Dr. Thomas C. Carmine

Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

1

Inhalt

1. Erste persönliche Erfahrungen mit Neuro-Toxizität von Gadolinium
2. KMT-Pilotstudie: Gadolinium-Retention / Na-Ca-EDTA + DMPS
3. KMT-Pilotstudie: Erste Ergebnisse
4. Relevante Ergebnisse externe Studien
5. Eingelagertes Gadolinium – Quantifizierung / Verteilung / Exkretion
6. Klinische Erfahrungen mit Gd-Ausleitung – 3 Patienten - Co-Toxine
7. Klinische Gadoliniumtoxizität – vier Entitäten

Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

2

Ergänzungen

8. Patho-Biochemische Mechanismen von Gadolinium
9. Klinische Gd-Toxizität detailiert (Akut, GDD, NSF, GSC)
10. Therapieprinzipien Gadolinium-Krankheit
11. Chelatmathematik – nützliche Formeln

Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

3

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel in den Medien

Medizinskandal oder Panikmache?

Chuck Norris sues for US$10 million, claims wife poisoned during MRI scans

Couple argue that gadolinium, a metal used as a contrast agent in MRI scans, caused Gena Norris to sustain gadolinium deposition disease

The Washington Post
Published: 1:46pm, 9 Nov, 2017

Risiko für Patienten

Wie schädlich sind Kontrastmittel bei Kernspinaufnahmen?

SPIEGEL Exklusiv für Abonnenten

Bei der Kernspintomografie werden oft Mittel gespritzt, die giftiges Schwermetall enthalten. Experten warnen davor, dass die Nebenwirkungen schlimmer sein könnten als gedacht. Von *Veronika Hackenbruch*

Frankfurter Allgemeine
Medizin & Ernährung

RUBRIKEN TIERBLOG MEDIZIN GENE KLIMA WELTRAUM GARTEN NETZRÄTSEL ZUKUNFTSLABOR LINDAU

KONTRASTMITTEL IN VERRUF

Gefahr in der Röhre?

VON FELICITAS WITTE · AKTUALISIERT AM 11.04.2018 · 07:55

Wird bei MRT-Untersuchungen ein toxisches Kontrastmittel verabreicht? Patienten klagen über bestimmte Symptome. Mediziner und Behörden warnen vor Panikmache.

4 Medical Tribune · Neurologie ■ Psychiatrie · 10. Jahrgang · Nr. 2 · Juni 2018

Diskussion um das Kontrastmittel Gadolinium

Gibt es eine Ablagerungskrankheit?

Süddeutsche Zeitung

1. August 2019, 18:26 Uhr Medizinische Gefahren

"Bei vielen Indikationen gar nicht nötig"

Neue Zürcher Zeitung

Kontrastmittel im Gehirn

Gadolinium verbessert bei MRT-Bildern den Kontrast. Anders als vermutet, wird die Substanz aber nicht immer aus dem Körper ausgeschieden. Das zeigt eine Untersuchung bei Verstorbenen.

4

1. Gadolinium-Neurotoxizität –
Erste persönliche Erfahrungen

Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

5

Erste persönliche Erfahrungen mit vermuteter Gadolinium Toxizität

♀, 50 Jahre, Vd.a. MS
Progrediente Parese nach 4 GDKM – MRIs inert sieben Wochen

- **7/2015** Parästhesien, diskrete Hypästhesie linker Arm und Oberschenkel, motorisch bis dato unauffällig
- **6.8.2015 MRI Schädel/HWS mit GdKM**: Akute Läsion zervikales Myelon
- **21.8.2015 MRI Gesamte WS nativ + GdKM** Grössen-Regredienz der Läsion des cervikalen Myelons
- **2.9.2015 Entwicklung linksbetonte, progrediente** senso-**motorischer Paraparese**
- 17.9.15 i.v. Steroidstoss unter Beibehaltung der seit 2 Wochen bestehenden immunsuppressiven Therapie mit Dimethylfumarat (Verschiebung von Th1/Th17 zu Th2)
- **21.9.15 MRI Gesamte WS nativ + GdKM**
- **25.9.15 MRI Schädel nativ und + GdKM**

→ **kein plausibles bildgebendes Korrelat für die klinische Aggravation**

6

MS-Schub?

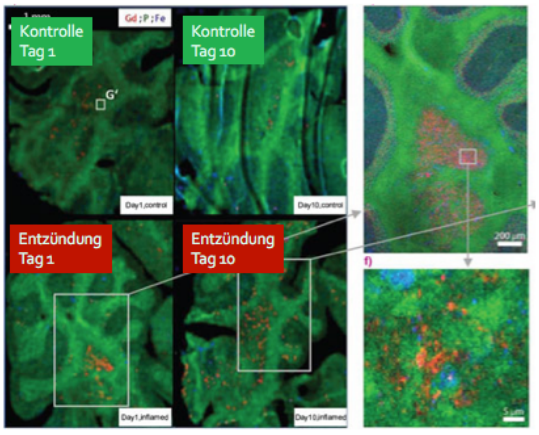
Gadolinium-krankheit?

Beides?

- Nach dem 4. GdKM-MRI ab Oktober 2015 weitere Progredienz der sensorisch-sensiblen-motorischen Ausfälle
- Hinzu kommen Hautsymptome, Kältegefühl, Visusprobleme, Depressionen, Spannungen an Händen und Füssen
- Die Hausärztin ist mit den „ klinische Symptomatiken, die recht bunt in Erscheinung getreten sind" überfordert und weisst sie 12/2018 für ausleitende Behandlungen zu
- Selbstbehandlungen mit wöchentlichen i.v. VitC /GSH hilfreich
- Zustandsverbesserung nach insgesamt 5 Chelatinfusionen (3 x Ca-EDTA/DMPS, 2 x Zn-DTPA), Beginn >3 Jahre nach letztem GDKM-MRI
- Die Patientin macht Gadolinium für ihre Misere verantwortlich, sie misstraut seither allen konventionell-medizinischen Behandlungsversuchen und lehnt weitere Gd-KM ab
- Unterstützung findet sie in Internetportalen wie www.gadolinium-vergiftung.de und www.gadoliniumtoxicity.com

7

Neuro-Inflammation erhöht Gadolinium-Ablagerung im ZNS



Juni 2019

https://www.esrf.eu/home/news/spotlight/content-news/spotlight/spotlight343.html?fbclid=IwARoL6H-pIf6iSBfXWm7UlnkkJLyTodPpFKKkZp66qFZHfPvptWeJMZeKwas

8

Vorbestehende Autoimmunreaktionen gegen Blut-Hirn-Schranke und Toleranzverlust gegen gegen Metalle als Risikofaktor für GDKM-assoziierte Neurotoxizität?

43 jährige Patientin mit progredienter Multipler Sklerose,
Paraesthesien nach GDKM für 1 Woche

Speichelprobe

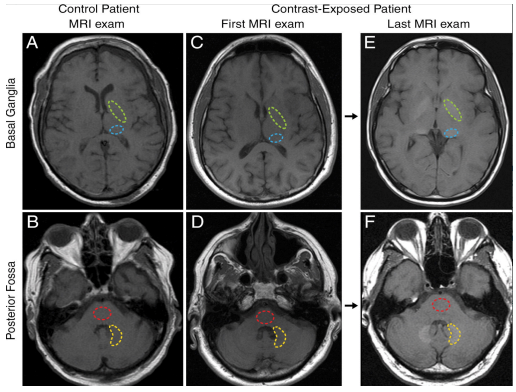
Aflatoxin IgA+IgM		1.56
Bisphenol-A IgA+IgM	1.06	
Mercury IgA+IgM		1.81
Mixed Heavy Metals IgA+IgM		1.73
Rotavirus IgA+IgM	1.01	
Myelin Basic Protein IgA+IgM		1.58
Blood-Brain Barrier Proteins IgA+IgM		1.76

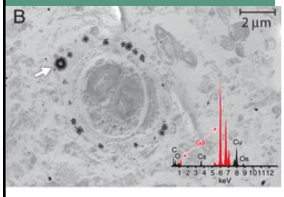
PRAXIS DR. CARMINE

9

Gadolinium Storage Condition

MRI-Auffälligkeiten korrelieren mit Gewebs-konzentrationen





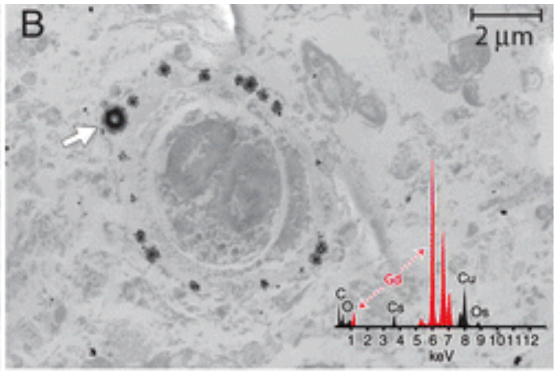
- Überwiegend perivaskuläre Ablagerung
- 18-42% des Gd passieren die (intakte) Blut-Hirn-Schranke und lagern sich im neuralen Interstitium ab
- **alle** untersuchten Hirnregionen zeigen Gd-Einlagerungen, maximal Cerebellum (ND) und Pallidum
- Gute Korrelation zwischen GdKM-Kumulativdosis und T1-Signal/Gewebskonzentrationen

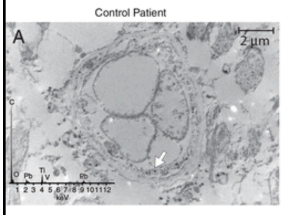
McDonald R et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. Neuroradiology: 2015

10

Gadolinium Storage Condition

MRI-Auffälligkeiten korrelieren mit Gewebs-konzentrationen





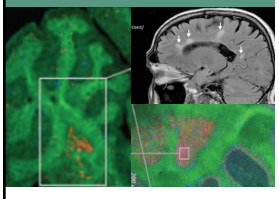
- 7/2017 das Risk-Assesment Committee der Europäischen Medizinagentur (EMA) schränkt die Verwendung von linearen GdKM ein - aufgrund des veränderten Nutzen-Risiko-Verhältnisses
- Die EMA empfiehlt ferner, makrocyclische GdKM nur dann in der niedrigst möglichen Dosierung zu verwenden , wenn native MRIs keine ausreichende Bildinformation liefern.

McDonald R et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. Neuroradiology: 2015

11

Blut-Hirn-Schranken-Störung

Risikofaktor für Gadolinium - Retention im Nervensystem



- Verschiedene Pathologien können die BHS undicht machen. Hydrophile Moleküle können dann in Hirn-Gewebe und Liquor eindringen
- Blut-Liquor-Schranke i.d.R durchlässiger als BHS
- Tumoren / Metastasen
- Abszesse
- Subakute Infarkte
- Multiple-Sklerose Läsionen (Mögliche Auslösung von Hirnatrophie durch Gd-KM-speichernde Läsionen wird diskutiert)[1,2]
- Intensive EMF-Exposition (Elektromagnetische Felder)
- Leaky Gut- / Leaky Brain

1) https://gadoliniumtoxicity.com/background/gadolinium/ 2) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10426356

12

Gadolinium bei Rotkäppchen–
frühe mythologische Ursprünge einer Tragödie ?

PRAXIS DR. CARMINE

13

2. KMT-Pilotstudie: Gadoliniumretention

Effektivität von Na-Ca-EDTA + DMPS

Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

14

Chelattherapie nach GDKM in der Fachliteratur

Diskrepante Ergebnisse für DTPA und Na-Ca-EDTA

DTPA theoretisch 30000 x höhere Bindung als EDTA[7]

CEMET - Schema	Zeitraum nach MRI*	Effektivität Bindung	Klinische Besserung	Anzahl CEMET	Lite-ratur
DMSA oral	3 – 41 Tage*	ineffektiv	k.A.	34	1
DMPS i.v.	1 – 30 Tage*	ineffektiv	k.A.	28	1,2
Na-Ca EDTA + DMPS i.v	2-14 Tage*	3 effektiv 6 ineffektiv	k.A.	9	1,2
Zn-DTPA i.v.	14 Tage – 1 Jahr*	effektiv	k.A.	7	3
Ca-DTPA i.v	9 Mo*	effektiv	k.A.	1	3
Zn-DTPA + DMPS i.v	3 Tage – 11 Mo*	effektiv	Allg.Partiell ↑	33	3
Zn-DTPA + DMPS i.v	4 / 35 Tage*	ineffektiv	k.A.	2	1
Zn-DTPA + Ca-DTPA i.v	7 / 30 Tage	effektiv	13 ↑, 10 -, 2↓	25	4
Zn-DTPA i.v.	1,4,8 Stunden	ineffektiv	Tierversuch, Ratten		5
Zn-DTPA + Ca-DTPA ?	1 Mo – 7 Jahre	effektiv	k.A.	16	8
3,4,3-LI(1,2-HOPO)	1/24 Stunden	effektiv	Tierversuch, ∅ Zulassung		6

