

# WISSENSWERTES ZU GADOLINIUM-KONTRASTMITTELN- EIN UPDATE

E.Blaurock-Busch

[ebb@microtrace.de](mailto:ebb@microtrace.de)

<http://microtrace.de>

Gadolinium (Gd) ist magnetisch und somit als Kontrastmittelverstärker der Magnetresonanztomographie (MRT) gut geeignet, denn diese Kontrastmittel reichern sich in stark durchbluteten Geweben an, zum Beispiel in vielen Tumoren, die dadurch besser sichtbar werden.

Neuerdings warnen Ärzte vor der Gadolinium-Kontrastmitteln, da laut FDA bei Patienten, die vier oder mehr MRTs bekommen hatten, Reste des Metalls Gadolinium in Hirngewebe nachgewiesen wurden. (Welt am Sonntag 8.2.2016) Der Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V.(BDN) rät, Gd-haltige Kontrastmittel vorerst nur bei unvermeidbaren Untersuchungen einzusetzen.

Man unterteilt die Gd-haltigen Kontrastmittel (GdKM) nach ihrer chemischen Struktur in makrozyklische (z.B. Dotarem) und lineare Kontrastmittel (z.B. Primovist). Durch die zyklische Struktur entsteht eine starke Bindung zu Gadolinium. Die linear aufgebauten Kontrastmittel dagegen sind sogenannte Gd-Chelate mit offenen, beweglichen Ketten, die keine starke Bindung zu dem toxischen Gd<sup>3+</sup>-Ion aufweisen. (Hemsen 2012)

Gadolinium-haltige Kontrastmittel galten bislang als nichttoxisch, allerdings wurden im Jahr 2006 erstmals Gadolinium-haltige Kontrastmittel ursächlich für die Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) verantwortlich gemacht. NSF-Symptome können innerhalb von Tagen bis Monaten nach Gabe Gadolinium-basierter MR-Kontrastmittel bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz entstehen (Dawson 2008).

Seit etwa zwei Jahren beschäftigen sich die Pharmakovigilanz-Abteilungen der Arzneimittelbehörden mit den Ablagerungen Gadolinium-haltiger Kontrastmittel im Gehirn (dkfz 2019) Laut Information der Europäischen Arzneimittelagentur und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vom Jan. 2018 sind die langfristigen Risiken einer Gadolinium-Kontrastmittelverabreichung noch unbekannt, somit wurde das Ruhen der Zulassungen für intravenöse lineare Gadolinium-haltige Kontrastmittel in der EU mit Ausnahme der Wirkstoffe Gadoxetsäure (Primovist) und Gadobensäure (Multihance) empfohlen. (Bei linearen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln sind mehr Ablagerungen beobachtet worden als bei makrozyklischen.) In der Bundesrepublik gilt diese Anordnung seit dem 28.2.2018. Die US-Arzneimittelbehörde FDA sieht dagegen keinen Handlungsbedarf. Einschränkungen sind nicht vorgesehen, allerdings wurde verordnet dass Patienten vor Gd-Kontrastmittelgabe ausgiebig über Risiken informiert werden (FDA 16.Mai 2018)

Inwieweit sich die chemische Stabilität der unterschiedlichen Gadolinium-Kontrastmittel (GdKM) in-vivo bestätigt, ist derzeit nicht geklärt. Sicher scheint, dass GdKM länger im menschlichen Organismus weilen als angenommen. Sollten sich die chemischen Verbindungen der Gd-Kontrastmittel in vivo auflösen, hätte dies zur Folge, dass freies Gd im Körper zirkuliert, wobei der Nachweis von Gadolinium in Blut, Urin und Geweben wie Haaren, problemlos erbracht wird. (Kosten insgesamt etwa €35/Probe)

Tatsache ist, dass Gadolinium vom Körper selbst ausgeschieden wird und zwar über einen längeren Zeitraum hinweg. Nicht geklärt ist, ob dabei das Gadolinium-Kontrastmittel, also die Gd-Verbindung, oder freies Gadolinium ausgeschieden wird.

Tatsache ist auch, dass nicht jeder Patient, der Gd-Kontrastmittel verabreicht bekam, über gesundheitliche Folgeschäden berichtet. Auch hierzu ist derzeitiges Wissen beschränkt.

