

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung möglicher Langzeiteffekte
einer repetitiven Applikation des leberspezifischen
Kontrastmittels Dinatriumgadoxetat
auf die Signalintensität bestimmter Hirnregionen
im nativen MRT-Bild**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mag. phil. Helena Posch

aus Wien

Datum der Promotion: 16. Juni 2018

INHALTSVERZEICHNIS

Abstract	5
Abstract (English)	7
Abkürzungsverzeichnis.....	9
1 EINLEITUNG	11
1.1 Gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel in der klinischen Praxis – ein Rückblick ...	11
1.2 Eine neue Sicht auf ein altes Problem: Gadolinium-Retention nach Kontrastmittel-Gabe	15
1.3 Intrazerebrale Langzeiteffekte von Kontrastmittel-Gabe im Spiegel der Forschung	17
1.4 Mechanismen der Gadolinium-Retention im Hirngewebe	20
1.4.1 (Patho-)Physiologisches Korrelat.....	20
1.4.2 Eintrittswege ins Gehirn	24
1.4.3 Eliminationsvorgänge	25
1.5 Gadoxetat – Eigenschaften und Eigenheiten eines leberspezifischen Kontrastmittels	28
2 METHODIK	30
2.1 Studiendesign	30
2.2 Patientenkollektive	32
2.3 Untersuchungsmethode	36
2.3.1 Generierung der Bilddaten.....	36
2.3.2 Auswertung der Bilddaten.....	37
2.4 Statistische Analysen	39
3 ERGEBNISSE	40
3.1 Vergleich der Patientengruppen hinsichtlich der SI-Ratio	40
3.2 Korrelation der SI-Ratio zur erhaltenen Gadoxetat-Dosis	43
3.3 Korrelation der SI-Ratio zum Lebensalter	45
3.4 Beispiele qualitativer Bildeindrücke.....	46
3.5 Vergleich der Patientengruppen hinsichtlich der Rahmenparameter Laborwerte, Alter und Geschlecht	48
3.6 Vergleich der genutzten Bilderstellungssysteme.....	51

4 DISKUSSION	53
4.1 Ergebnisinterpretation	53
4.2 Kontextualisierung und Bewertung der Ergebnisse.....	57
4.3 Limitationen der vorliegenden Studie	61
4.3.1 Gruppenheterogenität.....	61
4.3.2 Intrinsische und extrinsische Einflüsse auf die Signalintensität	62
4.3.3 Individuelle Kontrastmittel-Historie.....	64
4.3.4 Technische Bedingtheiten.....	65
4.3.5 Methodische Bedingtheiten.....	65
4.4 Gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel in der klinischen Praxis – ein Ausblick	69
5 ZUSAMMENFASSUNG	72
6 BIBLIOGRAPHIE	75
7 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN	91
Eidesstattliche Erklärung	92
Danksagung	94
Curriculum Vitae	95
Publikationen	96

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Kahn J, Posch H, Steffen IG, Geisel D, Bauknecht C, Liebig T, Denecke T.

Is There Long-term Signal Intensity Increase in the Central Nervous System on T1-weighted Images after MR Imaging with the Hepatospecific Contrast Agent Gadoxetic Acid? A Cross-sectional Study in 91 Patients.

Radiology. 2017 Mar; 282(3): 708–716. (Online-Vorabpublikation 11. Januar 2017.) [1]

Abstract

Ziel dieser explorativen prospektiven Querschnittstudie war die MRT-gestützte Evaluierung einer möglichen langfristigen Alteration der Signalintensität (SI) in definierten Hirnregionen als Folge der wiederholten Applikation des linear ionischen gadoliniumhaltigen Kontrastmittels Dinatriumgadoksetat (*Primovist*[®]), das in der leberspezifischen MRT-Diagnostik Anwendung findet.

Zu diesem Zweck erhielten ausgewählte Probanden einer Studiengruppe (A, n = 91) sowie einer Kontrollgruppe (B, n = 52) eine cMRT-Untersuchung in nativer T1w-SE-Sequenz (1,5 T). Die Patienten der Studiengruppe hatten Gadoksetat jeweils zwischen 1- bis 37-mal erhalten, wobei die Applikation anderer linearer oder mehr als 2 Dosen makrozyklischer MRT-Kontrastmedien in der Vergangenheit als Ausschlusskriterien galten. (Die Studienkohorte A wurde, entsprechend der Anzahl bereits erfolgter Gadoksetat-Anwendungen, in 3 annähernd gleich viele Individuen umfassende Untergruppen gegliedert: A1 < 5, A2 5 bis 10, A3 > 10.) Die Kontrollgruppe B beschränkte sich ausschließlich auf Personen ohne jeglichen vorherigen MRT-Kontrastmittel-Kontakt.

Die gewonnenen Bilddaten wurden in der Folge einer quantitativen Analyse unterzogen. Untersucht wurden die Indexregionen Nucleus dentatus (DN) und Globus pallidus (GP) in Relation zu den neutralen Referenzregionen Kleinhirnstiel (MCP), Pons (P) und Thalamus (Th). Die Erhebung der aus den Signalintensitäten dieser Areale gebildeten Quotienten (SI-Ratios) diente als Vergleichsgrundlage zwischen den Patientengruppen.

Die Ergebnisse der ermittelten SI-Quotienten aus DN/MCP und DN/P zeigten signifikante Abweichungen zwischen den Probanden der Kontrollgruppe (B) und denjenigen Teilnehmern der Studiengruppe, die bereits zwischen 11 und 37 Standarddosen Gadoksetat erhalten hatten (A3). Patienten mit weniger als 5 (A1) bzw. weniger als 11 (A2) Kontrastmittel-Gaben wiesen hingegen keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zu Testpersonen der Kontrollgruppe auf. Die Quotienten aus GP/Th waren bei der Gesamtheit der Studienpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls relevant erhöht; es ergab sich jedoch keine signifikante Assoziation dieses Parameters zur applizierten Gesamtdosis. Stattdessen ließ sich eine

Altersabhängigkeit der Signalintensität des GP detektieren, die damit einen relevanten Confounder darstellte.

Die erhobenen Daten lassen eine signifikante positive Korrelation zwischen der Anzahl erfolgter Gadoxetat-Applikationen und SI-Erhöhungen des Nucleus dentatus in der nativen T1w-MRT-Sequenz erkennen; dies kann, nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung, möglicherweise mit einer längerfristigen zerebralen Gadolinium-Retention infolge der Kontrastmittel-Gabe in Zusammenhang gebracht werden. Im Vergleich zu anderen marktüblichen linearen Präparaten fällt der Effekt der T1-Verkürzung jedoch deutlich subtiler aus und wird erst nach höherer kumulativer Dosis statistisch relevant.

Abstract (English)

The aim of this exploratory cross-sectional study with prospective design was the MRI-based evaluation of potential long-term alterations of signal intensity (SI) in predefined brain areas after repeated administration of the linear ionic gadolinium-based contrast agent (GBCA) gadoxetic acid, used in liver-specific MRI.

Participants belonging to a study group (A, n = 91) and a control group (B, n = 52) underwent unenhanced MRI examinations of the brain using a T1-weighted Spin-Echo pulse sequence at 1.5 T. Patients in the study group had previously received from 1 to 37 doses of gadoxetic acid; exclusion criteria included past exposure to other linear MRI contrast agents or more than 2 doses of macrocyclic MRI contrast agents. (Study group A was divided into 3 subgroups according to the number of previous gadoxetic-acid enhanced examinations, each with a nearly equal number of subjects: A1 < 5, A2 5 to 10, A3 > 10.) Control group B was limited to patients who had never been given GBCA of any sort.

Quantitative analysis of the image data was performed. We examined the index regions dentate nucleus (DN) and globus pallidus (GP) in relation to the neutral reference regions of the middle cerebellar peduncle (MCP), the pons (P), and the thalamus (Th). The signal intensity (SI) of each of these areas was measured, and the resulting ratios (SI ratios) served as a basis for comparison between the patient groups.

SI ratios for DN/MCP and DN/P were significantly different between control subjects (B) and those patients in the study group who had previously received anywhere from 11 to 37 gadoxetic acid administrations (A3). Groups of patients with fewer than 5 (A1) or fewer than 11 (A2) gadoxetic acid administrations showed no such statistically relevant differences. GP/Th ratios differed significantly between the study group in its entirety (A) and the control group (B), whereas no significant dose dependency on gadoxetic acid was found. Instead, for the GP signal intensity we detected a significant dependency on age that might have acted as a confounding factor.

Results show a significant positive correlation between the number of gadoxetic acid administrations and the increase of SI in the cerebellar region of the DN in unenhanced T1-weighted MRI images. Current research indicates that this correlation might be due to long-term gadolinium retention following the repeated application of this linear ionic

contrast agent. In comparison to other commercially available linear GBCAs, however, the effect of T1 shortening is considerably subtler and becomes statistically relevant only after high cumulative doses.

Abkürzungsverzeichnis

Alphabetische Reihung

1,5 T	1,5 Tesla
3 T	3 Tesla
3D-MPRAGE	3D-Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AST	Aspartat-Amino-Transferase
BfArM	Deutsches Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca ²⁺	Kalzium-Ionen
cMRT	kraniale MRT
CSF	cerebrospinal fluid (Liquorflüssigkeit)
Cu ²⁺	Kupfer-Ionen
DN	dentate nucleus (Nucleus dentatus)
ECF/ECS	extracellular fluid/extracellular space (Extrazellulärflüssigkeit/-raum)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
et al.	et alii/aliae (und andere)
etc.	et cetera (und so weiter)
FDA	(United States) Food and Drug Administration
Fe ³⁺	Eisen-Ionen
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FLASH	Fast Low-Angle Shot
FSE/TSE	Fast Spin-Echo/Turbo Spin-Echo
GBCA	gadolinium-based contrast agent (gadoliniumhaltiges MRT-Kontrastmittel)
Gd	Gadolinium
Gd ³⁺	Gadolinium-Ionen
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylentriamine pentaacetic acid (Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Pentaessigsäure)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hz/Pixel	Hertz pro Pixel
i. v.	intra venam (intravenös)

K ⁺	Kalium-Ionen
Kap.	Kapitel
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
m.	männlich
max.	maximal
MCP	middle cerebellar peduncle (Kleinhirnstiel)
Mg ²⁺	Magnesium-Ionen
MRT	Magnetresonanztomographie
mT/m	Millitesla pro Meter
n	Fallzahl
Na ⁺	Natrium-Ionen
NFD	Nephrogene fibrosierende Dermopathie
NIH	National Institutes of Health
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
P	Pons (Brücke)
Pat.	Patient
p. i.	post injectionem (nach erfolgter Injektion)
PRAC	Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee
RBW	resolution band width (Bandbreite)
ROI	region of interest (Bildflächen-Kennzeichnung)
SE	Spin Echo
SI	Signalintensität
sog.	sogenannt
SR	slew rate (Gradientenanstiegsrate)
T1w/T2w	T1/T2-gewichtete MRT-Sequenz
Tab.	Tabelle
TE	echo time (Echozeit)
Th	Thalamus
T/m/sec	Tesla pro Meter pro Sekunde
TR	repetition time (Repetitionszeit)
V. a.	Verdacht auf
vgl.	vergleiche
w.	weiblich
z. B.	zum Beispiel
Zn ²⁺	Zink-Ionen
ZNS	Zentralnervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel in der klinischen Praxis – ein Rückblick

Seit rund drei Jahrzehnten unterstützen gadoliniumhaltige Kontrastmittel (auf Englisch *gadolinium-based contrast agents*, GBCA) in großem Umfang die magnetresonanztomographische Bildgebung. [2] Das Metall Gadolinium (Gd) aus der Gruppe der Lanthanoide zählt zu den Seltenen Erden. Sieben unpaare Elektronen verleihen seinen trivalenten Ionen (Gd^{3+}) paramagnetische Eigenschaften, die es befähigen, durch die lokale Relaxation umgebender Wasserstoff-Moleküle die Intensität des MRT-Signals in all jenen biologischen Kompartimenten zu verstärken, die Kontrastmittel aufnehmen. Nach intravenöser Injektion können auf diese Weise durch buchstäbliche „Kontrasterhöhung“ die Bildqualität von MRT-Aufnahmen verfeinert und definierte Areale des Körpers oder krankhafte Veränderungen besser sichtbar und differenzierbar gemacht werden. [3]¹ Die damit verbundenen Vorteile für diagnostische Sensitivität und Spezifität trugen entscheidend dazu bei, den einzigartigen Stellenwert der Magnetresonanztomographie in der bildgebenden Diagnostik zu begründen und zu festigen. Heute kommen weltweit bei schätzungsweise 30 bis 45 % aller MRT-Untersuchungen Kontrastmedien zum Einsatz. [4] Der Nutzungsanteil variiert je nach untersuchter Körperregion [5]² und Komplexität der medizinischen Fragestellung. In spezialisierten Zentren, wie Universitätskliniken, liegt er darum tendenziell weit höher.

Seit Anbeginn der Entwicklung dieser Pharmaka wusste man um die Toxizität freier Gadolinium-Ionen im Körper, hervorgerufen unter anderem durch ihre Konkurrenz zu Kalzium-Ionen (Ca^{2+}). Gadolinium-Atome haben einen dem Kalzium ähnlichen Radius

¹ In der T1-gewichteten MRT-Sequenz erscheinen jene auf diese Art kontrastverstärkten Strukturen hyperintens, also signalintensiviert und damit heller in Bezug auf das umgebende Gewebe (man spricht von einer „Verkürzung der T1-Relaxationszeit“ bzw. von „T1-Verkürzungen“); der Effekt hält in der Regel ungefähr eine halbe Stunde lang an.

² MRT-Bildgebung des Zentralnervensystems erfolgt in rund der Hälfte der Fälle kontrastmittelgestützt, die Herz- und Leberdarstellung zu etwa 70 %. Die Indikation zur Mamma-MRT bedingt ihrerseits in über 90 % der Fälle die Verabreichung von Kontrastmittel.

[6] und laufen dadurch Gefahr, mit zahlreichen kalziumabhängigen Kanal-Öffnungsmechanismen oder enzymatischen Prozessen zu interferieren [7] [8]. Pathophysiologisch führt dies beispielsweise über die Inhibierung von Aktionspotenzialen zur Störung der Funktion von glatter und gestreifter Muskulatur sowie der neuronalen Reizleitung [9]; auch die Blutgerinnung kann beeinflusst werden [6]. Die potenzielle Erhöhung der Level reaktiver Sauerstoffspezies und damit oxidativen Stresses, die Induktion verstärkter Chemokin-Freisetzung sowie die Triggerung von Apoptose [9] werden ebenso Gadolinium-Ionen zugeschrieben wie die Unterdrückung des retikulo-endothelialen Systems oder die proliferative Anregung dermalen Fibroblasten [6]. Doch nach spezieller Verarbeitung und eingebunden in organische Hüllmoleküle, sogenannte Chelatoren, galten sie als biologisch inert und ihre Anwendung als Kontrastmedium in der MRT-Bildgebung als unbedenklich.

Jedes am Markt befindliche MRT-Kontrastmittel-Präparat zeichnet sich durch sein eigenes spezifisches Chelatmolekül aus, also durch die Nutzung unterschiedlich zusammengesetzter Liganden des Gadolinium-Ions. Je nach dessen chemischer Struktur erfolgt gemeinhin die Unterscheidung in lineare (nonzyklische oder offenkettige) respektive makrozyklische Kontrastmittel. Beide Gruppen können gemäß ihrer elektrischen Ladung in ionische oder nichtionische (neutrale) Substanzen differenziert werden. Während sich lineare Kontrastmittel dem Gadolinium-Ion „offen“ anlagern, umschließen Makrozyklika das Metall gleichsam in Gestalt einer Ringstruktur und betten es im Molekülinneren ein. Makrozyklische Molekülstrukturen gelten dadurch als die chemisch stabileren Komplexe, die das potenzielle Risiko einer ungewollten Freisetzung von Gadolinium-Ionen weiter minimieren sollen. In vitro weisen dementsprechend linear nichtionische Kontrastmedien den höchsten Grad an Dissoziation ihrer Chelatkomplexe auf, weshalb sie chemisch gesehen am unbeständigsten sind und klinisch als am risikoreichsten eingestuft werden. Linear ionische Kontrastmittel besitzen demgegenüber bereits höhere Stabilität und liegen hinsichtlich ihrer Dissoziationsraten im Mittelfeld. Die geringsten Dissoziationsraten werden makrozyklischen Kontrastmitteln zugeschrieben. [5]³

³ Weltweit etablierten sich seit den 1980er Jahren 9 verschiedene GBCA in der klinischen Anwendung: Im amerikanischen Raum sind die linear nichtionischen Präparate Gadodiamid (*Omniscan*[®]) und Gadoversetamid (*OptiMARK*[®]), die linear ionischen Gadopentetat-Dimeglumin (*Magnevist*[®]), Gadobenat-Dimeglumin (*MultiHance*[®]), Dinatriumgadoxetat (*Primovist/Eovist*[®]) und Gadofosveset-Trinatrium (*Ablavar/Vasovist*[®]) sowie die makrozyklischen Kontrastmittel

Die Verstoffwechslung der in der Regel intravenös verabreichten Präparate erfolgt vorrangig renal (bei einigen wenigen Kontrastmittel-Typen, unter anderem bei Gadoxetat, zu kleineren oder größeren Anteilen auch hepato-biliär). Binnen weniger Stunden sollten sie aus dem Blut eliminiert, innerhalb weniger Tage unverändert exkretiert worden sein und über die Ausscheidungsprodukte praktisch vollständig zurückgewonnen werden können. [6] [3] [10]

Die Verträglichkeit gadoliniumhaltiger MRT-Kontrastmittel galt seit ihrer Markteinführung als ausgesprochen gut und ihr Sicherheitsprofil als exzellent – akute Nebenwirkungen sind sehr selten und im Anlassfall fast ausschließlich milder, passagerer Natur. [4] [11]⁴ Als 2006 jedoch erstmals der kausale Zusammenhang zwischen der Verabreichung gadoliniumhaltiger Kontrastmedien und einem wenige Jahre zuvor entdeckten [12], schweren fibrosierenden Krankheitsbild bei niereninsuffizienten Personen hergestellt wurde [13], erzwang dies ein Umdenken in der Einschätzung dieser Pharmaka und ihrem Gebrauch. Die zunächst als Nephrogene fibrosierende Dermopathie (NFD) bezeichnete und später, nach Kenntnis ihrer generalisierten Krankheitseffekte, neu denominierte Nephrogene systemische Fibrose (NSF) beschreibt eine systemisch-sklerodermiforme Bindegewebserkrankung der Haut, der Muskulatur und der inneren

Gadoterat-Meglumin (*Dotarem*®), Gadoteridol (*ProHance*®) und Gadobutrol (*Gadovist/Gadavist*®) autorisiert. In Europa besaßen alle genannten Pharmazeutika ebenfalls die Marktzulassung; diejenige für Gadofosveset-Trinatrium wurde 2011 zurückgezogen, sodass derzeit (noch) 8 Kontrastmedien für die Nutzung in der MRT-Bildgebung verfügbar sind.

Die obige an der chemischen Stabilität orientierte Reihung der gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittel deckt sich wohlgemerkt nicht mit der Chronologie ihrer Entwicklung und Markteinführung; so zählen zu den ältesten Präparaten Gadopentetat-Dimeglumin (linear ionisch) und Gadoterat-Meglumin (makrozyklisch).

⁴ Die akuten Kontrastmittel-Reaktionen nach GBCA-Gabe werden, in Anlehnung an die im Kontext der Anwendung iodhaltiger Medien etablierten Kategorien, in allergische/hypersensitive (z. B. Urtikaria, Pruritus, Niesreiz, Konjunktivitis, Rhinorrhoe, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock) und nicht allergische/physiologische Reaktionen (z. B. Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Geschmacksveränderungen, vasovagale Reaktionen, Hypertension, kardiale Arrhythmien) eingeteilt.

Alle MRT-Kontrastmittel-Präparate haben ein insgesamt niedriges Risiko unerwünschter Sofortreaktionen. Die Gesamtrate berichteter Ereignisse bewegte sich nach aktuellen Angaben bei unter 0,06 bis 0,3 % bezogen auf die Zahl aller Kontrastmittelgestützt durchgeführten MRT-Untersuchungen (im Mittel bei 0,1 %); hiervon waren lediglich 4 % als schwere Reaktionen einzustufen (dies entspricht 0,005 % aller Untersuchungen).

Organe. Sie kann im Zeitraum von Tagen bis Monaten nach Absolvierung kontrastmittelgestützter MRT-Bildgebung auftreten und nimmt einen chronischen, mitunter sogar tödlichen Verlauf. Bekannt wurden in den Jahren ab 2006 einige hundert Fälle weltweit, fast alle Erkrankten litten gleichzeitig unter terminaler Niereninsuffizienz.

Noch 2006 erfolgte eine Warnung durch die *United States Food and Drug Association* (FDA), 2007 lancierte das *American College of Radiology* (ACR) neue, modifizierte Leitlinien für den Einsatz von GBCA an niereninsuffizienten Patienten. [14] In den Folgejahren etablierte sich eine deutlich restriktivere Indikationsstellung des Kontrastmittel-Einsatzes: Sie impliziert die Abklärung einer möglichen höhergradigen Nierenfunktionseinschränkung im Vorfeld einer MRT-Untersuchung und gegebenenfalls den Verzicht auf GBCA-Gabe oder das Ausweichen auf Präparate mit niedrigerem Risiko. [15]⁵ So gelang es offenbar auf präventivem Wege, diese Gefahr erfolgreich einzudämmen, denn seit 2009 wurden kaum noch Neuerkrankungen vermeldet. [16] [17] Bis heute ist die Krankheit nicht kausal therapierbar und heilt nur in Einzelfällen aus. [14]

⁵ 2010 verabschiedete das *Deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (BfArM) einen Maßnahmenkatalog zur Aufklärung über und künftigen Vermeidung von NSF. Darin werden die zu jener Zeit am Markt befindlichen Kontrastmittel in 3 abgestufte Kategorien eingeteilt: Als Präparate mit dem höchsten Risiko der Auslösung von NSF bei niereninsuffizienten Patienten werden die nichtionischen linearen Chelate Gadodiamid (*Omniscan*[®]) und Gadoversetamid (*OptiMARK*[®]) sowie das ionisch lineare Gadopentetat (*Magnevist*[®]) gewertet. Zu den Substanzen mit mittlerem Risiko zählen die ionisch linearen Kontrastmittel Gadofosveset (*Ablavar*[®]), Gadoxetat (*Primovist*[®]) und Gadobenat (*MultiHance*[®]). Ein niedriges Risiko wird den makrozyklischen Chelaten Gadoterat (*Dotarem*[®]), Gadoteridol (*ProHance*[®]) und Gadobutrol (*Gadovist*[®]) bescheinigt, wenngleich auch für letzteres die Auslösung einzelner Krankheitsfälle überliefert ist.

1.2 Eine neue Sicht auf ein altes Problem: Gadolinium-Retention nach Kontrastmittel-Gabe

Das Wissen um mögliche Anreicherungen des im Rahmen des MRT-Kontrastmittel-Einsatzes applizierten Gadoliniums im menschlichen Körpergewebe sowie der Verdacht einer parallel dazu verlaufenden Dechelatierung in vivo sind keineswegs neu. (Vgl. hierzu auch [18].) Die Problematik war spätestens seit den Studien Gibbys und Whites [19] [20], die 2004 Gadolinium in Femurkopf-Resektaten aus Hüftprothetischen Operationen nachwies, bekannt. Gleichwohl wurde ihren Einsichten in der breiten klinischen Praxis kaum Beachtung zuteil. Ebenso wenig der im Zuge der Erforschung der Grundlagen der NSF erlangte Erkenntnis, dass Gadolinium-Rückstände in zahlreichen Organen der betroffenen Patienten zu finden waren [21]. Allererste Anzeichen für eine protrahierte Gadolinium-Ausscheidung aus neuronalem Gewebe lieferte bereits ein Fallbericht aus dem Jahre 1989: Tien detektierte erhöhte Gadolinium-Level in histiozytären Läsionen eines Patienten, der 8 Tage zuvor MRT-Kontrastmittel erhalten hatte. [22] Auch der 2010 erbrachte Nachweis von Gadolinium-Retention im Gewebe resezierter Hirntumoren [23], der damit den ersten Beleg für eine längerfristige Retention im Zentralnervensystem darstellte, tangierte kaum das fachspezifische, noch weniger das öffentliche Bewusstsein.

