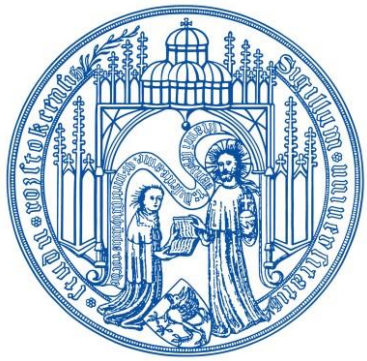
Aus der
Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock
(Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Storch)

Bildgebende und klinische Korrelate der Gadolinium-Akkumulation im Gehirn

– eine Analyse bei Patienten mit multipler Sklerose

Inauguraldissertation zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock



vorgelegt von
Isabelle Kühn
geboren am 15. April 1994 in Berlin
aus Hamburg

Rostock, August 2022

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004340

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

Gutachter:

1) Prof. Dr. med. Uwe Walter, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock, Gehlsheimer Str. 20, 18147 Rostock

2) Prof. Dr. med. Marc-André Weber, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kinder- und Neuroradiologie, Universitätsmedizin Rostock, Ernst-Heydemann-Str. 6, 18057 Rostock

3) Prof. Dr. med. Mathias Mäurer, Klinik für Neurologie, Klinikum Würzburg Mitte GmbH, Standort Juliusspital, Juliuspromenade 19, 97070 Würzburg

Jahr der Einreichung: 2022

Jahr der Verteidigung: 2023

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 5

1.1 MOTIVATION UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT 5
1.2 EIGENSCHAFTEN GADOLINIUMHALTIGER KONTRASTMITTEL (GBCAS) 6
1.2.1 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN 6
1.2.2 EIGENSCHAFTEN UND WIRKUNG VON FREIEM GADOLINIUM, IN-VIVO-NEUROTOXIZITÄT 7
1.2.3 CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN UND PHARMAKOKINETIK DER GBCAS 8
1.2.4 ALLGEMEINE VERTRÄGLICHKEIT, KURZZEITIGE NEBENWIRKUNGEN 11
1.2.5 BISHERIGE ERKENNTNISSE ZU EXTRAKRANIELLEN ABLAGERUNGEN UND DEREN AUSWIRKUNGEN 11
1.2.6 BISHERIGE ERKENNTNISSE ZUR ABLAGERUNG IM GEHIRN UND NEUROTOXIZITÄT 13
1.3 MULTIPLE SKLEROSE 26
1.3.1 EPIDEMIOLOGIE 26
1.3.2 KLASSIFIKATION 26
1.3.3 SYMPTOME UND VERLAUF 27
1.3.4 INSTRUMENTE ZUR BEURTEILUNG DES SCHWEREGRADES DER MS – EDSS UND MSFC 28
1.3.5 DIAGNOSTIK 29

2. HYPOTHESEN 31

3. MATERIAL UND METHODEN 31

3.1 ZEITLICHE PLANUNG 31
3.2 STUDIENDESIGN 31
3.3 AUSWAHL UND CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVS 32
3.4 AUSWAHL UND DURCHFÜHRUNG DER KLINISCHEN TESTS 35
3.5 TRANSKRANIELLE SONOGRAPHIE MIT BILDFUSIONSTECHNIK 38
3.5.1 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DES ULTRASCHALLS 38
3.5.2 BISHERIGE ANWENDUNG DER TRANSKRANIELLEN SONOGRAPHIE UND ANNAHME ZUR EIGNUNG ALS METHODE ZUR DETEKTION VON GADOLINIUMABLAGERUNGEN 39
3.5.3 DIE TCS-MRT-FUSIONSBILDGEBUNG IM RAHMEN DER STUDIE 41
3.6 DIGITALE BILDANALYSE 44
3.7 BERECHNUNG DER T1-SIGNALINTENSITÄTSWERTE IM MR-TOMOGRAMM 46
3.8 DATENVERWALTUNG UND AUSWERTUNG 47
3.8.1 STATISTISCHE AUSWERTUNG 47

4. ERGEBNISSE 49

4.1 KOHORTEN-ANALYSE MIT *MATCHED-PAIRS* (VERBUNDENE STICHPROBE) 49
4.1.1 DEMOGRAFIE 49
4.1.2 KLINISCHE TESTS 51
4.2 PRÜFUNG AUF ZUSAMMENHÄNGE 58
4.2.1 EINFLUSSVARIABLEN 58
4.2.2 PRÜFUNG AUF AUSWIRKUNGEN DER GADOLINIUMABLAGERUNGEN (KLINISCHE TESTERGEBNISSE) 60
4.2.3 PRÜFUNG DER KORRELATION VON ULTRASCHALL- UND MRT-BEFUNDEN 64

5. DISKUSSION 69

5.1 KLINISCHE TESTERGEBNISSE 69
5.2 ULTRASCHALLUNTERSUCHUNGEN 74
5.3 EINFLUSS DER STÖRVARIABLEN 76
5.4 LIMITATIONEN DER STUDIE 77

6. SCHLUSSFOLGERUNGEN 80

7. ZUSAMMENFASSUNG 82

8. THESEN 84

9. QUELLEN 85

10. ANHANG 104

10.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 104
10.2 TABELLENVERZEICHNIS 105
10.3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 105
10.4 MATERIALIEN 107
10.5 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG 113
10.6 PUBLIKATIONSLISTE 114
10.7 DANKSAGUNG 115

1. Einleitung

1.1 Motivation und Zielsetzung der Arbeit

Das Thema persistierender Ablagerungen von Kontrastmittel (KM) in gesunden Gehirnarealen nach wiederholten KM-verstärkten Magnetresonanztomografien (MRT) ist hochaktuell und vielfach diskutiert - sowohl in Fachkreisen als auch in der Laienpresse. Im Jahr 2014 lenkten die Forschungsergebnisse von Kanda et al. erstmals auf diese Problematik. Diese Arbeitsgruppe stellte die Hypothese auf, dass sich schon nach wenigen MRT-Untersuchungen mit linearen gadoliniumhaltigen KM (*gadolinium-based contrast agents*, GBCAs) Reste dieser im Gehirn ansammeln können[1]. Seitdem konnten mehrere Forschungsgruppen diese Ergebnisse bekräftigen[2]. Die Frage nach den möglichen Auswirkungen konnte bis jetzt aber nicht abschließend geklärt werden. Lineare GBCAs wurden zwischen 1988[3] und 2015 weitestgehend ohne Bedenken verwendet und sind noch immer Bestandteil alltäglicher Diagnostik. Anwendung findet die KM-verstärkte MRT allgemein zur Darstellung gut durchbluteter Gewebeveränderungen, wie sie im Rahmen von Entzündungsprozessen und bei Tumoren auftreten. Eine große Rolle spielt sie insbesondere bei Untersuchungen des zentralen Nervensystems. Speziell in der Primär-, aber auch in der Verlaufsdiagnostik der Multiplen Sklerose werden häufig KM-MRTs durchgeführt. Aufgrund der unterbrochenen Blut-Hirn-Schranke in entzündlichen Läsionen kommt es zu einer lokalen KM-Anreicherung, die wichtige diagnostische Informationen zu Art, Lage, Größe und Akuität der Läsionen liefert. Des Weiteren finden KM Einsatz bei der MR-Angiografie, der Gewebeperfusionsdarstellung, der Hirninfarktdiagnostik, dem Kardio-MRT, der dynamischen Darstellung der Nieren- und Leberfunktion und spezifischen Untersuchungen des muskuloskelettalen Apparates[4,5]. Insgesamt hat die KM-MRT demzufolge ein breites Anwendungsspektrum.

In Europa und den USA werden schätzungsweise 30–45% aller MRT-Untersuchungen mit KM-Gabe durchgeführt[6–8]. Hieraus ergeben sich seit der Einführung von KM bei der MRT-Diagnostik Anwendungszahlen von insgesamt mehr als 450–500 Mio. weltweit (2018/2019) - etwa 50% davon mit linearen GBCAs[9,10]. Allein aus dieser zahlenmäßigen Dimension ergibt sich die Bedeutung des Themas. Hinzu kommt, dass nicht nur Patienten mit KM-MRTs in der Historie einem potentiellen Risiko ausgesetzt sind, sondern möglicherweise auch ein Großteil der Bevölkerung jener Länder, bei denen solche Untersuchungen durchgeführt werden. Es konnte gezeigt werden, dass aus dem Körper ausgeschiedene Gadoliniumkomplexe über das Abwasser in die Umwelt und damit in das Grundwasser gelangen. Infolgedessen konnten Spuren in Trinkwasser und Nahrung gefunden werden[11,12]. In einer Hochrechnung von 2000 gelangten schätzungsweise 1,16 t Gadolinium aus Krankenhäusern und Praxen in Deutschland in die Klärwerke[13]. Hier können nur circa 10% gefiltert werden[14]. Dies hat zur

Folge, dass der überwiegende Teil des Gadoliniums der Natur zugeführt wird. Sowohl in der natürlichen Umgebung als auch im menschlichen Organismus können die Gadoliniumionen durch chemische Reaktionen frei werden und so ihr toxisches Potential entfalten. Dies kann insbesondere bei oraler Aufnahme durch den sauren pH-Gehalt des Magens begünstigt werden[11]. Das schädigende Potential von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln wird bei der nephrogenen systemischen Fibrose deutlich[15]. Entsprechend stellt sich die Frage, ob jene auch zu einer Schädigung des Gehirns führen. Aufgrund der begrenzten Datenlage zum Thema der Neurotoxizität der Gadoliniumablagerungen im Gehirn und der damit verbundenen klinischen Relevanz sowie der großen Zahl potentiell betroffener Patienten, besteht großes Interesse an Forschungsarbeiten zu möglichen Auswirkungen der Akkumulation im menschlichen Gehirn. Lineare GBCAs werden seit Ende 2017 in Deutschland gemäß einer Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) i.d.R. nicht mehr eingesetzt[16,17], zumal als Alternative die unbedenklicheren makrozyklischen GBCAs zur Verfügung stehen. Dennoch werden in vielen außereuropäischen Ländern lineare GBCAs noch in großem Umfang verwendet, da jenen Arzneimittelbehörden bisher nur unzureichende Beweise für eventuelle biologische Folgen vorliegen[18,19]. Die Beantwortung der Frage der Neurotoxizität bleibt also weiterhin aktuell. Diese Dissertation soll einerseits das Potential der transkraniellen Sonographie als Methode zur Diagnostik der Deposition linearer KM untersuchen und andererseits einen Beitrag zur Beantwortung der Frage einer folgenden klinischen Auswirkung leisten.

1.2 Eigenschaften gadoliniumhaltiger Kontrastmittel (GBCAs)

Die chemischen Eigenschaften von GBCAs, mit der daraus resultierenden Pharmakokinetik, beeinflussen das Ausmaß, mit dem sie akkumulieren, ihre Ablageorte im Gehirn, ihre Toxizität und ihre eventuellen klinischen Auswirkungen.
Lange herrschte Uneinigkeit bezüglich der chemischen Form, in welcher sich GBCAs im Gehirn ablagern. Da neueste Studien darauf hinweisen, dass sich das Gadolinium aus dem Chelat-Komplex der linearen GBCAs löst[20,21], soll in diesem Kapitel auch die Wirkung von freiem Gadolinium auf den Organismus betrachtet werden.

1.2.1 Physikalische Grundlagen

GBCAs werden in der bildgebenden MRT-Diagnostik zur Kontrastverstärkung eingesetzt. Die MRT ist ein Verfahren, bei dem die Protonen eines Wasserstoffatoms durch ein starkes Magnetfeld in eine bestimmte Position ausgerichtet werden. Nach Abschalten des

Magnetfeldes fallen die Protonen der Wasserstoffatome in ihre Ausgangslage zurück und führen durch magnetische Induktion in einer Empfängerspule zur Bildentstehung. Die Rückkehr der Protonen in die Ausgangslage wird als Relaxation bezeichnet. Durch die unterschiedliche Gewebezusammensetzung variiert die Relaxationszeit[5,22]. Eine Differenzierung unterschiedlicher Gewebearten ist damit möglich. Die physikalische Grundlage der Kontrastverstärkung ergibt sich aus der Signalintensitätsdifferenz (SI-Differenz) zweier Gewebe[5]. Eine Steigerung dieser Differenz mit resultierender Kontrastverstärkung ermöglichen paramagnetischen Substanzen, wie Gadolinium, durch eine „Verkürzung der Relaxationszeit in T1, T2 und T2* im durchfluteten Gewebe, durch Veränderung/Störung der lokalen Magnetfeldhomogenität (Suszeptibilitätseffekte), durch Veränderung der Protonendichte (Anzahl Protonen pro Voxel) eines Gewebes sowie der Verschiebung der Resonanz- oder Larmorfrequenz“[5(p110)].
GBCAs führen insbesondere zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit und damit besonders in T1-gewichteten Bildern zu einem Signalanstieg[3].
Warum sich gerade Gadolinium als MRT-KM eignet, erklärt sich durch die höchste Anzahl an ungepaarten Elektronen (sieben) im Gadolinium-Ion(Gd^{3+}) im Vergleich zu allen weiteren stabilen Ionen. Diese sind verantwortlich für den starken Paramagnetismus, der zur oben genannten Relaxationszeitverkürzung von umgebenden Wasserprotonen führt. Die Kontrastverstärkung ist somit höher als bei anderen ionischen KM (z.B. Fe^{3+}- oder Mn^{2+}-haltige KM)[3,4].

1.2.2 Eigenschaften und Wirkung von freiem Gadolinium, in-vivo-Neurotoxizität

Das Schwermetall Gadolinium gehört in die Substanzklasse der Lanthanoide, die auch als Gruppe der seltenen Erden bezeichnet wird[5,23]. Unter physiologischen pH-Bedingungen liegt freies Gadolinium als unlösliches Gadoliniumhydroxid oder an Phosphat bzw. Chlorid (Gadoliniumsalze) gebunden vor. Makrophagen können diese Verbindungen durch Endozytose aufnehmen. Hieraus ergibt sich eine Ablagerung freien Gadoliniums insbesondere in makrophagenartigen Zellen sowie in Leber und Milz, aber auch im Knochenmark[5,24].

Freies Gadolinium besitzt aufgrund seines Calcium-ähnlichen Durchmessers toxische Eigenschaften[25]. Somit kann freies Gadolinium (Gd^{3+}) mit Calcium-abhängigen Prozessen interferieren - beispielweise innerhalb der Zellatmung, Muskelaktivität, Blutgerinnung, Transmission von Nervenimpulsen, Enzymfunktionen oder der zytokingesteuerten Transkription[5(p115)]. Hinzu kommen zytotoxische Effekte und eine Beeinflussung des Immunsystems, etwa durch Hemmung des mononuklearen Phagozytosesystems und der Regulierung der Zytokinfreisetzung[26].

1.2.3 Chemische Eigenschaften und Pharmakokinetik der GBCAs

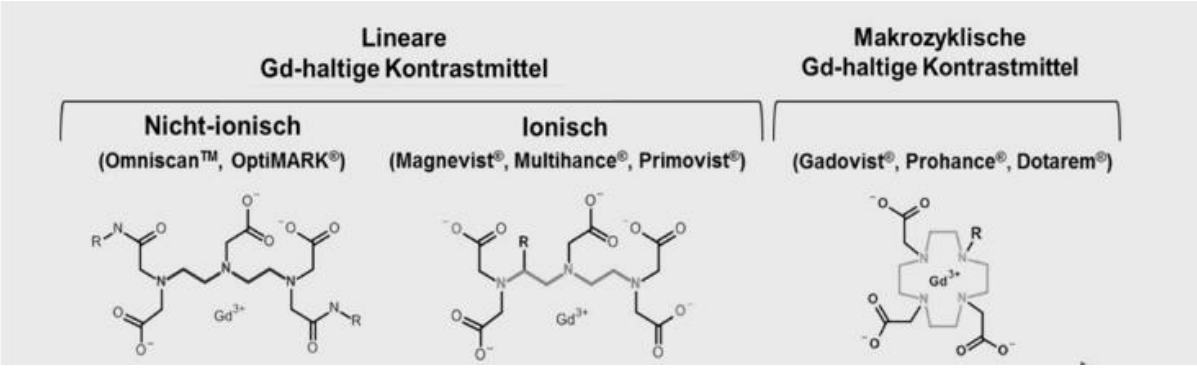
Aufgrund der Toxizität freien Gadoliniums muss dieses zur Verwendung als KM an einen Chelatliganden gebunden werden. Dieser bestimmt zum einen die Pharmakokinetik und hat zum anderen Einfluss auf die Relaxationszeit und damit die Kontrastverstärkung im MRT[4,5].
Die Liganden lassen sich in verschiedene Klassen einteilen. In erster Linie werden lineare offene Liganden von den ringförmigen makrozyklischen Liganden unterschieden.
Eine weitere Unterteilungsmöglichkeit bietet die Form der Ionizität des Komplexes[3]. Liganden, die zu einer ionischen Ladung führen, besitzen zum Ladungsausgleich daher noch einen Zuckermonomerzusatz (Meglumin, Methylglukamin) oder Natrium[5].

Die folgende Tabelle soll einen Überblick über die (teils ehemals) zugelassenen Präparate geben:

Tabelle 1: 9 bisher zugelassene Präparate gadoliniumhaltiger KM und ihre Eigenschaften[3,4,27] *(seit 2018 Pausieren der Zulassung linearer GBCAs in Europa)*

Struktur	Handels-name	Chemischer Name	Abkürzung	Ionizität	Elemination	Anwendung/ Bemerkung[5]
linear	Omniscan®	Gadodiamid	Gd-DTPA-BMA	nicht-ionisch	renal	ZNS, Ganzkörper, Angiografie
	OptiMARK™	Gado-versetamid	Gd-DTPA-BMEA	nicht-ionisch	renal	ZNS, Leber
	Magnevist®	Gadopentetat (-säure)	Gd-DTPA	ionisch	renal	ZNS, Ganzkörper, Angiografie, Arthrografie
	MultiHance®	Gadobenat (säure)	Gd-BOPTA	ionisch	Renal, 4-5% hepatobiliär	Leber, ZNS, Angiografie
	Primovist®/ Eovist®	Gadoxetat (-säure)	Gd-EOB-DTPA	ionisch	50% renal,50% hepatobiliär	Leber-darstellung
	Ablavar®/ Vasovist®	Gadofosveset	MS-325	ionisch	Renal, 4-5% hepatobiliär	Angiografie
Makro-zyklisch	Gadovist®/ Gadavist	Gadobutrol	Gd-BT-DO3A	nicht-ionisch	renal	Perfusion, ZNS, Angiografie; höchste Kontrast-wirkung von allen GBCAs[4]
	ProHance®)	Gadoteridol	Gd-HP-DO3A	nicht-ionisch	renal	ZNS, Ganzkörper, Angiografie
	Dotarem®/ Artirem	Gadotersäure (Gadoterat-Meglumin)	Gd-DOTA	ionisch	renal	ZNS, Ganzkörper, Angiografie, Arthrografie

Abbildung 1: chemischer Aufbau gadoliniumhaltiger Kontrastmittel[9]



Die Stabilität, also das Bestreben, nicht wieder in die Einzelbestandteile des toxischen Gd^{3+} und Ligand zu dissoziieren, hängt einerseits von den Struktureigenschaften des Komplexes und andererseits von den Umgebungsfaktoren ab. Die wichtigsten sollen nachfolgend erläutert werden. Bei der zyklischen Anordnung ist das Gadolinium in einer Art Gitter (s. Abbildung 1) eingeschlossen und kann sich schlechter aus der Verbindung lösen, als dies bei den linearen GBCAs der Fall ist[5,27]. Ionische Komplexe weisen ebenfalls durch die stärkeren Bindungskräfte eine geringere Tendenz zur Dissoziation auf[3]. In Bezug auf den chemischen Aufbau ergibt sich die nachstehende Reihenfolge bezüglich der allgemeinen Komplexstabilität: ionische makrozyklische GBCAs > nicht-ionische makrozyklische GBCAs > ionische lineare GBCAs > nicht-ionische lineare GBCAs[3,9,28].

Hinsichtlich der Beeinflussung der Stabilität durch Umgebungsfaktoren (kinetische Stabilität) ergeben sich folgende Zusammenhänge: Die im sauren Milieu höhere Anzahl an Protonen schwächt die ionischen Bindungen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Möglichkeit der Transmetallisation. Dieser Vorgang beschreibt die Konkurrenz von körpereigenen Elektrolyten oder Metallionen (z.B. Cu^{2+}, Ca^{2+}, Zn^{2+}, $Fe^{2+/3+}$) um die Bindungsstelle des Gadoliniums[3]. Auch im Körper befindliche anionische Verbindungen wie PO_4^{3-}, CO_3^{2-}und OH^-können in Konkurrenz zu den Liganden stehen[3,5]. Mit zunehmender Verweildauer im Organismus steigt die Chance der Dissoziation[5].

Bezüglich der Pharmakokinetik verteilen sich die GBCAs nach intravenöser Injektion im Extrazellularraum. Nach etwa 2,5 bis 5 Minuten hat sich das KM gleichmäßig zwischen Gefäß- und interstitiellem Raum verteilt[5]. Die GBCAs werden aufgrund ihrer hydrophilen Eigenschaften vorrangig renal ausgeschieden. Ausnahmen sind Gd-EOB-DTPA (Primovist®/Eovist®), Gd-BOPTA (MultiHance®) und MS-325 (Ablavar®/Vasovist®), welche eine hydrophobe Seitenkette aufweisen und dadurch partiell hepatobiliär eliminiert werden[4]. Eine Metabolisierung findet nicht statt[5].

Je nach Präparat ist nach circa 90–160 Minuten die Plasmaeliminationshalbwertszeit erreicht[5,29]. Nach ca. 24 Stunden sind in der Regel mehr als 90% der Dosis eliminiert. Auf den Verbleib kleinerer Restmengen wird in den nachfolgenden Absätzen genauer eingegangen.
Gadofosveset (Vasovist) unterscheidet sich pharmakokinetisch gegenüber den vorher genannten KM durch eine verlängerte Zirkulationszeit. Aufgrund der nur seltenen klinischen Anwendung soll dies in der vorliegenden Arbeit aber nicht weiter erläutert werden[5].

1.2.4 Allgemeine Verträglichkeit, kurzzeitige Nebenwirkungen

Im Allgemeinen sind die GBCAs sehr gut verträglich und haben ein geringes akutes Nebenwirkungsrisiko[4]. Insgesamt traten bei nur 0,76% der Anwendungen von Gadobenate Dimeglumine Unverträglichkeitsreaktionen auf (meist leicht). Bedeutsame Nebenwirkungen wurden nur bei 0,03% der erfassten Applikationen beschrieben[30]. Einen größeren Unterschied scheint es dabei zwischen den verfügbaren Präparaten nicht zu geben[18,30,31]. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2018 kommt allerdings zu dem Schluss, dass Ionizität, Proteinbindungsverhalten und eine makrozyklische Struktur einen ungünstigen Einfluss auf die Rate der Unverträglichkeitsreaktionen haben[32]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Erbrechen und Hautreaktionen[30]. Als weitere unerwünschte Effekte werden Kopfschmerzen, lokale Schmerzen und Kältegefühl im Bereich der Injektionsstelle, Geschmacksveränderungen, Schwindel und eine verminderte epileptische Krampfschwelle beschrieben[33]. Im Vergleich dazu liegt die Wahrscheinlichkeit von schweren Nebenwirkungen bei jodhaltigen Röntgen-KM mit 0,04–0,22% (je nach Präparat) deutlich höher[34]. Diese gehen mit einer deutlich höheren Letalitätsrate einher[18].

1.2.5 Bisherige Erkenntnisse zu extrakraniellen Ablagerungen und deren Auswirkungen

Nephrogene systemische Fibrose (NSF)

Die bisherige Einschätzung der hohen Sicherheit der GBCAs wurde 2006 erstmals in Frage gestellt. Forscher haben hier zum ersten Mal die NSF mit vorangegangenen KM-MRT-Untersuchungen in Verbindung gebracht[33]. Der kausale Zusammenhang zwischen der Verabreichung der GBCAs und der NSF konnte durch histopathologische Untersuchungen bestätigt werden. In den Proben der an NSF erkrankten Patienten wurde eine deutlich höhere Gadoliniumkonzentration im Vergleich zu den Kontrollgruppen festgestellt[35–37]. Die NSF ist gekennzeichnet durch eine zunächst auf die Haut beschränkte diffuse Fibrosierung. Im weiteren Verlauf kann diese auch Muskeln und Gelenke sowie innere Organe, also theoretisch jegliche Gewebeform, betreffen. Die Fibrosierung führt zu Kontrakturen, Myalgien und

Schmerzen, teilweise resultierend in schwerer Immobilisation, und kann durch die Einschränkung lebensnotwendiger Funktionen in seltenen Fällen letal enden[38,39].
Ursächlich scheint eine Kombination aus geringerer chemischer Stabilität von linearen GBCAs[38,40], höherer verwendeter Dosis[18], verminderter Clearance durch (terminale) Niereninsuffizienz mit resultierender längerer Verweildauer im Organismus[38] sowie metabolischen Einflussgrößen, wie erhöhte Phosphatspiegel[28,41–43] und Azidose[33] mit resultierendem erhöhten Risiko für eine Transmetallisation[44] zu sein. All dies führt zu erhöhten Dissoziationsraten der Gadoliniumchelatkomplexe mit Freisetzung des Gadoliniums[41].
Das dissoziierte freie Gadolinium liegt dann in Form von unlöslichen Salzen (Gadoliniumphosphat, Gadoliniumchlorid) oder an Proteine, Peptide oder GAC (Glucosaminoglycane) gebunden vor. Der genaue Pathomechanismus, durch den das freie Gadolinium zur Fibroblasten- und Kollagenproliferation führt, ist noch nicht abschließend geklärt. In In-vitro- und In-vivo-Experimenten konnte jedoch gezeigt werden, dass sowohl lösliches Gadolinium als auch die unlöslichen Salze dazu führen können. Einige Gruppen deklarieren, dass auch die Chelatkomplexe selbst zur Fibrosierung führen können. Eine effektive Therapie der NSF ist nicht verfügbar[15].
Mit der Zulassungsbeschränkung der linearen Kontrastmittel bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Jahr 2007 wurden anschließend keine Fälle einer NSF mehr publiziert[45].
Erkenntnisse der zuvor erwähnten Studien stellen für die Klärung der Frage einer potentiellen Neurotoxizität und deren Pathophysiologie die Grundlage dar.

Ablagerung in der Haut

In einer Fallstudie von Roberts et al. konnten Ablagerungen in der Haut mittels Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma auch bei einem Patienten mit normaler Nierenfunktion und damit unabhängig von einer NSF nachgewiesen werden[46].

Ablagerungen in extrazerebralem Gewebe – Knochen, Leber, Milz

Bereits in den 1990er Jahren wurde vor einer Gadoliniumretention im Körper gewarnt[24].
Im Jahr 2004 gelang es erstmals, die Ablagerungen im menschlichen Körper in einer klinischen Untersuchung nachzuweisen. Gibby et al. konnten bei im Rahmen von Hüftprothesen-Implantationen resezierten Hüftköpfen Gadolinium bei denjenigen Patienten nachweisen, die zuvor eine MRT-Untersuchung mit GBCAs erhalten hatten. Hierbei konnten signifikant größere Mengen eines linearen GBCA im Vergleich zu einem makrozyklischen GBCA gemessen werden[47]. Darrah et al. konnten diese Ergebnisse bestätigen und detektierten noch mehr als 8 Jahre nach der letzten KM-Gabe erhöhte Gadoliniumkonzentrationen im Knochen[48]. Auch Murata et al. konnten in Post-mortem-Analysen besonders hohe Ablagerungstendenzen im Knochen im Vergleich zu anderen

Geweben finden, selbst bei Patienten mit uneingeschränkter Nierenfunktion[49]. Eine kontinuierliche Freisetzung aus diesem Gewebe mit Transport in andere Organe bzw. Gewebe (z.B. das Gehirn) mit erneuter Ablagerung wurde daher in Betracht gezogen[49,50].

Neben Ablagerungen in Niere, Haut und Knochen konnten Gadolinium-Akkumulationen unter anderem auch in Leber und Milz beobachtet werden[51].

1.2.6 Bisherige Erkenntnisse zur Ablagerung im Gehirn und Neurotoxizität

Nachweise und Ablagerungsorte

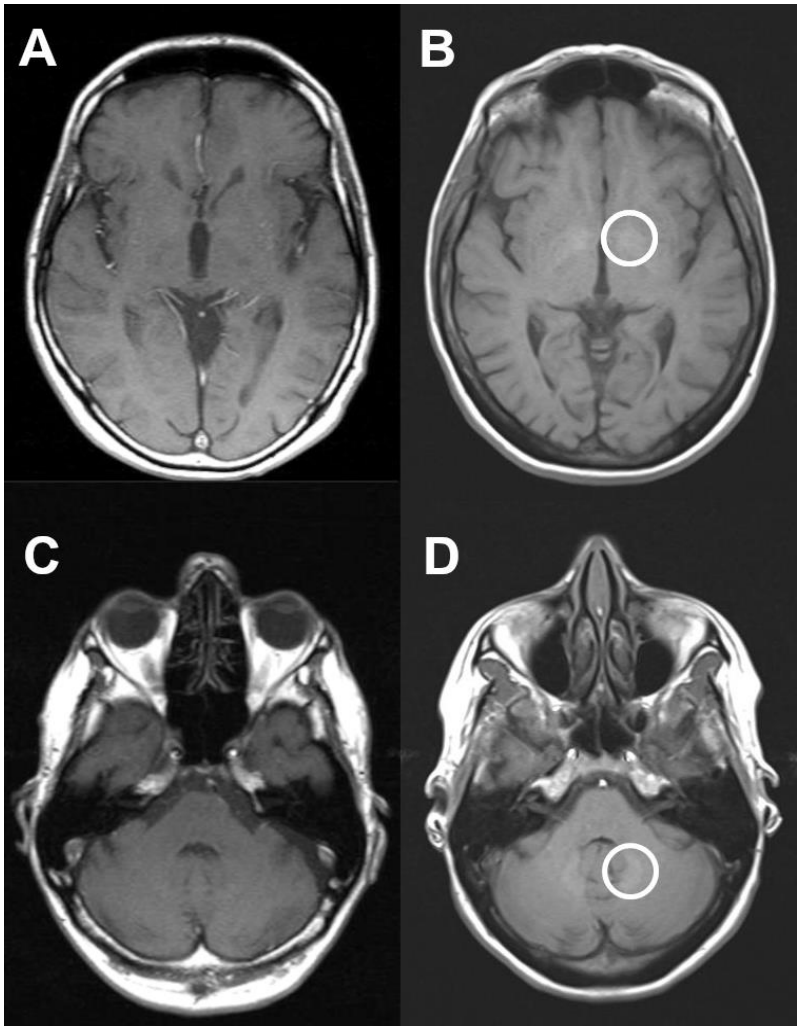
Nachdem bekannt war, dass sich Gadolinium im Knochen sowie diversen inneren Organen im Zusammenhang mit der NSF ablagern kann, wurden 2010 erstmals Gadoliniumablagerungen in Hirnbiopsie- bzw. reseziertem Hirntumor-Gewebe von Patienten ohne schwere Nierenfunktionsstörung entdeckt. Auch diese Studie konnte einen Zusammenhang zwischen den Ablagerungen und instabileren GBCAs zeigen[52].

Für Aufsehen sorgten die Ergebnisse der Studie um Kanda et al. im Jahr 2014. Dem Team waren bei Patienten mit vorausgegangenen GBCA-Injektionen in nativen T1-gewichteten Bildern erhöhte Signalintensitäten in gesundem Hirnparenchym im Bereich des Nucleus dentatus (*dentate nucleus*, DN) sowie des Globus pallidus (GP) aufgefallen, die sie erstmals mit den KM-Applikationen in Verbindung brachten[1]. Zeitnah konnten diese Ergebnisse unter anderem durch Errante et al. bestätigt werden[53]. Zahlreiche weitere klinische MRT-basierte Studien konnten seitdem einen Zusammenhang zwischen T1-SI-Steigerungen und vorangegangenen Verabreichungen von linearen GBCAs finden[2]. Mindestens 4–5 Injektionen eines linearen GBCA scheinen nötig zu sein, um eine visuell erkennbare Hyperintensität im DN auszumachen[54,55]. Bereits ab 2 KM-MRT-Untersuchungen mit linearen GBCAs konnten Signalerhöhungen mittels digitaler Bildanalyse festgestellt werden[56]. Im Durchschnitt waren jedoch 5–6 Standarddosis-Applikationen (0,1 mmol Gd/kg Körpergewicht) nötig[9].

Neben Signalanhebungen im DN und GP[1,50] konnten auch Hyperintensitäten in weiteren Hirnstrukturen festgestellt werden: Zerebraler Kortex, Nucleus caudatus und Putamen, Thalamus, Substantia nigra, Nucleus ruber, Colliculi, Pedunculus cerebellaris superior [57,58] und vordere Hypophyse[59].

Hyperintensitäten abseits von DN und GP konnten insbesondere bei Patienten mit einer großen Anzahl an KM-Gaben festgestellt werden[57].

Abbildung 2: Native T1 MRT-Bilder ohne SI-Steigerung (A und C), sowie bilateraler SI-Steigerung nach KM-Gabe mit linearen GBCAs in LN (B) und DN (D))



Nachfolgend konnten Gewebeuntersuchungen die Ergebnisse der bildgebenden Studien stützen. Sowohl Kanda et al.[60] als auch McDonald et al.[50] konnten demnach die höchsten Gadoliniumkonzentrationen im DN, gefolgt vom GP finden. Demzufolge stellen DN und GP die vorrangigen Ablagerungsorte von Gadolinium im menschlichen Hirn dar.

Nicht nur im Bereich der Hyperintensitäten, sondern auch in diversen anderen Hirnarealen, konnten erhöhte Gadoliniumkonzentrationen gemessen werden. Hierzu gehören unter anderem die weiße Substanz des Kleinhirns, der Frontallappencortex und der subkortikale Frontallappen sowie der Bulbus olfactorius[60,61]. Auch im Endothel von Kapillaren und im neuronalen Interstitium konnte Gadolinium nachgewiesen werden. Geringste Konzentrationen wurden im pontinen Hirnstamm gefunden[50].

Insgesamt 8 Studien liegen hierzu vor, die mittels Massenspektroskopie die klinischen Beobachtungen stützen[9]. Es konnte eine positive Korrelation zwischen der T1-Hyperintensität und der Menge der Ablagerung festgestellt werden[50]. Geringe Konzentrationen konnten nicht in der MRT dargestellt werden, denn nicht in allen Regionen, in denen Gadolinium durch

Massenspektrometrie nachgewiesen wurde, konnten auch T1-SI-Steigerungen beobachtet werden[2,62].

In einer präklinischen Studie an Ratten konnten ähnliche Ergebnisse gefunden werden. Auch hier wurden die höchsten Konzentrationen an linearen GBCAs in den tiefen Kleinhirnkernen (inkl. DN) gemessen[61]. Die niedrigsten Konzentrationen wurden im Hirnstamm detektiert[63].
Bei makrozyklischen GBCAs hingegen wurden keine vorrangigen Lokalisationen beobachtet[63].
Die dominierenden Ablagerungsorte von Gadolinium - DN und GP - sind anatomische Strukturen, welche besonders hohe Konzentrationen der Metalle Eisen, Zink und Kupfer aufweisen[61,64]. Dies könnte zur vermehrten Transmetallisierung mit Freiwerden des Gadoliniumions führen[61]. Der Chelatligand würde dann eine Verbindung mit dem lokal verfügbaren Eisen-, Zink- oder Kupferion eingehen. Eine weitere Vermutung ist, dass es zu einer Dissoziation und anschließender Bindung an Eisen- oder andere Metalltransportproteine kommt[8].

Der Weg des Gadoliniums in das Gehirn
Nachdem Gadolinium-Ablagerungen auch bei Patienten und Tiermodellen mit intakter Blut-Hirnschranke identifiziert wurden[65], stellte sich die zunehmend die Frage, welchen Weg das KM in das Gehirn nimmt.
Nach intravenöser Applikation existieren die zwei folgenden Annahmen darüber, wie die Gadolinium-Spezies in das Hirngewebe gelangen: Erstens zum größeren Teil über die Blut-Liquorschranke durch den Liquor cerebrospinalis und zweitens direkt aus dem Blut durch die Überwindung der Blut-Hirnschranke[8,23].

Die Überwindung der Blut-Liquor-Schranke erfolgt über den Plexus choroideus. Durch diesen besteht eine Verbindung zum Liquorsystem. Ob hier der Transport über passive Diffusion, Carrier-Transportproteine oder durch Membranproteine erfolgt, ist noch nicht abschließend geklärt[8]. Von dort gelangen die Gadoliniumkomplexe in die Ventrikel und schließlich in das Gehirnparenchym durch das Ependym. Andererseits ist ein Transport von den Ventrikeln über den Subarachnoidalraum und schließlich durch die Pia mater und der Membrana gliae limitans superficialis in das Parenchym möglich. Diese Zugangswege scheinen jedoch nur für ungeladene Chelatkomplexe eine Möglichkeit darzustellen[8].
Der Weg von den liquorgefüllten Räumen in das Hirnparenchym scheint über das „glymphatische System“ zu erfolgen, welches erstmalig 2012 durch Iliff et al. beschrieben wurde. Die Wortschöpfung setzt sich aus „*glia cell*“ (Gliazelle) und „*lymphatic system*“ (Lymphsystem) zusammen[66, 67].

Die Astrogliazellen formen einen perivaskulären Raum. Durch diesen gelangt der Liquor per Mikrozirkulation in das Hirnparenchym. Hierdurch können einerseits Stoffe aus dem Gehirn eliminiert werden, anderseits auch Stoffe in das Gehirn gelangen[68].

Inwieweit die Blut-Hirnschranke eine Rolle spielt, ist noch nicht abschließend geklärt. Rasschaert et al. gehen jedoch von einer direkten Überwindung der intakten Blut-Hirnschranke durch die GBCAs aus. Die bisher angenommene Hypothese, dass die Blut-Hirnschranke impermeabel für GBCAs ist, wird in Frage gestellt[8].
Hinweisgebend hierfür sind die detektierten Gadolinium-Ablagerungen im Endothel und in Zellen in Nähe der Kapillaren[50,69].

