

Aus dem Institut für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Retrospektive Fall-Kontroll-Studie über
Gadoliniumablagerungen in neuronalen Strukturen bei
Kindern nach Applikation von makrozyklischem,
gadoliniumhaltigem Kontrastmittel

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Christin Rademacher

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Felix Distelmaier

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Tibussek D., Rademacher C., Caspers J., Turowski B., Schaper J., Antoch G., Klee D., (2017), Gadolinium Brain Deposition after Macrocyclic Gadolinium Administration: A Pediatric Case-Control Study. *Radiology*. (285 (1)) 223-230¹

Zusammenfassung

Viele Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) werden zur verbesserten diagnostischen Genauigkeit mit einem gadoliniumhaltigen Kontrastmittel (KM) durchgeführt. Die Kontrastmittel galten lange als sehr sicher. Seit dem Jahre 2014 findet man in der Literatur teils widersprüchliche Aussagen über die mögliche Ablagerung von linearem und makrozyklischem KM in bestimmten Arealen im zentralen Nervensystem (ZNS), insbesondere im Nucleus dentatus (ND) und im Globus pallidus (GP).

In dieser retrospektiven Studie sollte untersucht werden, ob es bei pädiatrischen Patienten nach der Gabe von makrozyklischem gadoliniumhaltigem Kontrastmittel zu einer Erhöhung der Signalintensität (SI) in fünf ausgewählten Strukturen des ZNS kam. Diese Signalintensitätserhöhung gilt als möglicher Indikator für eine Ablagerung des Metalls Gadolinium (Gd).

Dafür wurden die kranialen MRT-Untersuchungen von 24 pädiatrischen Patienten mit Hirntumoren, die mindestens neunmal eine KM-gestützte MRT erhalten haben, mit denen von 24 Kontrollpatienten verglichen, die noch nie KM bekommen haben. Es wurden dabei jeweils die SI im ND, im Pons, in der Substantia nigra (SN), im GP und im Pulvinar thalami (PT) betrachtet. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der SI zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass es bei der Gabe von makrozyklischem, gadoliniumhaltigem KM nicht zu einer in der MRT nachweisbaren Ablagerung in den ZNS-Strukturen kommt.

Summary

Gadolinium-based contrast agents (GBCA) are frequently used to improve the diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI). They have been regarded as safe for many years. However, since 2014 there is increasing concern about gadolinium (Gd) deposition in certain structures of the central nervous system (CNS), especially in the nucleus dentatus (ND) and globus pallidus (GP). The existing literature does not provide a clear view on this topic.

This retrospectiv case-control study of children and adolescents analysed whether a minimum of nine repeated injections of macrocyclic GBCA lead to an increase in signal intensity (SI) of certain brain structures. An increase indicates potential Gd-deposition. 24 case patients, which all suffered from brain tumours, were compared to control patients, who had only undergone non-enhanced MRI. The following five brain strutures were compared: nucleus dentatus (ND), pons, substantia nigra (SN), globus pallidus (GP) and pulvinar thalami (PT). As a result of this study, no increase in SI was found in the brain structures of case patients compared to control patients.

Therefore, these results show no evidence for deposition of Gd in the CNS after repeated injections of macrocyclic GBCA, which can be detected with MRI.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
C	Kohlenstoff
CNS	central nervous system
CT	Computertomographie
F	Flour
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
GBCA	gadolinium-based contrast agent
Gd	Gadolinium
GDD	Gadolinium Deposition Disease
GP	Globus pallidus
GSC	Gadolinium storage condition
H	Wasserstoff
ICP-MS	Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma
KM	Kontrastmittel
ml	Milliliter
MP-RAGE	Magnetization prepared rapid acquisition with gradient echoes
MRI	magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MS	Multiple Sklerose
N	Stickstoff
Na	Natrium
ND	Nucleus dentatus

NMR	nuclear magnetic resonance
NSF	nephrogene systemische Fibrose
P	Phosphor
PT	Pulvinar thalami
ROI	region of interest
RRMS	schubförmig remittierende Multiple Sklerose
SAR	spezifische Absorptionsrate
SE	Spin Echo
SI	Signalintensität(en)
SN	Substantia nigra
SPIO	superparamagnetische Eisenoxidpartikel
SPMS	sekundär progrediente Multiple Sklerose
SRV	Signal-Rausch-Verhältnis
T	Tesla
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite
1.1 Aktuelle Erkenntnisse und Ausgangspunkt	1
1.2 Grundlagenkenntnisse	
1.2.1 Magnetresonanztomographie	2
1.2.2 Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie	6
1.2.3 Gadoliniumhaltiges Kontrastmittel	7
1.3 Derzeitige Erkenntnisse über Gd-Ablagerungen in neuronalem Gewebe	13
1.4 Ziele der Arbeit	16
2. Material und Methoden	
2.1 Untersuchungskollektiv	17
2.2 Bildmaterial	21
2.3 Bildanalyse	21
2.4 Dokumentation und statistische Analyse	28
3. Ergebnisse	
3.1 Patientenkollektiv	29
3.2 Vergleich der mittleren Signalintensitäten	
3.2.1 Vergleich mittels graphischer Darstellung	31
3.2.2 Vergleich mittels gepaartem t-Test	34
3.3 Korrelationsanalyse nach Pearson	37
4. Diskussion	
4.1 Einordnung in die aktuelle wissenschaftliche Literatur	44
4.2 Limitationen der Studie	54
4.3 Mögliche gesundheitliche Folgen	56
4.4 Auswirkungen auf das Anwendungsverhalten und den klinischen Alltag	58
5. Literatur- und Quellenverzeichnis	60

1. Einleitung

1.1 Aktuelle Erkenntnisse und Ausgangspunkt

Seit vielen Jahren wird gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (KM) bei der Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt. Es galt bislang bei nierengesunden Patienten als gut verträglich und völlig ungefährlich. Lediglich bei eingeschränkter Nierenfunktion war seit 2006 als schwerwiegende Nebenwirkung die nephrogene systemische Fibrose (NSF) bekannt.²⁻⁵ Doch Anfang 2014 berichteten Kanda et al. erstmals auch über Auswirkungen der KM bei nierengesunden Patienten. Sie fanden eine Erhöhung der SI im Nucleus dentatus (ND) und Globus pallidus (GP) in der T1-gewichteten Sequenz nach mehrfacher KM-Gabe.⁶ Verschiedene Ursachen können unabhängig von KM-Gaben zu einer solchen SI-Erhöhung im ZNS in MRT-Aufnahmen führen. Dazu zählen Hirnbestrahlung und Multiple Sklerose (MS) im ND^{7,8} sowie hepatische Dysfunktion, Morbus Wilson, Morbus Rendu-Osler-Weber, Mangan-Überdosierung, Hemodialyse, Kalzifikationen, parenterale Ernährung und Neurofibromatose Typ I im GP.⁹⁻¹⁹ Kanda und Kollegen schlossen diese Ursachen bei ihren untersuchten Patienten aus und beschränkten sich auf Patienten, die mindestens sechsmal eine KM-gestützte MRT mit Gadodiamid (Omniscan®) oder Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®) erhalten haben. Verglichen mit einer Kontrollgruppe, d. h. einer Gruppe von Patienten ohne vorherige KM-Gabe, zeigte sich eine Korrelation zwischen der Erhöhung der SI und der Menge an KM, die die Patienten bekommen haben. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde auf eine Ablagerung von Gd in neuronalem Gewebe auch bei nierengesunden Patienten geschlossen.⁶

1.2 Grundlagenkenntnisse

1.2.1 Magnetresonanztomographie

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren, welches besonders gut für die Darstellung von Weichteilen geeignet ist. Durch die zahlreichen Anwendungsgebiete nimmt es in der medizinischen Diagnostik einen sehr hohen Stellenwert ein.

Entdeckt wurde die Kernspinresonanz bereits 1946 von Felix Bloch und Edward Mills Purcell. Diese Entdeckung wurde 1952 mit dem Nobelpreis für Physik geehrt. Methoden, die sich NMR zunutze machen, entwickelten sich in den darauffolgenden Jahren weiter. 1971 zeigte Sir Peter Mansfield, dass sich die Relaxationszeiten von normalem Gewebe und Tumoren unterscheiden, welches ausschlaggebend für die medizinische Diagnostik von tumorösen Erkrankungen war. Die erste Bildgebung mit der MRT erfolgte dann 1973 durch Paul Lauterbur. Für diese Weiterentwicklung erhielten Sir Peter Mansfield und Paul Lauterbur 2003 den Nobelpreis für Medizin.²⁰

In der MRT werden zur Bildgewinnung starke Magnetfelder sowie magnetische Wechselfelder genutzt, die die Wasserstoffprotonen im Körper anregen.

Die wichtigsten Bestandteile der MRT sind:²¹

- der Magnet, der das statische Magnetfeld erzeugt
- die Hochfrequenzanlage, die den Impuls erzeugt
- die Gradientenspule für die räumliche Zuordnung des Signals
- die Shimspule, die Inhomogenitäten des Magnetfeldes ausgleicht
- der Computer, welcher für die Steuerung vieler Prozesse nötig ist

Das Funktionsprinzip der MRT beruht auf der Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance, NMR). NMR beschreibt das Phänomen, dass Protonen, Elektronen und Neutronen einen sog. Eigendrehimpuls ("Spin") besitzen und sich somit um ihre Rotationsachse drehen. Durch diese bewegte elektrische Ladung entsteht ein magnetisches Dipolmoment.²¹ Zu den wichtigsten Elementen, die diese Eigenschaft besitzen, gehören ^1H , ^{31}P , ^{23}Na , ^{14}N , ^{13}C , ^{19}F . Da der menschliche Körper zu 63 % aus Wasserstoffatomen besteht, macht sich die klinische MRT vor allem dieses Element für die Bildgebung zunutze.

Ohne äußeres Magnetfeld sind die Teilchen zufällig ausgerichtet. Legt man ein Magnetfeld an, richten sich die Atome parallel bzw. antiparallel aus und die Präzessionsbewegung wird angeregt, d. h. die Spins kreisen in der Larmorfrequenz um das Magnetfeld in der Longitudinalebene (Z-Ebene). Durch das zusätzliche kurzfristige Zuschalten eines Hochfrequenzimpulses werden die Spins in eine energiereichere Position umgeklappt und kreisen nun in der Transversalebene (XY-Ebene). Es kommt zu einer messbaren Quermagnetisierung. Außerdem wird die Präzessionsbewegung angeglichen, d. h. die Protonen kreisen nun synchron "in Phase". Nach dem Abschalten des Impulses geht die Magnetisierung in ihren Ursprungszustand zurück. Es kommt unter Energieabgabe zur Rückkehr in die Längsmagnetisierung. Dadurch wird das MR-Signal generiert und kann von der Spule aufgenommen werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Relaxationszeiten der verschiedenen Gewebearten kommt es zu einem Bildkontrast. Dabei finden zwei voneinander unabhängige Prozesse statt: Die Spin-Gitter-Wechselwirkung (T1-Relaxation) und die Spin-Spin-Wechselwirkung (T2-Relaxation).

Bei der T1-Relaxation kippen die Vektoren wieder in die ursprüngliche Lage (Z-Ebene) zurück und die transversale Magnetisierung nimmt ab. Dabei wird Energie an die Umgebung ("Gitter") abgegeben, weshalb die T1-Relaxation auch Spin-Gitter-Relaxation genannt wird.

Während der T2-Relaxation verlieren die Spins ihre Phasengleichheit, es kommt zur sog. Dephasierung. Dabei findet ein Energieaustausch zwischen den Spins statt (Spin-Spin-Relaxation).^{21,22}

Da der magnetische Impuls der Protonen klein ist, werden sie mehrmals angeregt und die gemessenen Signale anschließend gemittelt. Eine Folge von mehreren Hochfrequenzimpulsen wird als Pulssequenz bezeichnet. Weitere wichtige Parameter sind die Repetitionszeit (Zeit zwischen zwei Anregungen) und die Echozeit (Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme).²²

Durch die unterschiedlichen Relaxationszeiten und andere Unterschiede, wie z. B. die Protonendichte, ergeben sich bei der MRT verschiedene Sequenzen. Die T1- und T2-gewichteten Sequenzen sind Teil eines fast jeden MRT-Protokolls. Charakteristisch für die T1-gewichtete Sequenz ist eine kurze Repetitions- und Echozeit. Dadurch weist Fett eine sehr hohe SI auf und erscheint somit hell. Wasser hat in dieser Sequenz ein niedriges Signal und

erscheint dunkel. Die T2-gewichtete-Sequenz hat eine längere Repetitionszeit und Echozeit und zeichnet sich durch eine hohe SI bei Wasser und eine niedrige SI bei Muskeln und Fett aus.²²

Die von dem Magneten erzeugte Flussdichte wird in Tesla (T) angegeben. Heutzutage wird im klinischen Alltag zumeist eine 1,5 T MRT verwendet, wobei jedoch ein Trend zur Hochfeld-MRT besteht. Im Jahre 2010 betrug der Anteil an 3 T MRT schon 20 %, und die Tendenz ist weiter steigend. Noch höhere Magnetfeldstärken werden derzeit hauptsächlich zu Forschungszwecken genutzt.²³ Durch diese unterschiedlichen Stärken des Magnetfeldes ergeben sich einige physikalische Unterschiede, die sowohl Vorteile als auch Nachteile mit sich bringen. Vorteile einer 3 T MRT im Vergleich zu einer 1,5 T MRT sind beispielsweise ein erhöhtes Signal-Rausch-Verhältnis (SRV). Das SRV ist proportional zur Magnetstärke und ein wichtiger Faktor für eine gute Qualität der Bilder.²⁴ Nachteile ergeben sich bei höheren Magnetfeldstärken unter anderem durch die spezifische Absorptionsrate (SAR), d. h. die Energie, die vom Körper durch den Hochfrequenzimpuls aufgenommen wird. Für diese SAR gibt es gesetzliche Richtwerte, die nicht überschritten werden dürfen, damit der Körper nicht zu hoch erhitzt wird.^{23,25}

Ein großer Vorteil der MRT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren, wie Computertomographie (CT) oder Röntgen, besteht darin, dass Patienten keiner ionisierenden Strahlung ausgesetzt werden. Dies ist besonders relevant für pädiatrische Patienten, da man aufgrund der langen Lebenserwartung in dieser Patientengruppe eine hohe Strahlenexposition vermeiden will. Im Gegensatz zu ionisierender Strahlung haben die elektromagnetischen Felder bei der MRT keine Langzeitfolgen.²⁶

Nachteile einer MRT sind die deutlich verlängerte Untersuchungszeit im Vergleich zur CT und die erhöhte Artefaktanfälligkeit bei mangelnder Kooperation des Patienten. Auch hier stellen Kleinkinder ein besonderes Patientenkollektiv dar, da die Mitarbeit und das lange Ruhigliegen oft schwierig sind.

Seit der Einführung der MRT Anfang der 1980er Jahre unterlief sie einer ständigen Weiterentwicklung. Neben der oben bereits beschriebenen Änderung der Magnetstärke hat sich auch das Untersuchungsfeld der MRT mit der Zeit ausgeweitet. Früher war die MRT auf kleine Untersuchungsareale beschränkt. Dies war besonders gegenüber der CT ein großer Nachteil. Heutzutage ist es dank verschiedener technischer Entwicklungen möglich, eine Ganzkörper-MRT durchzuführen. Dies hat das Indikationsfeld stark ausgeweitet, z. B. sind eine Tumor- bzw. Metastasensuche und eine MR-Ganzkörper-Angiographie möglich.²⁷ Eine weitere neue Errungenschaft in der MRT-Diagnostik ist die Aufnahme in Echtzeit. Die Echtzeit-MRT findet mittlerweile Anwendung u. a. in der kardiovaskulären und gastrointestinalen Bildgebung sowie bei funktionellen Untersuchungen von Gelenken und Gehirn.²⁸⁻³⁰

1.2.2 Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

Der Gewebekontrast in MRT-Bildern entsteht durch unterschiedliche SI der Gewebe. In gesundem Weichteilgewebe ist der intrinsische Unterschied zwischen den Relaxationszeiten meist stark genug, um einen ausreichenden Kontrast zu erzielen. In krankem, pathologischem Gewebe hingegen sind die morphologischen Unterschiede oft nicht spezifisch genug. Dies führt dazu, dass sich die Relaxationszeiten nicht ausreichend vom physiologischen Gewebe unterscheiden und sich die Gewebearten nur schlecht voneinander differenzieren lassen. In diesen Fällen kann sich der Gebrauch von KM als sehr vorteilhaft erweisen.³¹

Unterschieden werden hauptsächlich zwei verschiedene Arten der KM. Das weniger häufig verwendete KM basiert auf superparamagnetischen Eisenoxidpartikeln (SPIO). Sie verkürzen vor allem die T2-Relaxationszeit. Das kontrastierte Gewebe erscheint in der T2-gewichteten Sequenz dunkler, weshalb es auch als negatives KM bezeichnet wird. Es wird heutzutage vor allem als Leber- oder orales KM eingesetzt. Das deutlich häufiger eingesetzte KM enthält das paramagnetische Gadoliniumion. Das wichtigste Wirkprinzip dabei ist die Verkürzung der T1- und T2-Relaxationszeiten. Bei der T1-Relaxation wird die aufgenommene Energie der Protonen schneller wieder an die Umgebung abgegeben. Das führt dazu, dass sich die Protonen schneller "erholen", wodurch das Signal in der T1-Sequenz gesteigert wird. Deshalb spricht man hier von positivem KM. In der T2-Sequenz führt die verkürzte Relaxation zu einer Abnahme des Signals. Durch diesen Kontrastanstieg erwies es sich für die Unterscheidung zwischen gesundem und krankhaft verändertem Gewebe als besonders geeignet. Es ist heute das wichtigste KM in der MRT.^{21,32}

1.2.3 Gadoliniumhaltiges Kontrastmittel

Gadolinium (Gd) gehört zur Gruppe der Lanthanoide. Es ist im freien Zustand höchst toxisch für den Körper, da es den gleichen ionischen Durchmesser wie Kalzium besitzt und somit mit Kalzium in den biochemischen Vorgängen konkurriert.^{33,34} Daher würde es bei Aufnahme u. a. zu akuten Problemen der Muskelkontraktion, der Blutgerinnung und der neuromuskulären Erregbarkeit kommen. Aus diesem Grund kombiniert man Gd mit einem Chelator. Dieser Komplex aus Gd und dem Chelator ist für den menschlichen Körper gut verträglich.³⁵

Die Gd-Komplexe können aufgrund ihrer chemischen Struktur in zwei Gruppen unterteilt werden: makrozyklisch und linear, welche jeweils weiter unterteilt werden in ionisch und nicht-ionisch (siehe Abb. 2). Diese Gruppen unterscheiden sich bezüglich der Stabilität der Komplexverbindung zwischen Gd und den Chelatoren. Die linearen KM gelten als instabiler, da sie offenkettig sind und so ein Herauslösen des Gd einfacher machen. Dadurch zeigt sich eine vergleichsweise hohe Freisetzung von Gd in vivo. Bei den nicht-ionischen linearen Gd-Komplexen ist diese Gd-Freisetzung am höchsten, weshalb Gadodiamid (Omniscan®) und Gadoversetamid (Optimark®) als am instabilsten einzustufen sind. Ionische lineare Gd-Komplexe zeigen eine geringere Ablösung des Gds, die aber dennoch kontinuierlich nachweisbar ist. Bei den makrozyklischen KM wird ein Ring um das Gd-Molekül gebildet. Dadurch ist das Gd-Molekül standhafter in dem Chelatkomplex verankert. Sowohl bei den ionischen als auch bei den nicht-ionischen makrozyklischen KM ließ sich keine Loslösung des Gadoliniums feststellen. Sie gelten somit als die stabilsten Formen.³⁶

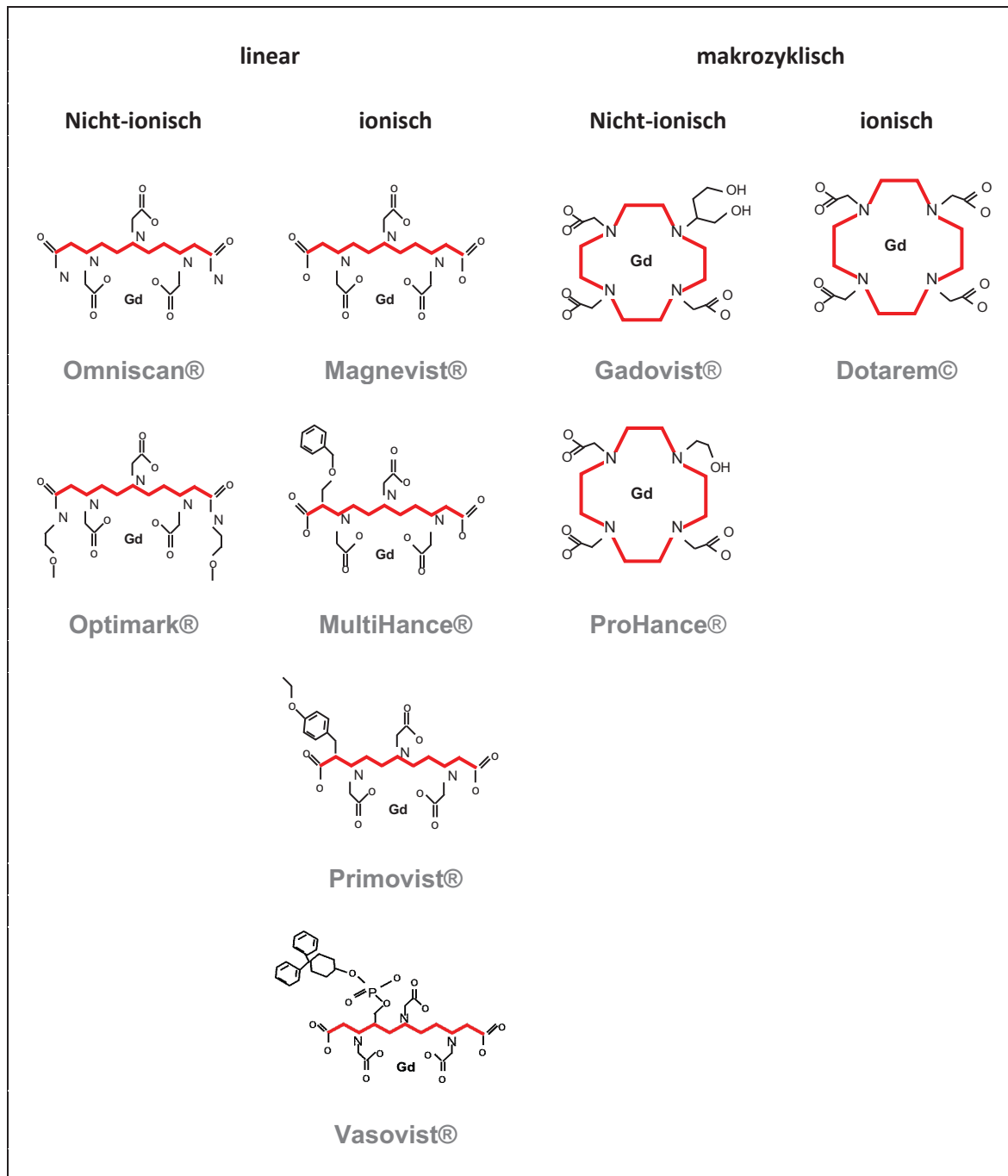


Abb. 2: Chemische Strukturen der gadoliniumhaltigen Kontrastmittel.

