

T1 MAPOVÁNÍ A EXTRACELULÁRNÍ OBJEM MYOKARDU U OSOB S PROGRESIVNÍ SYSTÉMOVOU SKLERÓZOU – PŘEDBĚŽNÉ VÝSLEDKY PROSPEKTIVNÍ STUDIE

T1 MAPPING AND EXTRACELLULAR VOLUME OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS – PRELIMINARY RESULTS OF PROSPECTIVE STUDY

původní práce

Jan Baxa¹
Milan Hromádka²
Táňa Matoušková¹
David Suchý³
Jiří Ferda¹

¹Klinika zobrazovacích metod, FN a LF UK, Plzeň

²Kardiologické oddělení FN, Plzeň

³Oddělení klinické farmakologie FN, Plzeň

Přijato: 15. 8. 2015.

Korespondenční adresa:

MUDr. Jan Baxa, PhD.
Klinika zobrazovacích metod, FN a LF UK
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: baxaj@fnplzen.cz

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň a Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36) a grantem IGA 96-37.

Konflikt zájmů: žádný.

SOUHRN

Baxa J, Hromádka M, Matoušková T, Suchý D, Ferda J. T1 mapování a extracelulární objem myokardu u osob s progresivní systémovou sklerózou – předběžné výsledky prospektivní studie

Cíl: Porovnání analýzy T1 mapování myokardu u osob s progresivní systémovou sklerózou (SSc) a kontrolním souborem zdravých dobrovolníků v rámci předběžných výsledků prospektivní studie zaměřené na detekci difuzní myokardiální fibrózy.

Metodika: Třicet tři osob sledovaných pro SSc a 20 zdravých dobrovolníků bylo zařazeno do prospektivní studie a podstoupily MR vyšetření, echokardiografické vyšetření a stanovení laboratorních parametrů. Studie byla schválenou lokální etickou komisí a účastníci podepsali informovaný souhlas. V rámci komplexního MR vyšetření byly provedeny sekvence pro analýzu T1 relaxačního času (T1 mapování) před a po intravenózním podání Gd kontrastní látky s následnou kalkulací extracelulárního objemu (ECV). V první fázi bylo provedeno porovnání výsledků mezi SSc a kontrolním souborem.

Výsledky: Při hodnocení nativních T1 map byla prokázána statisticky významně ($p < 0,0001$) vyšší hodnota u SSc souboru (průměr $1259,3 \pm 51,2$) v porovnání s kontrolním souborem ($1203,6 \pm 29,9$). Obdobně statisticky významný ($p < 0,0001$) rozdíl byl prokázán při porovnání vypočtených hod-

SUMMARY

Baxa J, Hromádka M, Matoušková T, Suchý D, Ferda J. T1 mapping and extracellular volume of myocardium in patients with systemic sclerosis – preliminary results of prospective study

Aim: Comparison of myocardial T1 mapping analysis in patients with systemic sclerosis (SSc) and a control group of healthy volunteers as part of the preliminary results of a prospective study focusing on detection of diffuse myocardial fibrosis.

Methods: 33 SSc patients and 20 healthy volunteers were enrolled in a prospective study and underwent MR examination, echocardiographic examination and determination of laboratory parameters. The study was approved by the local ethics committee and the participants signed an informed consent. Within the complex MR examinations were performed sequences for analysis of T1 relaxation time (T1 mapping) in myocardium prior and after intravenous administration of Gd contrast agents with subsequent calculation of extracellular volume (ECV). Comparison of results between SSc and control group was performed in first phase of assessment.

Results: Statistically significant ($p < 0.0001$) higher native T1 values was proved in SSc group (mean 1259.3 ± 51.2) compared with the control group (1203.6 ± 29.9). Similarly, statistically significant ($p < 0.0001$) difference was detected in calculated ECV (%)

not ECV, kdy u souboru SSc byla prokázána vyšší průměrná hodnota ($28,6 \pm 4,9$) než u kontrolního souboru ($23,3 \pm 2,1$). V případě T1 hodnot po intravenózním podání Gd kontrastní látky byl také prokázán rozdíl průměrných hodnot, nicméně s pouze malou statistickou významností ($p = 0,026$), kdy průměrná T1 hodnota u SSc souboru klesla na $586,6 \pm 64$ a u kontrolního souboru na $639,4 \pm 38$.

Závěr: Předběžné výsledky prospektivní studie prokázaly statisticky významně vyšší hodnoty T1 mapování a ECV u osob s diagnostikovanou systémovou sklerózou v porovnání s kontrolním souborem zdravých dobrovolníků. Tyto výsledky potvrzují přínos použité metodiky v posouzení difuzní fibrózy myokardu, což bude hlavní oblastí zájmu v další fázi studie.

