

Η Χρήση Γαδολινίου στη Μαγνητική Τομογραφία. Νέα Ερωτηματικά για την Ασφάλεια Χορήγησης

ΙΩΑΝΝΗΣ Β. ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΗΣ,¹
ΟΔΥΣΣΕΑΣ Χ. ΚΑΙΤΟΖΗΣ^{1,2}

Καρδιολογική Κλινική, Ευρωκλινική Αθηνών,
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΙΓΝΑ

Λέξεις Ευρετηρίου:

Μαγνητική τομογραφία καρδιάς,
Γαδολίνιο, Σκιαγραφικά

Δρ. Ιωάννης Β. Βασιλειάδης, MD, FESC, FACC
Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Ευρωκλινική Αθηνών

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Ευρωκλινική Αθηνών
Αθανασιάδου 4, 11521 Αθήνα
Τηλ: 210 6416816
Fax: 210 645 5083
Email: ivassiliadis@euroclinic.gr

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) συγκαταλέγεται στις καλύτερες διαγνωστικές απεικονιστικές τεχνικές λόγω της υψηλής διακριτικής ικανότητας και λόγω της μέχρι σήμερα ασφάλειας στην εφαρμογή της. Συχνά προκειμένου να επιτευχθεί υψηλότερη διακριτική ικανότητα, ιδιαίτερα στο διαχωρισμό της σύστασης των ιστών, χρησιμοποιούνται σκιαγραφικά με βάση το Γαδολίνιο (Gadolinium Based Contrast Agents- GBCAs) και λαμβάνονται ενισχυμένες εικόνες (contrast enhanced MRI).

Τα τελευταία δυο χρόνια πληθαίνουν οι δημοσιεύσεις για την εναπόθεση του Γαδολινίου στον εγκέφαλο με πιθανές κλινικές προεκτάσεις, αναζωπυρώνοντας τις επιστημονικές αντιπαραθέσεις με θέμα την ασφάλεια χορήγησης σκιαγραφικών με βάση το Γαδολίνιο. Αλλά και στους ασθενείς δημιουργήθηκαν επιφυλάξεις μετά την αναδημοσίευση στην έγκριτη γερμανική εφημερίδα Die Welt στις 8 Φεβρουαρίου του 2016 άρθρου με τίτλο «Όταν μέταλλο-υπονοώντας το Γαδολίνιο- από τη Μαγνητική Τομογραφία εναποτίθεται στον εγκέφαλο», που στηρίζονταν στις πρόσφατες δημοσιεύσεις στον ιατρικό τύπο, συνδέοντας την εναπόθεση Γαδολινίου με τη νόσο Alzheimer και την άνοια.

Στο παρόν άρθρο της ΕΚΕ λόγω της εξαιρετικής σοβαρότητας και του υψηλού ενδιαφέροντος που έχει για την επιστημονική κοινότητα και τους ασθενείς, επιχειρείται μια αντικειμενική ανασκόπηση του θέματος, που στηρίζεται στη τρεχούσα βιβλιογραφία και στα συμπεράσματα του τελευταίου Πανευρωπαϊκού συνεδρίου Ακτινολογίας (ECR2016).

Η Μαγνητική τομογραφία γνωρίζει ευρεία κλινική εφαρμογή με περισσότερες από 30 εκατομύρια μελέτες το χρόνο από τις οποίες το 40% γίνονται με χορήγηση GBCA's και ένα ενδιάμεσο ποσοστό (70%) να αφορά σε εξετάσεις καρδιάς και ήπατος (στοιχεία: Arlingtin Medical resources, Inc, <https://decisionresourcesgroup.com>).

