

Robert Haase
Dr. med.

Untersuchung der Signalintensität des Nukleus dentatus auf nativen T1-gewichteten Bildern nach konsekutiver Gabe makrozyklischer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

Fach/Einrichtung: DKFZ

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ass. iur. Alexander Radbruch

Mit über dreißig Millionen Anwendungen pro Jahr haben sich gadoliniumhaltige Kontrastmittel als unverzichtbarer Standard für die kontrastverstärkte Magnetresonanz-Bildgebung der klinisch-radiologischen Diagnostik von Millionen von Patienten etabliert. Zur in vivo-Anwendung beim Menschen ist die Bildung eines Chelats aus dem andernfalls toxischen Gd^{3+} -Ion und einem Polyaminopolycarboxyl-Liganden notwendig. Die klinisch verfügbaren gadoliniumhaltigen Kontrastmittel werden anhand der Chelatorstruktur der linearen oder makrozyklischen Strukturklasse zugeordnet. Während die auf Basis der Diethylentriaminpentaessigsäure aufgebauten linearen Chelatoren das Gd^{3+} -Ion flexibel umschließen, fasst der Tetraazacyclododecan-Ring der makrozyklischen Chelatoren das Ion in eine optimal passende Kavität fest ein. Die makrozyklische Struktur erhöht die thermodynamische Stabilität und kinetische Inertheit des Kontrastmittels und senkt damit die Dissoziationswahrscheinlichkeit – ein Umstand, der zunächst nur für das Entstehungsrisiko einer nephrogenen systemischen Fibrose bei Patienten mit eingeschränkter renaler Ausscheidung und der damit einhergehenden erhöhten biologischen Halbwertszeit relevant schien.

Ende 2013 berichteten erste Publikationen jedoch über eine positive Korrelation zwischen der seriellen Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastmittel und lokal erhöhter Signalintensitäten im Hirn nierengesunder Patienten (insbesondere im Nukleus dentatus). Es bildete sich die Befürchtung einer von der Nierenfunktion unabhängigen und dreißig Jahre überwiegend unbeachtet gebliebenen Gadoliniumablagerung im Hirn aller mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln untersuchten Patienten. Der Anstieg der Signalintensität von Hirnstrukturen beschränkte sich bei nachfolgenden Untersuchungen mehrheitlich auf Patienten, die mindestens vier bis sechs Gaben eines linearen Kontrastmittels verabreicht bekommen hatten. In ähnlichen Mengenbereichen konnte bei Verwendung makrozyklischer Kontrastmittel hingegen keine Veränderung der Signalintensität beobachtet werden. Dies begründete die Frage, ob das Phänomen des SI-Anstiegs die makrozyklischen Kontrastmittel bei hohen Dosen einschließe. Besondere Relevanz erhielt die Thematik durch die im zeitlichen Rahmen der Erhebung und Veröffentlichung der Daten dieser Arbeit erfolgte Reevaluierung der Zulassung der gadoliniumhaltigen Kontrastmittel für die Europäische Union.

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven klinischen Arbeit wurde auf nativen T1-gewichteten Magnetresonanz-Bildern zweier Patientenkollektive mittels eines longitudinalen Ansatzes untersucht, ob sehr hohe kumulative Dosen makrozyklischer Kontrastmittel zu einem Anstieg der Signalintensität des Nukleus dentatus führen und ob die bisherigen Erkenntnisse – im Hinblick auf die Entwicklung von Hyperintensitäten im Gehirn – auf pädiatrische Patienten übertragbar sind. Hierfür erfolgte mithilfe eines region of interest-basierten Ansatzes die Messung der mittleren Signalintensität des Nukleus dentatus, des Pons und der beiden mittleren zerebellären Pedunkel zu Zeitpunkten vor und nach der klinischen Kontrastmittelserie von mindestens 20 Gaben Gadoterat-Meglumin/ Dotarem und Gadobutrol/ Gadovist (adulte Patienten; Hochdosis-Kollektiv), bzw. fünf Gaben Gadoterat-Meglumin/ Dotarem