Klíčová slova: T1 mapping, magnetická rezonance, progresivní systémová skleróza, extracelulární objem.

when in a group of SSc was demonstrated higher mean value (28.6 ± 4.9) than in the control group (23.3 ± 2.1). In the case of T1 values after intravenous administration of Gd contrast agents has been also demonstrated a difference of average values, however, with only a small statistical significance ($p = 0.026$), when the average value of T1 in SSc group decreased to 586.6 ± 64 and control file to 639.4 ± 38 .

Conclusions: Preliminary results of a prospective study showed significantly higher native T1 values and ECV in patients with systemic sclerosis compared with a control group. These results confirm the contribution of the methodology used in the assessment of diffuse fibrosis of the myocardium, which will be the main focus of the study.

Key words: T1 mapping, cardiac magnetic resonance, systemic sclerosis, extracellular volume.

ÚVOD

Magnetická rezonance (MR) srdce je v současnosti zcela rutinní metodou pro posuzování morfologických i funkčních poměrů a nejen v klinické praxi, ale i různých studiích je považována za referenční metodu. Naprosto unikátní je zejména možnost posouzení myokardu z hlediska jeho přímého postižení ischemické či non-ischemické etiologie. K tomu se využívá zobrazení tzv. pozdního sycení (late gadolinium enhancement – LGE), při kterém dochází k prodloužené přítomnosti Gd kontrastní látky v extracelulárním prostoru. Tento prostor je u zdravého myokardu zcela minimální, naopak v případě poškození svalové tkáně dochází k jeho dočasnému či trvalému zvětšení. Typickým příkladem je infarkt myokardu, kdy v akutní fázi dochází ke zvětšení prostoru vlivem apoptózy jednotlivých buněk v ischemické oblasti, které jsou následně nahrazeny vazivovou tkání (jizvou), ve které je četnost buněk výrazně nižší než v srdeční svalovině (1, 2).

Tento způsob posouzení myokardu je však možný použít pouze v případě alespoň lokalizovaného postižení, není však dostatečný pro posouzení difuzního postižení myokardiální fibrózou, které je charakteristické pro některé závažné patologické stavy. K tomuto účelu byly vyvinuty techniky tzv. mapování myokardu v jednotlivých technikách vážení (T1, T2 a T2* mapping). Tyto techniky jsou dnes již k dispozici ke klinickému využití, pro jejich skutečné využití v rutinní praxi je nutné ověření jejich přínosu u specifických skupin pacientů a také zdravých dobrovolníků.

V naší studii jsme se zaměřili na osoby diagnózou progresivní systémové sklerózy (sklerodermie), u kterých je limitu-

jícím faktorem postupný rozvoj difuzní myokardiální fibrózy s omezením nejdříve diastolické a následně i systolické funkce levé komory srdeční (LKS). Právě včasné posouzení a možnost monitorace procesu fibrotizace může být zásadním přínosem v péči o tyto osoby.

METODIKA

Soubor pacientů a kontrolní soubor

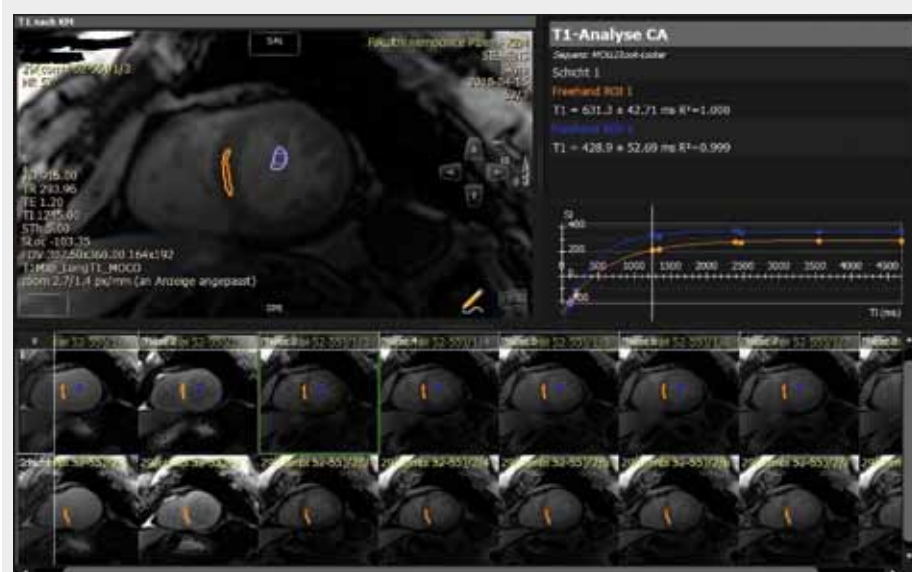
Do prospektivní studie byli zařazeni neselektovaní pacienti sledovaní ve specializovaných poradnách v rámci Fakultní nemocnice v Plzni s diagnózou progresivní systémové sklerózy (systemic sclerosis – SSc). Studie probíhala v krátkém období od ledna do května 2015 a všichni pacienti splňovali kritéria užívaná pro diagnostiku SSc podle American College of Rheumatology (3). Do studie nebyly zařazeny:

1. osoby s jakoukoliv formou současného či prodělaného srdečního onemocnění,
2. osoby s jiným než sinusovým srdečním rytmem,
3. osoby s kontraindikacemi provedení MR vyšetření včetně známé alergie na Gd kontrastní látky,
4. osoby s renální dysfunkcí (úroveň glomerulární filtrace < 30 ml/min),
5. těhotné či kojící ženy.

Kontrolní soubor byl vytvořen ze zdravých dobrovolníků (stejná vyřazovací kritéria jako u osob se SSc), který byl sestaven s odpovídajícím věkovým složením a poměru žen



◀ Obr. 1A



◀ Obr. 1B

Obr. 1. Ukázka měření T1 relaxačního času v dedikovaném softwaru cvi42® (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Kanada) před (A) a po podání kontrastní látky (B); v dolní části obrázků jsou patrné jednotlivé obrázky sekvence (celkem osm) a dále graf s křivkou vývoje T1 relaxačního času v ROI zakreslené do mezimorového septa

Fig. 1. Demonstration of T1 relaxation time in dedicated software cvi42® (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada) before (A) and after administration of contrast agent (B); the bottom image shows the separated images of the sequence (a total of 8) and chart the evolution curve T1 relaxation time in the ROI placed into the interventricular septum

Tab. 1. Základní charakteristika souboru
Table 1. Baseline characteristic

	SSc	Kontrolní soubor
počet	33	17
ženy	30	13
věk	57 (26–75)	52 (22–69)
hmotnost (kg)	76 (51–120)	71 (52–102)
tepová frekvence (/min)	75 (54–100)	68 (51–95)
hematokrit	0,40 (0,37–0,49)	0,39 (0,36–0,47)
ejekční frakce LKS (%)	58 (40–75)	60 (56–70)

Poznámka: U věku, hmotnosti, tepové frekvence, hematokritu a ejekční frakce jsou uvedeny průměrné hodnoty a rozmezí. Pomocí t-testu nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v hodnotách mezi SSc a kontrolním souborem ($p > 0,5$).
Footnote: Mean values with range are presented for age, weight, heart rate, hematocrit and ejection fraction. No statistically significant difference in values between SSc and control group ($p > 0,5$) was proved.

a mužů. Podmínkou zařazení do kontrolního souboru byl normální nález na EKG vyšetření.

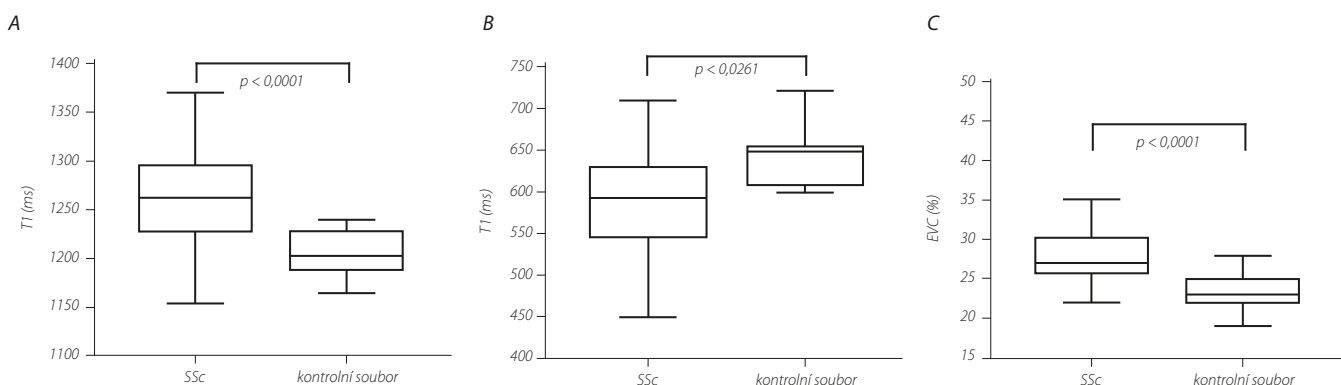
Všechny osoby byly seznámeny se smyslem a podmínkami provedené studie, která byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Plzni. Pacienti zároveň podepisovali komisí schválené informované souhlasy.