Sie werden unterteilt in linear und makrozyklisch sowie nicht-ionisch und ionisch. Die linearen Wirkstoffe haben eine offenkettige Struktur, während bei den makrozyklischen KM das Gd-Molekül von einem Ring umgeben ist, welcher eine Loslösung erschwert. Modifiziert nach: Frenzel et al.³⁶

Die gadoliniumhaltigen KM der ersten Generation zählen zu den extrazellulären KM. Diese unspezifischen Gd-Chelate werden intravenös appliziert, verteilen sich im intravasalen sowie im interstitiellen Raum und werden anschließend renal ausgeschieden. Mit ihnen lassen sich besonders gut Läsionen der Blut-

Hirn-Schranke diagnostizieren, da die Substanzen die Blut-Hirn-Schranke im gesunden Zustand nicht übertreten. Außerdem kann eine Aussage über die Nierenfunktion getroffen werden.³⁷

Das erste gadoliniumhaltige KM Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®) wurde 1988 in den USA, Japan und Deutschland zugelassen.³⁸ Weitere folgten in den Jahren danach (siehe Tabelle 1).³⁹

Um die diagnostische Genauigkeit für manche Fragestellungen zu verbessern, nimmt man heutzutage auch gewebespezifische KM zur Hilfe. Beispielsweise sind MultiHance® und Primovist® leberspezifisch und reichern sich besonders in Hepatozyten an. Deshalb eignen sie sich vor allem für die Detektion von Tumoren der Leber, die nicht über funktionsfähige Hepatozyten verfügen.³⁷

Chemische Struktur		Wirkstoff / Handelsname	Zulassung	NSF ¹ -Risiko ^{40,41}
Makrozyklisch	Nicht ionisch	Gadoteridol / ProHance®	Weiterhin zugelassen	Niedrig
	Nicht ionisch	Gadobutrol / Gadovist®		
	Ionisch	Gadotersäure / Dotarem®		
Linear	Ionisch	Gadobensäure / MultiHance®	Zulassung aussch. für intraartikuläre Verabreichungen, ansonsten Ruhen der Zulassung seit dem 28.02.2018	Mittel
	Ionisch	Gadoxetsäure / Primovist® (Europa) Eovist® (USA)	Zulassung aussch. für Leberbildgebung, ansonsten Ruhen der Zulassung seit dem 28.02.2018	
	Ionisch	Gadofosveset / Vasovist®	Ruhen der Zulassung seit dem 28.02.2018	
	Ionisch	Gadopentetat-Dimeglumin / Magnevist®	Ruhen der Zulassung seit dem 28.02.2018	Hoch
	Nicht ionisch	Gadoversetamid / Optimark®		
	Nicht ionisch	Gadodiamid / Omniscan®		

Tabelle 1: Zugelassene und ehemals zugelassene paramagnetische gadoliniumhaltige KM. ³⁹

¹Nephrogene systemische Fibrose

Die meisten dieser Wirkstoffe sind zugelassen für eine Dosis von 0,1 mmol Gd/kg KG. Für MR-Angiographien wird teilweise die doppelte bis dreifache Dosis verabreicht.⁴² Alle aufgezählten Chelatkomplexe zeichnen sich durch ihre gute Verträglichkeit und das geringe Auftreten von Nebenwirkungen aus.²⁻⁴ Nach der Einführung galten die gadoliniumhaltigen KM als sehr sicher. Die Nebenwirkungsrate betrug 13 %, wobei es sich um milde Erscheinungen, wie Kopfschmerzen, Unwohlsein oder um das Auftreten eines metallischen

Geschmacks handelte.⁴³ Erst viele Jahre später erkannte man einen Zusammenhang zwischen der Gabe von gadoliniumhaltigem KM bei niereninsuffizienten Patienten und einer neu aufgetretenen Erkrankung, die nephrogene systemische Fibrose (NSF).^{5,44} Dabei handelt es sich um eine fibrosierende Hauterkrankung, die zu einer Versteifung der Gelenke und zu einer Verhärtung sowie Verdickung der Haut an den Extremitäten führt.⁴⁵ Auch systemische Verläufe sind möglich. Sie äußern sich durch fibrosierende Veränderungen in inneren Organen, wie z. B. Leber, Niere und Herz.⁴⁶ Erstmals wurde diese Erkrankung 1997 festgestellt und beschrieben. Dass sie durch das gadoliniumhaltige KM ausgelöst wird, erkannte man erst 2006, 18 Jahre nach Einführung des ersten gadoliniumhaltigen KM.⁴³ Auffällig ist, dass das Krankheitsbild der NSF ausschließlich mit linearem KM assoziiert ist. Der Großteil der NSF-Fälle (85 %) trat nach der Gabe von Gadodiamid (Omniscan®) auf, 13 % nach Gabe von Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®) und ein paar wenige Fälle nach Gadoversetamid (Optimark®).^{47,48} Deshalb wurden die verschiedenen KM bezüglich des NSF-Risikos in Riskogruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1), wobei alle makrozyklischen KM in die Niedrigrisikogruppe eingeordnet wurden.^{40,41} Pathophysiologisch scheinen bei stark eingeschränkter Nierenfunktion die metabolische Azidose und die eingeschränkte Clearance eine entscheidende Rolle zu spielen, da es dadurch zu einer verzögerten Ausscheidung und somit leichter zu einer Lösung des Gd vom Chelator-Komplex kommt.⁴⁴ Bei den betroffenen Patienten fand man Ablagerungen von freiem Gd vor allem in den betroffenen Hautarealen.⁴⁹ Durch das Erkennen dieses Zusammenhangs konnte die NSF seit 2009 fast komplett eliminiert werden, indem man bei Hochrisikopatienten (d. h. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz) auf Gd-Gabe verzichtete.⁵⁰

Ablagerungen von Gd, wie sie bei NSF in der Haut auftraten, wurden auch in anderen Organen bei nierengesunden Patienten nachgewiesen. Schon 2004 berichteten Gibby et al. über Ablagerungen von freiem Gd im menschlichen Femurkopf. Auch hier zeigte sich ein quantitativer Unterschied zwischen linearem und makrozyklischem KM (Omniscan® vs. ProHance®). Bei linearem KM war die Ablagerung um ein zweieinhalbfaches, bei späteren Messungen mit einer sensibleren Methode sogar um ein vierfaches höher als bei

makrozyklischem KM.^{51,52} Diese Speicherung im Femurknochen kann als Reservoir fungieren und zur langsamen Abgabe von Gd führen, welche ebenfalls die Ablagerungen in anderen Organen zur Folge haben könnte.⁵³

In einer Tierstudie aus 2007 wurde ebenfalls gezeigt, dass es durch verschiedene KM zu einer Ablagerung in Leber, Gehirn, Milz, Niere und Femur kommt. Die Menge der Ablagerung war je nach KM unterschiedlich (Omniscan® > Gadovist® > MultiHance®).⁵⁴ Auch über Ablagerungen im Gehirn beim Menschen wurde bereits erstmals im Jahre 2010 von Xia et al. berichtet. Die Arbeitsgruppe untersuchte damals Proben von Gehirntumoren ebenfalls von nierengesunden Patienten, die mehrere Gaben von linearem KM bekommen haben. In den Proben konnte Gd nachgewiesen werden. Die Menge in den Tumoren unterschied sich auch hier zwischen dem instabilen Gadodiamid (Omniscan®) und der intermediär-stabilen Gadobensäure (MultiHance®). Allerdings nahm man damals an, dass die durch den Tumor defekte Blut-Hirn-Schranke zu der Ablagerung führen könnte.⁵⁵ Erst nach der Studie von Kanda et al. aus dem Jahre 2014⁶, die eine Signalerhöhung im GP und ND zeigte, intensivierte sich die Forschung über mögliche Ablagerung von Gd auch bei nierengesunden Menschen.

1.3 Derzeitige Erkenntnisse über Gd-Ablagerungen in neuronalem Gewebe

Die neuen Erkenntnisse von Kanda und Kollegen sorgten dafür, dass eine Reihe von neuen Studien ins Leben gerufen wurde, um die Hypothese zu testen, dass sich Gd in neuronalen Strukturen ablagert und so zur SI-Erhöhung führt.

Quatrocchi et al. analysierten jeweils die erste und letzte Omniscan®-gestützte MRT jedes Patienten ihrer Kohorte und zeigten ebenfalls eine SI-Erhöhung im ND und GP.⁵⁶ McDonald et al. führten zusätzlich zur Bildanalyse der T1-gewichteten Sequenzen eine Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) an histologischen Proben durch und verglichen die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe. Bei Patienten, die das lineare KM bekommen haben, wiesen sie eine Ablagerung in den vier untersuchten anatomischen Strukturen nach: ND, Pons, GP und PT. Die höchste Menge und die stärkste Korrelation zur Gesamtmenge an KM ergaben sich im ND.⁵³ Aus diesen Befunden über die Ablagerungen von linearem gadoliniumhaltigem KM ergaben sich folgende Fragen:

1. Lagert sich *jedes* gadoliniumhaltige KM in neuronalen Strukturen ab oder ist die Ablagerung abhängig von der chemischen Struktur (linear und makrozyklisch)?

2. Wie verhält sich gadoliniumhaltiges KM bei pädiatrischen Patienten?

Bezüglich der ersten Frage wurden einige retrospektive Studien durchgeführt, die den Effekt von linearem KM mit makrozyklischem KM auf die SI in T1-gewichteten Sequenzen miteinander verglichen. Verschiedene Kombinationen von KM wurden in den Arbeiten einander gegenübergestellt. Die Ergebnisse waren stets einheitlich: Die Verwendung von linearem KM führte zu einer Hyperintensität im ND bzw. im ND und im GP, die jedoch bei makrozyklischem KM ausblieb.^{57–62}

Neben diesen Gegenüberstellungen von linearem und makrozyklischem KM gibt es auch eine Reihe von wissenschaftlichen Arbeiten, die nur einen Wirkstoff untersuchten. Der Großteil konnte keine SI-Erhöhung nach Gabe von makrozyklischem KM nachweisen.^{63–66} Lineares KM führte bei Erwachsenen

hingegen stets zu einer SI-Erhöhung.^{50,53,56,67,68} Diese Ergebnisse zeigen eine Parallele zum Entwicklungsrisiko von NSF. Sowohl bei der NSF als auch bei der neuronalen Ablagerung von Gd wird die chemische Struktur und die damit verbundene Stabilität des Chelatkomplexes wahrscheinlich eine Rolle spielen. Einen Widerspruch zu dieser Annahme stellt allerdings die Untersuchung von Stojanov et al. dar. Sie untersuchten 58 Patienten, die an MS leiden und zwischen vier bis sechs Gaben von dem makrozyklischen, nicht ionischen KM Gadovist® bekommen haben. Das Ergebnis zeigte eine SI-Erhöhung sowohl im ND als auch im GP.⁶⁹ Auch in der Literatur über Gd-Ablagerungen bei pädiatrischen Patienten zeigen sich uneinheitliche Ergebnisse, die die Annahme in Frage stellen, dass die Ablagerung lediglich durch die chemische Struktur der Chelatkomplexe bedingt ist. Bezüglich der Verwendung von linearem KM wurden zwei Fallbeispiele beschrieben, bei denen es nach multipler Gabe von linearem KM zu einer Hyperintensität in neuronalen Strukturen kam.^{70,71} Diese Ergebnisse wurden von größeren pädiatrischen Studien bestätigt.^{61,72-76} Bislang ist in der Literatur lediglich eine wissenschaftliche Arbeit zu finden, die dieser Aussage widerspricht. Dort zeigten sich nach multiplen Gaben des linearen Wirkstoffes MultiHance® keine Hyperintensitäten in neuronalen Strukturen.⁷⁷ Auch bei makrozyklischen KM liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Radbruch et al. konnten bei durchschnittlich 8,6 Injektionen von Gadotersäure (Dotarem®) keine SI-Erhöhungen feststellen.⁶⁵ Espagnet et al. berichten hingegen bei mehr als sechs Gaben des gleichen makrozyklischen KM von einer Erhöhung der SI im ND und im GP.⁷⁸

Tierstudien zeigen ebenfalls eine Diskrepanz zu den vorherigen Ergebnissen der retrospektiven Studien. An Ratten wurden die Auswirkungen von linearem und makrozyklischem KM beurteilt. Die größte Menge an abgelagertem Gd in den histologischen Präparaten fand man in der Patientengruppe, die lineares KM erhalten hat. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte aber auch die Gruppe, die makrozyklisches KM erhielt, eine signifikante Erhöhung an Gd.⁷⁹ In einer weiteren Untersuchung an Rattenhirnen war zwar in beiden Gruppen sowohl eine Erhöhung der SI als auch eine Gd-Ablagerung im neuronalen Gewebe festzustellen, allerdings waren diese Ergebnisse beim makrozyklischen KM nicht signifikant im Vergleich zu der Kontrollgruppe.⁸⁰ Auch bei Schafen wurden

die Auswirkungen verglichen. Auch hierbei wies man Ablagerungen der linearen KM nach, während bei den makrozyklischen KM die Gd-Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze lag.⁸¹

Unklar sind bis heute die gesundheitlichen Folgen dieser SI-Erhöhungen, die auf eine Ablagerung von Gd hindeuten. Bisher gibt es keinen Nachweis für neuronale Schädigung und Spätfolgen aufgrund von Gd-Ablagerungen im ZNS. Allerdings berichten Patienten, auch auf öffentlichen Plattformen wie Facebook und in Fernsehreportagen, von ähnlichen Symptomen, die nach der Gabe von gadoliniumhaltigem KM auftraten und von ihnen damit in Verbindung gebracht werden.⁸²⁻⁸⁴ Pädiatrische Patienten haben dabei einen besonderen Stellenwert, da das noch nicht vollständig entwickelte ZNS womöglich anfälliger ist und es somit eher zu potentiellen Langzeitschäden kommen könnte.

1.4 Ziele der Arbeit

Die MRT ist heutzutage ein wichtiger Bestandteil in der diagnostischen Medizin. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten wird sie gerne und häufig eingesetzt, um Strahlenbelastung zu vermeiden. Dennoch sind die Folgen der für diese Diagnostik notwendigen KM-Gaben nicht abschließend geklärt. Die Diskrepanz der bisherigen Forschungsergebnisse veranlasste mich zu einer weiteren Studie über die Auswirkungen der beiden makrozyklischen KM Gadotersäure (Dotarem®) und Gadoteridol (ProHance®) im ZNS von pädiatrischen Patienten. Die vorliegende Arbeit sollte die Frage beantworten, ob es nach neun oder mehr Gaben von makrozyklischem KM zu einer Erhöhung der SI in neuronalen Strukturen kommt. Eine SI-Erhöhung kann als indirektes Zeichen einer Gd-Ablagerung gelten.⁶ Es wurden die SI von fünf verschiedenen anatomischen Strukturen (ND, Pons, SN, PT und GP) in einer Patienten- und einer Kontrollgruppe gemessen und anschließend verglichen. Die kranialen MRT-Aufnahmen der Patienten dienten dabei als Grundlage. Die T2-gewichteten Sequenzen werden genutzt, um eine anatomische Genauigkeit zu garantieren. In den nativen T1-gewichteten Sequenzen, MP-RAGE-Sequenzen, wurden anschließend die SI gemessen.

Diese Ergebnisse sollen weitere Hinweise auf die Sicherheit der makrozyklischen KM Gadotersäure (Dotarem®) und Gadoteridol (ProHance®) liefern und künftig Kinderradiologen und Radiologen bei der Auswahl des jeweiligen KM helfen.

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchungskollektiv

Für die vorliegende Fall-Kontroll-Studie lag ein positives Ethikvotum vor (Studennummer: 5249). Es wurden im Zeitraum vom 02.01.2008 bis 31.08.2015 die MRT-Befunde von 24 pädiatrischen Patienten (Alter bei erster KM-gestützter MRT unter 18 Jahre) der Kinderradiologie der Universitätsklinik Düsseldorf retrospektiv ausgewertet. Die Patientendaten stammen aus einer Patientenabfrage des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und umfassen alle 3953 pädiatrischen Patienten, die in dem zuvor genannten Zeitraum eine kraniale MRT-Untersuchung bekommen haben. Von ihnen litten 185 Patienten an einem histologisch und radiologisch gesicherten Hirntumor. Die MRT-Untersuchungen der onkologischen Patienten wurden durchgeführt, um die Größe der Tumore und ihre Ausdehnung zu beurteilen. Sie dienten entweder der Erstdiagnostik oder auch der Verlaufskontrolle. Für die Aufnahme in unser Patientenkollektiv wurden die 185 Patienten auf die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft. Die genaue Patientenauswahl ist in Abb. 3 dargestellt.

Einschlusskriterien

1. Der/die Patient/-in hat mindestens neun KM-gestützte MRT bekommen mit ausschließlich Gadoteridol (ProHance®) und/oder Gadotersäure (Dotarem®).
2. Der/die Patient/-in hat keine Bestrahlung als Therapie für den Hirntumor erhalten.
3. Der/die Patient/-in hatte keine Nieren- oder Leberschäden und keine Anzeichen einer Meningitis in der Anamnese.
4. Im Falle, dass der/die Patient/-in die erste MRT-Untersuchung auswärts erhalten hat, existierte eine hinreichende Dokumentation über das KM und die Milliliter-Angabe an KM, die bei dieser Untersuchung verabreicht wurde. Teilweise wurden diese Informationen telefonisch erfragt.
5. Alle weiteren MRT-Untersuchungen erfolgten in der Universitätsklinik Düsseldorf.
6. Von dem/der Patient/-in gab es eine T1-Sequenz im Abstand von 1 mm.

Ausschlusskriterien

1. Der/die Patient/-in litt unter einer renalen Dysfunktion, nachgewiesen durch erhöhten Blut-Harnstoff-Stickstoffgehalt und/oder erhöhtes Kreatinin.
2. Der/die Patient/-in wurde mit einer Hirnbestrahlung therapiert.
3. Der/die Patient/-in hatte eine Hirnblutung, einen Schlaganfall, einen Hirninfarkt, eine Meningitis oder Encephalitis in der Krankheitsgeschichte.
4. Der/die Patient/-in litt unter einer entzündlichen Erkrankung des ZNS.
5. Von dem/der Patient/-in liegt keine T1-gewichtete MRT-Sequenz in zufriedenstellender Qualität vor.
6. Es mangelt an ausreichender Dokumentation über das gebrauchte KM bei einer Untersuchung.
7. Der/die Patient/-in hat in der Vergangenheit lineares KM verabreicht bekommen.

