

Lukas Damian Weberling
Dr. med.

T1-Hyperintensitäten im Nucleus Dentatus nach Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln in der Magnetresonanztomografie – Ein Phänomen der linearen Kontrastmittel?

Fach/Einrichtung: Neuroradiologie/ DKFZ Abt. Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ass. jur. Alexander Radbruch

Gadolinium-haltige Kontrastmittel wurden vor knapp 30 Jahren in der Magnetresonanztomografie das erste Mal eingesetzt und verbessern die Darstellung und Beurteilung wesentlich, weshalb sie heutzutage jährlich 30 Millionen Mal appliziert werden. Das zugrunde liegende Gadolinium ist toxisch, es interkaliert mit Calcium-Kanälen und wirkt pro-apoptotisch und pro-fibrotisch, zur Anwendung im Menschen wird es daher in ein Chelat gebunden. Diese Chelate sind nach ihrer Form in eine makrozyklische und lineare Klasse einteilbar. Bei in-vitro-Stabilitätsuntersuchungen wiesen Kontrastmittel der makrozyklischen Klasse stets eine höhere Stabilität als die der linearen auf. Auch bei ex-vivo-Untersuchungen in Plasma verließ bei makrozyklischen Kontrastmitteln kein Gadolinium nachweisbar das Chelat, bei linearen Kontrastmitteln taten dies bis zu 20%. Im Jahr 2014 wurde erstmals gezeigt, dass sich Gadolinium bei nierengesunden Patienten in einer Struktur des Kleinhirns, dem Nucleus dentatus, ablagern könnte. Dort waren im nativen T1-Bild Hyperintensitäten aufgefallen, die nur nach Gabe mehrerer Kontrastmitteldosen zu finden waren. Bisher wurden hier nur lineare Kontrastmittel untersucht.

In dieser Dissertation wurden vier Gruppen, die jeweils aufeinander folgend mindestens 5 Kontrastmittelgaben mit einem der vier in Heidelberg verwendeten Kontrastmittel erhielten, untersucht. Zwei der untersuchten Kontrastmittel waren linear (Magnevist, MultiHance) und zwei makrozyklisch (Gadovist, Dotarem). In jeder Gruppe wurde die Rekrutierung fortgesetzt, bis 50 Patienten gefunden wurden. Für die Gadovist-Gruppe fanden sich aufgrund veränderter Geräteeinstellungen in der Abteilung nur 30 Patienten. Zusätzlich wurde in einer Intraindividuell-Gruppe der langfristige Verlauf eines Kontrastmittelwechsels von Magnevist auf Gadovist und Dotarem erhoben. In dieser Gruppe mussten 5 Gaben von je Magnevist und Gadovist, sowie optional Dotarem, vorliegen. Jeder verfügbare Patient wurde eingeschlossen, was in einer Gruppengröße von 36 Patienten mündete. Ausgeschlossen aus allen Gruppen wurden Patienten mit intrazerebellären Prozessen, stark eingeschränkter Nierenfunktion, fehlendem oder unzureichendem Bildmaterial oder voneinander abweichenden Geräteeinstellungen. In der Gadovist-Gruppe wurden zudem alle Patienten mit mehr als 2 vorigen Gaben von linearen Kontrastmitteln ausgeschlossen. Bei allen Patienten wurde die erste und letzte Aufnahme mit einem Kontrastmittel durch Regions-of-Interest-Messungen in beiden Nuclei dentati und der Pons vermessen. Die mittlere Signalintensität der Nuclei dentati wurde dabei durch die der Pons geteilt, somit normalisiert, und ein Quotient gebildet. Der Quotient der ersten Aufnahme wurde anschließend vom Quotienten der letzten Aufnahme abgezogen, um die relative Änderung der zur Pons normalisierten Signalintensität von der ersten bis letzten Magnetresonanztomografie-Aufnahme mit einem Kontrastmittel in jeder Gruppe erheben zu können. Diese Differenz wurde nun mit einem Einstichproben-T-Test auf eine Abweichung von der Null getestet und die Gruppen wurden untereinander mit einem Zweistichproben-T Test auf Unterschiede bezüglich des Signalanstiegs untersucht. Danach prüfte eine Pearson-Korrelation den Zusammenhang des Signalanstiegs mit dem Kontrastmittel-Intervall, der Dosis und der Anzahl an Kontrastmittelgaben und mittels linearer Regression wurden die potenziellen Confounder Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, Leberfunktion und Bestrahlungsvorgeschichte untersucht.