MR vyšetření

MR vyšetření byla prováděna za použití 3T MR přístroje (MAGENTOM Skyra, Siemens Healthcare, Forchheim, Německo). Pro vyšetření byla použita 32kanálová cívka pro hrudník, případně tělová cívka. Všechny použité sekvence byly provedeny za použití EKG synchronizace a se zdržením dechu v lehkém nádechu.

Pro T1 mapování byly použity sekvence ShMOLLI (Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery) (4). Kromě čtyřdutinové projekce byla provedena série 4 až 5 vrstev v krátké ose od baze po apex. Totožné sekvence byly provedeny před a po intravenózním podání Gd kontrastní látky (gadobutrol) v množství 0,015 mmol/kg. Postkontrastní sekvence byly provedeny v minimálním intervalu 12 minut od podání.

Kromě sekvencí pro T1 mapování byly provedeny sekvence pro funkční analýzu levé srdeční komory, sekvence pro hodnocení přítomnosti edému myokardu (short-Tau inversion recovery – STIR), dále sekvence pro hodnocení LGE a také dynamické T1 sekvence pro hodnocení perfuze.



Obr. 2. Grafy dokumentující statisticky významný rozdíl v hodnotách nativního (A) a postkontrastního (B) T1 relaxačního času a také extracelulárního objemu (C)

Fig. 2. Graphs presenting statistically significant difference in the values of native (A) and post-contrast (B) T1 relaxation time and extracellular volume (C)

Analýza T1 mapování

Analýza T1 mapování byla provedena v souladu s doporučeními (Ntusi 19) pomocí komerčně dostupného softwaru cvi42® (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Kanada). Hodnota T1 (ms) byla získána pomocí ROI (region of interest), který byl manuálně umístěn do intramyokardiální části septa LKS, a to jak nativní, tak postkontrastní sekvenci (obr. 1). Měření byla provedena nezávisle dvěma osobami (radiologové se zkušeností v MR zobrazování srdce). Pro potřeby výpočtu extracelulárního objemu (extracellular volume – ECV) byla provedena měření krve v centru levé srdeční síně, také před a po podání kontrastní látky. ECV (%) byl následně vypočten pomocí vzorce:

$$\text{ECV (\%)} = (1 - \text{hematokrit}) \times (1/T1 \text{ myokardu po kontrastu} - 1/T1 \text{ myokardu nativně}) / (1/T1 \text{ krve po kontrastu} - 1/T1 \text{ krve nativně})$$

Další vyšetření

U všech osob (včetně kontrolního souboru) bylo provedeno transthorakální echokardiografické vyšetření včetně hodnocení diastolické dysfunkce a dále provedeny náběry krve pro stanovení různých laboratorních parametrů pro posouzení stupně myokardiální fibrózy. Analýzy těchto vyšetření není součástí prezentovaných předběžných výsledků.

Statistické zpracování

Výsledky jsou prezentovány jako průměr hodnot a jejich rozmezí, neparametrická data jsou prezentována jako poměr v procentech. Nepárový Studentův t-test (two-tailed probability) byl použit pro porovnání hodnot T1 a Mannův-Whitneyův U test pro porovnání ECV mezi SSc a kontrolním souborem. Analýza byla provedena pomocí statistického softwaru MedCalc (Ostend, Belgie).

