, Sherry DA, Lenkinski LE. Nephrogenic systemic fibrosis: a chemical perspective. *Radiology* 2008; 247: 608-12.
- 24) Lin SP, Brown JJ. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 884-99.
- 25) Wertman R, Altum E, Martin DR, et al. Risk of nephrogenic systemic fibrosis: evaluation of gadolinium chelate contrast agents by four American universities. *Radiology* 2008; 248: 799-806.
- 26) ESMRMB Recommendation on adverse reactions to gadolinium based contrast agents (Gd-CA), June 2008; Available at: (http://www.esmrb.org/html/img/pool/ESMRMB__recommendation_on_NSF.pdf) Accessed on: 06.06.2008
- 27) Karabulut N, Elmas N. Contrast agents used in MR imaging of the liver. *Diagn Interv Radiol* 2006; 12: 22-30.
- 28) Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000-1.
- 29) Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 383-93.
- 30) Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Lanitis K, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermatopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 238-49.
- 31) MRI Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF), Available at: http://www.mrisafety.com/safety_article.asp?sobject=204.
- 32) Halvorsen RA. Which Study When? Iodinated Contrast-enhanced CT Versus Gadolinium-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2008; 249: 9-15.
- 33) Weinreb JC. Which Study When? Is Gadolinium-enhanced MR Imaging Safer than Iodine-enhanced CT? *Radiology* 2008; 249: 3-8.