In beiden Gruppen mit linearen Kontrastmitteln zeigte sich ein signifikanter Signalanstieg von der ersten bis letzten Kontrastmittelgabe ($p < 0,001$, $p < 0,001$), in beiden Gruppen mit makrozyklischen Kontrastmitteln war jedoch kein Anstieg nachweisbar (Gadovist $p = 0,694$; Dotarem $p = 0,680$). Die beiden linearen und makrozyklischen Gruppen waren untereinander jeweils nicht voneinander unterschiedlich (linear $p = 0,906$; makrozyklisch $p = 0,600$), während die Signalintensitäten beider linearen Gruppen größer als die beider makrozyklischen Gruppen waren (alle vier $p < 0,001$). In der Magnevist-Gruppe war der Anstieg signifikant mit der Anzahl an Kontrastmittelgaben ($r = 0,422$; $p = 0,002$) und der Dosis ($r = 0,444$; $p = 0,001$) korreliert, in der MultiHance-Gruppe war er invers mit dem Intervall zwischen den Gaben korreliert ($r = -0,443$; $p = 0,001$). In der Gadovist-Gruppe war der Anstieg mit einer Bestrahlungsvorgeschichte korreliert ($r = 0,046$; $p = 0,022$), ansonsten ergab sich in keiner Gruppe eine Korrelation. In der Intraindividuell-Gruppe war der Anstieg unter Magnevist signifikant ($p < 0,001$), während unter Gadovist und Dotarem ein Abfall der Signalintensität zu beobachten war ($p = 0,026$; $p = 0,011$). Dieser Abfall war bei Bereinigung des Gadovist-Intervalls um Patienten mit leicht abweichenden Geräteeinstellungen aber nicht mehr signifikant ($p = 0,418$). Die Dotarem-Gruppe bestand zudem nur aus 12 Patienten. Diese Dissertation liefert in umfangreichen retrospektiven Studien Hinweise, dass die serielle Gabe von linearen Kontrastmitteln zu Hyperintensitäten im Gehirn führt, währenddessen dieser Effekt nach serieller Gabe von makrozyklischen nicht gezeigt werden konnte. Weiterhin konnte auch nach einem Wechsel von linearen zu makrozyklischen Kontrastmitteln keine weitere Signalerhöhung nachgewiesen werden. In der Zwischenzeit wurde diese Beobachtung in der weit überwiegenden Zahl von anderen Studien bestätigt. In Tierversuchen zeigte sich, dass alle linearen Kontrastmittel Ablagerungen und Hyperintensitäten aufwiesen. Nach Gabe von makrozyklischen Kontrastmitteln waren keine Unterschiede zur Kontrollgruppe oder deutlich geringere Mengen an Gadolinium als in den linearen Gruppen nachweisbar. Auch lag es im Gegensatz zu linearen Kontrastmitteln vermutlich vollständig chelatiert vor. Erste Studien wiesen an wenigen Patienten histopathologisch Gadolinium im Gewebe nach, auch wenn die chemisch vorliegende Form dort noch unklar war. Einzelne Studien zu klinischen Korrelaten sind zwar publiziert, methodisch jedoch sehr angreifbar und von niedrigem Evidenzgrad. Weitere Studien sind hier vonnöten. Diese Dissertation liefert damit systematische Daten, die belegen, dass makrozyklische Kontrastmittel eine Alternative sein könnten, um zukünftig Ablagerung von Gadolinium im Menschen vermindern oder verhindern zu können.