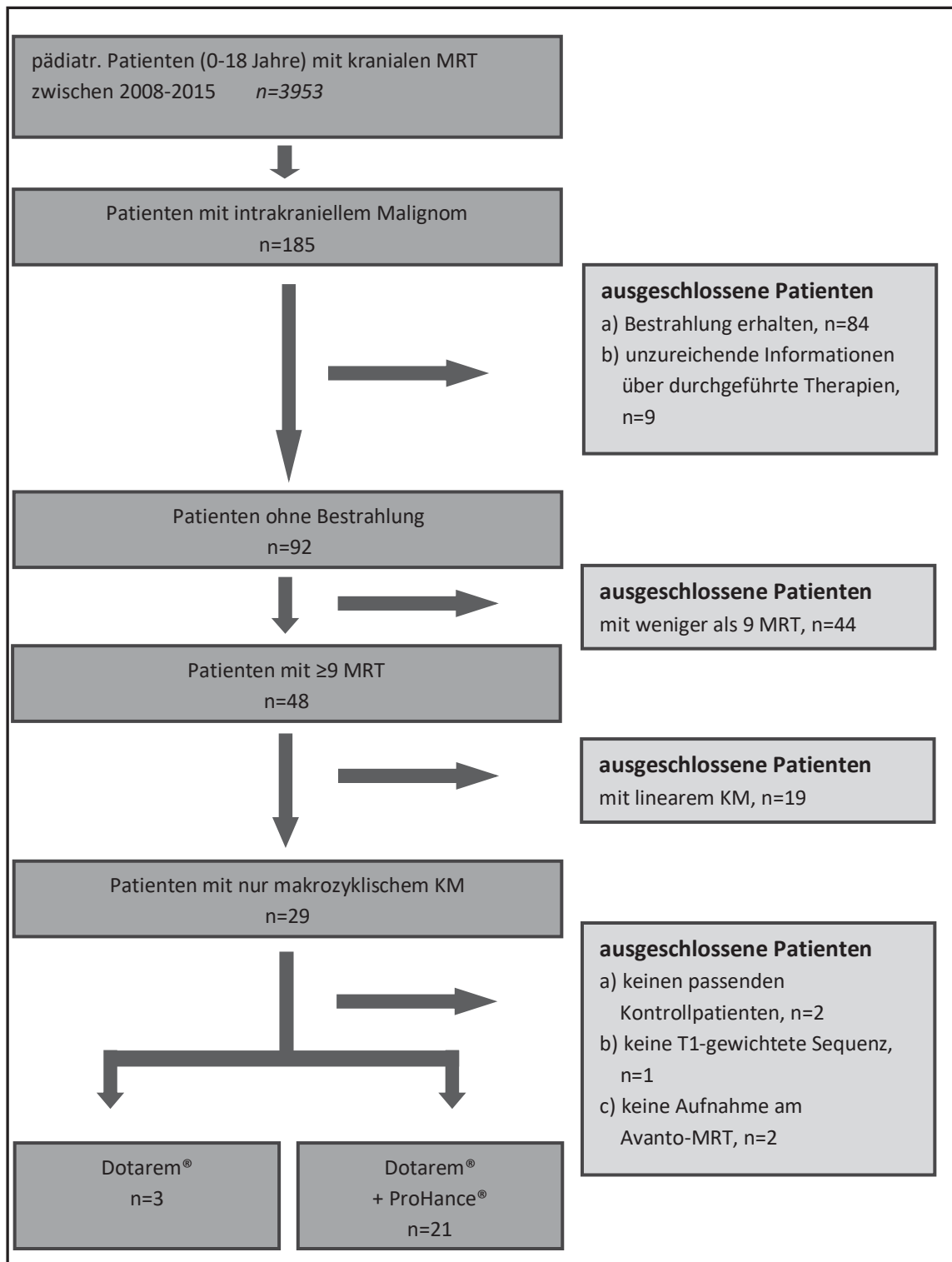


Abb. 3: Schematische Darstellung der Patientenauswahl

Für jeden Fallpatienten wurde ein Kontrollpatient ausgewählt. Die Kontrollpatienten stammten ebenfalls aus dem Patientenkollektiv, welches im Zeitraum vom 02.01.2008 bis 31.08.2015 eine native kraniale MRT-Untersuchung in der Kinderradiologie der Universitätsklinik Düsseldorf erhalten haben. Daraus wurden Kontrollpatienten ausgewählt, die sowohl in Alter als auch in Geschlecht mit dem jeweiligen Patienten übereinstimmen. Der durchschnittliche Altersunterschied bei Untersuchungstermin zwischen Patient und Kontrollpatient betrug 4,1 Monate (Minimum: 0 Monate, Maximum: 10 Monate). Es wurde vorausgesetzt, dass es für die Kontrollpatienten die erste MRT-Untersuchung war, die sie in ihrem Leben erhalten haben. Somit haben sie vorher noch kein gadoliniumhaltiges KM verabreicht bekommen. Außerdem wurden als Kontrollpatienten nur Patienten ausgewählt, die eine nichtpathologische kraniale MRT aufwiesen. Die Indikationen für die Untersuchungen waren unterschiedlich (siehe Tabelle 2). Patienten mit systemischen oder zentralen entzündlichen Erkrankungen sowie Malignomen wurden nicht mit in die Gruppe aufgenommen.

Indikation der Kontrollpatienten für die MRT-Untersuchung	n
Kopfschmerzen	9
Ernährungsstörung (Adipositas o. Anorexie)	2
Krampfanfall	2
neurologische Auffälligkeiten	4
Schwindel	1
Trauma	1
Tic	1
Wesensveränderung	1
rezidivierendes Erbrechen	1
eingeschränktes Sprechvermögen	1
unklarer Ausnahmezustand	1

Tabelle 2: Indikationen der Kontrollpatienten für die MRT-Untersuchungen

2.2 Bildmaterial

Alle MRT-Untersuchungen wurden am identischen 1,5 Tesla Avanto-MRT von Siemens durchgeführt. Das Bildprotokoll umfasste eine axiale T2-gewichtete Sequenz und eine T1-gewichtete Sequenz.

Für die T2-gewichtete Sequenz kam eine Turbo-Spin-Echo-Sequenz zur Anwendung. Die Schichtdicke wurde auf 5 mm mit einem Distanzfaktor von 10 % festgelegt. Die Echozeit betrug 106 ms bei einer Wiederholungszeit von 5600 ms. Bei der nativen T1-gewichteten Sequenz handelte es sich um eine hochauflösende 3D-MP-RAGE-Sequenz (MP-RAGE: magnetization prepared rapid acquisition gradient echo). Die Schichtdicke betrug 1 mm mit einem Distanzfaktor von 50 %. Die Echozeit betrug 3,37 ms mit einer Wiederholungszeit von 1900 ms.

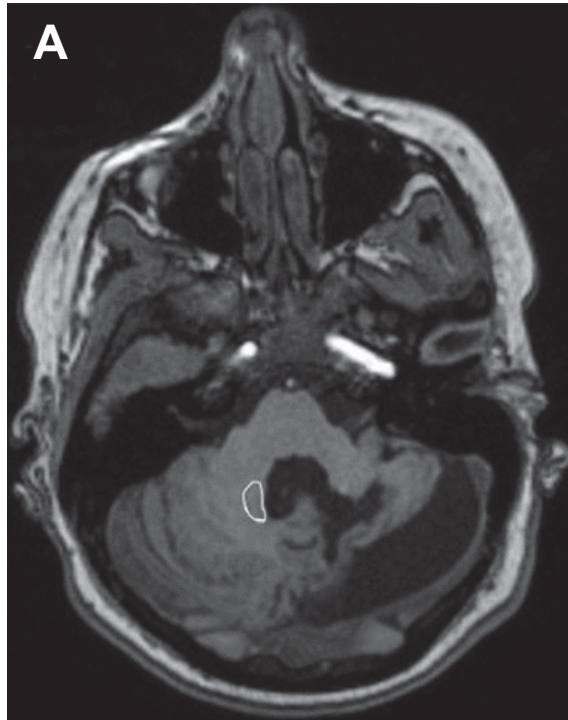
Die KM Gadoteridol (ProHance®) oder Gadotersäure (Dotarem®) wurden händisch injiziert. Beide Kontrastmittel wurden gewichtsadaptiert mit dem Zielwert von 0,1 mmol/kg verabreicht. Zu jeder Untersuchung lagen Daten über die Nierenfunktion vor, um ein chronisches Nierenversagen und damit eine Kontraindikation für die MRT auszuschließen.

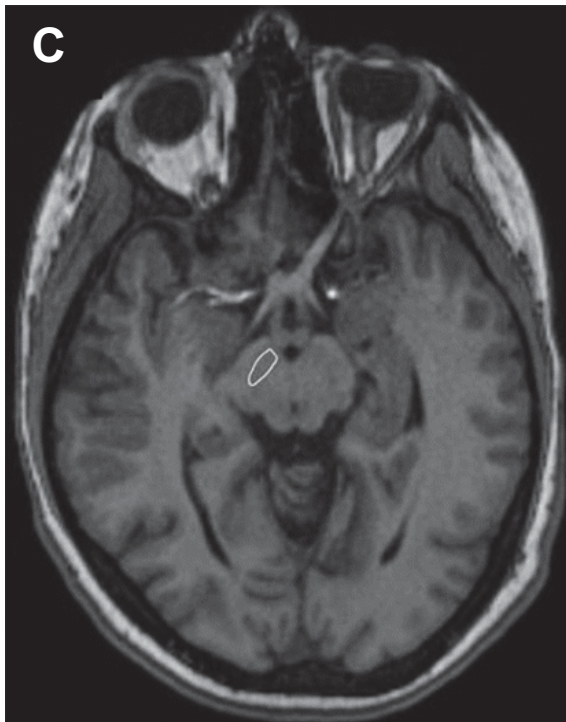
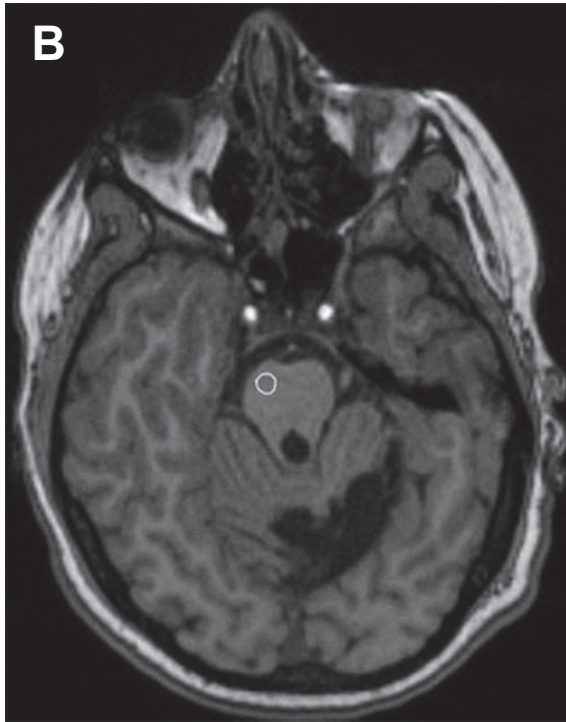
2.3 Bildanalyse

In den ausgewählten MRT-Untersuchungen der Patienten und Kontrollpatienten wurden fünf verschiedene anatomische Regionen, jeweils auf beiden Seiten, ausgewertet: ND, Pons, SN, GP und PT. Auf die Auswertung der SI des Liquors wurde verzichtet, da bei Kindern die Liquorräume noch sehr schmal sind.

Für die bessere Orientierung und Identifikation der Strukturen wurde zunächst die T2-gewichtete Sequenz zur Hilfe genommen. Dort wurden mithilfe der syngo.via Software (Siemens Medical Solutions Inc., Siemens AG, Erlangen) die jeweiligen ROIs (regions of interest) bei Fall- und Kontrollpatienten eingezeichnet. Anschließend wurden die eingezeichneten Strukturen in die T1-gewichtete Sequenz kopiert. Falls das Kopieren aus technischen Gründen nicht möglich war, wurden sie erneut händisch in die anderen Sequenzen übertragen, wobei die T2-gewichtete Sequenz als Vorlage diente. Beispiele der eingezeichneten ROIs für einen Fall- und Kontrollpatient sind in Abb. 4 und

Abb. 5 dargestellt. Die Richtigkeit der eingezeichneten Strukturen wurde von Herrn Dr. Klee (Pädiater, Radiologe und Kinderradiologe) unter anonymisierten Bedingungen kontrolliert. Für die quantitative Analyse wurde mit Hilfe von Syngo.via der Mittelwert der SI in der jeweiligen Struktur ermittelt.





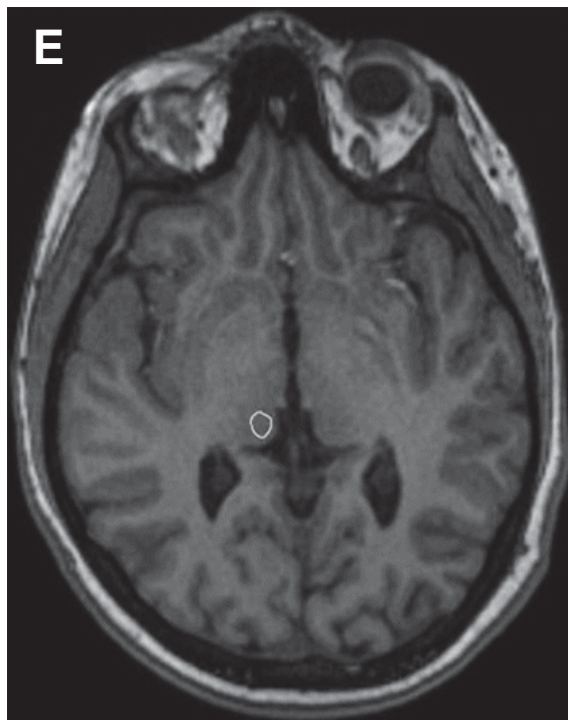
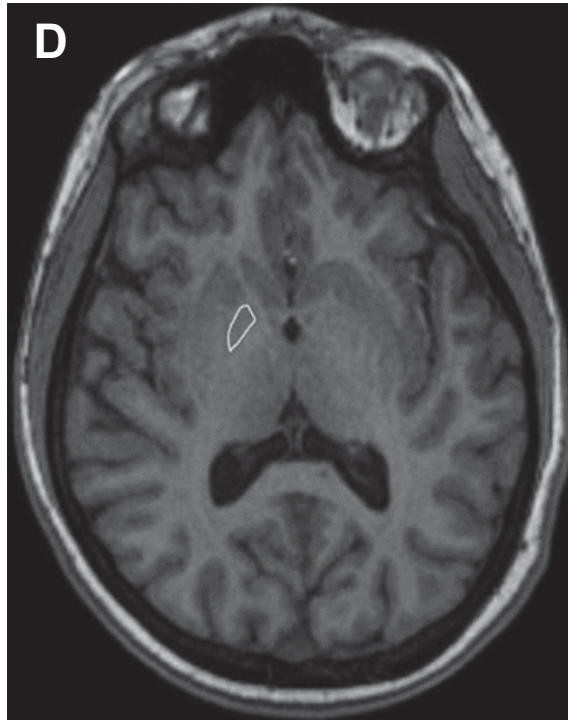
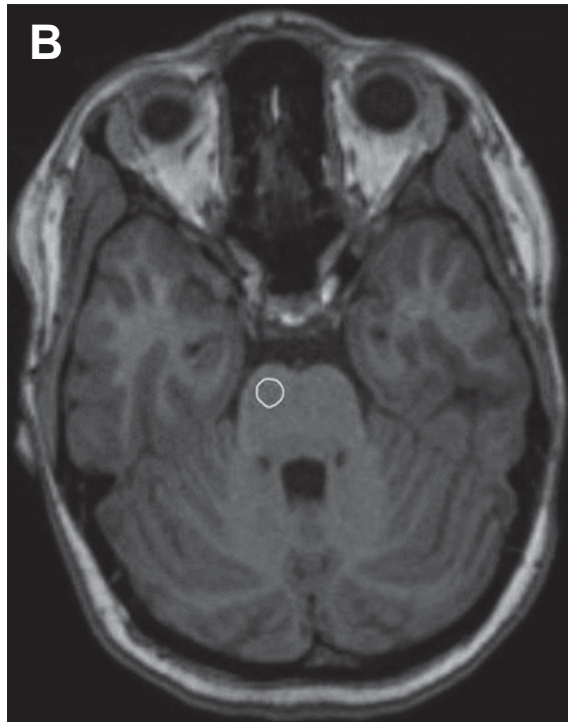
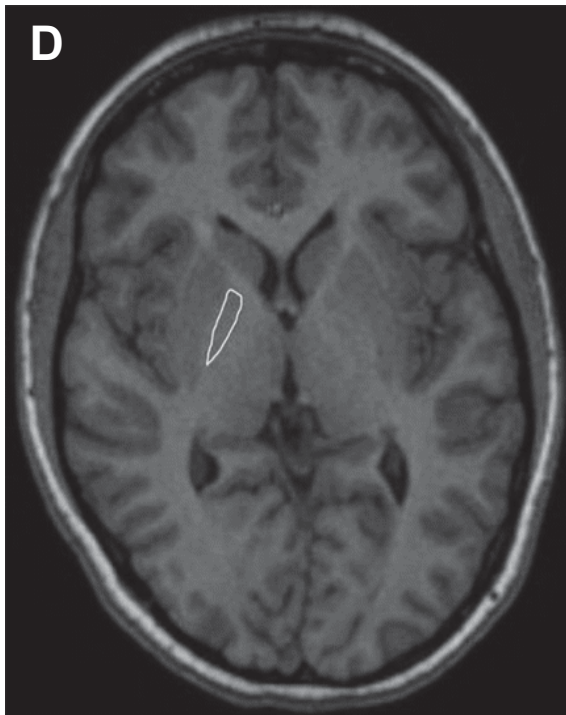
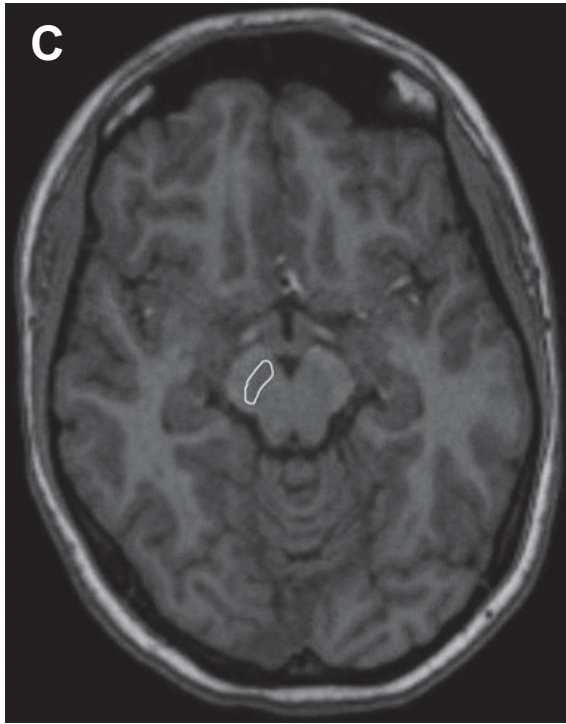


Abb. 4 A-E: Repräsentative Bilder eines Fallpatienten (16-jähriges Mädchen)

Es sind die jeweiligen ROIs im A) Nucleus dentatus, B) Pons, C) Substantia nigra, D) Globus pallidus und E) Pulvinar thalami eingezeichnet.





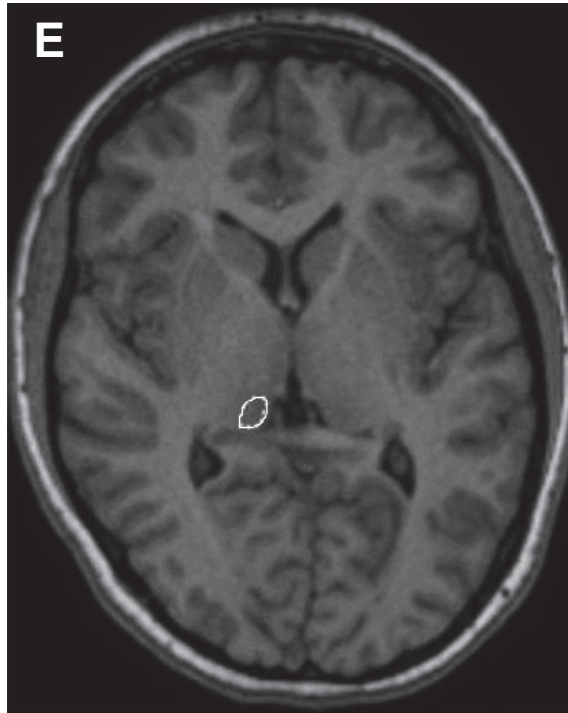


Abb. 5 A-E: Repräsentative Bilder eines Kontrollpatienten (16-jähriges Mädchen)

Es sind die jeweiligen ROIs im A) Nucleus dentatus, B) Pons, C) Substantia nigra, D) Globus pallidus und E) Pulvinar thalami eingezeichnet.