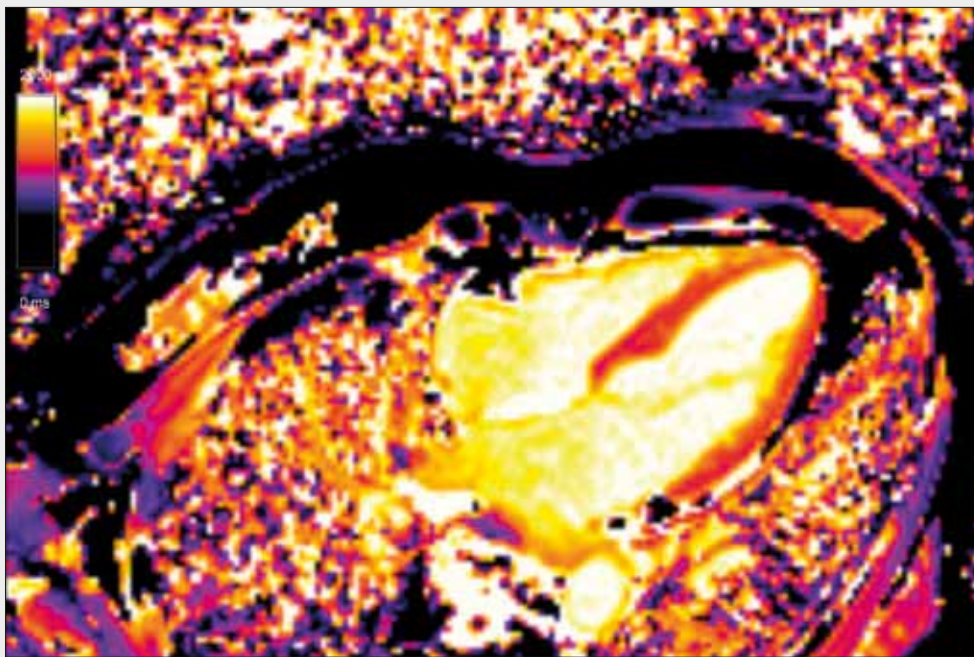
VÝSLEDKY

Celkem bylo do studie zařazeno 33 osob se systémovou sklerózou a 20 dobrovolníků. Všichni podstoupili kompletní rozsah

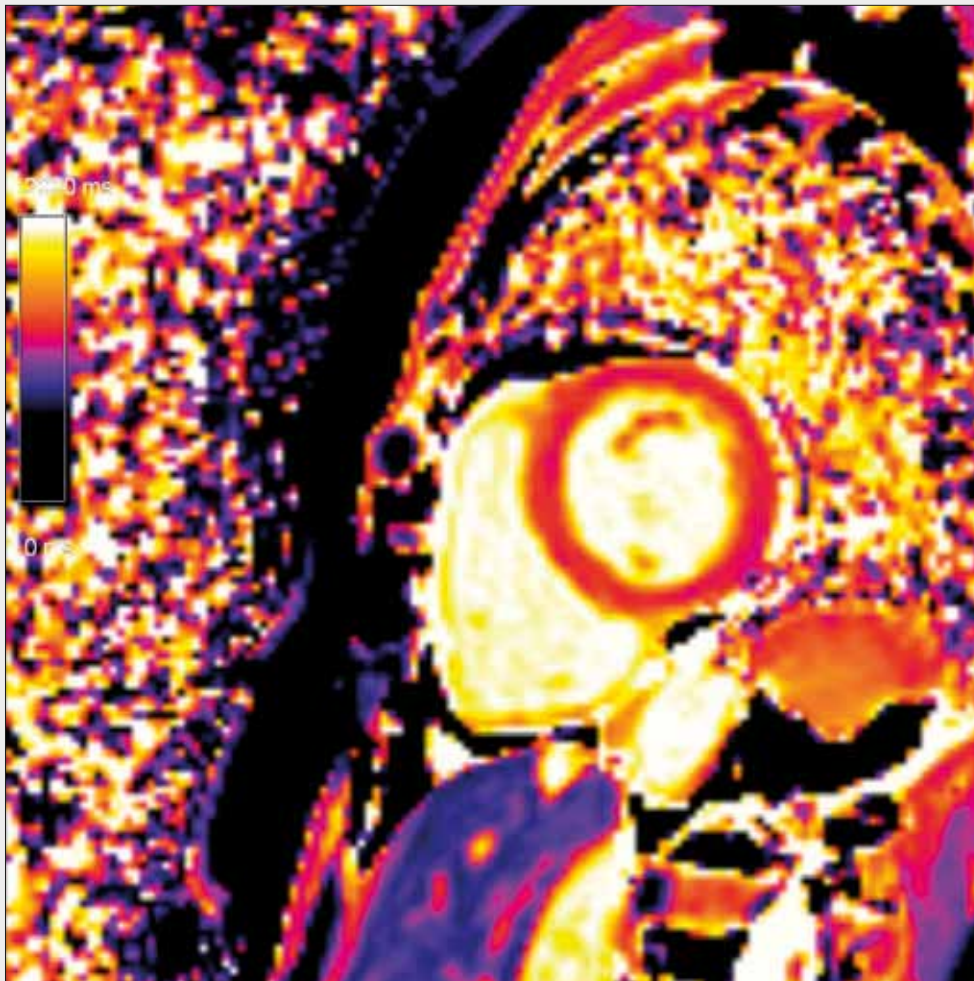
naplánovaných vyšetření. Základní klinická charakteristika je uvedena v tabulce 1. Při hodnocení nativních T1 map byla prokázána statisticky významně ($p < 0,0001$) vyšší hodnota u SSc souboru (průměr $1259,3 \pm 51,2$) v porovnání s kontrolním souborem ($1203,6 \pm 29,9$). Obdobně statisticky významný ($p < 0,0001$) rozdíl byl prokázán při porovnání vypočtených hodnot ECV, kdy u souboru SSc byla prokázána vyšší průměrná hodnota ($28,6 \pm 4,9$) než u kontrolního souboru ($23,3 \pm 2,1$). V případě T1 hodnot po intravenózním podání Gd kontrastní látky byl také prokázán rozdíl průměrných hodnot, nicméně s pouze malou statistickou významností ($p = 0,026$), kdy průměrná T1 hodnota u SSc souboru klesla na $586,6 \pm 64$ a u kontrolního souboru na $639,4 \pm 38$. Uvedené výsledky jsou graficky dokumentovány na obrázku 2.