Das änderte sich jedoch dramatisch, als im Jahr 2014 eine japanische Arbeitsgruppe den Blick nicht allein der medizinischen Fach-, sondern bald auch der Medienwelt neuerlich auf die problematischen Aspekte der Nutzung von MRT-Kontrastmitteln lenkte: Kanda et al. berichteten über bildmorphologisch sichtbare Veränderungen in einigen Hirnregionen bei Patienten, die in der Vergangenheit wiederholt kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchungen durchlaufen hatten. [24] Es handelte sich um Erhöhungen der Signalintensität in Regionen tiefer Hirnkerne, namentlich des Globus pallidus der Basalganglien sowie des zerebellären Nucleus dentatus, in der nativen T1-gewichteten MRT-Sequenz. Veränderungen der Signalintensität in diesen ZNS-Arealen, insbesondere Hyperintensitäten des Nucleus dentatus, hatte die neuroradiologische Forschung schon zuvor gesondert in spezifischen Personenkollektiven beobachtet, jedoch brachte man sie kausal zunächst irrtümlich mit Unterformen der Multiplen Sklerose [25] oder erfolgter Schädelbestrahlung [26] in Verbindung. Die untersuchten Patientengruppen zeichneten sich dadurch aus,

anlässlich ihrer Grunderkrankung notwendigerweise in größerem Umfang kontrastmittelgestützter MRT-Bildgebung unterzogen worden zu sein – dieser übergeordnete Zusammenhang wurde jedoch lange nicht hinreichend erkannt.

Kandas These, dass Gadolinium-Einlagerungen aus Kontrastmittel-Rückständen, demnach letztlich Residuen iatrogen gesetzter Maßnahmen, für die Verkürzung der T1-Relaxationszeit verantwortlich waren und sich dosisbezogen im Bild als hyperintense Areale demarkierten [24], war fortan prägend.

1.3 Intrazerebrale Langzeiteffekte von Kontrastmittel-Gabe im Spiegel der Forschung

In kaum einem anderen Gebiet der radiologischen Forschung der letzten Jahre wuchs das Korpus wissenschaftlicher Publikationen wohl ähnlich rasant wie in jenem zum neu entdeckten Thema der Gadolinium-Anreicherung im Hirngewebe. Die wegweisende Studie Kandas [24] differenzierte noch nicht zwischen einzelnen Kontrastmittel-Präparaten⁶, sie gab jedoch den Startschuss für weitere Arbeiten ab, die seither in rascher Abfolge und großer Zahl die handelsüblichen MRT-Kontrastmittel-Präparate auf mögliche zerebrale Langzeiteffekte hin untersuchten. Als Bewertungsmaßstab hat sich hierfür, in Anlehnung an Kanda, inzwischen die Evaluation möglicher SI-Veränderungen in den Indexregionen von Nucleus dentatus und Globus pallidus etabliert, die somit auch in der vorliegenden Arbeit aufgegriffen werden soll.

Am Menschen wurden die am stärksten ausgeprägten SI-Erhöhungen im nativen MRT-Bild für das linear nichtionische Präparat Gadodiamid (*Omniscan*[®]) erhoben [27] [28] [29] [30], gefolgt vom linear ionischen Gadopentetat-Dimeglumin (*Magnevist*[®]) [31] [32] [33] [34]. Divergierende Berichte liegen zum linear ionischen Kontrastmittel Gadobenat-Dimeglumin (*MultiHance*[®]) vor, das in einigen, jedoch nicht allen beschriebenen Studienkohorten zu signifikanten SI-Erhöhungen führte [30] [35]. (Vgl. hierzu Kap. 4.2.) Die Studienergebnisse zu den beiden makrozyklischen Kontrastmitteln Gadobutrol (*Gadovist*[®]) [36] [37] [33] [38] [39] [40] und Gadoterat-Meglumin (*Dotarem*[®]) [32] [37] [41] [42] sind ebenfalls nicht einheitlich, doch wird überwiegend von neutralen Langzeiteffekten auf die Signalintensität – selbst nach teilweise hoher kumulativer Dosis [43] – berichtet. Für das makrozyklische Kontrastmittel Gadoteridol (*ProHance*[®]) sind, nach bisher einheitlichem Befund, keine anhaltenden Auswirkungen auf die Signalintensität beschrieben [31].

Die vielfach propagierte antipodische Darstellungsweise, wonach zwar lineare Kontrastmittel langfristig relevante Retentionseffekte nach kumulativer Applikation zur Folge haben, makrozyklische Präparate dagegen zu keinen entsprechenden Auswirkungen führen, lässt sich anhand des bloß mittelbaren Parameters der SI-

⁶ Die Studienpatienten hatten sowohl Gadodiamid (*Omniscan*[®]) als auch Gadopentetat-Dimeglumin (*Magnevist*[®]) erhalten.

Erhöhung, wohl aus den auch in Kap. 4.3 noch eingehender diskutierten Gründen, nicht zweifelsfrei rechtfertigen.

Umso wichtiger erscheint neben der Wertung der reinen Bildmorphologie daher die histologische Testung. Fast zeitgleich wiesen ein Jahr nach Kandas Entdeckung sowohl dieser selbst [44] als auch McDonald [28] Gadolinium in neuronalem Gewebe Verstorbener nach, denen zu Lebzeiten lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel verabreicht worden waren (Kandas Patienten hatten dabei unterschiedliche Kontrastmittel-Präparate zugleich erhalten, jene von McDonald ausschließlich das linear nichtionische Gadodiamid (*Omniscan*[®])). Die höchsten Konzentrationen aller gemessenen Hirnregionen wurden in den besagten Arealen Nucleus dentatus und Globus pallidus verzeichnet. Einen wichtigen Einblick verschafften kurze Zeit darauf die Forschungen Muratas, der Autopsie-Proben von Patienten nach *exklusiver* Gabe verschiedener weiterer MRT-Kontrastmittel-Typen untersuchte [45] [46]: Die Messungen ergaben erhöhte Konzentrationen des Metalls sowohl nach Gabe klinisch üblicher Dosen der linear ionischen Präparate Gadobenat-Dimeglumin (*MultiHance*[®]) und Gadoxetat (*Primovist*[®]) als auch der makrozyklischen Substanzen Gadoteridol (*ProHance*[®]) und Gadobutrol (*Gadovist*[®]).⁷ Die Gadolinium-Retention betraf alle in diesen Studien geprüften Hirnareale, wobei an erster Stelle Nucleus dentatus und an zweiter Stelle Globus pallidus führend waren; noch um ein Vielfaches höher lagen die Werte allerdings im von Murata gleichzeitig getesteten Knochengewebe der Probanden. Ebenfalls im Knochengewebe hatte Darrach bereits 2009 erhöhte Gadolinium-Werte bei Patienten 8 Jahre nach erfolgter MRT-Kontrastmittel-Applikation ermittelt. [47]⁸

⁷ Muratas Studienkollektiv war klein, die an den betrachteten Fällen abgeleiteten Retentionswerte korrelierten jedoch, auch in Zusammenschau mit den Werten McDonalds', erstaunlich gut mit den gemeinhin bekannten Stabilitätseigenschaften der Kontrastmittel: Das linear nichtionische Gadodiamid (*Omniscan*[®]) hinterließ die höchsten Konzentrationen an Gadolinium im Gewebe, gefolgt von den linear ionischen Präparaten Gadoxetat (*Primovist*[®]) und Gadobenat-Dimeglumin (*MultiHance*[®]); die niedrigsten Level verursachte das makrozyklische Präparat Gadoteridol (*ProHance*[®]) – eine Ausnahme bildete das Makrozyklikum Gadobutrol (*Gadovist*[®]), dessen Retentionswerte jene der linear ionischen Kontrastmittel sogar überstiegen.

⁸ Interessanterweise konnte hierbei kein Konzentrationsunterschied zwischen den erprobten makrozyklischen (Gadodiamid, *Omniscan*[®]) und linearen Kontrastmitteln (Gadoteridol, *ProHance*[®]) festgestellt werden.

Ausgedehntere Tierstudien reproduzierten in der Folge die histologischen Gadolinium-Funde, derlei Modellexperimente gibt es jedoch nach wie vor nicht für alle Kontrastmittel-Präparate. Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die zerebralen Retentionswerte nach Gabe linearer Kontrastmittel – jedenfalls im Tierversuch – tendenziell höher ausfielen als nach Verabreichung makrozyklischer Produkte. Gleichzeitig zeigten sich bei allen Tierkollektiven nach Kontrastmittel-Erhalt, makrozyklische Präparate eingeschlossen, signifikant erhöhte Gadolinium-Werte im Vergleich zu den nicht GBCA-exponierten Kontrollgruppen. [48] [49] [50] [51] [52]

Diese Untersuchungen machen deutlich, dass handelsübliche MRT-Kontrastmittel, ungeachtet ihrer chemischen Struktur, mitunter bereits nach Einmalgabe zu langfristiger Gadolinium-Einlagerung im menschlichen Körpergewebe führen können. Angesichts des auch in der Fachwelt zumeist nicht ausreichend differenziert geführten Diskurses zur langfristigen Gadolinium-Retention nach MRT-Kontrastmittel-Gabe scheint es geboten zu betonen, dass bezüglich der Eigenschaften verschiedener Kontrastmittel-Typen keineswegs zwischen „anreichernd“ und „nicht anreichernd“ unterschieden werden kann und darf. Denn die morphologische Sichtbarkeit in Form einer SI-Alteration in der MRT-Aufnahme, auf die mit diesen Zuschreibungen allzu vereinfachend referenziert wird, bildet, so bleibt zu bedenken, nur eine selektive Komponente dieser Problematik ab!

1.4 Mechanismen der Gadolinium-Retention im Hirngewebe

1.4.1 (Patho-)Physiologisches Korrelat

Kandas Entdeckung warf sogleich die Frage nach dem (patho-)physiologischen Korrelat der bildmorphologisch detektierbaren SI-Erhöhungen auf. Dass es sich dabei tatsächlich um Kontrastmittel-Rückstände und nicht um gadoliniuminduzierte Zellveränderungen oder Gewebsalterationen [27] handelt, machten die histopathologischen Studien rasch deutlich, indem sie das erhöhte Vorkommen von Gadolinium in den aus dem MRT-Bild bekannten Indexregionen der tiefen Hirnkerne bestätigten. Sie lieferten jedoch lange Zeit keine Antwort auf die Frage der chemischen Zusammensetzung der Gadolinium-Rückstände. Insbesondere blieb ungewiss, ob das Metall noch intakt in seinem Chelatkomplex vorlag oder aber in dechelatierter Form, das heißt herausgelöst aus seiner schützenden Hüllstruktur, wie es bereits früher in peripherem Körpergewebe beobachtet worden war. [53]⁹

Noch immer nicht abschließend geklärt ist der Grund, weswegen die vergleichsweise geringen Mengen retinierten Gadoliniums in bestimmten Hirnarealen das Potenzial haben, magnetresonanztomographisch sichtbar gemacht zu werden, während parallel dazu die wesentlich höheren Gadolinium-Rückstände in Knochen und Hautgewebe [52]¹⁰ visuell nicht in Erscheinung treten. Auch im Gehirn selbst sind nur vereinzelte, spezifische Areale darstellbar, obwohl das Metall in allen weiteren feingeweblich getesteten ZNS-Regionen ebenfalls in erhöhten Mengen nachgewiesen werden konnte. [54] [52] Und auch in den Indexregionen der tiefen Hirnkerne sind die höchsten gemessenen Gadolinium-Konzentrationen im Grunde viel zu gering, um für sich genommen eine im MRT-Bild detektierbare SI-Alteration hervorrufen zu können.

⁹ Fretellier et al. demonstrierten erstmals 2011 im Tierexperiment (damals noch im wissenschaftlichen Kontext der Erforschung von Pathomechanismen der Nephrogenen systemischen Fibrose), dass sich die Lösung von Gadolinium aus der Ligandenhülle auch in vivo tatsächlich vollzieht. Mithilfe der Relaxometrie konnten sie dissoziiertes Gadolinium in Haut- und Knochengewebe nachweisen.

¹⁰ Lohrke et al. etwa berichteten nach hochdosierter Kontrastmittel-Gabe von rund 100-mal höheren Gadolinium-Konzentrationen in der Haut von Ratten im Vergleich zu deren Hirngewebe.

Einen Schlüssel zur Klärung dieser Fragestellung dürfte die Auseinandersetzung mit dem chemischen Formenreichtum liefern, den Gadolinium im menschlichen (oder tierischen) Körper anzunehmen vermag: Je nach umgebender Struktur kann die Relaxivität des Metalls beeinflusst und seine Fähigkeit zur Signalgebung erhöht oder vermindert sein. Unter physiologischen Bedingungen existiert Gadolinium in freier Form praktisch nicht, da es – sollte es zur Dissoziation vom Chelatmolekül kommen – durch die Anwesenheit zahlreicher potenzieller Bindungspartner in Blut und anderen Körperflüssigkeiten dazu neigt, umgehend neue chemische Verbindungen einzugehen. [52] Eine hohe Affinität der Gadolinium-Ionen besteht beispielsweise zu Phosphat, Citrat, Carbonat und diversen Serumproteinen wie Albumin. [7] [10] Die entstehenden Komplexe können löslicher oder, nach Präzipitation, auch unlöslicher Natur sein.

Im intakten Chelatkomplex aus dem Kontrastmittel bewirkt das in sein Hüllmolekül gebettete Gadolinium eine mittelgradige Signalintensität im MRT-Bild. Die sogenannte Relaxivität der Gadolinium-Ionen, also ihre Fähigkeit zur Verkürzung der T1-Relaxationszeit und damit zur Intensivierung des Bildsignals, variiert jedoch mit den Struktureigenschaften möglicher anderer Bindungspartner: Mit steigendem Molekulargewicht der Bindungsproteine erhöht sich durch die resultierende Erniedrigung der Resonanzfrequenz die erzielte Signalintensität. Es ist der Verband mit großen löslichen Makromolekülstrukturen, in dem schließlich ausreichend kräftige T1-Verkürzungen erreicht werden, um solch geringe Gadolinium-Konzentrationen, wie sie im Körpergewebe nach Kontrastmittel-Applikation zu finden sind, überhaupt sichtbar zu machen. [55] Als Bindungspartner des Gadoliniums werden auf Seite der Makromoleküle vor allem kalziumbindende Proteine wie das genannte Albumin in der Fachliteratur diskutiert, eine untergeordnete Rolle könnten ferner Glykosaminoglykane oder Transferrin spielen. [52] Demgegenüber mindert die Assoziation mit anorganischen Substanzen, etwa Phosphat oder Carbonat, welche bei physiologischen pH-Werten im Verband mit Gadolinium Präzipitate bilden, die Relaxivität deutlich: Als Salz ausgefälltes Gadolinium ohne Wasser-Kontakt führt zu keiner Signalerhöhung. [55]¹¹ Zu diesen unlöslichen Bindungsformen zählen Salze aus Gadolinium-Phosphat oder Gadolinium-Bikarbonat. Ersteres dürfte im Hautgewebe den größten Anteil stellen [56], für das Hirngewebe liegen noch keine gesicherten Daten vor.

¹¹ Unter gewissen Bedingungen könnten, wie Frenzel mutmaßt, möglicherweise auch *ungelöste* Gadolinium-Komplexe dennoch einen T1-verkürzenden Effekt bewirken – dann nämlich, wenn Umgebungskontakt zu Wasser besteht.

Das regional unterschiedlich ausgeprägte Angebot an Bindungsmolekülen könnte, so darf gefolgert werden, zahlreiche verschiedene chemische Varianten an Gadolinium-Komplexen bedingen, die für das variable Bild des retinierten Metalls in der MRT-Darstellung verantwortlich zeichnen.

Eine rezente, tiefergehende chemische Analyse von Frenzel et al. hatte zum Ziel, der chemischen Charakterisierung des nach Kontrastmittel-Gabe im Körper verbliebenen Gadoliniums nachzugehen: Sie schien das Vorkommen mehrerer differenter molekularer Gadolinium-Strukturen in vivo zu bestätigen und wies zudem auf einen möglichen Zusammenhang mit der Verwendung verschiedener Kontrastmittel-Klassen hin. [55]¹² Während retiniertes Gadolinium aus linearen Kontrastmitteln etwa zu gleichen Teilen in gelöster wie ungelöster Form präsent war, führten makrozyklische Kontrastmittel vor allem zum Vorkommen gelösten Gadoliniums. Die Fraktion löslichen Gadoliniums wiederum war bei linearen Medien sowohl von niedrigem als auch höherem Molekulargewicht, bei makrozyklischen existierte ausschließlich die mikromolekulare Form. Die Studienergebnisse legten den Schluss nahe, dass niedermolekulare Gadolinium-Formen entweder als noch intaktes Chelatmolekül zu werten sind oder aus der Heftung dissoziierten Gadoliniums an niedermolekulare Bindemoleküle erklärt werden können (beides scheint nach Gabe sowohl linearer als auch makrozyklischer Kontrastmittel aufzutreten). Hochmolekulare Gadolinium-Formen dürften aus der Bindung freien Gadoliniums an große Makromoleküle entstehen (dies wiederum war lediglich infolge der Gabe linearer Kontrastmedien zu beobachten).

Wie oben geschildert, besitzen vor allem die mit Makromolekülen assoziierten Gadolinium-Anteile die Fähigkeit zur Relaxivitätserhöhung. Hierin kann eine Erklärung für die mittlerweile vielfach getätigte Beobachtung liegen, dass lineare Kontrastmittel nach repetitiver Gabe im T1-gewichteten MRT-Bild in der Regel zu merklichen SI-Erhöhungen führen, wohingegen makrozyklische Kontrastmittel darauf keinen (oder deutlich geringeren) langfristigen Einfluss haben.

¹² Zur Differenzierung wurde per Ultraschall homogenisiertes Hirngewebe von Ratten durch Zentrifugation in lösliche und unlösliche Anteile getrennt und auf Gadolinium-Rückstände hin untersucht. Das Molekulargewicht des in der löslichen Fraktion enthaltenen Gadoliniums wurde in der Folge mithilfe von Gel-Chromatographie weiter quantifiziert.

Das Eingehen neuer Bindungen setzt eine zuvor erfolgte Lösung von Gadolinium aus seinem Chelatkomplex voraus. Bei diesem Vorgang der Dekomplexation spielen endogene Metalle und durch sie induzierte Transmetallierungsprozesse eine entscheidende Rolle: Die fremden Metalle ziehen den Chelatliganden in eine neue Bindung an sich, sodass er im Gegenzug das Gadolinium-Ion freigibt. Je niedriger die chemische Stabilität eines Kontrastmittels, desto leichter kann dieser Ablauf vollzogen werden: Lineare Präparate sind demnach reaktiver als makrozyklische. [10]

Während die Affinität der Chelatmoleküle zu Ionen von Natrium (Na^+), Kalium (K^+), Magnesium (Mg^{2+}) oder Kalzium (Ca^{2+}) eher gering ist, fällt die Anziehung zu den endogenen Ionen von Eisen (Fe^{3+}), Zink (Zn^{2+}) oder Kupfer (Cu^{2+}) weit höher aus. [7]¹³ Zink weist von den genannten Metallionen die höchste Serumkonzentration auf, eine Wechselwirkung linearer MRT-Kontrastmittel mit dem Zink-Stoffwechsel ist lange bekannt. [57] [58]¹⁴ Swaminathan argumentiert, dass es sich bei Globus pallidus und Nucleus dentatus, also bei jenen Hirnarealen der grauen Substanz, die für langfristige Kontrastmittel-Effekte speziell sensibel sind, um besonders eisenreiche neuronale Gewebe mit hoher Ferroportin-Expression handelt. [59]

Wenngleich die konkreten Mechanismen der Gadolinium-Retention erst der abschließenden Klärung bedürfen, so könnten Prozesse der Transmetallierung dabei eine nicht unerhebliche Rolle spielen. In den Indexregionen dürften diese folglich gezielt getriggert werden und nicht nur zu erhöhter Gadolinium-Akkumulation, sondern auch zu vermehrtem Eingehen von Bindungszuständen führen, die letztlich Auswirkungen auf die Signalausprägung im magnetresonanztomographischen Bild haben.

¹³ Die Affinitätsstärke wird von Sherry in folgender Abstufung angegeben: Eisen (Fe^{3+}) > Kupfer (Cu^{2+}) > Zink (Zn^{2+}).

¹⁴ Mehrere Studien belegten seit den 1990er Jahren eine erhöhte Zink-Ausscheidung nach Verabreichung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel. Diese korrelierte in ihrem Ausmaß mit der chemischen Stabilität der angewandten Präparate: Die stärkste Wechselwirkung wurde demnach im Verband mit linear nichtionischer Kontrastmittel-Gabe verzeichnet, nach Einsatz linear ionischer fiel der Effekt milder aus; makrozyklische Kontrastmedien hatten auf die Zink-Exkretion dagegen keinen messbaren Einfluss.

1.4.2 Eintrittswege ins Gehirn

Unter dem Elektronenmikroskop betrachtet fand sich Gadolinium in belastetem Hirngewebe zwar vorrangig in geclusterten Foci der endothelialen Wand, jedoch zu einem geringeren, aber nicht unerheblichen Anteil auch im neuronalen Interstitium lokalisiert. Daraus schlossen bereits McDonald et al., dass es MRT-Kontrastmitteln nach intravenöser Applikation offenbar gelingt, selbst intakte Blut-Hirn-Schranken zu umgehen. [28]

Einen weiteren Schritt zum besseren Verständnis der grundlegenden Voraussetzungen und Mechanismen, welche die Aufnahme von Gadolinium ins Gehirn überhaupt erst möglich machen, könnten jüngste Erkenntnisse von Jost et al. liefern [50] [60]: Im Rattenmodell wurde aufgezeigt, dass alle MRT-Kontrastmittel – ungeachtet ihrer chemischen Struktur oder Ionizität – nach venöser Gabe ungehindert in sämtliche Bereiche des Liquorsystems penetrierten. (Die Gadolinium-Konzentration fiel im Liquor in den ersten Stunden nach GBCA-Gabe sogar höher aus als in den Vergleichsmessungen des Blutes. Erst nach 24 Stunden sanken die Liquorwerte unter jene des Serumspiegels, während im Gegenzug die Gadolinium-Konzentration im Hirngewebe anstieg.) Die Entdeckung als solche ist dabei keineswegs neu: Bereits 2000 visualisierten Mamourian et al. im Experiment an Hunden intravenös verabreichtes MRT-Kontrastmittel in der Liquorflüssigkeit mittels FLAIR-Sequenz. [61] Erst im Lichte der aktuellen Diskussion um zerebrale Gadolinium-Retention aber rückte diese Einsicht neuerlich ins Blickfeld und weist damit auf die Blut-Liquor-Schranke als möglichen Eintrittsweg von MRT-Kontrastmittel in das Gehirn hin. Die Blut-Liquor-Schranke, die vom *Epithel* der Plexus choroidei gebildet wird, darf nicht mit der Blut-Hirn-Schranke verwechselt werden, die dem mikrovaskulären *Endothel* der Hirnkapillaren entspricht. [62] Die Blut-Liquor-Schranke ist, wie Pardridge betont, wesentlich durchlässiger für alle kleineren wie auch größeren Moleküle und damit unselektiver für die Aufnahme von Arzneimitteln; sie ist folglich kein legitimer Indikator für einen möglichen Transport derselben Substanzen über die Blut-Hirn-Schranke. [63]

Unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke, so die Vermutung, gelangen die Kontrastmittel-Moleküle über die fenestrierten Kapillaren der Plexus choroidei gemeinsam mit dem dort sekretierten Liquor in die Ventrikel; sie verteilen sich von da aus mit dem Liquorfluss per Konvektion bis in die Subarachnoidalräume von Kortex und Rückenmark. Weiterhin unklar bleibt allerdings, auf welche Weise der nachgeschaltete

letzte Schritt, also die konkrete Aufnahme der Kontrastmittel vom Liquor aus ins Gewebe erfolgt, zumal schlichte Diffusion als alleinige Transportmethode hierfür nicht ausreichend effektiv erscheint. [60] [63]

Neben der „Makrozirkulation“ des Liquors in den Ventrikeln und Subarachnoidalräumen existiert ein paralleles System der „Mikrozirkulation“ von Liquorflüssigkeit entlang perivaskulärer Spalträume, welche die arteriellen und venösen Hirngefäße ausgehend von der Pia mater säumen (sog. Virchow-Robin-Räume); über dieses Wegsystem können im Liquor gelöste Stoffe bis tief in das Hirnparenchym gelangen. [63] Dieses in der jüngeren Vergangenheit als „glymphatisches System“ definierte perivaskuläre Netz steht, wie gezeigt werden konnte, in ständigem Austausch mit der interstitiellen Flüssigkeit des Hirngewebes [64] [65] und könnte, so mutmaßen nun Jost et al., auch für die Penetration gadoliniumhaltiger Kontrastmittel in das Hirnparenchym buchstäblich wegbereitend sein [60].

1.4.3 Eliminationsvorgänge

Die geschilderte Beobachtung, dass zunächst alle Kontrastmittel gleichermaßen ins Hirngewebe gelangen, deutet darauf hin, dass ihre unterschiedliche Komplexstabilität erst in der Folgezeit und auf lange Sicht einen Einfluss auf Gadolinium-Exkretion bzw. -Retention hat.