2.4 Dokumentation und statistische Analyse

Für die Dokumentation wurde Excel 2007 (Microsoft Inc., USA) verwendet. Für jede untersuchte anatomische Region wurde für beide Seiten der durchschnittliche Wert der SI dokumentiert und daraus ein Mittelwert berechnet. Dieser wurde für die weiteren Berechnungen genutzt. Falls eine Struktur auf einer Seite des Gehirns vom Tumor oder anderen Läsionen betroffen war, wurden die Werte der ROI von der anderen Seite übernommen. Falls beide Seiten pathologisch verändert waren, wurde die Struktur nicht mit in die statistischen Berechnungen aufgenommen.

Die statistische Analyse der erfassten Daten erfolgte mithilfe von IBM SPSS Statistics 25. Für jede Region wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt, um mögliche Unterschiede der durchschnittlichen SI zwischen der Fallgruppe und der Kontrollgruppe zu prüfen. Außerdem wurden die ND/Pons- und GP/PT-Ratios berechnet, für welche ebenfalls gepaarte t-Tests zum Vergleich der Fall- und der Kontrollgruppe berechnet wurden. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Aufgrund des möglichen Confounders von physiologischen, altersbedingten Veränderungen wurde davon abgesehen, intraindividuelle Veränderungen über die Zeit zu betrachten (siehe Diskussion, Abschnitt 4.1). Des Weiteren wurde eine Pearson-Korrelationsanalyse durchgeführt. Dafür wurde zunächst die relative SI-Veränderung berechnet, indem man die durchschnittliche SI einer Region des Fallpatienten durch die durchschnittliche SI des Kontrollpatienten dividierte. Daraufhin wurde die Pearson-Korrelation sowohl zwischen der relativen SI-Veränderung und der Gesamtanzahl an KM-gestützten MRT als auch zwischen der relativen SI-Veränderung und der Gesamtmenge (in ml) an verabreichtem KM berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In der Kinderradiologie des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Düsseldorf wurde im Zeitraum vom 02.01.2008 bis 31.08.2015 bei 185 pädiatrischen Patienten mit Hirntumoren eine MRT-Untersuchung des Kopfes durchgeführt. Davon erfüllten 24 Patienten die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie. Die Charakteristika dieser Gruppe sind in Tabelle 3 aufgelistet. Sie besteht aus insgesamt 15 Mädchen und neun Jungen, die anschließend retrospektiv untersucht wurden.

Patienten-Charakteristika	
Gesamtanzahl	24
Alter bei erster MRT	9,58 (2 - 16 Jahre)
Geschlecht w/m	15/9
Anzahl von KM-gestützten MRT	14,25 (min 9, max 24)
Menge an KM	113,35 ml (min. 43 ml, max. 243 ml)
Kontrastmittelart	
Dotarem® + ProHance®	21
Dotarem®	3

Tabelle 3: Patientencharakteristika

Insgesamt fanden sich sieben verschiedene Tumorarten in dieser Gruppe (siehe Tabelle 4). Der mit Abstand häufigste Tumor war das pilozytische Astrozytom. Zehn Tumore waren supratentoriell und vierzehn infratentoriell lokalisiert.

In einigen Fällen waren die zu messenden ROIs auf einer Seite von dem Tumor betroffen. In diesen Fällen wurden die Werte der ROI von der anderen Seite übernommen ($n = 4$: eine Struktur betroffen; $n = 1$: zwei Strukturen betroffen, $n = 1$: drei Strukturen betroffen). Aufgrund von Tumorerläsionen beidseits war die SI-Messung im ND nur in 18 Fällen und in der SN nur in 23 Fällen möglich. Im Pons, PT und GP konnte man die Messungen bei allen 24 Patienten durchführen.

Hirntumore	24
pilozytisches Astrozytom	18
pleomorphes Xanthoastrozytom	1
desmoplastisches Medulloblastom	1
Kraniopharyngeom	1
Gangliogliom	1
hypothalamisches Gliom	1
niedriggradiges Gliom	1

Tabelle 4: Aufzählung und Verteilung der verschiedenen Tumorentitäten der Fallpatienten

3.2 Vergleich der mittleren Signalintensitäten

3.2.1 Vergleich mittels graphischer Darstellung

Die Werte für die SI der fünf anatomischen Strukturen sind in den Abb. 6 a - e dargestellt. Die Graphen zeigen die SI in Abhängigkeit von der Anzahl der MRT und im Vergleich zu den Kontrollpatienten. Die Trendlinien der SI der Patienten liegen stets mittig der SI der Kontrollpatienten. Die Trendlinie in Abb. 6a für die SI im ND der Patienten verläuft bis zu einer maximalen Anzahl von 24 KM-gestützten MRT nahezu horizontal bei einem durchschnittlichen Wert von 400, was dafür spricht, dass sich die SI im ND auch mit steigender Anzahl an KM-Gaben nicht verändert. In den Abb. 6b, 6d und 6e, die die durchschnittliche SI im Pons, PT und GP zeigen, ist ein leichter Anstieg der SI mit steigender Anzahl an KM-Gaben zu verzeichnen, während in der SN (Abb. 6c) ein Abfall zu sehen ist. Somit lag kein eindeutiger Anstieg der SI bei steigender Anzahl der KM-Gaben vor.

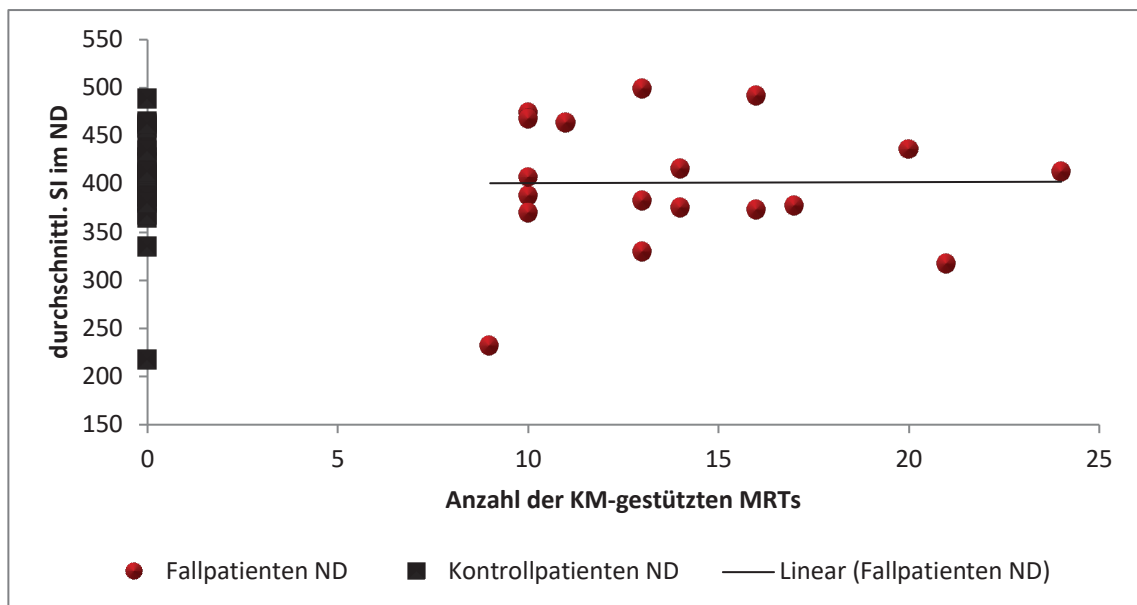


Abb. 6a: Vergleich der durchschnittlichen SI von Fall- und Kontrollpatienten im Nucleus dentatus

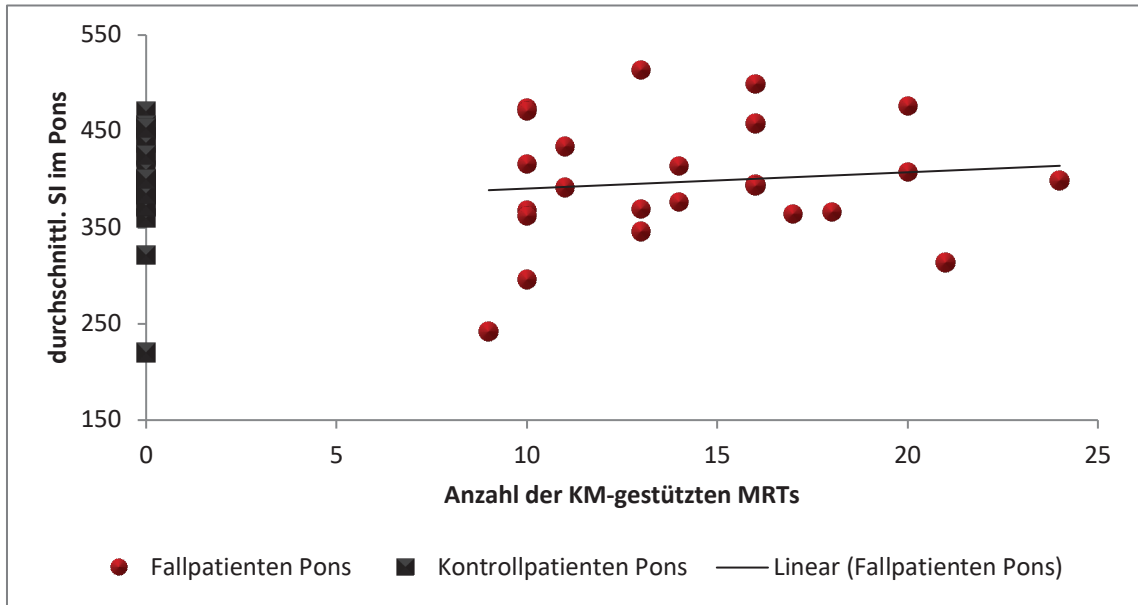


Abb. 6b: Vergleich der durchschnittlichen SI von Fall- und Kontrollpatienten im Pons

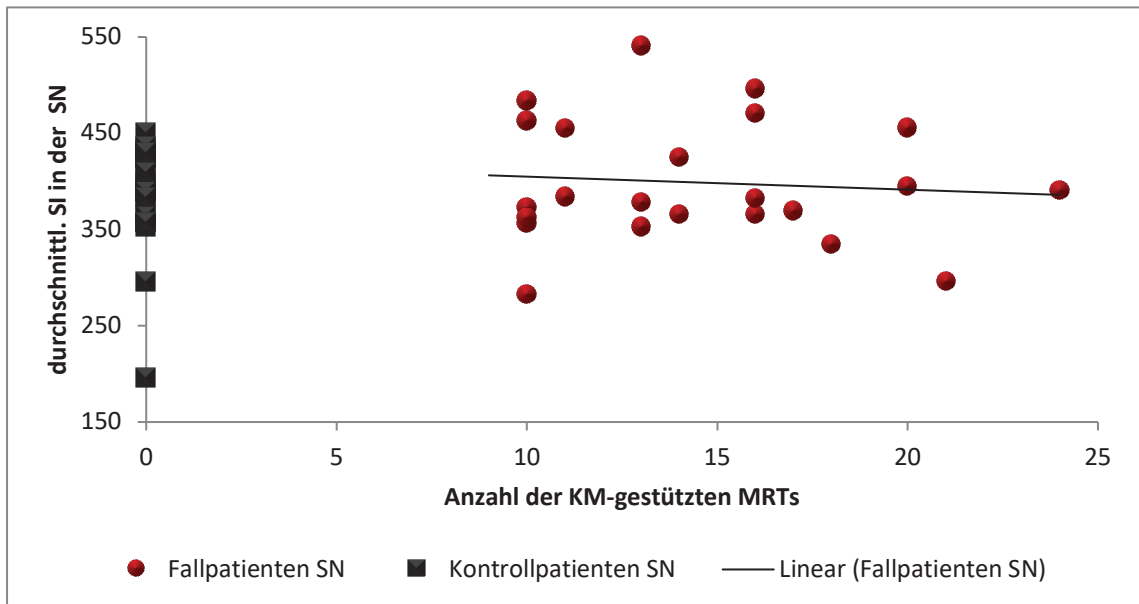


Abb. 6c: Vergleich der durchschnittlichen SI von Fall- und Kontrollpatienten in der Substantia nigra

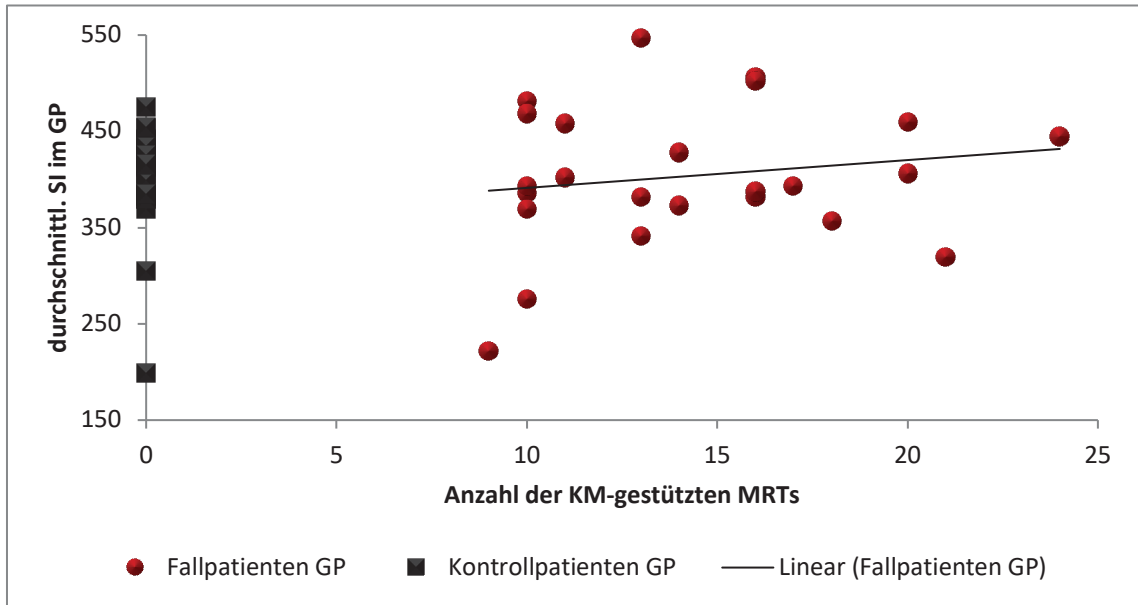


Abb. 6d: Vergleich der durchschnittlichen SI von Fall- und Kontrollpatienten im Globus pallidus

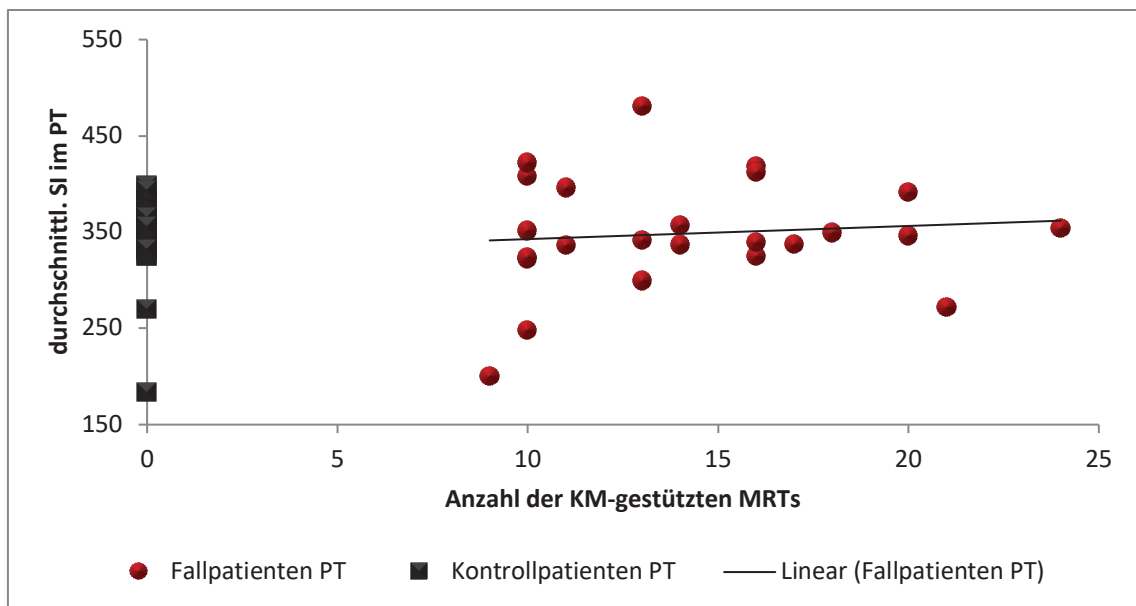
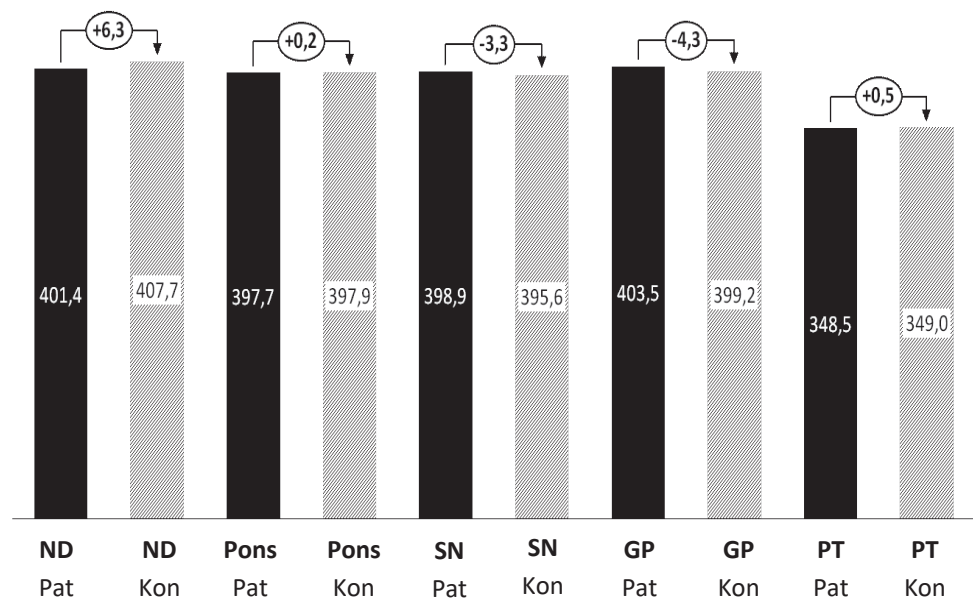


Abb. 6e: Vergleich der durchschnittlichen SI von Fall- und Kontrollpatienten im Pulvinar thalami

3.2.2 Vergleich mittels gepaartem t-Test

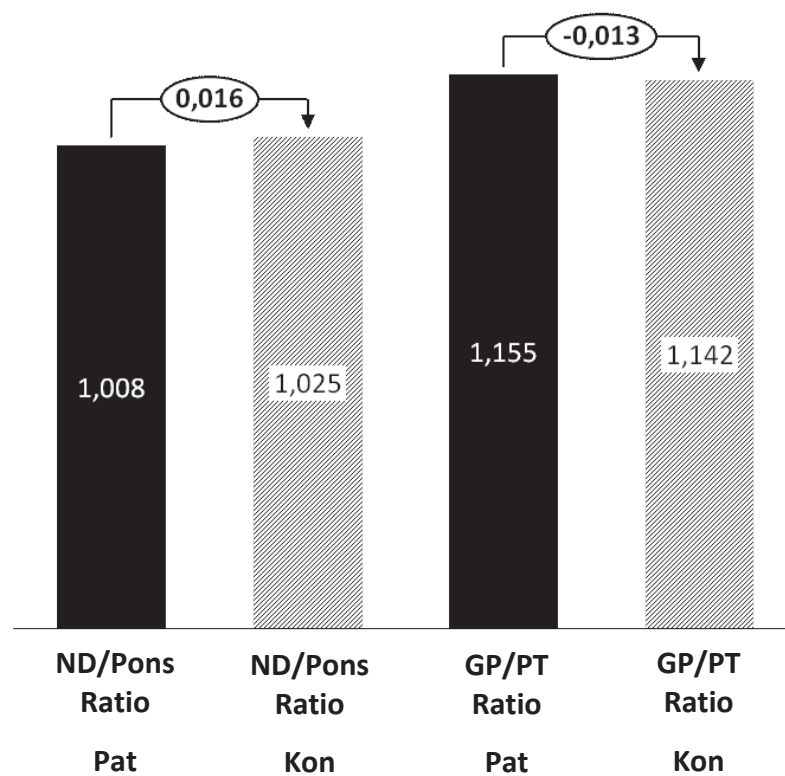
Die Abbildungen Abb. 7a und Abb. 7b stellen die Unterschiede zwischen den mittleren SI in den jeweiligen Strukturen der Fall- und Kontrollpatienten dar, die hier mit Hilfe eines t-Tests bewertet wurden. Abbildung 7a zeigt die durchschnittlichen Werte der jeweiligen Gruppen mit den dazugehörigen p-Werten. Die p-Werte lagen stets über dem Signifikanzlevel, so dass es bei keiner ROI zu einem signifikanten Unterschied der SI kam. Von Interesse sind hier insbesondere die Werte für den ND und den GP, da es dort laut der Literatur bei linearem KM zur größten SI-Erhöhung kommt.^{6,53} Die p-Werte liegen aber auch bei diesen Strukturen weit über dem Signifikanzlevel. Der maximale Unterschied der absoluten Werte der SI betrug 6,3 im ND. Es ließ sich jedoch keine einheitliche Tendenz festmachen, da die SI im ND, Pons und PT bei den Kontrollpatienten höher, in der SN und im GP bei den Fallpatienten niedriger waren.