Innerhalb des Gehirns stellen Metalltransporter, axonaler Transport sowie der Transport entlang der Basalmembranen intrazerebraler Kapillaren und Arterien und mögliche weitere, bisher unentdeckte, Mechanismen Transportwege zu den prädisponierenden Ablagerungsorten dar (s. Abschnitt „Nachweis und Ablagerungsorte“)[8]. Viele Fragen bezüglich der detaillierten Transportmechanismen sind allerdings weiterhin ungeklärt.

Präparatspezifität der Ablagerung

Bildanalysen

Hinsichtlich des Ablagerungsverhaltens der unterschiedlichen GBCA-Präparate konnte gezeigt werden, dass, analog zu Ergebnissen bezüglich der NSF, lineare GBCAs häufiger zur intrazerebralen Akkumulation führten. Sowohl in klinischen MRT-Studien als auch in Tierexperimenten konnte dieser Zusammenhang gezeigt werden. Die Forschungsgruppen führen dies überwiegend auf die schon im Eingangsteil beschriebene geringere kinetische Stabilität der linearen GBCAs zurück. Intensiv wurde diskutiert, inwieweit auch makrozyklische GBCAs zur Ablagerung führen können. Mehrheitlich wurden Ergebnisse publiziert, die besagen, dass ausschließlich lineare GBCAs zu einer Steigerung der T1-SI führen[70–73,]. Gemäß Schöckel et al. liegt die Zahl bei über 24 klinischen Studien, die zu diesem Ergebnis kommen – auch bei teils über 50 Injektionen makrozyklischer GBCAs[9]. Auch 5 experimentelle Studien kamen zu der Schlussfolgerung, dass makrozyklische GBCAs nicht zur T1-SI-Steigerung führen[63,74–77].
Publikationen mit gegenteiligen Ergebnissen[78–82] werden aufgrund methodischer Schwächen eher kritisch betrachtet oder es waren die SI-Steigerungen nur mittels digitaler Bildanalyse ersichtlich[9,83].
In präklinischen MRT-Untersuchungen konnten bisher keine dieser Ergebnisse mit makrozyklischen GBCAs reproduziert werden[2,9].

Gewebeanalysen

Zur Beantwortung der Frage, ob auch makrozyklische GBCAs akkumulieren, eignen sich ausschließlich bildgebende Studien nicht, da Aussagen zur Quantität als auch zur Qualität der Ablagerungen nur bedingt möglich sind. In histologischen Post-mortem-Untersuchungen konnten nicht nur Ablagerungen linearer GBCAs, sondern auch Ablagerungen der makrozyklischen GBCAs Gadobutrol (Gadovist®), Gadoxetat (Eovist ®), Gadobena-Dimeglumin (MultiHance®) und Gadoteridol (ProHance®) sowohl in Hirn- als auch in Haut- und Knochengewebe nachgewiesen werden, wenn auch in deutlich geringerer Konzentration. Hierbei konnten die größten Konzentrationen im Knochenmark gemessen werden. Signifikant geringere Ablagerungstendenzen zeigten sich in den Haut- und Hirnproben. Durch stark variierende Zeitintervalle zwischen letzter KM-Gabe und Autopsie konnten Konzentrationsvergleiche zwischen den KM-Präparaten nicht durchgeführt werden. Beachtlich ist hierbei, dass bei den untersuchten Patienten sowohl eine Niereninsuffizienz als auch Störungen der Blut-Hirn-Schranke ausgeschlossen werden konnten[49]. Dennoch betonen die Autoren die Limitationen dieser Studie. Aufgrund der geringen Fallzahl von 9 Patienten und der Unsicherheit dahingehend, dass die Patienten ausschließlich makrozyklische GBCAs erhielten, können keine eindeutigen Schlussfolgerungen aus dieser Studie gezogen werden. Jost et al. konnten bei Ratten selbst nach 52 Wochen p.i. auch bei makrozyklischen GBCAs höhere Gadoliniumkonzentration gegenüber der Kontrollgruppe im Hirngewebe nachweisen[63]. Gestützt wurden diese Befunde durch Bussi et al., die bei Ratten 4 Wochen nach multiplen Injektionen (entsprechend ca. 2,5 Menschenjahren) in verschiedenen Geweben, darunter Hirngewebe, Gadoliniumrückstände von allen drei untersuchten makrozyklischen GBCAs detektierten. Interessanterweise konnten auch hier signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen GBCAs bezüglich der Ablagerungstendenzen beobachtet werden. Neben der Struktur (linear oder zyklisch) und Ionizität scheinen auch Faktoren wie die Molekülgröße, Lipophilie und Viskosität einen Einfluss zu haben. Die günstigsten Eigenschaften scheinen hier bei Gadoteridol zusammenzukommen, für das die geringsten verbliebenen Konzentrationen gemessen werden konnten[84]. Auch Frenzel et al.[20] sowie McDonald et al.[85] konnten makrozyklische GBCAs in Rattenhirnen nachweisen. In einer Langzeitstudie konnten Jost et al. zeigen, dass diese über den Zeitraum eines Jahres nachweisbar sind[63]. Zu der gleichen Aussage kommen auch Robert et al.[77]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass jegliche GBCAs (lineare als auch makrozyklische) sowohl im Gehirn als auch in anderen Organen für lange Zeit, teils mehrere Jahre nach der Verabreichung, zumindest in Spuren noch existent sind. Die Quantität der Ablagerungen ist bei linearen GBCAs jedoch deutlich höher als bei makrozyklischen GBCAs[50,61,75,76,86,87].

Chemische Form der Ablagerungen

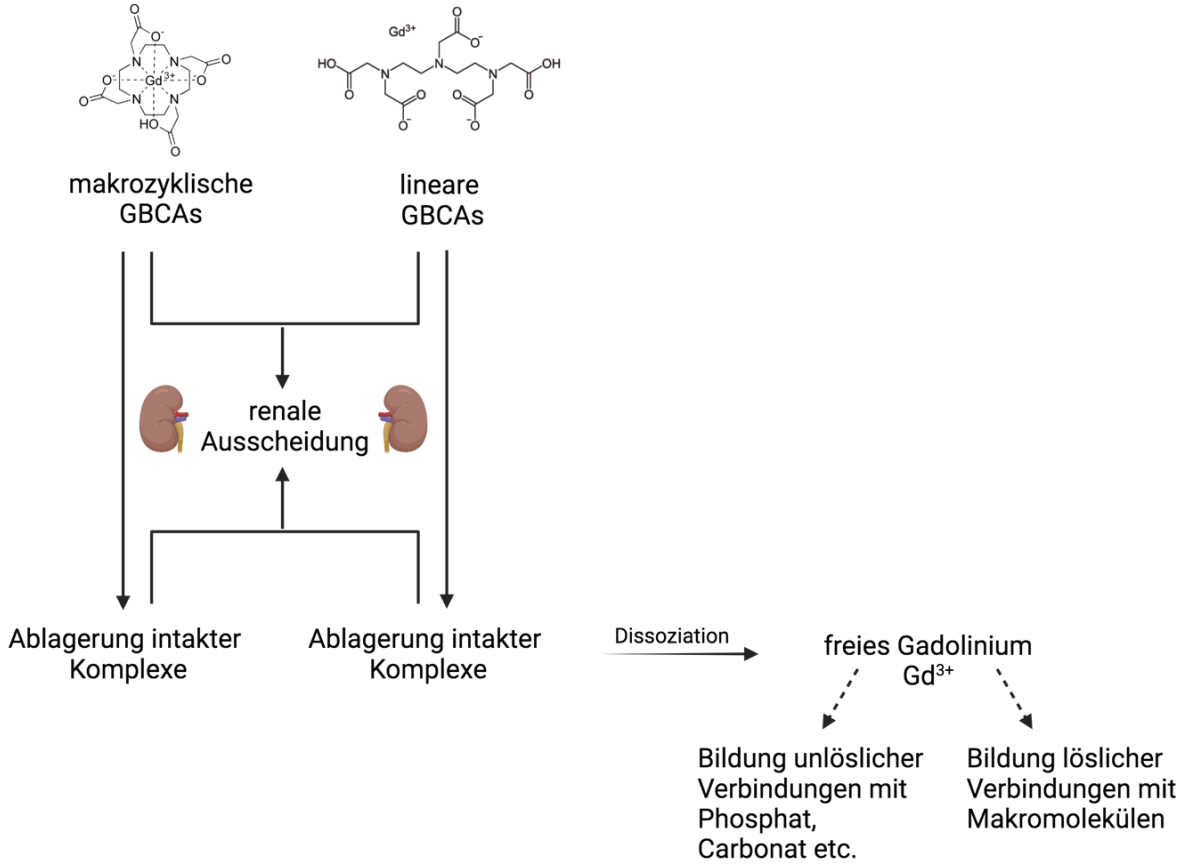
In massenspektroskopischen Studien waren Aussagen über den chemischen Zustand nicht möglich. Bei einem Patienten mit NSF konnten Birka et al. in einem Hautbiopsat nachweisen, dass die Hauptablagerungsform an Phosphat gebundenes Gadolinium war; der Prozess der Dissoziation war damit bewiesen[88]. Auch die vorrangigen Ablagerungsorte DN und GP mit günstigen Bedingen für eine Transmetallisation legen eine Dissoziation des Chelatkomplexes nahe[61]. Einen wichtigen Beitrag leistete die Forschungsgruppe um Frenzel: Sie testeten an Rattenhirnen die makrozyklischen GBCAs Gadobutrol (Gadovist®), Gadotersäure (Dotarem ®) sowie die linearen GBCAs Gadopentetsäure (Magnevist®), Gadobensäure (MultiHance®) und Gadodiamid (Omniscan™). Dazu wurden die Hirne 3 und 24 Tage nach der letzten Injektion homogenisiert, fraktioniert und abschließend mittels Chromatografie charakterisiert. Hierbei konnten drei chemische Formen von Gadolinium unterschieden werden: lösliche kleine Moleküle, lösliche Makromoleküle und unlösliche Formen. Die makrozyklischen GBCAs wurden innerhalb der löslichen Komponente als intakte Chelatkomplexe identifiziert. Unlösliche Gadolinium-Ablagerungen konnten nicht beobachtet werden. Bei der Versuchsgruppe, welche die linearen GBCAs erhalten hatte, konnten hingegen eine lösliche und eine unlösliche Fraktion beobachtet werden. In der anteilig größeren unlöslichen Fraktion (33–60% 3d p.i. und 59–71% 24d p.i.) vermuten die Forscher Gd-Phosphat, -Carbonat oder -Hydroxid. Eine genaue Differenzierung der Moleküle innerhalb dieser Fraktion war bisher aber nicht möglich. Die lösliche Fraktion bestand bei der Gruppe der linearen GBCAs wiederum aus zwei Teilen. Einerseits wurden auch hier intakte Komplexe gefunden, andererseits wurde zusätzlich zum größeren Teil an Makromoleküle gebundenes Gadolinium erfasst. In welcher genauen Form, ob als intakte Komplexe oder nur als Gd^{3+}-Ionen, konnte nicht unterschieden werden. Allerdings gehen die Forscher von letzterer Form aus, da die Bindung der Komplexe an Plasmaproteine sehr gering bzw. zu vernachlässigen ist und damit eine Bindung intakter Komplexe an Makromoleküle sehr unwahrscheinlich macht[20]. Gianolio et al. konnten die Ergebnisse bestätigen[21]. Bei dem linearen Gadodiamid lagen nach 3 Tagen lediglich 3,6–18,2% in intakter Form vor, hingegen 100% bei dem makrozyklischen GBCA. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Robert et al. in einer 1 Jahr andauernden Langzeitstudie[77].

Damit unterscheiden sich abgelagerte lineare GBCAs in der Molekülstruktur und Zusammensetzung von den Makrozyklen. Makrozyklische GBCAs scheinen in intakter Form am Chelatkomplex gebunden vorzuliegen, wohingegen es bei den linearen GBCAs teilweise zur Dissoziation kommt.

Eine genaue Differenzierung bezüglich der veränderten bzw. zerstörten Komplexe ist bislang nicht gelungen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass freigesetztes, an Makromoleküle gebundenes Gadolinium, zur Signalintensitätssteigerung im MRT führt, da dieses zu einer erhöhten Relaxivität führt[20]. Denn nicht in allen Regionen mit hohen gemessenen

Gewebekonzentrationen, wie zum Beispiel dem Bulbus olfactorius[87] oder der Kleinhirnrinde[62], konnten analoge Signalintensitätssteigerungen festgestellt werden[61–63]. Denkbare Makromoleküle könnten Glucosaminoglykane[89], Transferrin[90] oder Parvalbumin[91] sein. Es scheint also eine für die MRT „unsichtbare" Form zu geben. Vermutlich handelt es sich dabei um an Phosphor gebundenes Gadolinium[62,63]. Damit stützen auch bildgebende Verfahren die Hypothese der drei verschiedenen Formen: Komplex, dissoziierte unlösliche Form (im MRT nicht sichtbar) und dissoziierte lösliche Form (sichtbar im MRT).
Klinische Studien wurden hierzu noch nicht durchgeführt.

Abbildung 3: Vergleich von makrozyklischen und linearen GBCAs hinsichtlich des potentiellen Ablagerungsverhalten und -form [8,92,93] – erstellt mit biorender.com



Konzentration und Clearance der Ablagerungen

Direkte quantitative Vergleiche sind aufgrund unterschiedlicher Versuchsaufbauten bzw. unterschiedlicher klinischer Studiencharakteristika (Variation von Dosierung, Intervallen, Beobachtungszeitraum) nicht möglich. Es lassen sich jedoch allgemeine und vergleichende Aussagen treffen.
Insgesamt besteht ein Zusammenhang zwischen der Konzentration der Ablagerungen und der kumulativen Dosis der applizierten GBCAs[50,56,83,94].

In einer präklinischen Studie von Jost et al. an Rattenhirnen konnte gezeigt werden, dass in den ersten 5 Wochen nach repetitiver Gabe von Kontrastmitteln bei linearen und makrozyklischen GBCAs eine signifikante Konzentrationsabnahme zu verzeichnen war. Im Kleinhirn wurde nach 52 Wochen die höchste Gadoliniumkonzentration nach 8 Gaben (jeweils äquivalent zur Dreifachdosis beim Menschen) bei Gadodiamid (Omniscan™) gemessen. Auch die anderen linearen GBCAs (Magnevist und MultiHance) zeigten durchschnittlich 38-fach höhere Konzentrationen als die makrozyklischen GBCAs (Dotarem, ProHance, Gadovist) nach 52 Wochen. Hierbei kam es bei den linearen GBCAs zwischen Woche 5 und 52 kaum noch zu einer Konzentrationsveränderung. Hingegen wurden zwischen Woche 5 und 52 zwischen 81% und 94% der makrozyklischen GBCAs aus dem Cerebellum eliminiert. Damit waren bei allen makrozyklischen GBCAs 52 Wochen nach Exposition die Gadoliniumkonzentrationen annähernd so groß wie bei den Kontrollen und damit ist von einer fast vollständigen Elimination auszugehen[63]. Auch weitere präklinische Studien stellten fest, dass es bei linearen GBCAs nach einer anfänglichen Eleminationsphase zu einem *„steady state“* kommt, bei dem die Konzentration kaum noch abnimmt[20,77,86], wohingegen es bei den Makrozyklen zu einer andauernden Konzentrationsabnahme[87], teils bis hin zur vollständigen Auswaschung, kam[77].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich lineare GBCAs tatsächlich ablagern, wohingegen bei makrozyklischen GBCAs nur von einer protrahierten Elimination gesprochen werden kann. Gegenüber anderen Geweben scheint es im Gehirn allgemein zu einer deutlich langsameren Elimination zu kommen[20]. Mit steigender Ablagerungsdauer steigt auch das Risiko der Dissoziation bei den linearen GBCAs.

Histopathologische Veränderungen

In präklinischen Studien gab es bisher keine Hinweise für histologische Veränderungen, ausgelöst durch intravenöse Gaben von GBCAs[9,50,86,95–98]. Eine Ausnahme stellt jedoch die Vermehrung von intraepidermalen Nervenfasern nach Applikation linearer GBCAs dar[99]. Nach multiplen Injektionen von Gadodiamid (Omniscan™) konnten bei Ratten Hautläsionen beobachtet werden, die histologisch dem Bild einer NSF entsprachen. Interessanterweise konnten bei diesen sowie allen anderen Tieren ohne NSF keine Veränderungen im Gehirn nachgewiesen werden[62]. Diese Ergebnisse decken sich mit den Analysen von Smith et al., die ebenfalls keine histologischen Veränderungen bei Gadoliniumkonzentrationen bis 13 nmol/g im Rattenhirn beobachten konnten[86]. Auch in einer aktuelle Studie von El Hamrani et al. konnten keine morphologischen Veränderungen nach 20 Gaben Gadodiamid (jeweils 0,6 mmol/kg Gadolinium) über 5 Wochen festgestellt werden[97].

Zudem konnten in humanen Post-mortem-Untersuchungen bisher keine histologischen Veränderungen in den spezifischen Akkumulationsorten nachgewiesen werden[50,98]. Zelluntergänge konnten weder bei Astrozyten und Gliazellen noch bei Neuronen festgestellt werden[98].

Neurotoxizität

Neurotoxizität ist definiert als Schädigung der Strukturen des zentralen und/oder peripheren Nervensystems oder seiner Funktion, verursacht durch biologische, chemische oder physikalische Mittel[95].

Neurotoxizität von freiem Gadolinium

In Tierstudien zeigte sich die Toxizität von freien Gadoliniumionen im Gehirn phänomenologisch insbesondere als Ataxie[24]. Als Ursache für die Neurotoxizität nach der Gabe von Gadoliniumchlorid konnten Xia et al. oxidativen Stress sowie eine durch Stressreaktion des endoplasmatischen Reticulums vermittelte Signaltransduktion identifizieren[100]. Weitere Studien liegen zu dem, ebenfalls zu den seltenen Erden gehörenden und damit chemisch verwandten, Lanthanum vor: Dieses hat Einfluss auf die Ausschüttung von Neurotransmittern. In Tierexperimenten konnte bei Exposition eine negative Wirkung auf die Gedächtnisleistung beobachtet werden[101]. Bei Exposition in der Embryonalzeit zeigten sich Entwicklungsstörungen sowie Verhaltensänderungen gegenüber der Kontrollgruppe[102]. Ataxie und Sedierung wurden ebenfalls beschrieben[24]. Obwohl chemisch ähnlich, sind diese Ergebnisse jedoch nicht einfach auf die Wirkung von Gadolinium zu übertragen, da sich beide Elemente doch erheblich in ihrem Metabolismus und ihrer Pharmakokinetik unterscheiden[103].

Neurotoxizität von GBCAs im Tiermodell

Eine Neurotoxizität ausgehend von intakten Chelaten ist nicht bekannt.

Ray et al. zeigten, dass bei intrathekaler Injektion von Gadopentetat-Dimeglumin bzw. Gadodiamid akute fokale und generalisierte Myoklonien sowie Koordinationsstörungen auftreten können. Bei ersterem GBCA waren zusätzlich ein mittelfristiger, über Tage anhaltender Tremor, sowie persistierende Ataxie und Schwäche zu verzeichnen[104,105], zudem zeigten sich histologische Veränderungen. Skalpe et al. beobachteten bei Schweinen nach intrathekaler Gabe motorische Störungen, jedoch nur bei der Maximaldosis[106]. Toney et al. hingegen konnten auch bei intrathekaler Gabe keine histologischen oder physiologischen Veränderungen feststellen[107].

Viele Studien mit intravenöser Gabe betrachteten zwar nicht primär die neurotoxischen Effekte, sondern das gewebliche Ablagerungsmuster, jedoch erfolgte häufig auch die

Anmerkung, dass keine Verhaltensänderungen oder neurologischen Symptome offensichtlich waren[76]. Ebenfalls konnten in direkten Untersuchungen keine sensorischen oder kognitiven Beeinträchtigungen festgestellt werden[96].
Neueste tierexperimentelle Studien konnten jedoch Hinweise für eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit[96] sowie eine „Small-Fiber-Neuropathie“, gemessen an einer Erhöhung von intraepidermaler Nevenfaserdichte[99], finden. Neben fehlenden histologischen Veränderungen konnten El Hamrani et al. keine Veränderungen metabolischer Parameter (Marker zellulärer Homöostase, exkretorische neuronale Transmitter, Marker für spezifische Zellkompartimente von Neuronen oder Gliazellen) ausmachen[97].

Lediglich bei der Gabe von linearen GBCAs während der Gravidität bei Mäusen konnten postnatal bei den Jungtieren Gehirnentwicklungsstörungen mit Verhaltensänderungen im Sinne von Ängstlichkeit, Koordinationsstörungen, Sensitivitätsstörungen, verminderter Gedächtnisfunktion und Muskelaktivität beobachtet werden[108]. Auch nach osmotischer Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke konnten bei Hunden dosisabhängig vermehrt verspätete Krampfanfälle nach Gabe von Gadopentetat beobachtet werden[109].

Bezüglich chronischer Effekte nach intravenöser Gabe gibt es somit im Allgemeinen bisher keine Evidenz für eine neurotoxische Wirkung, auch nicht bei hohen Dosierungen[26]. Die Beobachtung erhöhter Schmerzempfindlichkeit[96] in Kombination mit Hinweisen für eine „Small-Fiber-Neuropathie“[99] macht jedoch weitere Untersuchungen notwendig und bietet Grund zur Annahme eines möglichen klinischen Effekts. Vulnerable Situationen wie das Embryonal- oder Fetalstadium, eine stark gestörte Blut-Hirn-Schranke oder die intrathekale Applikation scheinen eine Sonderstellung einzunehmen.

Neurotoxizität von GBCAs bei Menschen

Dass freies Gadolinium einen neurotoxischen Effekt hat, ist gut belegt (s. Abschnitt „Neurotoxizität von freiem Gadolinium“). Fraglich ist aber, ob die Dosis, die bei der Dissoziation der linearen GBCAs frei wird, ausreicht, um zu einer Schädigung von Gewebe mit einem klinischen Effekt zu führen. Klinisch konnten neurologische Symptome nur in wenigen Einzelfällen zweifelsfrei auf GBCAs zurückgeführt werden. In der Literatur wurden 3 Fälle einer Enzephalopathie beschrieben[110,111], wobei in einem Fall versehentlich eine intrathekale Injektion durchgeführt worden ist[112]. Bei intrathekaler Gabe konnten auch bei anderen Fallberichten neurotoxische Effekte festgestellt werden[113]. In einem pädiatrischen Fall wurden verschlechterte neuropsychologische Testergebnisse auf 35 intravenöse Gadopentetat-Dimeglumin-Anwendungen zurückgeführt[114].

Klinische Effekte werden vor allem in Umfragen und Patientenberichten beschrieben. In einer Umfrage von Semelka beschrieben die Patienten verschiedenste Symptome, darunter insbesondere Kopfschmerzen und ein „Vernebelt-Sein“. Auch in einer anderen Umfrage mit 17 Patienten werden neben extraneurologischen Symptomen auch kognitive Einschränkungen, Gleichgewichtsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, Schluckbeschwerden, Stimmveränderungen, Muskelschwäche und Myoklonien in einen zeitlichen Zusammenhang mit GBCAs gebracht[115]. Ähnliches wurde von Patienten in der Umfrage von Burke et al. beschrieben[116]. Größtenteils konnte dies aber nicht objektiviert werden. Die daraufhin beschriebene „*gadolinium deposition disease*“ wird in Fachkreisen daher kritisch betrachtet[117,118].

Forslin et al. stellten bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) mit einer T1-SI-Steigerung im DN nach multiplen GBCA-Applikationen (KM-MRTs) eine verminderte Sprachfluidität in neuropsychologischen Tests gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe fest[119]. Der Vergleich zwischen einer Gruppe mit neurologischer Grunderkrankung und einer gesunden Population lässt jedoch keine sichere Schlussfolgerung zu.
Ebenfalls bei MS-Patienten stellten sie einen Zusammenhang zwischen schlechteren Ergebnissen im „Signal Digit Modalities Test“, welcher die Verarbeitungsgeschwindigkeit untersucht, und höheren Relaxationsraten im MRT fest[120].
Weitere Studien konnten bisher keine klinisch signifikanten Auswirkungen belegen. Weder Cocozza et al. noch Akermans et al. konnten bei MS-Patienten einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf feststellen[121,122]. Auch Welk et al. konnten keine extrapyramidal-motorischen Zeichen nach GBCA-Exposition feststellen[123], wenn auch relevante Limitationen, wie ungenügende Differenzierung zwischen linearen und makrozyklischen GBCAs sowie die ausbleibende Erfassung der applizierten Dosen zu erwähnen sind.
Zudem konnten bisher zerebelläre Ausfallerscheinungen weder mit makrozyklischen[124] noch mit linearen GBCAs in Verbindung gebracht werden[125]. Lediglich Bauer et al. konnten einen Hypometabolismus im Bereich der im MRT T1-hyperintensen DN ausmachen, der auf eine veränderte Funktionalität hindeuten könnte. In dieser Studie erfolgte jedoch keine Differenzierung hinsichtlich linearer bzw. makrozyklischer GBCAs[126].

Zusammenfassend konnte bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Applikation von GBCAs und neuropsychologischen Langzeitfolgen beim Menschen belegt werden[95]. Dennoch ist weiterhin die Datenlage zu begrenzt, um endgültige Aussagen zu formulieren. Insbesondere Studien mit hoher Stichprobenzahl, möglichst geringen Störvariablen, genauer Beschreibung der Dosisabhängigkeit, Untersuchung im Zusammenhang mit der

Intervallfrequenz und genauer Differenzierung von akuten und chronischen Effekten liegen noch unzureichend vor[26].
Die bisherige Datenlage weist darauf hin, dass potentielle neurotoxische Effekte allenfalls selten bzw. unterhalb der klinischen Nachweisgrenze sind.

Biologische Einflussfaktoren
In bisherigen MRT-Studien konnte kein Einfluss von Alter oder Geschlecht auf das Ablagerungsverhalten von GBCAs festgestellt werden[50,127,128]. Bezüglich des Einflusses einer Niereninsuffizienz zeigten sich sowohl in tierexperimentellen Studien[129] als auch beim Menschen[130,131] höhere T1-SI-Steigerungen nach GBCA-Exposition gegenüber Individuen mit normaler Nierenfunktion. Eine verlängerte Verweildauer der GBCAs im Organismus durch verminderte Clearance erhöht das Risiko einer Dissoziation des Gadoliniumkomplexes.

Festzuhalten ist, dass Gadoliniumablagerungen auch bei Nierengesunden auftreten[60], eine Niereninsuffizienz jedoch zu einem verstärkten Ablagerungsverhalten führen kann[132].

Tabelle 2: Zusammenfassung bisheriger Ergebnisse zur Gadolinium- (Gd-) Akkumulation im Gehirn

	Präklinische Studien		**Klinische Studien**	
	linear	makrozyklisch	linear	makrozyklisch
Ablagerungsorte			- vorrangig DN und Globus pallidus[83] - aber vorkommend in fast allen Hirnbereichen[2,57,59]	- mehrheitlich kein radiologischer Nachweis[83] - keine Prädispositions-orte in Gewebeunter-suchungen[63]
Weg in das Gehirn	- Überwindung der intakten Blut-Hirn-Schranke[8,23] - Überwindung der Blut-Liquor-Schranke über den Plexus choroideus[8,9,23] und über das glymphatische System[9,66,67]			
Ablagerung[9]	ja	ja/protrahierte Elimination	Ja	ja/protrahierte Elimination

Ablagerungsform[9,20]	- intakte Komplexe - dissoziiertes freies Gd - vorrangig an Phosphat gebunden - gebunden an Makromoleküle	intakte Gd-Komplexe	- MRT detektiert an Makromoleküle gebundenes freies Gd - MRT detektiert intakte Gd-Komplexe	intakte Gd-Komplexe
Quantität der Ablagerung	linear/nicht-ionisch > linear/ionisch > makrozyklisch/nicht-ionisch > makrozyklisch/ionisch[9,76,85]		- Detektion im MRT nach >2 KM-Gaben bei digitaler Bildanalyse [56] - Detektion im MRT nach >4 KM-Gaben bei visueller Beurteilung[2]	
Clearance/ Dauer der Ablagerung[9,77,133]	Erreichen eines Steady-State, keine vollständige Elimination	fort-schreitende Clearance bis zur vollständigen Elimination		
Histopathologische Veränderungen[95]	vermehrte intraepidermale Nervenfaserdichte[99], sonst keine[9,50,86,95–98]	keine	keine	keine
Klinische Effekte[95]	- divergente Studienergebnisse, keine klare Evidenz, mehrheitlich kein signifikanter Effekt nachweisbar - erhöhte Schmerzempfindlichkeit[96], Hinweis auf „Small-Fiber"-Neuropathie[99] - vulnerable Gruppen, pränatale Individuen, intrathekale Gabe	kein Effekt nachweisbar, da Ablagerung als Komplex	- divergente Studienergebnisse, keine klare Evidenz, mehrheitlich kein signifikanter Effekt nachweisbar - Hinweis auf schädigende Wirkung: Hypo-metabolismus des im MRT (T1) hyperintensen DN[126]	kein Effekt nachweisbar, da Ablagerung als Komplex

1.3 Multiple Sklerose

Da das hier untersuchte Patientenkollektiv durch die Erkrankung an MS charakterisiert ist, soll der folgende Abschnitt einen kurzen Überblick über diese Erkrankung geben. Der Schwerpunkt soll hier auf die Symptomatik und die Rolle der MRT-Diagnostik gelegt werden.

Die MS oder auch Encephalomyelitis disseminata ist eine erworbene chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems autoimmunologischer Genese, bei der es zur fortschreitenden Demyelinisierung und konsekutiv zur axonalen Schädigung von Neuronen des zentralen Nervensystems kommt[134].

1.3.1 Epidemiologie

Die MS zählt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen mit der Folge von Behinderungen bei jungen Erwachsenen[135]. Schätzungsweise sind weltweit 2,3 Millionen Menschen betroffen (Stand 2013)[136]. Hierbei gibt es deutliche regionale Unterschiede in Bezug auf die Prävalenz. Die meisten Erkrankungen finden sich in Europa (ca. 140/100.000 Einwohner), Nordamerika (108/100.000)[137], dem süd-östlichem Australien und Neuseeland (≥ 30/100.000 Einwohner)[138]. Insgesamt zeigt sich eine zunehmende Prävalenz mit größerer Distanz zum Äquator[139]. Weltweit nehmen Prävalenz und Inzidenz, letztere insbesondere bei Frauen, zu[139–141]. Es ist jedoch unklar, welche Rolle hierbei eine Zunahme der Lebenserwartung sowie verbesserte Diagnostik und Dokumentation spielen[136].
An der schubförmigen MS erkranken deutlich mehr Frauen als Männer, mit einem Verhältnis von 2:1 bis 3:1[135,139]. Das Manifestationsalter liegt bei dieser Form um das 30. Lebensjahr[135].
Bei der primär progredienten Verlaufsform liegt hingegen eine Gleichverteilung zwischen den Geschlechtern vor. Auch der durchschnittliche Erkrankungsbeginn ist verzögert. Dieser liegt mit 10 Jahren Unterschied bei 40 Jahren[142].

1.3.2 Klassifikation

Unterschieden werden das radiologisch isolierte und das klinisch isolierte Syndrom (RIS und KIS), die schubförmige („relapsing-remitting", RRMS), die sekundär progrediente (SPMS) und die primär progrediente (PPMS) Verlaufsform[139].
Etwa 85% der Betroffenen leiden unter der schubförmigen Variante (RRMS)[142]. Die Schubsymptomatik entwickelt sich meist subakut über Stunden bis Tage, hält über mehrere Wochen an und bildet sich im Verlauf meist unvollständig zurück[139]. Die Schubrate von MS-Patienten kann sehr variabel sein und ist unter anderem abhängig von Therapie, Alter und Krankheitsdauer. Unbehandelt wird die Schubrate zu Beginn mit ca. 1,8 Schüben pro Jahr

angegeben. Diese nimmt im Krankheitsverlauf ab[143]. Etwa die Hälfte der Verläufe geht in eine sekundär progrediente MS über[142]. Sie ist gekennzeichnet durch ein langsames, aber kontinuierliches Voranschreiten der neurologischen Beeinträchtigung, mit oder ohne parallele Schubaktivität über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten[144]. Die primär progrediente Form betrifft ca. 10–15% der an MS Erkrankten. Die PPMS ist durch einen schnell voranschreitenden Krankheitsverlauf gekennzeichnet[142].

1.3.3 Symptome und Verlauf

Die MS ist von einem äußerst variablen Krankheitsbild und Verlauf gekennzeichnet[137]. Diese kann sich auf einzelne Schübe mit kaum feststellbaren Folgen begrenzen oder bis hin zu absoluter Gehunfähigkeit und Pflegebedürftigkeit führen.

Die ersten Anzeichen einer MS manifestieren sich häufig in Form einer Optikusneuritis mit schmerzhaftem Visusverlust, Sensibilitätsstörungen und Gangstörungen mit belastungsabhängigem Schwächegefühl der Gliedmaßen sowie allgemeiner Erschöpfung (Fatigue). Die Läsionsorte können potentiell an jedem Ort des ZNS auftreten: N. opticus, Großhirnhemisphären, Hirnstamm und Kleinhirn sowie im Rückenmark. Die Symptome variieren daher je nach Lokalisation. Zu den oben bereits genannten gehören Störungen der Okulomotorik mit der Entstehung von Doppelbildern durch Augenmuskelparesen sowie weitere Pathologien im Bereich der Hirnnerven, wie Trigeminusneuralgie und Fazialisparesen, Sensibilitätsstörungen in Form von Parästhesien, Hypästhesien und Dysästhesien, motorische Einschränkungen durch vorrangig zentral betonte Paresen und Spastik, Ataxie, Intentionstremor, Nystagmus, skandierende Sprache, Schwindel, vegetative Symptomatik mit Miktions-, Defäkations- und Sexualfunktionsstörungen und diverse Schmerzsymptomatiken. Hinzu kommen kognitive und psychische Veränderungen[137,145,146]. Die Kognition umfasst die Fähigkeiten der Wahrnehmung, des Erkennens, Denkens, Vorstellens, Erinnerns, Planens und Urteilens. Da in dieser Studie die Beurteilung der Kognition in Zusammenhang mit zerebraler Gadoliniumablagerung untersucht wird, soll nachfolgend kurz auf die häufigen kognitiven Defizite bei MS eingegangen werden.

Bei circa 65% der MS-Patienten treten Einschränkungen in diesem Bereich auf[147]. Insbesondere Gedächtnis-, Aufmerksamkeits-, exekutive und visuokonstruktive Funktionen sind beeinträchtigt. Die Gedächtnis- und Lerndefizite können bereits in frühen Stadien der MS manifest werden. Grundsätzlich können alle Gedächtnisbereiche betroffen sein, insbesondere jedoch das explizite Langzeitgedächtnis. Hier ist vor allem die „Einspeicherung“ neuer Inhalte erschwert. Darunter fallen das Merken von Namen, Wohnorten, Wegbeschreibungen etc. Besonders deutlich konnten diese Defizite bei PPMS beobachtet werden. Weitere Schwierigkeiten liegen im Bereich der selektiven/fokussierten sowie der geteilten Aufmerksamkeit[148].

In Deutschland werden bis ca. 40% der MS-Patienten aufgrund der Behinderungen vorzeitig erwerbsunfähig[149]. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des EDSS von 6,0 (starke Behinderung, definiert durch die noch mögliche Bewältigung einer Gehstrecke von 100m unter Zuhilfenahme einer Gehhilfe) wird in der Literatur je nach Quelle mit 20–29 Jahren nach Diagnosestellung angegeben[149]. Trotz der vielfältigen Beeinträchtigungen ist die Lebenserwartung bei MS jedoch kaum reduziert[146].

1.3.4 Instrumente zur Beurteilung des Schweregrades der MS – EDSS und MSFC

Das am meisten genutzte Instrument zur Erfassung des klinischen Schweregrades der MS ist die von Kurtzke entwickelte Expanded Disability Status Scale (EDSS)[150,151]. Diese dient vor allem zur längerfristigen Beurteilung der Krankheitsprogression sowie des Therapieerfolges[151]. Es werden die Gehstrecke und sowie Defizite innerhalb acht funktioneller neurologischer Systeme auf einer Ordinalskala charakterisiert. Zu den funktionellen Systemen gehören: Pyramidenbahn, Kleinhirn, Sensorium, zerebrale Funktionen, Visus, Blasen- und Mastdarmfunktion und sonstige. Bei der Bewertung dieser Systeme werden jeweils 6 Grade unterschieden: von 0 (der Norm entsprechend) bis 6 (maximale Behinderung). Der resultierende EDSS-Score kann Werte von 0 (kein Defizit) bis 10 (durch MS verursachter Tod) in 0,5er Intervallen (ab 1,0) annehmen. Insgesamt können so 20 verschiedene Punktwerte vergeben werden. Bis zu einem EDSS-Score von 3,5 besteht eine volle Gehfähigkeit, von 4,0 bis 6,0 benötigt der Patient eine Gehhilfe und ab 7,0 einen Rollstuhl. Ein Score >8,5 ist mit überwiegender Bettlägerigkeit verbunden[150]. Scores <4,0 basieren somit auf der Evaluation aller funktionellen Systeme, Scores >4,0 werden überwiegend durch die Gehfähigkeit bestimmt. Die Gehfähigkeit wird anhand der möglichen Gehstrecke in Metern und der Notwendigkeit von Gehhilfen beurteilt.

Ein weiteres Instrument stellt der MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) dar. Er besteht aus drei Tests: dem „Timed 25-Foot Walk“, dem „9-Hole Peg Test“ und dem „Paced Auditory Serial Addition Test“. Durch diese werden die Funktionalität der unteren und oberen Extremitäten sowie die Kognition erfasst[152]. Der Test zeigt eine ähnlich gute Validität, ist dem EDSS aber in Reliabilität und Veränderungssensitivität überlegen. Eine Schwierigkeit liegt hier vor allem in der Interpretation des Gesamtscores[151] .
Trotz der Limitationen ist die EDSS seit vielen Jahren der internationale Standard zur Beurteilung der MS-Progression sowohl im klinischen Alltag als auch in Studien[151].