*Zeit zwischen GDKM und CEMET wurde berechnet, da keine Angabe durch Autoren

1) Blaurock-Busch E (2019), Diagn.Pathology open 4: 151. 2) Blaurock-Busch E (2018), Dir Naturheilkunde 5: 48 – 52.
3) Jennrich P (2019), Umwelt Medizin Gesellschaft 32:20-24. 4) Semelka R et al (2018) Invest Radiol 53:373-9.
5) Prybylski JP, et al. Magn Reson Imaging. 2019 Jan;55:140-144. 6) https://www.nature.com/articles/s41598-018-22511-6.
7) Ramalho J, et al. Magnetic Resonance Imaging 2016; 34: 1394-98. 8) www.gdtoxicity.files.wordpress.com/2014/09/gd-retention-study.pdf

15

Schwierige wissenschaftliche Ausgangslage

Bisherige Studien mit wiedersprüchlichen Ergebnissen

Publizierte Daten unvollständig

Kleine Patientenzahlen

- Gem. konventionell radiologischer Auffassung unter Guideline-gerechter GDKM-MRI Untersuchung keine relevante Gd-Retention zu erwarten
- Gemäss AM Compendium wird Gadobutrol innerhalb von 24 Stunden vollständig ausgeschieden
- Kein anerkanntes standardisiertes Gd-Ausleitungsschema
- Meist keine Angabe von GDKM-Typ
- Meist keine Angabe von Zeitabstand zwischen GDKM-MRI und Provokationstest (CEMET)
- Keine wissenschaftlich gesicherten Gadolinium-Exkretionskurven und Normwerte unter Berücksichtigung von Zeitpunkt nach MRI, verwendetem GDKM und CEMET Schema

16

Retrospektive Pilotstudie der KMT

Einlagerung von Gadolinium

Effektivität der Ausleitung mit Ca-EDTA + DMPS

59 Patienten aus Praxen Thomas Fischer/Thomas Carmine)

- Alle Patienten gleicher CEMET (GSH,Na-Ca-EDTA,DMPS)
- Alle 59 Patienten mindestens 1 GDKM-MRI in den letzten 15 Jahren, durchschnittlich 1.7 MRI in EA, Maximum 22 MRI (nicht für Normwertbildung berücksichtigt)
- Die Dauer nach MRI betrug zwischen 1 Tag bis 15 Jahre
- Es wurden ausschliesslich Erst-CEMETs analysiert, alle Patienten erhielten **keine** vorherige Chelattherapie
- bisher noch keine Differenzierung nach GDKM – Typ, (kleine Patientenzahl, retrospektiv teils schwer eruierbar)
- 3/59 Selbsterklärte Gadoliniumopfer, Symptome > 3 Monate, 1/59 akute Paraesthesien für mehrere Tage

17

Retrospektive Pilotstudie der KMT

Einlagerung von Gadolinium

Studienziele

- **Erste Einschätzung der Pharmakokinetik von GDKM in Spontanurin und nach CEMET (Na-Ca-EDTA+DMPS)**
- **Beurteilung der Effektivität von EDTA/DMPS**
- **Normwerterstellung für Gadolinium in CEMET und Spontanurin unter Berücksichtigung der Zeit nach GdKM**
- **Basis für die Bewertung und Vergleich der Effektivität verschiedener CEMET Schemata**
- **Korrelation von Gd-Konzentration mit Symptomen**

18

3. KMT-Pilotstudie
Ergebnisse

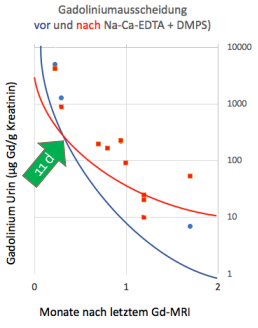
Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

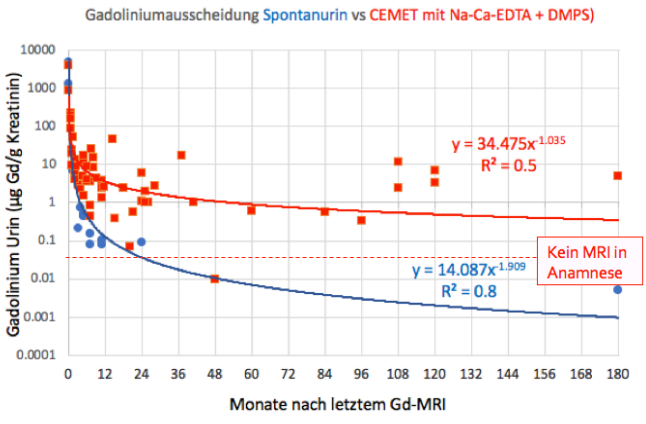
PRAXIS DR. CARMINE

19

CEMET: Effektivität Gadolinium – Ausleitung ist Abhängig von der Zeit nach GDKM-MRI

- 59 CEMET-Proben Na-Ca-EDTA/DMPS
- 15 Spontanurine
- 13 Einzelbeispiele





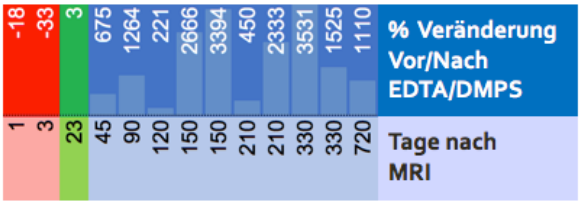
- Deutliche Mehrausscheidung von Gd im CEMET
- Alle CEMETS nach 12 Monaten deutlich mehr Gd als Kontrolle
- Keine wesentlichen quantitativen Unterschiede zwischen Gd nach 6 Monaten und 15 Jahren

☛ Dauereinlagerung des nicht in den ersten 2-3 Monaten ausgeschiedenen Gadolinium

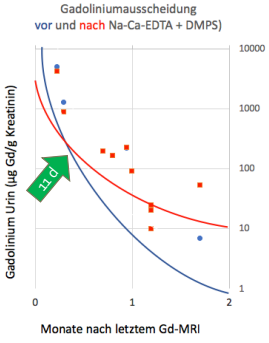
20

Vergleich von Gd Spontanurin vs. CEMET in 13 Patienten

Zeitfaktor



Effekt von EDTA/DMPS auf Gd-Ausscheidung in Abhängigkeit Von der Zeit zwischen MRI und CEMET, 13 Patienten (TB Fischer)



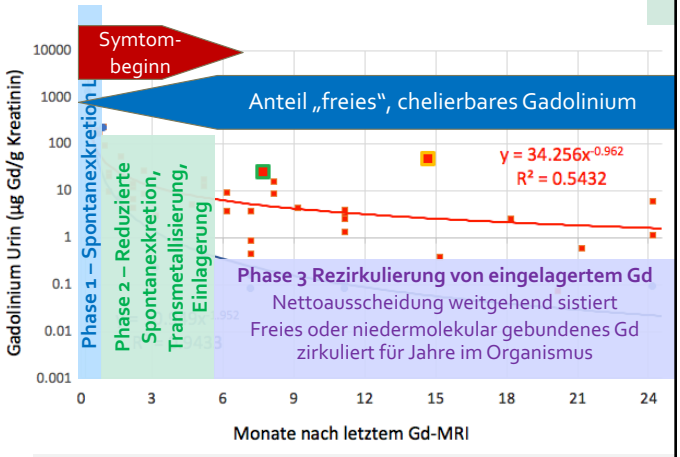
- In ersten Tagen – 3 Wochen nach MRI Spontanurin oft höhere Konzentrationen als CEMET-Urin
- Gadolium an KM-Liganden gebunden wird durch Chelate nicht verdrängt
- Prioritäre Bindung anderer Metalle mit höherer Affinität zum Chelator als Gadolinium (u.a. Pb) reduzieren in den ersten Tagen die renale Elimination des GdKM (Kompetitive Hemmung der Metalltransporter)

21

Gadolinium Pharmakokinetik

CEMET Ergebnis Abhängig von Eliminationsphase von GDKM-Exposition

Einflussgrössen:
- GDKM-Typs
- Kationen-/Anionen
- Nierenfunktion
- Alter/Geschlecht



Phase 1: GDKM-MRI bis 3-4 Wochen: $Gd_{CEMET} < Gd_{SPONTAN-URIN}$
Phase 2: 3 Wochen bis ca. 6 Monate: $Gd_{CEMET} > Gd_{SPONTAN-URIN}$
Phase 3: ca. 6 Monate bis > 15 Jahre: $Gd_{CEMET} >> Gd_{SPONTAN-URIN}$

distribution (alpha) phase followed by an elimination (beta) phase
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2822463/.

22

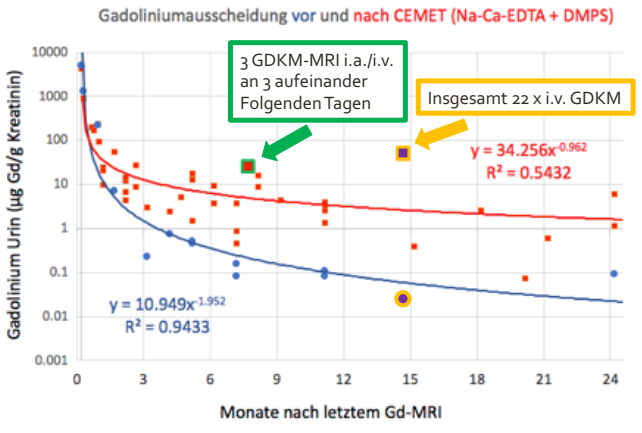
Gadolinium Pharmakokinetik

Einflussgrössen

Höhere GDKM-Dosen

Wiederholter GDKM-MRI

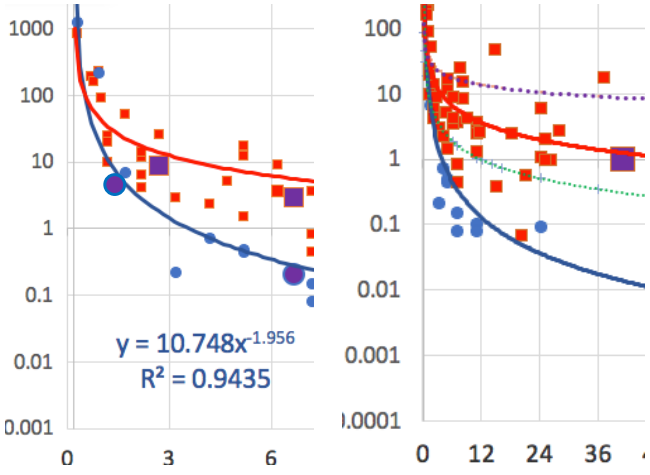
GDKM Typ



23

Spontanurin- und CEMET –Werte korrelieren nicht gut mit möglicher Gd-induzierter Symptomatik

Normale Werte schliessen daher GDD nicht aus!!



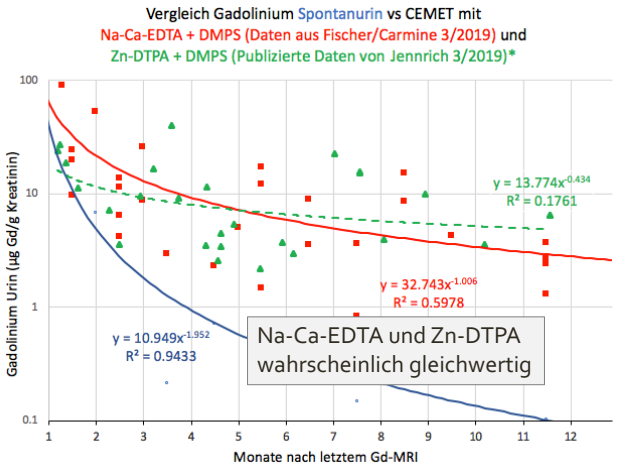
Bisher keine gute Korrelation zwischen Gadoliniummenge im Urin und Krankheitssymptomen

24

Was ist effektiver zur Gd-Ausleitung –Na-Ca-EDTA oder DTPA?

Vergleich mit externen Daten

1 Einzelexperiment nach 41 Monaten:
CEMET DMPS/Ca-EDTA: 1
CEMET DMPS/Zn-DTPA: 1



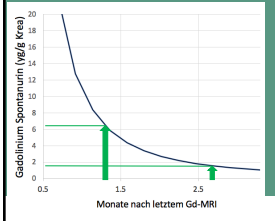
* Die Zeit zwischen GDKM-MRI und CEMET wurde nicht publiziert. Berechnung der Zeit aus Spontanurin-Gadolinium und der bekannten Eliminationskinetik erforderlich:

$$\text{Monate (MRI – CEMET)} = (\text{Gd}_{\text{Spontanurin yg/gKREA}} \times 0.09133)^{-0.51}$$

25

Häufige Fehlinterpretation von „erhöhtem" Gadolinium in Blut und Urin

Beispiel: Patient 1

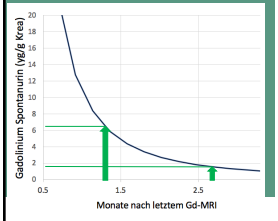


- Zuweisung aufgrund vermuteter Gadoliniumvergiftung. Nach 2 MRIs in 5 Wochen schwere neurologische Ausfälle
- 40 Tage nach letztem MRI externe Bestimmung von Gd in Blut und Spontan Urin
- Blut: 0.6 µg/L (2.5 x erhöhter Wert von Referenz <0.2 µg/L)
- **Urin: 10 µg/L (50 x höhere Werte als Referenz von <0.2 µg/L)**
- Daraus leitet der befundende Laborarzt ab: „ Aufgrund dieser Werte kann man davon ausgehen, dass noch einiges an Gd im System zu finden ist. Wir raten Ihnen deshalb zu einer Ausleitungstherapie mit einem Chelatbildner"
- Die Kontrollrechnung mit der Normkurve ergibt eine zu **erwartende Urinkonzentration von 7.9 µg/L** = 6.2 µg/L (2.MRI vor 40 d) + 1.7 µg/L (1. MRI vor 80 d)

26

Häufige Fehlinterpretation von „erhöhtem" Gadolinium in Blut und Urin

Beispiel: Patient 1



Die gemessene Gd-Konzentration von 10 µg/L ist somit unter Berücksichtigung von GdKM Dosis und Zeitabstand im normalen Bereich und hat keinen pathologischen Wert!