DISKUSE

V rámci naší studie byl prokázán statisticky významný rozdíl v nativním T1 mapování a v hodnotách ECV mezi pacienty sledovanými pro progresivní systémovou sklerózu a kontrolním souborem zdravých dobrovolníků. Jedná se jen o první předběžný výstup z prospektivní studie, který však potvrzuje možnost využití této pokročilé techniky. Zároveň jsou tyto výsledky v souladu s doposud publikovanými studiemi, které se zabývaly změnami v myokardu u tohoto závažného systémového onemocnění (5, 6). Rozvoj difúzní myokardiální fibrózy je jednou z nejzávažnějších manifestací SSc a vede k předčasné mortalitě na kardiovaskulární onemocnění (7). Základním patofyziologickým podkladem rozvoje fibrózy je mikrovaskulární dysfunkce vedoucí k opakovaným ischemicko-reperfučním poškozením společně s chronickými zánětlivými změnami (8, 9). Následně dochází ke zvýšenému ukládání kolagenu v extracelulární matrix, což ovlivňuje strukturu a také funkci srdečního svalu, tedy zejména diastolickou a systolickou funkci, dále může dojít k dilataci LKS a rozvoji arytmií (10, 11). Tento velmi zjednodušeně popsáný proces je součástí přirozeného stárnutí tkání, ale je výrazně akcelerován u většiny onemocnění myokardu (12, 13). U jednotlivých onemocnění a stadií se liší zejména distribuce ukládání kolagenu, což se běžně využívá v MR diagnostice (1, 14).



◀ Obr. 3A



◀ Obr. 3B

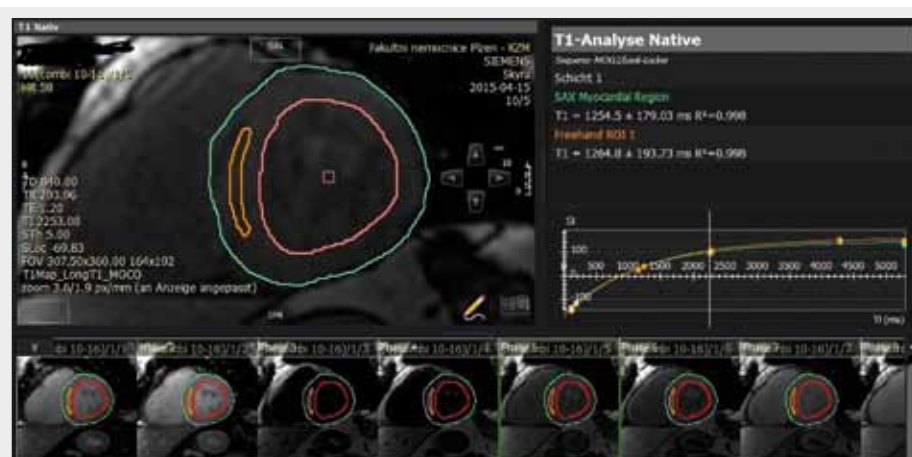
Obr. 3. Parametrické mapy T1 relaxačního času vytvořené v rámci shMOLLI sekvence. A – dlouhá osa; B – krátká osa

Fig. 3. Parametric maps of T1 relaxation times generated within shMOLLI sequences. A – long axis; B – short axis

Rutinním způsobem hodnocení strukturálních změn v myokardu je detekce ložisek LGE. Tato technika má však své zásadní limitace a pro posouzení difuzního postižení myokardu ji nelze využít. Technika T1 mapování naproti tomu umožňuje objektivně kvantifikovat difuzní změny ve struktuře myokardu.

Metodika T1 mapování

Mapy hodnot T1 relaxačního času (T1 mapy) jsou vytvářeny na základě obrazů získaných v různých časech T1 relaxace následující po inverzní či saturační magnetizaci (15, 16). V současnosti existuje několik sekvencí, které lze využít pro akvizici dat pro T1 mapování. V naší studii jsme použili sek-