1.3.5 Diagnostik

Einsatz von KM-MRTs

Die Diagnostik der MS basiert auf der Zusammenschau von Anamnese und klinischer neurologischer Untersuchung, laborchemischer und radiologischer Befunde inklusive differentialdiagnostischer Ausschlussdiagnostik, gegebenenfalls elektrophysiologischer Untersuchungen sowie dem Nachweis der örtlichen und zeitlichen Dissemination der ZNS-Läsionen im MRT, beurteilt anhand der McDonald-Kriterien[153,154]. Laborchemisch ist die Liquordiagnostik von zentraler Bedeutung. Wegweisend sind hier der Nachweis sog. oligoklonaler Immunglobulin-G- (IgG-) Banden im Liquor (intrathekale Synthese von IgG) bzw. eine positive MRZ-Reaktion (intrathekale IgG-Antikörperbildung gegen Masern-, Röteln- und Zoster-Viren)[155].

Die MRT stellt die Methodik der Wahl zur Detektion von Hirn- und Rückenmarksläsionen im Rahmen der Erst- und der Verlaufsdiagnostik dar[156, 157]. Sie ermöglicht einerseits die Beurteilung der Entzündungsherde, aber auch der neurodegenerativen Prozesse, welche sich als Atrophie der grauen und weißen Hirnsubstanz zeigen[158]. Außerdem dient sie dem Ausschluss von Differentialdiagnosen und Folgeerkrankungen wie der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie[156].

Die Verwendung gadoliniumhaltiger KM ermöglicht die Differenzierung zwischen alten (nicht KM-anreichernden) und akuten (KM-anreichernden) entzündlichen Herden. GBCA-aufnehmende Läsionen zeigen eine akute Entzündung mit lokaler Störung der Blut-Hirn-Schranke an [159,160]. Ohne Therapie können sich diese für 2–6 Wochen hyperintens im T2-gewichteten MRT-Bild darstellen[158] . Diese Informationen sind zur Beurteilung der zeitlichen Dissemination im Rahmen der Erstuntersuchungen, aber auch zur Beurteilung der Krankheitsprogression und damit verbundenen Therapieentscheidungen, nötig[159,160].

Während des Krankheitsverlaufes sind KM-MRT-Untersuchungen somit bei folgenden Szenarien erforderlich: bei der Erstdiagnostik (Aufnahmen von Kopf und Rückenmark empfohlen[155]), bei nicht verfügbarem Ausgangs-MRT, bei einem akuten Krankheitsschub bzw. rascher Progression, 6 Monate vor und nach Änderung der immunmodulatorischen Therapie sowie zum Ausschluss einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie[159–161]. Zudem werden insbesondere in den ersten 1–2 Jahren nach Therapiebeginn oder -umstellung, aber auch danach jährliche Untersuchungen zur Verlaufs- und Therapieerfolgskontrolle empfohlen, die aber nicht immer eine KM-Gabe erfordern[155,159,162]. Insgesamt sind daher gerade bei Krankheitsbeginn häufigere KM-MRT-Untersuchungen nötig. In späteren Stadien der SPMS oder der PPMS sind diese aufgrund schlechter darstellbarer Läsionen sowie geringerer therapeutischer Konsequenz durch ineffektivere Therapieoptionen weniger sinnvoll[159]. Auch bei stabilem klinischen Krankheitsverlauf kann auf eine KM-Gabe verzichtet werden, da die

Anzahl der Läsionen auch im nativen Bild verglichen werden kann[163,164]. Prinzipiell richtet sich die MRT-Indikation nach dem individuellen Krankheitsverlauf.

Im Ergebnis werden bei MS-Patienten so viele KM-Untersuchungen durchgeführt wie bei keiner anderen neurologischen Erkrankung[160]. Insbesondere vor der Publikation von Kanda et al. 2014[1], welche die Diskussion über die Akkumulation von GBCAs im ZNS aufflammen ließ, wurde die Indikation zur KM-Gabe eher bedenkenlos gestellt. Mattey et al. beschrieben, dass Patienten „routinemäßig MRTs mit KM alle 6–12 Monate“ erhalten[162]. Bei einer Erkrankungsdauer von oft mehr als 30 Jahren[146] resultiert eine mögliche Anzahl von mehr als 30 KM-Gaben[162].

Neuropsychologische Tests zur Beurteilung kognitiver Funktionen

In der Diagnostik der kognitiven Funktionen besteht kein standardisiertes Vorgehen. Eine Vielzahl von Tests stehen zur Verfügung, die auf die Untersuchung der unterschiedlichen Funktionsbereiche abzielen. Dabei sollten folgende Bereiche geprüft werden: „Kurzzeit-, Arbeits- und Langzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit mit Aufmerksamkeitsaktivierung/ Alertness, Daueraufmerksamkeit/ Vigilanz, selektive/fokussierte Aufmerksamkeit, geteilte Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen mit Strategiebildung, divergentes Denken, induktives Denken, Problemlösen und Schätzen“[148(p948)]. Auf die zahlreichen zur Verfügung stehenden Tests soll hier nicht eingegangen werden. Lediglich der PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) soll erwähnt werden, da dieser in Bezug auf die Prüfung einer möglichen Neurotoxizität von GBCAs in dieser Studie Anwendung findet. Im Rahmen der MS-Diagnostik wird er zur Prüfung der geteilten Aufmerksamkeit eingesetzt[148].

2. Hypothesen

Folgende Hypothesen werden auf der Grundlage bisheriger Forschungsergebnisse aufgestellt, die im Rahmen dieser Arbeit geprüft werden sollen:

- Eine größere Anzahl stattgehabter MRT‘s mit intravenöser GBCA-Applikation führt bei MS-Patienten zu einer ausgeprägteren Signalintensität des DN (Nucleus dentatus) des Kleinhirns in der nativen T1-gewichteten MRT-Sequenz.
- Eine in der nativen T1-gewichteten MRT-Sequenz nachweisbare Signalintensitätssteigerung des DN nach multiplen GBCA-Applikationen geht mit einer klinisch fassbaren zerebellären Funktionsstörung einher.
- Eine in der nativen T1-gewichteten MRT-Sequenz nachweisbare Signalintensitätssteigerung des DN infolge multipler GBCA-Applikationen geht mit einer erhöhten Echogenität des DN im Ultraschall einher.

3. Material und Methoden

3.1 Zeitliche Planung

Die Genehmigung der Ethikkommission zur Durchführung dieser Studie wurde erteilt (Registriernummer: A 2017-0026). Daraufhin erfolgte die Aufstellung der Teilnehmerliste der Fall- und Kontroll-Kohorten (visuell vorliegende versus visuell fehlende T1-Hyperintensität des DN im letzten durchgeführten MRT). Der Untersuchungszeitraum des prospektiven Studienteils lag zwischen dem 13.04.2017 und dem 04.06.2018.

3.2 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit setzt sich aus einem retrospektiven und prospektiven Studiendesign zusammen. Demographische Daten, Daten zum Krankheitsverlauf und -schweregrad sowie die MRT-Daten wurden retrospektiv erhoben, während die klinischen und sonographischen (transkranielle Sonographie mit Echtzeit-MRT-Ultraschall-Bildfusionstechnik) Untersuchungen prospektiv erfolgten.
Die Analysen erfolgten als Kohortenanalyse mit Fall-Kontroll-Zuordnung hinsichtlich Geschlecht, Alter und EDSS-Score als Maß für den Schweregrad der MS.
Aus den radiologischen Befunden sowie Arztbriefen ergab sich eine Liste mit 44 Patienten mit visuell vorliegender T1-Hyperintensität (T1h+) des DN. Von diesen willigten 17 zur Teilnahme

an der Studie ein. Es erfolgte dann die passende Akquisition der Patienten ohne T1-Hyperintensität (T1h-) des DN. Hierbei wurden 72 Patienten, bei denen ein Termin in der neuroimmunologischen Sprechstunde bzw. eine stationäre Aufnahme in der Neurologischen Klinik geplant war, zum Interesse an der Studienteilnahme befragt.
Von insgesamt 116 befragten Patienten (44 T1h+ und 72 Th1h-) willigten 41 in die Studienteilnahme ein. Damit lag die Bereitschaft zur Teilnahme bei 35,3%.
Aus diesem Gesamt-Kollektiv ergab sich nach Durchführung des Fall-Kontroll-Abgleichs mit bestmöglicher Übereinstimmung obiger Kriterien (Geschlecht, Alter und EDSS-Score) eine Teilnehmerzahl von insgesamt 28 Probanden (14 Th1+, 14 Th1-). 3 der 17 zur Studienteilnahme bereiten Probanden mit Th1+ wurden somit aufgrund unzureichender Matching-Kriterien (s.u.) nicht in die Studie eingeschlossen. Probanden mit T1-hyperintensem DN zeigten z.T. auch eine visuell erkennbare T1-Signalintensitätssteigerung im Nucleus lentiformis (*lentiform nucleus,* LN).

Die Kohortenanalyse erfolgte unter der Annahme, dass der EDSS allein durch den Schweregrad der MS bedingt ist. Da die Ataxie – gemäß Prüfhypothese möglicherweise auch durch Gadoliniumablagerung im DN hervorgerufen – eine Einflussgröße des EDSS darstellt, erfolgte zusätzlich eine EDSS-unabhängige Korrelationsstudie.

Aus dem Gesamtkollektiv stimmten 21 Probanden (11 Th1+, 10 Th1-) der Ultraschalluntersuchung mit Bildfusionstechnik zu. Diese Auswahl ergab sich vor allem durch zeitliche Verfügbarkeit von Probanden und Untersucher.

3.3 Auswahl und Charakteristika des Patientenkollektivs

Aufgrund des seit den 1980er Jahren bestehenden neuroimmunologischen wissenschaftlichen und klinischen Versorgungsschwerpunktes (inzwischen Sektion für Neuroimmunologie) an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock besteht eine seit mehreren Jahrzehnten etablierte Langfrist-Betreuung von MS-Patienten mit standardisierter Befunddokumentation. Die während des Krankheitsverlaufs erhobenen nativen als auch KM-gestützten MRTs sind im digitalen radiologischen Bildarchivierungssystem (RIS-PACS) verfügbar und wissenschaftlichen Analysen zugänglich. Vor diesem Hintergrund konnte die aktuelle klinisch-bildgebende Studie mit retrospektivem und prospektivem Studienanteil realisiert werden.

Die Einschlusskriterien für die Studienteilnahme waren wie folgt definiert:

- Mindestalter 18 Jahre
- Patient (m/w) der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock (UMR)
- bestätigte MS-Diagnose unabhängig von der Verlaufsform
- Erstdiagnose der MS außerhalb der UMR möglich
- Zustand nach wiederholten intravenösen Gaben linearer GBCAs mit bekanntem Zeitpunkt, Art und Dosis des jeweils applizierten GBCA
- keine Anhaltspunkte für eine Niereninsuffizienz

Die Ausschlusskriterien waren wie folgt definiert:

- unvollständige Daten zu den MRT-Aufnahmen
- relevante MS-bedingte Läsionslast des Kleinhirns im MRT (T2-, FLAIR-Wichtung)
- Zustand nach ausschließlichen Gaben makrozyklischer GBCAs
- akuter Krankheitsschub zum Zeitpunkt der prospektiven Untersuchung
- Herzschrittmacher oder sonstige elektrische Implantate

Es erfolgte die Einteilung in 2 Gruppen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer durch eine erfahrene Neuroradiologin (Frau OÄ Dr. Annette Großmann) visuell an der radiologischen Bildbefundungsstation verifizierten Signalintensitätssteigerung des DN in der nativen T1-Wichtung. Gruppe T1h+ ist durch das Vorhandensein einer visuellen Signalintensitätssteigerung in mindestens einem der beidseitigen DN (in einem oder mehreren der 3 letzten MRTs) charakterisiert, wohin gegen Gruppe T1h- diese nicht aufweist (weder DN noch LN).

Alle MRTs, die zur Bildanalyse verwendet wurden, erfolgten in der UMR mit einem 1,5-Tesla-Scanner (Magnetom Avanto; Siemens). Die systematische radiologische Dokumentation einer visuell beurteilten T1-Hyperintensität im DN bzw. LN erfolgt an der UMR seit 2015. Die Identifizierung von MS-Patienten, bei denen eine Signalanhebung in der nativen T1-Wichtung diagnostiziert wurde, konnte daher mithilfe der Suchfunktion des Klinikinformationssystems (ish-med; SAP) für Arztbriefe und radiologische Befunde vorgenommen werden. Nach Installation des Plug-Ins „Suchfunktion für Arztbriefe“ war es möglich, unter den Stichpunkten: „Kanda“, „Canda“ und „SI nativ T1“ geeignete Patienten zu suchen. Zusätzlich erfolgte eine Suche im Windows-Explorer (Arztbriefverwaltung vor Einführung der Arztbriefschreibung im Klinikinformationssystem im Jahr 2015), um die Trefferquote zu erhöhen.

Alle weiteren klinischen Informationen zu den Teilnehmern wurden aus den digitalen Patientenakten, hinterlegt im Klinikinformationssystem, oder Arztbriefen im Windows Explorer entnommen. Dazu gehören: Geburtsdatum, Jahr der Erstdiagnose, EDSS-Score, Datum des ersten radiologischen Befundes.

Die Ermittlung der Anzahl der KM-MRTs erfolgte aus der Kombination der Erwähnungen der Untersuchungen in Arztbriefen, welche im Explorer hinterlegt sind, mit der Suchfunktion in Dokumenten Strg+F sowie mit Hilfe des radiologischen Bildverwaltungsprogramms Xero-Viewer (Agfa). In diesem digitalen Bilddokumentationssystem werden die in der UMR bzw. extern durchgeführten (importierten) Bilddaten verwaltet. Neben den Bildern werden hier zusätzliche Informationen, wie das verwendete KM-Präparat, gespeichert. Für jeden Studienteilnehmer wurde so eine Chronologie der durchgeführten MRT-Untersuchungen mit linearen GBCAs erstellt. Bekannte KM-Gaben auswärtiger MRTs wurden ebenfalls berücksichtigt. Die Studienteilnehmer erhielten als lineare GBCAs ausschließlich Gd-DA (Omniscan®) und/oder Gd-DTPA (Magnevist®) zwischen 1999 und 2016. Die Dosis je Untersuchung betrug 0,2 ml pro Kilogramm Körpergewicht mit einer Konzentration von 0,5 mmol/ml (0,1 mmol pro Kilogramm Körpergewicht pro Dosis) entsprechend der Herstellerinformationen. Alle weiteren Variablen wurden aus den erhobenen bzw. recherchierten Daten errechnet.

Zunächst wurde bei den potentiellen Probanden die Studie entweder im Vor-Ort-Gespräch oder telefonisch vorgestellt und das Interesse zur Studienteilnahme erfragt. Es wurde dabei die Eignung zur Studie aufgrund der oben genannten Einschlusskriterien und die im Rahmen der Studie geplanten Datenerhebungen und Untersuchungen thematisiert. Eine besondere Mitteilung über den individuellen radiologischen Befund der Gadoliniumablagerung erfolgte gegenüber den Patienten nicht, um eine aufgrund des bisherigen wissenschaftlichen Kenntnisstandes unbegründete Verunsicherung der Studienteilnehmer und einen ggf. daraus resultierenden Studienbias zu vermeiden. Bei Einverständnis des Patienten erfolgte die Zusendung des ausführlichen Informationsmaterials sowie des Aufklärungsbogens. Im Anschluss erfolgte der Rückruf zur Erfragung der Teilnahme und der weiteren terminlichen Planung. Eine schriftliche Einverständniserklärung lag zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bei allen Patienten vor.

Aus dem Pool der Patienten mit (T1h+) und derjenigen ohne (T1h-) T1-Signalintensitäts-steigerung im DN (und LN) erfolgte die Paarung hinsichtlich der bestmöglichen Übereinstimmung von Geschlecht, Alter und EDSS. Hierdurch ergaben sich 14 Paare, die den folgenden Anforderungen entsprachen:
Ziel der Auswertung nach dem Fall-Kontroll-Prinzip war es, die möglichen Einflussvariablen auf das Ergebnis der klinischen Tests möglichst gering zu halten. Hierbei wurde eine maximale Altersdifferenz von 11 Jahren festgelegt, da sich die Gehirnfunktionen bei größerem Altersunterschied signifikant unterscheiden können[165–167]. Eine Abweichung des EDSS um maximal 0,5 Punkte wurde festgelegt, da üblicherweise eine Veränderung des EDSS

abhängig von der Literatur von 0,5 bis 1,5 Punkten als Progress verstanden wird[151]. Die EMA empfiehlt bis zur Baseline von 5,5 Punkten eine Differenz von einem Punkt als signifikante Änderung anzusehen. Ab einem Score von 6 Punkten ist eine Änderung von bereits 0,5 Punkten aussagekräftig[168].
Untersucherabhängige Differenzen liegen jedoch zumeist in der Spanne bis zu einem Unterschied von 1,5 Punkten[151]. Da in dieser Studie lediglich ein Probanden-Paar einen EDSS über 5,5 Punkten aufweist und keine einheitliche Empfehlung bezüglich der Scoredifferenz besteht, wurde die maximale Differenz von 0,5 Punkten für ausreichend befunden.

3.4 Auswahl und Durchführung der klinischen Tests

Die Auswahl der klinischen Tests bezog sich auf die Hirnregion, in welcher die Gadoliniumablagerungen dominierend auftreten. Daher wurde der Fokus auf die Funktion des DN gelegt, da alle Patienten der Gruppe mit T1-Hyperintenistät in mindestens einem der beidseitigen DN eine Auffälligkeit aufwiesen. Dies entspricht dem oben ausführlich dargelegten Befund zahlreicher Studien, denen zufolge das Kleinhirn und insbesondere der DN der bevorzugte Ablagerungsort für das Gadolinium ist[1,50,53,60].
Der DN ist der größte der vier Kerne des Kleinhirns. Er befindet sich jeweils in den Kleinhirnhemisphären in Nachbarschaft zu Vermis und viertem Ventrikel und spielt eine entscheidende Rolle in der Verschaltung zwischen Kleinhirn und Großhirn, da er als Schnittstelle zwischen Kleinhirnrinde, zerebralem Kortex und subkortikalen Zielstrukturen fungiert. Hierdurch wird ihm eine maßgebliche Funktion im Bereich der Bewegungsplanung, -koordination sowie -modifizierung zugeschrieben. Neben der motorischen Steuerung ist der DN auch in kognitive Prozesse involviert[169,170]. Indikatoren für eine Dysfunktion wären folglich motorische Auffälligkeiten in Form von Ataxie und Tremor, aber auch Einschränkungen in der Informationsverarbeitung sowie Verhaltensänderungen[171].

Zur Beurteilung der motorischen Funktion des Kleinhirns diente die „International Cooperative Ataxia Rating Scale“ (ICARS) (s. Anhang). Die Übersetzung aus dem Englischen erfolgte eigenständig. Die Skala dient zur allgemeinen Erfassung von Kleinhirnschäden. Der Test besteht aus 4 Subskalen mit multiplen Items, welche die funktionellen Domänen der Kleinhirn-Areale untersuchen[172]:

1) Vermis und vorderer Kleinhirnlappen: Statischer Score („Static Score“): Beurteilung von Haltungs- und Gangstörungen („Posture and gait disturbance“); Items 1–7, maximaler Score : 34 Punkte,

2) Kleinhirnhemisphären: Kinetischer Score („Kinetic Score“): Beurteilung der Extremitäten-Bewegungsfunktion; Items 8–14, maximaler Score: 52 Punkte (einzelne Seitenbetrachtung und Addition),
3) Dysarthrie-Score („Dysarthria Score“): Beurteilung der Sprachflüssigkeit (“speech disturbances”); Items 15 und 16, maximaler Score: 8 Punkte,
4) Vermis und Flocculus: Augenmotorik-Score („Oculomotor Movement Score“): Beurteilung der Augenbewegungsstörungen („oculomotor disorders“); Items 17–19, maximaler Score: 6 Punkte.

Der Patient wird gebeten, die vorgegebenen Bewegungen auszuführen. Der Untersucher bewertet anhand festgelegter Kriterien die Ausführung durch entsprechende Punktevergabe. Für den Gesamt-Score werden alle Einzel-Scores addiert. 0 Punkte werden bei einem komplett unauffälligen Befund erreicht. Die maximal erreichbaren 100 Punkte implizieren die schwerste Form einer Kleinhirndysfunktion. Für den Test werden für die Durchführung mindestens 20 Minuten benötigt. Der Test zeichnet sich insgesamt durch eine gute bis sehr gute Interrater-, Test-Re-Test-Reliabilität sowie hohe interne Konsistenz und Konstrukt-Validität aus. Kritisch wird jedoch die Differenzierung der Subscores betrachtet[172,173]. Dies gilt insbesondere bei der Beurteilung degenerativer Erkrankungen. Schoch et al. ermittelten jedoch für fokale Läsionen eine gute Validität der Subscores[174]. Die weit verbreitete Anwendung des ICARS in klinischen Studien ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit mit anderen Forschungsarbeiten. Darauf basierend, und aufgrund einer etwas höheren Validität, erschien dieser Test gegenüber dem ebenfalls bekannten SARA-Test (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) besser geeignet[175]. Die Durchführung des ICARS erfolgte in standardisierter Reihenfolge. Die Ergebnisse wurden schriftlich dokumentiert. Das Untersuchungsprotokoll ist im Anhang ersichtlich.

Zur Evaluation der kognitiven Funktionen diente der 3-Sekunden-PASAT („Paced Auditory Serial Addition Test“ PASAT-3) mit der Testversion A. Durch diesen werden Aufmerksamkeitsmaß, Funktion des Arbeitsgedächtnisses und die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit erfasst[171,176]. Bei diesem Test muss der Teilnehmer die von einer akustischen CD abgespielte, eben gehörte, Zahl mit der vorherigen addieren und das Ergebnis nennen. Die folgende Zahl wird nun nicht zu dem Ergebnis addiert, sondern zu der zuletzt vom Sprecher genannten Zahl. Die einstelligen Zahlen werden mit einem Abstand von 3 Sekunden vorgelesen. Insgesamt sind 60 Additionen zu absolvieren. Für jede richtige Antwort wird ein Punkt vergeben. Die höchste erreichbare Punktzahl liegt damit ebenfalls bei 60. Vor dem zu wertenden Testteil erfolgte ein Übungsteil mit 10 Additionsaufgaben. Die

Übung durfte maximal 3mal wiederholt werden. Der Test wurde in deutscher Sprache absolviert.

Der PASAT ist ebenfalls ein in der klinischen Anwendung weit verbreiteter Test und kann ein großes Spektrum an neuropsychologischen Pathologien detektieren. Interne Konsistenz und Test-Re-Test-Reliabilität werden als hoch eingestuft[177].

Zur Durchführung wurde eine CD mit dem standardisiertem PASAT-3 in deutscher Version abgespielt. Es wurde bei allen Studienteilnehmern auf gleiche Testbedingungen geachtet. Der Test wurde in einem gesonderten Untersuchungsraum ohne Unterbrechung durchgeführt.

Abbildung 4: Prinzip des PASAT

Vorgelesene Zahl	**3 (+) 2**	**(+) 4**	**(+) 3**	**(+) 1**
Vom Probanden zu nennendes Ergebnis	5	6	7	4

Zur weiteren Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten wurden zwei Untertests des „Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene“ in die Testbatterie mit aufgenommen. Der Zahlen-Symbol-Test diente ähnlich wie der PASAT-3 der Erfassung der Arbeitsgeschwindigkeit und des Kurzzeitgedächtnisses sowie der visuellen Wahrnehmung und Genauigkeit. Durch die notwendige Zeichnung der Symbole wird das Testergebnis auch durch die motorische Funktion beeinflusst[178]. Den Zahlen 1–9 wird jeweils ein Symbol zugeordnet. Die Kodierung bleibt während des gesamten Tests ersichtlich. Vor Beginn werden sieben Übungsitems bearbeitet. Innerhalb von 90 Sekunden sind den abgebildeten Zahlen die jeweiligen Symbole der Reihe nach zuzuordnen. Für jede richtige Zuordnung wird ein Punkt vergeben. Es können maximal 93 Punkte erreicht werden.

Abbildung 5: Prinzip des Zahlen-Symbol-Tests

Vorgegebene Kodierung:

1	**2**	**3**	**4**	**5**
+	-	L	O	X

Beispiel-Kodierungsaufgabe:

Vorgegebene Zahl	**3**	**1**	**1**	**5**
Vom Probanden einzutragendes Symbol	L	+	+	X

Die Durchführung des Allgemeinwissenstests erfolgte zur Beurteilung des Sprachverständnisses und „erfasst die Fähigkeit, allgemeines Faktenwissen anzusammeln,

zu behalten und wieder abzurufen. Dies umfasst Aspekte der kristallinen Intelligenz und des Langzeitgedächtnisses ebenso wie Sprachwahrnehmung, Sprachverständnis und sprachlichen Ausdruck.“[179(p28)] Insbesondere der mediale Temporallappen und der Neokortex werden hierbei aktiviert[180].
Die Auswahl dieses Tests erfolgte außerdem zur Erfassung einer Co-Variable für das Regressionsmodell hinsichtlich des EDSS.
Insgesamt mussten bei diesem Test 28 Fragen zum Allgemeinwissen bezüglich Ereignissen, Gegenständen, Orten und Personen beantwortet werden. Pro richtig beantworteter Frage wurde ein Punkt vergeben.

Es wurde zur Durchführung und Auswertung das Testmanual „Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler“ in der 2. korrigierten Auflage von 2009 vom Pearson-Verlag verwendet[181].

3.5 Transkranielle Sonographie mit Bildfusionstechnik

3.5.1 Physikalische Grundlagen des Ultraschalls

Ultraschallwellen sind Longitudinalwellen, die sich im Raum als mechanische Teilchenschwingung ausbreiten. Ihr Frequenzbereich liegt über der menschlichen Hörschwelle. In der medizinischen Diagnostik kommen Frequenzen im Bereich von 2–20 MHz zum Einsatz. Diese Wellen entstehen beim Anlegen einer elektrischen Wechselspannung an einen piezoelektrischen Kristall bzw. Keramiken durch deren periodische Verformung. Dieser Effekt ist umkehrbar und ermöglicht somit neben der Aussendung auch das Empfangen der Wellen und deren Umwandlung in ein elektrisches Signal. Der Schallkopf eines Ultraschallgerätes enthält dieses piezoelektrische Material. Am Übergang verschiedener Gewebsschichten bzw. Medien kommt es zur Reflexion der akustischen Wellen, bedingt durch einen Impedanzsprung in der Schallleitfähigkeit. Je nach Gewebeart werden die Ultraschallwellen unterschiedlich stark und schnell reflektiert. Hieraus ergibt sich die Echogenität eines Gewebes bzw. Organs. Je mehr Impedanzsprünge vorhanden sind, desto mehr wird der Schall reflektiert und erscheint im Ultraschallbild heller[182]. Aus der Kombination von Impedanzänderung, Absorption, Brechung und Latenzzeit, also der Dauer zwischen Emission und Empfang des reflektierten Schallsignals, kann die Darstellung unterschiedlicher Gewebe bzw. Medien und deren Tiefe berechnet werden[183].

3.5.2 Bisherige Anwendung der transkraniellen Sonographie und Annahme zur Eignung als Methode zur Detektion von Gadoliniumablagerungen

Die Sonographie ist aus der Diagnostik vieler Fachbereiche nicht mehr wegzudenken. Im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren sind die Anschaffungskosten relativ gering. Hieraus resultiert eine gute Verfügbarkeit, sowohl in Kliniken als auch im ambulanten Bereich, sowie eine kostengünstige Durchführung. Ein weiterer Vorteil dieser Methode liegt in der Mobilität der Geräte sowie der vielseitigen fächerübergreifenden Nutzungsmöglichkeiten. Die Sonographie ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, bei der keine ionisierende Strahlung zum Einsatz kommt. Sie unterscheidet sich damit maßgeblich von anderen bildgebenden Verfahren. Schädigende Einwirkungen auf den Organismus konnten bisher für den diagnostischen Ultraschall nicht festgestellt werden[184]. Mit der Sonographie ist es möglich, innerhalb kürzester Zeit wichtige Aussagen in Echtzeit treffen zu können. Daher ist sie auch aus dem Schockraum, z.B. bei der Suche nach freier Flüssigkeit im Rahmen des FAST („*focused assessment with sonography for trauma*"), nicht mehr wegzudenken. Neben der Anwendung in der Inneren Medizin oder Gynäkologie gilt sie aber auch in der Neurologie als unverzichtbar.

Die Methodik der transkraniellen Sonographie (TCS) ist bei Neugeborenen schon länger ein etabliertes Verfahren, da bei ihnen die Sonografie durch die offenen Fontanellen leicht möglich ist. Mit der Steigerung der Bildqualität ist die TCS seit den 1990er Jahren auch bei geschlossener Schädeldecke ein aussagekräftiges Werkzeug zur Beurteilung der Hirnstrukturen, auch wenn sie nur an Schädelregionen mit dünner Kalotte (transtemporal, z.T. transfrontal) möglich ist. Aufgrund des begrenzten knöchernen Schallfensters ist dennoch eine ausreichende Erfahrung des Untersuchers Voraussetzung zur Beurteilung. Dies vorausgesetzt, eignet sich die TCS als sensitives Diagnostiktool zur Diagnosestellung und Monitoring neurodegenerativer und psychiatrischer Erkrankungen, wie zum Beispiel bei der Depression oder zur Differenzierung zwischen atypischen Parkinsonsyndromen und idiopathischem Parkinson-Syndrom[185–187].

Bei letzterem zeigt sich meist eine erhöhte Echointensität im Bereich der Substantia nigra, hervorgerufen durch Eisenakkumulation, während z.B. bei durch chronische Manganintoxikation induziertem Parkinsonismus erhöhte Echointensitäten im Bereich des Nucleus lentiformis zu finden sind[186,188] .

Nur durch die Erfassung der Ätiologie kann eine adäquate Therapie eingeleitet werden. Auch bei der Kupferspeicher-Erkrankung M. Wilson nimmt die TCS einen besonderen Stellenwert ein. Durch sie kann bereits bei neurologisch (noch) asymptomatischen Patienten die Kupferakkumulation in den Basalgangalien detektiert werden[187].

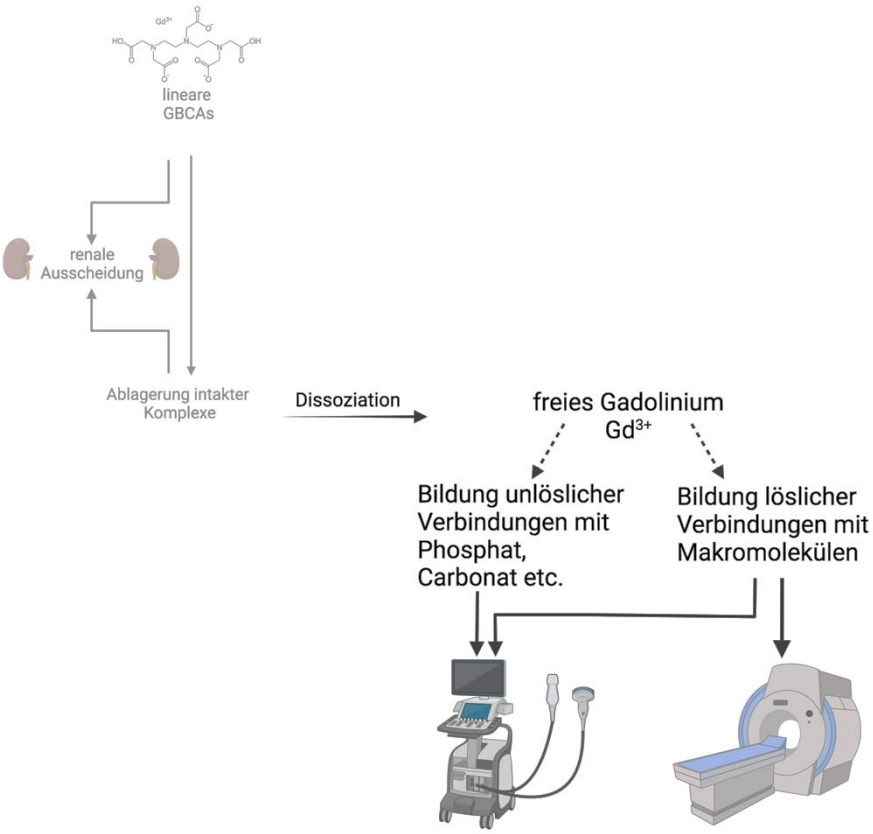
Dies ist möglich, da heutige hochklassige Ultraschallgeräte bezüglich Bildauflösung[189] und Sensitivität bei der Erfassung von Spurenmetallablagerungen, wie Eisen und Kupfer, im

Bereich tiefer Hirnstrukturen der Magnetresonanztomografie teilweise überlegen sind [187,188,190]. Zudem detektiert die TCS Kalzifikationen in tiefen Hirnstrukturen[191], was für kalziumhaltige Gadoliniumkomplexe relevant sein könnte.

In Bezug auf die GBCA-Akkumulation konnte gezeigt werden, dass der größte Teil der Ablagerungen im menschlichen Gewebe in unlöslicher Form vorliegt. Eine genaue Identifikation war bisher noch nicht möglich. Angenommen wird allerdings, dass das Gadolinium dort wahrscheinlich an Phosphat oder unlösliche Zellfragmente bzw. Membranen gebunden vorliegt. In diesem Fall kommt es bei ersterem zu keiner Signalintensitätserhöhung und bei letzteren nur bei freiem Zugang zu Wasser zur Signalintensitätserhöhung[20]. Die Methodik der MRT eignet sich damit nicht zur Erfassung aller abgelagerten Gadoliniumspezies. Es könnten so auch Akkumulationen unentdeckt bleiben und somit das Risiko der GBCAs unterschätzt werden. Da die TCS die Akkumulation anderer Metalle im Gehirn detektieren kann, wurde die Hypothese aufgestellt, dass die TCS auch Gadolinium-Depositionen zeigen kann – auch solche die aufgrund von chemischen Eigenschaften im MRT nicht sichtbar sind oder unterhalb der Nachweisgrenze liegen.

Es gilt in dieser Studie zu überprüfen, ob sich die TCS als Methode zur Detektion von Gadoliniumablagerungen in tiefen Hirnstrukturen eignet und womöglich sogar der MRT hinsichtlich der Sensitivität überlegen ist.

Abbildung 6: Potentielle Detektion der Ablagerungen unterschiedlicher Gadoliniumverbindungen durch TCS bzw. MRT– erstellt mit biorender.com



Hypothetische Annahme, dass durch die TCS sowohl unlösliche als auch lösliche Gadoliniumverbindungen bildlich erfasst werden können, wohingegen in der MRT lediglich Verbindungen mit Makromolekülen erfasst werden können

3.5.3 Die TCS-MRT-Fusionsbildgebung im Rahmen der Studie

Alle prospektiven TCS-MRT-Fusions-Bildgebungen wurden zwischen April 2017 und Juni 2018 von einem in dieser Methodik erfahrenen Untersucher (Prof. Uwe Walter) durchgeführt. Dieser war in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit der Probanden nicht vollständig geblindet, da die T1-Hyperintensität im verwendeten Fusions-MRT ggf. erkennbar war. Es wurde das Ultraschallgerät Esaote MyLab Twice (Esaote S.p.A., Genua, Italien) mit einem 2,5-MHz-Schallkopf (PA240), einem 639–039 CIVCO Reusable Tracking Bracket (CIVCO, USA) und einem Sensorhalter verwendet. Das System ist mit einer virtuellen Navigationssoftware (Esaote S.p.A., Genua, Italien – MedCom GmbH, Darmstadt) ausgestattet, welche eine Echtzeitfusion von TCS- und MRT-Bildern ermöglicht. Voraussetzung hierfür ist eine kontinuierliche elektromagnetische Positionsbestimmung des Schallkopfes, durch einen dort angebrachten elektromagnetischen Sensor. Der elektromagnetische Sender/Empfänger ist auf einer Halterung an der Untersuchungsliege befestigt. Die Untersuchung erfolgte in 0°

Rückenlage. Der Kopf des Patienten wurde in einer Halterung fixiert, um störende Bewegungseinflüsse zu vermeiden. Der 3D-DICOM-Datensatz des aktuellen nativen zerebralen MRT des Patienten wurde in das Gerät eingelesen. Zunächst erfolgte die Registrierung der Kopfposition im Bildfusionssystem anhand von Referenzpunkten im Gesichtsbereich und mittels einer Positionierungssonde. Eine Nachjustierung der Bildfusion erfolgte dann visuell-manuell durch den Untersucher unter Verwendung bestimmter anatomischer Landmarkenstrukturen, die im Ultraschall- und MRT-Bild gleichermaßen klar dargestellt sind (Circulus arteriosus Willisi, 3. Ventrikel, Seitenventrikel, Mittelhirn, Aquädukt).

Das rechte sowie linke temporale Knochenfenster dienten als Schallfenster. Die Systemeinstellungen wurden wie folgt gewählt (englischsprachige Parameterbezeichnungen des Ultraschall-Systems): „view“, 3; „size of aperture“, 89°; „dynamic range“, 6; „dynamic compression“, 2; „persist“, 7; „enhance“, 3; „density“, 2; „focuses“, 1; „SView“, off; „colorize“, 0; „gray map“, 5. Im standardisierten Ablauf wurde zunächst von rechts geschallt, um die gegenüberliegenden Hirnstrukturen (DN, LN) zu beurteilen. Dabei wurden die simultan in identischer Schnittführung dargestellten MRT-Bilder jederzeit mit angezeigt (in der Monitoranzeige TCS- und MRT-Bild semitransparent übereinander oder nebeneinander projiziert). Als erstes erfolgte die Einstellung des linken DN, dann des linken LN. Dann erfolgte die Darstellung des rechten DN und des rechten LN über das linke Schallfenster. Die DN wurden in semikoronarer Schnittführung erfasst, die LN in axialer Schnittführung. Soweit im MRT T1-Hyperintensitäten vorlagen, erfolgte die Darstellung der Zielstruktur in der TCS so, dass die simultane MRT-Ebene die T1-Hyperintensität zeigte. Die Aufnahmen wurden als Bild- (jpg.) oder Videodatei (avi.) gespeichert. Während der Untersuchung erfolgte lediglich die Notierung der semiquantitativen visuellen Graduierung einer normalen bzw. gesteigerten Echogenität der untersuchten Zielstruktur in Relation zum umgebenden Hirnparenchym. Die digitale Bildanalyse der Sonogramme erfolgte separat wie nachfolgend dargelegt.