27

Pilotstudie

Kernaussagen

- Spontanurinausscheidung kleiner Mengen Gd bis 3 - 6 Monate nach MRI
- CEMETS zeigen bis 15 Jahre nach GdKM deutlich erhöhte Werte im Vergleich zu Kontrollen ohne GdKM-Exposition in der Vorgeschichte
- Langzeiteinlagerung von Gadolinium wahrscheinlich bei allen Patienten und GdKM Typen für > 15 Jahre
- Na-Ca-EDTA + DMPS sehr effektives Ausleitungsschema
- Ineffektivität der Ausleitung früh nach GdKM , d.h. bis ca. 21 Tage
- Individuelle Empfindlichkeit/Toleranzverlust , Ko-Toxizität und immunologische Faktoren entscheidender für Pathogenität von Gadolinium als Urinkonzentration

28

4. Relevante Ergebnisse externe Studien
Ergänzende Informationen

Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

29

Externe Daten belegen Abhängigkeit der Pharmakokinetik von der Gesamtanzahl der GDKM-Dosen (n = 120).

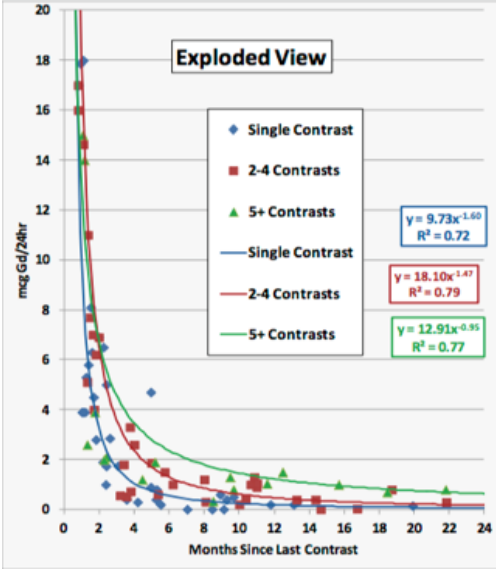


Chart 2:
24hr Gadolinium Urine Test Results with Trend Lines by Number of Contrast MRIs received:
46 results from 28 cases with single contrast
48 results from 27 cases with 2-4 contrasts
26 results from 15 cases with 5 or more contrasts

https://gdtoxicity.files.wordpress.com/2017/02/contrast-mri-gadolinium-retention-70-cases-final.pdf

PRAXIS DR. CARMINE

30

Thermodynamische Stabilität verschiedener GDKM

Unterschiede bei physiologischem pH 7.4 (CSC) wesentlich geringer

Table 1: Gadolinium-based contrast agents currently approved for clinical use: biochemical properties

Chemical Structure	Trade Name	Thermodynamic Stability Constant	Conditional Stability Constant	Elimination Pathway
Linear				
Nonionic				
Gadodiamide	Omniscan, 0.5 mmol/mL	16.8	14.9	Renal
Gadoversetamide	OptiMARK, 0.5 mmol/mL	16.6	15	Renal
Ionic				
Gadopentetate dimeglumine	Magnevist, 0.5 mmol/mL	22.1	17.7	Renal
Gadobenate dimeglumine	MultiHance, 0.5 mmol/mL	22.6	18.4	93% Renal 3% Biliary
Gadoxetic acid disodium	Primovist, 0.25 mmol/mL	23.5	NA	50% Renal 50% Biliary
Gadofosveset trisodium	Vasovist, 0.25 mmol/mL[a]	22	NA	91% Renal 9% Biliary
Macrocyclic				
Nonionic				
Gadoteridol	ProHance, 0.5 mmol/mL	22.8	17.1	Renal
Gadobutrol	Gadavist, 0.5 mmol/mL	21.8	NA	Renal
Ionic				
Gadoterate meglumine	Dotarem, 0.5 mmol/mL	25.4	19	Renal

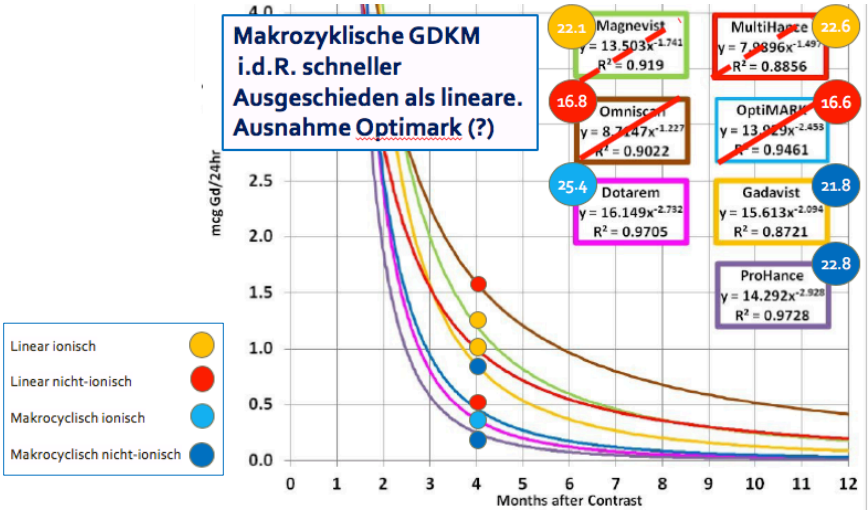
Note:—NA indicates not applicable.
[a] Bayer Schering Pharma.

Ramalho J et al. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity:An Update. AJNR Am J Neuroradiol 37:1192–98 Jul 2016

PRAXIS DR.CARMINE

31

Exkretionsmuster verschiedener GDKM-Typen

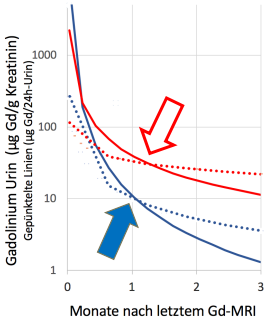


https://gdtoxicity.files.wordpress.com/2018/12/gadolinium-clearance-times-for-135-contrast-mri-cases-final-v1-1.pdf

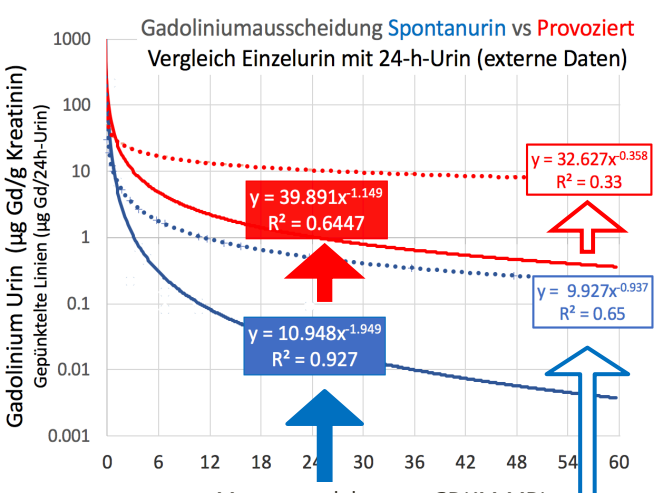
32

Vergleich eigene Daten mit www.gdtoxicity

GDD-Opfer schlechtere Gd-Ausscheider ?



www.gdtoxicity.files.wordpress.com/2014/09/gd-retention-study.pdf



3 GDD von
N = 59
Ca EDTA/DMPS
Einzelurin

13 GDD von
N = 13
CEMET variabel
24-h-Urin

33

5. Eingelagertes Gadolinium
Quantifizierung / Verteilung / Exkretion

Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

34

Wiviel Gadolinium wird eingelagert ?

Wieviel Gadolinium bleibt eingelagert?

Wiviel Gadolinium lässt sich ausleiten ?

- Nachweis von Gd-Einlagerungin menschlichem Femur-Knochengewebe (post Hüft TP) 4 Tage nach GDKM-MRI. Einlagerung :
  - Linear 1-2% (= 11 – 22 mg Gd)
  - Makrocyclisch 0.25-0.5% (= 2.5 – 5 mg Gd)
- Skeletteinlagerung nur 72% der Gesamteinlagerung.
- Über Jahre zunehmend in Hydroxyapatit eingebaut, von dort sehr langsame Rezirkulation

1. Gibby WA,et al. *Investigative Radiology 2004; 39*(3), 138–42.
2. Darrah TH *Metallomics : integrated biometal science* 2009; 1(6), 479–88.
3. White GW et al. Invest Radiol. 2006 Mar; 41(3):272-8.

35

QUANTIFIZIERUNG LANGZEIT-DEPOT GADOLINIUM IM ORGANISMUS

Standarddosis GDKM = 0.1 mmol/kg KG GDKM

für 65 kg Patient:
6.5 mmol x 157.25 mg/mmol (MolM Gd)
≈
1 Gramm elementares Gadolinium[4]

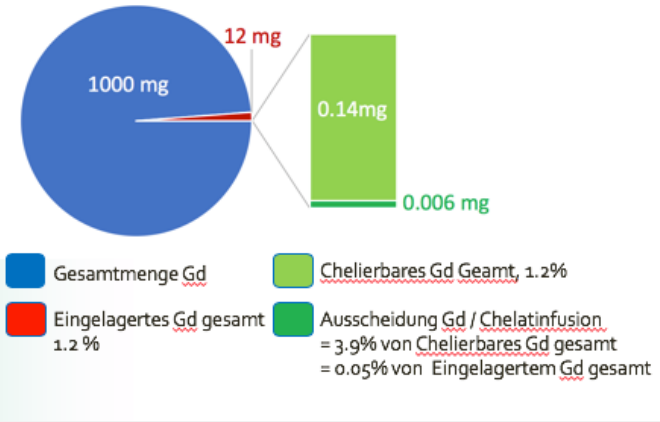
20 Jahre nach MRI noch 0.4 – 2.3 % der Gadoliniumdosis eingelagert

Zeitraum Nach GDKM-MRI	Gd-Elimination Ausscheidung (mg)	% von SD bei 65kg = 1 g Gd
Tag 1		
Linear	971	97 %
Macrocyclisch	983	98.3%
Tag 2	4.20	0.4 %
Tag 3	1.47	0.15 %
Tag 4	0.73	0.07 %
Einlagerung Tag 4	Eingelagert[1,2,3]	
Linear	13 - 25 mg	1.3 – 2.5 %
Macrocyclisch	5 - 10 mg	0.5 – 1 %
Tag 5 – Jahr 20	1.87	0.18 %
nach 20 Jahren	Eingelagert[1,2,3, 5]	
Linear	12 - 23 mg	**1.2 -2.3 %**
Macrocyclisch	4 – 8 mg	**0.4- 0.8 %**

1) http://www.upstate.edu/pathenvi/studies/cases/case10.php, 2) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2007.08335.x
3) www.nature.com/articles/s41598-018-22511-6 4)http://eknygos.lsmuni.lt/springer/100/115-120.pdf
5) Integralanalysen gemäss eigner Daten

36

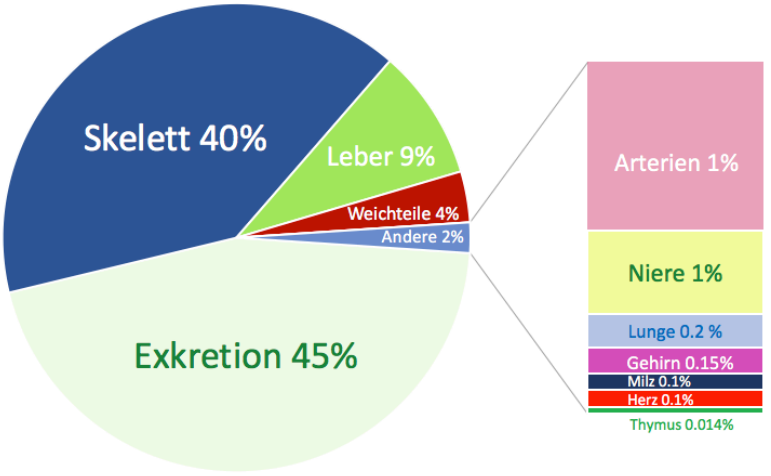
GADOLINIUM Gesamtdosis – Eingelagerung – Chelierbare Menge



- Nur ca. 1.2% der nach 6 Monaten eingelagerten Gadoliniummenge sind chelierbar
- Eine Chelatinfusion leitet ca. 1/2000 der eingelagerten Menge und ein 1/25 der chelierbaren Menge aus
- Chelierbare Menge besteht aus uncheliertem und damit potentiell toxischem Gd
- Nicht chelierbares Gd wahrscheinlich überwiegend fest in Hydroxyapatit der Knochen eingebunden. Redistributionsrate? (Experimente noch ausstehend)

37

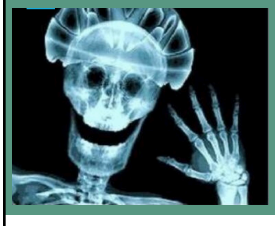
Biodistribution von freiem Gadolinium im Mausorganismus 4 Tage nach I.V. Gabe



Daten aus Rees JA et al (2018)Evaluating the potential of chelation therapy to prevent and treat gadolinium deposition from MRI contrast agents. https://www.nature.com/articles/s41598-018-22511-6

38

Risikofaktoren für Gadolinium Retention und Toxizität im Organismus



- Verdrängung von Gadolinium aus dem Chelat-Komplex durch andere Metalle, v.a. Zink, Calcium, **Eisen** , Kupfer wahrscheinlich grösster Risikofaktor (= Transmetallisierung)
- Metallüberladungszuzstände (z.B Hämochromatose, Wilson, St.n. Fe-Infusionen)
- Verminderte Nierenfunktion, Akutes Nierenversagen
- Azidose / erhöhte Serum-Phosphatspiegel
- Kurz zurückliegende Operationen
- Akute Entzündungen, Th2-Gewichtung/Interferon Typ 1
- Abnormale Vaskularisierung (z.B. Tumorgewebe)
- Kumulativ-Dosen von mehreren GDKM-MRIs
- NW auf GdKM oder andere KM in der Vergangenheit
- Kompromittierte Entgiftungsleistung (Genetik, GSH,...)