(pädiatrisches Kollektiv). Patienten mit strukturellen Abnormalitäten im Messbereich, einer Neurofibromatose Typ 1 oder unzulänglichen Aufnahmen wurden ausgeschlossen. Ziel der Studien war die Untersuchung der Differenz des Verhältnisses der Signalintensität des Nucleus dentatus zu der der genannten Referenzstrukturen (Signalintensitäts-Ratiodifferenz) zwischen den beiden Messzeitpunkten. In der statistischen Auswertung wurde mithilfe eines zweiseitigen Einstichproben-t-Tests und Jeffreys-Zellner-Siow-Bayes-Faktoren die Hypothese einer sich von der Null unterscheidenden Signalintensitäts-Ratiodifferenz geprüft. Auf eine mögliche Korrelation zwischen der Ratiodifferenz und den Variablen „Anzahl kontrastverstärkter Untersuchungen“, „Gesamtintervall zwischen der ersten und letzten Untersuchung“, „Durchschnittsintervall zwischen den Untersuchungen“ und „Gesamtdosis“ testete u. a. die Korrelationsanalyse nach Pearson.

Im 33 Patienten umfassenden Hochdosis-Kollektiv kam es zu keinem signifikanten Anstieg der beiden gemessenen Signalintensitäts-Ratios (Nucleus dentatus-Pons-Ratiodifferenz: $-0,0032 \pm 0,0154$; $p = 0,248$; Nucleus dentatus-Pedunkel-Ratiodifferenz: $-0,0011 \pm 0,0093$; $p = 0,521$). In der Korrelationsanalyse konnte keine signifikante positive Korrelation zwischen der Ratiodifferenz und der Anzahl an Gaben, bzw. der Kontrastmitteldosis nachgewiesen werden. Die Menge von im Mittel $23,03 \pm 4,20$ (20 – 41) Gaben überstieg die zuvor in der Literatur untersuchte Maximalmenge um das Dreifache. Das Ergebnis stützt die Annahme, dass der Vorteil eines verminderten Risikos der Gd-Ablagerung unter Verwendung makrozyklischer Kontrastmittel auch bei Verabreichung hoher kumulativer Dosen – wie sie klinisch bei der langfristigen Kontrolle und Nachsorge vieler Erkrankungen nötig sind – bestehen bleibt und makrozyklische Kontrastmittel den linearen sowohl bei einmaliger als auch serieller Nutzung zur Verringerung dieses Risikos vorzuziehen sind.

Pädiatrische Patienten bedürfen aufgrund ihrer unabgeschlossenen neuronalen Entwicklung und langen Restlebensdauer einer besonders aufmerksamen Abwägung von Nutzen und Risiko der Kontrastmittelgabe und ihres Potentials zur langfristigen Ablagerung von Gadolinium-Ionen im Körper. Die in dieser Arbeit erstmalige Untersuchung der Auswirkung makrozyklischer Kontrastmittel auf das pädiatrische Gehirn konnte im Kollektiv von 41 Kindern im Alter von drei bis 17 Jahren keinen Anstieg der Signalintensität des Nucleus dentatus nach im Mittel $8,61 \pm 3,94$ (5 – 23) Gaben feststellen (Nucleus dentatus-Pons-Ratiodifferenz: $-0,0012 \pm 0,0101$; $p = 0,436$; Nucleus dentatus-Pedunkel-Ratiodifferenz: $0,0007 \pm 0,0088$; $p = 0,604$). Es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen der Ratiodifferenz und den getesteten Variablen. Das Ergebnis schaffte erste Evidenz, dass das Risiko der Gadoliniumablagerung im Gehirn durch die Nutzung eines makrozyklischen Kontrastmittels sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern reduziert sein könnte.