Abbildung 7: Prinzip der Fusion von Sonogramm und MR-Tomogramm

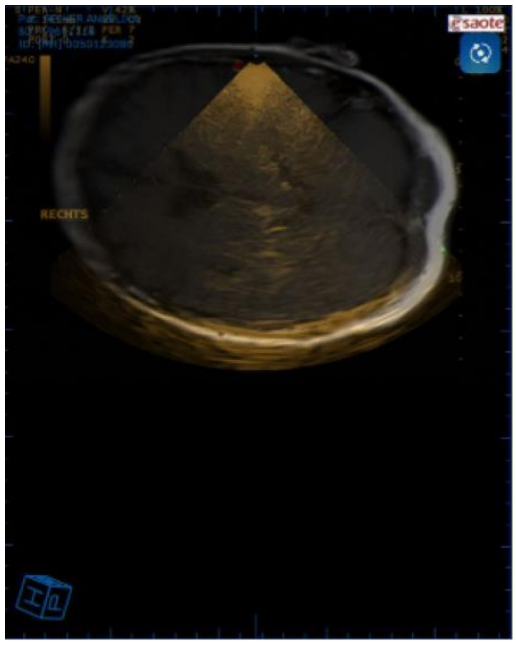
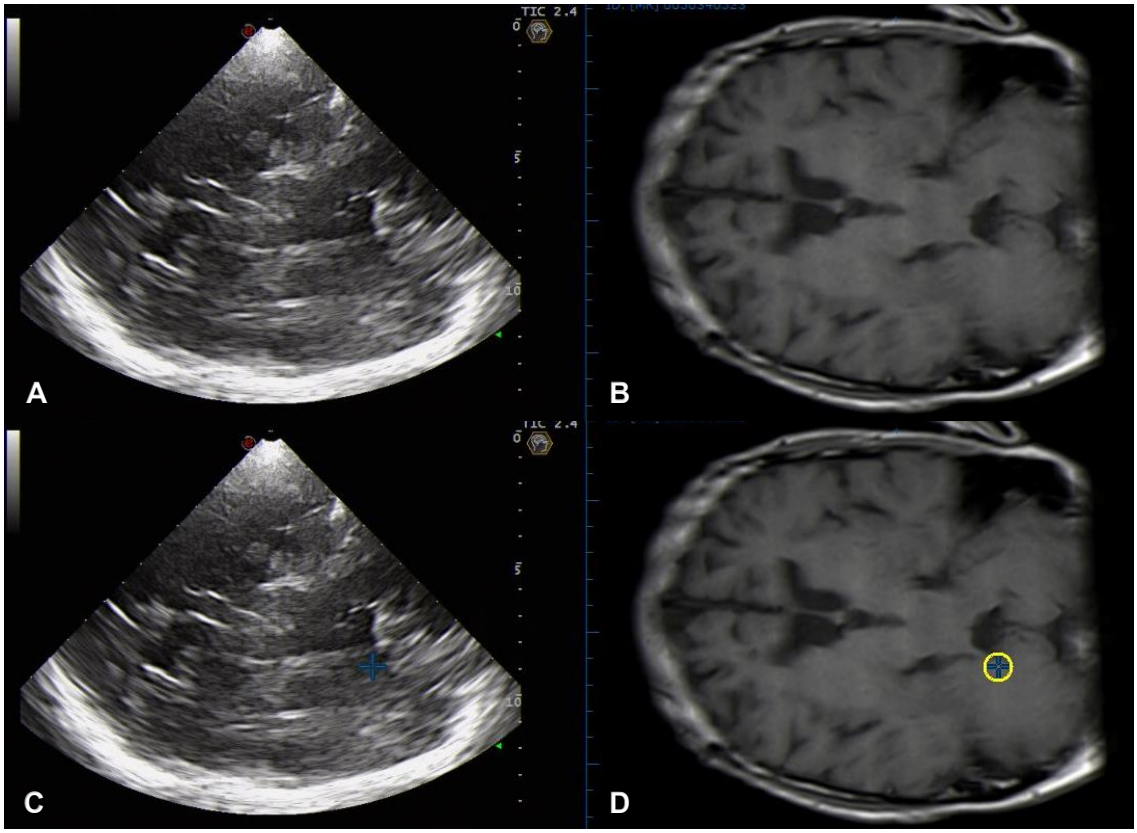
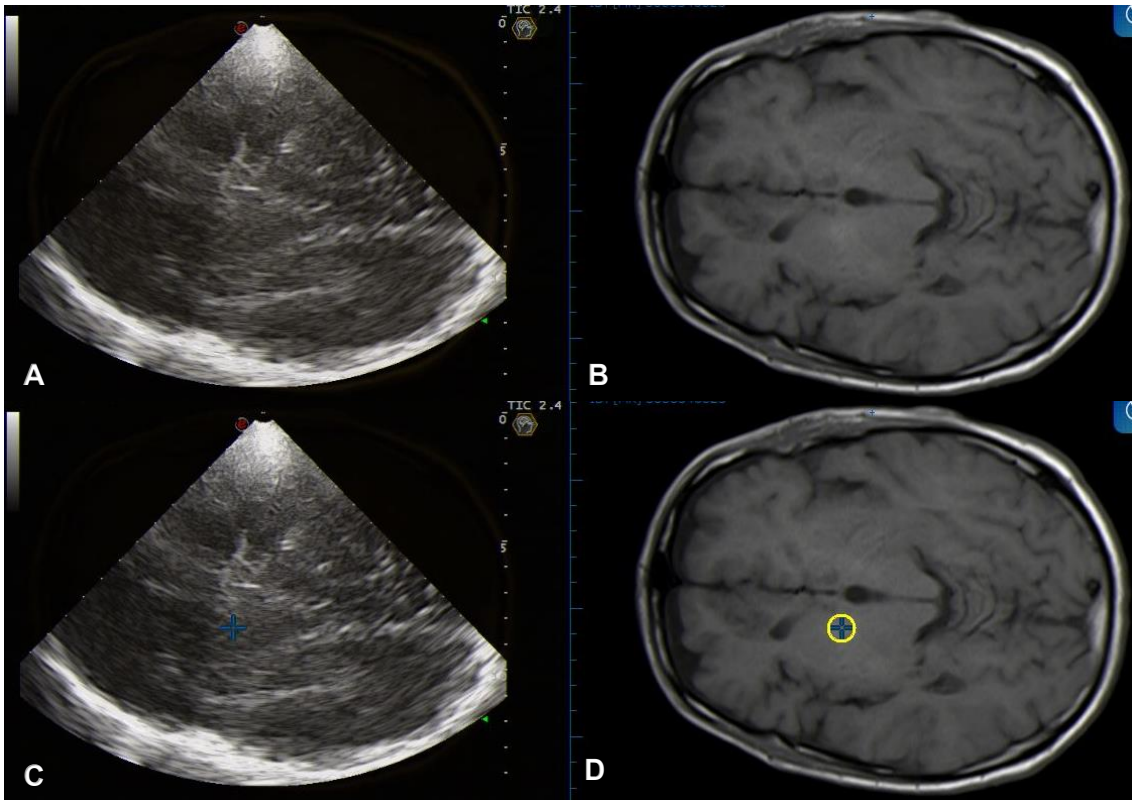


Abbildung 8: Bildfusion MR-Tomogramm und Sonogramm mit Fokus auf den DN



A: Bildfusion MRT und Sonografie mit hoher Transparenz des MR-Tomogramms, B: Nativ-MR-Tomogramm mit Signalintensitätssteigerung vorrangig im rechten DN, D: Markierung der Lokalisation mit automatischer Positionierung der Markierung im äquivalenten Sonogramm C

Abbildung 9: Bildfusion MR-Tomogramm und Sonogramm mit Fokus auf den LN



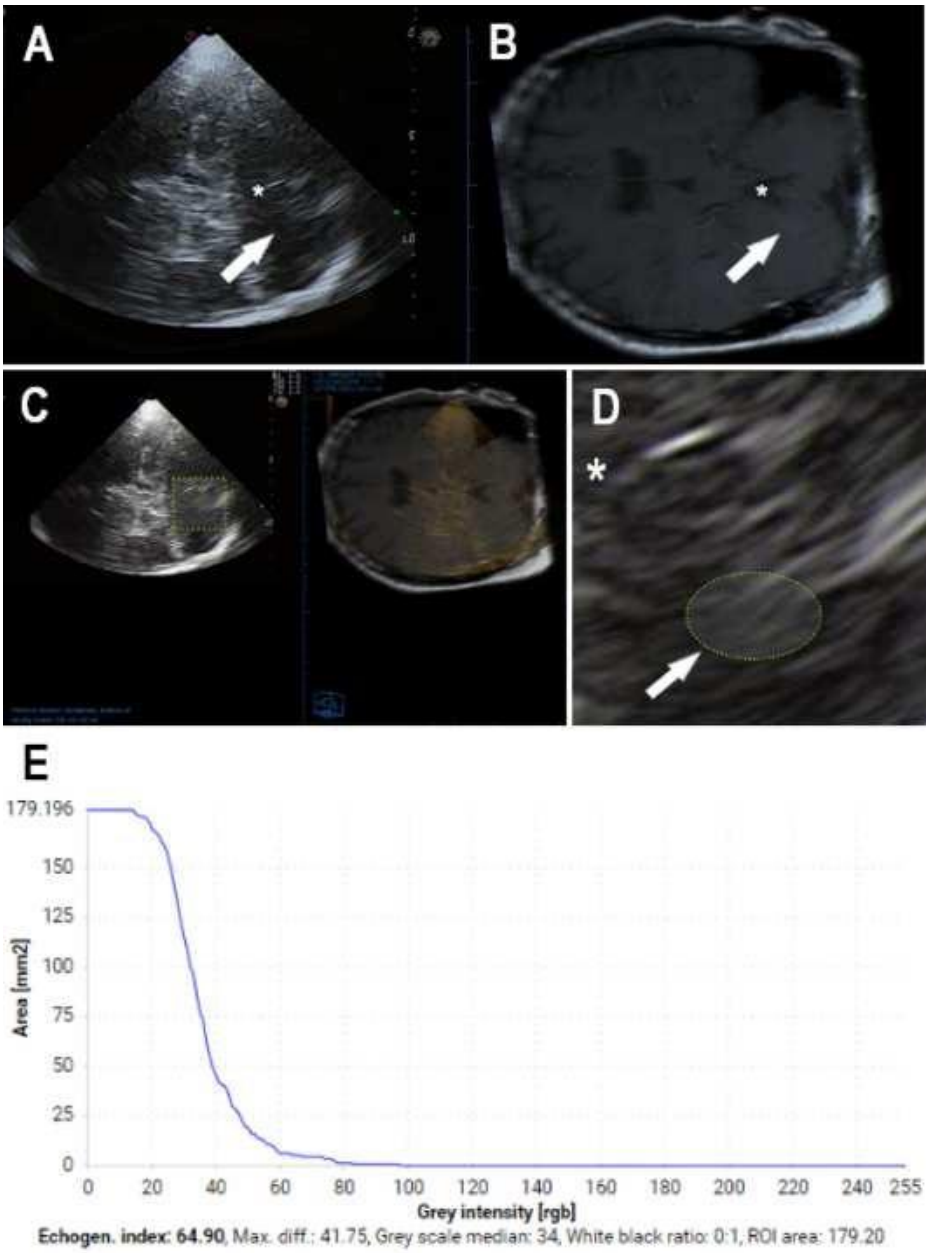
A: Bildfusion von Sonogramm und MR-Tomogramm mit etwas geringerer Transparenz im Vgl. zu Abb. 7, B: Nativ-MR-Tomogramm mit Signalintensitätssteigerung im rechten LN, D: Markierung der Lokalisation mit automatischer Positionierung der Markierung im äquivalenten Ultraschallbild C

3.6 Digitale Bildanalyse

Die digitale Bildanalyse der TCS-Aufnahmen wurde mit dem Matlab-basierten Programm „B-mode Assist System 1.1“ durchgeführt. Dies ist eine getestete und verifizierte Software zur digitalen Bildanalyse in der Neurosonographie[192]. Sie zeichnet sich dadurch aus, dass auch Strukturen, die visuell im Ultraschall nicht direkt zu beurteilen sind, aber durch Bildfusion auffindbar sind, analysiert werden können[193]. Zudem wird vor der Einzelstrukturanalyse die generelle Bildqualität geprüft, um eine Prozessierung von TCS-Aufnahmen mit unzureichender Qualität zu vermeiden. Diese Software ermöglicht u.a. die Analyse der Echointensität von DN und LN. Der Algorithmus besteht in einer binären Schwellenwertbildung in Grauwertbildern. Nach dem Import der qualitativ besten der vorliegenden Bilddateien zu einer definierten Zielstruktur erfolgt zunächst die Festlegung der „Region of Interest“ (ROI) (engl. „zu analysierende Region“). Dazu wurden das TCS-MRT-Fusionsbild und das reine TCS-Bild nebeneinander positioniert, die jeweilige anatomische Struktur im Fusionsbild aufgesucht und die ROI dementsprechend anhand von Orientierungspunkten im reinen Sonogramm markiert. Die Fläche der vordefinierten ROI entspricht der durchschnittlichen Fläche der zu beurteilenden anatomischen Struktur im semikoronaren Sonogramm (hier: 179

mm^2). Durch den Algorithmus werden die Pixel der ROI in ihrer Grauwertintensität analysiert. Die Graustufen haben Intensitätswerte im Bereich von I = 0-255. Überschreitet oder unterschreitet der Grauwert einen definierten Schwellenwert, wird das Pixel in einen reinen Schwarz- oder Weißwert umkodiert. Ergebnis ist damit ein binäres Bild. Eine Bestimmung der Schwarz-Weiß-Anteile führt zur Berechnung des Echointensitätsindex als Maß der mittleren Echointensität der Zielstruktur. Durch eine Gesamtbildanalyse warnt das Programm bei einer zu geringen Bildqualität und den dadurch resultierenden falschen Indices. Dies geschieht bei durchschnittlichen Intensitätswerten von I ≥25[193]. Damit sind die Bilder vergleichbar[192,194].

Abbildung 10: Durchführung der digitalen Bildanalyse des Nucleus dentatus (DN) nach MRT-TCS-Fusionsbildgebung bei einem MS-Patienten mit T1-Signalintensitätssteigerung mit der Software „B-Mode-Assist)



A: Sonogramm in semikoronarer Schnittführung des rechten DN (Pfeil), geschallt von kontralateral, hier bei einem Fall ohne sichtbare erhöhte Echogenität, (Markierung des 4. Ventrikels zur Orientierung)

B: Referenz-MR-Tomogramm zur Bildfusion für eine genauere Bestimmung der anatomischen Strukturen (Pfeil: DN; Sternchen: 4. Ventrikel) im entsprechenden Ultraschallbild (A,C,D)

C: Gegenüberstellung von Sonogramm (links) und Bildfusion von MR-Tomogramm und Sonogramm (rechts), linksseitig: Markierung der Nucleus-dentatus-Region mit umgebendem Kleinhirnparenchym zur Vergrößerung des Areals, rechtsseitig Nutzung der Bildfusion zur Markierung (Quadrat) des relevanten anatomischen Bereichs von Nucleus dentatus und umgebendem Kleinhirnparenchym

D: Vergrößerungsdarstellung (Zoom) des relevanten anatomischen Bereichs von DN und umgebendem Kleinhirnparenchym, anschließende genauere Bestimmung der Region of interest (ROI) zur digitalen Bildanalyse, Festlegung der ROI mittels elliptischer Markierung (179 mm^2) des DN

E: Ergebnis der digitalen Bildanalyse mit Ausgabe des Echointensitätsindexes

3.7 Berechnung der T1-Signalintensitätswerte im MR-Tomogramm

Die T1-gewichteten Bildeinstellungen wurden wie folgt gewählt (englischsprachige Parameterbezeichnungen): distance factor, 10%; field of view read/field of view phase, 230 mm/75%; slice thickness, 3 mm; repetition time, 480 ms; echo time, 17 ms; voxel size, 1,2 × 0,6 × 5 mm. Die Dosis des applizierten linearen GBCA erfolgte körpergewichtsadaptiert entsprechend der Fachinformation des jeweiligen Produktes. Die Bildauswertung erfolgte im PACS-Programm (IMPAX 6; Agfa Health Care). Die Festlegung der ROI erfolgte durch manuelle Umkreisung der entsprechenden anatomischen Strukturen.
Die Berechnung der Signalintensitätswerte der nativen T1-gewichteten MRT-Sequenz von DN und Globus pallidus internus (GPi) erfolgte durch Herrn H. Maschke aus der Abteilung für Radiologie der UMR, gemäß der Empfehlungen des „European Gadolinium Retention Evaluation Consortium“ und der „European Society of Neuroradiology“[195]. Hierzu wurde ein Verhältnis aus der Signalintensität des DN (bilateraler Durchschnitt) in Relation zur Signalintensität des Pons ermittelt. Analog erfolgten die Berechnungen für den GPi im Verhältnis zur Signalintensität des Thalamus. Diese Verhältnis-Werte wurden für das erste und für das letzte vorliegende MR-Tomogramm berechnet. Hieraus konnte die Änderung der jeweiligen Signalintensitätswerte im Zeitverlauf bestimmt werden.

3.8 Datenverwaltung und Auswertung

Die Verwaltung der Teilnehmerliste erfolgte zunächst in Excel Office 365 für Mac. Nach Abschluss aller Untersuchungen sowie der Dokumentation in Excel erfolgte der Datenexport in das Statistikprogramm SPSS 27.0 (SPSS Inc./IBM, Chicago, USA). Bei nominal skalierten Variablen erfolgte die Umkodierung in Zahlen (0=nein; 1=ja, weiblich=1, männlich=2 etc.). Ordinalskalierte Variablen waren EDSS und ICARS. Metrische Variablen waren in unserer Studie Alter, Latenz zwischen ersten und letztem MRT, Anzahl der KM-MRT und individuelle GBCA-Gesamtdosen, Scores im PASAT-3, Allgemeinwissenstest und Zahlen-Symbol-Test sowie Echointensitätsindices. Nach Abschluss und Prüfung aller Daten wurde eine zweite Datenbank zur Auswertung als Fall-Kontroll-Zuordnung angelegt, da hier eine andere Struktur zur Analyse notwendig ist. Das Protokoll und die Berechnungen erfolgten aber in der gleichen Ausgabe.

3.8.1 Statistische Auswertung

Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung der Studienpopulation dient die deskriptive Statistik. Zur Charakterisierung der nominalskalierten Variablen dienten die absoluten und relativen Häufigkeitsverteilungen sowie der Modalwert; bei ordinalskalierten Variablen zusätzlich Median, Minimum und Maximum; bei metrischen Variablen Mittelwert und Standardabweichung. Zudem wurden grafische Verteilungsanalysen durchgeführt.

Obwohl EDSS- und ICARS-Score streng genommen ordinalskalierte Variablen sind, wurden dennoch die Mittelwerte mit entsprechender Standardabweichung und Angabe des 95%-Konfidenzintervalls errechnet. Wenn auch mathematisch nicht korrekt, ist es jedoch legitim diese Likert-Skalen als intervallskaliert zu behandeln[196–198]. Aufgrund der vielen Kategorien innerhalb der Scores ist dies eine auch in anderen Studien akzeptierte Praxis[199,200,201]. Im Bewusstsein dessen wurde in der Auswertung insbesondere hier auf die Prüfung logischer Zusammenhänge geachtet (z.B. Ein Proband mit einem ICARS Score von 5 ist im Vergleich zu einem Probanden mit einem Score von 10 nicht „halb so stark“ beeinträchtigt).

Für die entsprechenden Signifikanzprüfungen wurden jedoch nur statistische Tests für ordinalskalierte Variablen ausgewählt, um die Signifikanzaussage nicht zu verfälschen.

Vergleichende Statistik

Zur Überprüfung von Unterschieden im Vergleich der zwei untersuchten Gruppen, T1h+ beziehungsweise T1h-, kommen in der Statistik je nach Skalierungsniveau, Stichprobenzusammenhang und Erfüllung von Voraussetzungen verschiedene statistische Tests zum Einsatz.

Dazu erfolgte eine grafische Normalverteilungsanalyse sowie eine rechnerische Normalverteilungsanalyse mittels Shapiro-Wilk-Test, der sich besonders für kleine Stichprobenumfänge eignet. Die Varianzhomogenität wurde mittels des Levene-Tests ermittelt. Hieraus ergab sich die Anwendung folgender Tests: Zum Vergleich der nominalskalierten Variablen diente der Mc-Nemar-Test. Bei verbundenen Stichproben mit ordinalskalierten Variablen wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test verwendet. Dieser kam auch bei metrisch verbundenen Variablen zum Einsatz, bei denen die Voraussetzungen der Normalverteilung bzw. Varianzhomogenität nicht erfüllt waren. Sind diese erfüllt gewesen, fand der t-Test für abhängige Stichproben Anwendung.

Korrelations- und Regressionsanalysen

Im Rahmen der Korrelationsanalysen wurde aufgrund des geringen Stichprobenumfangs mit N<30 ausschließlich der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient (r_s) verwendet, da die statistischen Voraussetzungen zur Verwendung des Korrelationskoeffizenten nach Pearson nicht gegeben waren.

Die Einteilung der Effektstärke erfolgte nach Cohen (1992)[202(p157)]:

r = 0,10 entspricht einem kleinen Effekt

r = 0,30 entspricht einem mittleren Effekt

r = 0,50 entspricht einem großen Effekt

Signifikanzniveau und Konfidenzintervalle

Das Signifikanzniveau wurde für p < 0,05 mit einem Konfidenzintervall von 95% definiert.

Trotz der Formulierung von gerichteten Hypothesen wurde allseits die zweiseitige Signifikanz gemäß der ICH E9 Konsensusrichtlinien der *„good clinical practice“* berechnet[203].

G*Power-Analyse

Zur Sensitivitätsermittlung der verwendeten statistischen Tests (Power-Analyse) und zur Berechnung von Mindeststichprobenzahl für folgende Studien erfolgte eine Analyse mittels dem Programm G*Power Version 3.1.9.6 der Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf.

Die Einteilung der Effektstärken bei den Gruppenvergleichen erfolgte nach Cohen (1992) [202(p157)]:

d = 0,2 entspricht einem kleinen Effekt

d = 0,5 entspricht einem mittleren Effekt

d = 0,8 entspricht einem großen Effekt

Für die Korrelationsanalysen gilt die Einteilung s. oben (Korrelations- und Regressionsanalysen).

4. Ergebnisse

4.1 Kohorten-Analyse mit *matched-pairs* (verbundene Stichprobe)

Mittels erwähntem Fall-Kontroll-Abgleich erfolgte die Zuordnung eines T1h+ Probanden zum bestmöglich übereinstimmenden T1h- Patienten. Es wurden somit 14 Paare gebildet.

4.1.1 Demografie

Alter:

Insgesamt betrug das Durchschnittsalter 48,0 ± 10,6 (Mittelwert ± Standardabweichung; Spanne: 27–67) Jahre. Es lag eine Normalverteilung nach Shapiro-Wilk vor (p = 0,361).
In der Gruppe T1h+ betrug das Durchschnittsalter 46,5 ± 11,3 (27–67) Jahre, in der Gruppe T1h- 49,4 ± 10,1 (32–64) Jahre. Die Altersdifferenzen zwischen den [T1h+]- und [T1h-]-Paaren unterlagen der Normalverteilung (p = 0,099) nach Shapiro-Wilk. Unter dieser Voraussetzung konnte der t-Test für verbundene Stichproben angewendet werden (Tabelle 3). Die T1h+ waren durchschnittlich 2,9 ± 6,2 Jahre jünger, jedoch nicht signifikant
(p = 0,101).

Geschlecht:

Insgesamt betrug der Frauenanteil 85,7% (n = 24) und der Männeranteil 14,3% (n = 4). Bei übereinstimmender Geschlechterverteilung der Gruppen T1h+ und T1h- resultieren 12 weibliche und 2 männliche Fall-Kontroll-Paare. Die Geschlechterverteilung zuungunsten der Männer ist dabei wesentlich durch die bekannte höhere MS-Prävalenz bei Frauen bedingt.

EDSS:

Wie in vielen publizierten Studien zur MS üblich, wurde im Rahmen der deskriptiven Statistik die EDSS-Verteilung als metrische Variable (Mittelwert ± Standardabweichung) angegeben, jedoch für die Gruppenvergleiche die Tests für ordinalskalierte Variablen genutzt. Der mittlere EDSS der Gesamtpopulation betrug 3,4 ± 1,3 (Spanne: 1,0–7,0; Median: 3,8).
Die Differenzen zwischen dem EDSS-Score der Gruppen T1h+ und T1h- unterlagen keiner Normalverteilung nach Shapiro-Wilk (p = 0,005). Aufgrund der Ordinalskalierung wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Der mittlere Rang betrug bei beiden Gruppen T1h+ und T1h- 3,5.
Der Rangsummenvergleich ergab einen tendenziell etwas niedrigeren EDSS in Gruppe T1h+, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Tabelle 3).

Anzahl der KM-Gaben:

Die Patienten der Gruppe T1h+ erhielten im Durchschnitt 15,1 ± 6,0 (Spanne: 5–28; Median: 15,1) KM-Gaben mit linearen GBCAs. In Gruppe T1h- wurden durchschnittlich 5,3 ± 4,7 (1–15; 3,5) KM-Untersuchungen durchgeführt. Die Differenzen der KM-Gaben waren normalverteilt nach Shapiro-Wilk (p = 0,533). Daher wurde zur Signifikanzprüfung der t-Test für verbundene Stichproben gewählt. Die Patienten in Gruppe T1h+ erhielten durchschnittlich 9,9 ± 8,3 (95%iges Konfidenzintervall: 5,1–14,6) mehr KM-Untersuchungen als in Gruppe T1h-. Damit bestand ein signifikanter Unterschied in der Exposition der KM-Gaben (Tabelle 3).

Tabelle 3: Demografische Merkmale im Gruppenvergleich

	T1h+ (n=14)	**T1h- (n=14)**	**Differenzen verbundene Stichprobe (T1h+ gegenüber T1h-)**	**p**	**Schlussfolgerung auf Signifikanzniveau p<0,05**
Alter in Jahren (Mittelwert ± SD)	46,5 ± 11,3	49,4 ± 10,1	-2,9 ± 6,2	0,101 [1]	kein signifikanter Altersunterschied
Geschlecht w/m (relat. Häufigkeit)	85,7%/ 14,3%	85,7%/ 14,3%	0	1,000 [2]	kein Geschlechter-Unterschied
EDSS (Mittelwert ± Standardabw.)	3,3 ± 1,3	3,4 ± 1,3	positive Ränge (EDSS Th1+> Th1-): Rangsumme=7 negative Ränge EDSS Th1+ < Th1-): Rangsumme=14	0,414 [3]	kein signifikanter EDSS-Unterschied
EDSS (Median)	3,0	3,5	s.o.	s.o.	s.o.
EDSS-Aktualität in Monaten [a] (Mittelwert ± St.)	4,4 ± 5,6	5,4 ± 8,2	-0,9 ± 7,5	0,649 [1]	kein signifikanter Unterschied der EDSS-Aktualität
Anzahl der KM-Gaben (Mittelwert ± St.)	15,1 ± 6,0	5,3 ± 4,7	9,9 ± 8,3	0,001 [1]	deutlich mehr KM-Gaben in Gruppe Th1+, Signifikanzniveau <0,01

[a] Δ Untersuchungsdatum-Erhebungsdatum EDSS

[b] Δ Untersuchungsdatum (Jahr)- Datum (Jahr) Erstdiagnose

[1] t-Test für verbundene Stichproben

[2] Mc-Nemar-Test

[3] Wilcoxon-Test

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Gruppen T1h+ bzw. T1h- in den Variablen Alter, Geschlecht und EDSS nicht signifikant unterschieden. Gruppe Th1+ war tendenziell sogar etwas jünger und neurologisch weniger beeinträchtigt, gemessen am EDSS. Dies impliziert eine Homogenität der möglichen Einflussvariablen Alter, Geschlecht, EDSS.

4.1.2 Klinische Tests

ICARS

Static Score

Der maximal mögliche Score lag bei 34 Punkten. Gruppe T1h+ erreichte in diesem Unterscore durchschnittlich 6,6 ± 8,2 (95%iges Konfidenzintervall: 1,8–11,3; Spanne: 1–31) Punkte. Gruppe T1h- erreichte 6,3 ± 6,9 (2,3–10,3; 0–26;) Punkte. Median (Tabelle 4) und Durchschnitt wichen aufgrund einer schiefen Verteilung voneinander ab, da in Gruppe T1h+ einige Fälle besonders hohe Scores aufwiesen. Die Patienten der Gruppe T1h+ erreichten meist niedrigere Werte im Static Score als die Patienten der Gruppe T1h-, was durch den niedrigeren Medianwert reflektiert wird.

Aufgrund der schiefen Verteilung der Daten soll hier (sowie im Folgenden) die Rangsumme als Maß für die Betrachtung der Unterschiedstendenzen dienen und nicht der mittlere Rang. Dabei wurde neben der Anzahl der Punktunterschiede (Häufigkeit mehr bzw. weniger Punkte) auch der Betrag der Differenz der Punkte zwischen Gruppen T1h+ zu T1h- betrachtet. Die Rangsumme der positiven Differenzen (schlechterer Score für T1h+) lag bei 55,0, wohingegen die der negativen Ränge (besserer Score für T1h+) bei 36,0 lag. Die Gruppe T1h+ hatte somit häufiger schlechtere Scores (8x) und dies zudem mit einer größeren Punktedifferenz (gegenüber der Punktedifferenz bei besserem Abschneiden). Waren Fälle in T1h+ im Vergleich zu T1h- besser (5x), so nur mit geringerer Punktedifferenz. Der Unterschied war nicht signifikant (Tabelle 4).

Kinetic Score

Maximal 52 mögliche Punkte konnten hier erreicht werden. Gruppe T1h+ erzielte in diesem Unterscore durchschnittlich 3,9 ± 3,6 (95%iges Konfidenzintervall: 1,9–6,0; Spanne: 0–12) Punkte, und Gruppe T1h- 5,0 ± 5,6 (1,8–8,2; 0–19) Punkte. Auch hier lag wieder eine schiefe Verteilung vor. Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse des Gruppenvergleichs.

Dysarthria Score

Hier konnten maximal 8 Punkte erreicht werden. Gruppe T1h+ wies in diesem Score durchschnittlich 0,2 ± 0,4 (95%iges Konfidenzintervall: 0–0,5; Spanne: 0–1) Punkte auf und Gruppe T1h- 0,1 ± 0,3 (0–0,2; 0–1) Punkte. Die Fälle in Gruppe T1h+ waren hier 2-mal

gegenüber Gruppe T1h- schlechter, wiesen also höhere Score-Ergebnisse auf (Rangsumme = 3). Sie erzielten in keinem Fall bessere Scores. Bei den restlichen 12 Gegenüberstellungen bestanden keine Unterschiede. Damit erzielten die Patienten in Gruppe T1h+ in diesem Unterscore im Vergleich zu T1h- tendenziell schlechtere Scores. Der Unterschied war nicht signifikant (Tabelle 4).

Oculomotor Movement Score

Hier konnten maximal 6 Punkte erreicht werden. Gruppe T1h+ erreichte durchschnittlich 1,9 ± 1,5 (95%iges Konfidenzintervall: 1,0–2,8; Spanne: 0–4) Punkte und Gruppe T1h- 1,6 ± 1,5 (0,8–2,5; 0–4) Punkte. Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 4).

Gesamtscore des ICARS

Die höchstmögliche Punktzahl lag bei 100. Gruppe T1h+ wies im Durchschnitt 12,6 ± 11,3 (95%iges Konfidenzintervall: 6,1–19,2; Spanne: 1–44;) Punkte auf und Gruppe T1h- 13,0 ± 12,1 (6,0–20,0; 0–48) Punkte. Es ergaben sich keine Gruppenunterschiede (Tabelle 4).

Auch bei der Betrachtung des Vorzeichen-Tests mit Berechnung der exakten zweiseitigen Signifikanz konnte weder in einem Unterscore noch im Gesamtscore des ICARS ein Unterschied beobachtet werden (Static Score: p = 0,581; Kinetic Score: p = 1,000; Dysarthria Score: p = 0,500; Oculomotor Movement Score: p = 0,581; Gesamtscore: p = 1,000).

Tabelle 4: Unterscores und Gesamtscore des ICARS im Gruppenvergleich

	Median T1h+	Median T1h -	Rangsummen positiver Ränge (höherer Score, schlechteres Ergebnis) T1h+ vs. T1h-	Rangsummen negativer Ränge (niedrigerer Score, besseres Ergebnis) T1h+ vs. T1h-	p	Schlussfolgerung für T1h+ (Signifikanzniveau p<0,05)
Static Score	3,5	5,0	55,0	36,0	0,531 [1]	kein Unterschied
Kinetic Score	4,0	3,0	31,5	59,5	0,346 [1]	kein Unterschied
Dysarthria Score	0,0	0,0	3,0	0,0	0,500 [1]	kein Unterschied
Oculomotor Movement Score	2,0	1,5	55,5	35,5	0,492 [1]	kein Unterschied
Gesamtscore	10,5	9,5	41,0	50,0	0,771 [1]	kein Unterschied

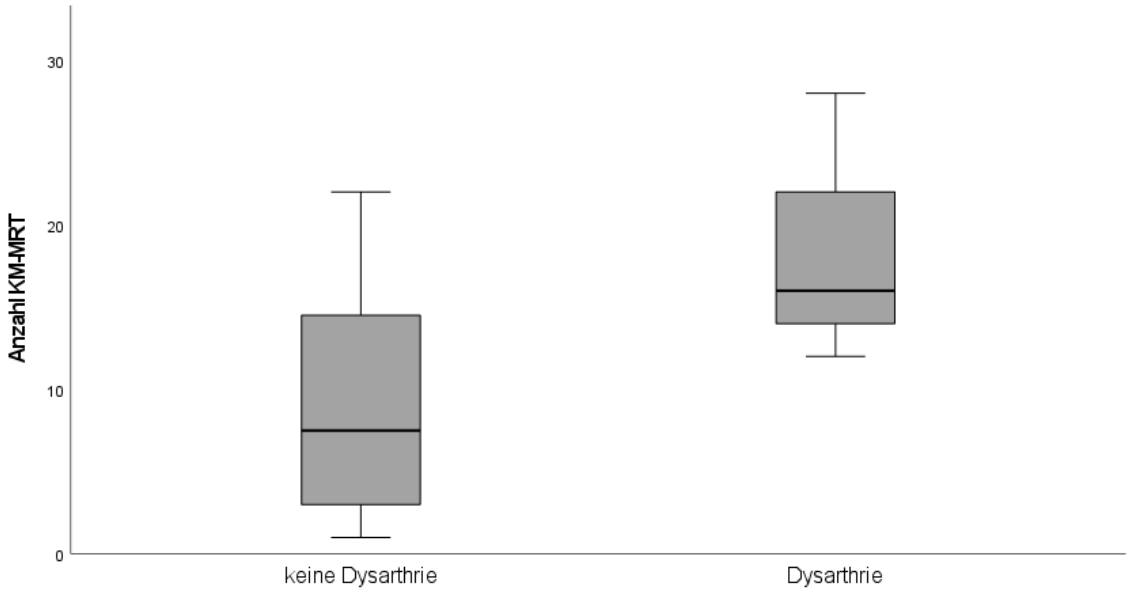
[1] Wilcoxon-Test, exakte Signifikanz (zweiseitig)

Zusammenfassend fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen T1h+ und T1h-.

Gruppenvergleich Probanden mit Dysarthrie vs. ohne Dysarthrie

Es erfolgte eine vergleichende Untersuchung zwischen Probanden mit Dysarthrie und Patienten mit unauffälliger Sprache hinsichtlich der bisher erhaltenden KM-Untersuchungen. 24 Probanden zeigten eine regelrechte Sprachfluidität, währenddessen 4 Probanden eine Dysarthrie aufwiesen. 3 der 4 dysarthrischen Probanden wiesen eine visuell erkannte T1-Signalintensitätssteigerung des DN im nativen MRT auf. Die Patienten ohne Dysarthrie erhielten im Mittel 8,9 ± 6,6 KM-MRTs (95%iges Konfidenzintervall: 6,1–11,7), die Patienten mit Dysarthrie 18,0 ± 6,9 KM-MRTs (95%iges Konfidenzintervall: 7,0–29,0). Der Unterschied war signifikant (Mann-Whitney-U-Test, p = 0,029, exakt (2*(1-seitig); Abb. 11).

Abbildung 11: Vergleich der Anzahl von KM-Gaben mit linearen GBCAs bei Patienten mit und ohne Dysarthrie.



PASAT-3

Gruppe T1h+ erzielte durchschnittlich 35,8 ± 13,2 (95%iges Konfidenzintervall: 28,2–43,4; Spanne: 8–59) Punkte. Gruppe T1h- erzielte 38,2 ± 11,6 (95%iges Konfidenzintervall: 31,5–45,2; Spanne: 25–59;) Punkte. Die Differenzen der Ergebnisse des PASAT-3 (Gruppe T1h+ vs.T1h-) unterlagen einer Normalverteilung nach Shapiro-Wilk (p = 0,553); dies erlaubte die Verwendung des t-Tests für verbundene Stichproben. Es ergab sich kein Gruppenunterschied (Tabelle 5).

Allgemeinwissenstest

Die maximale Punktzahl lag bei 28 Punkten. Im Durchschnitt erzielte Gruppe T1h+ 17,9 ± 5,2 (95%iges Konfidenzintervall: 14,9–20,8; Spanne: 10–26) Punkte und Gruppe T1h- 15,8 ± 5,2 (12,8–18,8; 5–24) Punkte. Auch hier ergab der Shapiro-Wilk-Test eine Normalverteilung (p = 0,509). Es fand sich kein Gruppenunterschied (Tabelle 5).