Smith et al. ermittelten im Tierversuch die Level residuellen Gadoliniums in unterschiedlichen Abständen zur Kontrastmittel-Gabe: Fanden sich ca. 0,00026 % an Gadolinium aus der verabreichten Gadodiamid-Dosis (*Omniscan*[®]) 1 Woche danach noch im Hirngewebe, so sank der Prozentsatz innerhalb von 20 Wochen auf 0,000001 %, also 1 Millionstel, ab. [66]

Große Teile des zunächst bereits ins Hirngewebe aufgenommenen Kontrastmittels werden demnach über längere Zeit hinweg noch ausgeschieden. In diesem Prozess dürfte die chemische Struktur der verabreichten Substanz einmal mehr eine tragende Rolle spielen: Während Kartamihardja et al. im Mäusehirn am 3. Tag nach Applikation sowohl Residuen von Gadopentetat-Dimeglumin (*Magnevist*[®]) als auch Gadoterat-Meglumin (*Dotarem*[®]) nachweisen konnten, erfolgte über den Beobachtungszeitraum von 45 Tagen hinweg die Elimination des Makrozyklkums im Vergleich zum linearen Kontrastmedium wesentlich effektiver. [51] Ältere, von Pietsch et al. getätigte

Beobachtungen zur Langzeitnachweisbarkeit von Gadolinium im Hautgewebe von Ratten weisen ebenfalls in diese Richtung: In den ersten auf die Kontrastmittel-Gabe folgenden Wochen waren für alle 3 Klassen (linear nichtionische, linear ionische und makrozyklische GBCA) starke Konzentrationsabfälle zu verzeichnen. Nach rund 60 Tagen schienen die Mengen aus linearen Kontrastmitteln verbliebenen Gadoliniums auf einer Plateauphase zu stagnieren, im Folgejahr sanken die weiterhin erhöhten Retentionslevel kaum noch. Makrozyklische Kontrastmittel dagegen bedingten bereits ab dem 24. Tag p. i. Gadolinium-Konzentrationen, die sich, zumindest nach der damals angewandten Messmethode, nicht mehr signifikant von jenen der Kontrollgruppe unterschieden. [67]

Laut Frenzel et al., die ihrerseits den Konzentrationsabfall im tierischen Hirngewebe innerhalb der ersten 24 Tage nach Kontrastmittel-Gabe verfolgten, entfiel der Großteil dabei auf den löslichen Anteil des Gadoliniums (und hier vor allem auf die Gadolinium-Formen von geringem Molekulargewicht), wohingegen die Level ungelösten Gadoliniums auf weitgehend unverändertem Niveau verharrten. [55] All dies steht im Einklang mit der oben dargelegten Annahme, dass makrozyklische Kontrastmittel in vivo größtenteils als gelöste Moleküle vorlägen und deshalb besser ausscheidbar seien; als Residuen linearer Kontrastmittel fänden sich demgegenüber auch Anteile ungelösten Gadoliniums, die sich länger im Gewebe hielten.

Noch geringer als der gegenwärtige Kenntnisstand zu den kurz- bis mittelfristigen Effekten der Kontrastmittel-Retention, ist das bisherige Wissen zu den Entwicklungen im längerfristigen Zeitraum. Unklar ist, wie lange die im MRT-Bild beschriebenen SI-Alterationen nach Kontrastmittel-Gabe anhalten.

Deuten die oben genannten Beobachtungen, mittelfristig betrachtet, auf eine protrahierte Ausscheidung der nach GBCA-Injektion zunächst noch im Körper befindlichen Gadolinium-Rückstände hin, so scheinen Radbruch et al. inzwischen Indizien für einen sich über längere Zeit hinweg vollziehenden Washout-Effekt gefunden zu haben: Die nach multipler Applikation linearer Kontrastmittel detektierten SI-Erhöhungen zeigten sich nach einem Wechsel zur Anwendung reiner Makrozyklika an denselben Patienten über die Jahre konstant oder deuteten sogar auf eine Regredienz hin. Als alternative Erklärungsmöglichkeit muss, geben die Autoren zu bedenken, eine längerfristig in situ vollzogene Umwandlung des residuellen Gadoliniums in eine im

nativen T1-Bild weniger sensitiv abbildbare Unterform, etwa unlösliche Präzipitate, in Betracht gezogen werden. [37]

1.5 Gadoxetat – Eigenschaften und Eigenheiten eines leberspezifischen Kontrastmittels

Anders als für die meisten der 8 auf dem europäischen Markt befindlichen MRT-Kontrastmittel (vgl. hierzu Kap. 1.3) lagen für Dinatriumgadoxetat (im Folgenden kurz Gadoxetat genannt; weitere Bezeichnungen [7]¹⁵ dieses Präparates lauten Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Pentaessigsäure mit dem Akronym Gd-EOB-DTPA, die Handelsnamen *Primovist*[®] bzw. im amerikanischen Raum *Eovist*[®]) zum Studienzeitpunkt weder für Mensch noch Tier Daten hinsichtlich eventueller bildmorphologischer Langzeiteffekte nach repetitiver Gabe vor. Auch histopathologische Studien blieben, bis auf die Erwähnung eines Fallbeispiels in der Autopsie-Studie von Murata (vgl. hierzu Kap. 1.3), die für Gadoxetat – ebenso wie für alle anderen untersuchten Kontrastmittel – bleibend erhöhte Gadolinium-Konzentrationen im Hirngewebe nachwies [45], bislang aus. Dieser Mangel steht im Widerspruch zur diagnostischen Bedeutsamkeit des Kontrastmittels und der Häufigkeit seines weltweiten Einsatzes.

Gadoxetat wurde erstmals 1991 synthetisiert und wissenschaftlich beschrieben [68], erste Anwendungen am Patienten im Rahmen klinischer Studien erfolgten 1995 [69]. Während die übrigen Kontrastmedien als „nicht spezifisch“ gelten und sich nach intravenöser Applikation in der extrazellulären Flüssigkeit, also im intravaskulären und gegebenenfalls im interstitiellen Raum, ausbreiten (von daher auch die übliche Bezeichnung „extrazelluläre Kontrastmittel“; *extracellular fluid/space agents*, *ECF/ECS*

¹⁵ In der Fachliteratur werden für die Beschreibung der einzelnen MRT-Kontrastmittel jeweils mehrere unterschiedliche Bezeichnungen synonym gebraucht, was die Übersicht in der einschlägigen Recherche und das vergleichende Textverständnis erschwert: Nach der ersten Synthetisierung mehrerer Komponenten zu einer neuen Substanz dienen deskriptive chemische Begriffe der spezifischen Benennung (in diesem Fall zu Deutsch *Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Pentaessigsäure* bzw. im Englischen *gadolinium-ethoxybenzyl-diethylentriamine pentaacetic acid*); in der Praxis werden hierfür allerdings meistens zwecks einfacherer Handhabung kurze Abbreviationen oder Akronyme verwendet (hier *Gd-EOB-DTPA*). Für den klinischen Gebrauch wird danach wiederum ein generischer Name geprägt, unter dem das Präparat die Zulassung erhält und in den Markt eingeführt wird (in diesem Fall zu Deutsch *Dinatriumgadoxetat*, kurz *Gadoxetat* oder auch *Gadoxetsäure*, bzw. im Englischen *gadoxetate disodium*). Die jeweiligen Herstellerfirmen versehen das Produkt ihrerseits mit einem einprägsameren, geschützten Handelsnamen (hier *Primovist* im europäischen bzw. *Eovist* im amerikanischen Raum).

agents), differiert die Pharmakodynamik von Gadoxetat in diesem Punkt entscheidend: Eine lipophile Seitenkette in Form einer Benzyl-Gruppe ermöglicht ihm die Aufnahme in Hepatozyten, wodurch es „intrazelluläre“ Wirkung entfaltet und sich zum spezifischen Einsatz in der Leberbildgebung eignet. [70] [10]¹⁶ Gadoxetat erlaubt damit in hoher und ansonsten mitunter unerreichter Sensitivität und Spezifität die Detektion und Differenzierung von Leberraumforderungen unterschiedlichster Genese (dazu zählen maligne Erkrankungen wie Hepatozelluläre und Cholangiozelluläre Karzinome, aber auch Lebermetastasen, ebenso wie benigne Läsionen beim Vorliegen von Adenomen oder der Fokal nodulären Hyperplasie). [71] [72] [73] [74] [75] [76]

Die Leberspezifität impliziert zugleich eine besondere Pharmakokinetik: Die Metabolisierung und Ausscheidung von Gadoxetat erfolgt, anders als bei den übrigen Kontrastmitteln, nicht allein oder nicht vorrangig renal, sondern zur Hälfte über das hepatobiliäre System. [70]

Angesichts der besonderen Eigenschaften von Gadoxetat, welche in Kap. 4.2 noch eingehender zur Sprache kommen, ist die Wirkung dieses Kontrastmittels im Hinblick auf langfristige Gadolinium-Effekte, wie sie für lineare und makrozyklische Kontrastmittel bereits vielfach analysiert wurden, besonders schwer abzuschätzen. Die vorliegende Studie setzte sich daher zum Ziel, die Präsenz oder aber die Absenz möglicher bildmorphologisch wirksam werdender Effekte im Hirngewebe in Folge repetitiver Gadoxetat-Gabe an einem exponierten Patientenkollektiv im Vergleich zu einer nicht exponierten Kontrollgruppe explorativ zu untersuchen.

¹⁶ Intakte Hepatozyten nehmen Gadoxetat aus dem Systemkreislauf binnen 15 bis 20 Minuten auf, nach den initialen dynamischen Kontrastmittel-Phasen lassen sie das Lebergewebe in einer verzögerten hepatobiliären Phase hyperintens erscheinen. In stoffwechselgestörten Zellen, wie sie beispielsweise in Tumorgewebe auftreten, kommt es zu vermindertem Kontrastmittel-Uptake, sodass sich diese Läsionen im MRT-Bild hypointens vom umgebenden Gewebe abheben.

2 METHODIK

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als unizentrische prospektive Querschnittsstudie konzipiert. Das Studiendesign zielte auf die vergleichende Untersuchung einer Studiengruppe (Patientenkollektiv mit vorangegangener Kontrastmittel-Exposition – im Folgenden *Gruppe A* genannt) und einer Kontrollgruppe (Patientenkollektiv ohne vorangegangene Kontrastmittel-Exposition – im Folgenden *Gruppe B* genannt) ab; als Bewertungsgrundlage dienten prospektiv angefertigte MRT-Aufnahmen des Gehirns.

Die Referenz auf eine Kontrollgruppe war notwendig, da ein retrospektiver, intraindividueller Vergleich von Gehirnaufnahmen innerhalb einer Studienkohorte (wie ihn die meisten bisherigen Studien mit bildmorphologischem Schwerpunkt, die andere Präparate evaluierten, zum Inhalt hatten) im Fall von Gadoxetat kaum möglich ist. Die Leberspezifität dieses Kontrastmittels bedingt naturgemäß seinen Einsatz in der Abdomen-Bildgebung, sodass die betroffenen Patienten im Regelfall keine vorangehende MRT-Diagnostik der Kopfregion durchlaufen hatten.

Nach Klärung der individuellen Eignung der Personen anhand der Sichtung elektronischer Patientenakten sowie im Rahmen eines persönlichen Gesprächs wurden die Probanden jeweils konsekutiv in die betreffende Kohorte eingeschlossen. Daraufhin wurde die Durchführung einer nativen MRT-Untersuchung des Kopfes an unserem Institut veranlasst.

Da die vorliegende Forschungsarbeit explorativen Charakter besitzt und keine Ausgangsdaten für die Definition einer Effektgröße zur Verfügung standen, musste von einer Power-Analyse zur Abschätzung der benötigten Stichprobengröße abgesehen werden.

Die prospektive Ausrichtung der Studie machte eine Prüfung und Bewilligung durch die zuständige Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin notwendig;

letztere wurde unter der Projektnummer EA4/051/16 erteilt. Alle eingeschlossenen Patienten sowohl der Studien- als auch der Kontrollgruppe willigten nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung in dokumentierter Form in die Studienteilnahme ein.

2.2 Patientenkollektive

Die Probandenrekrutierung für beide Kohorten erfolgte konsekutiv in einer Zeitspanne von 6 Monaten (von Februar bis August 2016) an der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum.

Zur Generierung der Studiengruppe erfolgte konsekutiv die Examinierung aller Patienten, die in diesem Halbjahreszeitraum aus unterschiedlichen Gründen zur Durchführung einer magnetresonanztomographischen Untersuchung der Leber an unserem Institut eingeplant waren. (Siehe Tab. 1.) Waren diese volljährig und einwilligungsfähig und ließen die Einträge in den Patientenakten erkennen, dass die Personen im Rahmen zurückliegender MRT-Diagnostik das leberspezifische Kontrastmittel Gadoxetat bereits mindestens einmal erhalten hatten, erfolgte im persönlichen Gespräch die umfassende Explorierung der persönlichen bilddiagnostischen Historie (hinsichtlich durchlaufener MRT-Untersuchungen und möglicher weiterer Kontrastmittel-Gaben) sowie wichtiger Grund- und Begleiterkrankungen. Parallel dazu ergänzte eine sorgfältige Sichtung der elektronischen Patientenakten auf Einträge zu intern und extern stattgehabter Bildgebung das individuelle Bild, des Weiteren die Prüfung relevanter Labordaten (ermittelt wurden die Blutwerte Serumkreatinin, Gesamtbilirubin, Asparat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT)).

Eingeschlossen wurden grundsätzlich nur diejenigen Patienten, deren Kontrastmittel-Historie vollständig und lückenlos eruierbar war. (Sofern MRT-Untersuchungen außer Haus erfolgt waren, wurden fehlende Informationen von den betreffenden externen Instituten eingeholt. War dies nicht möglich, führte das zur Exklusion der entsprechenden Personen.)

Als Ausschlusskriterien galten ferner: der Erhalt jeglicher anderer linearer oder mehr als 2 Dosen makrozyklischer MRT-Kontrastmittel in der Vergangenheit; ebenso die Applikation von Gadoxetat im Abstand von weniger als 60 Tagen zum Studienzeitpunkt; bekannte neurologische Erkrankungen; Metall-Speichererkrankungen (z. B. Hämochromatose, Morbus Wilson); die Therapie mit kortikosteroidhaltigen Präparaten zeitlich parallel zu den jeweils erfolgten Kontrastmittel-Gaben; hochgradige Leber- oder

Niereninsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin-Level > 2 mg/dl bzw. GFR < 30 ml/min); sowie all jene Kontraindikationen, welche die Durchführung einer MRT-Untersuchung generell nicht oder nur mit Einschränkung gestatten (z. B. inkorporiertes metallhaltiges/ferromagnetisches Fremdmaterial, Klaustrophobie, Schwangerschaft).

Insgesamt konnten 106 Patienten für die Studiengruppe gewonnen und untersucht werden. Jedoch führten technische Unzulänglichkeiten (mangelhafte Bildqualität durch Artefakte im Zielareal, nicht vollständig durchgeführte Untersuchung oder Untersuchungsabbruch, etc.) zum Ausschluss von 15 Personen, sodass in Gruppe A letztlich Bildmaterial von 91 Probanden ausgewertet werden konnte. (Siehe Tab. 1 und 3.) Das Studienkollektiv wurde daraufhin nach dem Kriterium der Anzahl bereits erhaltener Gadoxetat-Dosen in 3 annähernd gleich viele Individuen umfassende Untergruppen aufgeteilt: Patienten in Gruppe A1 (n = 32) hatten jeweils 1 bis 4 Dosen, Patienten in Gruppe A2 (n = 27) jeweils 5 bis 10, und Patienten in Gruppe A3 (n = 32) jeweils 11 oder mehr Applikationen Gadoxetat in gewichtsadaptierter Standarddosierung erhalten.

Die Kontrollgruppe wurde aus volljährigen und einwilligungsfähigen Patienten rekrutiert, die unser Institut zum Zweck des Ausschlusses von Neuropathologien aufsuchten und im Zuge dessen eine MRT-Untersuchung des Neurokraniums erhalten sollten. (Siehe Tab. 2.) Durch Konsultation der Patientenakte sowie das Führen persönlicher Interviews wurde sichergestellt, dass die Testpersonen niemals zuvor kontrastmittelunterstützte MRT-Bildgebung durchlaufen hatten. Die Ausschlusskriterien hinsichtlich Grunderkrankungen, Medikamentengabe und allgemeiner Stoffwechsellkapazität der Kontrollprobanden deckten sich mit jenen der Studiengruppe.

Insgesamt gaben 79 Patienten ihr Einverständnis zur Studienteilnahme; 27 Personen mussten aufgrund der Detektion relevanter Neuropathologien oder technischer Einschränkungen (Durchführung der Untersuchung an einem Gerät mit abweichender Feldstärke (3T), Fehlen von T1-gewichteten Aufnahmesequenzen, mangelhafte Bildqualität durch Artefakte, etc.) nachträglich exkludiert werden, sodass die Referenzgruppe schließlich 52 Probanden umfasste. (Siehe Tab. 2 und 3.)

MRT-INDIKATIONEN DER STUDIENGRUPPE			
	Studienkohorte Untergruppe A1	Studienkohorte Untergruppe A2	Studienkohorte Untergruppe A3
Gesamtpatientenanzahl	32	27	32
Anzahl betroffener Personen			
Hepatozelluläres Karzinom	16	13	19
Kolorektales Karzinom (Metastasen)	7	5	0
Neuroendokrine Tumoren (Metastasen)	5	8	8
Cholangiozelluläres Karzinom	1	1	4
Pankreaskarzinom	1	0	0
Zystische Lebererkrankungen	1	0	0

Tab. 1 Die Tabelle zeigt eine Auflistung der Indikationen, die innerhalb der Studiengruppen zur Durchführung der gadoxetatgestützten MRT-Bildgebung des Abdomens Anlass gaben.

MRT-INDIKATIONEN DER KONTROLLGRUPPE	
Kontrollgruppe B	
Gesamtpatientenanzahl	52
Anzahl betroffener Personen	
Kopfschmerz	13
Tumorstaging	10
V. a. Gefäßmalformation	5
Vertigo	3
V. a. Epilepsie (Fokussuche)	3
Studienzwecke	3
Parästhesien	2
V. a. Demenzielles Syndrom	2
V. a. Blutung	2
Sonstige Gründe	9

Tab. 2 Die Tabelle zeigt eine Auflistung der Indikationen, die innerhalb der Kontrollgruppe zur Durchführung einer kranialen MRT-Bildgebung Anlass gaben.

EIGENSCHAFTEN DER PATIENTENKOLLEKTIVE				
	Studienkohorte Untergruppe A1	Studienkohorte Untergruppe A2	Studienkohorte Untergruppe A3	Kontrollgruppe B
Gesamtpatientenanzahl	32	27	32	52
Geschlechterverhältnis	19m : 13w	16m : 11w	14m : 18w	28m : 24w
Lebensalter in Jahren*	68,0 (64,0–76,0)	67,0 (56,5–73,0)	72,5 (62,8–78,3)	56,5 (40,8–70,0)
Laborparameter*				
Kreatinin, mg/dl	0,78 (0,71–1,03)	0,77 (0,72–0,88)	0,80 (0,70–1,08)	-
Gesamtbilirubin, mg/dl	0,52 (0,28–0,86)	0,56 (0,45–0,98)	0,57 (0,43–1,01)	-
AST, mg/dl	29,5 (24,0–36,3)	27,0 (19,5–37,0)	26,5 (21,5–36,5)	-
ALT, mg/dl	35,5 (27,5–43,5)	40,5 (29,5–50,3)	33,0 (26,0–50,0)	-
Anzahl erhaltener Gadoxetat-Gaben**	1–4 (2,8 +/- 1,14)	5–10 (6,7 +/- 1,38)	11–37 (16,8 +/- 6,5)	0
Anzahl an Patienten mit abweichenden KM- Gaben (max. 2 pro Pat.)				
Gadobutrol	3	4	4	0
Gadoterat	7	5	6	0
Gadoteridol	1	1	1	0
MRT-System				
Magnetom Avanto	30	19	25	15
Magnetom Aera	2	8	7	37

Tab. 3 Die Tabelle zeigt eine Übersicht der Rahmenparameter der unterschiedlichen Patientengruppen.

* Die Angaben repräsentieren den medianen Wert, in Klammern ist die jeweils 25. und 75. Perzentilengrenze und damit der Interquartilsabstand angeführt.

** Die Angabe entspricht dem Definitionskriterium der jeweiligen Patientengruppe, in Klammern sind die Mittelwerte zusammen mit der Standardabweichung angegeben.

2.3 Untersuchungsmethode

2.3.1 Generierung der Bilddaten

Alle Patienten erhielten eine native Kopfbildgebung an 1,5-Tesla-MRT-Geräten. Die Aufnahmen wurden in Form von zweidimensionalen, T1- und T2-gewichteten Spin-Echo-Sequenzen (SE-Sequenzen) in axialer Ausrichtung parallel zur Orbitomeatallinie mit einer Schichtdicke von 5 mm (Gap 1 mm) realisiert. Durchgeführt wurden die Untersuchungen an zwei institutseigenen MRT-Anlagen der Marke Siemens, Erlangen (*Magnetom Avanto* bzw. *Magnetom Aera*). Die entsprechenden Daten zu den Systemeigenschaften und technischen Konfigurationen beider Geräte sind untenstehend in der Übersicht angeführt. (Siehe Tab. 4.)

TECHNISCHE KONFIGURATIONS DATEN DER MRT-BILDERSTELLUNGSSYSTEME		
	Siemens <i>Magnetom Avanto</i>	Siemens <i>Magnetom Aera</i>
Schichtdicke , mm	5	5
Gap , mm	1	1
Gradientenstärke , mT/m	45	45
Gradientenanstiegsrate (<i>slew rate</i>, SR) , T/m/sec	200	200
Spulentyp	4-Kanal Kopfspule	20-Kanal Kopf- und Nackenspule
Repetitionszeit (<i>repetition time</i>, TR) , msec	471	550
Echozeit (<i>echo time</i>, TE) , msec	10	8,9
Matrix	256 x 200	256 x 216
Bandbreite (<i>resolution band width</i>, RBW) , Hz/Pixel	130	150

Tab. 4 Die Tabelle zeigt Daten der Systemeigenschaften und technischen Konfigurationen der beiden zur Bilderstellung genutzten MRT-Anlagen.

2.3.2 Auswertung der Bilddaten

Im Zentrum der Auswertung stand eine quantitative Analyse des angefertigten magnetresonanztomographischen Bildmaterials. Ziel war die Ermittlung von Signalintensitätswerten (SI-Werten) der T1-gewichteten Sequenzen in den aus Vorstudien für ihre Gadolinium-Sensibilität bekannten Indexregionen im Kleinhirn (Nucleus dentatus, *dentate nucleus*, DN) sowie in den Basalganglien (Globus pallidus, GP). Da es sich bei den Signalintensitäten jedoch um keine absoluten Werte handelt, mussten diese, um zwischen verschiedenen MRT-Aufnahmen komparabel zu sein, zunächst zu mitabgebildeten neutralen Referenzregionen in Beziehung gesetzt werden. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden hierfür mehrere Hirnareale ausgewählt, die auch in vergangenen Studien bereits als Maßstab dienten, nämlich die Kleinhirnstiele (*middle cerebellar peduncle*, MCP), der Pons (P), der Thalamus (Th) sowie die Liquorflüssigkeit des Vierten Ventrikels (*cerebrospinal fluid*, CSF).

In allen genannten Regionen wurden manuelle Bildflächen-Kennzeichnungen (*regions of interest*, ROI) platziert, um die numerischen SI-Werte zu erheben. (Siehe Abb. 1.) Die ROI wurden jeweils in der repräsentativsten Bildebene gesetzt und im Bereich von Nucleus dentatus und Globus pallidus in ihrer Form bestmöglich an die anatomische Zielstruktur adaptiert; in den Referenzregionen wurden kreisförmige bzw. ovale ROI von standardisierter Größe positioniert. (Zur besseren Identifikation des Nucleus dentatus, der in der T1-Sequenz nahezu isointens zum umliegenden zerebellären Gewebe erscheint und dadurch visuell oft schwer erkennbar ist, wurden überdies schichtgleiche T2-gewichtete MRT-Aufnahmen angefertigt und während der Auswertung zu Orientierungszwecken hinzugezogen.)

Die in den nativen T1-Sequenzen ermittelten SI-Werte (im Falle paarig angelegter Strukturen wurde jeweils der Mittelwert beider Seiten gebildet; war die SI-Ermittlung aufgrund von Artefakten oder krankhaften Veränderungen nicht möglich, wurde lediglich der Wert der Gegenseite herangezogen) dienten sodann als Grundlage zur Berechnung folgender SI-Quotienten (SI-Ratios, *SI ratios*): DN/MCP, DN/P, DN/CSF und GP/Th.