39

6. Klinische Erfahrungen mit Gd-Ausleitung
Patientenbeispiele - Co-Toxine

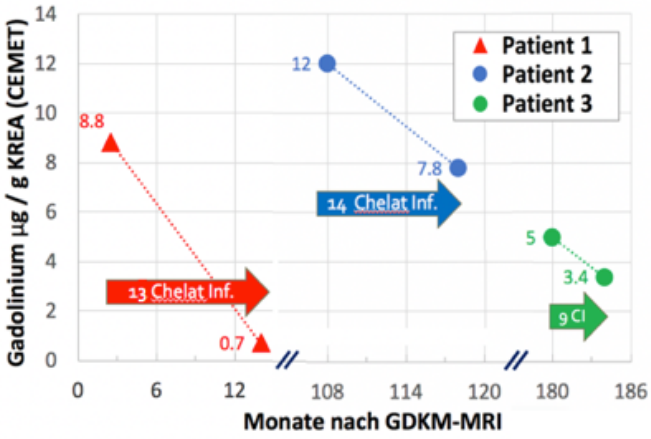
Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

40

Effektive Ausleitung von Gadolinium mit CaEDTA+DMPS

3 Patientenbeispiele



PARAMETER	Patient 1,♂, 70	Patient 2,♀, 61	Patient 3,♂,59
Gesamtmenge chelierbares Gd (µg)	191	396	118
⌀ Ausleitung Gd µg/Infusion	4.75	9.9	4.28
⌀ Reduktion Gd µg/g Krea / Infusion	0.22	0.30	0.18
% chelierbares Gd/ Infusion	4.1 %	3.3 %	4.2 %
Chelierbares Gd / Eingelagertes Gd	1.0 %	2.2 %	0.33 %
Co-Metalltoxizität	Pb++, Hg++, Bi+++	Pb +, Cd +	Pb ++, Hg+++

41

Patient 1: ♂, 70

Ätiologisch unklare, progrediente axonale demyeliniesierende Polyneuropathie/ Polyradikulopathie

Beginn nach IV-KM

DD Vasculitis

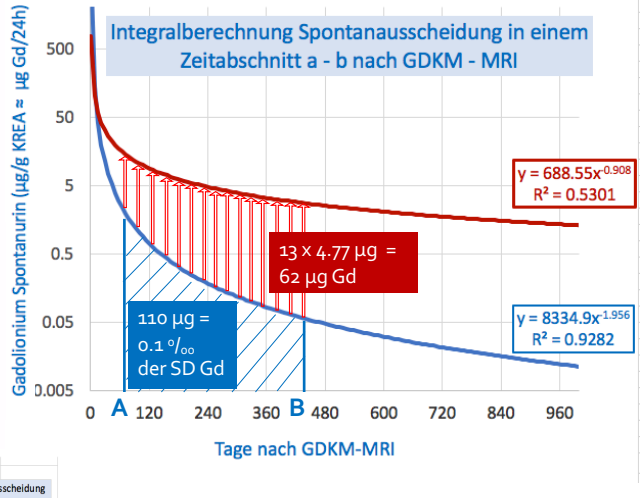
- **7/2017** OP Urothel-CA Harnblase
- **10/2017 Kontroll Jod-KM-CT Thorax /Abdomen (Ultravist)**
- Wenige Stunden nach Jod-KM Dysästhesien/Hypästhesien diffus im Verlauf tendenziell regredient
- **15.01.18 GDKM-MRI Schädel**: unspezifische Mikroangiopath. Veränderungen
- Seit MRI zunehmende Fussschwäche, Abduzensparese, Fuss- und Zehenheberparese bds, periphere Fazialisparese re,
- **07.02.18 GDKM-MRI Wirbelsäule**: unauffällig
- **07.02.18 ENMG:** schwere axonale, beinbetonte Polyneuropathie, motorisch > sensorisch
- **08.02.18 Liquorpunktion**: Eiweiss++, Oligoklonale Banden pos, leichte Schrankenstörung, Lymphozytose
- **2/2017** erfolgloser Therapieversuch mit i.v. Ig G
- **3/2018** weitere Progredienz der motorischen Ausfälle mit Kau- und Sprechstörungen
- **4/2018** Beginn Chelattherapie mit Ca-EDTA/DMPS alle 3 Wochen + intermitterende OM Unterstützung und Ozon i.v.
- Darunter Remission der motorischen Ausfälle im Gesicht, partielle Remission der Bein-/Fussschwäche zur Gehfähigkeit

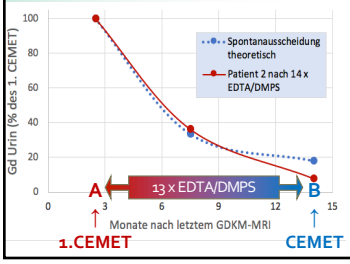
42

EFEKTIVITÄT Gd-Ausleitung mit EDTA/DMPS

Plausibilitätsrechnung

STEIGERUNG DER NETTOAUSSCHEIDUNG VON GADOLINIUM DURCH 3-WÖCHIGE RECHELIERUNG UM + 56 %





Spontane Gadolinium-Ausscheidung in Miligramm von Tag A – Tag B nach GDKM-MRI:

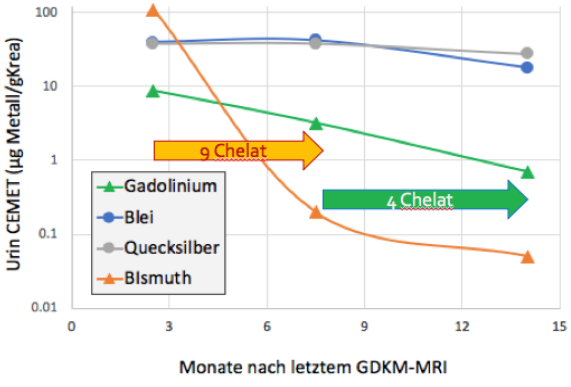
$$\int_{x(A)}^{x(B)} f(x)dz = F(B) - F(A) = 8.71 \times (A^{-0.956} - B^{-0.956})$$

43

Rolle der Co-Toxine

Patient 1, ♂, 70
Nieren CA,
Schwere axonale Polyneuropathie nach GDKM

Expositionsanamnese
Starker Raucher , 40 py
30 Jahre Elektriker mit intensiver Löttätigkeit bei Swisscom



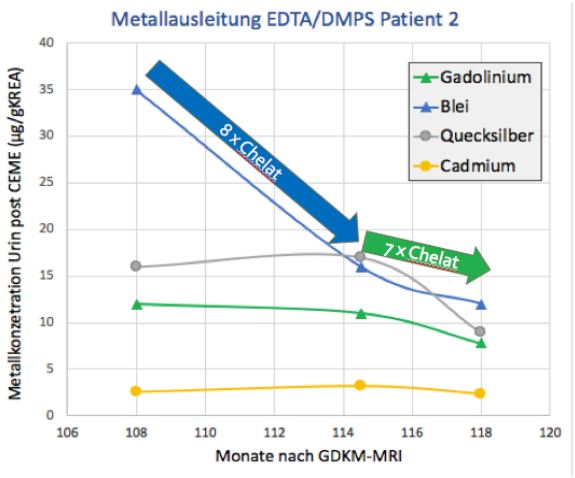
☛ In früher Phase nach GdKM keine Beeinträchtigung der Gadoliniumelimination durch parallele Bismuth-Ausleitung;, d.h. Gd liegt noch im GdKM-Komplex gebunden vor → Spontanasuscheidung dominant

☛ Mobilisation von Pb und Hg erst nach erfolgreicher Bi-Ausleitung

44

Co-Toxizität Relevanter in späteren Phasen nach GdKM

Blei-Ausscheidung prioritär



- Metallische Co-Toxine hemmen Chelat-evozierte Exkretion stärker als die Spontanexkretion

45

7. Klinische Gadolininumtoxizität
Vier Entitäten

Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

46

4 Entitäten klinischer Gadolinium - Toxizität

1. Akut
2. NSF
3. GSC
4. GDD

1988 Akute Gadolinium – Nebenwirkungen

- Bekannt seit Markteinführung 1988
- Mit 0.7 – 2.4 % relativ selten, meist harmlos und temporär
- ca. 1 Letale Anaphylaxie / 1 Mio Untersuchungen (Jod KM ca. 3/Mio)
- Unterscheidung Allergien von physiologischen NW

2006 Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)

- Schwerwiegende, progrediente Systemkrankheit
- betrifft fast ausschliesslich Niereninsuffiziente (3% bei GFR <30)
- Sklerodermie-ähnlich, oft letal
- Betrifft Haut, Sehnen, Muskeln, Herz, Lungen,Dura
- Seit 2009 selten

Semelka RC, et al. Gadolinium in Humans: A Family of Disorders. American Journal of Roentgenology 2016; 207: 229-233.
Ramalho J, et al. Gadolinium Toxicity and Treatment. Magnetic Resonance Imaging 2016; 34: 1394-98.

47

4 Entitäten klinischer Gadolinium - Toxizität

1. Akut
2. NSF
3. GSC
4. GDD

2004 Gadolinium-Storage Condition (GSC)

- Langzeiteinlagerung in Knochen und ZNS anhand von Autopsien (2004) und Nativ-MRIs teils Jahre nach GDKM Exposition (2013)
- alle Patienten nach GDKM betroffen, signifikant nach > 3 GDKM MRI
- Krankheitswert unbekannt

2012 Gadolinium Deposition Disease (GDD)

- Mischform aus NSF und Akuten NW
- Nierengesunde betroffen
- Beginn i.d.R. bis 1 Monat nach GDKM
- Inhomogene dermatologisch-neurologisch-rheumatologische Symptomkomplexe
- Definition überwiegend durch Selbsthilfegruppen, Schulmedizinisch noch umstritten

Semelka RC, et al. Gadolinium in Humans: A Family of Disorders. American Journal of Roentgenology 2016; 207: 229-233.
Ramalho J, et al. Gadolinium Toxicity and Treatment. Magnetic Resonance Imaging 2016; 34: 1394-98.