Obr. 4

Obr. 4. Porovnání stanovení T1 relaxačního času myokardu pomocí ROI a kalkule z celé vrstvy myokardu
 Fig. 4. A comparison of the myocardial T1 relaxation time using ROI and calculating in a whole layer of the myocardium

venci ShMOLLI (shoretened MOLLI), což je již dle názvu varianta asi nejčastěji využívané sekvence MOLLI (modified Look-Locker inversion recovery) (17, 18). U MOLLI sekvence byla prokázána vysoká reprodukovatelnost a také vysoký stupeň intra- i interobserver agreement. Na druhou stranu je vzhledem k délce vyšetření (15–19 s) citlivá na vysoké srdeční frekvence. Při každé akvizici se získává jedenáct obrazů (17 srdečních cyklů) v pozdní diastole technikou SSFP (steady state free precession) v kombinaci s technikou SENSE (sensitivity encoding). Následně vzniká relaxační křivka, ze které dochází ke kvantifikaci T1 relaxačních časů. Systémy některých výrobců pak umožňují prakticky současně vytvoření konkrétní T1 mapy s hodnotami relaxačních časů v jednotlivých pixelech myokardu. Námí použitá sekvence ShMOLLI je časově méně náročná (devět srdečních cyklů; cca 8–10 s), a je tedy i méně náročná na délku zadržetí dechu. Zároveň je méně citlivá na srdeční frekvenci a dosahuje vyššího rozlišení v porovnání s MOLLI (19).

Hodnocení

Existuje několik způsobů zpracování a hodnocení dat získaných sekvencemi T1 mapování. Současné sekvence již provádějí *in-line* kalkulaci barevně kódovaných *pixel-based* T1 map následně po dokončení akvizice série obrazů (obr. 3). Jedná se o parametrické rekonstruované obrazy, kdy intenzita pixelu odpovídá hodnotě T1 relaxačního času (ms) konkrétního voxelu. Nejjednodušším způsobem kvantifikace difuzních změn je pak přímé hodnocení kalkulovaných T1 map s pomocí ROI (region of interest). ROI se doporučuje umístit v intramyokardiální vrstvě septa a je možné využít čtyřdutinnou rovinu či rovinu v krátké ose (6). Pro tyto účely je tedy nutné provedení minimálně jedné akvizice ve zvolené rovině. Doporučuje se však provedení minimálně tří vrstev v krátké ose LKS (bazální, střední a apikální segment) a jedné čtyřdutinné projekci v dlouhé ose.

Další možností je stanovení T1 hodnot v rozsahu celé vrstvy myokardu (obr. 4), případně v jednotlivých segmentech dle AHA (American Heart Association). Tento způsob je časově více náročný a získané hodnoty mohou být ovlivněny pohybovými artefakty, zejména v inferolaterální oblasti (20). V současnosti je k dispozici několik komerčně dostupných či open-source softwarů, které umožňují přímé stanovení T1 hodnot i vytvoření T1 map přímo z jednotlivých obrazů. My jsme v naší studii využili komplexní software pro hodnocení MR srdce.

Nativní T1 mapování

Nativní T1 hodnota myokardu se obecně zvyšuje v případě změny jeho struktury (myocyty i intersticiem). Nativní T1 mapy mají např. obdobnou efektivitu v detekci myokardiálního edému v porovnání s T2-váženými sekvencemi (21). K akutnímu zvýšení T1 relaxačního času dochází dále v případě zánětlivého postižení při akutní myokarditis (22). K mírnějšímu zvýšení pak dochází při zvýšeném ukládání kolagenu v extracelulárním prostoru a naopak výrazně při postižení amyloidózou.

Postkontrastní T1 mapování a ECV

Vlivem podání Gd kontrastní látky dochází v myokardu ke zkrácení T1 relaxačního času, který je však kromě strukturálních změn v myokardu závislý i na mnoha dalších faktorech (např. procento tělesného tuku, renální funkce, hematokrit, druh a dávka použité kontrastní látky a interval od jejího podání). Doposud provedené studie neprokázaly význam a přínos postkontrastní T1 hodnoty, pomocí ní však lze kalkulovat poměr extracelulárního objemu (ECV), který se ukazuje jako velmi přínosný při hodnocení difuzního fibrózního postižení. Jeho hodnota totiž reflektuje prostor mezi myocyty, který expanduje v případě patologického postižení, včetně difuzní fibrózy. Zároveň při jeho kalkulaci (nativní a postkontrastní T1 myokardu a krve a hematokrit) dochází k eliminaci zmíněných vnějších vlivů. Thuný F et al. prokázal, že pomocí ECV lze prokázat abnormality v časné fázi SSc, které odpovídají poruše diastolické funkce LKS (5). Také v naší studii jsme prokázali statisticky významný rozdíl mezi hodnotami ECV mezi osobami se SSc a kontrolním souborem.

Zásadním faktorem je způsob podání kontrastní látky a interval postkontrastních sekvencí pro T1 mapování. Pro možnost správné kvantifikace ECV je nutná akvizice postkontrastního T1 mapování ve stadiu dynamického ekvilibra distribuce kontrastní látky, kterého lze nejlépe dosáhnout pomocí infuzního podání Gd kontrastní látky, což je však časově i technicky náročnější. Alternativou je bolusové podání kontrastní látky (0,1–0,2 mmol/kg) s minimálně 8,5minutovým intervalem. Byla prokázána dobrá korelace tohoto způsobu stanovení ECV s kalkulací při infuzním podání kontrastní látky (23).