n	18	24	23	24	24
p-Wert	0,67	0,99	0,82	0,76	0,97

Abb. 7a: Vergleich der mittleren SI in den fünf anatomischen Regionen von Fall- und Kontrollpatient mit Hilfe eines t-Tests

Abb. 7b vergleicht die ND/Pons-Ratio und die GP/PT-Ratio ebenfalls mit Hilfe eines t-Tests. Auch hier stellen sich nur minimale Unterschiede zwischen den durchschnittlichen Werten der Ratios dar (0,016 bei der ND/Pons Ratio und -0,013 bei der GP/PT-Ratio). Die p-Werte, die ebenfalls beide über dem Signifikanzlevel von 0,05 liegen, zeigen, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Ratios vorlag.



n	18	24
p-Wert	0,12	0,14

Abb. 7b: Vergleich der mittleren SI der gebildeten Ratios ND/Pons und GP/PT von Fall- und Kontrollpatient mit Hilfe eines t-Tests

3.3 Korrelationsanalyse nach Pearson

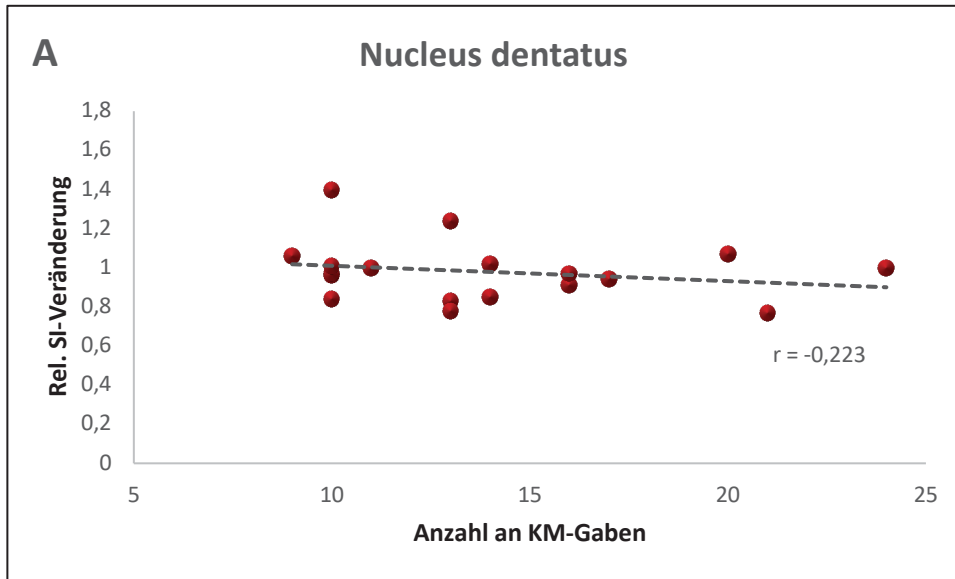
Für die Korrelationsanalyse wurde zunächst die relative SI-Veränderung für die jeweilige Region berechnet, indem die durchschnittliche SI einer Struktur des Patienten durch die jeweilige SI des Kontrollpatienten dividiert wurde. Anschließend wurde für jede der fünf neuronalen Strukturen überprüft, ob die relative SI-Veränderung entweder mit der Gesamtanzahl an Gd-Gaben oder mit der Gesamtmenge an KM in ml korrelierte. Tabelle 5 zeigt die Korrelationskoeffizienten r und die p -Werte, die nach Pearson berechnet wurden. Werte von r nahe Null, wie sie hier zu sehen sind, sprechen für eine geringe Korrelation. Ein Wert für r nahe eins würde hingegen auf eine starke Korrelation schließen lassen. Alle dazugehörigen p -Werte liegen hier über dem Signifikanzlevel von 0,05. Es ließ sich also keine Korrelation zwischen der SI und den beiden Parametern nachweisen.

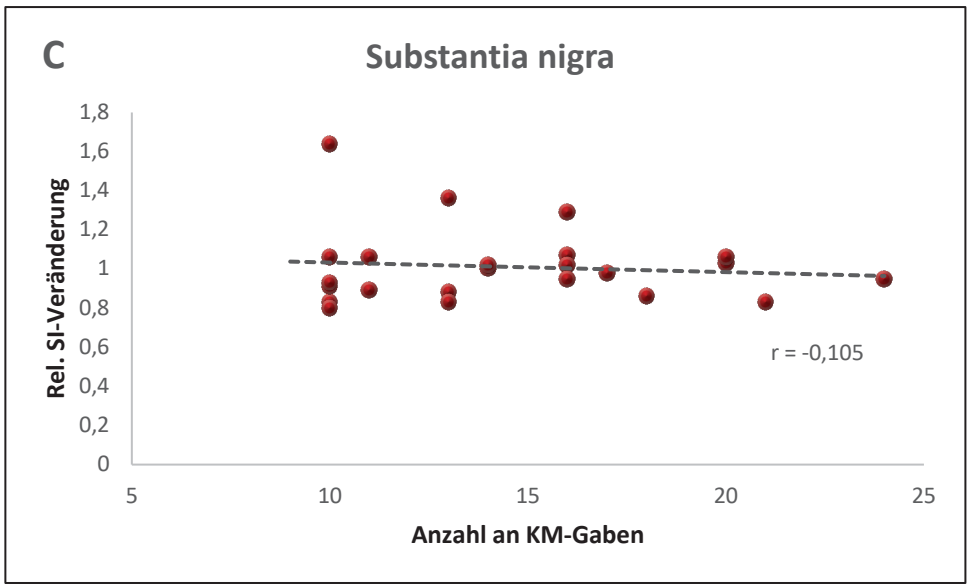
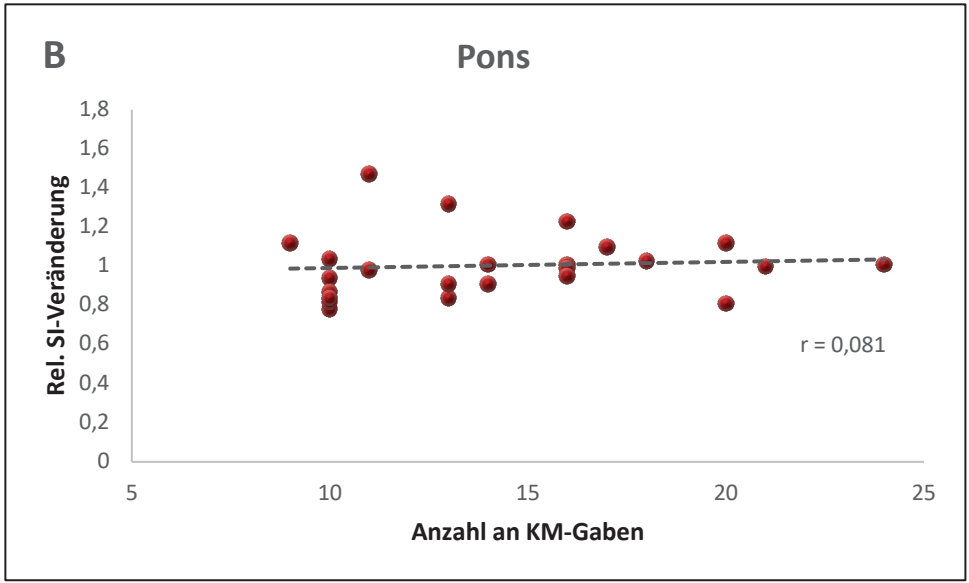
ROI	Anzahl der Fallpatienten	Anzahl an KM-Gaben		Gesamtmenge an KM (ml)	
		r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert
ND	18	-0,223	0,37	0,018	0,94
Pons	24	0,081	0,71	0,223	0,30
SN	23	-0,105	0,63	0,202	0,36
GP	24	-0,034	0,87	0,114	0,60
PT	24	-0,086	0,69	0,062	0,78

Tabelle 5: Ergebnisse der Korrelationsanalyse mit Hilfe von Pearson

Für jede Struktur ist jeweils der Korrelationskoeffizient r und der p -Wert angegeben.

Die Abbildungen 8 a-e und 9 a-e veranschaulichen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse. Die Punktwolken zeigen, dass zwischen der SI in den neuronalen Strukturen und der Anzahl an den Gd-Gaben bzw. der Gesamtmenge an gadoliniumhaltigem KM keine Korrelation festzustellen war.





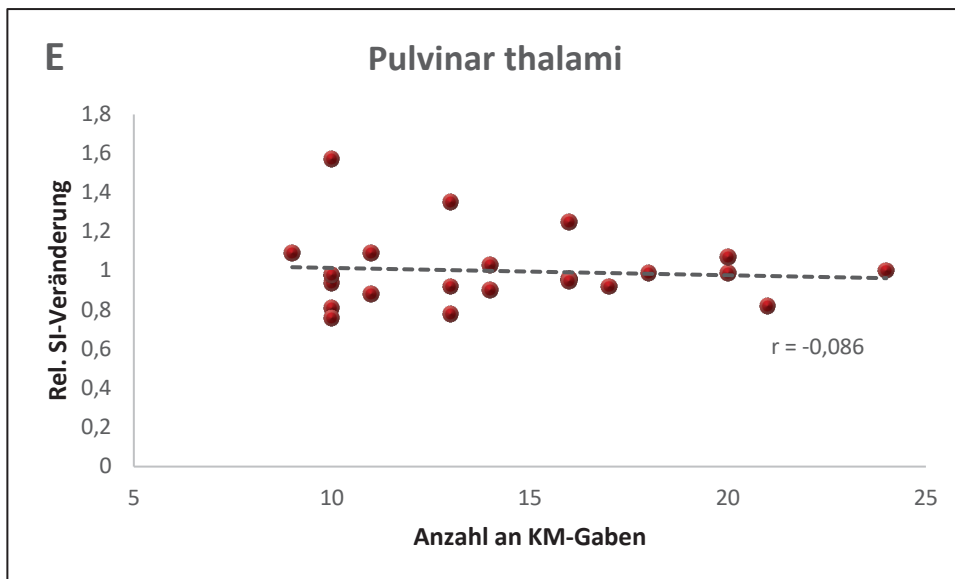
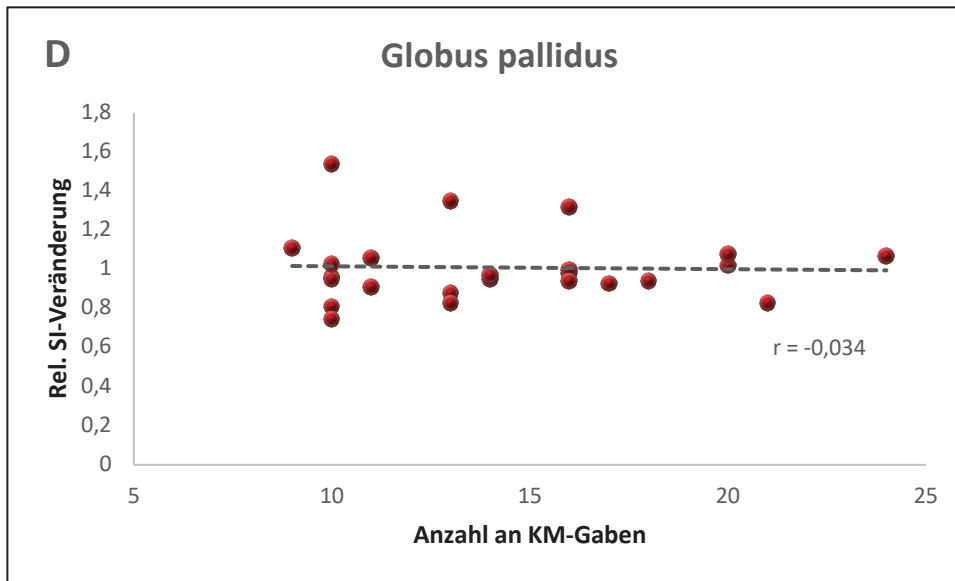
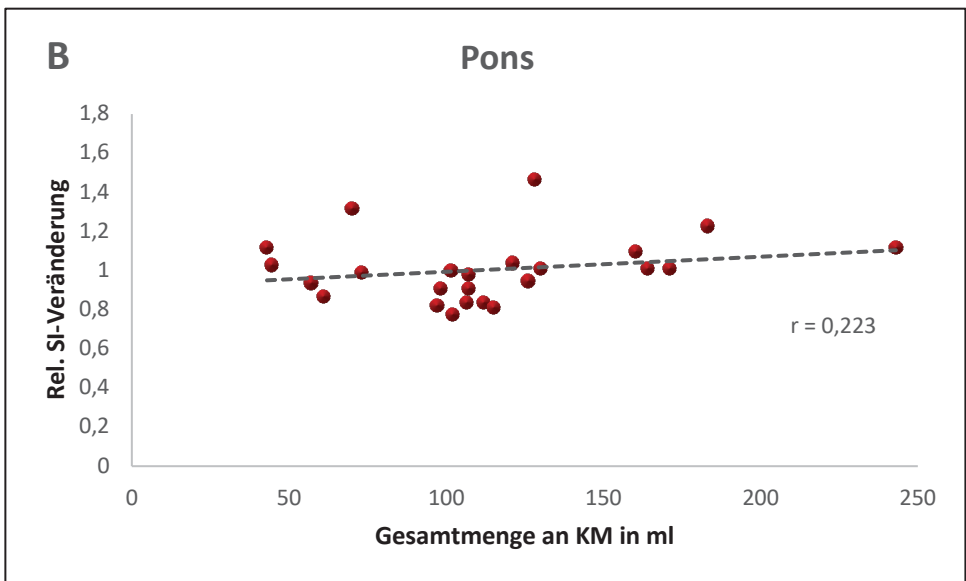
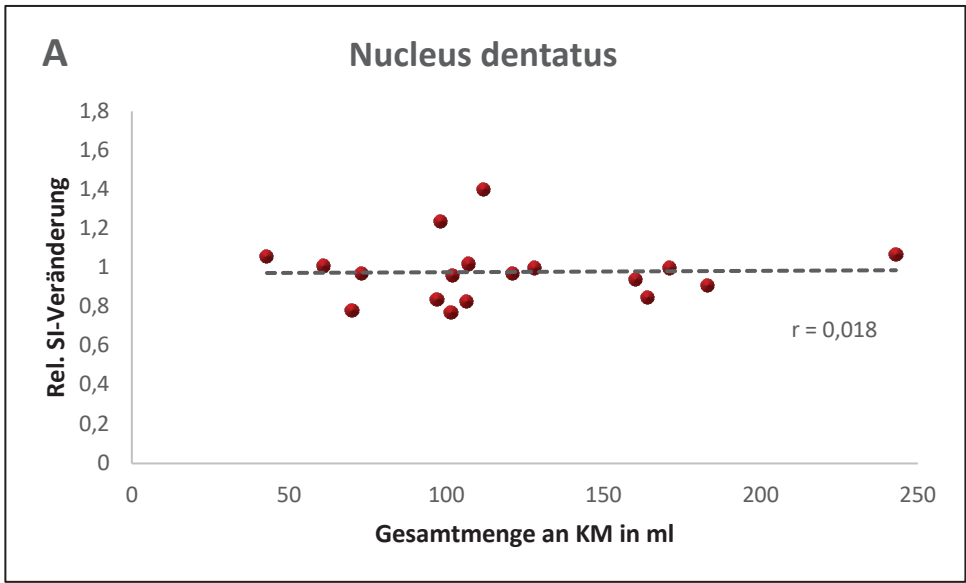
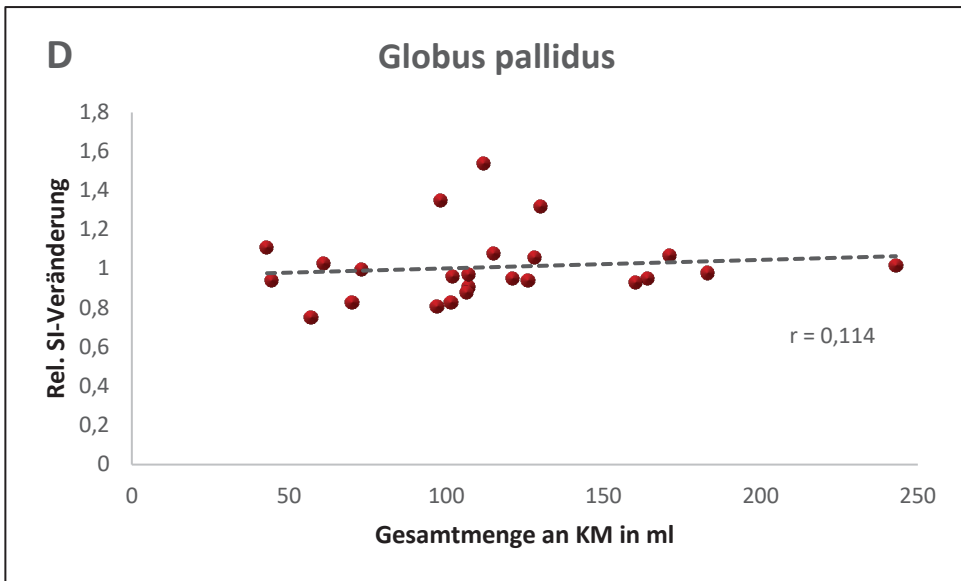
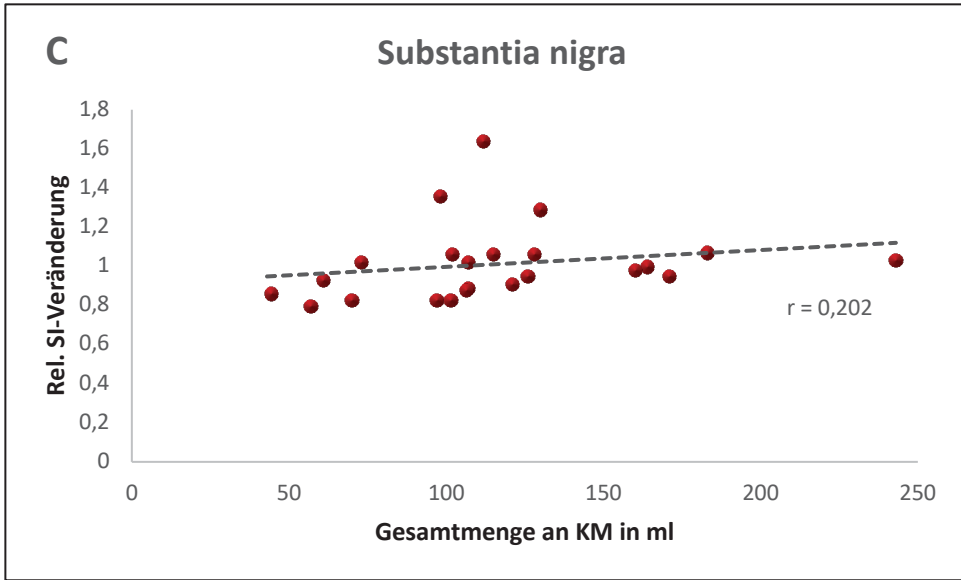


Abb. 8 A-E: Analyse der Korrelation zwischen der Gesamtanzahl an KM-Gaben und der relativen SI-Veränderung.

Die Ergebnisse sind jeweils für den Nucleus dentatus (A), den Pons (B), die Substantia nigra (C), den Globus pallidus (D) und den Pulvinar thalami (E) angegeben.