48

Gadolinium Deposition Disease - Klinik

A Symptome (mehr spezifisch für Gadolinium- und andere Metalle)

1. Brain fog
2. Kopfschmerzen
3. Augensymptome, Trockene Augen / verschwommenes Sehen
4. Muskelfaszikulationen
5. Nadelstichsensation / **brennende Haut-Schmerzen** typischerweise Unterarme und Unterschenkel («Handschuh-Socke-Muster»), aber auch andere Lokalisation
6. Dumpfe Knochen- und/oder Gelenkschmerzen
7. Hautverfärbung, Hautverdickung/ Teigigkeit
9. Verlängerter Metallgeschmack oder -geruch und/oder Körpergeruch nach Metall

B Symptome (Häufig beobachtet, aber nicht spezifisch Gd / Metall)

1. GI-Symptome, Übelkeit und Erbrechen, Darmstase, Durchfall
2. Herzrhythmusstörungen
3. Tinnitus, Klingelgeräusche
4. Verlust des Gleichgewichts/Ataxie
5. Depression
6. Haarausfall / Zahnverlust

- **Für GDD> 1 Symptom erforderlich**
- **Meist > 3 Symptome berichtet**
- **Progression mit jedem weiteren GDKM-MRI**
- **Beginn i.d.R. sofort bis 1 Monat nach GDKM**
- **Neue Symptome, vor GDKM nicht vorhanden (?)**

https://www.richardsemelka.com/single-post/2019/05/21/Gadolinium-Deposition-Disease-Revised-Symptom-Description-May-2019

49

Take Home Message 1

- Langzeiteinlagerung von 0.5 -2 % des Gd bis > 15 Jahre aller GdKM-Dosen
- Effektive Ausleitung von Gadolinium durch Na-Ca-EDTA und Zn-DTPA i.v. ab ca. 3 Wochen nach MRI bis mindestens 15 Jahre nach GdKM
- Frühe Chelierung ab 3 Wochen post MRI sinnvoll, da hier Gd noch nicht vollständig in Hydroxyapatit eingebaut, Chelat effektiver als in späten Stadien
- Klinische Verbesserungen unter Chelat durch direkte Gd-Ausleitung, Reduktion der Co-Toxizität und Verbesserung der immunologischen Situation

PRAXIS DR. CARMINE

50

Take Home Message 2

- Gadolinium-Deposition-Disease (GDD) : Vielfältige neurologisch-rheumatologisch-ophthalmologisch-dermatologische Symptomkomplexe bei Nierengesunden
- Krankheitsentscheidend wahrscheinlich weniger die eingelagerte Gd-Menge als **immunologischer Metall-/Gd-Toleranzverlust,** Th2 gewichtetes -profibrotisches Muster und toxische Begleitbelastungen
- Post-GdKM Symptome prinzipiell ernst nehmen, weitere GdKM Dosen vermeiden, da Kumulativeffekte
- Indikation für Gd-KM-Anwendungen streng stellen besonders bei Risikopatienten
- Gd-KM Dosis so niedrig wie möglich
- Richtiges Timing der Untersuchungen (Cave: NI, akute Inflammation, Eisen-überladung, EPO, PTH↑, Metalltoxikologie in EA, Blut-Hirnschrankenstörung)

PRAXIS DR. CARMINE

51

Ende gut – Alles gut ?

PRAXIS DR. CARMINE

52

Ergänzungen

8. Patho-Biochemische Mechanismen von Gadolinium
9. Klinische Gd-Toxizität detailiert (Akut, GDD, NSF, GSC)
10. Therapieprinzipien Gadolinium-Krankheit
11. Chelatmathematik – nützliche Formeln

Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

53

8. Direkte und Indirekte Gadolinium-Toxizität

Pathomechanismen – Immunologie – GSH – Eisen

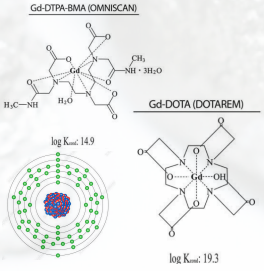
Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

54

Gadolinium-Toxizität

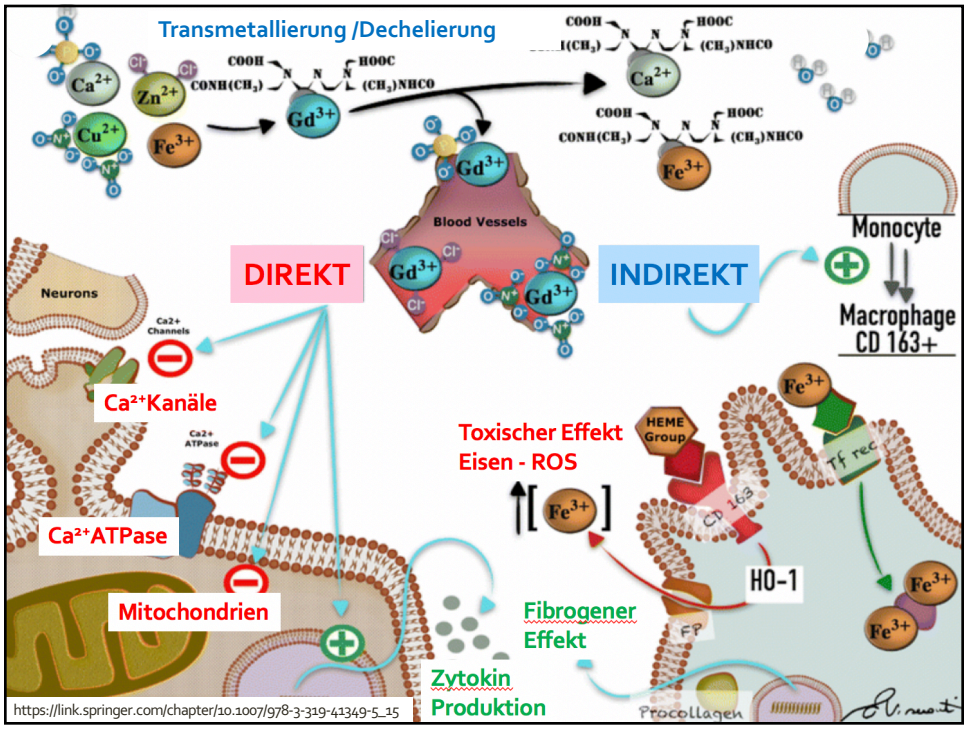
Direkte und indirekte Biochemische Mechanismen



- Freies Gd^{3+} ist hoch toxisch, in GDKM liegt Gd^{3+} immer in chelierter Form vor , d.h. es ist an einen Ligand gebunden
- **1. Direkte Gewebstoxizität aus GDKM freigesetztem Gd^{3+}** erfordert Verdrängung/**Transmetalisierung des Gd vom Liganden durch** freie Kationen wie Zn^{2+}, Cu^{2+}, Fe^{2+}oder Ca^{2+}
- **2. GDKM-Getriggerte, indirekte pathogene Meschanismen**
  - Wahrscheinlich bedeutsamer für klinische Gd-Toxizität als direkte Mechanismen
  - im wesentlichen abhängig von anderen Faktoren (Immunologisch, genetisch, Co-Toxizität)
  - Keine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung
  - Kann durch freies und /oder im GDKM gebundenes Gadolinium ausgelöst werden

Rogosnitzky M, Branch S. GDCA toxicity: a review of known and proposed mechsanisms. Biometals.2016; 29:365-376
Wermuth PJ, Jimenez SA. Induction of a Type I Interferon signature in normal human monozytes by GDCA:comparison of linear and macrocyclic agents. Clin Exp Immun. 2013; 175:113-125.

55



https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-41349-5_15

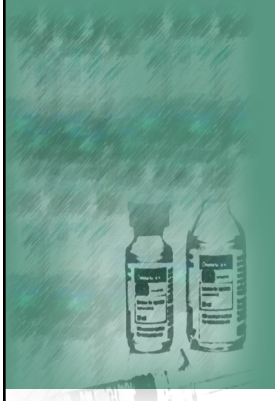
56

Einschränkung der Verwendung linearer Gadolinium Kontrastmittel durch die European Medicines Agency (EMA) Juli 2017

- Begründung: Überzeugende Beweise für Gadolinium-Abscheidung in Gehirngeweben mit unbekannten klinischen Folgen
- Intravenöse, lineare Gadoxesäure (Primovist) und Gadobensäure (Multihance) nur für Leberscans in Situationen mit wichtigem diagnostischen Bedarf
- Gadopentet Säure (Magnevist) nur noch für Gelenkscans, da geringe Gadoliniumkonzentration
- Alle anderen intravenösen linearen Wirkstoffe Gadodiamid (Omniscan), Gadopentetsäure (Magnevist) und Gadoversetamid (Optimark) sollten ausgesetzt werden
- Makrozyklische Agenten (Gadavist, Prohance und Dotarem) setzten weniger Gadolinium frei als als lineare GDKM und können weiterhin verwendet werden - aber in den niedrigst möglichen Dosen, und nur, wenn Nativ-Scans nicht ausreichen

57

Direkte Gadolinium-Toxizität



- Freies Gd^{3+} konkurrenziert aufgrund seiner Ähnlichkeit mit Calcium (wie u.a. Pb)
  - Blockade von voltage-und stretch-gate Ca-Kanälen
  - Blockade Ca-abhängiger Enzyme (u.a. ATPase, Kinasen, GSH, S-Transferasen, GSH)
  - Disruption der Ca-Homoeostase
- Induziert Oxidativen Stress (nachgewiesen in Neuronen und Mitochondrien)
- Mitochondrienschaden
- Apoptose / Nekrose
- Transmettalisierungsrisiko bei hoher Verfügbarkeit physiologischer Kationen (Fe,Zn,Cu) und Anionen Phosphat)

Rogosnitzky M, Branch S. GDCA toxicity: a review of known and proposed mechsanisms. Biometals.2016; 29:365-376
Wermuth PJ, Jimenez SA. Induction of a Type I Interferon signature in normal human monozytes by GDCA:comparison of linear and macrocyclic agents. Clin Exp Immun. 2013; 175:113-125.

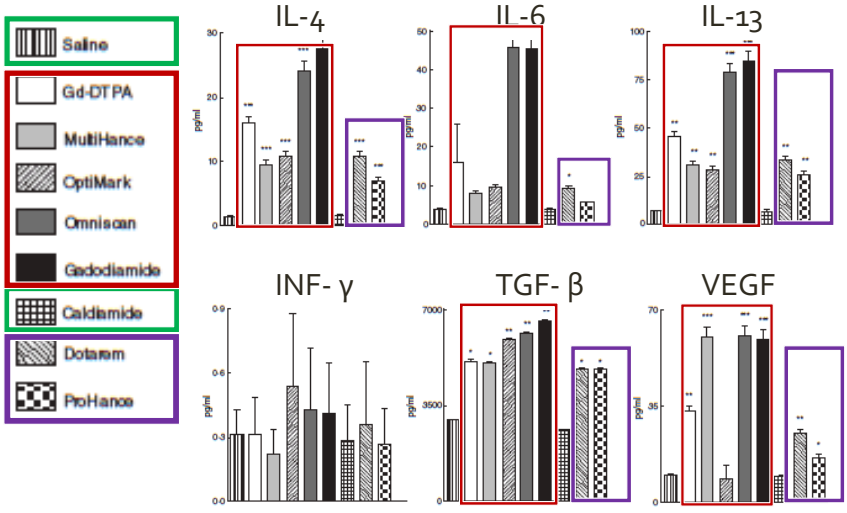
58

Indirekte Gadolinium-Toxizität

Zellen	Effekt	Risikofaktoren
Makrophagen	Chemokinproduktion → Chemotaxis von CD34+ Fibrozyten → Fibrose[1]	Vorbestehende Entzündung, Fibrose, NASH(?)
Monozyten/ Fibroblasten	Induktion von fibrogenen und pro-entzündlichen Th2 Zytokinen (Typ I Interferon Signature, u.a. IL-4, IL-6, IL13, **TGF-β**, VEGF)[2]	Vorbestehende Th2-Dominanz, GSH↓, Oxidativer Stress
Periphere Blut-MNC	Differenzierung in Ferroportin-exprimierende Fibrozyten (→ CD 163+ Makrophagen-aktivierung + Eisenmobilisation → ROS/OH-Radikale)[3]	EPO, Fe-Überladung, TEBK↓, Tf-Sättigung↑ (u.a. Hämochromtose, Chemotherapie, NI), Metallbelastungen (SM),Eiseninfusionen

1. Rogosnitzky M, Branch S. GDCA toxicity: a review of known and proposed mechsanisms. Biometals.2016; 29:365-376
2. Wermuth PJ, Jimenez SA. Induction of a Type I Interferon signature in normal human monozytes by GDCA:comparison of linear and macrocyclic agents. Clin Exp Immun. 2013; 175:113-125.
3. Bose C, et al. Evidence suggesting a role of iron in a mouse modelof nephrogenic systemis fibrosis. PLoS ONE.2015. DOI:10.1371/journal.pone.0136563.

59



Wermuth PJ, Jimenez SA. Induction of a Type I Interferon signature in normal human monozytes by GDCA:comparison of linear and macrocyclic agents. Clin Exp Immun. 2013; 175:113-125.

60

Dysfunktionale GSH-Regulation durch TGF-beta:

Beispiel: Leberfibrose/-Zirrhose

Mechanismus: Ähnlich wie Cholestase, Kupfer-Stern-Zell-Transformation und TGF-beta1 spielen Hauptrolle.
TGF-beta1 blockiert ARE Bindung von NrF2 durch Fra-1/c-Jun
→ GCL/GSH ↓

Normalisierung von GSH führt zur Verbesserung der Fibrose (auch in pulmonaler Fibrose, in GDD?)