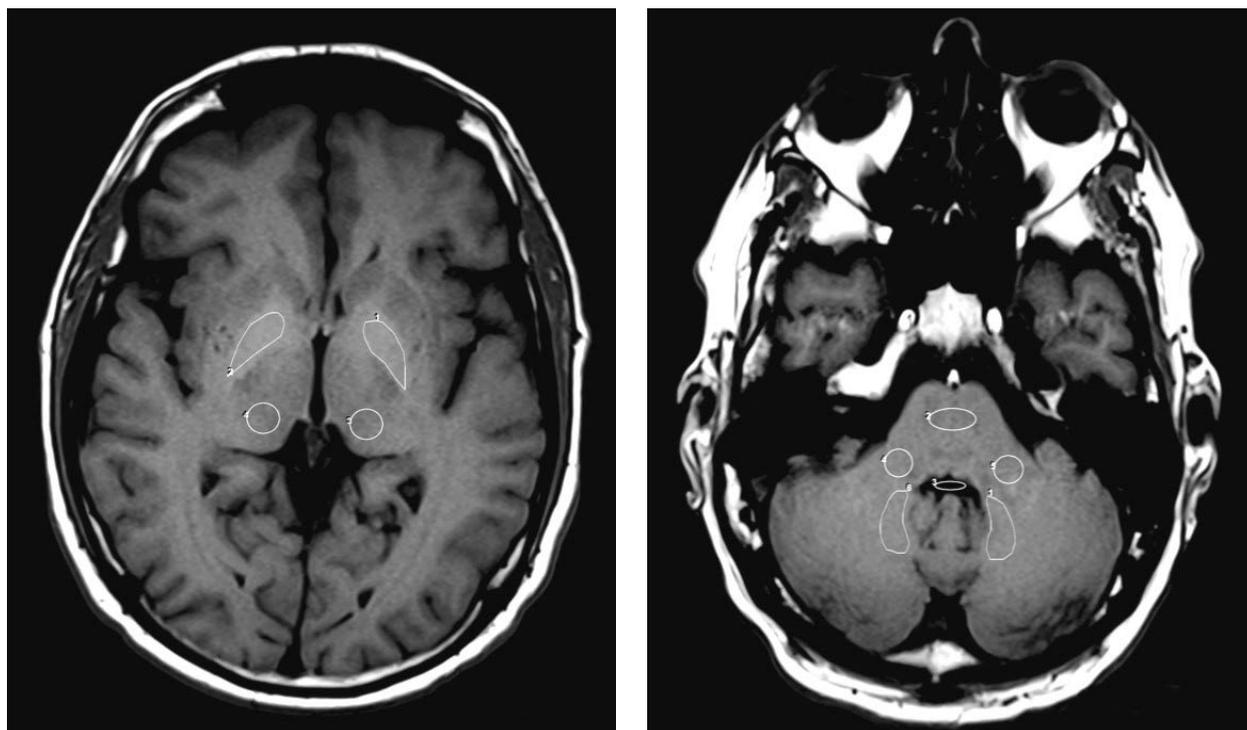


Abb. 1 Bildbeispiele für die ROI-Positionierung in den Index- und Referenzregionen der Basalganglien (links) und des Zerebellums (rechts).

2.4 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung wurde unter Anwendung des Programmes *R* (Version 3.1.3, R Foundation for Statistical Computing, Wien) realisiert.

Für die vergleichende Analyse der 5 formierten Patientengruppen (Gruppe A als Studiengruppe und ihre 3 Untergruppen A1 bis A3; Gruppe B als Kontrollgruppe) kam primär der Kruskal-Wallis-Test sowie, im Falle einer Detektion von Signifikanzen, zur weiteren Prüfung als paarweiser Vergleichstest der Wilcoxon-Rangsummen-Test (Mann-Whitney-U-Test) zum Einsatz. Um eine Assoziation zwischen den SI-Ratios und der Anzahl verabreichter Gadoxetat-Dosen zu prüfen, wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient genutzt. Die Aufbereitung metrischer Werte erfolgte in Form von Boxplots und Scatterplots. Für die Durchführung aller statistischen Tests galt ein zweiseitiges Signifikanzniveau von α 0,05. Zuvor wurde eine Normalverteilung der erhobenen Werte der DN/MCP-, DN/P-, DN/CSF- und GP/Th-Ratios rechnerisch ausgeschlossen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Vergleich der Patientengruppen hinsichtlich der SI-Ratio

Die quantitative Untersuchung des Zielparameters der Signalintensität bzw. der stellvertretend auf ihrer Grundlage berechneten SI-Ratios lieferte die im Folgenden dargestellten Ergebnisse. (Vgl. [1].) Die medianen Werte der Ratios sowie der zugehörigen Interquartilsabstände sind in numerischer Übersicht in Tabelle 5 aufgeführt und graphisch als Boxplots in Abbildung 2 visualisiert; Signifikanzen aus der paarweisen Gegenüberstellung sind hierbei gesondert herausgestellt.

SI-RATIOS ALLER PATIENTENGRUPPEN				
	DN/MCP-Ratio	DN/P-Ratio	GP/Th-Ratio	DN/CSF-Ratio
Gruppe A	1,027 (1,012–1,039)	1,040 (1,025–1,055)	1,084 (1,066–1,129)	2,558 (2,394–2,693)
Gruppe A1	1,014 (1,003–1,026)	1,030 (1,013–1,045)	1,076 (1,061–1,131)	2,550 (2,427–2,738)
Gruppe A2	1,029 (1,018–1,035)	1,044 (1,032–1,054)	1,100 (1,070–1,154)	2,498 (2,290–2,646)
Gruppe A3	1,038 (1,026–1,051)	1,053 (1,030–1,072)	1,085 (1,080–1,103)	2,585 (2,437–2,665)
Gruppe B	1,016 (1,006–1,032)	1,034 (1,009–1,048)	1,056 (1,045–1,073)	2,472 (2,385–2,600)

Tab. 5 Die Tabelle führt die medianen SI-Ratio-Werte aller Patientengruppen sowie in Klammern die jeweils 25. und 75. Perzentilengrenzen und damit die Interquartilsabstände an.

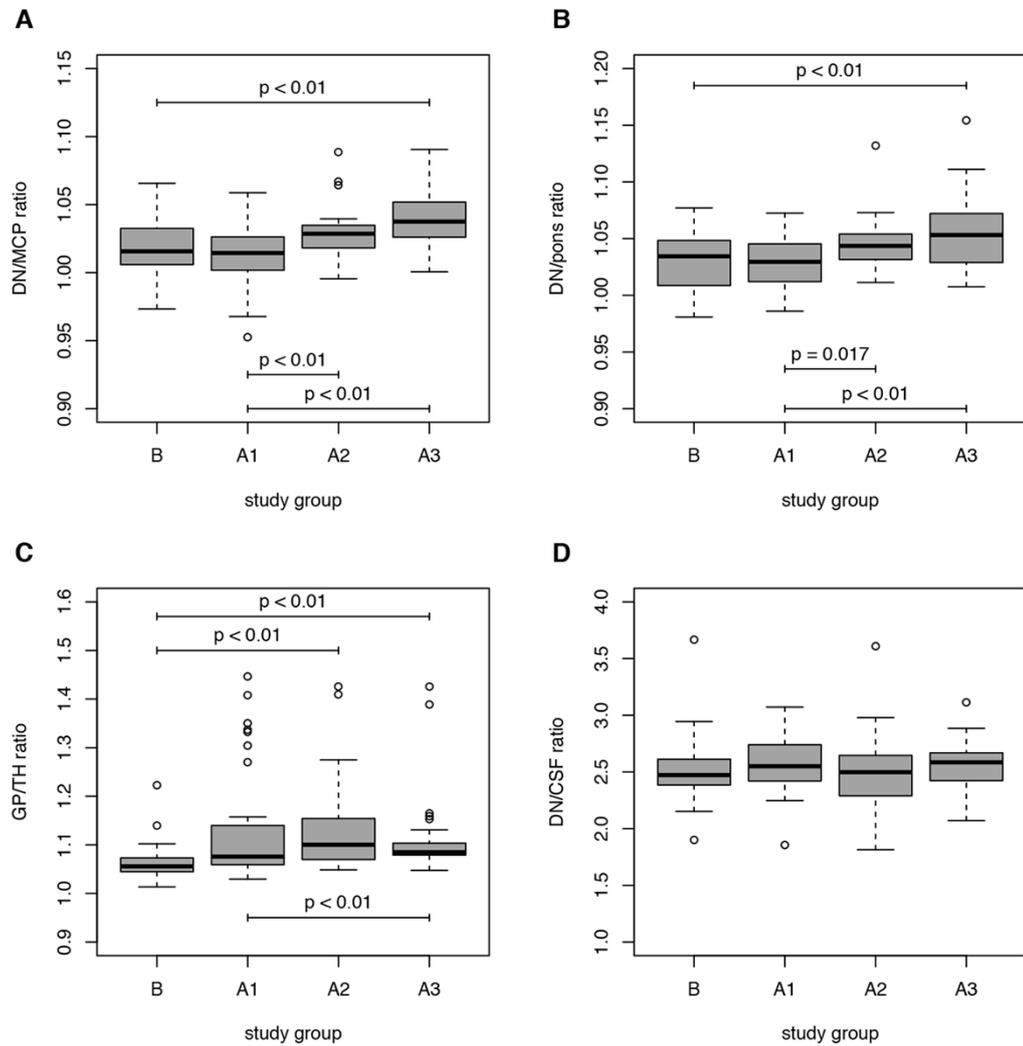


Abb. 2 Box-Whisker-Plots zeigen die Verteilung der ermittelten SI-Ratio-Werte (DN/MCP, DN/P, GP/Th, DN/CSF) aller Studiengruppen (A1 bis A3) sowie der Kontrollgruppe (B). (Die medianen Werte sind dabei als verstärkte Linien abgebildet; die grau hinterlegten Boxen entsprechen den Interquartilsabständen; die Antennen repräsentieren darüberhinausgehende Werte, die maximal das 1,5-fache des Interquartilsabstands betragen; Ausreißer sind als kreisförmige Punkte dargestellt.)

Ein pauschaler Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe wies auf statistisch signifikante Unterschiede der DN/MCP- ($P = 0,0089$) wie auch der DN/P-Ratio ($P = 0,0392$) hin: Gruppe A zeigte dabei tendenziell höhere Werte (und somit höhere Signalintensitäten im Nucleus dentatus) als Gruppe B (Gruppe A: DN/MCP-Ratio = 1,027, DN/P-Ratio = 1,040; Gruppe B: DN/MCP-Ratio = 1,016, DN/P-Ratio = 1,034).

Die genauere Betrachtung der DN/MCP-Ratio unterteilt nach Studienuntergruppen (Gruppe A1: DN/MCP-Ratio = 1,014; Gruppe A2: DN/MCP-Ratio = 1,029; Gruppe A3: DN/MCP-Ratio = 1,038) ließ erkennen, dass ein statistisch relevanter Unterschied zur Kontrollgruppe B nur bei Gruppe A3 ($P < 0,01$), nicht aber in Bezug auf Gruppe A1 ($P = 0,4203$) oder A2 ($P = 0,0531$) bestand. Innerhalb der Untergruppen fiel dieser Parameter in A1 signifikant niedriger aus als in A2 ($P < 0,01$), in A2 unterschied er sich nicht signifikant von A3 ($P = 0,0702$); die DN/MCP-Ratio der Gruppe A3 wich wiederum statistisch bedeutsam von jener der Gruppe A1 ab ($P < 0,01$).

Ähnlich verhielt es sich mit den Werten der DN/P-Ratio (Gruppe A1: DN/P-Ratio = 1,030; Gruppe A2: DN/P-Ratio = 1,044; Gruppe A3: DN/P-Ratio = 1,053). Auch hier zeigte sich ein signifikanter SI-Anstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe lediglich für Gruppe A3 ($P < 0,0001$).¹⁷

Die GP/Th-Ratio lag mit einem medianen Wert von 1,084 in der Studiengruppe A signifikant über dem Niveau der Kontrollgruppe B mit 1,056 ($P < 0,01$), unterschied sich jedoch nicht wesentlich innerhalb der Untergruppen A1 bis A3 (Gruppe A1: GP/Th-Ratio = 1,076; Gruppe A2: GP/Th-Ratio = 1,100; Gruppe A3: GP/Th-Ratio = 1,085).

Die GP/CSF-Ratio betrug median 2,558 in der Studiengruppe A (Gruppe A1: DN/MCP-Ratio = 2,550; Gruppe A2: DN/MCP-Ratio = 2,498; Gruppe A3: DN/MCP-Ratio = 2,585) und 2,472 in der Kontrollgruppe B; hier zeigten sich keinerlei statistisch signifikante Differenzen.

¹⁷ Alle oben angeführten Werte beziehen sich auf die Berechnung paarweiser Mittelwertvergleiche im Wilcoxon-Rangsummentest unter Anwendung der Adjustierungsmethode nach Holm. In einer vorab durchgeführten, nicht adjustierten und daher sensitiveren Berechnung schienen auch die Unterschiede der Kontrollgruppe zur Studiengruppe A2 zunächst signifikant (DN/MCP: $P = 0,0177$; DN/P: $P = 0,0239$); dieses Ergebnis fand jedoch im adjustierten und somit spezifischeren Testverfahren keine Bestätigung.

3.2 Korrelation der SI-Ratio zur erhaltenen Gadoxetat-Dosis

Die Prüfung einer Korrelation der ermittelten Ratios der Patienten mit der Anzahl zuvor erhaltener Gadoxetat-Dosen (graphisch visualisiert in Form von Scatter-Plots in Abbildung 3) wies auf einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen DN/MCP- (Spearman $\rho = 0,51$, $P < 0,001$) sowie DN/P-Ratio (Spearman $\rho = 0,41$, $P < 0,001$) einerseits und dem Ausmaß der erfolgten Kontrastmittel-Gabe andererseits hin. Die ermittelte Steigung der Regressionsgeraden betrug für die DN/MCP-Ratio ca. +0,17 %, für die DN/P-Ratio ca. +0,16 % pro Gadoxetat-Dosis. (Vgl. hierzu [77].)

Für die GP/Th-Ratio ergab sich zwar eine leicht positiv verlaufende Regressionsgerade, eine signifikante positive Assoziation zwischen Gadoxetat-Dosis und Signalintensität ließ sich hingegen nicht nachweisen (Spearman $\rho = 0,13$, $P = 0,2304$). Keine erkennbare Assoziation bestand überdies zwischen Gadoxetat-Dosis und DN/CSF-Ratio.

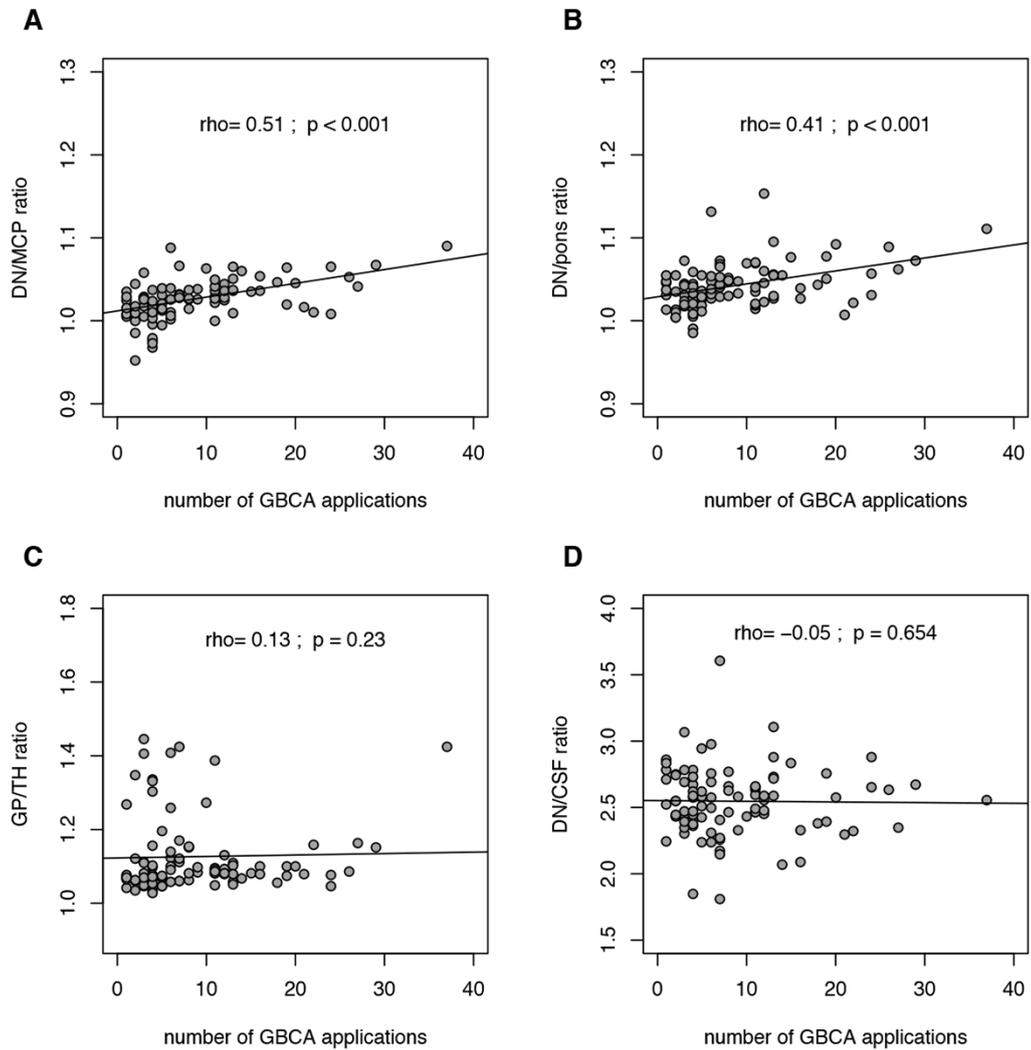


Abb. 3 Scatter-Plots zeigen die ermittelten SI-Ratio-Werte (DN/MCP, DN/P, GP/Th, DN/CSF) aller Studienpatienten in Bezug zur Anzahl zuvor erhaltener Gadoxetat-Dosen.

3.3 Korrelation der SI-Ratio zum Lebensalter

Die Werte der GP/Th-Ratio besaßen im untersuchten Kollektiv eine höhere Schwankungsbreite als jene von DN/MCP und DN/P und zeigten eine eindeutige Abhängigkeit vom Alter der Patienten: Mit zunehmendem Lebensalter stieg auch die ermittelte GP/Th-Ratio bzw. die Signalintensität im Globus pallidus (Spearman $\rho = 0,20$, $P = 0,0157$). Eine solche Altersabhängigkeit lag bezüglich der DN/MCP- (Spearman $\rho = -0,09$, $P = 0,2664$), DN/P- (Spearman $\rho = 0,08$, $P = 0,3444$) und DN/CSF-Ratios (Spearman $\rho = 0,08$, $P = 0,3311$) indessen nicht vor. (Siehe Abb. 4.)

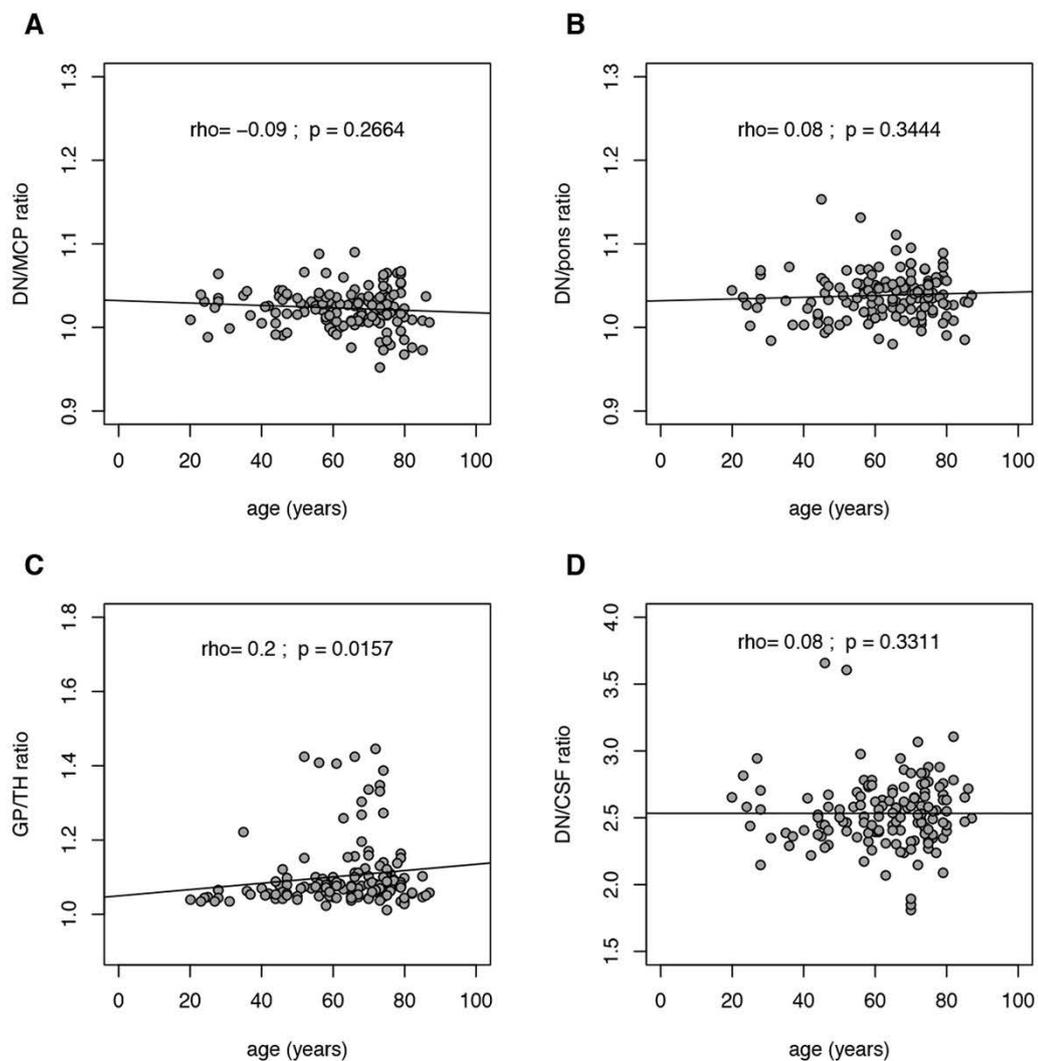


Abb. 4 Scatter-Plots zeigen die ermittelten SI-Ratio-Werte (DN/MCP, DN/P, GP/Th, DN/CSF) aller Studienpatienten in Bezug zu ihrem Lebensalter.

3.4 Beispiele qualitativer Bildeindrücke

Magnetresonanztomographische Bildbeispiele für die qualitative Darstellung der SI-Level des Nucleus dentatus in der nativen T1-gewichteten Sequenz werden in Abbildung 5 gezeigt.

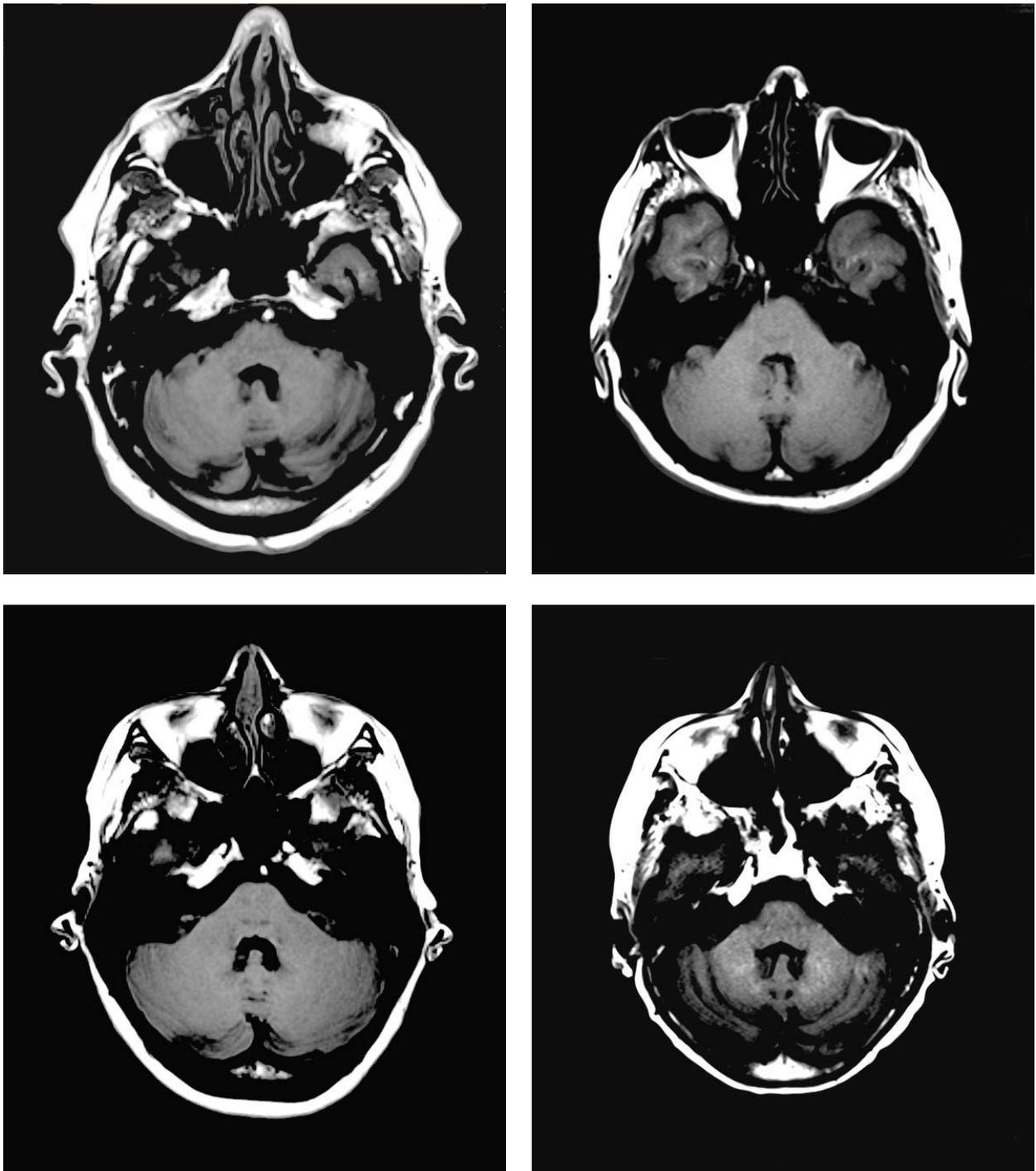


Abb. 5 Beispiele qualitativer Darstellung der SI-Level: visueller Bildeindruck der MRT-Aufnahmen (T1w-Sequenz, nativ) eines Patienten der Kontrollgruppe B sowie jeweils eines Patienten aus Gruppe A1, A2 und A3 nach 4-, 9- bzw. 26-maliger Gadoxetat-Gabe (Reihung von links oben nach rechts unten). Die Abbildungen zeigen die Schnittebene auf Höhe der Nuclei dentati.