Im Gegensatz zu den GdKM ist freies Gadolinium hochtoxisch. Es ist auch seit langem bekannt, dass sich nichtgebundenes Gd<sup>3+</sup> in Knochen anreichert. (Eliaz 2006) Gadolinium-Ionen sind ähnlich groß wie Kalzium-Ionen und können deshalb unter anderem der Funktion von Kalzium an Muskeln (auch dem Herzmuskel) und bei der Blutgerinnung entgegenwirken. Um freies Gadolinium zu ungiftigen Komplexen abzuändern, werden Gd-Ionen mit Komplexbildungsmitteln mit

hoher Komplexierungskonstante, wie den Chelaten DTPA (Diethylentriaminpentaessigsäure) und DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure, mit Gd = Gadotersäure), gebunden.

Gadolinium zählt zu den seltenen Erdmetallen. Im Periodensystem steht es in der Gruppe der Lanthanoide. In Abwässern wurde Gadolinium nachgewiesen und um es zu entfernen wird Pektin als Bioabsorbant eingesetzt, ein Adsorptionsprozess der in Forschungsarbeiten erfolgreich dargestellt wurde.

Pektin ist ein pflanzliches Polysaccharid, das in der Lage ist Lanthanoide und andere Metalle zu binden (Kusrini 2018). Bereits vor Jahrzehnten wie auch in jüngeren Jahren beschrieben Forscher, dass Pektin (aus unterschiedlicher pflanzlicher Herkunft) fähig ist Metalle wie Blei, Cadmium and Radioisotope wie Cäsium und somit auch Gadolinium zu binden und aus dem Organismus zu entfernen. (Kohn 1982; Khotimchenko 2012). Ein interessanter Ansatz.

Geklärt ist, dass die synthetische Chelatsubstanz DMPS (Dimaval® oder Unithiol) Gadolinium nicht oder kaum binden. Inwieweit die EDTAs oder DTPAs dazu in der Lage sind, ist nicht ausreichend geklärt. Derzeit vorhandene Fallberichte und erste Forschungsarbeiten, auch die der Autorin, bedürfen weiterer Klärung. Der Vergleich von Messwerten im Urin vor und nach Chelatverabreichung stellt fest, ob die Chelatbehandlung das Gd erfolgreich binden konnte und scheint derzeit der einzig mögliche Nachweis . (Kosten etwa €70)

#### LITERATUR:

<https://www.dkfz.de/de/radiologie/>

Eliaz I, Hotchkiss AT, Fishman ML, Rode D. The effect of modified citrus pectin on urinary excretion of toxic elements. *Phytoth Res.* 2006; 20:859-864

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/019596s063lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/019596s063lbl.pdf)

Grobner T, Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006. 21:1104-1108

Hemsen J, Einfluss der MR-Kontrastmittel MultiHance, Omniscan und Teslascan auf humane embryonale Lungenfibroblasten und humane Nabelschnurenendothelzellen. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Med. Fakultät Erlangen 2012

Kanda T et al. (2016). Brain gadolinium deposition after administration of gadolinium-based contrast agents. *Jpn J Radiol.* 34(1):3-9.

Khotimchenko Y, Khozhaenko E, Kovalev V, Khotimchenko M. Cerium Binding Activity of Pectins Isolated from the Seagrasses *Zostera marina* and *Phyllospadix iwatensis*. *Mar Drugs* 2012; 10:834-848

Kusrine E, Wicaksone W, Gunawan C et al. Kinetics, mechanism, and thermodynamics of lanthanum adsorption on pectin extracted from durian rind. *J Environm Chem Engineering* 2018 (6):6580-6588

Malayeri AA, Brooks KM, Bryant LH, Evers R, Kumar P, Reich DS, Bluemke DA (2016): National Institutes of Health Perspective on Reports of Gadolinium Deposition in the Brain. 13(3), 237–241.

McDonald RJ et al. (2015). Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology.* 275(3)

Murata N et al. (2016). Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest Radiol.* Feb 8, epub ahead of print

Radbruch A et al. (2015). Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology.* 275(3):783.