Therapie:

- **ECGC-Grüntee / Curcuma** → revertieren den GSH-Senkenden, fibrotisierenden Effekt von TGF-beta 1, d.h. sie führen zu einer Verbesserten Nrf2-ARE- Bindung und damit GCL –GSH-Steigerung
- **Ursodesoxycholsäure (UDCLA) und SAME** zusätzlich hilfreich, da oft auch Cholestase zusätzlich vorhanden

PRAXIS DR. CARMINE

61

Eisen wichtigster Faktor für die Freisetzung von Gadolinium aus dem KM-Ligand

Omniscan

Kation-DTPA-BMA	Log K_{therm}	Transmetallisierungs-Potenz
Kalzium	$10^{7.2}$	+
Zink	10^{12}	++
Kupfer	10^{13}	++
Gadolinium	$10^{16.9}$	–
Eisen	$10^{21.9}$	++++

62

Disruption Fe-Homoeostase durch GDKM

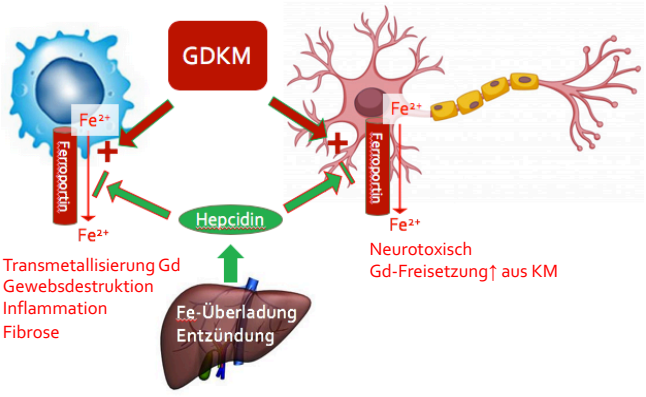
Fe-Ausschleusung

Teufelskreis Transmetallisierung

Oxidativer Schaden Fenton Reaktion

Knochenmark
Makrophagen
CD 163 +

Nervenstrukturen
Cerebellum, Basalganglien, Retina
sind Ferroportin-reich



Transmetallisierung Gd
Gewebsdestruktion
Inflammation
Fibrose

Neurotoxisch
Gd-Freisetzung↑ aus KM

$$H_2O_2 + Fe^{2+} \rightleftharpoons Fe^{3+} + OH^- + \boxed{\cdot OH}$$

https://mriquestions.com/uploads/3/4/5/7/34572113/iron_as_a_target_in_gd_toxicity_1-s2.0-s0730725x16301217-main.pdf
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3048577/

63

9. Klinische Gadolininumtoxizität

Akut – NSF – GSC – GDD - Detailliert

Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

64

Gadolinium in der Humanmedizin

Kontrastreiche Erfolgsgeschichte mit Schönheitsfehlern

- 1988 GdKM –Einführung, bisher > 200 Mio. Anwendungen weltweit
- GdKM gelten als extrem sicher. In niedriger Dosierung und bei Nierengesunden liegt die Häufigkeit schwerer Komplikationen bei ca. 1:3300
- 1984 erste Warnung über Langzeiteinlagerung bei NI
- 1998 Bericht: Gd-Retention bei NI; 25% von Omniscan wurden nicht ausgeschieden
- **2006 Evidenter Zusammenhang zwischen linearen GdKM und Nephrogener Systemischer Sklerose bei Niereninsuffizienten**
- 2009 Neue Guidelines für GdKM-Anwendung (Kreatinin-Bestimmungen, Restriktion für NI und Verwendung stabilerer, macrozyklische Gd-Chelate)
- Seit 2009 keine neuen NSF Fälle mehr, Rehabilitation der GdKM
- **2013 MRI Scans zeigen bei Nierengesunden nach mehrfacher GdKM Anwendung (v.a. Omniscan) T1-Signalalterationen im Gehirn noch lange nach GdKM Gabe**
- 2015 Autoptischer Nachweis von Gadolinium im Gehirn als biologisches Korrelat der Nativ-Scan Ergebnisse

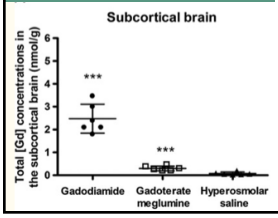
65

Gadolinium in der Humanmedizin

Gadolinium-Deposition-Disease

eine Krankheit, die nicht sein darf?

- Gadolinium in Cerebellum (ND) und Basalganglien (Pallidum) vor allem bei linearen aber auch bei macrocyclischem GdKM im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöht
- 7/2017 das Risk-Assesment Committee der Europäischen Medizinagentur (EMA) schränkt die Verwendung von linearen GdKM ein - aufgrund des veränderten Nutzen-Risiko-Verhältnisses
- Die EMA empfiehlt ferner, makrocyclische GdKM nur dann in der niedrigst möglichen Dosierung zu verwenden , wenn native MRIs keine ausreichende Bildinformation liefern.



Robert P, et al. T1-Weighted Hypersignal in the Deep Cerebellar Nuclei After Repeated Administrations of Gadolinium-Based Contrast Agents in Healthy Rats: Difference Between Linear and Macrocyclic Agents. *Invest Radiol*. 2015;50(8):473–480.

Richard C. Semelka[1], et al. Gadolinium in Humans: A Family of Disorders. American Journal of Roentgenology. 2016;207: 229-233.

66

1. Akute Gadolinium – Nebenwirkungen

4 Entitäten klinischer Gadolinium - Toxizität

1. Akut
2. NSF
3. GSC
4. GDD

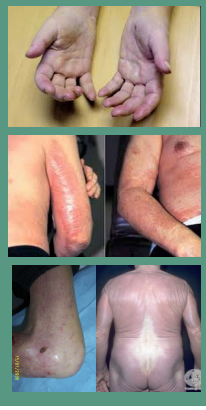
- Mit 0.07 – 2.4 % selten, meist harmlos und temporär
- Kälte , Wärme oder Schmerz an der Injektionsstelle / Übelkeit / Erbrechen / Kopfschmerz / Paraesthesien / Benommenheit ("Physiologische NW")
- Selten allergische Reaktionen (0.004 – 0.7 %), klinisch vergeichbar mit Iod-basierten KM
- Nach Jod-KM anaphylaktische Reaktionen 3 x häufiger
- Allergien beginnen i.d.R. inert 24 h, überwiegend bereits wenige Minuten nach der GDKM-Injektion
- Lebensbedrohliche Anaphylaxien in 0.001 - 0.01 %, 40 letale Anaphylaxien / 51 Mio GDKM-Anwendungen von 2004 bis 2009; keine Häufigkeitsunterschiede zwischen verschiedneen GDKM-Typen
- Anaphylaxierisiko bei Allergikern und Pat. mit Allergischen KM-Reaktionen in der EA moderat erhöht

Semelka RC, et al. Gadolinium in Humans: A Family of Disorders. American Journal of Roentgenology 2016; 207: 229-233.
Ramalho J, et al. Gadolinium Toxicity and Treatment. Magnetic Resonance Imaging 2016; 34: 1394-98.

67

2. Nephrogene Systemische Fibrose 1

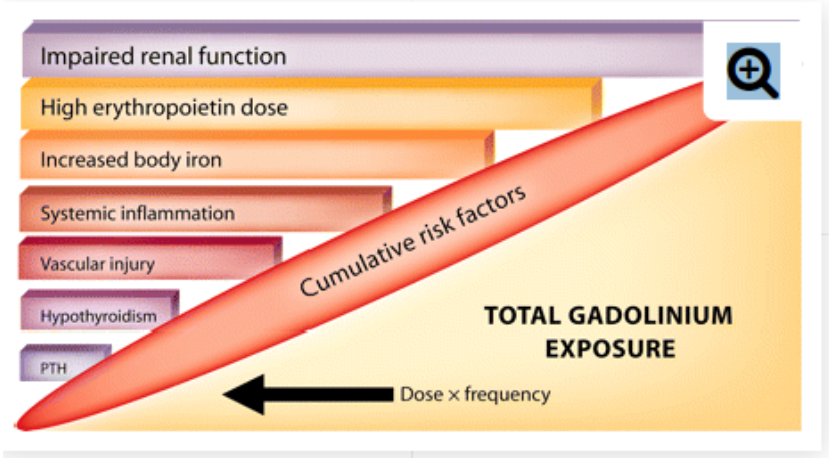
Klinische Gadolinium - Toxizität



- Am besten untersuchte GDKM-NW, heute sehr selten
- Ausgedehnte , progressive sklerodermiforme Gewebsfibrose überwiegend Haut und Unterhaut betreffend (78 %)
- Beginn meist Tage bis Monate, selten Jahre nach GDKM Gabe an distalen Extremitäten mit Rötung, Hyperpigmentierung, Verdickung, holzartiger Textur der Subcutis und Pruritus
- Rasche Ausweitung mit Ausbildung von Kontrakturen (50%) und Gelenkversteifungen , später auch Organbefall von Leber, Niere, Herz, Lunge, Zwerchfell und Skelettmuskulatur möglich
- Keine primäre Nierenerkrankung. Gd3+ verantwortlich.
- Risikofaktoren: EPO (möglicher Trigger bei NI), Azidose Hyperkoagulation, TVT, Gefässchirurgische Eingriffe , Entzündung
- NSF ist abhängig von GDKM-Dosis,- Stabilität und –Häufigkeit
- DD Sklerodermie, Lipodermatosklerose (LDS), eosinophile Fasziitis, Skleromyxödem, Eosinophilie-Myalgie-Syndrom, chronische Graft-versus-Host-Krankheit (cGVHD)

Nephrogenic Systemic Fibrosis: Pathogenesis, Diagnosis and Therapy, J. Am. Coll. Cardiol. 2009;53;1621-1628
Schrempf B. Nephrogene Systemische Fibrose im Zusammenhang mit gadoliniumhältigem Kontrastmittel in der Magnetresonanz, Doktorarbeit Uni Graz, 2011

68



21.05.2018 Praxis Dr. Carmine | Axel Blindow © 2018

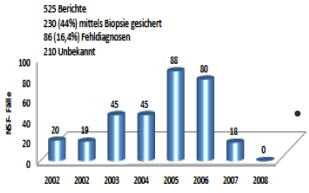
PRAXIS DR. CARMINE

69

69

Klinische Gadolinium - Toxizität

1. Akut
2. NSF
3. GSC
4. GDD



- 2001 bis 2013 insgesamt 380 eindeutige Fälle in NFS Register der Uni Yale dokumentiert, die meisten Patienten kommen aus den USA; mutmasslich hohe Dunkelziffer
- Tritt in der Regel nur auf bei **Niereninsuffizienz und I.V.-Anwendung instabilerer, linearer GDKM**
- **Hochrisikopatienten:** GFR <30 ml/min , Dialysepatienten, Lebertransplantierte
- Bei HR-Patienten kommt es nach Omniscan in 3 – 7 %, bei Magnevist in 0.1 – 1 % der Fälle zu NSF
- "Nur" 3 % aller Patienten mit Niereninsuffizienz Grad 5 entwickelten nach Omniscan eine NSF → **Individuelle toxikologische, biochemische und Immunologische Faktoren entscheidend für die Entwicklung von NSF**
- Bis heute keine evidenz-basierte Therapie der NSF (Orale Steroide ?, IV-Immunglobuline?, Extracorporale Photophorese ?,Nierentransplantation?, Chelattherapie?)

70

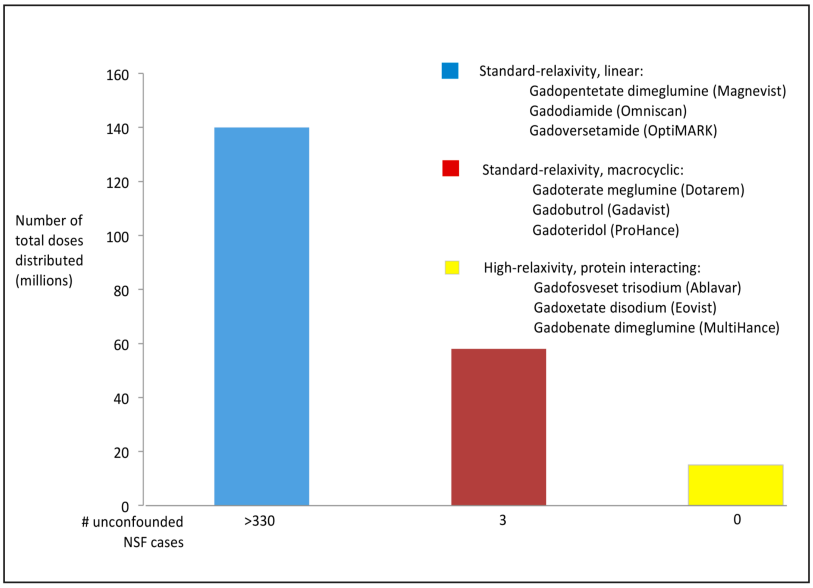
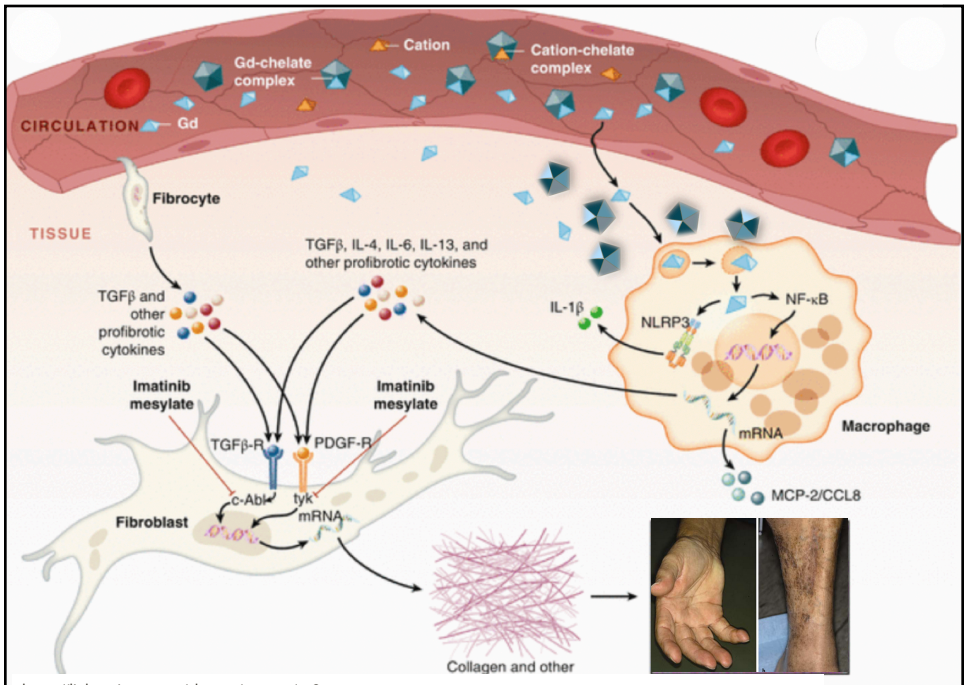