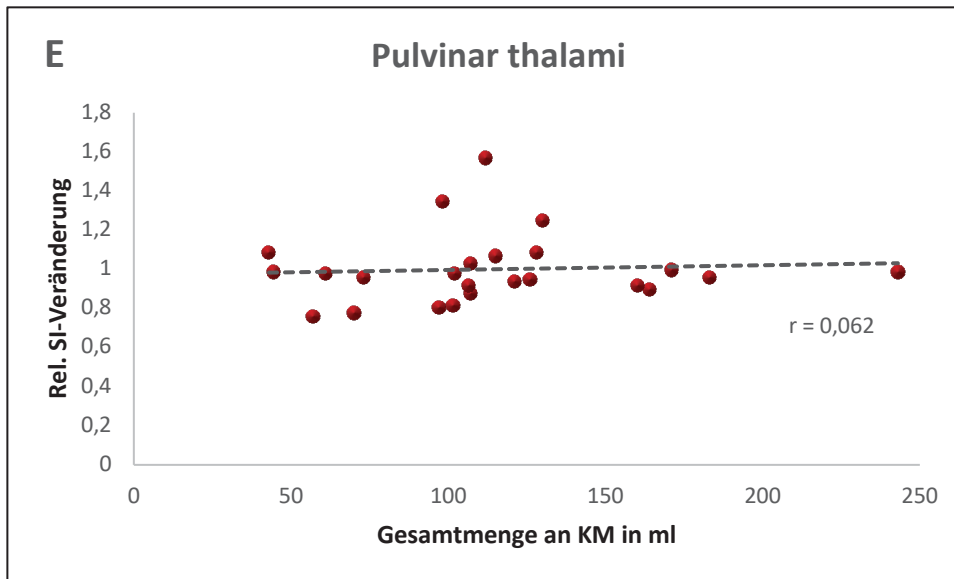


Abb. 9 A-E: Analyse der Korrelation zwischen der Gesamtmenge an KM in ml und der relativen SI-Veränderung

Die Ergebnisse sind jeweils für den Nucleus dentatus (A), den Pons (B), die Substantia nigra (C), den Globus pallidus (D) und den Pulvinar thalami (E) angegeben.

4. Diskussion

4.1 Einordnung in die aktuelle wissenschaftliche Literatur

Der Einsatz von gadoliniumhaltigem KM in der MRT ist von großer Wichtigkeit, da er bei bestimmten Fragestellungen einen erheblichen Vorteil in der diagnostischen Genauigkeit bietet. Besonders wegen der daraus resultierenden häufigen Anwendung ist die Kenntnis über die Nebenwirkungen dieser Wirkstoffe unerlässlich. Diese Arbeit verfolgte deshalb die Frage, ob es bei pädiatrischen Patienten nach Gabe von makrozyklischem KM zu einer Ablagerung in bestimmten Strukturen des ZNS kommt. Untersucht wurde eine Gruppe von 24 Patienten, die seit 2008 in der Kinderradiologie des radiologischen Instituts der Universitätsklinik Düsseldorf eine kraniale MRT erhalten haben. Dabei handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie, in der die Patientengruppe mit einer Kontrollgruppe, bestehend aus jeweils in Alter und Geschlecht gematchten Patienten, verglichen wurde. In der Fallgruppe litten alle Patienten an einem intrakraniellen Tumor und erhielten mindestens neun KM-gestützte MRT. Die eingesetzten KM waren die makrozyklischen KM Gadotersäure (Dotarem®) oder Gadoteridol (ProHance®). Verglichen wurden die SI in fünf anatomischen Strukturen (ND, Pons, SN, GP und PT), bei der eine SI-Steigerung als morphologisches Zeichen für eine Ablagerung des Schwermetalls Gd sprechen würde.⁶

In der vorliegenden Studie ließen sich keine SI-Erhöhungen der untersuchten Strukturen in den nativen T1-gewichteten Sequenzen nach mindestens neunfacher Gabe der makrozyklischen KM feststellen. Diese Ergebnisse zeigen, dass es auch nach mehrfacher Gabe dieser Substanzen zu keiner in der MRT messbaren Ablagerung von Gd in den neuronalen Strukturen der pädiatrischen Patienten kommt.

Damit stimmen die Ergebnisse mit dem Großteil der bisher durchgeführten MRT-basierenden Studien zum Thema Gd-Ablagerung bei Erwachsenen und Kindern überein.^{59,63–66} Lediglich in wenigen Publikationen kamen die Autoren zu anderen Ergebnissen.^{54,69,78,85}

Aktuell sind drei verschiedene makrozyklische KM auf dem europäischen Markt zugelassen: Gadotersäure (Dotarem®), Gadoteridol (ProHance®) und Gadobutrol (Gadovist®).³⁹

In mehreren Veröffentlichungen wurden die Auswirkungen von makrozyklischem und linearem KM auf das erwachsene Gehirn gegenübergestellt. Radbruch et al. (2015) fanden einen Anstieg der SI im ND und GP in T1-gewichteten Sequenzen nach Gabe des linearen KM Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®), nicht jedoch nach Gabe des makrozyklischen KM Gadotersäure (Dotarem®).⁶⁰ Hierzu wurde der Verlauf der SI-Veränderung in den T1-gewichteten Sequenzen beurteilt, indem jeweils die erste MRT ohne vorherige KM-Gabe und die letzte MRT nach mehrmaliger KM-Gabe ausgewertet wurde. Diese Ergebnisse bestätigen die Aussagen späterer Studien gleicher Art mit den KM Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®) und Gadoteridol (ProHance®). Auch dort ergaben sich SI-Erhöhungen bei Anwendung des linearen KM. Bei der Verwendung von Gadoteridol (ProHance®) hingegen ließen sich keine Veränderungen feststellen.^{59,86}

Die Auswirkungen von Gadovist® wurden in zwei Arbeiten analysiert. Radbruch et al. beurteilten auch hier eine Verlaufskontrolle, in der sich keine Veränderungen der SI feststellen ließ.⁶⁶ Auch Kromrey et al. konnten bei ihren 271 Patienten mit mehrfacher Gadovist®-Gabe keine SI-Veränderung feststellen.⁶³ Komrey et al. werteten allerdings nicht den Verlauf der SI aus, sondern den Vergleich mit einer Kontrollgruppe. In diesen Studien wurden also verschiedene Möglichkeiten gewählt, um die SI zubeurteilen.

In der vorliegenden Studie habe ich mich aus mehreren Gründen für den Vergleich mit einer Kontrollgruppe entschieden. Denn bei Kindern kommt es im Laufe der Entwicklung physiologischerweise noch zu einer starken Veränderung der SI. Die Änderung der SI während der Maturation liegt vor allem an der zunehmenden Myelinisierung der Nervenzellen im Kindesalter.^{1,87,88} Die Veränderungen während der Myelinisierung sind für die MRT von großer Wichtigkeit. Die Myelinscheide einer Nervenzelle wird von Oligodendrozyten gebildet und besteht zum größten Teil aus Lipiden, wie Cholesterol, Glyko- und Phospholipiden und zum kleineren Anteil aus Strukturproteinen. Sie umhüllt das Axon und sorgt durch saltatorische Erregung für eine stark erhöhte Nervenleitgeschwindigkeit. Einen hohen Anteil an Myelin findet man in der weißen Substanz, einen geringeren in der grauen Substanz.

Durch vermehrtes Myelin verändern sich einige Parameter in der MRT-Bildgebung, z. B. verkürzt sich die T1- und T2-Relaxationszeit, und die Wasserdiffusion verringert sich. Dadurch ändert sich das Signalverhalten des Gewebes. Bei einem ausgereiften, myelinisierten Gehirn ist die weiße Substanz in der T1-gewichteten Sequenz dadurch hyperintens im Vergleich zum Cortex, in der T2-gewichteten Sequenz ist sie hypointens. Bei Kleinkindern ist es genau entgegengesetzt.⁸⁹ Die Veränderung in der T1-gewichteten Sequenz erklärt man sich durch den steigenden Anteil an Cholesterol und Galactocerebroside (Glycolipide).^{90,91} Die zunehmende Hypointensität in der T2-Sequenz hingegen liegt an der Verminderung des Wasseranteils im Gewebe, die dadurch bedingt ist, dass das Volumen der Myelinscheide zunimmt.⁸⁷

Der Prozess der Myelinisierung beginnt bereits pränatal und findet zum größten Teil in den ersten beiden Lebensjahren statt. Anhand der myelintypischen Signale in der T1- und T2-gewichteten Sequenzen kann die Entwicklung des Gehirns mit Hilfe von standardisierten Tabellen in den ersten 14 Lebensmonaten eingeordnet werden und mögliche Entwicklungsverzögerungen detektiert werden. Nach diesem Zeitraum ist der Großteil der Myelinisierung abgeschlossen, weitergehende periphere Myelinisierung und Verdichtung des Myelins finden aber noch während der gesamten Kindheit statt. Diese Prozesse verlaufen jedoch langsamer und können schwerer vorhergesagt werden.⁹²

Neben der Myelinisierung im Kindesalter kommt es außerdem zu einer altersabhängigen steigenden Eisenkonzentration in den Basalganglien, SN, Nucleus ruber und ND, welche bis ins Erwachsenenalter zu einer Änderung der SI führt.⁹³⁻⁹⁵ Die SI-Veränderungen in nativen T1-gewichteten Sequenzen ist dabei abhängig von der anatomischen Struktur. Während die ND/Pons-Ratio sinkt, steigt die GP/Thalamus-Ratio. Deshalb ist es wichtig, dass in multivariaten Analysen über Gd-Ablagerungen stets das Alter berücksichtigt wird.⁹⁶ Letztendlich ist zwar das Alter keine Garantie dafür, dass sich die Kinder im selben Entwicklungsstadium befinden, da dies individuell, unabhängig vom Alter, unterschiedlich sein kann. Dennoch ist davon auszugehen, dass bei einer Übereinstimmung von Alter und Geschlecht ein ähnliches Stadium vorliegt.

Es gab zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit nur fünf pädiatrische Studien über die potentiellen Folgen der Gabe von *makrozyklischem* KM in der Literatur. Dazu zählen auch die Studien, die die Auswirkungen von linearem und makrozyklischem KM bei Kindern gegenüberstellen. Ryu et al. verglichen bspw. bei 92 pädiatrischen Patienten die makrozyklische Gadotersäure (Dotarem®) mit den linearen KM Gadodiamid (Omniscan®) und Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®). Bei beiden linearen KM konnten SI-Erhöhungen festgestellt werden, wenngleich sie bei Gadodiamid (Omniscan®, nicht-ionisch) höher waren und schneller auftraten als bei Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®, ionisch). Außerdem stellte die Arbeitsgruppe eine positive Korrelation zwischen der Anzahl an KM-Gaben und der SI-Erhöpfung fest. Keine Veränderungen wurden nach mehrfacher Dotarem®-Gabe festgestellt.⁶¹ Diese Ergebnisse werden in zwei weiteren pädiatrischen Studien bestätigt, die einen Vergleich zwischen linearen und makrozyklischen KM zogen.^{75,76} Auch die Literatur über erwachsene Patienten stimmt damit überein.⁵⁸⁻⁶²

Radbruch et al. führten eine weitere pädiatrische Studie durch, um die Auswirkungen des makrozyklischen KM Gadotersäure (Dotarem®) auf das kindliche ZNS zu überprüfen. Sie beurteilten die MRT von 41 Patienten mit zumeist intrakraniellen Malignomen und gelangten, wie in der vorliegenden Untersuchung, zu dem Schluss, dass es zu keiner SI-Veränderung kommt.⁶⁵

Die bisher genannten pädiatrischen Arbeiten betrachteten den Verlauf der SI von der ersten zur letzten MRT, um eine Veränderung nachzuweisen. Dies sollte aus den zuvor genannten Gründen, insbesondere aufgrund des Einflusses der Myelinisierung auf die SI, bei pädiatrischen Patienten nicht das bevorzugte Verfahren sein.¹

Als Stärke der pädiatrischen Arbeiten von Ryu et al. und Radbruch et al. ist zu vermerken, dass sie bei Analyse der MRT-Aufnahmen stets dieselbe Sequenz, d. h. entweder MP-RAGE- (Radbruch et al.) oder 2D Spin-Echo (Ryu et al.) T1-Sequenzen verwendeten. Bei der MP-RAGE-Sequenz handelt es sich um eine dreidimensionale T1-gewichtete Sequenz, die im Vergleich zu anderen T1-gewichteten Sequenzen, wie zum Beispiel der Spin-Echo(SE)-Sequenz, eine bessere Qualität und einen höheren Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz aufzeigt.⁹⁷ Ramalho et al. bestätigten die Wichtigkeit der Beibehaltung

einer Sequenz und zeigten, dass sich die SI zwischen der SE-Sequenz und der MP-RAGE deutlich unterscheiden. Allerdings sind die Veränderungen der SI nach KM-Gabe zwischen der ersten und letzten MRT in beiden Sequenzen gleich, so dass man beide Sequenzen für die Analyse nutzen kann. Jedoch sollte man die verschiedenen Sequenzen bei einem Vergleich nicht mischen.⁹⁸ In einer früheren Studie von Radbruch et al. und einer weiteren von Adin et al., in denen makrozyklisches KM dem linearen gegenübergestellt wurden, sind verschiedene Sequenzen für die ROI-Analyse genutzt worden (Radbruch et al. (2015): MP-RAGE und Spin-Echo, Adin et al. (2015): MP-RAGE, Spin-Echo und T1-FLAIR).^{60,99} Es ist diesen Studien allerdings nicht zu entnehmen, ob nur die gleichen oder auch verschiedene Sequenzen miteinander verglichen wurden. Dies könnte zu einer Veränderung der Ergebnisse führen.⁹⁸ In der vorliegenden Untersuchung wurde auf die Einhaltung des einheitlichen Gebrauchs der MP-RAGE Sequenz geachtet, welche alle am selben MRT-Gerät aufgenommen wurden.

Die bereits erwähnte Literatur erbrachte hinsichtlich der makrozyklischen KM grundsätzlich einheitliche Ergebnisse, die das hier vorliegende bestätigen. Allerdings gibt es einige Ausnahmen. Die zum Zeitpunkt dieser Arbeit aktuellste Studie und damit die fünfte der vorhandenen pädiatrischen Studien, die eine solche Ausnahme darstellt, ist die Untersuchung von Espagnet et al.⁷⁸ In dieser Studie haben die Kinder im Durchschnitt zehn MRT bekommen, gestützt mit dem makrozyklischen, ionischen KM Gadotersäure (Dotarem®). Hierbei wurde eine Erhöhung der SI sowohl der GP/PT-Ratio als auch der DN/Pons-Ratio festgestellt. Die Autoren nehmen an, dass diese Diskrepanz der Ergebnisse, z. B. zu der zuvor erwähnten pädiatrischen Studie von Radbruch et al., in der die Kinder ebenfalls ausschließlich Gadotersäure (Dotarem®) bekommen haben, dadurch zustande kommt, dass ihre Kohorte eine höhere Durchschnittsanzahl an KM-gestützten MRT erhielt (Espagnet et al.: 10 KM-gestützte MRT, Radbruch et al.: 8,6 KM-gestützte MRT). Die Tatsache, dass die Patienten der vorliegenden Studie durchschnittlich 14 MRT erhielten, spricht gegen diese Erklärung. Des Weiteren ist auffällig, dass Espagnet und Kollegen keine sichtbaren Veränderungen in den T1-gewichteten Sequenzen feststellen konnten. Bei anderen Studien hingegen, die bei linearem KM eine SI-Erhö-

im ND und/oder im GP festgestellt haben, korrespondierte dies stets mit einer sichtbaren Veränderung der betroffenen Strukturen.^{50,53,56,67,68,98} Espagnet et al. stellen die Hypothese auf, dass diese Unterschiede dadurch zustande kommen, dass sich bei makrozyklischem KM andere Makromoleküle ablagern, als es bei linearem KM der Fall ist. Frenzel et al. untersuchten in einer Tierstudie die chemische Form des abgelagerten Gd in Rattengehirnen und berichten, dass nach Gabe von linearem KM sowohl unlösliche als auch zum geringeren Anteil lösliche Gd-Produkte gefunden wurden. Bei makrozyklischem KM fanden sie jedoch ausschließlich lösliche Produkte. Zudem wurde gezeigt, dass die Konzentration der löslichen Produkte mit der Zeit abnehmen, während die Konzentration der unlöslichen Produkte konstant bleibt. Demnach ist ein Unterschied zwischen den abgelagerten Molekülen anzunehmen. Inwieweit diese Unterschiede zu der unterschiedlichen SI in den pädiatrischen Studien beitragen, wird von Frenzel et al. jedoch nicht diskutiert.¹⁰⁰ Radbruch kommentierte diese Ergebnisse und ist der Meinung, dass das Resultat einer SI-Erhöhung ohne visuelles Korrelat kritisch hinterfragt werden sollte.¹⁰¹ Ein weiterer Unterschied zwischen der Studie von Espagnet et al. und der vorliegenden ist die Magnetfeldstärke. Espagnet et al. verwendeten für die Bildakquisition eine 3 T MRT, während wir eine 1,5 T MRT benutzten. Obwohl es bislang nicht bewiesen ist, ob der Gebrauch von 1,5 T oder 3 T einen Unterschied in der Detektion der SI macht, legt die Theorie über die Art der Ablagerung nahe, dass die Genauigkeit bei einer 1,5 T MRT höher ist.⁶⁵ Denn man geht davon aus, dass die Makromoleküle, an die das Gd bindet, für den Anstieg der SI verantwortlich sind.¹⁰⁰ Diese Makromoleküle sollten aufgrund ihrer langsameren Rotation deutlicher in einer 1,5 T MRT sichtbar sein.¹⁰² Ebenfalls im Widerspruch stehen unsere Ergebnisse mit den Ergebnissen von Stojanov et al. bei erwachsenen Patienten. Sie untersuchten die SI im ND und GP in einer Gruppe, die an schubförmiger, remittierender Multipler Sklerose (RRMS) litten und mehrfach das makrozyklische KM Gadobutrol (Gadovist®) bekamen. Sowohl im ND als auch im GP wurde eine signifikante Erhöhung der SI nachgewiesen.⁶⁹ Diese Untersuchung wurde jedoch schon von zahlreichen Autoren hauptsächlich wegen der Auswahl der Patientengruppe kritisiert.⁶⁴ Denn es ist bekannt, dass es im Verlauf einer MS-Erkrankung zu Hyperintensitäten im ND kommen kann. Dies ist zwar häufiger bei der

sekundären progredienten MS (SPMS) zu finden, tritt aber auch bei der RRMS auf.⁸ Deshalb ist aufgrund dieser Studie nicht allgemein darauf zu schließen, dass makrozyklisches KM zu einer SI-Erhöhung führt.

Weitere pädiatrische Untersuchungen gibt es bislang nur zu den Auswirkungen von *linearem* KM. Zunächst wurden zwei Fallbeispiele veröffentlicht. Die erste Publikation beschreibt einen progressiven Anstieg der SI im ND und GP bei einem 13-jährigen Kind (ohne intrakranielle Pathologie) nach sechsfacher Gabe von Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®). Dabei ist zu bemerken, dass nach der vierten Gabe eine leichte Hyperintensität im ND festgestellt wurde, die sich nach der fünften Gabe verstärkte. Nach der sechsten Gabe zeigte sich ebenfalls eine Hyperintensität im GP.⁷¹ Diese frühere Ablagerung im ND im Vergleich zum GP unterstreicht ebenfalls die Ergebnisse von Kanda et al. Sie zeigten, dass die Ablagerungen im ND eher stattfinden bzw. größer sind als im GP. Auch in der zweiten Fallstudie zeigen sich nach 35-maliger KM-Gabe die ersten Hyperintensitäten ab der dritten KM-gestützten MRT im ND und erst später im GP und im Thalamus.⁷⁰ Schlussfolgerungen lassen sich durch diese Einzelbeispiele nicht ziehen. Die Ergebnisse werden jedoch durch größere Studien bestätigt: Flood et al. und Hu et al. untersuchten eine Gruppe von Kindern, die das lineare KM Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®) mehrmalig erhalten haben. In beiden Studien konnte eine SI-Erhöhung nachgewiesen werden. Auffällig ist auch hier, dass bei den Kindern die Hyperintensitäten schon nach der zweiten bis dritten KM-Gabe auftraten, während dies bei Erwachsenen erst nach der sechsten Gabe der Fall war.^{72,73}

Dem widerspricht die Untersuchung der pädiatrischen Kohorte von Schneider et al. Die 34 Patienten zeigten nach einer im Durchschnitt 7,8-maligen Gabe von Gadobensäure (MultiHance®) keine SI-Erhönungen in den ZNS-Strukturen. In dieser Studie war jedoch die Dosierung mit 0,05 mmol/kg geringer als in den zuvor genannten Studien. Dort lag sie bei 0,1 mmol/kg.^{72,73,77} Dies erschwert den Vergleich der Ergebnisse und könnte einen Grund für die Divergenz darstellen.