Klinický význam a pokračování studie

Uvedené výsledky představují jen předběžný výstup z perspektivní studie, jejíž součástí je zejména ověření možného

přínosu stanovení moderních laboratorních parametrů pro hodnocení difuzní fibrózy myokardu. Postupný rozvoj difuzní fibrózy myokardu představuje jedno z hlavních rizik u osob trpících SSC. Kromě rozvoje diastolické a systolické dysfunkce může být také příčinou rozvoje arytmií nebo i náhlého úmrtí. Zároveň se u pacientů s aortální stenózou, u kterých také dochází k rozvoji fibrózy, prokázala částečná reverzibilita zjištěných změn (24). V několika doposud publikovaných studiích byl prokázán přínos MR vyšetření včetně T1 mapování pro časnou detekci poškození myokardu u osob se SSC (5, 15). Naším dalším cílem je, kromě porovnání s funkčními parametry, také ověření korelace výsledků T1 analýzy s nejmodernějšími laboratorními parametry, o kterých se uvažuje jako o markerech fibrózy.

Limitací naší studie je relativně limitovaný počet subjektů, ale velikost našeho souboru je srovnatelná s doposud publikovanými studiemi. V dalším pokračování bude provedena také detailní analýza MR dat v kontextu se současnou praxí.

ZÁVĚR

Předběžné výsledky prospektivní studie prokázaly statisticky významně vyšší hodnoty T1 mapování a ECV u osob s diagnostikovanou systémovou sklerózou v porovnání s kontrolním souborem zdravých dobrovolníků. Tyto výsledky potvrzují přínos použité metodiky v posouzení difuzní fibrózy myokardu, což bude hlavní oblastí zájmu v další fázi studie.

LITERATURA

1. **Bogaert J, et al.** Clinical cardiac MRI. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2005.
2. **Baxa J, Ferda J, Rokyta R, et al.** Úloha magnetické resonance srdce v diagnostice akutní myokarditidy. *Ces Radiol* 2009; 63(1): 577–583.
3. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581–590. doi:10.1002/art.1780230510.
4. **Piechnik S, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD.** Shortened Modified look-locker inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 And 3T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Res* 2010; 12: 69.
5. **Thuny F, Lovric D, Schnell F, et al.** Quantification of myocardial extracellular volume fraction with cardiac MR imaging for early detection of left ventricle involvement in systemic sclerosis. *Radiology* 2014; 271: 373–380.
6. **Perea RJ, Ortiz-Perez JT, Sole M, et al.** T1 mapping: characterisation of myocardial interstitial space. *Insights Imaging* 2015; 6(2): 189–202.
7. **Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG.** Cardiac score: a semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1371–1380.
8. **Follansbee WP, Curtis EI, Medsger TA Jr, Steen VD, Uretsky BF, Owens GR, Rodnan GP.** Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med* 1984; 310: 142–148.
9. **Kahaleh B.** The microvascular endothelium in scleroderma. *Rheumatology* 2008; 47(Suppl 5): 14–15.
10. **Beltrami CA, Finato N, Rocco M, et al.** Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994; 89: 151–163.
11. **Ling LH, Kistler PM, Ellims AH, et al.** Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2402–2408.
12. **Kim RJ, Wu E, Rafael, A et al.** The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445–1453.
13. **Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J, et al.** Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 1992; 13(Suppl D): 17–23.
14. **Schaper J, Speiser B.** The extracellular matrix in the failing human heart. *Basic Res Cardiol* 1992; 1: 303–309.
15. **Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, et al.** Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis – a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16: 21.
16. **Wong TC, Piehler K, Meier CG, et al.** Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation* 2012; 126: 1206–1216.
17. **Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, et al.** Modified look-locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 2004; 52: 141–146.
18. **Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, et al.** Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 1081–1086.
19. **Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E et al.** Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 69.
20. **von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, et al.** Myocardial T1 and T2 mapping at 3T: reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 53.
21. **Ugander M, Bagi PS, Oki AJ, et al.** Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 596–603.
22. **Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al.** Native T1-mapping detects the location, extent and patterns of acute myocarditis without the need for gadolinium contrast agents. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16: 36.
23. **White SK, Sado DM, Fontana M, et al.** T1 mapping for myocardial extracellular volume measurement by CMR: Bolus only versus primed infusion technique. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 955–962.
24. **Hein S, Arnon E, Kostin S, et al.** Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human: Heart structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003; 107: 984–991.