Zahlen-Symbol-Test

Durchschnittlich erzielte Gruppe T1h+ 61,6 ± 17,1 (95%iges Konfidenzintervall: 51,7–71,5; Spanne: 30–95;) Punkte und Gruppe T1h- 52,1 ± 13,5 (44,3–59,9; 22–68) Punkte. Der Shapiro-Wilk-Test ergab wieder eine Normalverteilung (p = 0,510). Auch hier ergab sich kein Gruppenunterscheid (Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse (in Punkten) des PASAT-3, Allgemeinwissenstests und Zahlensymboltests im Gruppenvergleich

	T1h+ (n=14)	**T1h- (n=14)**	**Differenzen verbundene Stichprobe (T1h+ vs. T1h-)**	**p**	**Schlussfolgerung für T1h+ auf Signifikanzniveau p<0,05**
PASAT-3 (Mittelwert ± Standard-Abw.)	35,8 ± 13,2	38,2 ± 11,6	-2,4 ± 14,6	0,553 [1]	kein Unterschied
Allgemein-wissenstest	17,9 ± 5,2	15,8 ± 5,2	2,1 ± 5,6	0,190 [1]	kein Unterschied
Zahlen-symboltest	61,6 ± 17,1	52,1 ± 13,5	9,50 ± 20,4	0,106 [1]	kein Unterschied

[1] t-Test für verbundene Stichproben, zweiseitige Signifikanz

Zusammenfassend ergaben sich für den PASAT-3, den Allgemeinwissenstest und den Zahlensymboltest keine Gruppenunterschiede.

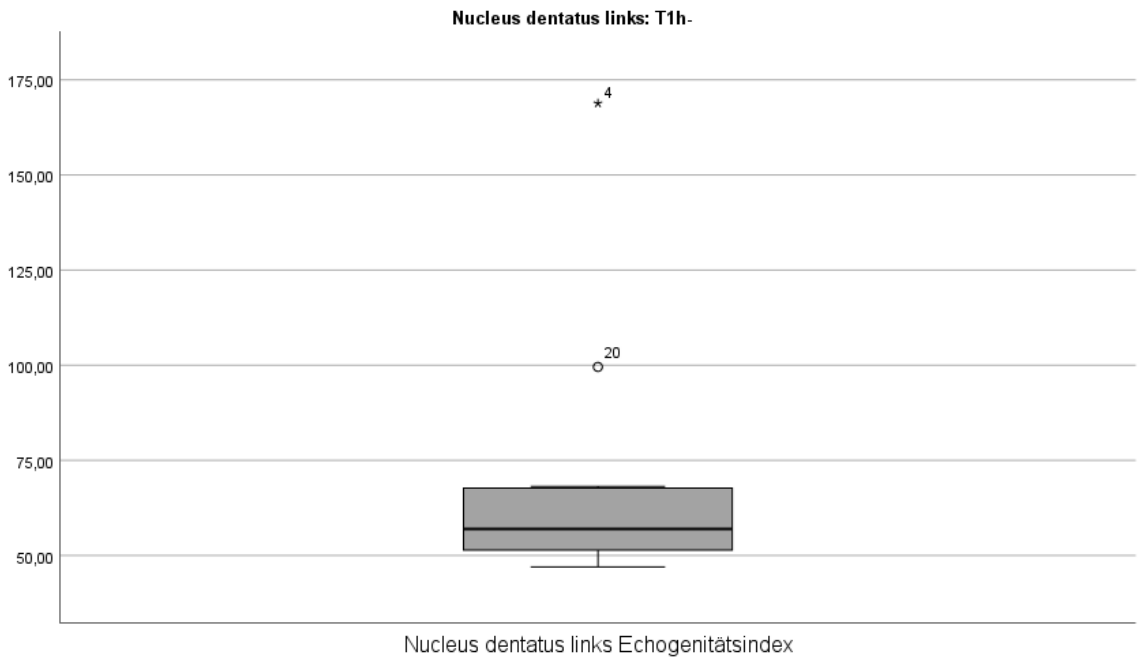
Visuelle semiquantitative Ultraschall-Signalintensitätsbeurteilung

Nach exakter Fusion von MR-Tomogramm und Sonogramm konnte in keinem Fall mit T1-Signalintentensitäts-Steigerung des DN auch eine erhöhte Echointensität an dieser Lokalisation festgestellt werden.

Ultraschall-Echointensitätsindices mittels digitaler Bildanalyse

Die Boxplot-Analyse der Echointensitätsindices für die Gruppen T1h+ und T1h- identifizierte zwei Ausreißer-Werte (Gruppe T1h-; jeweils DN links; Abb. 12). Diese wurden in den weiteren Analysen ausgeschlossen.

Abbildung 12: Verteilung der Echointensitätswerte des linken Nucleus dentatus mit Identifizierung von 2 Ausreißern



Die Echointensitätswerte der Gruppen waren für den „DN rechts“, „DN links“, „LN rechts“ und „LN links“ normalverteilt. Zur Signifikanzprüfung wurde daher der t-Test verwendet.

Tabelle 6: Echointensitätswerte von DN und LN im Gruppenvergleich

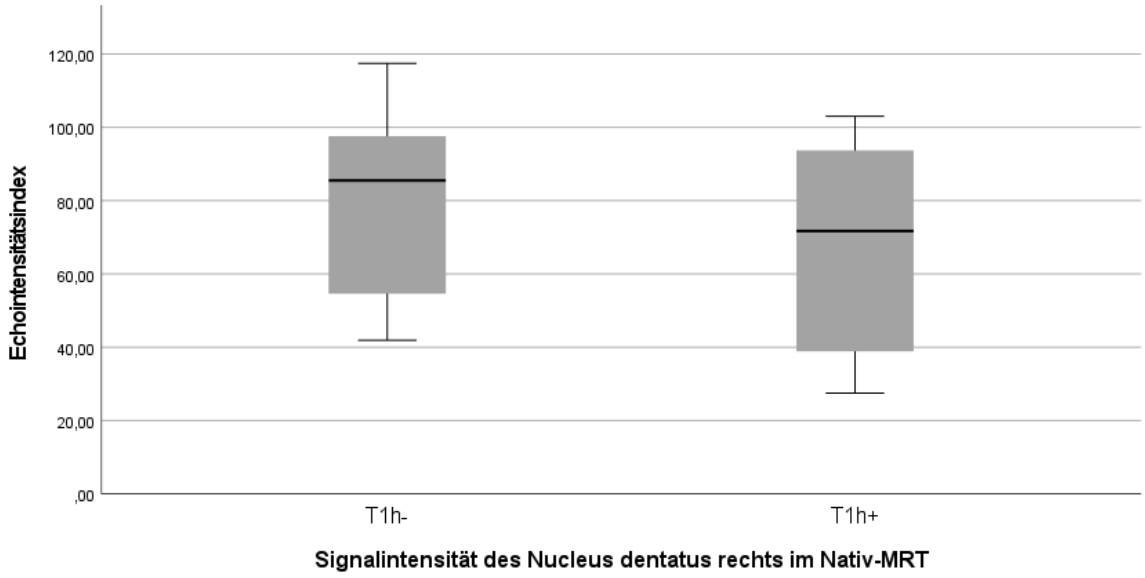
	DN rechts		**DN links**		**LN rechts**		**LN links**	
	T1h- n = 11	T1h+ n = 10	T1h- n = 9	T1h+ n = 10	T1h- n = 17	T1h+ n = 4	T1h- n = 18	T1h+ n = 3
Median	85,5	71,8	53,9	50,9	68,1	90,1	82,5	73,0
Mittel-wert	79,5	66,3	56,8	59,9	73,5	85,2	77,1	66,4
Standar d-abw.	26,1	28,0	8,2	22,2	22,9	23,3	22,1	12,3
p	0,276 [1]		0,688 [2]		0,373 [1]		0,430 [1]	

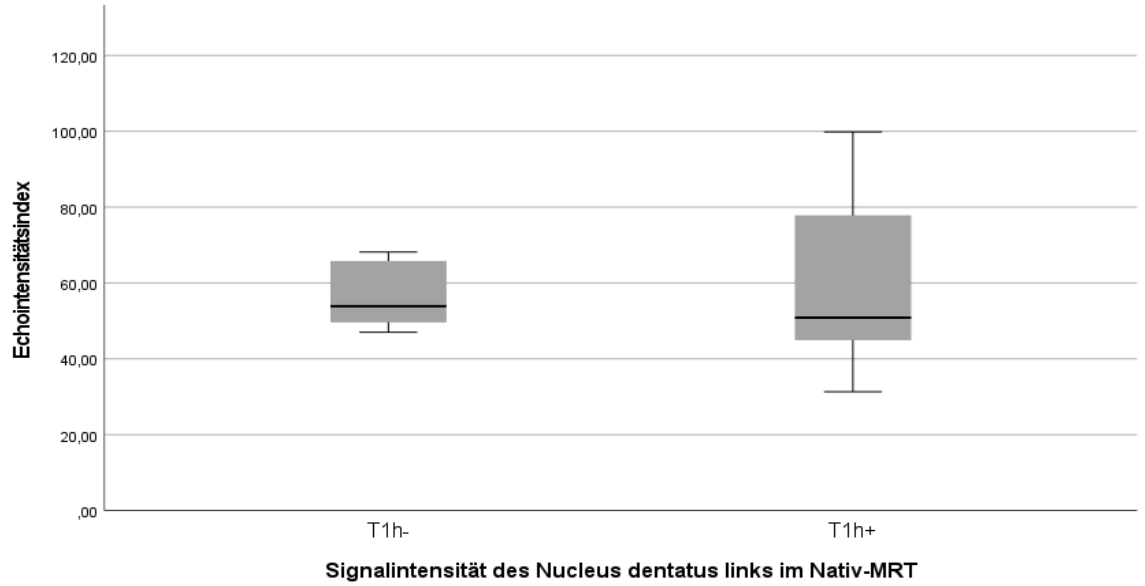
[1] t-Test bei unabhängigen Stichproben, zweiseitige Signifikanz

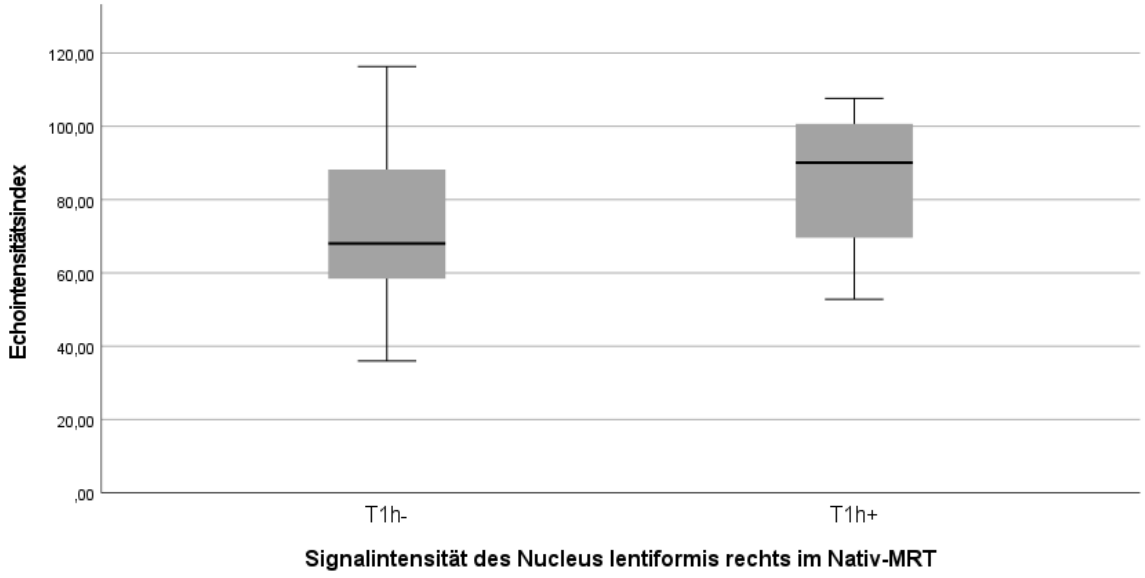
[2] t-Test bei unabhängigen Stichproben ungleicher Varianzen, zweiseitige Signifikanz

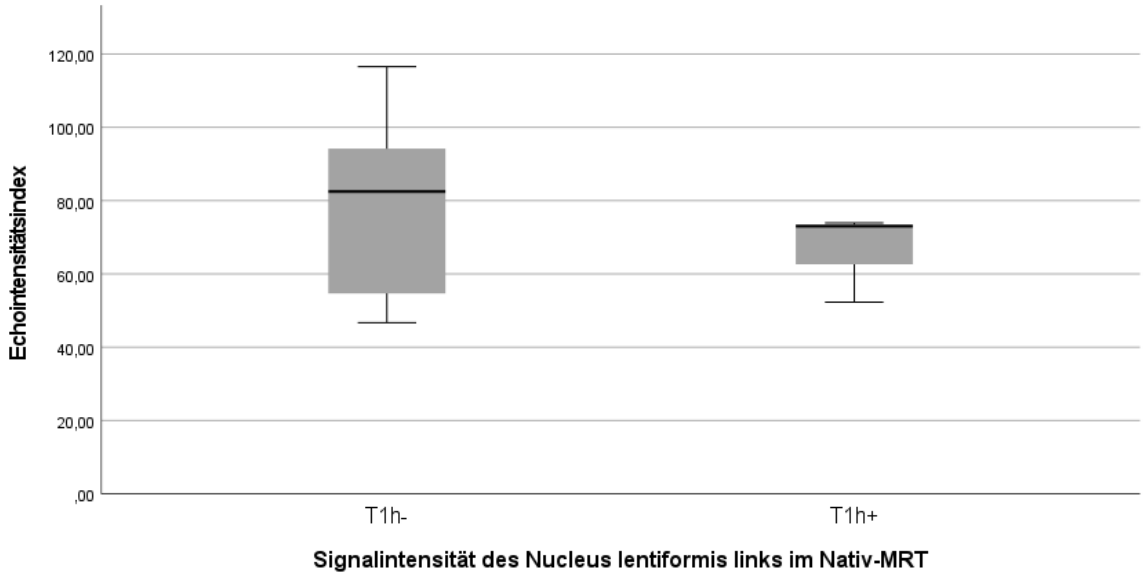
Aus den Vergleichen der Mittelwerte wird ersichtlich, dass entgegen der Eingangshypothese keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Echointensitätsindices zwischen den Gruppen bestehen (Abb. 13). Es zeigen sich auch keine Tendenzen dahingehend.

Abbildung 13: Vergleich der Echointensitätswerte von Nucleus dentatus und lentiformis zwischen den Gruppen T1h+ und T1h-









4.2 Prüfung auf Zusammenhänge

4.2.1 Einflussvariablen

T1-Signalhyperintensität und Anzahl der KM-MRT

Zur Prüfung der Korrelation zwischen einer nominalskalierten und einer metrischen Variable wurde der Eta-Koeffizient berechnet. Dieser betrug für die T1-Signalhyperintensität als abhängige Variable $\eta = 0{,}802$. Es bestand damit eine starke Korrelation zwischen der Anzahl

der KM-MRT und der visuell beurteilten Signalhyperintensität in T1. Die Korrelation war signifikant ($p < 0,001$).

Alter

Es wurde geprüft, inwieweit das Alter mit den Testergebnissen korrelierte und somit eine Störvariable darstellen könnte. Hierbei wurden jedoch nur die Gruppe T1h- betrachtet, da die Hypothese lautet, dass eine T1-Signalintenitätssteigerung einen negativen Einfluss auf die Testergebnisse der Probanden hat. Das Alter korrelierte hierbei nicht signifikant weder mit dem ICARS-Gesamtscore ($r_s = 0,290$; $p = 0,315$), den Ergebnissen des PASAT ($r_s = -0,476$; $p = 0,085$), den Ergebnissen im Allgemeinwissenstest ($r_s = -0,142$; $p = 0,629$) noch beim Zahlen-Symbol-Test ($r_s = -0,368$; $p = 0,196$).

EDSS und Erkrankungsdauer

Zwischen der Erkrankungsdauer und dem EDSS lag eine signifikante und stark positive Korrelation vor ($r_s = 0,612$; $p < 0,001$).

Krankheitsdauer und Anzahl der KM-Gaben

Zwischen der Erkrankungsdauer und Anzahl der KM-Gaben bestand keine signifikante Korrelation ($r_s = 0,129$; $p = 0,511$).

EDSS und Anzahl der Kontrastmitteluntersuchungen

In der Korrelationsanalyse von EDSS in Gruppe T1h+ und Anzahl der KM-Untersuchungen zeigte sich keine signifikante Korrelation ($r_s = 0,253$; $p = 0,382$). Auch in der Gesamtkohorte war keine Korrelation zu beobachten ($r_s = 0,012$; $p = 0,953$).
Eine hohe Anzahl an KM-Untersuchungen stand somit nicht mit ausgeprägteren Symptomen (hoher EDSS) in Verbindung.

EDSS und Testergebnisse

EDSS und ICARS-Gesamtscore korrelierten miteinander stark positiv ($r_s = 0,618$; $p < 0,001$). Zwischen EDSS und PASAT zeigte sich nur ein Trend zur Korrelation ($r_s = -0,363$; $p = 0,058$). Die Ergebnisse des Allgemeinwissenstests und des Zahlen-Symboltests korrelierten mit dem EDSS ($r_s = -0,546$; $p = 0,003$ und $r_s = -0;468$; $p = 0,012$). Es zeigte sich somit ein Zusammenhang zwischen schlechteren Testergebnissen und höherem EDSS.

EDSS und Dysarthrie

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen EDSS und dem Symptom der Dysarthrie ($r_s = 0,361$; $p = 0,059$).

Eignung des EDSS als Messinstrument

Es wurde mittels Regressionsanalyse geprüft, inwieweit sich der EDSS als möglicher Indikator für potentielle klinisch fassbare Auswirkungen von Gadoliniumablagerungen eignet.

Als Einflussvariablen dienten der ICARS-Gesamtscore, der PASAT-3, der Allgemeinwissenstest und der Zahlensymboltest (unter der Annahme, dass sich Funktionsstörungen des DN und LN in diesen Tests abbilden). 79,6% des EDSS standen in dem errechneten Modell mit zuvor genannten Variablen in Verbindung (R^2 = 0,796). Dies impliziert, dass sich der EDSS als Messinstrument eignet.

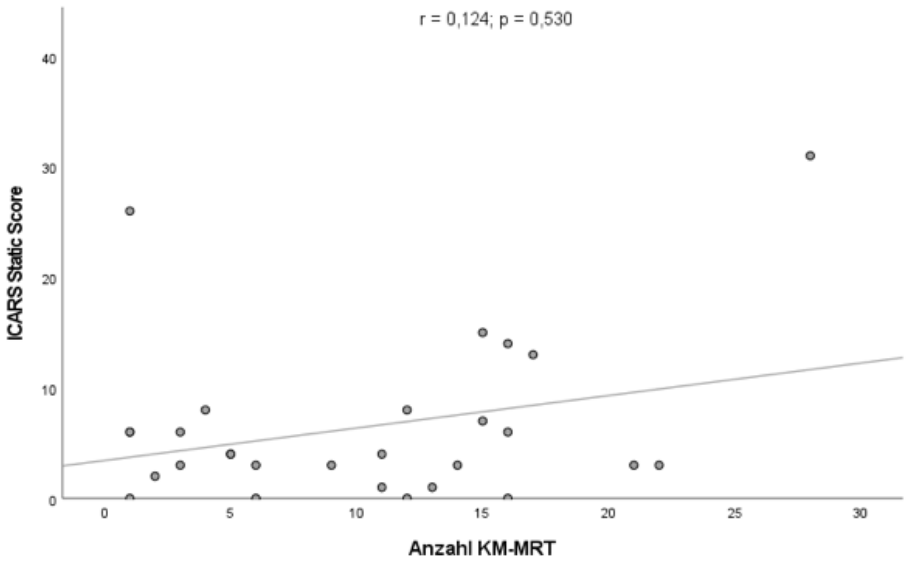
4.2.2 Prüfung auf Auswirkungen der Gadoliniumablagerungen (klinische Testergebnisse)

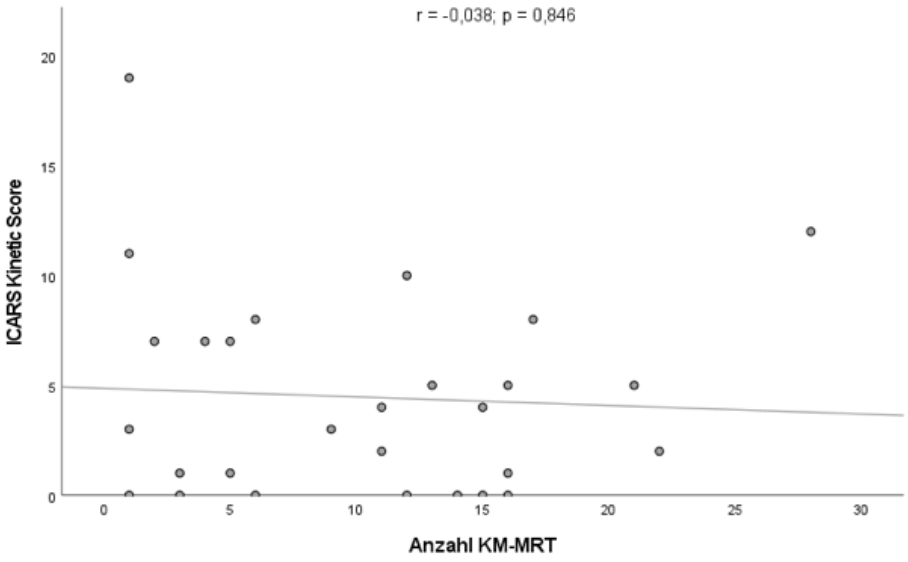
Anzahl der KM-MRT und klinische Testergebnisse

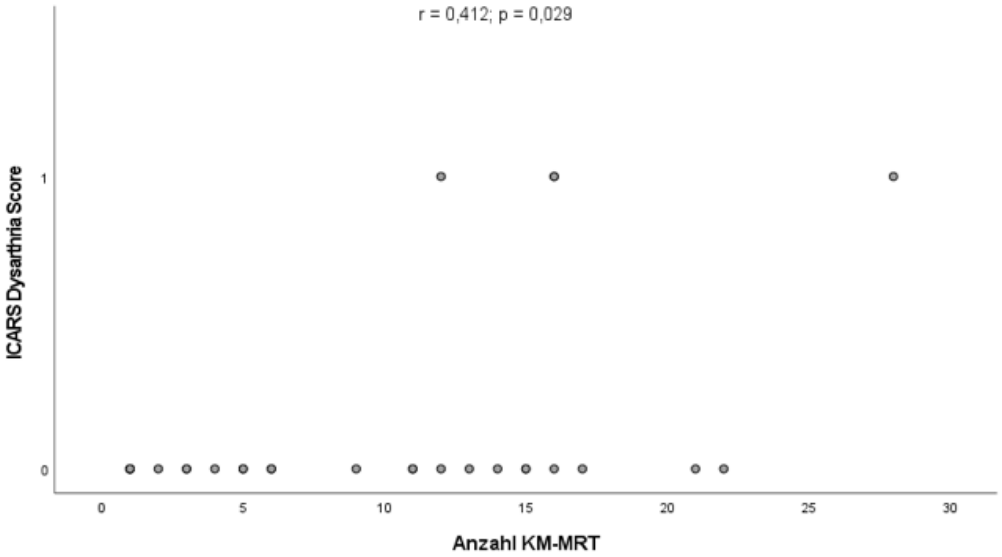
Zwischen der Anzahl der KM-MRT mit Gabe linearer GBCAs und den klinischen Testergebnissen ergaben sich folgende Korrelationen (Spearman-Test, zweiseitige Signifikanz). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Static Score (r_s = 0,124; p = 0,530), Kinetic Score (r_s = -0,038; p = 0,846), Oculomotor Movement Score (r_s = 0,069, p = 0,729) oder Gesamtscore des ICARS (r_s = 0,149; p = 0,448) festgestellt werden. Lediglich zwischen dem Dysarthrie-Score des ICARS und der Anzahl der KM-Untersuchungen ergab sich eine signifikante moderate Korrelation (r_s = 0,412; p = 0,029). Dies impliziert, dass eine vermehrte Anzahl an KM-MRT mit linearen GBCAs das Risiko einer Dysarthrie erhöht.

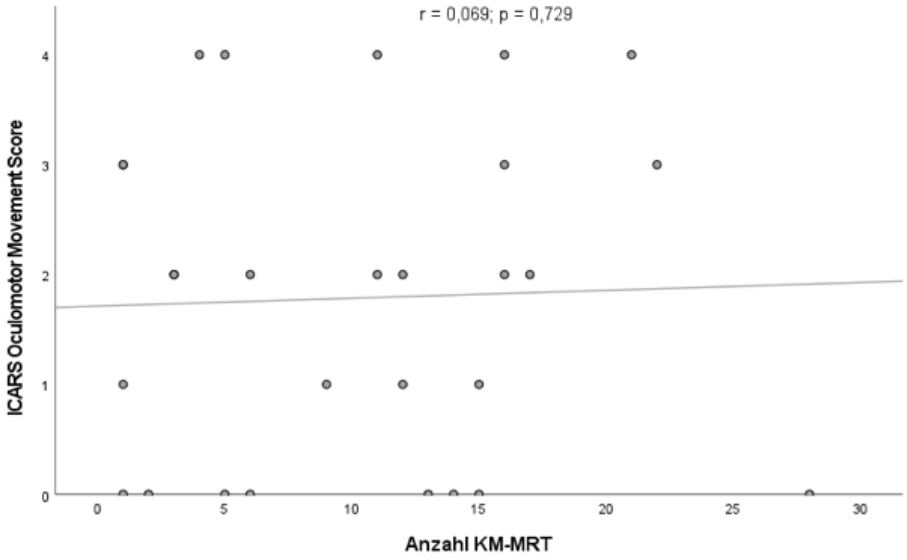
Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Anzahl der KM-MRT mit linearen GBCAs und den Ergebnissen des PASAT-3 (r_s = -0,217; p = 0,268), des Allgemeinwissenstests (r_s = 0,102; p = 0,604) oder des Zahlensymboltests (r_s = 0,097, p = 0,622; Abb. 14).

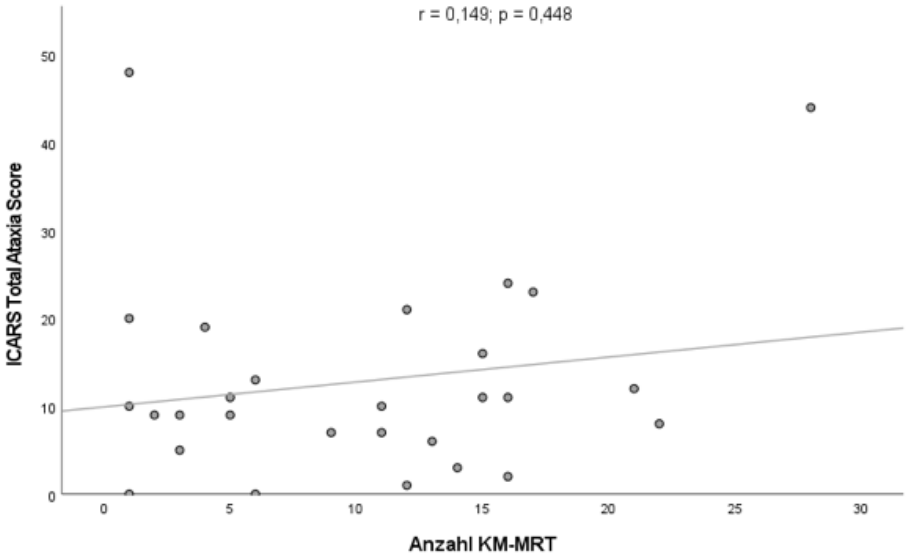
Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Anzahl der Gaben linearer GBCAs und klinischen Testergebnissen

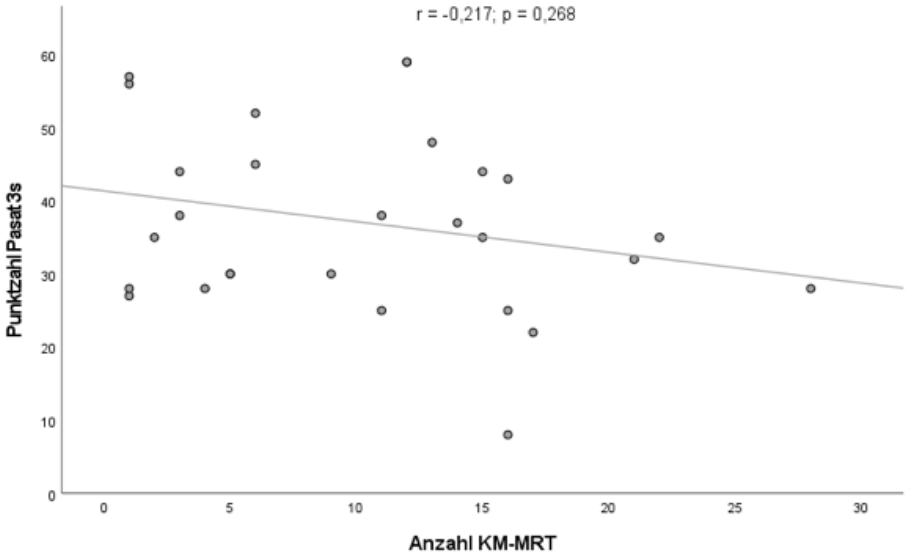


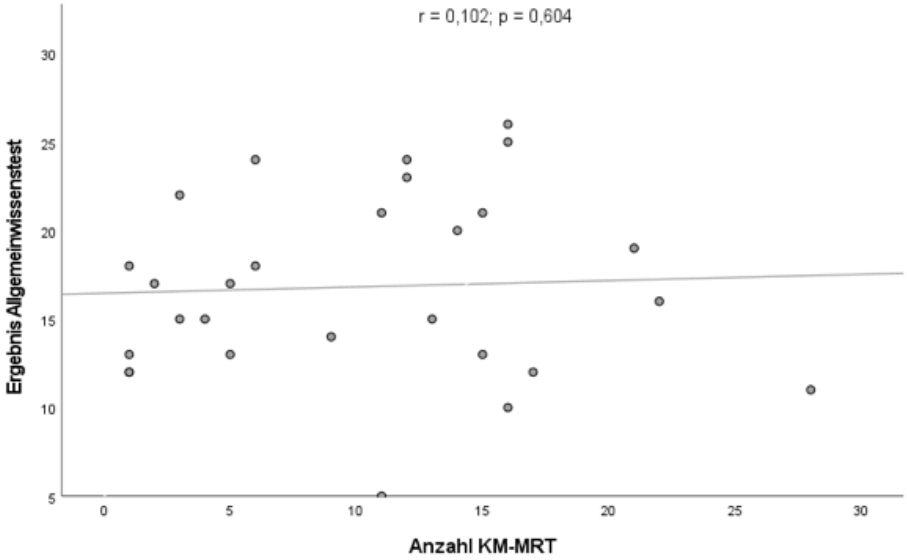


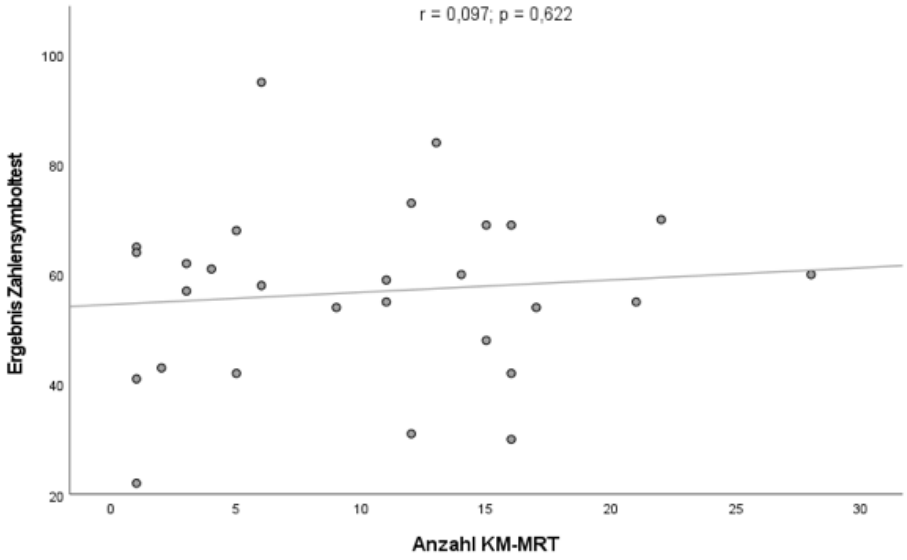

r = 0,412; p = 0,029
ICARS Dysarthria Score
0
1
0
5
10
15
20
25
30
Anzahl KM-MRT


r = 0,069; p = 0,729
ICARS Oculomotor Movement Score
0
1
2
3
4
0
5
10
15
20
25
30
Anzahl KM-MRT


r = 0,149; p = 0,448
ICARS Total Ataxia Score
0
10
20
30
40
50
0
5
10
15
20
25
30
Anzahl KM-MRT


r = -0,217; p = 0,268
Punktzahl Pasat 3s
Anzahl KM-MRT


r = 0,102; p = 0,604
Ergebnis Allgemeinwissenstest
Anzahl KM-MRT


r = 0,097; p = 0,622
Ergebnis Zahlensymboltest
Anzahl KM-MRT

4.2.3 Prüfung der Korrelation von Ultraschall- und MRT-Befunden

Echointensität und MRT-Signalintensität

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Echointensität des DN bzw. LN, ermittelt mittels digitaler Bildanalyse, und der T1-Intensitäts-Relation im letzten MRT (alle Werte $p > 0,14$; Abb. 15, 16). Entgegen der Eingangshypothese war somit bei keinem der untersuchten Hirnstrukturen (DN, LN) eine T1-Signalintensitätssteigerung im MRT mit einer erhöhten Echointensität in der TCS assoziiert.