3.5 Vergleich der Patientengruppen hinsichtlich der Rahmenparameter Laborwerte, Alter und Geschlecht

Im Zuge der statistischen Analyse wurden auch relevante Rahmenparameter wie Laborwerte, Alter und Geschlecht der Probanden näher beleuchtet. (Vgl. [1].)

Ein Vergleich zwischen den Patienten der Studiengruppen (A1 bis A3) ergab hierbei keine statistisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Laborparameter Kreatinin, Gesamtbilirubin, Aspartat- und Alanin-Aminotransferase. (Siehe Tab. 3.) (Zumal Personen der Kontrollgruppe B unser Institut häufig erst- und einmalig zum Zwecke der MRT-Bildgebung aufsuchten, lagen für sie in vielen Fällen keine hämatologischen Laboruntersuchungen als Referenz in der elektronischen Patientenakte vor. Demzufolge wurden diese Werte nicht als Parameter in die Datensammlung der Studie aufgenommen und standen einer statistischen Auswertung nicht zur Verfügung.)

Es zeigte sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen den tendenziell älteren Patienten der Studiengruppe A (einschließlich aller Untergruppen) und den vergleichsweise jüngeren Testpersonen der Kontrollgruppe B (Gruppe A: $P < 0,0001$; Untergruppe A1: $P < 0,0002$; Untergruppe A2: $P = 0,0090$; Untergruppe A3: $P < 0,0001$). Innerhalb der Untergruppen waren zudem Patienten aus der Gruppe A2 signifikant jünger als jene aus Gruppe A3 ($P = 0,0228$); der Vergleich zwischen den Untergruppen A1 und A2 ($P = 0,1658$) sowie A1 und A3 ($P = 0,4199$) erbrachte keine signifikanten Altersunterschiede. (Siehe Tab. 3 sowie Abb. 6.)

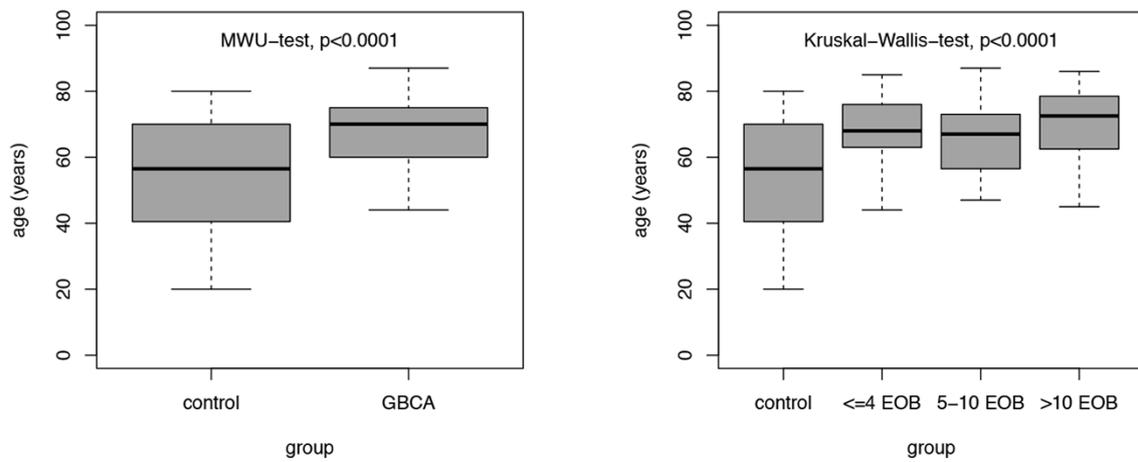


Abb. 6 Box-Whisker-Plots zeigen die Altersverteilung der Patienten der Studiengruppe A in ihrer Gesamtheit (links) bzw. gestaffelt nach Studienuntergruppen A1 bis A3 (rechts), jeweils in Bezug zu Kontrollgruppe B.

Eine Gegenüberstellung der ermittelten SI-Ratios mit Unterscheidung der Patienten nach Geschlecht zeigte keine signifikanten Differenzen zwischen männlichen und weiblichen Probanden auf. (Siehe Abb. 7.)

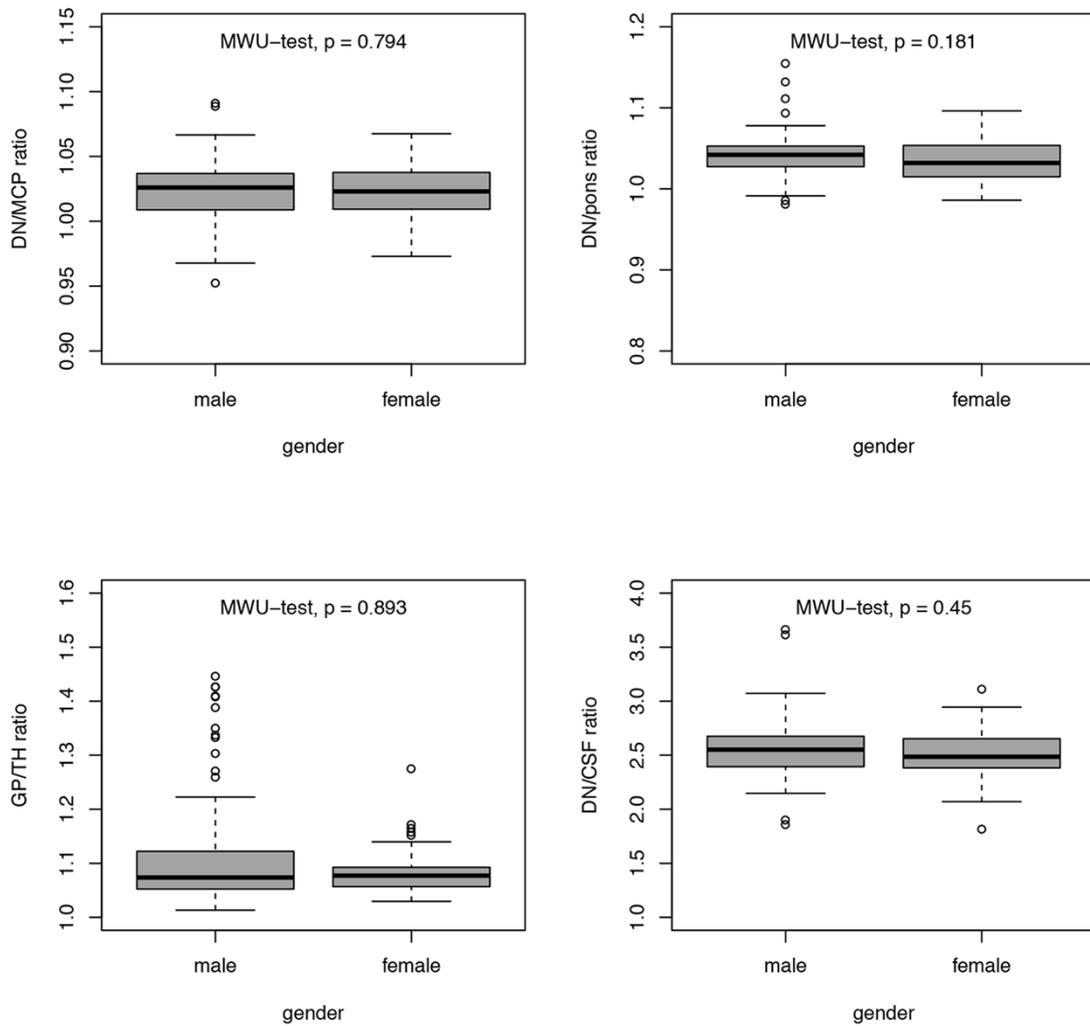


Abb. 7 Box-Whisker-Plots zeigen die Verteilung der ermittelten SI-Ratio-Werte (DN/MCP, DN/P, GP/Th, DN/CSF) aller Patienten in Gegenüberstellung der Geschlechter.

3.6 Vergleich der genutzten Bilderstellungssysteme

Wie eingangs erläutert, wurden die Patienten an zwei verschiedenen MRT-Systemen der Firma Siemens untersucht: Die Bildgebung der Probanden aus Gruppe A wurde vorrangig mit dem Modell *Magnetom Avanto* durchgeführt (81 %), bei der Kontrollgruppe B fand verstärkt das *Magnetom Aera* Anwendung (71 %).

Hinsichtlich der erhobenen Endpunktparameter der DN/MCP-Ratio sowie der DN/P-Ratio führte das zu keinen statistisch relevanten Unterschieden; signifikante Abweichungen zwischen den Ergebnissen beider Geräte ergaben sich lediglich im Hinblick auf die GP/Th-Ratio ($P = 0,0013$). (Siehe Abb. 8.) Ein Zusammenhang besteht hier möglicherweise zum bereits beschriebenen Altersunterschied der untersuchten Kohorten und der gleichzeitig festgestellten Altersabhängigkeit dieser, einer großen Schwankungsbreite unterworfenen Ratio.

Innerhalb des Studienkollektivs divergierte die von den Patienten erhaltene Anzahl an Gadoxetat-Dosen zwischen der jeweils am einen oder am anderen Gerät untersuchten Personengruppe nicht wesentlich ($P = 0,237$). (Vgl. hierzu [77].)

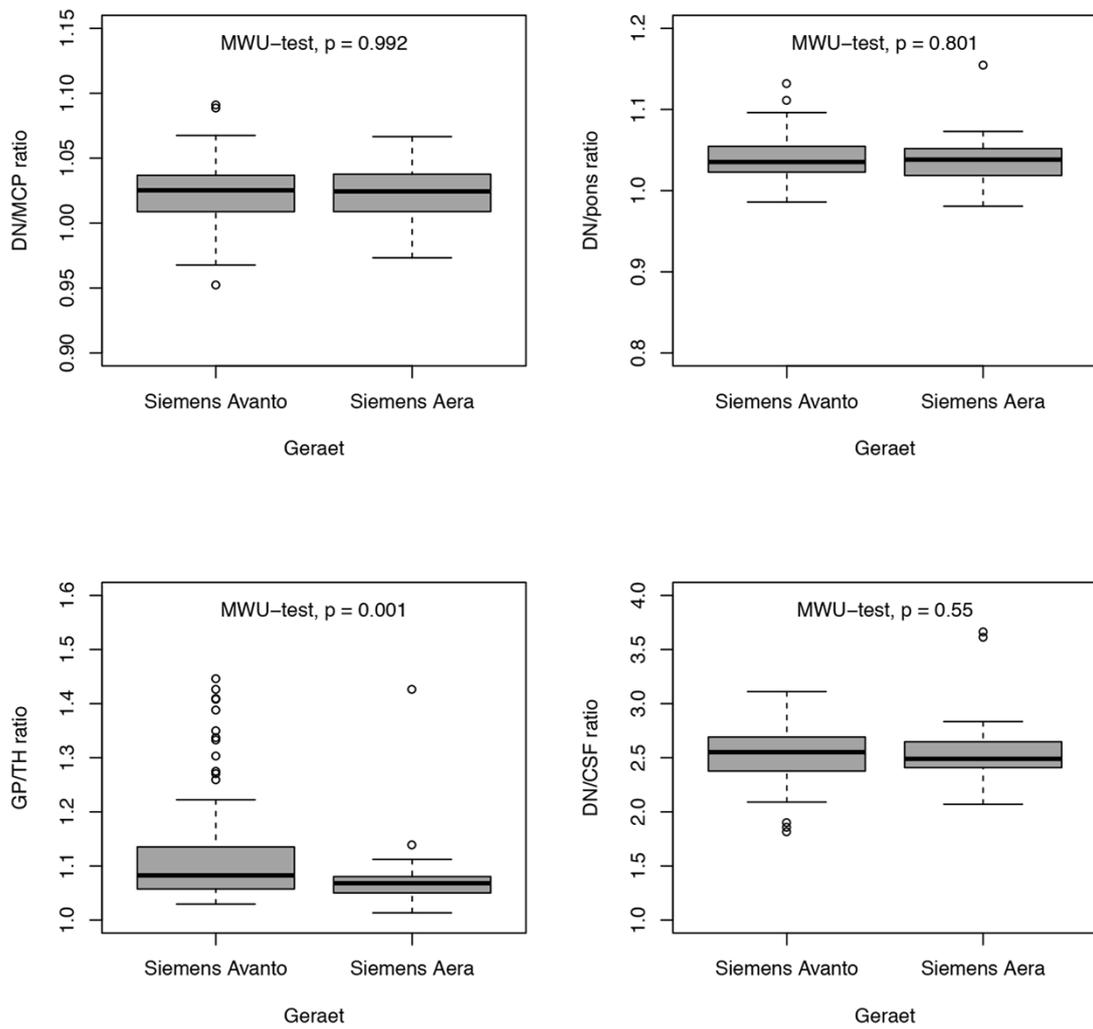


Abb. 8 Box-Whisker-Plots zeigen die Verteilung der ermittelten SI-Ratio-Werte (DN/MCP, DN/P, GP/Th, DN/CSF) aller Patienten in Gegenüberstellung der zur Bilderstellung genutzten MRT-Systeme (Siemens *Magnetom Avanto* bzw. Siemens *Magnetom Aera*).

4 DISKUSSION

4.1 Ergebnisinterpretation

Während die meisten auf dem Markt befindlichen gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmittel im Verlauf der letzten Jahre bereits in bildmorphologischen Untersuchungen und Tierstudien hinsichtlich einer möglichen Assoziation mit langfristigen SI-Erhöhungen im kranialen MRT-Bild bzw. mit Gadolinium-Retention im Hirngewebe erforscht wurden, lagen für das leberspezifische Kontrastmittel Gadoxetat (*Primovist*[®]) zum Studienzeitpunkt diesbezüglich weder präklinische noch klinische Daten vor.

Die nun präsentierte explorative Querschnittstudie umfasst mit 91 Personen eine große Kohorte an prospektiv inkludierten Patienten, die Gadoxetat bis zu 37 Mal und damit zum Teil in beträchtlichen kumulativen Mengen erhalten hatten. Als Referenz diente ein Kontrollkollektiv aus 52 Probanden ohne jede MRT-Kontrastmittel-Exposition. In Anlehnung an die Vorgangsweise vorangehender Studien, die den Nucleus dentatus und den Globus pallidus als retentionssensible Hirnstrukturen auswiesen, wurde die Signalintensität dieser Indexregionen in Bezug zu als neutral erachteten Referenzregionen gesetzt – wie Kleinhirnstiel, Pons, Liquor und Thalamus. Die so gebildeten SI-Quotienten (SI-Ratios) aus DN/MP, DN/P, DN/CSF und DN/Th wurden als Zielparameter definiert und als Bewertungsgrundlage für die Evaluation herangezogen.

Im Vergleich zum Kontrollkollektiv wiesen die Patienten der Studiengruppe insgesamt signifikant erhöhte SI-Werte im Nucleus dentatus auf. Aus der Aufschlüsselung der Studienkohorte nach Anzahl bereits applizierter Kontrastmittel-Dosen ging hervor, dass sich diese statistische Bedeutsamkeit auf die Gruppe jener Personen beschränkte, die bereits 11 bis 37 Gaben Gadoxetat erhalten hatten. Bei den Patientengruppen mit weniger als 5 oder zwischen 5 und 10 erhaltenen Dosen konnten keine signifikanten Abweichungen zur Kontrollgruppe verzeichnet werden. (Wesentlich ist, dass die Untergrenze von 11 Gaben keinesfalls als Cut-off-Wert missverstanden werden darf – ein solcher ist aufgrund der natürlichen individuellen Schwankungsbreite der SI-Werte

allgemein nicht ermittelbar. Die Signifikanz der SI-Erhöhung bezieht sich vielmehr auf die Gesamtheit aller Werte der Patientengruppe A3, bei deren Mitgliedern die persönlich erhaltene Gesamtdosis zwischen 11 und 37 Gaben variierte.)

Aus der Korrelation ergab sich darüber hinaus ein signifikanter Zusammenhang zwischen der SI-Erhöhung im Nucleus dentatus und der Anzahl zurückliegender Gadoxetat-Gaben, der in der Regressionsanalyse eine positive lineare Assoziation zeigte.

Diese Beobachtungen geben Anlass zur Vermutung, dass multiple Gadoxetat-Applikationen im Rahmen von MRT-Untersuchungen zur langfristigen SI-Erhöhung in bestimmten Hirnregionen führen und dass in Bezug auf diese Alteration eine Dosisabhängigkeit besteht. Es ist möglich, dass diesem Effekt eine dauerhaft erhöhte Gadolinium-Konzentration in den beschriebenen Arealen zugrunde liegt. (Alle eingeschlossenen Patienten waren in der Vergangenheit keinen anderen linearen Kontrastmitteln ausgesetzt; sie durften höchstens 2 Mal makrozyklische Präparate erhalten haben, für die in der überwiegenden Anzahl bisher publizierter Studien keine langfristigen Auswirkungen auf die Signalintensität im MRT-Bild nachgewiesen werden konnten. Mögliche Confounder, welche Einfluss auf die Integrität der Blut-Hirn-Schranke genommen haben könnten, wie etwa eine laufende Kortikosteroid-Therapie zur Zeit der Kontrastmittel-Gaben, wurden von vornherein ausgeschlossen.) Im Vergleich zu anderen linearen Kontrastmitteln fallen die registrierten, mit der Gadoxetat-Applikation möglicherweise einhergehenden Signalintensitätserhöhungen im Nucleus dentatus jedoch deutlich subtiler aus, signifikante Unterschiede offenbarten sich erst nach hohen kumulativen Dosen. Dies mag den besonderen Eigenschaften des leberspezifischen Kontrastmittels geschuldet sein.

Anders als für den Nucleus dentatus konnte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang zwischen repetitiver Gadoxetat-Applikation und der Signalintensität im Globus pallidus nachgewiesen werden. Dieser Umstand erscheint naheliegend, bedenkt man, dass der Nucleus dentatus im Hinblick auf Gadolinium-Retention und SI-Erhöhung seit den ersten einschlägigen Studien als

weitaus sensibelste Hirnregion gilt [8] [28] [44] [24] [3]¹⁸ und dass Gadoksetat selbst *hier*, wie sich zeigte, lediglich zu relativ geringgradigen Veränderungen führen dürfte.

In einer Studie an Patienten nach mehr als 35 Gaben beliebiger linearer GBCA verzeichneten Zhang et al. im Nucleus dentatus einen mehr als doppelt so hohen SI-Anstieg wie in allen übrigen Hirnstrukturen, unter anderem dem Globus pallidus. [78] Im histologischen Präparat detektierten McDonald et al. im Nucleus dentatus eine durchschnittlich 22-mal höhere Gadolinium-Konzentration als im Pons, während die Retentionslevel im Globus pallidus lediglich 3,4-mal höher ausfielen als im Thalamus. [28] Die GP/Th-Ratio ist dementsprechend, wie auch Radbruch konstatiert, besonders anfällig dafür, eine eventuelle Gadolinium-Anreicherung zu unterschätzen. [36]

Nachdem unsere Untersuchung für die Signalintensität des Globus pallidus gleichzeitig eine signifikante Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten ausmachen konnte, ist es denkbar, dass Confounding-Faktoren wie dieser mögliche subtile Effekte einer Kontrastmittel-Gabe schlicht überlagern.

Auch eine Beeinflussung durch die variierende Stoffwechsellkapazität der Patienten erscheint plausibel. Ähnliche Beobachtungen machten Cao et al. in einer Studie an terminal niereninsuffizienten Patienten: Bei ihnen stieg die Signalintensität des Nucleus dentatus nach Erhalt linearer Kontrastmittel signifikant stärker an als bei der stoffwechselkompetenten Kontrollgruppe. Die Signalintensität des Globus pallidus war bei den Dialysepatienten dagegen schon vor der ersten GBCA-Gabe erhöht und stieg auch nach Gadolinium-Exposition zunächst nicht in statistisch bedeutsamer Weise weiter an. [79]

Die erstmals von Radbruch et al. eingeführte Referenzregion der Liquorflüssigkeit (CSF) [32] erwies sich als wenig zuverlässiger Messwert. Einerseits war aufgrund der Größen- und Formvariabilität des Ventrikels eine Platzierung der größengenormten ROI auf der selben Schichtebene wie der Nucleus dentatus nicht immer möglich. Andererseits unterlagen die im Areal des Vierten Ventrikels ermittelten SI-Werte

¹⁸ Tedeschi bringt die besondere Suszeptibilität dieses Kleinhirnkernes neben seiner generellen Affinität zur Speicherung von Metall- und Kalzium-Ionen auch mit seiner örtlichen Nähe zum Plexus choroideus des Vierten Ventrikels in Verbindung. Den choroidalen Plexus wird, wie eingangs erläutert, mittlerweile eine zentrale Rolle im Eintrittsmechanismus der Kontrastmittel-Moleküle in das Gehirn zugeschrieben. (Vgl. hierzu Kap. 1.4.2.)

aufgrund aufgetretener Flussartefakte einer hohen Schwankungsbreite. (Auch Radbruch und Kollegen wandten sich von der Erhebung dieses Referenzparameters unter Verweis auf den Vorzug anderer Regionen mit geringerer Streuung [36] in nachfolgenden Studien wieder ab (vgl. z. B. [43]).) In diesem Kontext mag die inzwischen erwiesene Penetration von Kontrastmittel durch die Blut-Liquor-Schranke eine relevante Rolle spielen. (Vgl. hierzu Kap. 1.4.2.)

4.2 Kontextualisierung und Bewertung der Ergebnisse

Wie lassen sich die in der vorliegenden Studie herausgearbeiteten Ergebnisse nun im Gesamtkontext der Thematik kontrastmittelbedingter Gadolinium-Retention einordnen und bewerten?

Es handelt sich bei Gadoxetat um ein lineares Kontrastmittel, dessen thermodynamische und kinetische Stabilität vergleichbar gering wie bei anderen linearen, insbesondere aber ionisch linearen Kontrastmitteln ist. [80] [81] Die Konzepte der thermodynamischen und der kinetischen Stabilität beschreiben rechnerische Werkzeuge, die dazu dienen sollen, die intrinsische Stabilität von chemischen Komplexen wie gadoliniumhaltigen Chelatmolekülen zu erfassen und zu charakterisieren: Die thermodynamische Stabilität verweist auf die Bildung eines Equilibriums zwischen freien Gadolinium-Ionen und Liganden und reflektiert auf diese Weise die Affinität von Gadolinium zu seinem Hüllmolekül. Die kinetische Stabilität spiegelt ihrerseits die Dissoziationsrate, also die Geschwindigkeit, mit der sich Gadolinium aus der umgebenden Molekülstruktur zu lösen neigt; sie liefert damit ein Maß für die kinetische Inertheit der Chelatkomplexe. [6] [80] Zu bedenken bleibt, dass alle am Modell gewonnenen Werte, die größtenteils auf Berechnungen abseits einer biologischen Matrix beruhen, nur bedingt auf die tatsächliche Stabilität von Kontrastmittel-Komplexen in vivo humano übertragen werden können. [7] Denn im physiologischen Umfeld wirken zahlreiche Prozesse, wie die bereits beschriebene Transmetallierung, auf den Gadolinium-Komplex ein und destabilisieren ihn zusätzlich. [80] [82] [81]

Nach Sherry sind für das In-vivo-Verhalten der Lanthanoid-Komplexe aus MRT-Kontrastmitteln insbesondere die kinetischen Stabilitätskonstanten entscheidend. [7] Alle offenkettigen GBCA zeigen in physikochemischen Studien eine deutlich höhere Dissoziationskinetik als makrozyklische Vertreter. [6] [81]¹⁹ Einerseits ist daher die

¹⁹ Frenzel erprobte 2008 in einer vielzitierten Forschungsarbeit die Stabilitätswerte aller marktüblichen GBCA unter Simulation einer möglichst physiologischen Umgebungssituation durch In-vitro-Inkubation von Humanserum bei 37 °C und pH-Werten von 7,4. Nichtionische, lineare GBCA zeigten im Beobachtungszeitraum von 2 Wochen die höchsten Raten an Gadolinium-Freisetzung; bei ionisch linearen war der Hang zur Dechelatierung ebenfalls

Vermutung naheliegend, dass Gadoxetat sich ähnlich verhalten und zu vergleichbaren Effekten führen könnte wie andere bereits erforschte Kontrastmittel von offenkettiger Struktur. Unterstützt wird diese Erwägung durch Beobachtungen, die an Gadobenat-Dimeglumin (*MultiHance*[®]) getätigt wurden – an jenem Kontrastmedium, das Gadoxetat bezüglich seines Einsatzgebietes in der Leberbildgebung wie auch seiner Pharmakokinetik (ca. 5 % biliäre Exkretion [2]) am nächsten steht. Während Ramalho et al. in einer ersten Untersuchung einen Effekt auf die SI-Intensität noch nicht belegen konnten [30], erbrachten Folgestudien den Nachweis sowohl bildmorphologischer SI-Erhöhungen im Nucleus dentatus als auch histologisch erhöhter Gadolinium-Level bei Mensch [35] [83] [45] und Tier [49]. Bezeichnenderweise wurde im Gegenzug dazu, was die isolierte Gadobenat-Gabe betrifft [78]²⁰, bisher über keine langfristige T1-Verkürzung in der Region des Globus pallidus berichtet. Wie ausgeführt, weisen auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie für Gadoxetat in dieselbe Richtung.