Die Publikationen über die Folgen von linearem KM auf das erwachsene ZNS kommen zu einheitlichen Ergebnissen.^{50,53,56,67,68} Eine Reihe von Studien beschreibt den SI-Anstieg im ND und/oder GP. Auch in einer postmortem

Studie von Mc Donald et al., in der ausschließlich Omniscan® verwendet wurde, wurden bei KM-exponierten Patienten Gd-Ablagerungen in verschiedenen neuronalen Geweben nachgewiesen (GP, PT, ND und Pons). Dabei zeigte sich die größte Ablagerung im ND und die geringste Ablagerung im Pons mit Korrelation zu der verabreichten Menge. Ebenfalls bestand eine Korrelation zwischen dem abgelagerten Gd und der SI-Erhöhung in der T1-gewichteten Sequenz, was dafür spricht, dass diese SI-Veränderung spezifisch für die Gd-Ablagerung ist.⁵³

Der genaue Mechanismus, wie und in welchem Ausmaß es zu der Ablösung von Gd aus dem Chelatkomplex und folglich zur Ablagerung der linearen KM kommt, ist bislang noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand aktueller Forschungen. Als wahrscheinlichste Erklärung wird jedoch eine *in vivo* Transmetallierung angenommen.¹⁰³ Transmetallierung ist eine chemische Reaktion, bei der organische Reste von metallorganischen Verbindungen auf ein anderes Metall übertragen werden. Für den menschlichen Körper bedeutet dies, dass der Gd-Chelatkomplex, sobald er appliziert wird, mit Ionen, wie z. B. Calcium, Zink, Eisen, Magnesium oder Kupfer, konkurriert und diese versuchen, das Gd in dem Chelatkomplex zu ersetzen. Dadurch wird das Gd freigesetzt und kann sich im Körper ablagern.¹⁰⁴ Besonders hoch ist die Gefahr durch das Metallion von Zink, weil dessen Konzentration im menschlichen Blut relativ hoch ist.¹⁰⁵ Bei Patienten mit erhöhter Zinkexposition ist diese Gefahr nochmals erhöht.¹⁰⁶ Die Theorie der Transmetallierung wurde besonders dadurch bestärkt, dass die Ausscheidung des KM über die Niere stattfindet (bei leberspez. KM auch teilweise über die Leber)⁴² und die gefürchtete Nebenwirkung NSF ausschließlich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auftrat. Die daraus resultierende verzögerte Ausscheidung ermöglicht dem Chelator Komplex mehr Zeit für eine *in vivo* Transmetallierung. Die neuen Erkenntnisse über die Ablagerung im ZNS legen allerdings den Verdacht nahe, dass diese Transmetallierung zu einem gewissen Grad auch bei Patienten mit guter Nierenfunktion stattfindet.¹⁰³ Allerdings spricht die Tatsache, dass Gd-Ablagerungen auch in der Leber, in der Niere und im Knochen nachgewiesen wurden, für eine komplexere Biodistribution. Die Ablagerung im Knochen findet bereits nach kurzer Zeit statt.

Dadurch kann er als eine Art Reservoir fungieren und mit der Zeit Gd abgeben, welches sich dann in anderen Organen ablagern kann. Die Ablagerung im Knochen wird mit den gefensterten Kapillaren erklärt, durch die das Gd eindringen kann.^{51-53,103} Wie gadoliniumhaltige Wirkstoffe aber eine intakte Blut-Hirn-Schranke überqueren können, ist bislang nicht bekannt. Mc Donald et al. fanden in ihren histologischen Präparaten klusterartige Gd-Ablagerungen in der Endothel der Kapillaren des neuronalen Gewebes. Ungefähr 18 - 42 % des Gd schien die Blut-Hirn-Schranke überquert und sich in neuronalen Geweben abgelagert zu haben. Die Autoren vermuten, dass die Kluster ein Zeichen dafür sind, dass es zu einer reaktiven Zellantwort auf das Metall kommt. Die Lokalisation dieser Ablagerung spricht für eine besondere Anfälligkeit dieser Strukturen (ND und Basalganglien), insbesondere weil sie auch bei anderen Erkrankungen wie MS, Neurofibromatose, Hypoparathyreodismus und Morbus Fahr vorkommen.^{53,67,107-110}

In der Literatur findet sich eine weitere histologische Studie von Murata und Kollegen, die neun verstorbene Patienten mit einer Kontrollgruppe (n = 9) verglichen. Die Patienten haben sowohl die linearen KM MultiHance (n = 1) und Eovist® (n = 1) als auch die makrozyklischen KM ProHance® (n = 5) und Gadovist® (n = 2) bekommen. Ihre Ergebnisse widersprechen den Ergebnissen der vorliegenden Studie. In der Patientengruppe ließ sich mittels ICP-MS eine Gd-Ablagerung bei *beiden* KM-Arten, linear und makrozyklisch, in allen untersuchten Hirnregionen nachweisen (GP, Putamen, Nucleus caudatus, Centrum semiovale, DN und Pons), während bei der Kontrollgruppe kein Gd gefunden wurde. Die höchsten Konzentrationen von Gd bei den Patienten fanden sich im ND und im GP. Die abgelagerte Menge war am niedrigsten bei den Patienten, die Gadoteridol (ProHance®) bekommen hatten. Auffällig war zudem, dass bei einem Patienten, der die letzte Gadovist®-Gabe nur fünf Tage vor seinem Tod bekam, viel höhere Ablagerungen vorlagen, als bei einem Patienten, bei dem man die letzte Gadovist®-Gabe mehr als ein Jahr vor seinem Tod applizierte. Diese Erkenntnis ist ein Hinweis darauf, dass sich das Gd im Laufe der Zeit aus dem Körper "auswäscht".¹¹¹

Aufgrund der kleinen Patientenzahl lassen die Resultate zwar keine sicheren Rückschlüsse auf die Ablagerungen und das *in vivo* Verhalten der KM zu.

Jedoch werden diese Ergebnisse noch von einigen anderen Studien bestätigt. Sowohl weitere postmortem Studien^{53,54,85,112} als auch Tierstudien, die zumeist an Ratten durchgeführt wurden^{54,79,113–115}, fanden ebenfalls Ablagerungen bei Verwendung von makrozyklischen KM, die in der Regel geringer ausfielen als durch lineare KM, doch deutlich nachzuweisen waren. Beispielsweise fanden Gianolo et al. eine durchschnittliche Gd-Konzentration im Cortex von 0,317 µg/g bei Omniscan© und 0,048 µg/g bei ProHance©. Bei der aktuellsten Tierstudie mit Schafen von Radbruch et al. lag die Gd-Konzentration bei makrozyklischem KM jedoch unterhalb der Nachweisgrenze, bei linearem KM war die Konzentration deutlich erhöht.⁸¹

Zusammenfassend ergeben sich somit gemischte Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen der makrozyklischen KM. In der Mehrzahl der MRT-basierten Studien finden sich keine Hinweise auf eine Ablagerung. Jedoch ergibt sich mittels ICP-MS ein Anhaltspunkt darauf, dass es sich dennoch ablagert. Mögliche Gründe für diese Diskrepanz werden teilweise durch die Limitationen dieser Studie erklärt, welche im Folgenden diskutiert werden:

4.2 Limitationen der Studie

Die hier vorgestellte Studie ist insbesondere durch ihre relativ kleine Stichprobengröße limitiert. Dies ist vor allem durch die strikten Ein- und Ausschlusskriterien begründet. Die meisten Patienten (n = 84) wurden aufgrund von einer erfolgten Radiatio ausgeschlossen, da dadurch Hyperintensitäten auftreten können.^{7,116,117} Außerdem wurden nur Kinder eingeschlossen, die mindestens neun KM-gestützte MRT bekommen haben. Diese hohe Mindestanzahl an MRT wurde ausgewählt, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, spätere Ablagerungen zu detektieren. Die dadurch mögliche Verschiebung zum ungünstigeren Fall wurde dabei akzeptiert. Hier wären größere Studien, ebenfalls unter Beachtung von möglichen Störfaktoren wie Alter, Grunderkrankung oder vorherigen Therapien notwendig.

Des Weiteren ist in der Untersuchung die MRT als Nachweisinstrument für die Ablagerung ein limitierender Faktor. Histologische Untersuchungen an verstorbenen Patienten sind sensitiver, um auch geringe Ablagerungen festzustellen. Hinzu kommt, dass eine SI-Erhöhung in der T1-gewichteten Sequenz unspezifisch ist. Auch bei anderen Erkrankungen, wie z. B. MS oder nach einer Hirnbestrahlung, finden sich SI-Erhöhungen im ND.^{7,8} SI-Erhöhungen im GP kommen ebenfalls bei hepatischer Dysfunktion, Morbus Wilson, Morbus Rendu-Osler-Weber, Neurofibromatose Typ 1 oder nach Hämodialyse vor.^{9,10,12–14,109} Erhöhte SI-Werte können ebenfalls ein Hinweis auf Gewebekalkifikationen, hohe Konzentrationen von Proteinen, Lipidien und andere Substanzen sein.^{1,116}

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Interpretation ist, dass noch unklar ist, inwiefern eine Grunderkrankung und/oder die Beschädigung der Blut-Hirn-Schranke das Risiko der Ablagerung von Gd beeinflussen. In dieser Studie und auch in anderen Arbeiten dieser Art litten die Patienten an intrakraniellen Malignomen. Der häufigste Tumor in der vorliegenden Untersuchung war das pilozytische Astrozytom (n = 18). Intrakranielle Malignome und ihre Therapie stellen mögliche Confounder dar, da sie z. B. eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke zur Folge haben und somit eine Ablagerung verstärken könnten. Diese methodische Problematik war nicht zu umgehen, da nur bei kranken Kindern in dieser Häufigkeit eine kraniale MRT durchgeführt wird.¹ Als man

2010 erstmals Gd in Hirntumoren nachwies, nahm man an, dass eine tumorbedingte Schädigung der Blut-Hirn-Schranke Ursache dieser Ablagerung sei.⁵⁵ Um diesen Einfluss zu evaluieren, führten Mc Donald et al. nach ihrer postmortem Studie 2015 (Patienten *mit* intrakraniellen Tumorerkrankungen) eine weitere Studie durch, in der das Patientenkollektiv *keine* intrakranielle Erkrankung aufwies.^{53,112} Doch auch bei den neurologisch gesunden Patienten (Indikationen für die MRT waren in 17 Fällen die Surveillance von intraabdominellen bzw. pelvinen Erkrankungen und in einem Fall eine Evaluation der kardialen Funktion) zeigten sich ebenfalls Gd-Ablagerungen nach Gabe von linearem KM. Abweichend war die höhere Ablagerung im GP bei den neurologisch gesunden Patienten, die im Vergleich zur vorherigen Studie dieser Arbeitsgruppe um ein Sechsfaches angestiegen ist. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Gd-Ablagerung nicht durch eine intrakranielle Pathologie bedingt ist.^{53,112} Deshalb hielten wir Malignomen für einen geringeren Störfaktor als zum Beispiel entzündliche intrakranielle Erkrankungen wie MS. Vergleichbare Untersuchungen mit einer pädiatrischen Kohorte ohne intrakranielle Pathologien gibt es jedoch bislang noch nicht.

Eine weitere Limitation in allen retrospektiven Studien über Gd-Ablagerungen ist, wie es auch die Forschungsgruppe von Radbruch erwähnte⁶⁴, die Unterschätzung der SI durch eine eventuell gleichzeitige Erhöhung der SI in dem vergleichenden Gewebe. In der Literatur finden sich Hinweise, dass es auch zu Ablagerungen im Pons und im Thalamus kommt.⁵³ Deshalb ist eine Unterschätzung der SI-Erhöhung durch die ND/Pons-Ratio und die GP/PT-Ratio wahrscheinlich. Bei der ND/Pons-Ratio ist diese allerdings vernachlässigbar, da die gefundene Menge an Gd, laut der Studie von Mc Donald et al., im ND 22-mal höher ist als die im Pons. Im GP war die gefundene Menge hingegen nur 3,4-mal höher als im Thalamus, weshalb diese Ratio eine Unterschätzung der SI wahrscheinlich macht.⁶⁴ Eine eventuell bessere Struktur zum Vergleich wäre der Liquor. Jedoch sind die Liquorräume besonders bei pädiatrischen Patienten sehr schmal, wodurch die Messung sehr anfällig für Artefakte ist. Aus diesem Grund wurde in der hier präsentierten Studie auf diesen Vergleich verzichtet. Die GP/PT-Ratio wurde trotz der beschriebenen Problematik berechnet, um die vorliegenden Ergebnisse besser mit anderen

Studien vergleichen zu können, die sich ebenfalls für diese Ratio entschieden haben.

Eine weitere Einschränkung der Studie besteht darin, dass die Patienten zwei unterschiedliche makrozyklische KM erhalten haben. Als KM bekamen sie Gadoteridol (ProHance®) und/oder Gadotersäure (Dotarem®). Gadoteridol (ProHance®) ist ein makrozyklisches, nicht ionisches KM und Gadotersäure (Dotarem®) ist ein makrozyklisches, ionisches KM. Die Gabe von zwei unterschiedlichen KM liegt darin begründet, dass unser Institut im Jahre 2014 von Dotarem® auf ProHance® umgestiegen ist. Der Anteil an Dotarem®-Gaben ist folglich höher (insgesamt 282 Dotarem®-Gaben und 60 ProHance®-Gaben). In der Literatur finden sich zu beiden KM Publikationen, in denen die Auswirkungen an Erwachsenen bzw. Kindern geprüft wurden. Bei beiden Wirkstoffen ließen sich keine SI-Erhöhungen feststellen.^{59,65} Außerdem zeigten Frenzel et al. in ihrer Studie, in der sie das Verhalten von sowohl linearen als auch makrozyklischen KM im menschlichem Serum testeten, dass sich ionische und nicht ionische makrozyklische KM identisch verhalten. Ein Unterschied der Stabilität gibt es lediglich zwischen ionischen und nicht-ionischen *linearen* KM.³⁶ Daher ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Ergebnisse durch den Gebrauch von zwei verschiedenen KM nicht beeinflusst wurden.

4.3 Mögliche gesundheitliche Folgen

Bislang gibt es keinen wissenschaftlichen Beweis dafür, dass Gd-Ablagerungen im ZNS nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit haben.¹¹⁷ Insbesondere bei Kindern wurden bislang keine klinischen Symptome nach Gd-Gabe beschrieben.

In einer Tierstudie wurde die Ablagerung bei jungen/kindlichen Ratten mit der bei erwachsenen Ratten verglichen.¹¹⁸ Bei beiden zeigte sich eine deutlich vermehrte Ablagerung im ZNS bei linearem KM im Vergleich zu makrozyklischem KM, unabhängig vom Alter der Ratten. Auch die Ablagerungsmenge in der Haut und im Knochen war bei beiden Altersgruppen

ähnlich. Ein Unterscheid zeigte sich allerdings im Knochenmark. Dort kam es bei den jungen Tieren zu einer höheren Ablagerung als bei den älteren. Aufgrund der hohen Lebenserwartung sind die potentiellen Langzeitschäden von Knochenmark oder Gehirn besonders wichtig. Verhaltensauffälligkeiten der Tiere, bei denen Ablagerungen nachgewiesen wurden, konnten nicht festgestellt werden.¹¹⁵

Die von Burke et al. nach der KM-Applikation befragten 50 erwachsenen Patienten gaben jedoch an, an einer Gd-Intoxikation erkrankt zu sein. Die häufigsten beklagten Symptome waren Knochen-/Gelenkschmerzen und Kopf-/Nackenprobleme, von denen die meisten unmittelbar nach der Gd-Gabe begonnen haben.¹¹⁹ Diese Studie besitzt jedoch aufgrund des Fragebogens, der ausschließlich auf der Selbsteinschätzung der Patienten beruht, erhebliche Limitationen. Das Thema der Gadoliniumablagerungen ist außerdem zunehmend auch von medialem Interesse. In verschiedenen Fernsehdokumentationen berichten Patienten von ihren Erfahrungen und Nebenwirkungen der Gd-Gabe.^{83,84} Sie beschreiben beispielsweise Symptome wie Muskelschwäche, Atemprobleme und starke Schmerzen. Auch in den sozialen Medien schließen sich vermehrt Personen zusammen, die solche Intoxikationen beschreiben. Auf der Facebookseite "Gadolinium-Vergiftung durch MRT-Kontrastmittel" warnen Patienten mit einem plakativen Titelbild, auf dem eine Flasche mit der Aufschrift "Poison" (deutsch: Gift) abgebildet ist, vor einer Gd-Vergiftung durch das KM.⁸² Auch auf der Internetseite "gadoliniumtoxicity.com" tauschen sich die Patienten über die gesundheitlichen Folgen aus.¹²⁰

Semelka et al. schlugen 2016 als Bezeichnung für den Zustand der Ablagerung im Gehirn und in anderen Organen den Begriff "Gadolinium storage condition" (GSC) vor. Er beschreibt den Zustand der Ablagerung im Körper, der mit keinerlei Symptomen einhergeht. Geht dieser Zustand allerdings mit Symptomen einher, beschrieb man ihn als "Gadolinium Deposition Disease" (GDD). Es beschreibt eine Erkrankung von nierengesunden Patienten, die zwei Stunden bis zwei Monate nach Injektion von gadoliniumhaltigem KM Symptome entwickeln, die durch keine andere Ursache zu erklären sind. Typische

Symptome sind auch hier Kopf-, Knochen- und Gelenkschmerzen. Die Autoren vermuten als Ursache eine immunologische Reaktion, bei der es durch eine genetische Anomalität zu einem gestörten Metabolismus der Schwermetalle kommt.¹²¹

Neben diesen Beschreibungen und der Umfrage von Burke et al. gibt es bislang jedoch keine Studie, die einen Zusammenhang zwischen den beschriebenen Symptomen und der Gd-Ablagerungen beweist. Zu bedenken ist dabei auch die physiologische Funktion des ND, der am häufigsten von Ablagerungen durch lineares KM betroffenen Struktur. Dieser ist vor allem für die Regulationen von zielmotorischen Bewegungen verantwortlich. Bemerkenswert ist dabei, dass diesbezüglich noch keine Symptome oder Störungen beschrieben wurden. Doch aufgrund der neuen Erkenntnisse und des Aufkommens der Intoxikationsdiskussion in der Öffentlichkeit scheint die Angst vor gadoliniumhaltigem KM in der Bevölkerung zu wachsen. Alexander Radbruch warnte deshalb vor der sogenannten "Gd-Phobia". Dies könnte zu einem unvernünftigen Rückgang vom Gebrauch der KM und somit bei bestimmten Fragestellungen zu einer eingeschränkten Aussagekraft der MRT führen. Er bezieht sich dabei auf einen Artikel in der Zeitung "DIE WELT" vom 8. Februar 2016, indem ein Mediziner vor der Anwendung von KM warnt, vor allem bei Kindern und Jugendlichen. Er bringt die Ablagerungen auch mit Alzheimer und Demenz in Zusammenhang. Radbruch unterstreicht, dass es dafür absolut keine Beweise gibt.^{122,123}

4.4 Auswirkungen auf das Anwendungsverhalten und den klinischen Alltag

Für Europa beschloss die Europäische Kommission am 23. November 2017, dass die Zulassung für die linearen KM Gadodiamid (Omniscan®), Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®) und Gadoversetamid (Optimark®) ruhen soll. Dieser Beschluss wurde am 28. Februar 2018 wirksam. Gadoxetsäure (Primovist®), ein weiteres lineares KM, welches ausschließlich für Leberbildgebungen zugelassen ist, darf weiterhin für diese Indikation angewendet werden. Außerdem darf Gadopentetat-Dimeglumin (Magnevist®) weiterhin intraartikulär verabreicht werden. Für die makrozyklischen KM gibt es

keine Zulassungsbeschränkung. Allerdings gilt auch hier eine gründliche Indikationsprüfung und die Vorgabe, bei Verabreichung auf eine möglichst niedrige Dosis zu achten.³⁹

Doch schon vor dieser Zulassungsbeschränkung wandelte sich das Anwendungsverhalten. Noch 2010 war das am häufigsten eingesetzte KM (in den USA und Kanada) Magnevist® (81 %), gefolgt von MultiHance (38 %). Aber auch von den am instabilsten geltenden linearen, nicht-ionischen KM, Gadodiamid (Omniscan®) und Gadoversetamid (Optimark®) wurde noch Gebrauch gemacht.¹²⁴ Doch im Laufe der Zeit verzichteten die meisten Kliniken auf die Anwendung von Omniscan® sowie Optimark®^{125,126} und wechselten auf makrozyklische KM. Das am häufigsten verwendete KM war dabei Dotarem® (53 %), gefolgt von Gadovist® (47 %).¹²⁶ Aufgrund der aktuellen Diskussion über Gadoliniumablagerungen geben Ärzte an, dass sie auf eine restriktive Dosierung achten.⁸⁴