FIGURE 10. *Numbers of administered doses and unconfounded cases of NSF for each of the GBCA groups.*

PRAXIS DR. CARMINE

71



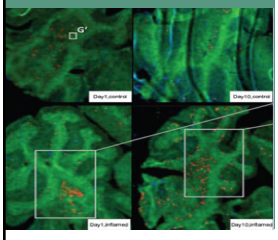
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-41349-5_15
Newton BB, Jimenez SA. Mechanism of NSF: New Evidence Challenging the Prevailing Theory, JMRI 2009; 30:1277–1283

72

3. Gadolinium Storage Condition

Klinische Gadolinium - Toxizität

1. Akut
2. NSF
3. GSC
4. GDD



- 2004 Einlagerung im menschlichen Skelettsystem , Nachweis bis 8 Jahre post GDKM[3,4]
- 2013 Korrelation zwischen Anzahl an GDKM-MRI und T1-Signalalterationen in Kleinhirn (DN) und Baslaganglien (Pallidum) in Nativen MRIs[1]
- Native MRI Scans zeigen auch 3 Jahre nach GDKM-Exposition Signalintensitätsveränderungen in Cerebellum (Nucleus dentatus) und Baslaganglien (Palidum)
- Mehrere Studien an Nieren-Gesunden Erwachsenen und Kindern bestätigen seit 2015 die Gd-Einlagerung ins ZNS nach GDKM
- Die Einlagerung gilt **für alle Typen von GDKM**, gute Korrelation zw. Gd Knochen und Gd Gehirn
- Gd Knochen Faktor 23 > Gd Gehirn
- **Risikofaktoren:** Eingeschränkte Nierenfunktion und geringere Stabilität des GDKM

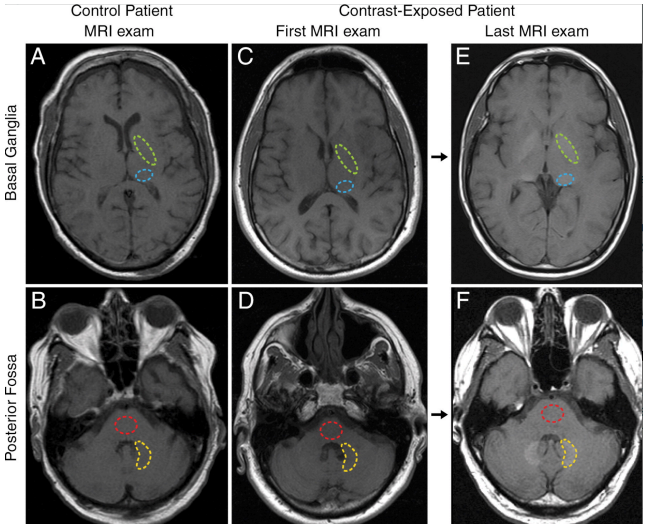
1. https://doi.org/10.1148/radiol.13131669. 2. Murata N et al.Invest Radiol 2016 Jul;51(7):447-53.
3.Gibby WA, et al. Invest Radiol 2004; 39: 138-42; 4. Darrah TH, et al. Metallomics 2009; 1(6): 479

73

3. Gadolinium Storage Condition

Gadolinium-Ablagerung im Gehirn

Hohe Affinität zu Pallidum und DN Cerebellum

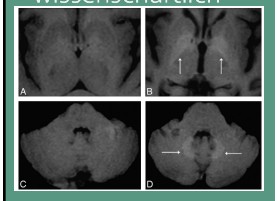


McDonald R et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. Neuroradiology: 2015, Mar 5
https://doi.org/10.1148/radiol.15150025

74

Langzeit-Einlagerung von Gadolinium im Organismus

wissenschaftlich



- Chemische Form des cerebral abgelagerten Gadolinium unbekannt (chelierte Originalform oder decheliert, d.h. an physiologische Anionen gebunden)
- GSC führt i.d.R nicht zu histologischen Veränderungen. Ein Zusammenhang mit Krankheitssymptomen ist nicht gesichert.
- Unklar, wieviele GSC Patienten Symptome entwickeln
- Autopsien belegen die im MRI vermuteten Anreicherungen auch bei Patienten ohne intrakranielle Pathologie
- Schätzungsweise werden bei normaler GFR etwa 1-2 % des GDKM retiniert

1. J. Ramalho, et al. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update American Journal of Neuroradiology July 2016, 37 (7) 1192-1198; DOI: https://doi.org/10.3174/ajnr.A4615
2. R.J.Mc Donald,et al. Gadolinium Deposition in Human Brain Tissues after Contrast-enhanced MR Imaging in Adult Patients without Intracranial Abnormalities.
https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2017161595
3.https://gadoliniumtoxicity.com/background/gadolinium

75

Gadolinium Deposition Disease

4 Entitäten klinischer Gadolinium - Toxizität

1. Akut
2. NSF
3. GSC
4. GDD

- Seit 2012 organisieren sich überwiegend Nieren-gesunde Patienten mit teils massiven, lang anhaltende Symptomen nach GDKM – Gabe in diversen Internetplattformen (www.gadoliniumtoxicity.com, www.gadoliniumvergiftung.de).
- viele Betroffene haben nach GDKM über längere Zeit erhöhte Gd-Werte im Spontanurin
- 2016 der Radiologe R. Semelka beschreibt das Krankheitsbild **Gadolinium Deposition Disease (GDD)**
- GDD verbindet Elemente der akuten Gd-Toxizität mit Symptomen der Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF)
- Betroffen sind allerdings **Nierengesunde** und die Symptome meist etwas milder als bei NSF.
- Die Symptomatik wird bisher in erster Linie durch retrospektive Befragung von Betroffenen durch Selbsthilfe-organisationen etabliert.
- Noch keine systematische, prospektive ärztliche Screenings, d.h. Nachuntersuchungen nach MRIs

76

Breites Spektrum an Symptomen

1. Akut
2. NSF
3. GSC
4. GDD

- In einer Studie von Burke et al[1] 2016 von 50 Patienten mit Symptomen nach GDKM[1] setzten bei 67% die Symptome unmittelbar nach der GDKM-Gabe ein, bei 33% inert 6 Wochen
- Die häufigsten Symptome sind **anhaltende Knochen-/Gelenk- und Kopfschmerzen, Brennender Schmerz an Händen und Füssen, Seh- und Hörveränderungen** bei je 78%
- Typisch > 3 Monate nach GDKM progressive Verfärbung und Verdickung von Haut und Unterhaut distaler Extremitäten
- Ähnliche Ergebnisse in Patientenbefragung[2] 2014 (17 GDD-Pat)
- bei 6 (35 %) der Patienten dauern die Symptome > 3 Jahre
- 15/17 Patienten zeigten erhöhtes Gd im 24h-Urin
- Die Häufigkeit der GDD ist unbekannt, konservativen Schätzungen zufolge mindestens mehrere Tausend Betroffene[3]
- "Under-Reporting" und eine systemische Unterschätzung der GDD im Gesundheitswesen sind anzunehmen

1. Burke LM et al. Self reported Gd toxicity: A survey of patients with chronic Symptoms. Magn Reson Imaging.2016;34(8):1078-80.
2. https://gdtoxicity.files.wordpress.com/2014/09/gd-symptom-survey.pdf. Gadolinium Toxicity: A Survey of the Chronic Effects of Retained Gadolinium from Contrast MRIs.
3. Ramalho J, et al. Gadolinium Toxicity and Treatment. Magnetic Resonance Imaging 2016; 34: 1394-98.

77

Gadolinium Deposition Disease 3

Symptom	Prozent
Schmerz (Prioritäres Symptom in 59 %): Qualität: dumpf, anhaltend, brennend, taub, elektrisierend, Parästhesien; Lokalisation meist distale Extremitäten (82%) und Rippen (47%), Hüfte, Gelenke	100 %
Muskelsymptome (Zuckungen und Schwäche)	88 %
Augensymptome (Visusverschlechterung, Trockene / gerötete Augen)	76 %
Hautsymptome (Verfärbungen 47 %, Läsionen 41 %, Spannung 47 %, Verdickung)	71 %
Kognitive Einschränkungen (Brain Fog, Konzentrationsschwierigkeiten)	65 %
HNO Symptome (Tinnitus, Schluck – und Sprechprobleme)	65 %
Hypothermie, Haarausfall, Juckreiz	je 59 %
Gleichgewichtsstörungen	53 %
Extremitätenschwellung	53 %

Gadolinium Toxicity: A Survey of the Chronic Effects of Retained Gadolinium from Contrast MRIs. https://gdtoxicity.files.wordpress.com/2014/09/gd-symptom-survey.pdf.

78

Gadolinium-Deposition-Disease

Diagnose

- **Neu-aufgetretene typische Symptome i.d.R. bis 2 Monate nach MRI (alle Typen von GDKM, eine Standardosis ausreichend)**
- Retentionsnachweis in Urin und/oder Blut 24h- Spontan Urin wahrscheinlich am stabilsten (Nebenkriterium)
- Labor/CEMET erst ab 30 Tage nach GDKM sinnvoll, da bis dahin noch hohe, normale Spontanausscheidung[2,3,4]
- **Cave:** Fehelnde Gd-Erhöhung im Spontanurin oder Blut schliesst GDD nicht aus , CEMET sensibler
- Vergleich mit Ausscheidungsformeln möglich[3,4] , jedoch sind Erhöhungen im Vergleich zur Norm nicht konsistent zu erwarten
- Wie bei NSF können in Hautbiopsien auch bei GDD sog. Gadolinium-associated Plaques (eosinophilic,collagenous round or ovoid bodies) nachgewiesen werden (keine Standarduntersuchung)

1.Jennrich P. Nachweis und Behandlung unerwünschter Wirkungen von GDKM. Umwelt-Medizin-Gesellschaft.2019(3); 32: 20-24.
2.Ramalho J, et al. Gadolinium Toxicity and Treatment. Magnetic Resonance Imaging 2016; 34: 1394-98
3. www.gdtoxicity.files.wordpress.com/2014/09/gd-retention-study.pdf
4. Fischer T,Carmine T. Gadoliniumvergiftung durch Kontrastmittelgaben – Klinische Erfahrungen. Umwelt-Medizin-Gesellschaft.2019(3); 32: 20-24

79

Gadolinium-Toxizität Epidemiologie

1. Akut
2. NSF
3. GSC
4. GDD

- Überwiegend weiss, europäisch-kaukasisch
- Frauen - Überschuss, meist Freiwillige aus online-Selbsthilfegruppen (ev. selection bias)
- Bei Kaukasieren vorherrschende genetisch bedingte Ausleitungsschwäche und/oder Toleranzverlust gegenüber Metallen postuliert (analog Hämochromatose)[1]
- Sehr niedrige Inzidenz in Asien (Under-Reporting?)
- GSC wahrscheinlich universelles, alle Ethnien betreffendes Phänomen, betroffen sehr wahrscheinlich mehrere Millionen Individuen, alle Personen nach GDKM-MRI, signifikant nach 5 GDKM-MRI
- Häufigkeit von GDD auf mehrere Tausend geschätzt Keine sicheren Angaben – systematische prospektive oder retrospektive Studien erforderlich
- Schätzung (Semelka)Weisse Frauen mit vorbestehender Autoimmun-KH (1:500)
- Risikoerhöhung nach kurz vor MRI erfolgter Antibiose (1:100)

1. Ramalho J, et al. Gadolinium Toxicity and Treatment. Magnetic Resonance Imaging 2016; 34: 1394-98.

80

10. Gadolininum-assoziierte Pathologie
Therapieprinzipien

Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

81

Gadolinium-Vergiftung

Therapieprinzipien

1. Prevention
- Vermeidung überflüssiger GDKM Inkorporation
- Ev. GSH – Support vor Untersuchung (NAC, u.a.)
- Richtiges Timing von MRIs (CAVE Akute Inflammation, Antibiose, Fe-Überladung z.B. nach Fe-Infusion)
- Verzicht auf GDKM bei hohem Risiko für NW (Reaktion auf GdKM in EA ernst nehmen, Autoimmunität