Die besonderen lipophilen Eigenschaften von Gadoxetat könnten ihrerseits begünstigenden Einfluss auf eine Anreicherung im Hirngewebe ausüben. Der bildliche und histologische Nachweis, dass sämtliche untersuchten Kontrastmittel – konträr zur geläufigen Annahme und ungeachtet ihrer chemischen Struktur – nach intravenöser Gabe liquorgängig werden, gelang in jüngerer Zeit Jost et al.. [50] [60] Die Autoren zeigten, wie eingangs erläutert (vgl. hierzu Kap. 1.4.2), mit der Blut-Liquor-Schranke einen möglichen Eintrittsmechanismus für gadoliniumhaltige Kontrastmittel ins Gehirn auf. Dass die Lipophilität von Gadoxetat darüber hinaus einen besonderen Vorteil bei der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke selbst bergen könnte, ist denkbar, wurde jedoch bislang noch keiner eingehenden Prüfung unterzogen.

vorhanden, jedoch geringer ausgeprägt. Wie Frenzel betont, waren die beobachtbaren Freisetzungsraten von Gadolinium aus allen offenkettigen Chelatkomplexen dabei um einige Größenordnungen höher als es die rechnerischen Modelle hätten vermuten lassen. Bei den makrozyklischen GBCA bewegte sich die Dechelatierung dagegen auch in vitro unterhalb der Nachweisgrenzen.

²⁰ Zhang et al. schlossen in einer rezenten Studie zwar Patienten nach Gadobenat-Gabe ein, doch handelte es sich nur um eines von drei verschiedenen verabreichten linearen Kontrastmitteln in der Studienkohorte; weder war dessen Gabe isoliert erfolgt, noch wurden die Effekte der einzelnen Präparate gesondert betrachtet.

Zumal die Gadolinium-Freisetzung von niedrigen pH-Leveln befeuert wird, könnte das saure Milieu in Lysosomen im Falle einer intrazellulären Aufnahme, wie sie bei der strukturellen Komposition von Gadoxetat nicht nur an ihrem Bestimmungsort der Leberzelle möglich scheint, einen weiteren Motor der Dekomplexierung darstellen. [10]

Andererseits unterscheidet sich Gadoxetat in mehreren Punkten von den übrigen verfügbaren Kontrastmittel-Präparaten. Seine Relaxivität, das heißt seine Fähigkeit zur T1-Verkürzung, ist außergewöhnlich hoch [84], sodass die in der klinischen Praxis gebräuchliche Dosierung geringer ausfallen kann (die Gadolinium-Konzentration pro Gabe beträgt mit etwa 0,025 mmol/kg KG rund ein Viertel der üblichen Dosis von Gadodiamid (*Omniscan*[®]) oder Gadopentetat-Dimeglumin (*Magnevist*[®])) [80].

Die Eigenheit der Leberspezifität von Gadoxetat geht überdies mit besonderen Metabolisierungswegen einher: Gadoxetat wird nicht allein renal, sondern zu rund 50 % hepatobiliär verstoffwechselt und ausgeschieden. [2] Dieser duale Eliminationsweg kann sich für Patienten mit Einschränkung eines der beiden Stoffwechselsysteme als Vorteil erweisen, um die Expositionsdauer gegenüber dem verabreichten Kontrastmittel trotz vorliegender Nieren- oder Leberinsuffizienz zu optimieren. [85]²¹ Allerdings besteht bei betroffenen Patienten, insbesondere bei jenen, die eine hohe Anzahl kontrastmittelgestützter MRT-Untersuchungen nach langjähriger Krankheitsdauer durchlaufen haben, nicht selten eine gleichzeitige Beeinträchtigung des hepatischen wie auch renalen Ausscheidungsweges.

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen und unter Berücksichtigung der besonderen Eigenschaften von Gadoxetat mutet es plausibel an, dass eine potenzielle langfristige Gadolinium-Retention insgesamt schwächer ausfällt als bei anderen linearen Kontrastmitteln und erst nach hohen kumulativen Dosen und in großen Patientenkohorten bemerkbar wird.²²

²¹ Sato et al. demonstrierten im Tiermodell eine signifikant erhöhte Gadolinium-Anreicherung nach Gadoxetat-Gabe in verschiedenen Körpergeweben von hepatorenal beeinträchtigten Ratten im Vergleich zu Gewebeproben von Artgenossen, die lediglich an renaler Insuffizienz litten. Dies lässt Rückschlüsse auf die Effizienz und klinische Relevanz des dualen Eliminationsweges zu.

²² Die geringe Effektstärke mag auch der Grund dafür sein, weshalb eine nach Abschluss und Publikation der vorliegenden Studie veröffentlichte retrospektive Untersuchung von Ichikawa et

Die in der vorliegenden Studie erbrachten Ergebnisse scheinen mit diesen Erwägungen in Einklang zu stehen, betrachtet man die verzeichnete SI-Veränderung im Nucleus dentatus in orientierendem Vergleich mit den Resultaten früherer Studien²³: Die berichtete SI-Erhöhung für das Präparat Gadodiamid (*Omniscan*[®]) betrug in einer Untersuchung von 18 Patienten nach mehr als 3 erhaltenen Dosen ca. 3 % [83], bei 75 Patienten nach mehr als 6 Dosen ca. 7 % [27]. Gadopentetat-Dimeglumin (*Magnevist*[®]) führte bei 25 bzw. 50 Patienten nach mehr als 6 Gaben zu einer beschriebenen SI-Steigerung von etwa 4 % [33] [32]. Gadobenat-Dimeglumin (*MultiHance*[®]) wiederum bedingte bei 46 Patienten nach zumindest 3 Gaben keinen signifikanten Anstieg [30], führte jedoch bei anderen 50 Patienten nach mindestens 5 verabreichten Dosen zu einer SI-Erhöhung von rund 4 % [35]. Für Gadoxetat lässt sich nach unseren Ergebnissen gegenüber der Kontrollgruppe ein SI-Anstieg von ca. 2 % für die DN/MCP- und DN/P-Ratios im Patientenkollektiv mit (weit) über 10 zurückliegenden Kontrastmittel-Gaben verzeichnen. (Vgl. hierzu [1].)

al. [86] in einer vergleichenden Analyse zwar für Gadodiamid (*Omniscan*[®]), nicht aber für Gadoxetat statistisch relevante SI-Veränderungen nach mindestens 5-maliger Gabe verzeichnen konnte (lediglich 6 Patienten hatten Gadoxetat dabei öfter als 10-mal erhalten: davon 4 Personen 11-, nur eine Person 12- und eine weitere Person 15-mal). Es zeigte sich zwar ein positiver Anstieg der Regressionsgeraden, dieser entwickelte jedoch keine Signifikanz. Auch eine später von Conte et al. veröffentlichte Arbeit [87] konnte, bei einer lediglich 18 Patienten umfassenden Studiengruppe und einer mittleren Gabe von 11 Gadoxetat-Dosen, diesen Effekt noch nicht reproduzieren. Ferner betonten die Autoren, die sich retrospektiv auf Daten einer früheren Studie an Melanom-Patienten stützten, die vollwertige renale und hepatische Stoffwechselkapazität ihrer Probanden. Im Fall von Gadoxetat bildet dieses Patientengut die klinische Praxis und zielgerichtete Nutzung dieses Kontrastmittels jedoch nicht ab.

²³ Die genannten Prozentangaben zu den in vorangegangenen Studien beobachteten SI-Erhöhungen durch andere Kontrastmittel-Präparate werden in den betreffenden Publikationen als solche nicht explizit angeführt. Im Sinne einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden diese von uns anhand der jeweils von den Autoren vorgebrachten, absoluten Messresultate berechnet.

4.3 Limitationen der vorliegenden Studie

Da keine Vergleichsdaten für die leitende Forschungsfrage zur Verfügung standen, hatte diese Studie explorativen Charakter.

Die Einschränkung, dass die eingeschlossenen Patienten in der Vergangenheit ausschließlich das leberspezifische Kontrastmittel Gadoxetat erhalten haben durften und damit in der Regel noch nie zuvor einer Kopfbildgebung unterzogen worden waren, machte einen intraindividuellen, longitudinalen Vergleich unmöglich. Es war daher notwendig, eine Kontrollgruppe als Referenz hinzuzuziehen.

4.3.1 Gruppenheterogenität

Die Patienten sowohl der Studien- als auch der Kontrollgruppe wurden konsekutiv akquiriert, es erfolgte kein paarweises Matching zwischen den Patientenkohorten. Dies führte zu Unterschieden in der Altersstruktur der Personenkollektive: Die Probanden der Studiengruppe waren signifikant älter als die der Referenzgruppe. (Als leberspezifisches Kontrastmittel kommt Gadoxetat primär bei Fragen des Malignom-Ausschlusses und im Staging zum Einsatz; es liegt auf der Hand, dass es sich bei dem Patientenkollektiv, das diesen Untersuchungen zugeführt wird, um tendenziell ältere Menschen handelt. Gleichzeitig ist die Anzahl jener Patienten, die bei ihrer Vorstellung an einer Universitätsklinik noch nie zuvor eine kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung erhalten hatten und damit in die Zielgruppe der Kontrollkohorte fallen, mit zunehmendem Alter naturgemäß rückläufig.) Zwar ließen sich in unseren Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede zwischen den DN/MPC- und DN/P-Ratios der Untergruppe A1 und der Gruppe B erkennen, was dafür spricht, dass es keinen positiven Einfluss des Alters auf die Signalintensität des Nucleus dentatus gibt, dennoch blieb das Lebensalter der Studienteilnehmer ein bedeutender Confounder. So war in Bezug auf die Signalintensität des Globus pallidus eine statistisch bedeutsame Altersabhängigkeit zu beobachten. Dies könnte eine Erklärung dafür liefern, weshalb die Ratio-Werte des Globus pallidus in der Studiengruppe signifikant höher ausfielen als

in der Kontrollgruppe, obgleich sie keine statistisch relevante Korrelation zur Anzahl verabreichter Gadoksetat-Dosen zeigten.

4.3.2 Intrinsische und extrinsische Einflüsse auf die Signalintensität

Wie das Beispiel des Alters aufzeigt, vermögen zahlreiche intrinsische und extrinsische Faktoren Einfluss auf die Signalintensität von Hirnarealen im MRT-Bild auszuüben. [88] So ist die Region des Pallidums nicht nur ein bevorzugter Ort der Gadolinium-Retention, sie ist ebenfalls für die Einlagerung von Kalzium, Eisen oder Mangan prädisponiert. [89] In der nativen T1-gewichteten Sequenz können Hyperintensitäten dieses Areals auch auf neurologische Pathologien oder auf systemische Grunderkrankungen wie Eisen- und Kupfer-Speicherkrankheiten, Neurofibromatosen, Morbus Fahr [88] oder Morbus Osler-Rendu-Weber [54] zurückzuführen sein.

Eine besondere Relevanz für unser Studienkollektiv, das aus Patienten mit Lebererkrankungen bestand, muss der Tatsache beigemessen werden, dass auch Stoffwechsellentgleisungen und ihre Folgen Signalalterationen im Hirngewebe verursachen können. Bei hepatisch bedingter Enzephalopathie etwa kommt es durch Mangan-Retention zu Hyperintensitäten in den Basalganglien. [88] (Um diesen potenziellen Confounder zu minimieren, klammerten wir Patienten mit aktuellen Gesamtbilirubin-Leveln von > 2 mg/dl aus unserer Untersuchung aus. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass eventuelle zurückliegende metabolische Entgleisungen nicht erfasst wurden.) Mangan-Einlagerungen können überdies als Folge parenteraler Ernährung auftreten, was für Patienten mit zurückliegenden schweren Krankheitsepisoden relevant werden kann.

Der Nucleus dentatus kann seinerseits beispielsweise im Rahmen von Morbus Fahr oder durch neurodegenerative Erkrankungen, wie das Cockayne-Syndrom, in Mitleidenschaft gezogen und visuell hyperintens verändert werden. [88]

Auch kann die Stoffwechselkapazität der Probanden im Gesamten eine Rolle gespielt haben, betrifft sie doch unmittelbar die Effektivität der Metabolisierung und Ausscheidung des Kontrastmittels. Durch eine verlangsamte Exkretion erhöht sich für alle Kontrastmittel die Halbwertszeit im Blut und mit der Spanne der Exposition

gegenüber dem Pharmakon auch dessen Bioverfügbarkeit. [10] Zudem stellten beispielsweise Frenzel et al. fest, dass erhöhte Phosphat-Level im Serum, wie sie im Rahmen renaler Insuffizienz zu erwarten sind, das Potenzial haben, die Gadolinium-Freisetzung aus dem Chelatkomplex bedeutsam zu steigern. [81]

Wenngleich hochgradige Nieren- und Leberinsuffizienz als Ausschlusskriterium galten (GFR < 30 ml/min bzw. Gesamtbilirubin > 2 mg/dl), wiesen doch zahlreiche Studienpatienten aufgrund ihrer oft schweren Grunderkrankungen gering- bis mittelgradige Formen eingeschränkter renaler und/oder hepatischer Stoffwechsellkapazität auf. Konkrete Laborwerte des Kontrollkollektives standen als Vergleichsdaten nicht zur Verfügung. Zumal die Kontrollpersonen die geplante MRT-Untersuchung des Kopfes zum Zweck des Ausschlusses von Neuropathologien erhalten sollten und überdies durchschnittlich jünger waren, ist anzunehmen, dass ihre Metabolisierungsleistung tendenziell besser ausfiel als jene der Patienten der Studiengruppe.

In der Fachliteratur wurde zunächst meist mit Nachdruck hervorgestrichen, dass das Phänomen der Gadolinium-Retention im ZNS sogar stoffwechselkompetente Personen betrifft. (Vgl. etwa [27] [44] [45].) Inzwischen rückten aber auch Patienten mit eingeschränkter Stoffwechsellkapazität zunehmend in den Fokus, weshalb nun explizite Belege dafür vorliegen, dass die Effekte bei ihnen noch weitaus stärker ausfallen: Besonders betroffen ist abermals der Nucleus dentatus. Untersuchten Cao et al. in diesem Kontext noch dialysepflichtige Patienten [33], also Personen mit terminalem Nierenversagen, so betonten Rasschaert et al., gestützt auf neueste Ergebnisse, dass bereits eine moderate Nierenfunktionseinschränkung aggravierenden Einfluss auf die SI-Erhöhung hat [90]. Diese Beobachtung ist für die klinische Praxis noch wesentlich gewichtiger, denn während Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durch die leitliniengemäß mittlerweile sehr restriktive Indikationsstellung von einer MRT-Kontrastmittel-Exposition weitgehend ausgeschlossen sind, ist der Anteil an Patienten mit gering- bis mittelgradiger Nierenfunktionsminderung im radiologischen Klinikalltag beträchtlich.

4.3.3 Individuelle Kontrastmittel-Historie

In den einschlägigen Vorgängerstudien zum Thema wurde der Herausforderung, für alle potenziellen Studienteilnehmer eine lückenlose und zweifelsfreie Historie aller bisher durchlaufenen kontrastmittelgestützten MRT-Untersuchungen zu erheben, vielfach wenig Aufmerksamkeit geschenkt und somit der Bedeutsamkeit dieses Faktors nicht Rechnung getragen. Dies mag auch dem Umstand geschuldet sein, dass diese Untersuchungen fast ausschließlich retrospektiv konzipiert waren, auf ein Ethikvotum verzichteten und die Patienten in Bezug auf die Studienteilnahme nicht persönlich befragten. Die Autoren begnügten sich vielfach mit der Sichtung hausinterner Datenbanken. Die Berücksichtigung eventueller vorangegangener oder parallel zum Untersuchungszeitraum *extern* angefertigter Aufnahmen war damit nicht möglich (bzw. nur in seltenen Fällen, in denen solche Untersuchungsdaten von den Patienten selbst zu einem früheren Zeitpunkt zur Verfügung gestellt worden waren).

Das prospektiv ausgelegte Studiendesign der vorliegenden Arbeit barg hingegen den unschätzbaren Vorteil, dass alle potenziellen Teilnehmer einer persönlichen Befragung zugänglich waren und diese eine unabdingbare Voraussetzung für die Inklusion in die Studie darstellte. Eine Aufnahme durfte nur erfolgen, sofern die Patienten den Erhalt jeglicher nicht in domo angefertigter kontrastmittelgestützter MRT-Bildgebung glaubhaft verneinten. Ferner in den Fällen, in denen zwar einzelne Untersuchungen *extern* durchgeführt worden waren, eventuell fehlende Information zur Kontrastmittel-Gabe jedoch – mit dem Einverständnis der Patienten – von den entsprechenden Instituten eingeholt werden konnte. Somit sollte ausgeschlossen werden, dass zum einen die Patienten der Kontrollgruppe *jedwedes* MRT-Kontrastmittel und zum anderen Patienten der Studiengruppe jemals andere *lineare* MRT-Kontrastmittel verabreicht bekommen hatten.

Um eine ausreichend große Studienkohorte zu generieren, war es allerdings unumgänglich, auch Patienten miteinzuschließen, die in der Vergangenheit 1 oder höchstens 2 Dosen makrozyklischer Kontrastmittel erhalten hatten, denn die exklusive Nutzung von leberspezifischen Präparaten ist, insbesondere im Rahmen von Erstbildgebung, selten. Es ist jedoch äußerst unwahrscheinlich, dass unsere Ergebnisse oder Schlussfolgerungen dadurch beeinflusst wurden, denn die Gruppe der Makrozyklika wird tendenziell nicht mit einer relevanten, qualitativ oder quantitativ detektierbaren SI-Veränderung assoziiert. (Vgl. hierzu Kap. 1.3.)

4.3.4 Technische Bedingtheiten

Eine weitere Limitation brachten die zur Datenerhebung genutzten technischen Methoden mit sich: Das Bildmaterial wurde an zwei MRT-Geräten der Firma Siemens erstellt, die leicht unterschiedliche Konfigurationen aufwiesen (die genauen Systemeigenschaften und -einstellungen sind in Kapitel 2.3.1 angeführt). 81 % der Personen aus Gruppe A wurden am Modell *Magnetom Avanto* untersucht, 71 % der Personen aus Gruppe B hingegen am Modell *Magnetom Aera*. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die erhobenen quantitativen SI-Werte nicht absolut betrachtet, sondern jeweils in Relation zu Referenzstrukturen ausgedrückt wurden – dies sollte dazu beitragen, mögliche verzerrende Faktoren zu minimieren.

4.3.5 Methodische Bedingtheiten

Zu den wichtigsten Einschränkungen bei der Interpretation und der Vergleichbarkeit unserer Studiendaten mit jenen anderer Publikationen zählt das Faktum, dass es zur Klärung der Frage nach möglichen kontrastmittelassoziierten Langzeiteffekten auf das Gehirn keine standardisierte Methode zur Erhebung und Auswertung von Bilddaten gibt. Die Problematik beginnt bereits bei der Heterogenität des Studiendesigns einschließlich der Charakteristika der Studienpopulationen. Die in den einzelnen Arbeiten untersuchten Patientenkollektive variierten nicht nur bezüglich ihrer Größe, auch die Eigenschaften der aufgenommenen Probanden unterschieden sich je nach Kontext erheblich – etwa ihre neurologischen oder nicht neurologischen Grunderkrankungen, mögliche vorliegende iatrogene Einflüsse auf das ZNS (z. B. Zustand nach Schädelbestrahlung) oder ihre hepato-renale Stoffwechsellistung. Hinzu kommt, dass insbesondere in retrospektiven Studiendesigns die Informationsbeschaffung zu wichtigen Kontextfaktoren auf Limitationen stößt. (Beispielsweise erfolgte die Ermittlung der Anzahl bereits applizierter Kontrastmittel-Dosen in Vorgängerstudien fast immer unter Ausblendung der individuellen „institutsexternen“ Patienten-Historie, wodurch das Risiko für Zerreffekte vergrößert wurde.)

Als Endpunktparameter galt gemeinhin die Signalintensität definierter Hirnregionen, nicht zuletzt präsentierten die einzelnen Erhebungen diesbezüglich aber Outcomes, die sich auf jeweils unterschiedliche Gruppendifinitionen und -eigenschaften beziehen: Die

examierten Patientenkollektive variierten sowohl hinsichtlich der Anzahl stattgehabter GBCA-Applikationen als auch der Zeitintervalle, in denen diese erfolgten. (Vgl. hierzu auch [91].)

Die Vergleichbarkeit der in der Literatur publizierten Ergebnisse wird nicht nur durch populationsbezogene Bias-Faktoren erschwert, sondern auch durch methodologische Aspekte.

Zur Bilderstellung wurde in bisherigen Arbeiten zwar einhellig die T1-gewichtete Sequenz herangezogen²⁴, jedoch muss Berücksichtigung finden, dass in den einzelnen Untersuchungen zahlreiche verschiedene Unterformen dieses Sequenz-Typs zur Anwendung kamen. Dazu zählten SE (*Spin-Echo*) (z. B. bei [35] [31] [32] [37] [92]), FSE/TSE (*Fast/Turbo Spin-Echo*) (z. B. bei [27] [30] [83]), 3D-MPRAGE (*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*) (z. B. bei [32] [36] [37] [92]), FLASH (*Fast Low-Angle Shot*) (z. B. bei [35]) und FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) (z. B. bei [36] [92]). Wir entschieden uns mit der SE-Sequenz für die in Summe am häufigsten verwendete Sequenz-Form.

Daneben muss für einen angestrebten Vergleich von Studienresultaten die Nutzung von MRT-Geräten mit divergierenden Feldstärken (bisher waren Geräte mit 1,5 oder 3 Tesla im Einsatz) sowie die Varianz der gewählten Schichtdicken von 1 bis 6 mm Beachtung finden.²⁵ Auch die Rolle der jeweils gewählten Flip-Winkel wurde bislang nicht gesondert betrachtet.

Selbst innerhalb derselben Studie fand mitunter eine undifferenzierte Auswertung von Aufnahmen statt, die an mehreren Geräten mit unterschiedlicher Feldstärke und unter Wahl abweichender Sequenzen und Schichtdicken angefertigt worden waren (so etwa bei [35] [27] [32] [28] [36] [33] [37] [92]). In manchen Studienbeschreibungen

²⁴ Ergänzend erstellte Bilder aus T2-Sequenzen dienten, wie auch in der vorliegenden Studie, zwar fallweise der erleichterten Auffindung und Abgrenzung anatomischer Strukturen (namentlich des Nucleus dentatus), waren aber nicht Grundlage der SI-Erhebung.

²⁵ Die Schichtdicke könnte insbesondere für den Nucleus dentatus von Bedeutung sein. Es handelt sich bei diesem paarigen Kerngebiet um eine vergleichsweise kleine anatomische Struktur, die bei höherer Schichtdicke, wie sie etwa mit 5 mm auch in unserer Studie zur Anwendung kam, in den Bildaufnahmen nur unzureichend oder lediglich in Randzonen festgehalten sein kann.

fanden sich überhaupt keine schlüssigen Angaben zu den Eigenschaften der tatsächlich ausgewerteten Sequenzen.

In einem ersten kritischen methodologischen Vergleich zeigten Ramalho et al. durch die parallele Anwendung einer SE- und einer MPRAGE-Sequenz (mit jeweils 5 mm bzw. 1 mm Schichtdicke) auf, dass selbst verschiedene Unterformen der T1-gewichteten Sequenz nicht austauschbar gewertet werden dürfen. Sie stellten zudem die Überlegenheit der MPRAGE-Sequenz gegenüber der SE-Sequenz heraus, was die Kongruenz von quantitativer und qualitativer Bildanalyse anbelangt. [93] Letzteres tangiert einen weiteren wichtigen Aspekt der Datenbeurteilung: Die quantitativen Ergebnisse aus der numerischen SI-Messung per ROI-Platzierung korrelieren nur bedingt mit der qualitativen, das heißt der rein subjektiven visuellen Bewertung der „Helligkeit“ des Nucleus dentatus durch den Betrachter. Limitierungen ergeben sich nicht nur aus dem subjektiven Bewertungsmaßstab der Rezipienten, sondern zudem aus der Wahl der MRT-Sequenz. Verständlicherweise wirkt die qualitative Beurteilung im klinischen Alltag praktikabler, ihre Objektivier- und Vergleichbarkeit ist jedoch fraglich.