In den USA gibt es bislang keine Zulassungsbeschränkung. Die FDA (U.S. Food and Drug Administration) gab am 19.12.2017 eine Warnung über die gadoliniumhaltigen KM bekannt, in der sie über die Ablagerung und das jeweilige Ablagerungsrisiko der verschiedenen KMs aufklärt und nahm diese Informationen mit in die jeweilige Fachinformation der Medikamente mit auf. Seit Mai 2018 sollen die Patienten auch über bestimmte Aufklärungsbögen über mögliche Ablagerung aufgeklärt werden.¹¹⁷

Für Kinder gelten jeweils die gleichen Empfehlungen. Die Indikationsstellung sollte stets sehr streng erfolgen und immer mit der kritischen Prüfung, ob die klinische Fragestellung auch mit anderen Sequenzen bzw. anderen Bildgebungen ohne ionisierende Strahlung (z. B. Sonografie) beantwortet werden kann. Vor allem bei Neugeborenen sollte man versuchen, aufgrund der physiologischen Nierenunreife auf die KM-Gabe zu verzichten.¹²⁷

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Tibussek D, Rademacher C, Caspers J, et al. Gadolinium Brain Deposition after Macrocyclic Gadolinium Administration: A Pediatric Case-Control Study. *Radiology*. 2017;285(1):223-230
2. Bruder O, Schneider S, Pilz G, et al. 2015 Update on Acute Adverse Reactions to Gadolinium based Contrast Agents in Cardiovascular MR. Large Multi-National and Multi-Ethnic Population Experience With 37788 Patients From the EuroCMR Registry. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17:58
3. Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, et al. Acute Adverse Reactions to Gadolinium-Based Contrast Agents in CMR: Multicenter Experience With 17,767 Patients From the EuroCMR Registry. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2011;4(11):1171-1176
4. Forsting M, Palkowitsch P. Prevalence of acute adverse reactions to gadobutrol--a highly concentrated macrocyclic gadolinium chelate: review of 14,299 patients from observational trials. *European Journal of Radiology*. 2010;74(3):186-192
5. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(9):2359-2362
6. 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 Dose of a Gadolinium-based Contrast Material. *Radiology*. 2014;270(3):834-841
7. Kasahara S, Miki Y, Kanagaki M, et al. Hyperintense Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images Is Associated with a History of Brain Irradiation. *Radiology*. 2011;258(1):222-228
8. 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;251(2):503-510
9. Brunberg JA, Kanal E, Hirsch W, van Thiel DH. Chronic acquired hepatic failure: MR imaging of the brain at 1.5 T. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 1991;12(5):909-914
10. da Silva CJ, da Rocha AJ, Jeronymo S, et al. A preliminary study revealing a new association in patients undergoing maintenance hemodialysis: manganese symptoms and T1 hyperintense changes in the basal ganglia. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2007;28(8):1474-1479
11. Henkelman RM, Watts JF, Kucharczyk W. High signal intensity in MR images of calcified brain tissue. *Radiology*. 1991;179(1):199-206

12. Kim TJ, Kim IO, Kim WS, et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2006;27(6):1373-1378
13. Lai PH, Chen C, Liang HL, Pan HB. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted MR imaging. *AJR. American journal of roentgenology*. 1999;172(4):1109-1115
14. Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K, et al. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *European radiology*. 2006;16(9):2074-2082
15. Mirowitz SA, Westrich TJ, Hirsch JD. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted MR images in patients receiving parenteral nutrition. *Radiology*. 1991;181(1):117-120
16. Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2008;29(9):1612-1621
17. Shin YC, Kim E, Cheong H, et al. High signal intensity on magnetic resonance imaging as a predictor of neurobehavioral performance of workers exposed to manganese. *Neurotoxicology*. 2007;28(2):257-262
18. Valdés Hernández, Maria del C, Maconick LC, Tan EMJ, Wardlaw JM. Identification of mineral deposits in the brain on radiological images: a systematic review. *European radiology*. 2012;22(11):2371-2381
19. Oikonomou A, Chatzistefanou A, Zazos P, Mintzopoulou P, Vadikolias K, Prassopoulos P. Basal ganglia hyperintensity on T1-weighted MRI in Rendu-Osler-Weber disease. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012;35(2):426-430
20. H. K. Chopra, Navin C. Nanda. *Textbook of Cardiology: A Clinical and Historical Perspective*: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd; 2013
21. D.Weishaupt, V.D.Köchli, B.Marincek. *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009
22. Maximilian Reiser, Fritz-Peter Kuhn, Jürgen Debus, ed. *Duale Reihe Radiologie*. 4th ed.: Thieme; 2017
23. Quick H. Hochfeld-MRT: Was ist anders? *Radiologie up2date*. 2010;10(03):255-271
24. Alvarez-Linera J. 3T MRI: advances in brain imaging. *European Journal of Radiology*. 2008;67(3):415-426
25. Heidemann RM. Magnetresonanztomographie bei hohen Feldstärken: Ist stärker besser? *Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig, Jahrbuch 2007/2008*
26. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Opinion on potential health effects of exposure to electromagnetic fields (EMF). Available at: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_041.pdf. Accessed December 29, 2019

27. Ladd SC, Zenge M, Antoch G, Forsting M. MR-Ganzkörperdiagnostik. *RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2006;178(8):763-770
28. Kober C, Berg BI, Berg S, et al. Do we need real-time MRI for diagnosis of temporomandibular joint disorders? *International journal of computerized dentistry*. 2011;14(2):111-118
29. Quick HH, Ladd ME, Hoevel M, et al. Real-time MRI of joint movement with trueFISP. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2002;15(6):710-715
30. Zhang S, Joseph AA, Voit D, et al. Real-time magnetic resonance imaging of cardiac function and flow-recent progress. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2014;4(5):313-329
31. Gustav J. Strijkers*, Willem J.M. Mulder , Geralda A.F. van Tilborg and Klaas Nicolay. MRI Contrast Agents: Current Status and Future Perspectives. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2007; 7:291-305
32. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR. American journal of roentgenology*. 1984;142(3):619-624
33. Palasz A, Czekaj P. Toxicological and cytophysiological aspects of lanthanidesaction. *Acta Biochimica Polonica*. 2000; 4:1107-1114
34. Molgo J, Del Pozo E, Banios J, Angaut-Petit D. Changes of quantal transmitter release caused by gadolinium ions at the frog neuromuscular junction. *Br. J. Pharmacol*. 1991; 104:133-138
35. Sherry AD, Caravan P, Lenkinski RE. Primer on gadolinium chemistry. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2009;30(6):1240-1248
36. Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J, Weinmann H. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Investigative radiology*. 2008;43(12):817-828
37. Weinmann H, Ebert W, Misselwitz B, Schmitt-Willich H. Tissue-specific MR contrast agents. *European Journal of Radiology*. 2003;46(1):33-44
38. Pierre VC, Allen MJ, Caravan P. Contrast agents for MRI: 30+ years and where are we going? *Journal of biological inorganic chemistry : JBIC : a publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry*. 2014;19(2):127-131
39. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel: Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben: Umsetzung des Durchführungsbeschlusses. Available at: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/gadolinium-kernspin-neu.html. Accessed July 9, 2018
40. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Media. Available at: <http://www.esur.org/guidelines/>. Accessed July 22, 2018
41. Schieda N, Blaichman JI, Costa AF, et al. Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: A Comprehensive Review and Clinical Practice

- Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. *Canadian journal of kidney health and disease*. 2018;5:2054358118778573
42. Aime S, Caravan P. Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2009;30(6):1259-1267
 43. Caravan P, *Ellison J, McMurry T, Lauffer RB. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *American Chemical Society*. 1999:2293-2352
 44. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(4):1104-1108
 45. Evenepoel P. Nephrogenic fibrosing dermopathy: A novel, disabling disorder in patients with renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(2):469-473
 46. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. *Radiologic clinics of North America*. 2009;47(5):827-831
 47. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *European radiology*. 2013;23(2):307-318
 48. Bennett CL, Qureshi ZP, Sartor AO, et al. Gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis: the rise and fall of an iatrogenic disease. *Clinical kidney journal*. 2012;5(1):82-88
 49. Abraham JL, Thakral C, Skov L, Rossen K, Marckmann P. Dermal inorganic gadolinium concentrations: evidence for in vivo transmetallation and long-term persistence in nephrogenic systemic fibrosis. *The British journal of dermatology*. 2008;158(2):273-280
 50. Ramalho J, Castillo M, AIObaidy M, et al. 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;276(3):836-844
 51. 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. *Investigative radiology*. 2004;39(3):138-142
 52. 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. *Investigative radiology*. 2006;41(3):272-278
 53. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015;275(3):772-782

54. Bussi S, Fouillet X, Morisetti A. Toxicological assessment of gadolinium release from contrast media. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie*. 2007;58(5):323-330
55. 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 radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2010;51(10):1126-1136
56. Quattrocchi CC, Mallio CA, Errante Y, et al. Gadodiamide and Dentate Nucleus T1 Hyperintensity in Patients With Meningioma Evaluated by Multiple Follow-Up Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Examinations With No Systemic Interval Therapy. *Investigative radiology*. 2015;50(7):470-472
57. Bae S, Lee H, Han K, et al. Gadolinium deposition in the brain: association with various GBCAs using a generalized additive model. *European radiology*. 2017
58. 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. American journal of roentgenology*. 2016;206(2):414-419
59. Kanda T, Osawa M, Oba H, et al. High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration. *Radiology*. 2015;275(3):803-809
60. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology*. 2015;275(3):783-791
61. Ryu YJ, Choi YH, Cheon J, et al. Pediatric Brain: Gadolinium Deposition in Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted Images Is Dependent on the Type of Contrast Agent. *Investigative radiology*. 2018;53(4):246-255
62. Schlemm L, Chien C, Bellmann-Strobl J, et al. Gadopentetate but not gadobutrol accumulates in the dentate nucleus of multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(7):963-972
63. Kromrey M, Liedtke KR, Ittermann T, et al. 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. *European radiology*. 2016
64. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, et al. High-Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted Images. *Investigative radiology*. 2015;50(12):805-810
65. Radbruch A, Haase R, Kickingeder P, et al. Pediatric Brain: No Increased Signal Intensity in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR

- Images after Consecutive Exposure to a Macrocyclic Gadolinium-based Contrast Agent. *Radiology*. 2017:162980
66. Radbruch A, Haase R, Kieslich PJ, et al. 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;282(3):699-707
 67. 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. *Investigative radiology*. 2014;49(10):685-690
 68. Kahn J, Posch H, Steffen IG, et al. 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;282(3):708-716
 69. 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. *European radiology*. 2016;26(3):807-815
 70. Miller JH, Hu HH, Pokorney A, Cornejo P, Towbin R. MRI Brain Signal Intensity Changes of a Child During the Course of 35 Gadolinium Contrast Examinations. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1637-40
 71. Roberts DR, Holden KR. Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast. *Brain and Development*. 2016;38(3):331-336
 72. Hu HH, Pokorney A, Towbin RB, Miller JH. Increased signal intensities in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted images: evidence in children undergoing multiple gadolinium MRI exams. *Pediatric radiology*. 2016
 73. Flood TF, Stence NV, Maloney JA, Mirsky DM. Pediatric Brain: Repeated Exposure to Linear Gadolinium-based Contrast Material Is Associated with Increased Signal Intensity at Unenhanced T1-weighted MR Imaging. *Radiology*. 2016:160356
 74. Roberts DR, Chatterjee AR, Yazdani M, et al. Pediatric Patients Demonstrate Progressive T1-Weighted Hyperintensity in the Dentate Nucleus following Multiple Doses of Gadolinium-Based Contrast Agent. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2016;37(12):2340-2347
 75. Kasper E, Schemuth HP, Horry S, Kinner S. Changes in signal intensity in the dentate nucleus at unenhanced T1-weighted magnetic resonance

- imaging depending on class of previously used gadolinium-based contrast agent. *Pediatric radiology*. 2018;48(5):686-693
76. Young JR, Qiao J, Orosz I, et al. Gadolinium deposition within the paediatric brain: no increased intrinsic T1-weighted signal intensity within the dentate nucleus following the administration of a minimum of four doses of the macrocyclic agent gadobutrol. *European radiology*. 2018
 77. Schneider GK, Stroeder J, Roditi G, et al. T1 Signal Measurements in Pediatric Brain: Findings after Multiple Exposures to Gadobenate Dimeglumine for Imaging of Nonneurologic Disease. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2017;38(9):1799-1806
 78. Rossi Espagnet MC, Bernardi B, Pasquini L, Figa-Talamanca L, Toma 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. *Pediatric radiology*. 2017
 79. Gianolio E, Bardini P, Arena F, et al. Gadolinium Retention in the Rat Brain: Assessment of the Amounts of Insoluble Gadolinium-containing Species and Intact Gadolinium Complexes after Repeated Administration of Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology*. 2017;285(3):839-849
 80. Robert P, Violas X, Grand S, et al. Linear Gadolinium-Based Contrast Agents Are Associated With Brain Gadolinium Retention in Healthy Rats. *Investigative radiology*. 2016;51(2):73-82
 81. Radbruch A, Richter H, Fingerhut S, et al. Gadolinium Deposition in the Brain in a Large Animal Model: Comparison of Linear and Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents. *Investigative radiology*. 2019;54(9):531-536
 82. Facebook. Gadolinium-Vergiftung durch MRT-Kontrastmittel. Available at: <https://www.facebook.com/groups/gadolinium.vergiftung/>. Accessed April 5, 2018
 83. SWR Marktcheck. *Gesundheitsrisiko: Wie schädlich kann ein Kontrastmittel sein?*; 2018
 84. Anna Schubert. *Kontrastmittel im MRT: Wie schädlich ist Gadolinium?*; 2019
 85. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, et al. 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;276(1):228-232
 86. Robert P, Violas X, Grand S, et al. Linear Gadolinium-Based Contrast Agents Are Associated With Brain Gadolinium Retention in Healthy Rats. *Investigative radiology*. 2016;51(2):73-82
 87. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2000;21(6):1099-1109
 88. Barkovich AJ, Kjos BO, Jackson DE, Norman D. Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1988;166(1 Pt 1):173-180

89. Welker KM, Patton A. Assessment of normal myelination with magnetic resonance imaging. *Seminars in neurology*. 2012;32(1):15-28
90. Koenig SH, Brown RD, Spiller M, Lundbom N. Relaxometry of brain: why white matter appears bright in MRI. *Magnetic resonance in medicine*. 1990;14(3):482-495
91. Kucharczyk W, Macdonald PM, Stanisz GJ, Henkelman RM. Relaxivity and magnetization transfer of white matter lipids at MR imaging: importance of cerebroside and pH. *Radiology*. 1994;192(2):521-529
92. M. Staudt, I. Krägeloh-Mann, W. Grodd. Die normale Myelinisierung des kindlichen Gehirns in der MRT - eine Metaanalyse. *RöFo*. 2000:802-811
93. Aoki S, Okada Y, Nishimura K, et al. Normal deposition of brain iron in childhood and adolescence: MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1989;172(2):381-385
94. Maschke M, Weber J, Dimitrova A, et al. Age-related changes of the dentate nuclei in normal adults as revealed by 3D fast low angle shot (FLASH) echo sequence magnetic resonance imaging. *Journal of neurology*. 2004;251(6):740-746
95. Ogg RJ, Steen RG. Age-related changes in Brain T1 are correlated with iron concentration. *Magn. Reson. Med*. 1998;40(5):749-753
96. Quattrocchi CC, Errante Y, Mallio CA, et al. Effect of Age on High T1 Signal Intensity of the Dentate Nucleus and Globus Pallidus in a Large Population Exposed to Gadodiamide. *Investigative radiology*. 2018;53(4):214-222
97. Brant-Zawadzki M, Gillan GD, Nitz WR. MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence--initial experience in the brain. *Radiology*. 1992;182(3):769-775
98. 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. American journal of neuroradiology*. 2016
99. 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. American journal of neuroradiology*. 2015;36(10):1859-1865
100. 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. *Investigative radiology*. 2017;52(7):396-404
101. Radbruch A, Quattrocchi CC. Interpreting signal-intensity ratios without visible T1 hyperintensities in clinical gadolinium retention studies. *Pediatric radiology*:1688-1689
102. Hoggard N, Roditi GH. T1 hyperintensity on brain imaging subsequent to gadolinium-based contrast agent administration: what do we know about

- intracranial gadolinium deposition? *The British journal of radiology*. 2017;90(1069):20160590
- 103.Murata N, Murata K, Gonzalez-Cuyar LF, Maravilla KR. Gadolinium tissue deposition in brain and bone. *Magnetic resonance imaging*. 2016;34(10):1359-1365
- 104.Idée J, Port M, Raynal I, Schaefer M, Le Greneur S, Corot C. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2006;20(6):563-576
- 105.Tweedle MF, Hagan JJ, Kumar K, Mantha S, Chang CA. Reaction of gadolinium chelates with endogenously available ions. *Magnetic resonance imaging*. 1991;9(3):409-415
- 106.Greenberg SA. Zinc transmetallation and gadolinium retention after MR imaging: case report. *Radiology*. 2010;257(3):670-673
- 107.Hegde AN, Mohan S, Lath N, Lim CCT. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2011;31(1):5-30
- 108.Ogi S, Fukumitsu N, Tsuchida D, Uchiyama M, Mori Y, Matsui K. Imaging of bilateral striopallidodentate calcinosis. *Clinical nuclear medicine*. 2002;27(10):721-724
- 109.Rosenbaum T, Engelbrecht V, Krölls W, van Dorsten FA, Hoehn-Berlage M, Lenard HG. MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1 (NF1): a study of men and mice. *Brain & development*. 1999;21(4):268-273
- 110.Sacconi B, Argirò R, Diacinti D, et al. MR appearance of parathyroid adenomas at 3 T in patients with primary hyperparathyroidism: what radiologists need to know for pre-operative localization. *European radiology*. 2016;26(3):664-673
- 111.Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, et al. 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. *Investigative radiology*. 2016;51(7):447-453
- 112.McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Gadolinium Deposition in Human Brain Tissues after Contrast-enhanced MR Imaging in Adult Patients without Intracranial Abnormalities. *Radiology*. 2017;285(2):546-554
- 113.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. *Investigative radiology*. 2016;51(2):83-89
- 114.Lohrke J, Frisk A, Frenzel T, et al. Histology and Gadolinium Distribution in the Rodent Brain After the Administration of Cumulative High Doses of Linear and Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents. *Investigative radiology*. 2017

115. Robert P, Lehericy S, Grand S, et al. 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. *Investigative radiology*. 2015;50(8):473-480
116. Stojanov D, Aracki-Trenkic A, Benedeto-Stojanov D. Gadolinium deposition within the dentate nucleus and globus pallidus after repeated administrations of gadolinium-based contrast agents-current status. *Neuroradiology*. 2016
117. U.S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings. Updated May 16, 2018. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm589213.htm>. Accessed January 1, 2020
118. Fretellier N, Granottier A, Rasschaert M, et al. Does Age Interfere With Gadolinium Toxicity and Presence in Brain and Bone Tissues?: A Comparative Gadoterate Versus Gadodiamide Study in Juvenile and Adult Rats. *Investigative radiology*. 2019;54(2):61-71
119. Burke LMB, Ramalho M, AlObaidy M, Chang E, Jay M, Semelka RC. Self-reported gadolinium toxicity: A survey of patients with chronic symptoms. *Magnetic resonance imaging*. 2016;34(8):1078-1080
120. Williams S, Grimm. H. Gadolinium Toxicity: shedding light on the effects of retained gadolinium from Contrast MRI. Available at: <https://gadoliniumtoxicity.com/>. Accessed December 30, 2019
121. Semelka RC, Ramalho M, AlObaidy M, Ramalho J. Gadolinium in Humans: A Family of Disorders. *AJR. American journal of roentgenology*. 2016;207(2):229-233
122. Philip Ward. Danger of 'gadolinium phobia' looms in Europe. Updated April 5, 2018. Available at: <https://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=113623>
123. Kröning A. Beim MRT lagert sich Metall im Gehirn ab. Available at: <https://www.welt.de/gesundheit/article151982872/Beim-MRT-lagert-sich-Metall-im-Gehirn-ab.html>. Accessed January 1, 2020
124. Trout AT, Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ. Patterns of intravenous contrast material use and corticosteroid premedication in children--a survey of Society of Chairs of Radiology in Children's Hospitals (SCORCH) member institutions. *Pediatric radiology*. 2011;41(10):1272-1283
125. Blumfield E, Moore MM, Drake MK, et al. Survey of gadolinium-based contrast agent utilization among the members of the Society for Pediatric Radiology: a Quality and Safety Committee report. *Pediatric radiology*. 2017;47(6):665-673
126. Mithal LB, Patel PS, Mithal D, Palac HL, Rozenfeld MN. Use of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents and awareness of brain

gadolinium deposition among pediatric providers in North America. *Pediatric radiology*. 2017

127.Klee D, Riccabona M, Born M, et al. Informationen der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie zur Verwendung von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel für die Kernspintomografie im Kindes- und Jugendalter. *Fortschr Röntgenstr.* 2017;189(09):817-819