Abbildung 15: Relation von T1-Signalintensität im MRT und Ultraschall-Signalintensität des Nucleus dentatus (individuelle Durchschnittswerte der beidseitigen Messwerte)

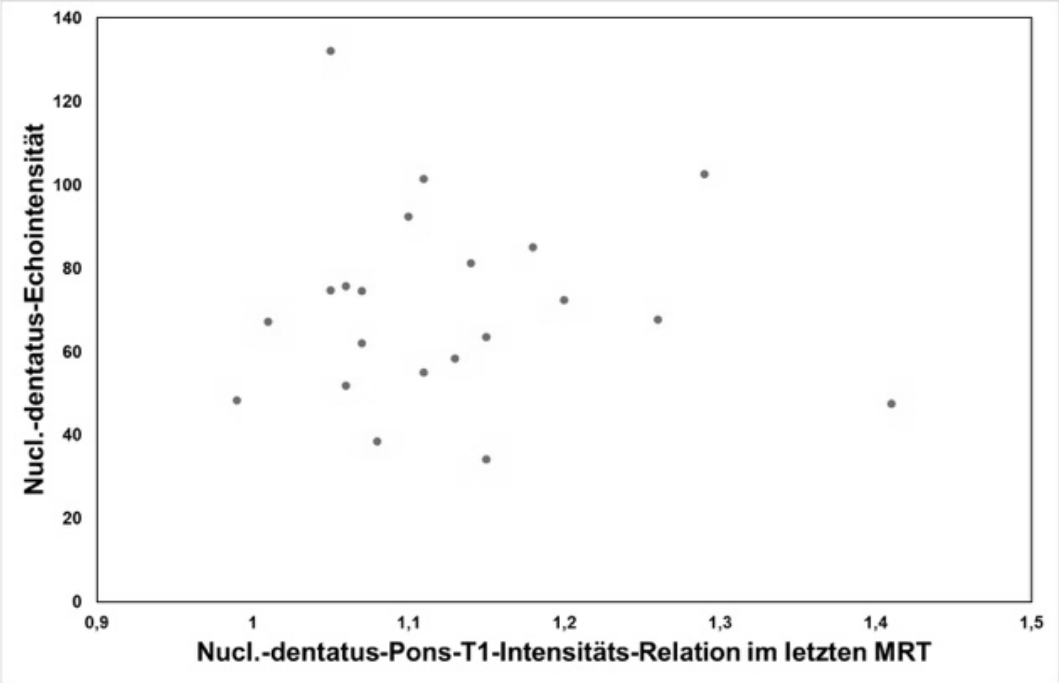
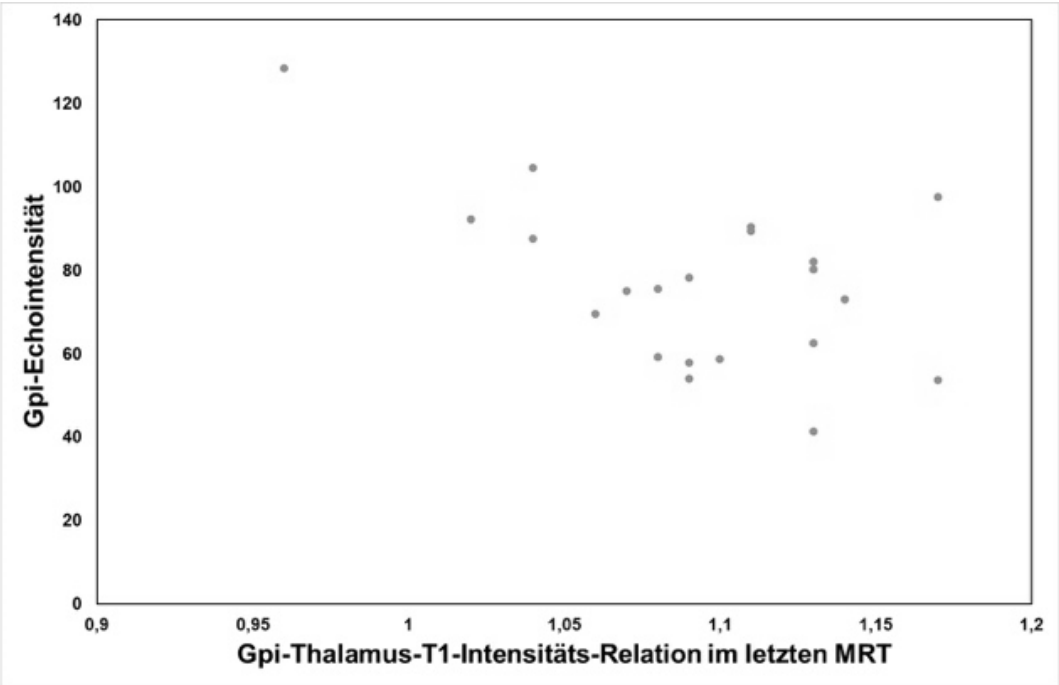


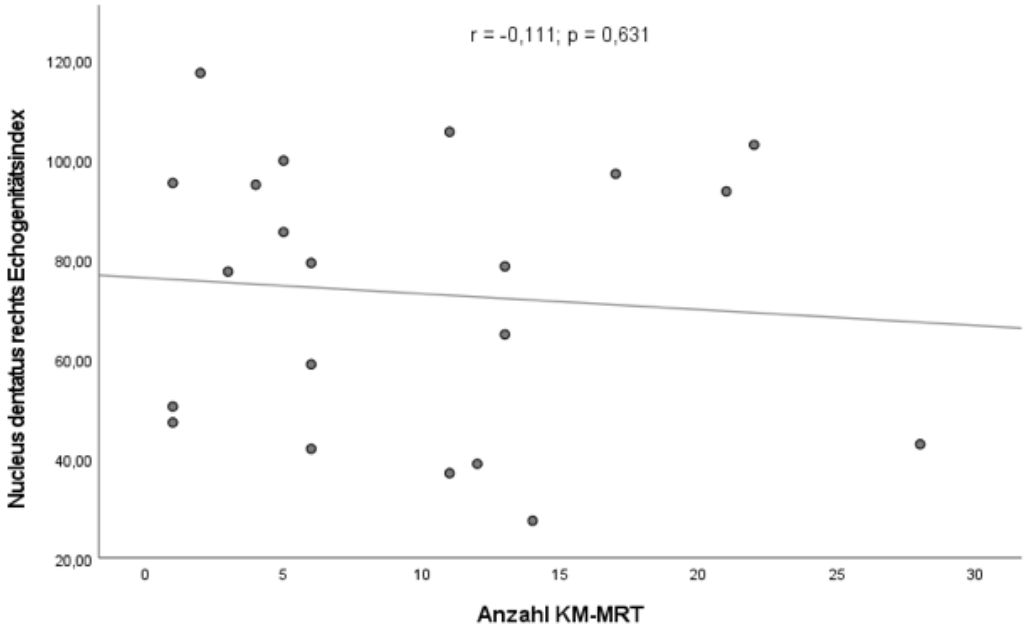
Abbildung 16: Relation von T1-Signalintensität im MRT und Ultraschall-Signalintensität des Nucleus lentiformis (Globus pallidus internus; individuelle Durchschnittswerte der beidseitigen Messwerte)

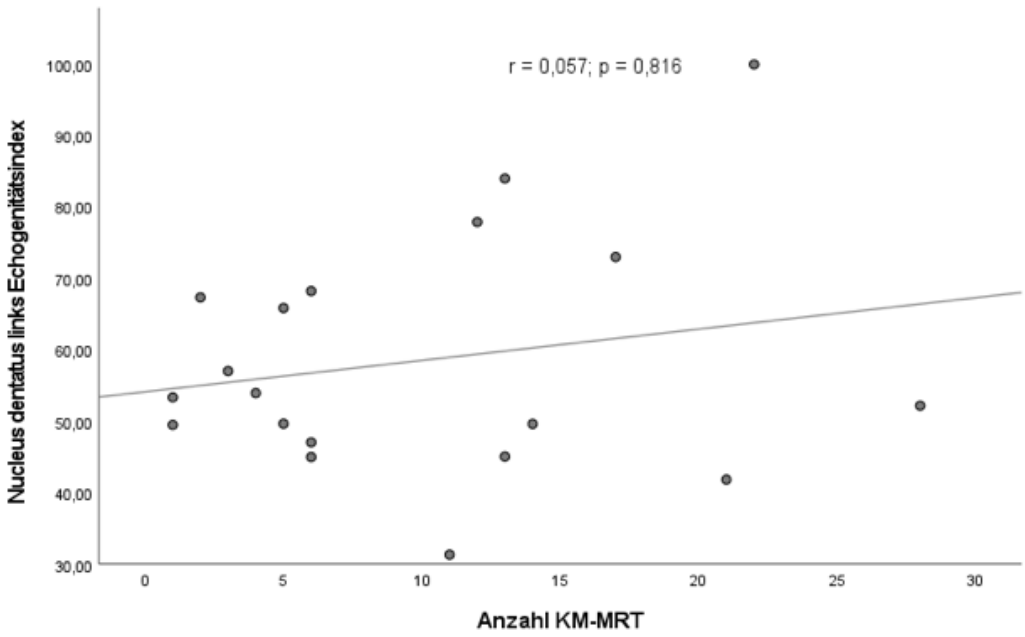


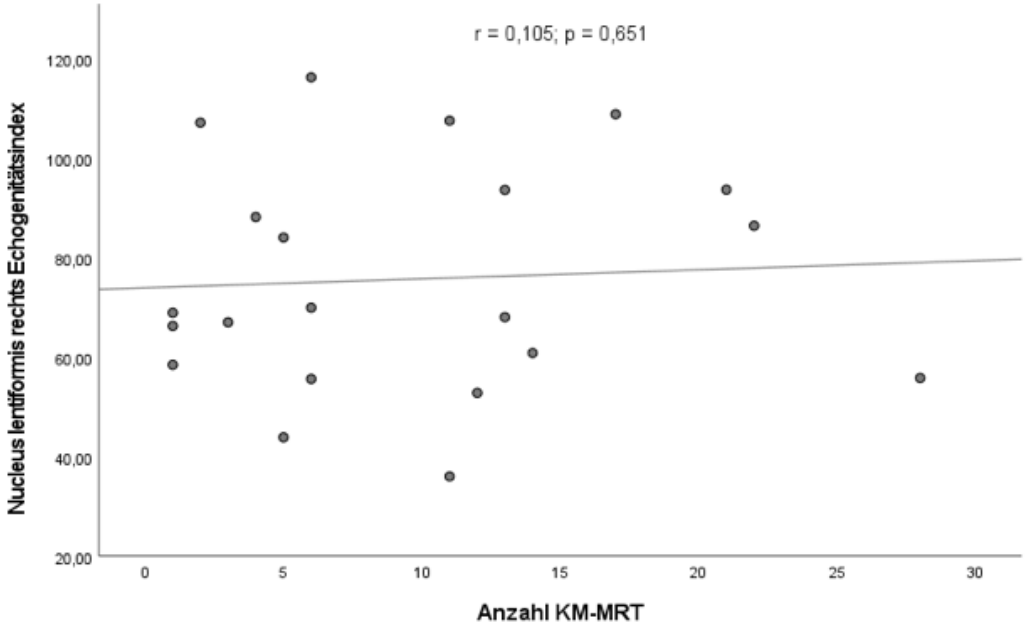
Echointensität in der TCS und Anzahl der KM-MRT

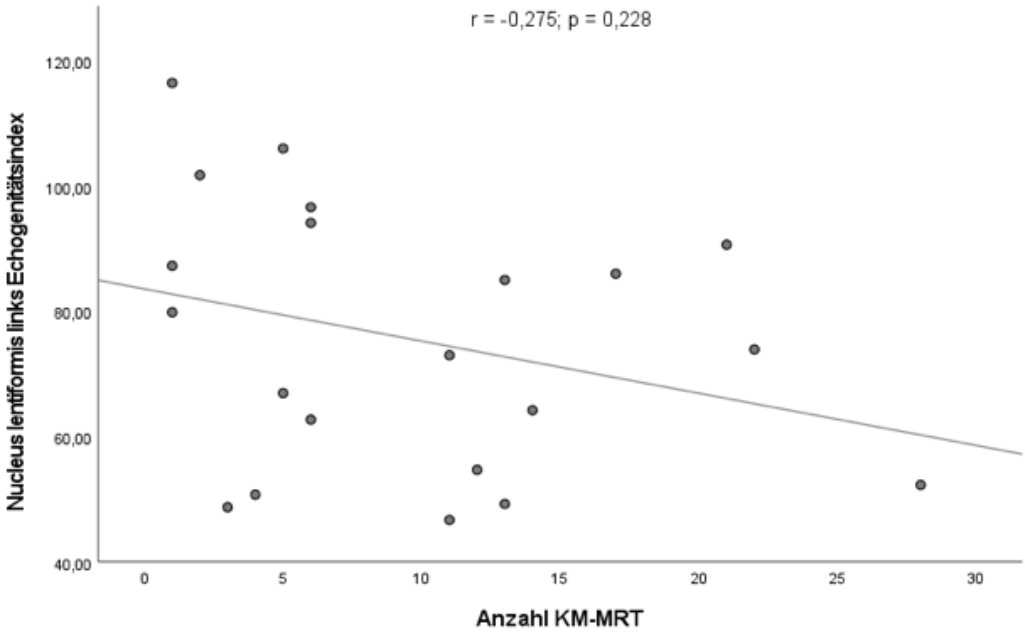
Zwischen den Echointensitätswerten, ermittelt in der digitalen Bildanalyse, und der Anzahl der erhaltenen KM-MRT mit Gabe linearer GBCAs fanden sich keine Korrelationen (Spearman-Test, zweiseitige Signifikanz; Abb. 17).

Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Anzahl der Gaben linearer GBCAs und Ultraschall-Signalintensität









Auf die Analyse bezüglich möglicher Korrelationen zwischen Echointensitätswerten und klinischen Testergebnissen wurde daher verzichtet.

Tabelle 7: Korrelationsanalysen

Korrelationen		n	r	p [a]	Schlussfolgerungen
T1-Signalintensität (Gesamtkohorte)	Anzahl KM-MRT	28	0,802 [0]	p<0,01	Starke, positive, Korrelation (p<0,01)
Anzahl KM-MRT	ICARS - Static Score	28	0,124 [1]	0,530	keine Korrelation
Anzahl KM-MRT	ICARS - Kinetic Score	28	-0,038 [1]	0,846	keine Korrelation
Anzahl KM-MRT	ICARS - Dysarthria Score	28	0,412 [1]	0,029	Moderate, positive, Korrelation (p<0,05)
Anzahl KM-MRT	ICARS - Oculomotor Movement Score	28	0,069 [1]	0,729	keine Korrelation
Anzahl KM-MRT	ICARS - Gesamtscore	28	0,149 [1]	0,448	keine Korrelation
Anzahl KM-MRT	PASAT-3	28	-0,217 [1]	0,268	keine Korrelation
Anzahl KM-MRT	Allgemeinwissenstest	28	0,102 [1]	0,604	keine Korrelation
Anzahl KM-MRT	Zahlensymboltest	28	0,097 [1]	0,622	keine Korrelation
Anzahl KM-MRT (nur Gruppe T1h+)	EDSS	14	0,253 [1]	0,382	keine Korrelation
Echointensität DN (bilateraler Durchschnitt)	T1-Intensität Nativ-MRT DN (bilateraler Durchschnitt)	21	0,007 [1]	0,975	keine Korrelation
Echointensität LN (bilateraler Durchschnitt)	T1-Intensität Nativ-MRT LN (bilateraler Durchschnitt)	21	-0,332 [1]	0,142	keine Korrelation
DN rechts Echointensitätsindex	Anzahl KM-MRT	21	-0,111 [1]	0,631	keine Korrelation
DN links Echointensitätsindex	Anzahl KM-MRT	19	0,057 [1]	0,816	keine Korrelation
LN rechts Echointensitätsindex	Anzahl KM-MRT	21	0,105 [1]	0,651	keine Korrelation
LN links Echointensitätsindex	Anzahl KM-MRT	21	-0,275 [1]	0,228	keine Korrelation

[0] Eta-Koeffizient

[1] Spearman Rho

[a] zweiseitige Signifikanz

5. Diskussion

Die in vorherigen Studien festgestellte Kumulativdosis-Ablagerungsbeziehung[50,56,83,94] mit der Folge von T1-Signalintensitätsteigerungen war auch in dieser Studie zu beobachten. Patienten mit visuell erkannter T1-Signalintensitätssteigerung im Nucleus dentatus des Kleinhirns (Gruppe T1h+) hatten eine signifikant höhere Anzahl an KM-MRT-Untersuchungen mit Applikation linearer GBCAs im Vergleich zu den Patienten ohne diese visuelle MRT-Auffälligkeit. Zudem ergab sich auch in der Gesamtkohorte eine signifikant positive Korrelation zwischen der T1-Signalintensität des Nucleus dentatus und der Anzahl an KM-MRT-Untersuchungen mit Applikation linearer GBCAs.

5.1 Klinische Testergebnisse

Bei der seit 2014 in zahlreichen Studien nachgewiesenen, inter-individuell variablen Gadolinium-Akkumulation im Kleinhirn nach wiederholter Applikation von linearen GBCAs, mit einer im MRT assoziierten T1-Signalintensitätsteigerung im DN, sind vor allem motorische zerebelläre Funktionsstörungen zu erwarten. Dieses Funktionssystem ist in vorliegender Studie mit dem ICARS untersucht worden.

Sowohl im Gesamtscore des ICARS als auch in den Untertests ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen T1h+ und T1h-.
Mittels Regressionsanalyse konnte zudem gezeigt werden, dass der EDSS als Instrument zur Detektion eines klinischen Effektes von Gadoliniumablagerungen dienen kann.
Es erfolgte daher die Zusammenhangsprüfung von Anzahl der KM-MRT und EDSS-Score für die Gruppe T1h+.
Bei der Annahme eines toxischen Effektes mit Zunahme des Effektes bei steigender Dosis (bei bekannter Korrelation von Kumulativ-Dosis und Ablagerungsdosis) wäre eine Korrelation von EDSS und Anzahl der KM-MRT bei den Patienten der Gruppe T1h+ zu erwarten. Es zeigte sich weder bei der T1h+ Gruppe noch bei der Gesamtkohorte eine signifikante Korrelation.
In der durchgeführten Studie konnte somit kein schädigender Effekt hinsichtlich der Bewegungskoordination festgestellt werden.

Diese Ergebnisse stehen damit in Einklang mit den bisherigen Forschungsergebnissen von Ackmans et al. Auch sie konnten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich eines EDSS-Subscores, welcher unter anderem die Kleinhirnfunktion (Beurteilung der Ataxie) prüft, im Vergleich von Probanden mit hoher exponierter kumulativer KM-Dosis vs. Probanden mit niedriger kumulativer Dosis, feststellen. Teilweise zeigten in dieser Studie, entgegen der Erwartungen, die Patienten mit häufig erhaltenen KM sogar leicht bessere Ergebnisse[122]. Auch

Cocozza et al. konnten keinen klinischen Effekt, gemessen an der Änderung des EDSS, ausmachen[121]. Ebenso wenig gelang dies Zivadinov et al.[204]. Kongruente Ergebnisse erhielten auch Forslin et al.; es bestand keine Korrelation zwischen EDSS und erhöhten Relaxationsraten im MRT[120].
Zu einem ähnlichen Schluss kommen auch Welk et al., die keine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von Parkinsonismus, bedingt durch Funktionsstörung der Basalganglien (Ncl. lentiformis), in Zusammenhang mit GBCAs beobachten konnten[124]. In jener Studie wurde allerdings nicht zwischen linearen und makrozyklischen GBCAs differenziert, jedoch ist die Studie durch eine große Stichprobe mit 246557 Patienten charakterisiert, wobei 99739 von ihnen mindestens ein KM-MRT erhielten.
In der großangelegten Studie von McDonald et al. konnten ebenfalls keine Hinweise für eine gestörte Motorik, verursacht durch GBCAs, gefunden werden[205].
Da viele Studien an Patienten mit neurologischer Grunderkrankung durchgeführt wurden, ist die Studie von Mallio et al. mit neurologisch gesunden Morbus-Crohn-Patienten interessant: Es bestand kein Unterschied in der funktionellen Aktivität des hyperintensen DN im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Insgesamt legen diese Befunde nahe, dass der Gebrauch linearer GBCAs zu keinen funktionell-bildgebenden bzw. klinisch-motorischen Pathologien führt.

Durch die native MRT können nur relativ hohe Konzentrationen bzw. nur bestimmte Formen von Gadoliniumverbindungen (wahrscheinlich nur an Makromoleküle gebundenes Gadolinium, nicht aber Gadoliniumphosphat-Verbindungen) dargestellt werden [61–63,87]. Sie stellt daher zur Detektion dieser nicht die sensitivste Methode dar. Genauere Angaben können mittels Massenspektroskopie gemacht werden, welche aber nur post-mortem durchgeführt werden kann. Mit dieser Methode konnten auch Gadoliniumkonzentrationen bzw. -formen nachgewiesen werden, welche im MRT nicht sichtbar waren[21]. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass auch bei den Probanden dieser Studie, die keine T1-Signalintensitätsteigerung aufwiesen, dennoch Gadoliniumablagerungen vorliegen könnten. Die visuelle radiologische Bewertung T1h- darf daher nicht mit „keine Ablagerung im Gehirn“ gleichgesetzt werden.
Aus diesem Grund wurden neben der Untersuchung von Gruppenunterschieden auch die Untersuchung der Korrelation von der Anzahl der KM-MRT mit den klinischen Testergebnissen in der Gesamtkohorte untersucht. Bei unterstelltem neurotoxischem Effekt wären bei Zunahme der Anzahl der KM-MRT (und damit verbundener potenzieller KM-Ablagerung) schlechtere Testergebnisse mit resultierendem positiven (ICARS) bzw. negativen (restliche klinische Test) Korrelationskoeffizienten zu erwarten.

Die diesbezüglich nicht signifikanten Ergebnisse der Gruppenvergleiche spiegeln sich jedoch auch in der Mehrheit der Korrelationsanalysen wider.
Bei dem Static Score, dem Kinetic Score und dem Oculomotor Movement Score des ICARS konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer höheren Anzahl an KM-Gaben und einem schlechteren Score-Ergebnis aufgezeigt werden.
Allerdings war bei dem Dysarthrie-Score ein signifikanter, moderat positiver Zusammenhang hinsichtlich der Anzahl der KM-Gaben zu beobachten. Dieser Befund deutet auf die Möglichkeit hin, dass häufige Applikationen linearer GBCAs zu einer negativen Beeinflussung der Kleinhirnfunktion infolge der Gadolinium-Ablagerung führen könnten.
Bestätigt wird dies im Vergleich der Betrachtung der Anzahl der KM-Gaben bei Patienten mit bzw. ohne Dysarthrie. Patientin mit Dysarthrie erhielten mehr KM-MRTs ($p = 0,029$).

Da lediglich in einem Subscore ein solcher signifikanter Zusammenhang gefunden wurde, ist dieses Ergebnis jedoch als hypothesengenerierend zu werten, welches in weiteren Studien überprüft werden muss. Zudem sollte dieser Befund auch angesichts der kleinen Stichprobe und der nur geringgradigen Schwere der Dysarthrie bei den betreffenden Fällen mit Zurückhaltung interpretiert werden.

Interessanterweise fanden auch Forslin et al. sogar in zwei Studien eine Korrelation von Signalintensität im DN ($r = -0,28$, $p = 0,012$) bzw. erhöhten Relaxationsraten im GP, Thalamus und Nucleus caudatus mit geringerer Sprachflüssigkeit[119,120].
Die Aussagekraft dieser Studien ist zwar als limitiert einzustufen, da neurologisch erkrankte Patienten mit Gesunden verglichen worden sind, wenn auch statistische Korrekturen hinsichtlich der Erkrankungsdauer erfolgten und die Fallzahlen relativ gering waren.
Dennoch könnte die Übereinstimmung der insgesamt drei Studienergebnisse ein Hinweis für die potentielle Neurotoxizität der linearen GBCAs darstellen.

Die Dysarthrie stellt ein sehr sensitives Symptom neurologischer Dysfunktion dar. Aufgrund der Komplexität der Stimm- und Lautbildung führen bereits kleinste Störungen in der Koordination zur Veränderung der Sprache[206], welche vom Untersucher detektiert werden kann.
Dies könnte die Begründung sein, weshalb nur bei diesem Test ein signifikantes Ergebnis zu verzeichnen ist. Bei den anderen Tests sind Nuancen womöglich schlechter zu differenzieren oder Störungen können durch Funktionsübernahme anderer Gehirnareale besser ausgeglichen werden.
Zudem sind insbesondere der Allgemeinwissenstest und der Zahlen-Symbol-Test für Einflussvariablen wie zum Beispiel Trainingseffekt anfälliger.

Die Dysarthrie kann auch im Rahmen der MS auftreten. Ca. 40–50% der Erkrankten sind davon betroffen [207]. Die signifikante Korrelation in der Studie von Forslin et al. kann daher auch durch die MS an sich und nicht die KM-Gaben begründet sein, wenn auch eine statistische Korrektur mittels Regressionsanalyse hinsichtlich Krankheitsdauer und EDSS durchgeführt worden ist.
Da dieses Problem auch in der vorliegenden Studie besteht, erfolgte ein Vergleich des EDSS der Probanden mit Dysarthrie vs. Probanden ohne Dysarthrie. Patienten mit dem Symptom der Dysarthrie wiesen erstaunlicherweise keinen signifikant höheren EDSS auf.
Auch konnte keine signifikante Korrelation zwischen EDSS und Dysarthrie gefunden werden.

Unter der Annahme, dass die Signifikanz von Dysarthrie und KM-Gabe durch den EDSS zu erklären ist, wäre so auch eine signifikante Korrelation von EDSS und Dysarthrie zu erwarten gewesen.
Aufgrund der Nähe zum Signifikanzniveau bleibt dennoch die Möglichkeit offen, dass die Grunderkrankung der MS zum o.g. Ergebnis geführt haben kann. Zudem ist, wie schon erwähnt, die geringe Merkmalsausprägung der Defizite in der Sprachfluidität bei nur 4 von 28 Probanden zu beachten. Fehler bei der Erhebung des Scores fallen somit potenziell stärker ins Gewicht.

Auch der Schweregrad der MS (EDSS) und der ICARS-Score stehen in positiver Korrelation. Die Kausalität, ob nun ein höherer ICARS, womöglich bedingt durch einen neurotoxischen Effekt von linearen GBCAs, zu einem höheren EDSS-Score führte oder aber der höhere EDSS-Score gleichzeitig einen höheren ICARS-Score bedingte, lässt sich durch diese Analyse nicht beurteilen.

Da die GBCAs aber auch an anderen Lokalisationen im Gehirn als im DN akkumulieren können (insbesondere in den Basalganglien), wurden in der vorliegenden Arbeit weitere funktionelle Systeme untersucht, die sowohl Kleinhirnfunktionen als Basalganglienfunktionen abbilden.

Hinsichtlich der Untersuchung des Aufmerksamkeitsmaßes, der Funktion des Arbeitsgedächtnisses sowie der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mittels PASAT-3 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen T1h+ und T1h- und auch keine Korrelation zur Anzahl der KM-Gaben.
Ackermans et al. konnten kongruent zu diesem Ergebnis keinen signifikanten Unterschied der PASAT-Scores bei MS-Patienten mit Zustand nach wiederholten KM-Gaben und der Kontrollgruppe finden[122].

Im durchgeführten Allgemeinwissenstest zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Auch dieses Ergebnis legt nahe, dass kein merklich schädigender Einfluss durch Ablagerungen in diesem Funktionsbereich zu verzeichnen ist.

Bei der Prüfung von Arbeitsgeschwindigkeit, Kurzzeitgedächtnis, der visuellen Wahrnehmung und Genauigkeit sowie der motorischen Koordination[178](Zahlen-Symbol-Test- Kodierung) konnten ebenfalls keine Effekte festgestellt werden.
Auch Forslin et al. konnten im Zahlensymboltest keine signifikante Korrelation von T1-Signalintensität und Testergebnis beobachten. Allerdings legten sie das Signifikanzniveau auf $p < 0,01$ fest. Tendenziell waren höhere T1-Signalintensitäts-Werte im Globus pallidus mit einer geringeren Punktzahl im Zahlensymboltest verbunden ($r = -0,24$, $p = 0,043$)[119].
Im Gegensatz hierzu konnte die gleiche Arbeitsgruppe in einer weiteren Studie einen Zusammenhang zwischen höheren Relaxationsraten im MRT und einem schlechteren Testergebnis im ähnlichen Symbol-digit-modalities-test (Prüfung der Arbeitsgeschwindigkeit) feststellen[120]. Jedoch waren - wie bereits erwähnt - die Probanden an MS erkrankt und mit Gesunden verglichen worden. Ein Rückschluss, inwieweit die Ergebnisse auf Kontrastmittelablagerungen oder die MS an sich zurückzuführen sind, fällt daher schwer - so auch die Meinung der Autoren.

Eine weitere wichtige wissenschaftliche Untersuchung mit hoher Fallzahl (4261 Probanden) wurde von McDonald et al. durchgeführt. Hier konnte keine schädigende Wirkung in Bezug auf eine kognitive Beeinträchtigung oder Demenzentwicklung nachgewiesen werden[205]. Auch bei 4 Glioblastom-Patienten mit Gadoliniumablagerungen wurden keine neuropsychologischen Beeinträchtigungen festgestellt[208] .

Insgesamt stehen damit die Ergebnisse dieser Studie mit denen bisheriger weitgehend im Einklang, wenn auch deren Anzahl gering ist, und untermauern die Annahme, dass keine kognitive Beeinträchtigung durch Gadoliniumablagerungen induziert wird.

Insgesamt konnte in der Mehrheit der Studien somit kein offensichtlicher neurotoxischer Effekt im Sinne klinischer Symptome beobachtet werden[95].
Allerdings sind die o.g. Studien, bis auf jene von McDonald et al. und Welk et al., durch eine relativ kleine Fallzahl (max. 612 Probanden) gekennzeichnet. Zur Detektion von kleinen Unterschieden bzw. Effekten auf Signifikanzniveau ist jedoch eine große Studienpopulation nötig.

5.2 Ultraschalluntersuchungen

Die MRT eignet sich nicht als alleinige Methode zur Detektion von Gadolinium-Ablagerungen, da nur an Makromoleküle gebundenes Gadolinium zu einer ausreichenden T1-Zeitverkürzung durch langsame „tumbling-rates“ und hoher T1-Relaxivität führt[21,209,210].
Dies ist die erste Studie, welche untersucht hat, inwieweit sich Gadoliniumablagerungen durch die transkranielle Sonographie darstellen lassen und, ob sie vielleicht sogar eine sensitivere Methode als die MRT ist, da sie eventuell kleinere Konzentrationen und neben an Makromoleküle gebundenes Gadolinium auch andere Komplexformen, wie Phosphat- oder Proteinbindungen erfassen könnte.

Eine in-vivo Detektion dieser chemischen Form war bisher noch nicht möglich. Erwartungsgemäß hätten sich die in der T1-Wichtung hyperintens dargestellten Areale auch im Ultraschallbild bzw. in der anschließenden digitalen TCS-Bildanalyse mit einer erhöhten Echogenität darstellen müssen. In den Analysen der vorliegenden Arbeit zeigte sich aber eher Gegenteiliges. Für die in T1 unauffälligen Patienten ergaben sich im Trend teilweise sogar dezent (nicht signifikant) höhere Echointensitätsindices im Vergleich zu den T1-Hyperintensen. Somit eignet sich die TCS nicht zur Detektion einer Gadolinium-Akkumulation. Insbesondere sprechen die hier erhobenen Daten auch gegen sekundäre Gewebeveränderungen, wie Verkalkungen oder Gliosen, die mittels TCS detektiert werden können[191,211,212].
Die Korrelationsanalysen zeigten kongruente Ergebnisse zu den Gruppenvergleichen. Es konnte kein Zusammenhang zwischen T1-Intensität und Echointensität gefunden werden.

Allerdings konnte auch kein Zusammenhang zwischen Echointensität und Anzahl der MRT-Untersuchungen festgestellt werden (gruppenunabhängige Analyse).
Bei bewiesener positiver Dosis-Ablagerungsbeziehung müsste auch eine positive Beziehung zwischen Echointensitätsindex des DN und Anzahl der KM-MRT bestehen.

Anders als bisherige Studien, in denen vermehrte Eisen- oder Kupferablagerungen im Gehirn bei Parkinsonerkrankungen oder M. Wilson mittels Ultraschall detektiert werden konnten, gelang es hier jedoch nicht, die Gadolinium-Metallspuren bildlich zu erfassen - weder mit bloßem Auge noch mittels digitaler Bildanalyse.
Es stellt sich nun die Frage, warum Kupfer- und Eisenablagerungen im Ultraschall sichtbar sind, Gadolinium jedoch nicht.

Gründe könnten zum einen in Messfehlern liegen. Die Schallbedingungen variieren interindividuell. Die hierdurch unterschiedlichen Grau-Wert-Verhältnisse könnten zu einer

inter-individuell unterschiedlichen Beeinflussung der Berechnung der Echointensitätsindices geführt haben. Zum anderen sind die untersuchten Hirnstrukturen sehr klein. Ungenaues Festlegen der Region-of-Interest im Rahmen der Bildanalyse kann eine Ursache darstellen. Allerdings waren die Befunde der visuellen Beurteilung der DN-Echogenität kongruent zu den Ergebnissen der digitalen Bildanalyse, sodass eine gravierende Beeinflussung durch die angeführten Messfehlerquellen eher unwahrscheinlich ist.

Bezüglich der Lokalisation ist der DN und LN im Ultraschall über das transtemporale Knochenfenster gut darstellbar[213].
Kupferablagerungen konnten so beim M. Wilson im LN bereits erfasst werden[190]. Anatomische Gegebenheiten scheinen daher nicht die Ursache zu sein.
Bezüglich der chemischen und physikalischen Eigenschaften unterscheidet sich Gadolinium von Eisen und Kupfer durch einen geringeren akustischen Impedanz-Wert (Gadolinium: 13,18 $x10^6$ kg/m^2s, Eisen: 25,30 $x10^6$ kg/m^2s, Kupfer: 20,21$x10^6$ kg/m^2s). Bei Gadolinium werden dadurch im Vergleich weniger Ultraschallwellen an der Grenzfläche reflektiert. Im Ultraschallbild ist somit der Kontrast zum Gewebe geringer als bei Eisen oder Kupfer. Die akustische Impedanz von Gehirngewebe beträgt 1,60 $x10^6$ kg/m^2s [214]. Da im Ultraschall eine Differenzierung von Wasser mit einer akustischen Impedanz von 1,491 $x10^6$ kg/m^2s und Muskelgewebe (1,660 $x10^6$ kg/m^2s)[215] möglich ist, sollte sich Gadolinium durch einen noch viel höheren Impedanzunterschied zum Gehirngewebe erst recht darstellen lassen. Trotz des geringeren Impedanzunterschiedes, verglichen mit Eisen oder Kupfer, sollte Gadolinium daher trotzdem bei entsprechender Größe der Ablagerungen echoreich zu beobachten sein.

Walter et al. und andere Arbeitsgruppen stellten jedoch ebenfalls fest, dass Metall- bzw. spezifische Eisenablagerungen nicht grundsätzlich zu einer Änderung der Echointensität in der TCS führen. So kam es bei Patienten mit Parkinson-Syndrom zu einer Echointensitätssteigerung in der Substantia nigra, nicht aber zu Bildänderungen bei einer Neurodegeneration mit Eisenablagerungen im Gehirn (früher Hallervorden-Spatz-Syndrom), wo es ebenfalls vorrangig zu Ablagerungen im GP und der Substantia nigra kommt[188,216].
Zu gleichem Ergebnis kommen Skowronska et al. Begründet wurde dies dadurch, dass eventuell auch in der TCS das Protein-Bindungsverhalten Einfluss auf die Echointensität hat und somit das Gadolinium in einer Form vorliegt, welche der sonographischen Detektion entgeht[188,217].
Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass die Hyperechogenität nicht primär durch die Metallionen zustande kommt, sondern durch resultierende Gewebeveränderungen wie Gliosierung[218].

Dies wäre die passende Erklärung für die fehlende Hyperechogenität bei Gadoliniumablagerungen, da hier in anderen Studien keine histopathologischen Veränderungen nachgewiesen werden konnten[95].

Dass in den T1-hyperintensen Arealen des DN keine erhöhte Echogenität gefunden wurde, spricht somit dafür, dass das Gadolinium nicht zu relevanter Gliose oder Verkalkung führt (die beide in der TCS deutliche Echogenitätserhöhungen induzieren würden). Insofern ist eine wichtige Aussage der vorliegenden Studie, dass – in Übereinstimmung mit den Befunden histologischer Post-mortem-Studien – keine Hinweise für eine ausgeprägte Gewebetoxizität des akkumulierten Gadoliniums gefunden werden konnten.

5.3 Einfluss der Störvariablen

In der Gesamt-Kohorte wurden die bestmöglichen Matches der Gruppen T1h+ versus T1h- bezüglich Alter, EDSS und Geschlecht gebildet. Diese drei Kriterien wurden ausgewählt, da sie mögliche Störeinflussvariablen auf die Ergebnisse der durchgeführten klinischen Tests darstellen. In den Analysen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich dieser drei Kriterien zwischen den Gruppen T1h+ und T1h- festgestellt werden. Die potentiell störenden Einflüsse wurden damit minimiert.

In Bezug auf das Alter waren die Patienten der Gruppe T1h+ etwas jünger. Dies könnte bei den kognitiven Tests einen Vorteil dargestellt haben, wenn man davon ausgeht, dass koordinative, motorische und kognitive Fähigkeiten mit zunehmendem Alter abnehmen. Dieser Zusammenhang von Alter und schlechteren Testergebnissen zeigt sich in der Kohorte der T1h- jedoch nicht (T1h+ ausgenommen bei vermuteter Auswirkung der Hyperintensität auf die Testergebnisse). Das Alter stellt somit keine bedeutende Einflussvariable dar.

Auch bei Betrachtung des EDSS waren die Patienten der Gruppe T1h+ etwas im Vorteil, da sie etwas kleinere EDSS-Scores gegenüber den Vergleichs-Probanden aufwiesen. Ein kleinerer, also besserer EDSS stand signifikant mit einem besseren ICARS-Gesamtscore in Zusammenhang. Auch in den anderen Tests (Allgemeinwissenstest, Zahlen-Symbol-Test) war ein signifikanter Zusammenhang zwischen geringeren EDSS-Werten und besseren Testergebnissen zu beobachten. Bei dem PASAT-3 zeigte sich jedoch eine nur annähernde Signifikanz.

Der leicht geringere EDSS könnte den schädigenden Effekt relativieren und Ursache sein, weshalb die Patienten der Gruppe T1h+ keine signifikant schlechteren Test-Ergebnisse lieferten.

5.4 Limitationen der Studie

Aufgrund der ohnehin relativ geringen Zahl an Patienten mit einer diagnostizierten Gadoliniumablagerung plus der Voraussetzung der Bereitschaft zur Studienteilnahme und dem zeitlich limitierten Rahmen der Studie ergibt sich für die statistische Auswertung eine vergleichsweise niedrige Fallzahl von insgesamt 28 Probanden. Dies wurde sowohl bei der Auswahl der statistischen Tests als auch bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt. Allerdings war diese Fallzahl ausreichend, um die zentrale Frage dieser Arbeit zu beantworten, ob die T1-Signalintensitätssteigerung mit einer Echointensitätssteigerung einhergeht.
In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass kein mittlerer bis großer klinischer Effekt durch Gadoliniumablagerungen zu verzeichnen war, denn größere Effekte sollten auch bei kleinen Stichprobengrößen signifikant nachweisbar sein[219]. Am Beispiel der vorliegenden Studie hinsichtlich der Unterschiedsprüfung zwischen T1h+ und T1h- beim ICARS-Gesamtscore wäre mit einer Fallzahl von 28 Probanden bei einer Effektstärke von 0,65 (mittlerer Effekt) ein signifikanter Unterschied zu ermitteln gewesen (G-Power-Analyse, test-family: t-test, statistical test: Wilcoxon-signed-rank test (matched pairs), type of power analysis; sensitivity, input parameters: tail(s): two; parent distribution: normal; α err prob: 0,05; Power (1-β err prob): 0,90; total sample size: 28). Bei nicht signifikantem Ergebnis in dieser Studie müsste der Effekt durch Gadoliniumablagerungen also bei d < 0,65 liegen. Hinsichtlich der Korrelationsprüfung ergibt sich ρ H1 = 0,56. Korrelationen mit r < 0,56 stellen sich bei n = 28 als nicht signifikant dar. Korrelationen > 0,56 würden sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% als signifikant aufdecken lassen. Für folgende Studien wäre es daher sinnvoll im Vorfeld mittels G-Power-Analyse eine geeignete Stichprobengröße mit der Annahme einer geringen Effektstärke (d = 0,2 nach Cohen)[202] von Gadoliniumablagerungen zu ermitteln. Zur Ermittlung eines signifikanten Ergebnisses wäre somit bei d = 0,2 eine Stichprobengröße von mindestens 278 Probanden (vollständig verwertbare Daten, ohne Ausschlüsse) notwendig (G-Power-Analyse, test-family: t-test, statistical test: Wilcoxon-signed-rank test (matched pairs), type of power analysis; sensitivity, input parameters: tail(s): one; parent distribution: normal; effect size dz: 0,2; α err prob: 0,05; Power (1-β err prob): 0,90) . Würde man lediglich eine Korrelationsanalyse (Zusammenhang zwischen KM-Anzahl und Testergebnisse im ICARS-Gesamtscore) durchführen wären bei einer Annahme von r = 0,2 (schwache Korrelation) mindestens 258 Probanden notwendig (G-Power-Analyse: test family: Exact; statistical test: correlation: bivariate normal model; type of power analyses: a priori; input parameters: tail(s): two; correlation ρ H1: 0,2; α err prob: 0,05; Power (1-β err prob): 0,90; correlation ρ H0: 0).