Über die Eignung bestimmter Hintergrundstrukturen als Referenzparameter in den ermittelten SI-Ratios herrscht bislang ebenso wenig Einigkeit: Die bei Kanda et al. [24] zunächst recht arbiträr gewählten Verhältnisse von Nucleus dentatus zu Pons (*Dentate nucleus/Pons ratio*) und Globus pallidus zu Thalamus (*Globus pallidus/Thalamus ratio*) wurden in Folgestudien vielfach beibehalten. In einer weiteren Untersuchung nutzte dieselbe Forschergruppe [31] stattdessen eine *Dentate nucleus/Cerebellum ratio*, welche die an den Nucleus dentatus angrenzende weiße Substanz zum Maßstab machte. Auch Ramalho et al. [30] suchten nach einer Alternative zum Pons, der in ihren Augen für vaskulär bedingte SI-Heterogenität anfällig war, und etablierten mit der Referenz auf die Kleinhirnstiele eine sogenannte *Dentate nucleus/Middle cerebellar peduncle ratio*. Radbruch und Kollegen [32] führten zusätzlich eine *Dentate nucleus/Cerebrospinal fluid ratio* ein, bei der die ROI zur SI-Ermittlung in das Liquorareal des Vierten Ventrikels gesetzt wurde. Mit der Begründung, die CSF-Messung sei susceptibel für Flussartefakte und Pulsationswellen zwischen Systole und Diastole, wandten sie sich jedoch einige Zeit später davon wieder ab. [36] Neueste Erkenntnisse von Jost et al., die das regelhafte Übertreten von Kontrastmittel in das

Liquorsystem nach intravenöser Injektion bestätigten [60], bekräftigen die Skepsis gegenüber diesem Areal als neutralem Referenzparameter.

In der vorliegenden Studie wurden die meisten der beschriebenen Quotienten getestet, wobei die *Dentate nucleus/Middle cerebellar peduncle ratio* (DN/MCP-Ratio) am stärksten, die *Dentate nucleus/Cerebrospinal fluid ratio* (DN/CSF-Ratio) am schwächsten mit der Bezugsgröße applizierter Kontrastmittel-Dosen korrelierte.

Die allgemeinen Limitationen der Magnetresonanztomographie bei der Detektion von Gadolinium-Rückständen im Körpergewebe heben Kanal sowie Ramalho hervor: Angesichts der Tatsache, dass histologische Proben erhöhte Gadolinium-Konzentrationen nicht nur in den bekannten Indexregionen, sondern in *allen* getesteten Hirnstrukturen nachweisen konnten, sowie der Erkenntnis, dass in Knochengewebe noch weit höhere Retentionswerte zu finden waren, die in der MRT-Bildgebung bislang nicht auffällig geworden waren, erscheint die Sensitivität dieser Bildgebung für die Beantwortung der Frage nach Kontrastmittel-Rückständen gering. [54] [94] Dass die Darstellbarkeit retinierten Gadoliniums mittels MRT-Technik nicht allein von dessen Konzentration, sondern insbesondere auch von dessen chemischer Zusammensetzung und den lokalen Bindungsverhältnissen abhängig ist, eine Annahme die in Kap. 1.4.1 ausführlich thematisiert wurde, spielt hierbei wohl eine zentrale Rolle.

Letztlich sind es lediglich diese visuellen Veränderungen, die einer Bewertung im Rahmen der vorliegenden Studie zugänglich waren. Der sichere Nachweis einer möglichen Gadolinium-Retention infolge repetitiver Verabreichung des Kontrastmittels Gadoxetat kann in direkter Form einzig in histopathologischen Studien am Menschen erbracht werden. In einer von Murata et al. Anfang 2016 publizierten Autopsie-Studie an 9 Personen mit zu Lebzeiten normaler Nierenfunktion war ein Patientenfall eingeschlossen, der die exklusive Gadoxetat-Gabe betraf: Nach insgesamt 10 verabreichten Dosen, die zum Todeszeitpunkt über 90 Tage zurücklagen, waren im Hirn- und Knochengewebe signifikant erhöhte Gadolinium-Konzentrationen nachweisbar. [45] Es liegen jedoch für dieses besondere Kontrastmittel weder für Mensch noch Tier Beobachtungen in größerem Maßstab vor.

4.4 Gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel in der klinischen Praxis – ein Ausblick

Die neuartigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema einer möglichen kontrastmittelbedingten intrazerebralen Gadolinium-Retention wurden seit ihrem Aufkommen nicht nur in der Fachwelt intensiv diskutiert, sondern stießen auch auf breites öffentliches Interesse und große Resonanz. Die nicht selten stark vereinfacht und überspitzt präsentierte mediale Berichterstattung, die mitunter vor Folgeschäden wie Demenz warnte, führte teils zu großer Verunsicherung auf Seiten der Patienten. Die geschürte Aufregung täuscht jedoch darüber hinweg, dass bis heute keine evidenzbasierten Untersuchungen vorliegen²⁶, die einen Zusammenhang zwischen gesundheitlichen Beeinträchtigungen und vorhandener Gadolinium-Retention im Zentralnervensystem belegen. [95] [91]

Die Erhebung belastbarer medizinischer Daten erscheint dringend geboten. In ersten umfassenden Populationsstudien wurde inzwischen zumindest das erhöhte Vorkommen parkinsonoider Symptome, wie sie als Folge einer pathologischen Affektion der Basalganglien denkbar wären, in gadoliniumexponierten Patientengruppen im Vergleich zu nicht exponierten Kontrollgruppen verneint. [101]

Histopathologische Studien konnten bisher weder am Menschen noch im Tiermodell makroskopische oder mikroskopische Veränderungen in gadoliniumbelastetem Hirngewebe identifizieren. [28] [66] [52]²⁷

²⁶ Zwar existieren in der Fachliteratur inzwischen Bemühungen, den Begriff einer sogenannten *Gadolinium Deposition Disease* zu prägen, doch beruht dieser von einer amerikanischen Arbeitsgruppe um Semelka und Ramalho initiierte Vorstoß lediglich auf der Auswertung von Daten, die aus anonymen Online-Fragebögen einer Patienten-Selbsthilfegruppe (*gadoliniumtoxicity.com*) abgeleitet wurden. Sie unterlagen damit in höchstem Maße einem Selektionsbias. Weder erfolgte eine fundierte Erhebung der tatsächlichen Kontrastmittel-Historie der Patienten, noch wurden die realen Konzentrationen eventuell retinierten Gadoliniums klinisch überprüft oder eine Dosis-Korrelation mit der subjektiv angegebenen Symptomatik angestrebt. [96] [97] [98] [99] [100]

²⁷ Smith et al. schlossen zunächst für Gadodiamid (*Omniscan*[®]) im Tierversuch an Ratten sowohl akute (1 Woche p. i.) als auch mittelfristige (20 Wochen p. i.) neurotoxische Gewebefeffekte aus. Der Versuch wurde von Lohrke et al. auf weitere lineare und auch makrozyklische Kontrastmittel ausgeweitet (examiniert wurden Gadodiamid (*Omniscan*[®]),

Die Erfahrungen der Vergangenheit, nicht zuletzt die aufrüttelnden und erstaunlich spät erlangten Einsichten in den Zusammenhang der Nutzung gadoliniumhaltiger MRT-Kontrastmittel mit dem Krankheitsbild der Nephrogenen systemischen Fibrose, gebieten dennoch ein abwägendes und vorausschauendes Handeln im Umgang mit dieser Gruppe diagnostischer Pharmazeutika.

Diesen Erwägungen Rechnung tragend, bezog die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) bereits im Juli 2015 in einer *Drug Safety Communication* zum Risiko zerebraler Anreicherungen infolge von GBCA-Gabe Position: Um die Gefahr potenzieller Gadolinium-Akkumulation gering zu halten, so hieß es wörtlich, sollte der Einsatz entsprechender MRT-Kontrastmittel auf solche Indikationen beschränkt werden, die den dadurch lukrierten zusätzlichen Informationsgewinn unabdingbar erforderten. Etablierte Behandlungsprotokolle seien auf die Notwendigkeit repetitiver kontrastmittelgestützter MRT-Diagnostik hin zu reevaluieren und zu hinterfragen. [102] Diesem Rat fügte das *National Institutes of Health* (NIH) im März 2016 die Weisung hinzu, makrozyklischen Kontrastmitteln gegenüber linearen künftig den Vorzug zu geben. [103] Ein Jahr darauf, im März 2017, vollendete das *Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee* (PRAC) der *European Medicines Agency* (EMA) schließlich seinen umfassenden Review-Prozess zur Fragestellung zerebraler Gadolinium-Retention. [104] Basierend auf den darin formulierten Empfehlungen, brachte die EMA im Juli 2017 eine finale Stellungnahme vor [105]²⁸: Der zufolge sollten im Sinne einer Vorsichtsmaßnahme die Marktzulassungen dreier linearer gadoliniumhaltiger MRT-Kontrastmittel künftig aufgehoben werden. Betroffen sind die linear nichtionischen Präparate Gadodiamid (*Omniscan*[®]) und Gadoversetamid

Gadopentetat-Dimeglumin (*Magnevist*[®]), Gadobutrol (*Gadovist*[®]) und Gadoteridol (*Dotarem*[®])). Auch diese Forschergruppe fand selbst nach hochdosierter Kontrastmittel-Gabe keine morphologischen Veränderungen der Gewebearchitektur oder Hinweise für degenerative oder inflammatorische Reaktionen im Hirnpräparat. Allerdings traten bei einigen der mit Gadodiamid behandelten Tiere die für NSF typischen, makroskopischen Hautläsionen auf, histologisch assoziiert mit Fibrose-Reaktionen und Infiltration mononuklearer Zellen.

²⁸ „*There is currently no evidence that gadolinium deposition in the brain has caused any harm to patients; however EMA has recommended restrictions for some intravenous linear agents in order to prevent any risks that could potentially be associated with gadolinium brain deposition. The intravenous linear agents gadoxetic acid and gadobenic acid can continue to be used for liver scans because they are taken up in the liver and meet an important diagnostic need. [...] All other intravenous linear products (gadodiamide, gadopentetic acid and gadoversetamide) should be suspended in the EU.*“ [105]

(*OptiMark*[®]), zudem die linear ionische Substanz Gadopentetat-Dimeglumin (*Magnevist*[®]). Die beiden intrazellulären Kontrastmedien Gadoxetat (*Primovist*[®]) und Gadobenat-Dimeglumin (*MultiHance*[®]) hingegen bleiben – mit dem Verweis auf die Bedeutsamkeit ihres Einsatzes in der Leberbildgebung – von dieser Direktive ausgespart. Es obliegt nun der Europäischen Kommission, über daraus folgende, rechtlich bindende Schritte zu entscheiden.

Bemerkenswert ist, dass weder die amerikanische *Food and Drug Association* (FDA) noch das *American College of Radiology* (ACR) angesichts des gegenwärtigen Standes der Forschung bereit waren, dem Vorstoß der EMA zu folgen. Es existiere, wie ihre Presseaussendungen betonten, noch keine wissenschaftliche Bestätigung für die Annahme eines gesundheitlichen Risikos und somit keine ausreichende Grundlage zur Rechtfertigung dieser, für die radiologische Diagnostik einschneidenden Maßnahme. [106] [107]

Insbesondere für die Anwendung von Gadoxetat, das hinsichtlich Sensitivität und Spezifität in der Leberbildgebung bislang alternativlos ist, dürfte in der kritischen Abwägung von Kosten und Nutzen der diagnostische Vorteil für die betroffenen, oft schwer erkrankten Patienten weiterhin überwiegen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die in den letzten Jahren aufgekommenen Berichte über eine mögliche langfristige Retention von Gadolinium aus den in der Magnetresonanztomographie angewandten Kontrastmitteln in neuronalem Gewebe und über eine damit assoziierte Veränderung der Signalintensität (SI) bestimmter Hirnregionen, dienten als Anregung für die Konzeption und die Durchführung der vorliegenden Untersuchung. Denn während die meisten marktüblichen Kontrastmittel bereits in bildmorphologischen Studien sowie im Tierexperiment erforscht worden waren, lagen zu dieser aktuellen Fragestellung für das leberspezifische, linear ionische MRT-Kontrastmittel Dinatriumgadoxetat (*Primovist*[®]) zum Studienzeitpunkt weder präklinische noch klinische Daten vor. Ziel dieser explorativen prospektiven Querschnittstudie war daher die MRT-gestützte Evaluierung einer möglichen Signalalteration in Nucleus dentatus und Globus pallidus als Langzeiteffekt wiederholter Gadoxetat-Applikation. Diese beiden Hirnareale wurden in vorangegangenen Studien als besonders sensibel für eventuelle gadoliniumbedingte Signalintensivierungen identifiziert.

Probanden einer Studiengruppe (A, n = 91) sowie einer Kontrollgruppe (B, n = 52) erhielten zu diesem Zweck eine MRT-Untersuchung des Kopfes in nativer T1-gewichteter Spin-Echo-Sequenz. Beide Patientenkollektive unterlagen strengen Auswahlkriterien. Die Historie der Kontrastmittel-Exposition der Testpersonen musste lückenlos eruierbar sein, neben der Akten- und Datenrecherche nahm das individuell geführte, persönliche Interview eine zentrale Rolle ein. Die Patienten der Studiengruppe A hatten Gadoxetat in der Vergangenheit jeweils zwischen 1- bis 37-mal erhalten, die zurückliegende Nutzung anderer linearer oder mehr als 2 Dosen makrozyklischer MRT-Kontrastmittel galten als Ausschlussgründe. (Die Studienkohorte A wurde, entsprechend der Anzahl bereits erfolgter Gadoxetat-Gaben, in 3 annähernd gleich große Gruppen unterteilt: A1 < 5, A2 5 bis 10, A3 > 10.) Die Kontrollgruppe B beschränkte sich ausschließlich auf Probanden ohne jeden vorherigen MRT-Kontrastmittel-Kontakt. Die gewonnenen Bilddaten wurden einer quantitativen Analyse unterzogen, examiniert wurden hierfür die Indexregionen Nucleus dentatus (DN) und Globus pallidus (GP) in Relation zu den neutralen Referenzregionen Kleinhirnstiel

(MCP), Pons (P) und Thalamus (Th). Die Erhebung der aus den numerischen Signalintensitätswerten dieser Areale gebildeten Quotienten (SI-Ratios) diene als Vergleichsgrundlage der statistischen Berechnungen.

Die ermittelten SI-Quotienten aus DN/MCP und DN/P zeigten signifikante Abweichungen zwischen den Patienten der Kontrollgruppe (B) und jenen Patienten der Studiengruppe, die bereits zwischen 11 und 37 Gadoxetat-Dosen erhalten hatten (A3). Personen mit weniger als 5 (A1) bzw. zwischen 5 und 10 (A2) Kontrastmittel-Gaben wiesen hingegen keine statistisch relevanten Unterschiede zu den Mitgliedern der Kontrollgruppe auf. Die Werte der GP/Th-Ratio waren bei der Gesamtheit der Studienpatienten im Vergleich zur Referenzgruppe ebenfalls signifikant erhöht; es ergab sich jedoch, im Unterschied zur Region des Nucleus dentatus, keine signifikante positive Assoziation dieses Parameters zur Gesamtmenge verabreichten Gadoxetats. Gleichzeitig konnte im beobachteten Patientenkollektiv eine Altersabhängigkeit der Signalintensität des Globus pallidus detektiert werden, die damit einen nennenswerten Confounder darstellte.

Diese Ergebnisse geben Anlass zur Vermutung, dass multiple Gadoxetat-Applikationen im Rahmen bildgebender Diagnostik zu langfristigen SI-Erhöhungen bestimmter Hirnregionen im nativen MRT-Bild führen können und dass in Bezug auf diese Alterationen eine Dosisabhängigkeit besteht. Dieser Effekt könnte möglicherweise in einer dauerhaften Gadolinium-Retention begründet liegen. Im Vergleich mit anderen bereits untersuchten Kontrastmittel-Präparaten fiel die an unserem Patientenkollektiv beobachtete, mit der Gadoxetat-Applikation einhergehende T1-Verkürzung prozentual deutlich geringer aus und wurde erst nach höherer kumulativer Dosis statistisch relevant; auch betraf das Phänomen mit dem Nucleus dentatus lediglich die diesbezüglich bekanntermaßen weitaus sensibelste Gewebestruktur des Zentralnervensystems. Eine Erklärung mag in den besonderen Eigenschaften dieses leberspezifischen Kontrastmittels begründet liegen, zum Beispiel in dem dualen Exkretionsweg und der geringeren Standarddosierung.

Ihrer Popularität zum Trotz stellt die bildmorphologische Analyse, bleibt zu beachten, nur einen mittelbaren Zugang zur Beantwortung der Frage nach einer möglichen Kontrastmittel-Retention dar: Die T1-Verkürzung kann ein Korrelat, aber kein direkter quantitativer Indikator der tatsächlichen Gadolinium-Konzentration in Körpergeweben sein. Denn der Effekt dieses Metalls auf die Signalintensität im MRT-Bild scheint stark von der chemischen Zusammensetzung und den lokalen Bindungsverhältnissen

abhängig zu sein. So bildet die morphologische Sichtbarkeit nur einen selektiven Aspekt dieser Problematik ab. Feingewebliche Untersuchungen liefern Belege, dass alle gebräuchlichen MRT-Kontrastmittel zu mehr oder minder ausgeprägten Residuen in menschlichen Körperstrukturen führen können. Auch der direkte Nachweis einer zerebralen Gadolinium-Retention infolge repetitiver Verabreichung des Kontrastmittels Gadoxetat wurde histologisch am Menschen bereits in der Einzelfall-Beobachtung erbracht; er bedarf jedoch der Bestätigung in histopathologischen Studien größeren Maßstabs.

Über die langfristigen klinischen Konsequenzen für die Patientengesundheit herrscht noch keine Gewissheit. Für die Bewertung der Sicherheit des Kontrastmittel-Einsatzes in der klinisch-radiologischen Praxis der MRT-Bildgebung ist von größter Bedeutung, dass bislang keine evidenzbasierten Daten existieren, die einen Zusammenhang zwischen einer Gadolinium-Retention im Zentralnervensystem und daraus resultierenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen belegen. Histologische Untersuchungen erbrachten bislang keinen Hinweis auf eine Induktion pathologischer Strukturveränderungen in den betroffenen Geweben. Dennoch ist die Indikationsstellung zum Einsatz gadoliniumhaltiger MRT-Kontrastmittel künftig jedenfalls noch strenger als bisher zu prüfen und zu hinterfragen.

6 BIBLIOGRAPHIE

- [1] Kahn J, Posch H, Steffen IG, Geisel D, Bauknecht C, Liebig T, Denecke T.
Is There Long-term Signal Intensity Increase in the Central Nervous System on T1-weighted Images after MR Imaging with the Hepatospecific Contrast Agent Gadoxetic Acid? A Cross-sectional Study in 91 Patients.
Radiology. 2017 Mar; 282(3): 708–716.
(Online-Vorabpublikation 11. Januar 2017.)
-
- [2] Runge VM, Ai T, Hao D, Hu X.
The developmental history of the gadolinium chelates as intravenous contrast media for magnetic resonance.
Invest Radiol. 2011 Dec; 46(12): 807–816.
- [3] Tedeschi E, Caranci F, Giordano F, Angelini V, Coccozza S, Brunetti A.
Gadolinium retention in the body: what we know and what we can do.
Radiol Med. 2017 Mar 30. (Online-Vorabpublikation.)
- [4] Kanal E.
Gadolinium based contrast agents (GBCA): Safety overview after 3 decades of clinical experience.
Magn Reson Imaging. 2016 Dec; 34(10): 1341–1345.
- [5] Runge VM.
Safety of the gadolinium-gated contrast agents for magnetic resonance imaging, focusing in part on their accumulation in the brain and especially the dentate nucleus.
Invest Radiol. 2016 May; 51(5): 273–279.
- [6] Idée JM, Port M, Robic C, Medina C, Sabatou M, Corot C.
Role of thermodynamic and kinetic parameters in gadolinium chelate stability.
J Magn Reson Imaging. 2009 Dec; 30(6): 1249–1258.

- [7] Sherry AD, Caravan P, Lenkinski RE.
Primer on gadolinium chemistry.
J Magn Reson Imaging. 2009 Dec; 30(6): 1240–1248.
- [8] Roberts DR, Welsh CA, LeBel DP 2nd, Davis WC.
Distribution map of gadolinium deposition within the cerebellum following GBCA administration.
Neurology. 2017 Mar 21; 88(12): 1206–1208.
- [9] Rogosnitzky M, Branch S.
Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms.
Biometals. 2016 Jun; 29(3): 365–376.
- [10] Aime S, Caravan P.
Biodistribution of gadolinium-based contrast agents including gadolinium deposition.
J Magn Reson Imaging. 2009 Dec; 30(6): 1259–1267.
- [11] Fraum TJ, Ludwig DR, Bashir MR, Fowler KJ.
Gadolinium-based contrast agents: A comprehensive risk assessment.
J Magn Reson Imaging. 2017 Jan 13. (Online-Vorabpublikation.)
- [12] Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE.
Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients.
Lancet. 2000 Sep 16; 356(9234): 1000–1001.
- [13] Grobner T.
Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?
Nephrol Dial Transplant. 2006 Apr; 21(4): 1104–1108.
- [14] Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, Kay J, Abujudeh H.
Current status of nephrogenic systemic fibrosis.
Clin Radiol. 2014 Jul; 69(7): 661–668.

- [15] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).
Umsetzung des Beschlusses der Europäischen Kommission zu gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln und dem Risiko für NSF: Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen (Annex II zum Kommissionsbeschluss vom 01.07.2010).
Publiziert am 31. August 2010. (Zugriff zuletzt am 05.05.2016 unter:
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/gl/gadolinium_kb_annexe.pdf?__blob=publicationFile&v=3)
- [16] Thomsen HS, Bennett CL.
Six years after.
Acta Radiol. 2012 Oct 1; 53(8): 827–829.
- [17] Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, Michaely HJ.
Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special focus on nephrogenic systemic fibrosis.
Top Magn Reson Imaging. 2015 Feb; 24(1): 57–65.
- [18] Huckle JE, Altun E, Jay M, Semelka RC.
Gadolinium Deposition in Humans: When Did We Learn That Gadolinium Was Deposited In Vivo?
Invest Radiol. 2016 Apr; 51(4): 236–240.
- [19] Gibby WA, Gibby KA, Gibby WA.
Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy.
Invest Radiol. 2004 Mar; 39(3): 138–142.
- [20] White GW, Gibby WA, Tweedle MF.
Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy.
Invest Radiol. 2006 Mar; 41(3): 272–278.
- [21] High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE.
Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis.
J Am Acad Dermatol. 2007 Jan; 56(1): 21–26.

- [22] Tien RD, Brasch RC, Jackson DE, Dillon WP.
Cerebral Erdheim-Chester disease: persistent enhancement with Gd-DTPA on MR images.
Radiology. 1989 Sep; 172(3): 791–792.
- [23] Xia D, Davis RL, Crawford JA, Abraham JL.
Gadolinium released from MR contrast agents is deposited in brain tumors: in situ demonstration using scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray spectroscopy.
Acta Radiol. 2010 Dec; 51(10): 1126–1136.
- [24] Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D.
High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dosis of a gadolinium-based contrast material.
Radiology. 2014 Mar; 270(3): 834–841.
- [25] Roccatagliata L, Vuolo L, Bonzano L, Pichiecchio A, Mancardi GL.
Multiple sclerosis: hyperintense dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images is associated with the secondary progressive subtype.
Radiology. 2009 May; 251(2): 503–510.
- [26] Kasahara S, Miki Y, Kanagaki M, Yamamoto A, Mori N, Sawada T, Taoka T, Okada T, Togashi K.
Hyperintense dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images is associated with a history of brain irradiation.
Radiology. 2011 Jan; 258(1): 222–228.
- [27] Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, Di Lazzaro V, Zobel BB, Quattrocchi CC.
Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation.
Invest Radiol. 2014 Oct; 49(10): 685–690.
- [28] McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, Williamson EE, Eckel LJ.
Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging.
Radiology. 2015 Jun; 275(3): 772–782.