2. Symptomatische Therapie
- NSAR
- Antihistaminika
- Steroide

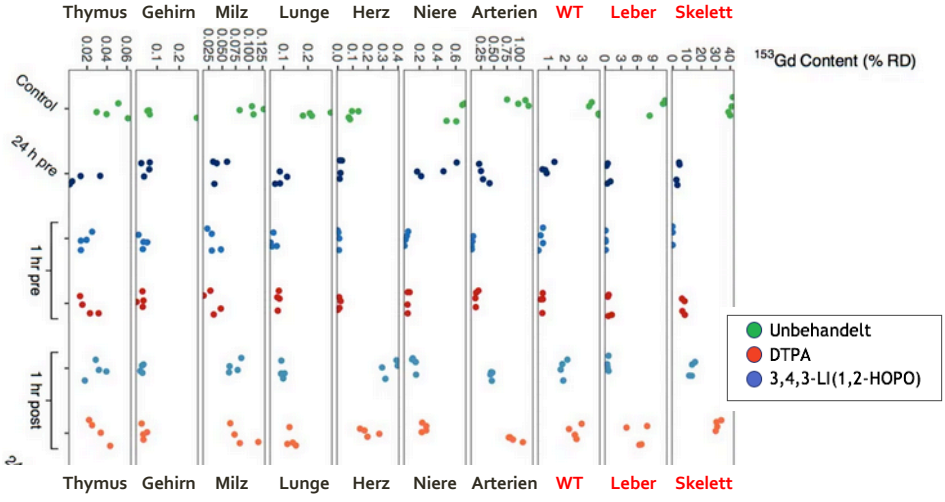
3. Immunmodulation
- Th 1↑, Th2 ↓, GSH /GSSG ↑, TGF-beta ↓
- Gezielte Immunmodulatoren ev. in Zukunft

4. Steigerung der Gd-Ausscheidung
- Nierenfunktionsverbesserung (Dialyse / Transplantation)
- Entgiftungssupport (Hydrierung ,Schweiss, OM)
- **Rechelierung /Chelattherapie**

82

Gewebsverteilung von IV-Gadolinium – Einfluss von Chelierung

- Verteilung von freiem ^{153}Gadolinium im Maus-Gewebe 4 Tage nach IV-Gabe: Einfluss von Vor- und Nachbehandlung mit den Chelatoren DTPA und HOPO



Rees JA et al (2018)Evaluating the potential of chelation therapy to prevent and treat gadolinium deposition from MRI contrast agents. https://www.nature.com/articles/s41598-018-22511-6

83

11. Chelatmathematik

- Ausleitungsfaktor P
- Chelierbare Gesamtmenge
- Erforderliche Anzahl Infusionen

Gadoliniumtoxizität und Chelattherapie

PRAXIS DR. CARMINE

84

Chelatmathematik – Überlegungen

Eine Chelatinfusion leitet einen bestimmten Anteil (p) von einer Chelierbaren Metallmenge M_0 im Körper aus.

Die nach der Infusion vorhandene Metallmenge M1 nach einer Infusion ist C_1:

$M_1 = (1 - p)$

Die nach einer weiteren Chelatinfusion vorhandenen Menge Metall C2 ist:

$M_2 = (1 - p)^2$
$M_3 = (1 - p)^3$, ...
Nach einer Anzahl N Infusionen ist somit noch die Menge M_n vorhanden:

$M_n = (1 - p)^n$

Beispiel: es werden mit einer Infusion 5 % (p=0.05) eines Metalls ausgeleitet.
Nach 10 Infusionen sind dann noch $(1-0.05)^{10}$ x 100 % der Ausgangsmenge vorhanden:
$M_{10} = 0.95^{10} * 100 = 59.9$ % von Ausgangsmenge Mo sind nach 10 Infusionen noch im System

PRAXIS DR. CARMINE 85

85

Nützliche Formeln 1: Ausleitungsfaktor P

Berechnung des Anteils P einer chelierbaren Gesamt-Metallmenge M_A im Organismus, welcher mit einer Chelatbehandlung ausgeschwemmt wird:

$$P(dezimal) = 1 - e^{\frac{\ln X}{n}}; \quad P(\%) = 100 * (1 - e^{\frac{\ln X}{n}})$$

n = Anzahl Chelatinfusionen zwischen A und B (ohne letzten CEMET)
X = Faktor, um den die die CEMET-Urinmetallkonzentration von A bis B abgenommen hat; (Für Gadolinium $X = Gd_B / Gd_A$)

Beispiel:
- Gd 1. CEMET: 10 µg/g Krea
- 10 x Chelat
- Gd 2. CEMET: 1 µg/g Krea

Anteil der chelierbaren Gesamtmenge, der pro Infusion ausgeschieden wurde?
- $Gd_{n=10} = 0.1\ Gd_0$, d.h. $X = 0.1$, $p = 1 - e^{-0.23} = 1 - 0.794 = 0.21$ (21%)

➢ Eine Chelatinfusion leitete 21 % der jeweils vorhandenen Gd-Menge aus

86

Nützliche Formeln 1: Ausleitungsfaktor P

$$P = 1 - e^{\frac{\ln X}{n}}$$

Gründe für kleines P:

- Hohe Ausgangskonzentration C_A eines Metalls, d.h. grosse **chelierbare Gesamtmenge M_A**
- Viele Infusionen benötigt, um eine Senkung der CEMET Konzentration zu erreichen
- Geringe Co-Metalltoxizität, d.h. grössere chelierbare Gesamtmenge M_A
- Fortgesetzte Metalleinträge (z.B. Raucher) führen zu hohem X, also ineffizienter Ausleitung

Gründe für grosses P:

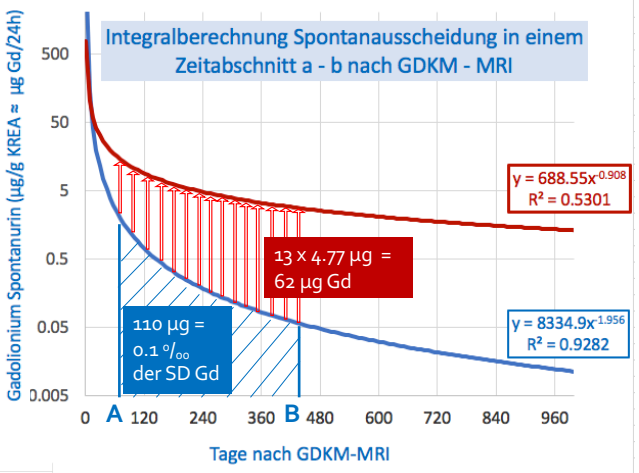
- **Bei sehr schneller Abnahme von C_A, z.B. bei noch erheblicher Spontanexkretion**
- Kleinere C_A z.B. aufgrund **sehr hoher initialer Co-Metalltoxizität**; die Gesamtmenge des chelierbaren Anteils zum Zeitpunkt A wird daher zu niedrig bestimmt. In diesem Fall wird P im Laufe der Chelat-Behandlung **kleiner**, d.h. mit abnehmender Co-Toxizität und grösserer chelierbarer Gesamtmenge

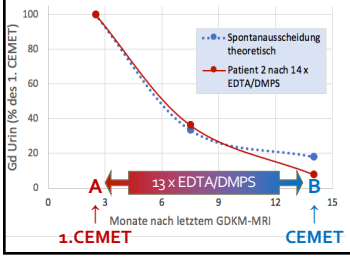
87

EFEKTIVITÄT Gd-Ausleitung mit EDTA/DMPS

Plausibilitätsrechnung

⌀ Kreatininausscheidung Urin/Tag: 1 - 1.5 Gramm
- Muskulös ↑
- ♀ < ♂
- Jung > Alt





Spontane Gadolinium-Ausscheidung in Miligramm von Tag A – Tag B nach GDKM-MRI:

$$\int_{x(A)}^{x(B)} f(x)dz = F(B) - F(A) = 8.71 \times (A^{-0.956} - B^{-0.956})$$

PRAXIS DR. CARMINE

88

Nützliche Formeln 2: Chelierbare Gesamtmenge M_A

Abschätzung chelierbare Gesamtmenge M_A eines Metalls im Organismus zum Zeitpunkt A anhand von 2 CEMET Ergebnissen zu den Zeitpunkten A und B wenn keine Spontanexkretion mehr erfolgt ist.

$$MA(\mu g) \approx \frac{C_A * (C_A + CB) * n * Krea-Exkretion/24h\ (geschätzt)}{2\ (CA - C_B + F)}$$

F=0 wenn Spontanexkretion vernachlässigbar

n = Anzahl Chelatinfusionen zwischen A und B (ohne $CEMET_B$)

C_A = Konzentration Metall $CEMET_A$-Urin (µg/g Krea) (Zeitpunkt A)

C_B = Konzentration Metall $CEMET_B$ (µg/g Krea) (Zeitpunkt B)

Krea Urin/24 h: ⌀ 1.5 g (20 Jahre), 1 g (65 Jahre) , ♀ < ♂, Muskulöse↑

PRAXIS DR. CARMINE

89

Nützliche Formeln 2: Chelierbare Gesamtmenge M_A

Korrekturfaktor F bei noch relevanter Spontanexkretion

$$M_A(\mu g) \approx \frac{C_A * (C_A + CB) * n * Kreatininausscheidung/24h}{2\ (CA - CB + F)}$$

Bei noch relevanter Spontanexkretion (bei Gadolinium bis 6 Monate nach MRI) muss im Nenner ein Korrekturfaktor F addiert werden. F beschreibt den durch Spontanausscheidung verursachten Anteil an der Differenz zwischen C_A und C_B.

$$F = (C_A - C_B) * \left(\frac{E_{A-B\ SPONTAN}}{E_{A-B\ SPONTAN} + E_{A-B\ CHELAT}}\right)$$

$E_{A\text{-}B\ CHELAT}$ = Chelat-evozierte Metallausscheidung im Zeitraum A-B = $n * \frac{(CA + CB)}{2}$

$E_{A\text{-}B\ SPONTAN}$ = Spontan ausgeschiedene Menge Metall im Zeitraum A-B

$E\ (Gad)_{A\text{-}B\ SPONTAN} = 8.71 * (A^{-0.956} - B^{-0.965})$; A und B in Tagen nach GDKM-MRI

90

Nützliche Formeln 3: Wieviele Infusionen (n) sind nötig

Anzahl n der benötigten Chelatinfusionen für die Reduktion der Ausgangskonzentration C_o eines Metalls um den Faktor X

$$C_n = X * C_o \; ; \quad n = \frac{\ln X_n}{\ln(1-p)}$$

Beispiel:
Patient kommt in die Sprechstunde nach dem 2. CEMET. Blei im Urin konnte mit 10 Chelatinfusionen von initial 80 auf 60 reduziert werden. Wie viele Infusionen sind jetzt noch nötig, um eine tolerierbare Konzentration von 20 zu erreichen?

1. Schritt: Berechnung von P: $P = 1 - e^{\frac{\ln X}{n}} = 1 - e^{\frac{-0.28}{10}} = 1 - 0.972 = 0.028$ (2.8%)
für $X = 60/80 = 0.75$, $n = 10$

2. Schritt: Berechnung von X_n für die Zielkonzentration C_n: $X_n = 20/60 = 0.33$

3. Schritt: Berechnung von n: $n = \frac{\ln X_n}{\ln(1-p)} = \frac{\ln 0.33}{\ln 0.972} = \frac{-1.11}{-0.028} = 39$ Infusionen

91

	PARAMETER	Patient 1, ♂, 70	Patient 2, ♀, 61	Patient 3, ♂, 59
A	Zeitraum (Monate) / Anzahl Infusionen ΔGd (µg/g Krea) (A → B)	11.5 (2.5-14) / 13 8.1 (8.8 → 0.7)	10 (108-118) / 14 4.2 (12 → 7.8)	4 (180-184) / 9 1.6 (5 → 3.4)
B	Kontrastmitteltyp / Anzahl GDKM-MRI	Macrocyclisch / 3	Linear / 1	Linear / 2
C	Eingelagertes Gd (mg), geschätzt	19	18	36
D	∅ Kreatininexkretion / Tag (g)	1	1	1.1
E	∅ Zeitabstand Infusionen (Tage)	25	20.3	12.2
F	∅ Ausleitung Gd µg/Infusion	4.75	9.9	4.28
G	∅ Reduktion Gd µg/g Krea / Infusion	0.22 (unkorr. 0.62)	0.30	0.18
H	∅ Reduktion Gd µg/24h/Infusion = D x G	0.22 (unkorr. 0.62)	0.30	0.20
I	P = % Ausleitung an chelierbarem Gd/ Infusion (= 100 x H/F)	3.1 % (unkorr. 18 %)	3.3 %	4.2 %
J	Gesamtmenge chelierbares Gd (µg)	191 (unkorr. 67)	396	118
K	Chelierbares Gd / Eingelagertes Gd = J / C	1.0 % (uk. 0.4%)	2.2 %	0.33 %
L	Theoretisch notwendige Infusionen Formelkalkulation bis Gd < 1 µg/g Krea	13	74	37
M	Co-Metalltoxizität	Pb++, Hg++, Bi+++	Pb +, Cd +	Pb ++, Hg+++

92