In erster Linie bleibt die wohl größte Herausforderung in der Klärung der Fragestellung nach der schädigenden Wirkung der Kontrastmittelablagerungen, die Möglichkeit der Differenzierung zwischen Auswirkung der Akkumulation und eigentlicher krankheitsbedingter

Funktionsstörung im Rahmen der Multiplen Sklerose. Ein interessantes Patientenkollektiv für künftige Studien wären zum Beispiel Patienten mit Tumorerkrankungen, wie dem malignen Melanom. Dieses Patientenkollektiv erhält ebenfalls im Rahmen der engmaschig durchgeführten Staging-Untersuchungen eine hohe Anzahl an KM-MRTs. Patienten ohne zerebrale Metastasierung würden einer geeigneten Studienpopulation ohne neurologische Grunderkrankung entsprechen.

Der Einfluss bekannter Störvariablen wie Alter, EDSS und Geschlecht wurde zwar durch eine Fall-Kontroll-Zuordnung (*matches-pairs*) reduziert, dennoch können bisher unbekannte Variablen Einfluss auf die Ergebnisse, insbesondere der psychometrischen Tests, haben. Eine mögliche nicht erfasste Variable könnte der Bildungsstatus der Patienten sein. Auch die Motivation spielt sicher eine Rolle und, ob die Patienten an Untersuchungsstress leiden oder nicht. Zum anderen muss vermerkt werden, dass der PASAT-3 ein gängiger Test bei der neuropsychologischen Begutachtung im Rahmen der Verlaufsdiagnostik der MS ist. Vielen Probanden war dieser Test dadurch bereits bekannt. Ein Übungseffekt ist somit ebenfalls nicht völlig auszuschließen.

Schließlich ist der EDSS nur ein relativ grober Score und subjektiver Beurteilung des Untersuchers unterlegen. Mit diesem werden längst nicht alle Symptome und durch die MS bedingten Funktionsstörungen erfasst. Objektiv erhobene Merkmale fließen in diesen Score nicht oder nur partiell ein. Gleiches gilt für den ICARS, dieser wurde hier aber - im Gegensatz zum EDSS - durch eine einzige Untersucherin (die Autorin) erhoben.
Es ist zu erwähnen, dass die klinischen Tests nicht doppelt verblindet durchgeführt worden sind. Die Erstellung der Teilnehmerliste wurde von derselben Person durchgeführt, die auch die klinischen Untersuchungen vornahm (die Autorin). Zwischen Erstellung der Teilnehmerliste und Durchführung der klinischen Untersuchungen lag allerdings mindestens ein Intervall von ca. 3 Monaten. Um einen möglichen Bias-Effekt auf den ICARS-Score durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit zu verringern, lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung der Untersucherin keine Informationen zur Gruppenzugehörigkeit vor. Allerdings wäre nur die Beurteilung des ICARS von einem möglichen Bias betroffen, da nur hier eine direkte Beurteilung durch den Untersucher stattfindet. Die Ergebnisse des PASAT-3, des Allgemeinwissenstests und des Zahlensymboltests bleiben hiervon unberührt. Bei diesen Tests hat der Untersucher lediglich die Aufgabe, die vom Probanden erzielten Punkte zu dokumentieren.

Der TCS-Untersucher war ebenfalls nur inkomplett verblindet, da T1-Hyperintensitäten während der Fusionsbildgebung im simultan mitangesehenen MRT erkennbar sein mussten.

Allerdings wurde dieser mögliche Bias durch die nachfolgende untersucherunabhängige digitale Bildanalyse der entsprechenden TCS-Areale mittels exakter Bildfusion reduziert.

Schließlich besteht eine mögliche Unsicherheit bei der Anzahl der KM-MRT, da eventuell einzelne auswärtig durchgeführte MRT-Untersuchungen trotz der gründlichen Recherchen der Zählung entgangen sein könnten. Bei fehlender genauer Angabe des verwendeten KM wurde - nach dem Datum, ab dem die Empfehlungen der EMA veröffentlicht wurde, auf den Einsatz linearer GBCAs zu verzichten - davon ausgegangen, dass diese Vorgaben eingehalten worden sind.

Neben dem möglichen „falschen“ Matching durch den EDSS bietet auch die Gruppeneinteilung anhand der MRT-Befunde dieses Potential. Die Fall-Kontroll-Zuordnung erfolgte anhand der Signalintensitätsunterschiede im Bereich des DN. Eine fehlende Signalintensitätssteigerung im nativen T1-gewichteten MRT-Bild ist jedoch nicht gleichzusetzen mit der Aussage „keine Gadoliniumablagerung“.

6. Schlussfolgerungen

1. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der KM-MRT (kumulative Dosis linearer GBCAs) und dem Auftreten einer Hyperintensität im Bereich des DN im nativen T1-gewichteten MRT bestätigt werden.

2. Es konnten keine klinisch signifikanten Effekte einer Gadolinium-Deposition beobachtet werden:
    a. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen der Gruppe der T1h+ und der Gruppe der T1h- in den durchgeführten klinischen Tests in der Kohorten-Analyse (*matched-pairs*).
        - Bei n = 28 sind jedoch nur Effektstärken von d > 0,65 signifikant nachweisbar (s. Limitationen, G-Power-Analyse)
        - Es ist somit im Falle der Existenz zumindest von keinem mittleren bis großen Effekt (d > 0,5 nach Cohen) von Gadoliniumablagerungen auszugehen, gemessen an den durchgeführten Tests sowie der gegebenen Stichprobenauswahl und -größe.
    b. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Testergebnissen und der Anzahl der KM-Gaben, mit Ausnahme des Dysarthrie-Unterscores.
        - Bei n = 28 wären lediglich Korrelationen von r > 0,56 signifikant nachweisbar
    c. Der Nachweis kleinerer Effekte (d = 0,2 bzw. r = 0,2) war somit anhand des Studiendesigns statistisch nicht möglich
        - Zur Prüfung kleiner Effekte wären mindestens 258 (Korrelationsanalyse) bzw. 278 (Gruppenvergleich) Probanden nötig

3. Hinweise für einen schädigenden Effekt könnten dennoch sein:
    a. Der Dysarthrie-Score des ICARS korrelierte signifikant mit der Anzahl der KM-MRTs mit Applikation linearer GBCAs. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Gadolinium-Depositionen im DN zu einem biologischen Effekt führen könnten.
    b. Kongruent zu a) erhielten Patienten mit diagnostizierter Dysarthrie signifikant mehr KM-Gaben im Vergleich zu Patienten ohne Dysarthrie.

4. Die Methode der TCS eignet sich nicht zur Detektion von Gadolinium-Ablagerungen im menschlichen Gehirn:

a. Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Echointensitätsindices zwischen den Gruppen T1h+ und T1h-. Somit ist eine T1-Hyperintensität des DN im MRT (verursacht durch Gadolinium-Akkumulation) nicht mit einer Hyperechogenität in der TCS assoziiert.
b. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Echointensitätswerten und T1-Intensität im nativen MRT-Bild.
c. Es konnte keine Korrelation zwischen der Anzahl der Kontrastmittelgaben und den Echointensitätswerten beobachtet werden.
   Die Hypothese, dass eventuell sogar im MRT nicht erfasste Gadolinium-Ablagerungen mittels TCS detektiert werden können, bestätigte sich somit ebenfalls nicht.

5. Die erhobenen Befunde der TCS mit fehlender Korrelation von Echointensität und T1-Intensität sprechen damit gegen eine mit Gadolinium-Akkumulation assoziierte relevante Gliose oder Kalkeinlagerung im DN, kongruent zu den Ergebnissen von bisherigen Studien mit fehlendem Nachweis histopathologischer Veränderungen.

7. Zusammenfassung

Dass freies Gadolinium neurotoxische Wirkung hat, ist bekannt. Inwieweit jedoch die bei der Dissoziation frei werdende Dosis ausreicht, um im menschlichen Organismus zu einem relevanten Schaden zu führen, ist fraglich. Bisher gibt es keine Evidenz für einen klinisch bedeutsamen Effekt[220]. Weder in vorherigen noch in dieser Studie konnte ein eindeutiger Zusammenhang von der Gabe von linearen Kontrastmitteln und neurotoxischen Manifestationen nachgewiesen werden[95].
Ebenso sprechen die Befunde dieser Studie gegen eine stärkere gewebetoxische Veränderung (z.B. Gliose oder Verkalkung) und stützen damit die Ergebnisse bisheriger histologischer Untersuchungen[95].
Dennoch liefern einige Studienergebnisse Hinweise für einen potentiell neurotoxischen Effekt. So zeigte sich sowohl in der vorliegenden als auch in einer Studie von Forslin et al. ein Zusammenhang zwischen kumulativer KM-Dosis (lineare GBCAs) und verminderter Sprachfluidität[119,120]. Zudem könnte ein festgestellter Hypometabolismus im Bereich des Ncl. dentatus bei im MRT auffälligen Hyperintensitäten einen Hinweis für eine schädigende Wirkung sein[126]. Die im Rahmen der „Gadolinium deposition desease“[117,221] beschriebenen Dysästhesien und Schmerzen zeigten sich vereinbar mit den Ergebnissen aktueller tierexperimenteller Studien mit festgestelltem erhöhten Schmerzempfinden[96] und Hinweisen für eine „Small-Fiber-Neuropathie“[99]. Pränatale Exposition und intrathekale Anwendungen scheinen ebenfalls mit einer toxischen Wirkung in Verbindung zu stehen[95,108]. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass bisherige Studien von relevanten Limitationen, wie geringer Studienteilnehmerzahl, neurologisch vorerkrankten Probanden und schwieriger Vergleichbarkeit durch diverse Studiendesigns gekennzeichnet sind[18].

Bei der Betrachtung der weltweit sehr großen Anzahl an durchgeführten MRT-Untersuchungen ohne bisherigen Nachweis eines schädigenden Effektes, scheint das Risiko-Nutzen-Verhältnis bei verantwortungsbewusstem Einsatz jedoch deutlich zugunsten des Nutzens zu liegen, da unerwünschte Effekte sehr selten zu sein scheinen bzw. unterhalb der Nachweisgrenze liegen.
Untersuchungen mit Kontrastmitteln sollten daher bei strenger Indikationsstellung keinem Patienten vorenthalten werden, um einer Verzögerung von Diagnosestellung und Therapiebeginn bzw. -umstellung entgegenzuwirken .

Bei einer vorliegenden Alternative, nämlich die der makozyklischen Kontrastmittel, bei denen es nach aktuellen Wissenstand zu keiner Freisetzung von freiem Gadolinium mit neurotoxischem Potential zu kommen scheint, sollte dennoch der ausschließliche Einsatz mit

diesen Präparaten erfolgen. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Gadoliniumreste der Natur und unserem Trinkwasser hinzugefügt werden, sollte der Einsatz von MRT-KM streng indiziert werden[11]. Das Risiko-Nutzenverhältnis für gesunde Individuen würde sich damit deutlich zum Risiko verschieben. Dem entspricht die Entscheidung der EMA, die Zulassung für lineare Kontrastmittel ruhen zu lassen[222]. Ein überlegter Einsatz sollte aber auch bei der Verwendung makrozyklischer Präparate oberste Devise sein.

Zusammenfassend, unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren und Limitationen der Studie, lässt sich in Zusammenschau aller Ergebnisse formulieren, dass lineare GBCAs zu keiner offensichtlichen Schädigung der Hirnfunktion führen. Zudem sprechen die vorliegenden Befunde gegen stärkere gewebetoxische Veränderungen (in Bezug auf eine fehlende Gliose oder Verkalkung) und stützen damit die Befunde der bisherigen Post-mortem-Studien.
Dennoch kann ein schwacher negativer biologischer Effekt nicht ausgeschlossen werden. Es bedarf weiterer größer angelegter Studien zur eindeutigen Klärung der Fragestellung. Ein Fokus sollte hierbei in der Überprüfung des Einflusses auf die Sprachfluidität gelegt werden. Digitale Sprachanalyse-Tools könnte hierbei einen interessanten Ansatz darstellen[206].

8. Thesen

1. Die Befunde zahlreicher Studien sprechen für eine Korrelation zwischen der Kumulativ-Dosis intravenös applizierter linearer gadolinium-basierter Kontrastmittel (GBCAs) im Rahmen wiederholter kontrastmittel-verstärkter Magnetresonanztomographien (KM-MRT) und dem Auftreten von chronischen Hyperintensitäten v.a. im Kleinhirn (Nucleus dentatus) im nativen T1-gewichteten MRT des Gehirns.

2. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Zusammenhang in einer eigenen Kohorte von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) bestätigt.

3. Dass freies Gadolinium neurotoxische Wirkung hat, ist bekannt. Inwieweit jedoch die bei der Dissoziation frei werdende Dosis ausreicht, um im menschlichen Organismus zu einem relevanten Schaden zu führen, ist fraglich.

4. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die durch Gadolinium-Ablagerung bedingten T1-Hyperintensitäten im MRT mit klinischen oder hirnsonographischen Auffälligkeiten korrelieren.

5. Bisher gibt es keine Evidenz für einen klinisch bedeutsamen Effekt. Weder in vorherigen noch in dieser Studie konnte ein eindeutiger Zusammenhang von der Gabe von linearen Kontrastmitteln und neurotoxischen Manifestationen nachgewiesen werden.

6. Dennoch liefern einige Studienergebnisse Hinweise für einen potentiell neurotoxischen Effekt. So zeigte sich sowohl in der vorliegenden als auch in einer weiteren Studie ein Zusammenhang zwischen kumulativer KM-Dosis (lineare GBCAs) und verminderter Sprachfluidität. Aufgrund von Studienlimitationen müssen diese Ergebnisse jedoch mit Zurückhaltung interpretiert werden. Weitere Untersuchungen sind nötig.

7. Die Befunde dieser Studie sprechen gegen sonographisch fassbare gewebetoxische bzw. degenerative Veränderungen des Hirngewebes (insbesondere gegen Verkalkungen, relevante Gliosen, Einlagerung abnormer Protein-Metall-Verbindungen) und stützen damit die Ergebnisse bisheriger histologischer Untersuchungen.

8. Die Methode der TCS eignet sich nicht zur Detektion von Gadolinium-Ablagerungen im menschlichen Gehirn.

9. Bei der Betrachtung der weltweit sehr großen Anzahl an durchgeführten MRT-Untersuchungen ohne bisherigen Nachweis eines schädigenden Effektes, scheint das Risiko-Nutzen-Verhältnis bei verantwortungsbewusstem Einsatz deutlich zugunsten des Nutzens zu liegen, da unerwünschte Effekte sehr selten zu sein scheinen bzw. unterhalb der Nachweisgrenze liegen.

9. Quellen

1. 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. doi:10.1148/radiol.13131669
2. Choi JW, Moon W-J. Gadolinium Deposition in the Brain: Current Updates. *Korean J Radiol*. 2019;20(1):134. doi:10.3348/kjr.2018.0356
3. Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: Basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(5):1060-1071. doi:10.1002/jmri.23725
4. Lohrke J, Frenzel T, Endrikat J, et al. 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther*. 2016;33(1):1-28. doi:10.1007/s12325-015-0275-4
5. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie Funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik Und Funktionsweise Der Der Magnetresonanzbildgebung*. 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. doi:10.1007/978-3-642-41616-3
6. Runge VM. Safety of the Gadolinium-Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging, Focusing in Part on Their Accumulation in the Brain and Especially the Dentate Nucleus. *Invest Radiol*. 2016;51(5):273-279. doi:10.1097/RLI.0000000000000273
7. Kanal E. Gadolinium based contrast agents (GBCA): Safety overview after 3 decades of clinical experience. *Magn Reson Imaging*. 2016;34(10):1341-1345. doi:10.1016/j.mri.2016.08.017
8. Rasschaert M, Weller RO, Schroeder JA, Brochhausen C, Idée J. Retention of Gadolinium in Brain Parenchyma: Pathways for Speciation, Access, and Distribution. A Critical Review. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(5):1293-1305. doi:10.1002/jmri.27124
9. Schöckel L, Balzer T, Pietsch H. Erhöhte Signalintensitäten und Gadolinium-Werte im Gehirn nach Gabe Gadolinium-haltiger MR-Kontrastmittel. *Radiologe*. 2019;59(4):359-368. doi:10.1007/s00117-019-0511-z
10. Keutel S, Radbruch A. Gadolinium-Ablagerung: Echte Gefahr oder „Geister-Debatte“? https://healthcare-in-europe.com/de/news/gadolinium-ablagerung-echte-gefahr-oder-geister-debatte.html. Published 2018. Accessed January 23, 2022.
11. Lindner U. Speziation von Gadolinium-MRT-Kontrastmitteln in Umweltmatrizes. 2017. doi:http://dx.doi.org/10.18452/18058
12. Schmidt K, Bau M, Merschel G, Tepe N. Anthropogenic gadolinium in tap water and in tap water-based beverages from fast-food franchises in six major cities in Germany. *Sci Total Environ*. 2019;687:1401-1408. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.07.075

13. Kümmerer K, Helmers E. Hospital Effluents as a Source of Gadolinium in the Aquatic Environment. *Environ Sci Technol*. 2000;34(4):573-577. doi:10.1021/es990633h

14. Telgmann L, Wehe CA, Birka M, et al. Speciation and Isotope Dilution Analysis of Gadolinium-Based Contrast Agents in Wastewater. *Environ Sci Technol*. 2012;46(21):11929-11936. doi:10.1021/es301981z

15. Idée J-M, Fretellier N, Robic C, Corot C. The role of gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: A critical update. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44(10):895-913. doi:10.3109/10408444.2014.955568

16. BfArM. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel: Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben- 5.12.2017 - Umsetzung des Durchführungsbeschlusses. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/gadolinium-kernspin-neu.html. Published 2017.

17. Rote-Handbrief- Gadoliniumhaltige Kontrastmittel : Aktualisierte Empfehlungen nach Bewertung von Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben Zusammenfassung Übersicht der Empfehlungen für die in der EU zugelassenen Gadoliniumhaltigen Kontrastmitt. https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2018/20180108.pdf. Published 2018. Accessed December 16, 2020.

18. Raczeck P, Fries P, Bücker A, Schneider G. Gadoliniumablagerungen – Morbus Gadolinium. *Radiologe*. 2019;59(5):435-443. doi:10.1007/s00117-019-0522-9

19. United States Food and Drug Administration. FDA identifies no harmful effects to date with brain retention of gadolinium-based contrast agents for MRIs: review to continue. U.S. Food and Drug Administration Drug Safety Communications. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-identifies-no-harmful-effects-date-brain-retention-gadolinium. Published 2017. Accessed December 16, 2020.

20. 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. *Invest Radiol*. 2017;52(7):396-404. doi:10.1097/RLI.0000000000000352

21. 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. doi:10.1148/radiol.2017162857

22. Wetzke M, Happle C. *Basics Bildgebende Verfahren*. 2. Auflage. München : Elsevier, Urban & Fischer; 2009. http://d-nb.info/994412460.

23. Kanda T, Nakai Y, Hagiwara A, Oba H, Toyoda K, Furui S. Distribution and chemical forms of

gadolinium in the brain: a review. *Br J Radiol*. 2017;90(1079):20170115. doi:10.1259/bjr.20170115

24. Rocklage SM, Worah D, Kim S-H. Metal ion release from paramagnetic chelates: What is tolerable? *Magn Reson Med*. 1991;22(2):216-221. doi:10.1002/mrm.1910220211
25. Port M, Idée J-M, Medina C, Robic C, Sabatou M, Corot C. Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review. *BioMetals*. 2008;21(4):469-490. doi:10.1007/s10534-008-9135-x
26. McDonald RJ, Levine D, Weinreb J, et al. Gadolinium Retention: A Research Roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium Chelates. *Radiology*. 2018;289(2):517-534. doi:10.1148/radiol.2018181151
27. Rogosnitzky M, Branch S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *BioMetals*. 2016;29(3):365-376. doi:10.1007/s10534-016-9931-7
28. Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J, Weinmann H-J. Stability of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents in Human Serum at 37°C. *Invest Radiol*. 2008;43(12):817-828. doi:10.1097/RLI.0b013e3181852171
29. Czock D. Pharmakokinetik von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln. *Radiologe*. 2019;59(5):408-412. doi:10.1007/s00117-019-0496-7
30. Bleicher AG, Kanal E. Assessment of Adverse Reaction Rates to a Newly Approved MRI Contrast Agent: Review of 23,553 Administrations of Gadobenate Dimeglumine. *Am J Roentgenol*. 2008;191(6):W307-W311. doi:10.2214/AJR.07.3951
31. Runge VM. Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. *J Magn Reson Imaging*. 2000;12(2):205-213. doi:10.1002/1522-2586(200008)12:2<205::AID-JMRI1>3.0.CO;2-P
32. Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z, Prince MR. Immediate Allergic Reactions to Gadolinium-based Contrast Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2018;286(2):471-482. doi:10.1148/radiol.2017162740
33. Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(4):1104-1108. doi:10.1093/ndt/gfk062
34. Iyer RS, Schopp JG, Swanson JO, Thapa MM, Phillips GS. Safety Essentials: Acute Reactions to Iodinated Contrast Media. *Can Assoc Radiol J*. 2013;64(3):193-199. doi:10.1016/j.carj.2011.12.014
35. Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):27-30. doi:10.1016/j.jaad.2006.10.048
36. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of

patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):21-26. doi:10.1016/j.jaad.2006.10.047

37. Christensen KN, Lee CU, Hanley MM, Leung N, Moyer TP, Pittelkow MR. Quantification of gadolinium in fresh skin and serum samples from patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):91-96. doi:10.1016/j.jaad.2009.12.044
38. Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: A summary of the medical literature reporting. *Eur J Radiol*. 2008;66(2):230-234. doi:10.1016/j.ejrad.2008.02.011
39. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Agents Version 10.0. http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf. Published 2018. Accessed January 26, 2020.
40. Idée J-M, 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. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006;20(6):563-576. doi:https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2006.00447.x
41. Idée J-M, Port M, Medina C, et al. Possible involvement of gadolinium chelates in the pathophysiology of nephrogenic systemic fibrosis: A critical review. *Toxicology*. 2008;248(2-3):77-88. doi:10.1016/j.tox.2008.03.012
42. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(11):3174-3178. doi:10.1093/ndt/gfm261
43. Prince MR, Zhang H, Morris M, et al. Incidence of Nephrogenic Systemic Fibrosis at Two Large Medical Centers. *Radiology*. 2008;248(3):807-816. doi:10.1148/radiol.2483071863
44. Swaminathan S, Horn TD, Pellowski D, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis, Gadolinium, and Iron Mobilization. *N Engl J Med*. 2007;357(7):720-722. doi:10.1056/NEJMc070248
45. Bennett CL, Qureshi ZP, Sartor AO, et al. Gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis: the rise and fall of an iatrogenic disease. *Clin Kidney J*. 2012;5(1):82-88. doi:10.1093/ckj/sfr172
46. Roberts DR, Lindhorst SM, Welsh CT, et al. High Levels of Gadolinium Deposition in the Skin of a Patient With Normal Renal Function. *Invest Radiol*. 2016;51(5):280-289. doi:10.1097/RLI.0000000000000266
47. Gibby WA, Gibby KA, Gibby WA. Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) Retention in Human Bone Tissue by Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy. *Invest Radiol*. 2004;39(3):138-142. doi:10.1097/01.rli.0000112789.57341.01
48. Darrah TH, Prutsman-Pfeiffer JJ, Poreda RJ, Ellen Campbell M, Hauschka P V, Hannigan RE. Incorporation of excess gadolinium into human bone from medical contrast agents.

Metallomics. 2009;1(6):479. doi:10.1039/b905145g

49. 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. *Invest Radiol*. 2016;51(7):447-453. doi:10.1097/RLI.0000000000000252
50. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015;275(3):772-782. doi:10.1148/radiol.15150025
51. Sanyal S, Marckmann P, Scherer S, Abraham JL. Multiorgan gadolinium (Gd) deposition and fibrosis in a patient with nephrogenic systemic fibrosis--an autopsy-based review. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3616-3626. doi:10.1093/ndt/gfr085
52. Xia D, Davis RL, Crawford JA, Abraham JL. Gadolinium released from MR contrast agents is deposited in brain tumors: in situ demonstration using scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray spectroscopy. *Acta radiol*. 2010;51(10):1126-1136. doi:10.3109/02841851.2010.515614
53. Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, Di Lazzaro V, Zobel BB, Quattrocchi CC. Progressive Increase of T1 Signal Intensity of the Dentate Nucleus on Unenhanced Magnetic Resonance Images Is Associated With Cumulative Doses of Intravenously Administered Gadodiamide in Patients With Normal Renal Function, Suggesting Dechelation. *Invest Radiol*. 2014;49(10):685-690. doi:10.1097/RLI.0000000000000072
54. Weberling LD, Kieslich PJ, Kickingereder P, et al. Increased Signal Intensity in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-Weighted Images After Gadobenate Dimeglumine Administration. *Invest Radiol*. 2015;50(11):743-748. doi:10.1097/RLI.0000000000000206
55. Adin ME, Kleinberg L, Vaidya D, Zan E, Mirbagheri S, Yousem DM. Hyperintense Dentate Nuclei on T1-Weighted MRI: Relation to Repeat Gadolinium Administration. *Am J Neuroradiol*. 2015;36(10):1859-1865. doi:10.3174/ajnr.A4378
56. Kang H, Hii M, Le M, et al. Gadolinium Deposition in Deep Brain Structures: Relationship with Dose and Ionization of Linear Gadolinium-Based Contrast Agents. *Am J Neuroradiol*. 2018;39(9):1597-1603. doi:10.3174/ajnr.A5751
57. Zhang Y, Cao Y, Shih GL, Hecht EM, Prince MR. Extent of Signal Hyperintensity on Unenhanced T1-weighted Brain MR Images after More than 35 Administrations of Linear Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology*. 2017;282(2):516-525. doi:10.1148/radiol.2016152864
58. Kuno H, Jara H, Buch K, Qureshi MM, Chapman MN, Sakai O. Global and Regional Brain Assessment with Quantitative MR Imaging in Patients with Prior Exposure to Linear Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology*. 2017;283(1):195-204. doi:10.1148/radiol.2016160674

59. Mallio CA, Lo Vullo G, Messina L, Beomonte Zobel B, Parizel PM, Quattrocchi CC. Increased T1 Signal Intensity of the Anterior Pituitary Gland on Unenhanced Magnetic Resonance Images After Chronic Exposure to Gadodiamide. *Invest Radiol*. 2020;55(1):25-29. doi:10.1097/RLI.0000000000000604

60. 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. doi:10.1148/radiol.2015142690

61. Rasschaert M, Emerit A, Fretellier N, et al. Gadolinium Retention, Brain T1 Hyperintensity, and Endogenous Metals. *Invest Radiol*. 2018;53(6):328-337. doi:10.1097/RLI.0000000000000447

62. Lohrke J, Frisk A-L, 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. *Invest Radiol*. 2017;52(6):324-333. doi:10.1097/RLI.0000000000000344

63. Jost G, Frenzel T, Boyken J, Lohrke J, Nischwitz V, Pietsch H. Long-term Excretion of Gadolinium-based Contrast Agents: Linear versus Macrocyclic Agents in an Experimental Rat Model. *Radiology*. 2019;290(2):340-348. doi:10.1148/radiol.2018180135

64. Popescu BFG, Robinson CA, Rajput A, Rajput AH, Harder SL, Nichol H. Iron, Copper, and Zinc Distribution of the Cerebellum. *The Cerebellum*. 2009;8(2):74-79. doi:10.1007/s12311-008-0091-3

65. Pullicino R, Radon M, Biswas S, Bhojak M, Das K. A Review of the Current Evidence on Gadolinium Deposition in the Brain. *Clin Neuroradiol*. 2018;28(2):159-169. doi:10.1007/s00062-018-0678-0

66. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β. *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111-147ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748

67. Iliff JJ, Goldman SA, Nedergaard M. Implications of the discovery of brain lymphatic pathways. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):977-979. doi:10.1016/S1474-4422(15)00221-5

68. Taoka T, Naganawa S. Gadolinium-based Contrast Media, Cerebrospinal Fluid and the Glymphatic System: Possible Mechanisms for the Deposition of Gadolinium in the Brain. *Magn Reson Med Sci*. 2018;17(2):111-119. doi:10.2463/mrms.rev.2017-0116

69. Rasschaert M, Schroeder JA, Wu T-D, et al. Multimodal Imaging Study of Gadolinium Presence in Rat Cerebellum. *Invest Radiol*. 2018;53(9):518-528. doi:10.1097/RLI.0000000000000490

70. 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. doi:10.1148/radiol.2015150337

71. 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. doi:10.1148/radiol.14140364

72. 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. doi:10.1148/radiol.2016162241

73. 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. *Am J Roentgenol*. 2016;206(2):414-419. doi:10.2214/AJR.15.15327

74. 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. *Invest Radiol*. 2016;51(2):83-89. doi:10.1097/RLI.0000000000000242

75. 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. *Invest Radiol*. 2015;50(8):473-480. doi:10.1097/RLI.0000000000000181

76. Robert P, Violas X, Grand S, et al. Linear Gadolinium-Based Contrast Agents Are Associated With Brain Gadolinium Retention in Healthy Rats. *Invest Radiol*. 2016;51(2):73-82. doi:10.1097/RLI.0000000000000241

77. Robert P, Fingerhut S, Factor C, et al. One-year Retention of Gadolinium in the Brain: Comparison of Gadodiamide and Gadoterate Meglumine in a Rodent Model. *Radiology*. 2018;288(2):424-433. doi:10.1148/radiol.2018172746

78. 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 age. *Eur Radiol*. 2016;26(3):807-815. doi:10.1007/s00330-015-3879-9

79. Bjørnerud A, Vatnehol SAS, Larsson C, Due-Tønnessen P, Hol PK, Groote IR. Signal Enhancement of the Dentate Nucleus at Unenhanced MR Imaging after Very High Cumulative Doses of the Macrocyclic Gadolinium-based Contrast Agent Gadobutrol: An Observational Study. *Radiology*. 2017;285(2):434-444. doi:10.1148/radiol.2017170391

80. Rossi Espagnet MC, Bernardi B, Pasquini L, Figà-Talamanca L, Tomà P, Napolitano A. Signal intensity at unenhanced T1-weighted magnetic resonance in the globus pallidus and dentate nucleus after serial administrations of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent in children. *Pediatr Radiol*. 2017;47(10):1345-1352. doi:10.1007/s00247-017-3874-1

81. Splendiani A, Perri M, Marsecano C, et al. Effects of serial macrocyclic-based contrast materials gadoterate meglumine and gadobutrol administrations on gadolinium-related dentate nuclei signal increases in unenhanced T1-weighted brain: a retrospective study in 158 multiple sclerosis (MS) patients. *Radiol Med*. 2018;123(2):125-134. doi:10.1007/s11547-017-0816-9

82. Splendiani A, Corridore A, Torlone S, et al. Visible T1-hyperintensity of the dentate nucleus after multiple administrations of macrocyclic gadolinium-based contrast agents: yes or no? *Insights Imaging*. 2019;10(1):82. doi:10.1186/s13244-019-0767-x

83. Smith TE, Steven A, Bagert BA. Gadolinium Deposition in Neurology Clinical Practice. *Ochsner J*. 2019;19(1):17-25. doi:10.31486/toj.18.0111

84. Bussi S, Coppo A, Botteron C, et al. Differences in gadolinium retention after repeated injections of macrocyclic MR contrast agents to rats. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(3):746-752. doi:10.1002/jmri.25822

85. McDonald RJ, McDonald JS, Dai D, et al. Comparison of Gadolinium Concentrations within Multiple Rat Organs after Intravenous Administration of Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelates. *Radiology*. 2017;285(2):536-545. doi:10.1148/radiol.2017161594

86. Smith APL, Marino M, Roberts J, et al. Clearance of Gadolinium from the Brain with No Pathologic Effect after Repeated Administration of Gadodiamide in Healthy Rats: An Analytical and Histologic Study. *Radiology*. 2017;282(3):743-751. doi:10.1148/radiol.2016160905

87. Kartamihardja AAP, Nakajima T, Kameo S, Koyama H, Tsushima Y. Distribution and clearance of retained gadolinium in the brain: Differences between linear and macrocyclic gadolinium based contrast agents in a mouse model. *Br J Radiol*. 2016;89(1066):20160509. doi:10.1259/bjr.20160509

88. Birka M, Wentker KS, Lusmöller E, et al. Diagnosis of Nephrogenic Systemic Fibrosis by means of Elemental Bioimaging and Speciation Analysis. *Anal Chem*. 2015;87(6):3321-3328. doi:10.1021/ac504488k

89. Taupitz M, Stolzenburg N, Ebert M, et al. Gadolinium-containing magnetic resonance contrast media: investigation on the possible transchelation of Gd 3+ to the glycosaminoglycan heparin. *Contrast Media Mol Imaging*. 2013;8(2):108-116. doi:10.1002/cmmi.1500

90. Korkusuz H, Ulbrich K, Welzel K, et al. Transferrin-Coated Gadolinium Nanoparticles as MRI Contrast Agent. *Mol Imaging Biol*. 2013;15(2):148-154. doi:10.1007/s11307-012-0579-6

91. Xue S, Yang H, Qiao J, et al. Protein MRI contrast agent with unprecedented metal selectivity and sensitivity for liver cancer imaging. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(21):6607-6612. doi:10.1073/pnas.1423021112

92. Gadotersäure. https://de.wikipedia.org/wiki/Gadotersäure#/media/Datei:Gadoteric_acid.png. Accessed

February 19, 2022.

93. Gadopentetat-Dimeglumin. https://de.wikipedia.org/wiki/Gadopentetat-Dimeglumin#/media/Datei:Gadolinium-Diethylentriaminpentaacetat.svg. Accessed February 19, 2022.
94. 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. doi:10.1148/radiol.2017161595
95. Mallio CA, Rovira À, Parizel PM, Quattrocchi CC. Exposure to gadolinium and neurotoxicity: current status of preclinical and clinical studies. *Neuroradiology*. 2020;62(8):925-934. doi:10.1007/s00234-020-02434-8
96. Alkhunizi SM, Fakhoury M, Abou-Kheir W, Lawand N. Gadolinium Retention in the Central and Peripheral Nervous System: Implications for Pain, Cognition, and Neurogenesis. *Radiology*. 2020;297(2):407-416. doi:10.1148/radiol.2020192645
97. El Hamrani D, Vives V, Buchholz R, et al. Effect of Long-Term Retention of Gadolinium on Metabolism of Deep Cerebellar Nuclei After Repeated Injections of Gadodiamide in Rats. *Invest Radiol*. 2020;55(2):120-128. doi:10.1097/RLI.0000000000000621
98. Fingerhut S, Sperling M, Holling M, et al. Gadolinium-based contrast agents induce gadolinium deposits in cerebral vessel walls, while the neuropil is not affected: An autopsy study. *Acta Neuropathol*. 2018;136(1):127-138. doi:10.1007/s00401-018-1857-4
99. Radbruch A, Richter H, Bücker P, et al. Is Small Fiber Neuropathy Induced by Gadolinium-Based Contrast Agents? *Invest Radiol*. 2020;Publish Ah(8):473-480. doi:10.1097/RLI.0000000000000677
100. Xia Q, Feng X, Huang H, Du L, Yang X, Wang K. Gadolinium-induced oxidative stress triggers endoplasmic reticulum stress in rat cortical neurons. *J Neurochem*. 2011;117(1):38-47. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.07162.x
101. Feng L, Xiao H, He X, et al. Neurotoxicological consequence of long-term exposure to lanthanum. *Toxicol Lett*. 2006;165(2):112-120. doi:10.1016/j.toxlet.2006.02.003
102. Briner W, Rycek RF, Moellenberndt A, Dannull K. Neurodevelopmental effects of lanthanum in mice. *Neurotoxicol Teratol*. 2000;22(4):573-581. doi:10.1016/S0892-0362(00)00075-1
103. De Broe ME. Can the Risk of Gadolinium be Extrapolated to Lanthanum? *Semin Dial*. 2008;21(2):142-144. doi:10.1111/j.1525-139X.2007.00416.x
104. Ray DE, Cavanagh JB, Nolan CC, Williams SCR. Neurotoxic effects of gadopentetate dimeglumine: Behavioral disturbance and morphology after intracerebroventricular injection in rats. *Am J Neuroradiol*. 1996;17(2):365-373. http://www.ajnr.org/content/ajnr/17/2/365.full.pdf. Accessed January 21, 2020.

105. Ray DE, Holton JL, Nolan CC, Cavanagh JB, Harpur ES. Neurotoxic potential of gadodiamide after injection into the lateral cerebral ventricle of rats. *Am J Neuroradiol*. 1998;19(8):1455-1462. http://www.ajnr.org/content/ajnr/19/8/1455.full.pdf. Accessed January 19, 2020.

106. SKALPE IO, TANG GJ. Magnetic Resonance Imaging Contrast Media in the Subarachnoid Space. *Invest Radiol*. 1997;32(3):140-148. doi:10.1097/00004424-199703000-00002

107. TONEY GM, CHAVEZ HA, IBARRA R, JINKINS AJR. Acute and Subacute Physiological and Histological Studies of the Central Nervous System After Intrathecal Gadolinium Injection in the Anesthetized Rat. *Invest Radiol*. 2001;36(1):33-40. doi:10.1097/00004424-200101000-00005

108. Khairinisa MA, Takatsuru Y, Amano I, et al. The Effect of Perinatal Gadolinium-Based Contrast Agents on Adult Mice Behavior. *Invest Radiol*. 2018;53(2):110-118. doi:10.1097/RLI.0000000000000417

109. Roman-Goldstein SM, Barnett PA, McCormick CI, Ball MJ, Ramsey F, Neuwelt EA. Effects of gadopentetate dimeglumine administration after osmotic blood-brain barrier disruption: Toxicity and MR imaging findings. *Am J Neuroradiol*. 1991;12(5):885-890.