- [29] Quattrocchi CC, Mallio CA, Errante Y, Cirimele V, Carideo L, Ax A, Zobel BB.
Gadodiamide and dentate nucleus T1 hyperintensity in patients with meningioma evaluated by multiple follow-up contrast-enhanced magnetic resonance examinations with no systematic interval therapy.
Invest Radiol. 2015 Jul; 50(7): 470–472.
- [30] Ramalho J, Castillo M, AlObaidy M, Nunes RH, Ramalho M, Dale BM, Semelka RC.
High signal intensity in globus pallidus and dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: Evaluation of two linear gadolinium-based contrast agents.
Radiology. 2015 Sep; 276(3): 836–844.
- [31] Kanda T, Osawa M, Oba H, Toyoda K, Kotoku J, Haruyama T, Takeshita K, Furui S.
High signal intensity in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: association with linear versus macrocyclic gadolinium chelate administration.
Radiology. 2015 Jun; 275(3): 803–809.
- [32] Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Eidel O, Burth S, Kickingereeder P, Heiland S, Wick W, Schlemmer HP, Bendszus M.
Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependant on the class of contrast agent.
Radiology. 2015 Jun; 275(3): 783–791.
- [33] Cao Y, Huang DQ, Shih G, Prince MR.
Signal change in the dentate nucleus on T1-weighted MR images after multiple administrations of gadopentetate dimeglumine versus gadobutrol.
AJR Am J Roentgenol. 2016 Feb; 206(2): 414–419.
- [34] Tedeschi E, Palma G, Canna A, Cocozza S, Russo C, Borrelli P, Lanzillo R, Angelini V, Postiglione E, Morra VB, Salvatore M, Brunetti A, Quarantelli M.
In vivo dentate nucleus MRI relaxometry correlates with previous administration of Gadolinium-based contrast agents.
Eur Radiol. 2016 Dec; 26(12): 4577–4584.
- [35] Weberling LD, Kieslich PJ, Kickingereeder P, Wick W, Bendszus M, Schlemmer HP, Radbruch A.
Increased signal intensity in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted images after gadobenate dimeglumine administration.
Invest Radiol. 2015 Nov; 50(11): 743–748.

- [36] Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Hepp J, Kickingereeder P, Wick W, Schlemmer HP, Bendszus M.
High-signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted images: Evaluation of the macrocyclic gadolinium-based contrast agent gadobutrol.
Invest Radiol. 2015 Dec; 50(12): 805–810.
- [37] Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Hepp J, Kickingereeder P, Wick W, Schlemmer HP, Bendszus M.
Intraindividual Analysis of Signal Intensity Changes in the Dentate Nucleus After Consecutive Serial Applications of Linear and Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents.
Invest Radiol. 2016 Nov; 51(11): 683–690.
- [38] Kromrey ML, Liedtke KR, Ittermann T, Langner S, Kirsch M, Weitschies W, Kühn JP.
Intravenous injection of gadobutrol in an epidemiological study group did not lead to a difference in relative signal intensities of certain brain structures after 5 years.
Eur Radiol. 2017 Feb; 27(2): 772–777.
- [39] Schlemm L, Chien C, Bellmann-Strobl J, Dörr J, Wuerfel J, Brandt AU, Paul F, Scheel M.
Gadopentetate but not gadobutrol accumulates in the dentate nucleus of multiple sclerosis patients.
Mult Scler. 2017 Jun; 23(7): 963–972.
- [40] Stojanov DA, Aracki-Trenkic A, Vojinovic S, Benedeto-Stojanov D, Ljubisavljevic S.
Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1W magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Correlation with cumulative dose of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol.
Eur Radiol. 2016 Mar; 26(3): 807–815.
- [41] Eisele P, Alonso A, Szabo K, Ebert A, Ong M, Schoenberg SO, Gass A.
Lack of increased signal intensity in the dentate nucleus after repeated administration of a macrocyclic contrast agent in multiple sclerosis: An observational study.
Medicine (Baltimore). 2016 Sep; 95(39): e4624.

- [42] Rossi Espagnet MC, Bernardi B, Pasquini L, Figà-Talamanca L, Tomà P, Napolitano A.
Signal intensity at unenhanced T1-weighted magnetic resonance in the globus pallidus and dentate nucleus after serial administrations of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent in children.
Pediatr Radiol. 2017 May 19. (Online-Vorabpublikation.)
- [43] Radbruch A, Haase R, Kieslich PJ, Weberling LD, Kickingereder P, Wick W, Schlemmer HP, Bendszus M.
No Signal Intensity Increase in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images after More than 20 Serial Injections of Macrocyclic Gadolinium-based Contrast Agents.
Radiology. 2017 Mar; 282(3): 699–707.
- [44] Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J, Haruyama T, Kitajima K, Furui S.
Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: Evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy.
Radiology. 2015 Jul; 276(1): 228–232.
- [45] Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, Fligner C, Dills R, Hippe D, Maravilla KR.
Macrocyclic and other non-group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue: preliminary results from 9 patients with normal renal function.
Invest Radiol. 2016 Jul; 51(7): 447–453.
- [46] Murata N, Murata K, Gonzalez-Cuyar LF, Maravilla KR.
Gadolinium tissue deposition in brain and bone.
Magn Reson Imaging. 2016 Dec; 34(10): 1359–1365.
- [47] Darrah TH, Prutsman-Pfeiffer JJ, Poreda RJ, Ellen Campbell M, Hauschka PV, Hannigan RE.
Incorporation of excess gadolinium into human bone from medical contrast agents.
Metallomics. 2009 Nov; 1(6): 479–488.
- [48] Robert P, Lehericy S, Grand S, Violas X, Fretellier N, Idée JM, Ballet S, Corot C.
T1-weighted hypersignal in the deep cerebellar nuclei after repeated administrations of gadolinium-based contrast agents in healthy rats: Difference between linear and macrocyclic agents.
Invest Radiol. 2015 Aug; 50(8): 473–480.

- [49] Robert P, Violas X, Grand S, Lehericy S, Idée JM, Ballet S, Corot C.
Linear Gadolinium-based contrast agents are associated with brain Gadolinium retention in healthy rats.
Invest Radiol. 2016 Feb; 51(2): 73–82.
- [50] Jost G, Lenhard DC, Sieber MA, Lohrke J, Frenzel T, Pietsch H.
Signal increase on unenhanced T1-weighted images in the rat brain after repeated, extended doses of gadolinium-based contrast agents: Comparison of linear and macrocyclic agents.
Invest Radiol. 2016 Feb; 51(2): 83–89.
- [51] Kartamihardja AA, Nakajima T, Kameo S, Koyama H, Tsushima Y.
Impact of Impaired Renal Function on Gadolinium Retention After Administration of Gadolinium-Based Contrast Agents in a Mouse Model.
Invest Radiol. 2016 Oct; 51(10): 655–660.
- [52] Lohrke J, Frisk AL, Frenzel T, Schöckel L, Rosenbruch M, Jost G, Lenhard DC, Sieber MA, Nischwitz V, Küppers A, Pietsch H.
Histology and Gadolinium Distribution in the Rodent Brain After the Administration of Cumulative High Doses of Linear and Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents.
Invest Radiol. 2017 Jun; 52(6): 324–333.
- [53] Fretellier N, Idée JM, Dencausse A, Karroum O, Guerret S, Poveda N, Jestin G, Factor C, Raynal I, Zamia P, Port M, Corot C.
Comparative in vivo dissociation of gadolinium chelates in renally impaired rats: a relaxometry study.
Invest Radiol. 2011 May; 46(5): 292–300.
- [54] Ramalho J, Ramalho M, AlObaidy M, Semelka RC.
Technical aspects of MRI signal change quantification after gadolinium-based contrast agents' administration.
Magn Reson Imaging. 2016 Dec; 34(10): 1355–1358.
- [55] Frenzel T, Apte C, Jost G, Schöckel L, Lohrke J, Pietsch H.
Quantification and Assessment of the Chemical Form of Residual Gadolinium in the Brain After Repeated Administration of Gadolinium-Based Contrast Agents: Comparative Study in Rats.
Invest Radiol. 2017 Jan 25. (Online-Vorabpublikation.)

- [56] Birka M, Wentker KS, Lusmöller E, Arheilger B, Wehe CA, Sperling M, Stadler R, Karst U.
Diagnosis of nephrogenic systemic fibrosis by means of elemental bioimaging and speciation analysis.
Anal Chem. 2015 Mar 17; 87(6): 3321–3328.
- [57] Puttagunta NR, Gibby WA, Smith GT.
Human in vivo comparative study of zinc and copper transmetallation after administration of magnetic resonance imaging contrast agents.
Invest Radiol. 1996 Dec; 31(12): 739–742.
- [58] Greenberg SA.
Zinc transmetallation and gadolinium retention after MR imaging: case report.
Radiology. 2010 Dec; 257(3): 670–673.
- [59] Swaminathan S.
Gadolinium toxicity: Iron and ferroportin as central targets.
Magn Reson Imaging. 2016 Dec; 34(10): 1373–1376.
- [60] Jost G, Frenzel T, Lohrke J, Lenhard DC, Naganawa S, Pietsch H.
Penetration and distribution of gadolinium-based contrast agents into the cerebrospinal fluid in healthy rats: a potential pathway of entry into the brain tissue.
Eur Radiol. 2016 Nov 10. (Online-Vorabpublikation.)
- [61] Mamourian AC, Hoopes PJ, Lewis LD.
Visualization of intravenously administered contrast material in the CSF on fluid-attenuated inversion-recovery MR images: an in vitro and animal-model investigation.
AJNR Am J Neuroradiol. 2000 Jan; 21(1): 105–111.
- [62] Engelhardt B, Sorokin L.
The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction.
Semin Immunopathol. 2009 Nov; 31(4): 497–511.
- [63] Pardridge WM.
Drug transport in brain via the cerebrospinal fluid.
Fluids Barriers CNS. 2011 Jan 18; 8(1): 7.

- [64] Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M.
A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β .
Sci Transl Med. 2012 Aug 15; 4(147): 147ra111.
- [65] Iliff JJ, Lee H, Yu M, Feng T, Logan J, Nedergaard M, Benveniste H.
Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI.
J Clin Invest. 2013 Mar; 123(3): 1299–1309.
- [66] Smith AP, Marino M, Roberts J, Crowder JM, Castle J, Lowery L, Morton C, Hibberd MG, Evans PM.
Clearance of Gadolinium from the Brain with No Pathologic Effect after Repeated Administration of Gadodiamide in Healthy Rats: An Analytical and Histologic Study.
Radiology. 2017 Mar; 282(3): 743–751.
- [67] Pietsch H, Lengsfeld P, Jost G, Frenzel T, Hütter J, Sieber MA.
Long-term retention of gadolinium in the skin of rodents following the administration of gadolinium-based contrast agents.
Eur Radiol. 2009 Jun; 19(6): 1417–1424.
- [68] Weinmann HJ, Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Vogler H, Frenzel T, Gries H.
A new lipophilic gadolinium chelate as a tissue-specific contrast medium for MRI.
Magn Reson Med. 1991 Dec; 22(2): 233–237.
- [69] Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, Wolf KJ, Weinmann HJ, Lange L.
Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging.
Radiology. 1995 Jun; 195(3): 785–792.
- [70] Schmitt-Willich H, Brehm M, Ewers CL, Michl G, Müller-Fahrnow A, Petrov O, Platzek J, Radüchel B, Sülzle D.
Synthesis and Physicochemical Characterization of a New Gadolinium Chelate: The Liver-Specific Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Gd-EOB-DTPA.
Inorg Chem. 1999 Mar; 38(6): 1134–1144.

- [71] Merkle EM, Zech CJ, Bartolozzi C, Bashir MR, Ba-Ssalamah A, Huppertz A, Lee JM, Ricke J, Sakamoto M, Sirlin CB, Ye SL, Zeng M.
Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging.
Eur Radiol. 2016 Mar; 26(3): 674–682.
- [72] Duncan JK, Ma N, Vreugdenburg TD, Cameron AL, Maddern G.
Gadoxetic acid-enhanced MRI for the characterization of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis.
J Magn Reson Imaging. 2017 Jan; 45(1): 281–290.
- [73] Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim MJ, Tanomkiat W, Jonas E, Ba-Ssalamah A (VALUE study group).
Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases.
Br J Surg. 2014 May; 101(6): 613–621.
- [74] Grieser C, Steffen IG, Kramme IB, Bläker H, Kilic E, Perez Fernandez CM, Seehofer D, Schott E, Hamm B, Denecke T.
Gadoxetic acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA: a single centre experience.
Eur Radiol. 2014 Jun; 24(6): 1339–1348.
- [75] Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, Gambarini S, Donato F, Colagrande S.
Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis.
Radiology. 2012 Feb; 262(2): 520–529.
- [76] McInnes MD, Hibbert RM, Inácio JR, Schieda N.
Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging – A Systematic Review.
Radiology. 2015 Nov; 277(2): 413–423.
- [77] Denecke T, Steffen IG, Posch H, Geisel D, Bauknecht C, Liebig T, Kahn J.
Signal Intensity Increase in the Central Nervous System after Previous Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging.
Radiology. 2017 Jul; 284(1): 299–301. (Letter to the Editor/Response.)

- [78] Zhang Y, Cao Y, Shih GL, Hecht EM, Prince MR.
Extent of Signal Hyperintensity on Unenhanced T1-weighted Brain MR Images after More than 35 Administrations of Linear Gadolinium-based Contrast Agents.
Radiology. 2017 Feb; 282(2): 516–525.
- [79] Cao Y, Zhang Y, Shih G, Zhang Y, Bohmart A, Hecht EM, Prince MR.
Effect of Renal Function on Gadolinium-Related Signal Increases on Unenhanced T1-Weighted Brain Magnetic Resonance Imaging.
Invest Radiol. 2016 Nov; 51(11): 677–682.
- [80] Kanda T, Oba H, Toyoda K, Kitajima K, Furui S.
Brain gadolinium deposition after administration of gadolinium-based contrast agents.
Jpn J Radiol. 2016 Jan; 34(1): 3–9.
- [81] Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J, Weinmann HJ.
Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C.
Invest Radiol. 2008 Dec; 43(12): 817–828.
- [82] Prybylski JP, Semelka RC, Jay M.
The stability of gadolinium-based contrast agents in human serum: A reanalysis of literature data and association with clinical outcomes.
Magn Reson Imaging. 2017 May; 38: 145–151.
- [83] Ramalho J, Semelka RC, AIObaidy M, Ramalho M, Nunes RH, Castillo M.
Signal intensity change on unenhanced T1-weighted images in dentate nucleus following gadobenate dimeglumine in patients with and without previous multiple administrations of gadodiamide.
Eur Radiol. 2016 Nov; 26(11): 4080–4088.
- [84] Shen Y, Goerner FL, Snyder C, Morelli JN, Hao D, Hu D, Li X, Runge VM.
T1 relaxivities of gadolinium-based magnetic resonance contrast agents in human whole blood at 1.5, 3, and 7 T.
Invest Radiol. 2015 May; 50(5): 330–338.
- [85] Sato T, Tamada T, Watanabe S, Nishimura H, Kanki A, Noda Y, Higaki A, Yamamoto A, Ito K.
Tissue gadolinium deposition in hepatorenally impaired rats exposed to Gd-EOB-DTPA: evaluation with inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS).
Radiol Med. 2015 Jun; 120(6): 557–562.

- [86] Ichikawa S, Motosugi U, Omiya Y, Onishi H.
Contrast Agent-Induced High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-Weighted Images: Comparison of Gadodiamide and Gadoxetic Acid.
Invest Radiol. 2017 Feb 11. (Online-Vorabpublikation.)
- [87] Conte G, Preda L, Cocorocchio E, Raimondi S, Giannitto C, Minotti M, De Piano F, Petralia G, Ferrucci PF, Bellomi M.
Signal intensity change on unenhanced T1-weighted images in dentate nucleus and globus pallidus after multiple administrations of gadoxetate disodium: an intraindividual comparative study.
Eur Radiol. 2017 Mar 29. (Online-Vorabpublikation.)
- [88] Ginat TM, Meyers SP.
Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images: Differential diagnosis.
Radiographics. 2012 Mar-Apr; 32(2): 499–516.
- [89] Kanda T, Nakai Y, Aoki S, Oba H, Toyoda K, Kitajima K, Furui S.
Contribution of metals to brain MR signal intensity: review articles.
Jpn J Radiol. 2016 Apr; 34(4): 258–566.
- [90] Rasschaert M, Idée JM, Robert P, Fretellier N, Vives V, Violas X, Ballet S, Corot C.
Moderate Renal Failure Accentuates T1 Signal Enhancement in the Deep Cerebellar Nuclei of Gadodiamide-Treated Rats.
Invest Radiol. 2017 May; 52(5): 255–264.
- [91] Olchowoy C, Cebulski K, Łasecki M, Chaber R, Olchowoy A, Kałwak K, Zaleska-Dorobisz U.
The presence of the gadolinium-based contrast agent depositions in the brain and symptoms of gadolinium neurotoxicity – A systematic review.
PLoS One. 2017 Feb 10; 12(2): e0171704.
- [92] Adin ME, Kleinberg L, Vaidya D, Zan E, Mirbagheri S, Yousem DM.
Hyperintense dentate nuclei on T1-weighted MRI: Relation to repeat gadolinium administration.
AJNR Am J Neuroradiol. 2015 Oct; 36(10): 1859–1865.

- [93] Ramalho J, Ramalho M, AIObaidy M, Nunes RH, Castillo M, Semelka RC.
T1 Signal-Intensity Increase in the Dentate Nucleus after Multiple Exposures to Gadodiamide: Intraindividual Comparison between 2 Commonly Used Sequences.
AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Aug; 37(8):1427–1431.
- [94] Kanal E, Tweedle MF.
Residual or retained gadolinium: Practical implications für radiologists and our patients.
Radiology. 2015 Jun; 275(3): 630–634.
- [95] Runge VM.
Critical Questions Regarding Gadolinium Deposition in the Brain and Body After Injections of the Gadolinium-Based Contrast Agents, Safety, and Clinical Recommendations in Consideration of the EMA's Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee Recommendation for Suspension of the Marketing Authorizations for 4 Linear Agents.
Invest Radiol. 2017 Jun; 52(6): 317–323.
- [96] Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, Nunes RH, AIObaidy M, Castillo M.
Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update.
AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Jul; 37(7): 1192–1198.
- [97] Semelka RC, Ramalho M, AIObaidy M, Ramalho J.
Gadolinium in Humans: A Family of Disorders.
AJR Am J Roentgenol. 2016 Aug; 207(2): 229–233.
- [98] Burke LM, Ramalho M, AIObaidy M, Chang E, Jay M, Semelka RC.
Self-reported gadolinium toxicity: A survey of patients with chronic symptoms.
Magn Reson Imaging. 2016 Oct; 34(8): 1078–1080.
- [99] Ramalho J, Ramalho M, Jay M, Burke LM, Semelka RC.
Gadolinium toxicity and treatment.
Magn Reson Imaging. 2016 Dec; 34(10): 1394–1398.
- [100] Semelka RC, Ramalho J, Vakharia A, AIObaidy M, Burke LM, Jay M, Ramalho M.
Gadolinium deposition disease: Initial description of a disease that has been around for a while.
Magn Reson Imaging. 2016 Dec; 34(10): 1383–1390.

[101] Welk B, McArthur E, Morrow SA, MacDonald P, Hayward J, Leung A, Lum A.
Association Between Gadolinium Contrast Exposure and the Risk of Parkinsonism.
JAMA. 2016 Jul 5; 316(1): 96–98.

[102] United States Food and Drug Administration (FDA).
FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating the risk of brain deposits with repeated use of gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI).
Publiziert am 27.07.2015. (Zugriff zuletzt am 05.05.2016 unter:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm455386.htm>)

[103] Malayeri AA, Brooks KM, Bryant LH, Evers R, Kumar P, Reich DS, Bluemke DA.
National Institutes of Health perspective on reports of gadolinium deposition in the brain.
J Am Coll Radiol. 2016 Mar; 13(3): 237–241.

[104] European Medicines Agency (EMA).
Press Release: PRAC concludes assessment of gadolinium agents used in body scans and recommends regulatory actions, including suspension for some marketing authorisations. Review finds evidence of gadolinium deposits in the brain after MRI body scans but no signs of harm.
Publiziert am 10.03.2017. (Zugriff zuletzt am 18.04.2017 unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/03/WC500223209.pdf)

[105] European Medicines Agency (EMA).
EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. Recommendations conclude EMA's scientific review of gadolinium deposition in brain and other tissues.
Publiziert am 21.07.2017. (Zugriff zuletzt am 21.07.2017 unter:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/07/WC500231829.pdf)

[106] American College of Radiology (ACR).
ACR Response to the European PRAC Recommendations.
Publiziert am 04.04.2017. (Zugriff zuletzt am 27.05.2017 unter:
<https://www.acr.org/About-Us/Media-Center/Press-Releases/2017-Press-Releases/20170404-ACR-Response-to-the-European-PRAC-Recommendations>)

[107] United States Food and Drug Administration (FDA).

FDA Drug Safety Communication: FDA identifies no harmful effects to date with brain retention of gadolinium-based contrast agents for MRIs; review to continue.

Publiziert am 22.05.2017. (Zugriff zuletzt am 27.05.2017 unter:
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559007.htm>)

7 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

ABBILDUNGEN

Abb. 1	Bildbeispiel cMRT: ROI-Positionierung	S. 38
Abb. 2	Box-Whisker-Plots: SI-Ratios aller Patientengruppen	S. 41
Abb. 3	Scatter-Plots: SI-Ratios – Gadoxetat-Dosis	S. 44
Abb. 4	Scatter-Plots: SI-Ratios – Lebensalter	S. 45
Abb. 5	Bildbeispiel cMRT: SI-Level – Schnittebene Nuclei Dentati	S. 47
Abb. 6	Box-Whisker-Plots: Altersverteilung	S. 49
Abb. 7	Box-Whisker-Plots: SI-Ratios – Geschlecht	S. 50
Abb. 8	Box-Whisker-Plots: SI-Ratios – Bilderstellungssysteme	S. 52

TABELLEN

Tab. 1	MRT-Indikationen der Studiengruppe	S. 34
Tab. 2	MRT-Indikationen der Kontrollgruppe	S. 34
Tab. 3	Eigenschaften der Patientenkollektive	S. 35
Tab. 4	Technische Konfigurationsdaten der MRT-Bilderstellungssysteme	S. 36
Tab. 5	SI-Ratios aller Patientengruppen	S. 40

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Helena Posch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema

***Untersuchung möglicher Langzeiteffekte einer repetitiven Applikation
des leberspezifischen Kontrastmittels Dinatriumgadoxetat
auf die Signalintensität bestimmter Hirnregionen im nativen MRT-Bild***

selbständig und ohne die nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe *Uniform Requirements for Manuscripts* (URM) des ICMJE, www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum, Unterschrift der Doktorandin

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Helena Posch hatte folgenden Anteil an der genannten Publikation:

Kahn J, Posch H, Steffen IG, Geisel D, Bauknecht C, Liebig T, Denecke T.

Is There Long-term Signal Intensity Increase in the Central Nervous System on T1-weighted Images after MR Imaging with the Hepatospecific Contrast Agent Gadoteric Acid? A Cross-sectional Study in 91 Patients.

Radiology. 2017 Mar; 282(3): 708–716. (Online-Vorabpublikation 11. Januar 2017.)

Beitrag zu Konzeption der Methodik, Datenerhebung und -verwaltung, Datenanalyse.

Datum, Unterschrift und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Datum, Unterschrift der Doktorandin

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt meinen Betreuern PD Dr. med. Timm Denecke und Dr. med. Johannes Kahn, die mir die Mitwirkung an dem der gegenwärtigen Arbeit zugrundeliegenden Forschungsprojekt ermöglichten und die Entstehung dieser Schrift fortwährend unterstützten. Sehr dankbar bin ich zudem unserem Leiter Prof. Dr. med. Bernd Hamm, dessen stete Förderung wissenschaftlichen Engagements die Voraussetzung für exzellente Forschungsbedingungen am Institut für Radiologie der Charité schuf. Ferner danke ich Dr. med. Hans-Christian Bauknecht und Dr. med. Dipl. Ing. Ingo G. Steffen für die fachliche Expertise bei der bildmorphologischen respektive der statistischen Datenauswertung. Nicht zuletzt bin ich den medizinisch-technischen Mitarbeitern des MRT-Clusters der Charité – Campus Virchow Klinikum für Ihre Unterstützung bei der umfangreichen und zeitintensiven Generierung des für diese prospektiv konzipierte Arbeit erforderlichen Bildmaterials verbunden, sowie im Besonderen den zahlreichen Patientinnen und Patienten, die sich geduldig und in großer Zahl zur aktiven Teilnahme an den Untersuchungen bereit erklärten und damit die Umsetzung dieser Studie erst möglich machten.

Curriculum Vitae

[Der Lebenslauf der Autorin wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version dieser Arbeit nicht abgedruckt.]

Publikationen

Kahn J, Posch H, Steffen IG, Geisel D, Bauknecht C, Liebig T, Denecke T.

Is There Long-term Signal Intensity Increase in the Central Nervous System on T1-weighted Images after MR Imaging with the Hepatospecific Contrast Agent Gadoteric Acid? A Cross-sectional Study in 91 Patients.

Radiology. 2017 Mar; 282(3): 708–716. (Online-Vorabpublikation 11. Januar 2017.)

Denecke T, Steffen IG, Posch H, Geisel D, Bauknecht C, Liebig T, Kahn J.

Signal Intensity Increase in the Central Nervous System after Previous Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging.

Radiology. 2017 Jul; 284(1): 299–301. (Letter to the Editor/Response.)