110. Maramattom BV, Manno EM, Wijdicks EFM, Lindell EP. Gadolinium encephalopathy in a patient with renal failure. *Neurology*. 2005;64(7):1276-1278. doi:10.1212/01.WNL.0000156805.45547.6E

111. Hui FK, Mullins M. Persistence of Gadolinium Contrast Enhancement in CSF: A Possible Harbinger of Gadolinium Neurotoxicity?: Fig 1. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):e1-e1. doi:10.3174/ajnr.A1205

112. Arlt S, Cepek L, Rustenbeck HH, Prange H, Reimers CD. Gadolinium encephalopathy due to accidental intrathecal administration of gadopentetate dimeglumine. *J Neurol*. 2007;254(6):810-812. doi:10.1007/s00415-006-0439-x

113. Provenzano DA, Pellis Z, DeRiggi L. Fatal gadolinium-induced encephalopathy following accidental intrathecal administration: a case report and a comprehensive evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44(7):721-729. doi:10.1136/rapm-2019-100422

114. 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-e1640. doi:10.1542/peds.2015-2222

115. Williams S, Grimm H. Gadolinium Toxicity A Survey of the Chronic Effects of Retained Gadolinium from Contrast MRIs. November 2014. https://gdtoxicity.files.wordpress.com/2014/09/gd-symptom-survey.pdf. Accessed February 24, 2020.

116. Burke LMB, Ramalho M, AlObaidy M, Chang E, Jay M, Semelka RC. Self-reported gadolinium toxicity: A survey of patients with chronic symptoms. *Magn Reson Imaging*. 2016;34(8):1078-

1080. doi:10.1016/j.mri.2016.05.005

117. Semelka RC, Ramalho J, Vakharia A, et al. Gadolinium deposition disease: Initial description of a disease that has been around for a while. *Magn Reson Imaging*. 2016;34(10):1383-1390. doi:10.1016/j.mri.2016.07.016

118. Semelka RC, Ramalho M, AlObaidy M, Ramalho J. Gadolinium in Humans: A Family of Disorders. *Am J Roentgenol*. 2016;207(2):229-233. doi:10.2214/AJR.15.15842

119. Forslin Y, Shams S, Hashim F, et al. Retention of Gadolinium-Based Contrast Agents in Multiple Sclerosis: Retrospective Analysis of an 18-Year Longitudinal Study. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(7):1311-1316. doi:10.3174/ajnr.A5211

120. Forslin Y, Martola J, Bergendal Å, Fredrikson S, Wiberg MK, Granberg T. Gadolinium Retention in the Brain: An MRI Relaxometry Study of Linear and Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents in Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2019;40(8):1265-1273. doi:10.3174/ajnr.A6112

121. Cocozza S, Pontillo G, Lanzillo R, et al. MRI features suggestive of gadolinium retention do not correlate with Expanded Disability Status Scale worsening in Multiple Sclerosis. *Neuroradiology*. 2019;61(2):155-162. doi:10.1007/s00234-018-02150-4

122. Ackermans N, Taylor C, Tam R, et al. Effect of different doses of gadolinium contrast agent on clinical outcomes in MS. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2019;5(1):205521731882379. doi:10.1177/2055217318823796

123. Welk B, McArthur E, Morrow SA, et al. Association Between Gadolinium Contrast Exposure and the Risk of Parkinsonism. *JAMA*. 2016;316(1):96. doi:10.1001/jama.2016.8096

124. Perrotta G, Metens T, Absil J, Lemort M, Manto M. Absence of clinical cerebellar syndrome after serial injections of more than 20 doses of gadoterate, a macrocyclic GBCA: a monocenter retrospective study. *J Neurol*. 2017;264(11):2277-2283. doi:10.1007/s00415-017-8631-8

125. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):564-570. doi:10.1016/S1474-4422(17)30158-8

126. Bauer K, Lathrum A, Raslan O, et al. Do Gadolinium-Based Contrast Agents Affect 18 F-FDG PET/CT Uptake in the Dentate Nucleus and the Globus Pallidus? A Pilot Study. *J Nucl Med Technol*. 2017;45(1):30-33. doi:10.2967/jnmt.116.180844

127. Fretellier N, Granottier A, Rasschaert M, et al. Does Age Interfere With Gadolinium Toxicity and Presence in Brain and Bone Tissues? *Invest Radiol*. 2019;54(2):61-71. doi:10.1097/RLI.0000000000000517

128. Balint B, Bhatia KP. T1-weighted basal ganglia hyperintensities due to gadolinium deposition – a cautionary note. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;32:135-136. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.09.017

129. Rasschaert M, Idée J-M, Robert P, et al. Moderate Renal Failure Accentuates T1 Signal Enhancement in the Deep Cerebellar Nuclei of Gadodiamide-Treated Rats. *Invest Radiol*. 2017;52(5):255-264. doi:10.1097/RLI.0000000000000339

130. Rahatli FK, Donmez FY, Kibaroglu S, et al. Does renal function affect gadolinium deposition in the brain? *Eur J Radiol*. 2018;104:33-37. doi:10.1016/j.ejrad.2018.04.017

131. Cao Y, Zhang Y, Shih G, et al. Effect of Renal Function on Gadolinium-Related Signal Increases on Unenhanced T1-Weighted Brain Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol*. 2016;51(11):677-682. doi:10.1097/RLI.0000000000000294

132. CHMP, EMA. Wissenschaftliche Schlussfolgerungen Gadoliniumablagerungen. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-annex-ii_de.pdf. Published July 22, 2017. Accessed January 20, 2020.

133. Committee European Medicines Agency. *Assessment Report Gadolinium Containing Contrast Agents EMA/411650/2017*. Vol 44.; 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-assessment-report_en.pdf.

134. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(9). doi:10.1002/brb3.362

135. World Health Organization. Atlas Multiple Sclerosis resources In The World 2008. In: *WHO Press*. ; 2008:56.

136. MS International Federation. Atlas of MS | MS International Federation. https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/. Published 2013. Accessed February 27, 2020.

137. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752-759. doi:10.1097/WCO.0000000000000622

138. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space--geographic clues to cause. *J Neurovirol*. 2000;6 Suppl 2(SUPPL. 2):S134-40. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10871801. Accessed February 27, 2020.

139. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. doi:10.1111/ene.13819

140. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520-532. doi:10.1016/S1474-4422(10)70064-8

141. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, et al. The prevalence of MS in the United States. *Neurology*. 2019;92(10):e1029-e1040. doi:10.1212/WNL.0000000000007035

142. McKay KA, Kwan V, Duggan T, Tremlett H. Risk Factors Associated with the Onset of Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Biomed Res Int*.

2015;2015:1-11. doi:10.1155/2015/817238

143. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(12):1368-1374. doi:10.1136/jnnp.2008.145805

144. Plantone D, De Angelis F, Doshi A, Chataway J. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Definition and Measurement. *CNS Drugs*. 2016;30(6):517-526. doi:10.1007/s40263-016-0340-9

145. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. *Thieme: Duale Reihe – Neurologie*. 7., vollst. Stuttgart; New York: Thieme; 2013.

146. Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. *Am Fam Physician*. 2013;87(10):712-714. www.aafp.org/afp. Accessed February 29, 2020.

147. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685-691. doi:10.1212/WNL.41.5.685

148. Engel C, Greim B, Zettl UK. Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt*. 2005;76(8):943-953. doi:10.1007/s00115-005-1901-1

149. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, et al. Multiple Sclerosis Registry in Germany – Results of the Extension Phase 2005/2006. *Dtsch Aerzteblatt Online*. February 2008. doi:10.3238/arztebl.2008.0113

150. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1444. doi:10.1212/WNL.33.11.1444

151. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14(1):58. doi:10.1186/1471-2377-14-58

152. Cutter GR. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999;122(5):871-882. doi:10.1093/brain/122.5.871

153. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017;389(10076):1336-1346. doi:10.1016/S0140-6736(16)30959-X

154. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):193-205. doi:10.1097/WCO.0000000000000206

155. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose; Stand 08/2014. *Dtsch Gesellschaft für Neurol*. 2014:1-85. www.kompetenznetz-multiplesklerose.de. Accessed March 1, 2020.

156. Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in

multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(8):471-482. doi:10.1038/nrneurol.2015.106

157. Igra MS, Paling D, Wattjes MP, Connolly DJA, Hoggard N. Multiple sclerosis update: use of MRI for early diagnosis, disease monitoring and assessment of treatment related complications. *Br J Radiol*. 2017;90(1074):20160721. doi:10.1259/bjr.20160721
158. Vigeveno RM, Wiebenga OT, Wattjes MP, Geurts JJG, Barkhof F. Shifting imaging targets in multiple sclerosis: From inflammation to neurodegeneration. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(1):1-19. doi:10.1002/jmri.23578
159. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(3):394-401. doi:10.3174/ajnr.A4539
160. Lukas C, Gold R, Fiehler J, et al. Ablagerung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln im Gehirn nach mehrfacher Anwendung: Konsequenzen für den Einsatz der MRT bei Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose? *Aktuelle Neurol*. 2016;43(04):237-241. doi:10.1055/s-0042-102953
161. BfArM - Risikobewertungsverfahren - Gadoliniumhaltige Kontrastmittel: Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/gadolinium-kernspin-neu.html. Accessed March 1, 2020.
162. Mattay RR, Davtyan K, Bilello M, Mamourian AC. Do All Patients with Multiple Sclerosis Benefit from the Use of Contrast on Serial Follow-Up MR Imaging? A Retrospective Analysis. *Am J Neuroradiol*. 2018;39(11):2001-2006. doi:10.3174/ajnr.A5828
163. Bonzano L, Roccatagliata L, Mancardi GL, Sormani MP. Gadolinium-enhancing or active T2 magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis clinical trials? *Mult Scler*. 2009;15(9):1043-1047. doi:10.1177/1352458509106610
164. Sormani MP, Rio J, Tintorè M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(5):605-612. doi:10.1177/1352458512460605
165. Svennerholm L, Boström K, Jungbjer B. Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes. *Acta Neuropathol*. 1997;94(4):345-352. doi:10.1007/s004010050717
166. Mukherjee J, Christian BT, Dunigan KA, et al. Brain imaging of18F-fallypride in normal volunteers: Blood analysis, distribution, test-retest studies, and preliminary assessment of sensitivity to aging effects on dopamine D-2/D-3 receptors. *Synapse*. 2002;46(3):170-188. doi:10.1002/syn.10128

167. Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J*. 2006;82(964):84-88. doi:10.1136/pgmj.2005.036665

168. EMA. Guideline on Clinical Investigation of MPs for the treatment of Multiple Sclerosis (EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2). Guideline. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000425.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf5. Published 2015.

169. Bond KM, Brinjikji W, Eckel LJ, Kallmes DF, McDonald RJ, Carr CM. Dentate update: Imaging features of entities that affect the dentate nucleus. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(8):1467-1474. doi:10.3174/ajnr.A5138

170. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, et al. Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition. *The Cerebellum*. 2014;13(1):151-177. doi:10.1007/s12311-013-0511-x

171. Sbardella E, Upadhyay N, Tona F, et al. Dentate nucleus connectivity in adult patients with multiple sclerosis: functional changes at rest and correlation with clinical features. *Mult Scler*. 2017;23(4):546-555. doi:10.1177/1352458516657438

172. Bürk K, Sival DA. Scales for the clinical evaluation of cerebellar disorders. In: Manto M, Huisman TAGM, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 154. Elsevier B.V.; 2018:329-339. doi:10.1016/B978-0-444-63956-1.00020-5

173. Saute JAM, Donis KC, Serrano-Munuera C, et al. Ataxia Rating Scales—Psychometric Profiles, Natural History and Their Application in Clinical Trials. *The Cerebellum*. 2012;11(2):488-504. doi:10.1007/s12311-011-0316-8

174. Schoch B, Regel JP, Frings M, et al. Reliability and validity of ICARS in focal cerebellar lesions. *Mov Disord*. 2007;22(15):2162-2169. doi:10.1002/mds.21543

175. Salcı Y, Fil A, Keklicek H, et al. Validity and reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) and the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) in multiple sclerosis patients with ataxia. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:135-140. doi:10.1016/j.msard.2017.09.032

176. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) : National Multiple Sclerosis Society. https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-Researchers/Clinical-Study-Measures/Paced-Auditory-Serial-Addition-Test-(PASAT). Accessed February 25, 2020.

177. TOMBAUGH T. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21(1):53-76. doi:10.1016/j.acn.2005.07.006

178. Joy S, Fein D, Kaplan E. Decoding Digit Symbol. *Assessment*. 2003;10(1):56-65. doi:10.1177/0095399702250335

179. Wechsler DA nach D. *WECHSLER ADULT INTELLIGENCE SCALE – FOURTH EDITION (WAIS-IV)*

Manual 1: Grundlagen, Testauswertung Und Interpretation. 4th ed. Petermann, Franz; Pearson-Verlag; 2012. https://www.pearsonclinical.de/pub/media/wysiwyg/Pearson_DE/WAIS_IV_Manual_1.pdf.

180. Gruber T. *Gedächtnis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. doi:10.1007/978-3-662-56362-5
181. Wechsler D. *Wechsler-Intelligenztest Für Erwachsene – Deutschsprachige Bearbeitung Und Adaptation Des WAIS-III von David Wechsler , Manual*. 2. korr. (von Aster M, Neubauer A, Horn R, eds.). Frankfurt M.: Pearson, The Psychological Corporation U.S.A; 2009.
182. Hofer M. *Sono Grundkurs - Ein Arbeitsbuch Für Den Einstieg*. 9. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017; 2017. doi:10.1055/b-005-143667
183. Delorme S, Debus J. *Sonographie : 105 Tabellen / Stefan Delorme ; Jürgen Debus. [MLP. Zeichn.: Katja Dalkowski ; Barbara Gay]*. 2., vollst. Stuttgart : Thieme; 2004. http://d-nb.info/971641331 [http://d-nb.info/971641331].
184. Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M, et al. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):599-608. doi:10.1002/uog.6328
185. Mijajlovic MD, Tsivgoulis G, Sternic N. Transcranial brain parenchymal sonography in neurodegenerative and psychiatric diseases. *J Ultrasound Med*. 2014;33(12):2061-2068. doi:10.7863/ultra.33.12.2061
186. Walter U, Dressler D, Lindemann C, Slachevsky A, Miranda M. Transcranial sonography findings in welding-related Parkinsonism in comparison to Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):141-145. doi:10.1002/mds.21795
187. Walter U, Krolikowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology*. 2005;64(10):1726-1732. doi:10.1212/01.WNL.0000161847.46465.B9
188. Walter U. Transcranial Sonography in Brain Disorders with Trace Metal Accumulation. In: *Transcranial Sonography in Movement Disorders*. 90th ed. Elsevier; 2010:166-178. doi:10.1016/S0074-7742(10)90012-3
189. Walter U, Kanowski M, Kaufmann J, Grossmann A, Benecke R, Niehaus L. Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: A phantom study. *Neuroimage*. 2008;40(2):551-558. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.019
190. Walter U. Transcranial sonography in brain disorders with trace metal accumulation. *Int Rev Neurobiol*. 2010;90(C):166-178. doi:10.1016/S0074-7742(10)90012-3
191. Brüggemann N, Schneider SA, Sander T, Klein C, Hagenah J. Distinct basal ganglia

hyperechogenicity in idiopathic basal ganglia calcification. *Mov Disord*. 2010;25(15):2661-2664. doi:10.1002/mds.23264

192. Blahuta J. *B-MODE Assist System 1.1, User´s Guide and Description*. http://www.mathworks.com/products/compiler/mcr/.
193. Školoudík D, Bártová P, Mašková J, et al. Transcranial Sonography of the Insula: Digitized Image Analysis of Fusion Images with Magnetic Resonance. *Ultraschall der Medizin*. 2016;37(6):604-608. doi:10.1055/s-0042-111822
194. Blahuta J, Cermak P, Vecerek M. A reproducible application to B-MODE transcranial ultrasound images based on echogenicity evaluation analysis in selectable area of interest. *6th Int Conf Soft Comput Pattern Recognition, SoCPaR 2014*. 2014:393-400. doi:10.1109/SOCPAR.2014.7008039
195. Quattrocchi CC, Ramalho J, van der Molen AJ, Rovira À, Radbruch A. Standardized assessment of the signal intensity increase on unenhanced T1-weighted images in the brain: the European Gadolinium Retention Evaluation Consortium (GREC) Task Force position statement. *Eur Radiol*. 2019;29(8):3959-3967. doi:10.1007/s00330-018-5803-6
196. Völkl K, Korb C. Deskriptive Statistik. In: *Deskriptive Statistik*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2018:7-28. doi:10.1007/978-3-658-10675-1_2
197. Norman G. Likert scales, levels of measurement and the “laws” of statistics. *Adv Heal Sci Educ*. 2010;15(5):625-632. doi:10.1007/s10459-010-9222-y
198. Weiss C. *Basiswissen Medizinische Statistik 6. Auflage*. 6th ed. Springer; 2013.
199. Schmahmann JD, Gardner R, MacMore J, Vangel MG. Development of a brief ataxia rating scale (BARS) based on a modified form of the ICARS. *Mov Disord*. 2009;24(12):1820-1828. doi:10.1002/mds.22681
200. Agarwal A, Kaur H, Agarwal A, et al. Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 12. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;85:52-56. doi:10.1016/j.parkreldis.2021.03.010
201. Hoffmann O, Gold R. Krankheitsmodifizierende Therapie der sekundär progredienten Multiplen Sklerose. *Nervenarzt*. 2021;92(10):1052-1060. doi:10.1007/s00115-021-01080-6
202. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992;112(1):155-159. doi:10.1037/0033-2909.112.1.155
203. ICH Expert working group. ICH Topic E 9 Guideline Statistical Principles for Clinical Trials. http://www.emea.eu.int. Published 1998. Accessed June 24, 2022.
204. Zivadinov R, Bergsland N, Hagemeier J, et al. Cumulative gadodiamide administration leads to brain gadolinium deposition in early MS. *Neurology*. 2019;93(6):e611-e623. doi:10.1212/WNL.0000000000007892
205. McDonald RJ. No Evidence Gadolinium Causes Neurologic Harm. RSNA 2017 Daily Bulletin. https://press.rsna.org/timssnet/media/pressreleases/14_pr_target.cfm?ID=1977. Published 2017. Accessed November 21, 2021.

206. Fagherazzi G, Fischer A, Ismael M, Despotovic V. Voice for Health: The Use of Vocal Biomarkers from Research to Clinical Practice. *Digit Biomarkers*. 2021;5(1):78-88. doi:10.1159/000515346

207. Ackermann H, et al. Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien) S1-Leitlinie. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-103l_S1_Neurogene_Sprechstoerungen_2018-08-verlaengert.pdf. Published 2018. Accessed December 20, 2021.

208. Vymazal J, Krámská L, Brožová H, Růžička E, Rulseh AM. Does serial administration of gadolinium-based contrast agents affect patient neurological and neuropsychological status? Fourteen-year follow-up of patients receiving more than fifty contrast administrations. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(6):1912-1913. doi:10.1002/jmri.26948

209. Robert P, Frenzel T, Factor C, et al. Methodological Aspects for Preclinical Evaluation of Gadolinium Presence in Brain Tissue. *Invest Radiol*. 2018;53(9):499-517. doi:10.1097/RLI.0000000000000467

210. Ramalho J, Ramalho M. Gadolinium Deposition and Chronic Toxicity. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(4):765-778. doi:10.1016/j.mric.2017.06.007

211. Walter U, Wagner S, Horowski S, Benecke R, Zettl UK. Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(13):1010-1017. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b8a9f8

212. Synofzik M, Godau J, Lindig T, Schöls L, Berg D. Transcranial Sonography Reveals Cerebellar, Nigral, and Forebrain Abnormalities in Friedreich's Ataxia. *Neurodegener Dis*. 2011;8(6):470-475. doi:10.1159/000327751

213. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):1044-1055. doi:10.1016/S1474-4422(08)70239-4

214. Azhari H. Appendix A: Typical Acoustic Properties of Tissues. In: *Basics of Biomedical Ultrasound for Engineers*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2010:313-314. doi:10.1002/9780470561478.app1

215. Kubale R, Hentzel G. Physikalisch-technische und untersuchungstechnische Grundlagen der Farbdopplersonographie. In: Schmidt W, Kurjak A, eds. *Farbdopplersonographie in Gynäkologie Und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001:2-25. doi:10.1055/b-0033-1723

216. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 147. ; 2018:293-305. doi:10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1

217. Skowronska M, Kmiec T, Czlonkowska A, Kurkowska-Jastrzębska I. Transcranial Sonography in Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration. *Clin Neuroradiol*. 2018;28(3):385-392. doi:10.1007/s00062-017-0577-9

218. Sadowski K, Szlachta K, Serafin-Król M, Gałązka-Friedman J, Friedman A. Brain tissue echogenicity—implications for substantia nigra studies in parkinsonian patients. *J Neural Transm*. 2012;119(3):363-367. doi:10.1007/s00702-011-0707-5

219. Keller D. Fallzahlberechnung für den Vergleich von zwei Gruppen - Statistik und Beratung. https://statistik-und-beratung.de/2014/07/fallzahlberechnung-fuer-den-vergleich-von-zwei-gruppen/. Accessed May 25, 2022.

220. Layne KA, Wood DM, Dargan PI. Gadolinium-based contrast agents – what is the evidence for 'gadolinium deposition disease' and the use of chelation therapy? *Clin Toxicol*. 2020;58(3):151-160. doi:10.1080/15563650.2019.1681442

221. Semelka RC, Ramalho M. Physicians with self-diagnosed gadolinium deposition disease: a case series. *Radiol Bras*. 2021;54(4):238-242. doi:10.1590/0100-3984.2020.0073

222. European Medicines Agency (EMA). EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. EMA/625317/2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents_en.pdf. Published 2017. Accessed January 8, 2022.

223. Synofzik M, Schicks J. INTERNATIONAL CO-OPERATIVE ATAXIA RATING SCALE. https://www.sralab.org/sites/default/files/2017-06/ICARS.pdf. Published 2008. Accessed October 31, 2021.

10. Anhang

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: chemischer Aufbau gadoliniumhaltiger Kontrastmittel[9] 10

Abbildung 2: Native T1 MRT-Bilder ohne SI-Steigerung (A und C), sowie bilateraler SI-Steigerung nach KM-Gabe mit linearen GBCAs in LN (B) und DN (D)) 14

Abbildung 3: Vergleich von makrozyklischen und linearen GBCAs hinsichtlich des potentiellen Ablagerungsverhalten und -form [8,92,93] – erstellt mit biorender.com 19

Abbildung 4: Prinzip des PASAT 37

Abbildung 5: Prinzip des Zahlen-Symbol-Tests 37

Abbildung 6: Potentielle Detektion der Ablagerungen unterschiedlicher Gadoliniumverbindungen durch TCS bzw. MRT– erstellt mit biorender.com 41

Abbildung 7: Prinzip der Fusion von Sonogramm und MR-Tomogramm 43

Abbildung 8: Bildfusion MR-Tomogramm und Sonogramm mit Fokus auf den DN 43

Abbildung 9: Bildfusion MR-Tomogramm und Sonogramm mit Fokus auf den LN 44

Abbildung 10: Durchführung der digitalen Bildanalyse des Nucleus dentatus (DN) nach MRT-TCS-Fusionsbildgebung bei einem MS-Patienten mit T1-Signalintensitätssteigerung mit der Software „B-Mode-Assist) 45

Abbildung 11: Vergleich der Anzahl von KM-Gaben mit linearen GBCAs bei Patienten mit und ohne Dysarthrie. 54

Abbildung 12: Verteilung der Echointensitätswerte des linken Nucleus dentatus mit Identifizierung von 2 Ausreißern 56

Abbildung 13: Vergleich der Echointensitätswerte von Nucleus dentatus und lentiformis zwischen den Gruppen T1h+ und T1h- 57

Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Anzahl der Gaben linearer GBCAs und klinischen Testergebnissen 61

Abbildung 15: Relation von T1-Signalintensität im MRT und Ultraschall-Signalintensität des Nucleus dentatus (individuelle Durchschnittswerte der beidseitigen Messwerte) 65

Abbildung 16: Relation von T1-Signalintensität im MRT und Ultraschall-Signalintensität des Nucleus lentiformis (Globus pallidus internus; individuelle Durchschnittswerte der beidseitigen Messwerte) 65

Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Anzahl der Gaben linearer GBCAs und Ultraschall-Signalintensität 66

10.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: 9 BISHER ZUGELASSENE PRÄPARATE GADOLINIUMHALTIGER KM UND IHRE EIGENSCHAFTEN[3,4,27] (SEIT 2018 PAUSIEREN DER ZULASSUNG LINEARER GBCAS IN EUROPA) 9
TABELLE 2: ZUSAMMENFASSUNG BISHERIGER ERGEBNISSE ZUR GADOLINIUM- (GD-) AKKUMULATION IM GEHIRN 24
TABELLE 3: DEMOGRAFISCHE MERKMALE IM GRUPPENVERGLEICH 50
TABELLE 4: UNTERSCORES UND GESAMTSCORE DES ICARS IM GRUPPENVERGLEICH 53
TABELLE 5: ERGEBNISSE (IN PUNKTEN) DES PASAT-3, ALLGEMEINWISSENSTESTS UND ZAHLENSYMBOLTESTS IM GRUPPENVERGLEICH 55
TABELLE 6: ECHOINTENSITÄTSWERTE VON DN UND LN IM GRUPPENVERGLEICH 56
TABELLE 7: KORRELATIONSANALYSEN 68

10.3 Abkürzungsverzeichnis

C

CT ..... Computertomographie

D

DN ..... Dentate nucleus (engl.: Nucleus dentatus)

E

EDSS ..... Expanded Disability Status Scale
EMA ..... European Medicines Agency (engl.: Europäische Arzneimittelbehörde)

G

GAC ..... Glucosaminoglycane
GBCA ..... gadolinium based contrast agent (engl.: gadoliniumhaltige Kontrastmittel)
Gd ..... Gadolinium
Gd-BOPTA ..... Gadobenat(säure)
Gd-BT-DO3A ..... Gadobutrol
Gd-DOTA ..... Gadotersäure (Gadoterat-Meglumin)
Gd-DTPA ..... Gadopentetat(säure)
Gd-DTPA-BMA ..... Gadodiamid
Gd-DTPA-BMEA ..... Gadoversetamid
Gd-EOB-DTPA ..... Gadoxetat(säure)
Gd-HP-DO3A ..... Gadoteridol
GP(i) ..... Globus pallidus (internus)

I

ICARS ..... International Cooperative Ataxia Rating Scale

K

KM ..... Kontrastmittel
KIS ..... Klinisch isoliertes Syndrom

KI.....Konfidenzintervall

L

LN .....Lentiform nucleus (engl.: Nucleus lentiformis)

M

MR- .....Magnetresonanz-

MRT .....Magnetresonanztomographie

MS .....Multiple Sklerose

MS-325 .....Gadofosveset

MSFC.....Multiple Sclerosis Functional Composite

N

Ncl.....Nucleus

NSF.....nephrogene systemische Fibrose

P

PASAT ..... Paced Auditory Serial Addition Test

PPMS.....primär progrediente multiple Sklerose

R

RIS.....Radiologisch isoliertes Syndrom

ROI .....Region of interest (engl.: relevanter Messbereich)

RRMS ..... relapse-remitting multiple sclerosis (engl.: schubförmige MS)

S

SARA .....Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

SI .....Signalintensität

SPMS..... sekundär progrediente multiple Sklerose

T

T1h- .....keine Signalintensitätssteigerung im T1-gewichteten nativen MRT-Bild

T1h+ .....Signalintensitätssteigerung in T1-Wichtung im nativen MRT-Bild

TCS.....Transkranielle Sonografie

U

UMR.....Universitätsmedizin Rostock

Z

ZNS..... zentrales Nervensystem

10.4 Materialien

International Co-Operative Ataxia Rating Scale [223]

PATIENT:_____GEB-DATUM:_____

INTERNATIONAL CO-OPERATIVE ATAXIA RATING SCALE

I: POSTURE AND GAIT DISTURBANCE		SCORE:
1. **WALKING CAPACITIES** observed during a 10 meter test including a half-turn, near a wall, at about 1,5meter.	**0:** normal **1:** almost normal naturally, but unable to walk with feet in tandem position **2:** Walking without support, but clearly abnormal and irregular **3:** Walking without support but with considerable staggering, diffculties in half turn **4:** Walking with autonomous support no longer possible, the patient uses episodic support of the wall for a 10 meter test **5**: Walking only possible with one stick **6**: Walking only possible with two special sticks or with a stroller **7**: Walking only with accompanying person **8:** walking impossible even with accompanying person (wheelchair)	
2: **GAIT SPEED** observed in patients with preceeding scores 1-3, preceeding score 4 and up gives automatically score 4 in this test.	**0:** normal **1:** slightly reduced **2:** markedly reduced **3:** extremely slow **4:** walking with autonomous support no longer possible	
3: **STANDING CAPACITIES,** ***EYES OPEN*** the patient is asked first to stand on one foot if impossible , to stand with feet in tandem position if impossible to stand with feet together for the natural position the patient is asked to find a comfortable standing position	**0:** normal, able to stand on one foot more than 10 sec **1:** able to stand with feet together, but no longer able to stand on one foot more than 10 sec. **2:** able to stand with feet together, but no longer able to stand in tandem position **3:** no longer able to stand with feet together, but able to stand in natural position without support, with no or moderate sway **4:** standing in natural position without support, with considerable sway and considerable corrections	

	5: unable to stand in natural position without strong support of the arms **6:** unable to stand at all, even with string support of the arms	
4: **SPREAD OF FEET IN NATURAL POSITION WITHOUT SUPPORT** ***EYES OPEN*** the patient is asked to find a comfortable position, then the distance between medial malleoli is measured.	**0:** normal <10cm **1:** slightly enlarged >10cm **2:** clearly enlarged 25cm < spread <35cm **3:** severely enlarged >35cm **4:** standing in natural position impossible	
5: **BODY SWAY WITH FEET TOGETHER** ***EYES OPEN***	**0:** normal **1:** slightly oscillations **2:** moderate oscillations (<10cm at the level of head) **3:** severe oscillations (>10cm at the level of head), threatening the upright position **4:** immediate falling	
6: **BODY SWAY WITH FEET TOGETHER** ***EYES CLOSED***	**0:** normal **1:** slight oscillations **2:** moderate oscillations (<10cm at the level of head) **3:** severe oscillations (>10cm at the level of head), threatening the upright position **4:** immediate falling	
7: **QUALITY OF SITTING POSITION** thighs together, on a hard surface, arms folded	**0:** normal **1:** with slight oscillations of the trunk **2:** with moderate oscillations of the trunk and legs **3:** with severe dysequilibrium **4:** impossible	
POSTURE AND GAIT SCORE (STATIC SCORE)		**___/ 34**

II: KINETIC FUNCTIONS		SCORE:
8: **KNEE-TIBIA TEST decomposition of movement and intention tremor.** The test is performed in the supine position, but the head is tilted, so that visual control is possible. The patient is requested to raise one leg and place the heel on the knee, and then slide the heel down the anterior tibial surface of the resting leg towards the ankle. On reaching the ankle joint, the leg is again raised in the air to a height of approximately 40 cms and the action is repeated. At least 3 movements of each limb must be performed for proper assessment.	**0:** normal **1:** lowering of heel in continuous axis, but the movement is decomposed in several phases, without real jerks, or abnormally slow **2:** lowering jerkily in the axis **3:** lowering jerkily with lateral movements **4:** lowering jerkily with extremely strong lateral movements or test impossible	R: L:
9: **ACTION TREMOR in the HEEL-TO-KNEE Test** Same test as preceeding one: the action tremor of the heel on the knee is specifically observed when the patient holds the heel on the knee for a few seconds before sliding down the anterior tibial surface; visual control is required	**0:** No trouble **1:** Tremor stopping immediately when the heel reaches the knee **2**: Tremor stopping in less than 10 seconds after reaching the knee **3**: Tremor continuing for more than 10 seconds after reaching the knee **4:** uninterrupted tremor or test impossible	R: L:
10: **FINGER-TO-NOSE TEST** **decomposition and dysmetria** the subject sits on a chair, the hand is resting on the knee before the beginning of the movement, visual control is required. Three movements of each limb must be performed for proper assessment.	**0:** no trouble **1:** Oscillating movement without decomposition of the movement **2:**Segmented movement in more than 2 phases and/or moderate dysmetria in reaching nose **3:** segmented movement in more than 2 phases and /or considerable dysmetria in reaching nose **4:** Dysmetria preventing the patient from reaching the nose	R: L:

11: **FINGER-TO-NOSE TEST** **<u>intention tremor</u> of the finger** the studied tremor is that appeared during the ballistic phase of the movement; the patient is sitting comfortably, with his hands resting on his/her thigh; visual control is requires; three movements of each limb must be performed as proper assessment	**0:** No trouble **1:** simple swerve of the movement **2:** moderate tremor with estimated amplitude <10cm **3:** Tremor with estimated amplitude between 10cm und 40cm **4:** severe tremor with estimated amplitude >40cm	R: L:
12: **FINGER-FINGER-TEST** **action tremor and/or instability** the sitting patient is asked to maintain medially his/her index fingers pointing at each other for about 10 sec, at a distance of about 1cm, at the level of the thorax, under visual control.	**0:** normal **1:** mild instability **2:** moderate oscillations of finger with estimated amplitude <10cm **3:** considerable oscillations of finger with estimated amplitude between 10 and 40cm **4:** Jerky movement >40cm of amplitude	R: L:
13: **PRONATION-SUPINATION** **altering movements** the subject, comfortably sitting on a chair, is asked to raise his/her forearm vertically and to make alternative movements of the hand. Each hand is moved and assessed separately.	**0:** normal **1:** slightly irregular and slowed **2:** clearly irregular and slowed, but without sway of the elbow **3:** extremely irregular and slowed movement, with sway of the elbow **4:** movement completely disorganized or impossible	R: L:
14: **DRAWING the Archimedes spiral on a predrawn pattern** the subject is comfortly setttled in front of the table, the sheet of paper is being fixed to avoid artefacts. The subject is asked to perform the task without timing requirements. The same condition of examination must be used at each examination.	**0:** normal **1:** impairment and decomposition, the line quitting the pattern slightly, but without hypermetric swerve **2:** line completely out of the pattern without recrossing and/or hypermetric swerves **3:** major disturbance due to hypermetria and decomposition **4:** drawing completely disorganised or impossible	
<u>KINETIC SCORE (limb coordination):</u>		**___/52**

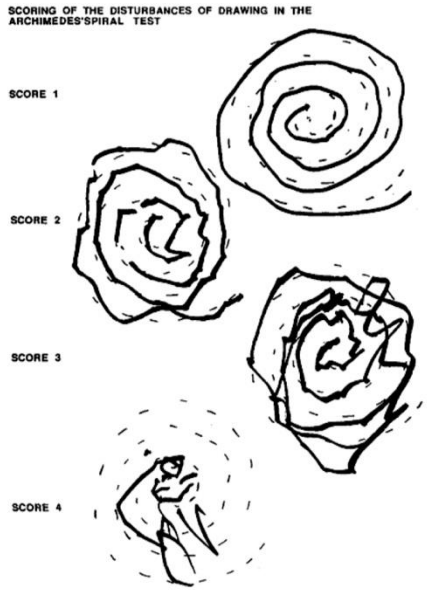


Fig. 1. Scoring of the disturbances of drawing in the Archimedes' spiral test.

III: SPEECH DISORDERS		SCORE:
15: **DYSARTHRIA: fluency of speech** The patient is asked to repeat several times a standard sentence, always the same.	**0:** normal **1:** mild modification of fluency **2:** moderate modification of fluency **3:** considerably slow and dysarthric speech **4:** no speech	
16: **DYSARTHRIA: clarity of speech**	**0:** normal **1:** suggestion of slurring **2:** definite slurring, most words understandable **3:** severe slurring, speech not understandable **4:** no speech	
DYSARTHRIA SCORE:		**___/8**
IV: OCULOMOTOR DISORDERS		SCORE:
17: **GAZE EVOKED NYSTAGMUS** the subject is asked to look laterally at the finger of the examiner: the movement assessed are mainly horizontal, but they may be oblique, rotatory, or vertical.	**0:** normal **1:** transient **2:** persistent but moderate **3:** persistent as severe	
18: **ABNORMALITIES OF THE OCULAR PURSUIT** the subject is asked to follow the slow lateral movement, performed by the finger of the examiner	**0:** normal **1:** slightly saccadic **2:** clearly saccadic	
19: **DYSMETRIA OF THE SACCADE** the two index fingers of the examiner in each visual field, average overshoot/undershoot is estimated	**0:** absent **1:** bilateral clear overshoot or undershoot of the saccade	
OCULOMOTOR MOVEMENT SCORE:		**___/6**
TOTAL ATAXIA SCORE:		**___/100**

Erstellt von: Schicks/Synofzik erstellt am 19.08.08

10.5 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Hiermit erkläre ich, dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren unterzogen oder um eine Zulassung zu solchem beworben habe.

Hamburg, den 12.08.2022

10.6 Publikationsliste

Diese Arbeit ist Bestandteil der Publikation:

Kühn, I., Maschke, H., Großmann, A. et al. *Dentate-nucleus gadolinium deposition on magnetic resonance imaging: ultrasonographic and clinical correlates in multiple sclerosis patients.* Neurol Sci 43, 2631–2639 (2022). https://doi.org/10.1007/s10072-021-05702-4

10.7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Personen bedanken, die mich auf dem Weg zur Erlangung des akademischen Grades „Doktor der Medizin“ begleitet haben. In erster Linie gilt mein Dank meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Walter, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und mit seinen akribischen Korrekturen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.
Außerdem möchte ich auch Frank Weber und Dr. Björn Walther für ihre Beratung bei expliziten statistischen Fragestellungen und Melanie für ihre Korrekturlesung erwähnen.
Ein großer Dank gilt natürlich auch meinen Probanden, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereiterklärt haben.
Als besondere Form der Anerkennung und als Ausdruck meiner tiefen Dankbarkeit widme ich diese Arbeit meinen Eltern, die mich liebevoll Tag für Tag auf meinem bisherigen Lebensweg unterstützt und mich so zu meinem persönlichen Erfolg geführt haben. Sowohl der Beginn als auch die Vollendung dieser Dissertation wäre ohne sie nicht möglich gewesen.
Nicht zuletzt möchte ich auch Victoria, Christopher und meinem Bruder danken, die mich mit ihrem Humor und wahrem Rückhalt auch schwierige Phasen überstehen lassen.