Σκιαγραφικά με βάση το Γαδολίνιο (Gadolinium Based Contrast Agents- GBCA's), αποτελούν χημικές ενώσεις του Γαδολινίου (Gd) με αμινοπολυβαρβοξυλικό οξύ ως συζευκτικό μόριο. Έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην απεικόνιση με Μαγνητική Τομογραφία από το 1988 που εγκρίθηκε για πρώτη φορά η χρήση τους από τον FDA. Τα GBCA's συγκρατούν το Gd, (στην ελευθερή του μορφή Gd^{3+} είναι τοξικό για τον άνθρωπο), άλλα με χαλαρότερη σύνδεση (linear : ionic-nonionic) και άλλα με περισσότερο σταθερή μορφή (macrocyclic), εξαρτώμενου από τον ρυθμό αποδέσμευσης από την κυκλοφορία (2%-22%-0%/15 ημέρες αντίστοιχα). Πίνακας 1.

Το Gd είναι γνωστός αποκλειστής των υποδοχέων ηλεκτρικής διέγερσης του Ca^{2+} με αποτέλεσμα σε μικρές συγκεντρώσεις να αναστέλλει τις φυσιολογικές διεργασίες σύσπασης των λείων μυϊκών ινών των σκελετικών και καρδιακών μυών. Λειτουργεί επίσης ως διεγέρτης των υποδοχέων αίσθησης του αβεστίου και τέλος ενισχύει την έκφραση των κυτοκινών εκείνων που αναστέλλουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία και εισάγουν οξειδωτικό στρες.

Μέχρι το 2006 τα GBCAs είχαν εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συνήθη σκιαγραφικά με βάση το Γαδολίνιο

| 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 | 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 |

λεια, όταν δημοσιεύθηκαν οι πρώτες μελέτες που συσχέτιζαν τη χορήγηση GBCAs με την εμφάνιση της συστηματικής νεφρογενούς ίνωσης (Nephrogenic Systemic Fibrosis-NSF) σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.¹ Οι μελέτες αυτές που συνέδεαν σκιαγραφικές ουσίες με βάση το γαδολίνιο με το σύνδρομο της νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης (NSF), που προκαλούσε σοβαρή αναπηρία και μερικές φορές θάνατο. Η συχνότητα εμφάνισης αυτού του συνδρόμου μειώθηκε σημαντικά με την εφαρμογή πρωτοκόλλων περιορισμού της χρήσης του γαδολινίου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και τη χρήση περισσότερο σταθερής σύστασης GBCAs. Ως αποτέλεσμα κατά τα έτη 2009-2014, δεν αναφέρθηκαν νέα περιστατικά NSF και αποκαταστάθηκε η εμπιστοσύνη στην ασφάλεια των GBCAs με την πιθανότητα εμφάνισης NSF ή άλλης παρενέργειας σε κατά τα άλλα φυσιολογικό πληθυσμό να είναι λιγότερο από 0,1%.

Τα τελευταία δυο χρόνια όμως, επανήλθε στη δημοσιότητα το θέμα της ασφάλειας χορήγησης σκιαγραφικών με βάση το γαδολίνιο για την διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας με καθυστερημένη ενίσχυση του σήματος (late enhancement) μετά από δημοσιεύσεις που τεκμηριώναν την εναπόθεση Γαδολινίου στο νευρικό ιστό και ιδιαίτερα στην ωχρά σφαίρα και τον οδοντωτό πυρήνα. Οι μελέτες αυτές στηρίχθηκαν στα αποτελέσματα φασματοσκοπικής μέτρησης στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, που έδειξαν αύξηση της έντασης του σήματος στις μη ενισχυμένες T1 ακολουθίες σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και επανειλημμένες χορηγήσεις σκιαγραφικών. Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώθηκαν και σε νεκροτομικά αποτελέσματα. Οι McDonald et al² για πρώτη φορά τεκμηρίωσαν την παρουσία υψηλής έντασης σημάτων από την εναπό-

θεση Γαδολινίου στον εγκεφαλο ατόμων που νεκροτομήθηκαν και στο ιστορικό τους αναφερόταν η διενέργεια τουλάχιστο 4 Μαγνητικών τομογραφιών εγκεφάλου. Ως ομάδα μελέτης χρησιμοποιήθηκαν 13 άτομα που είχαν υποβληθεί σε Μαγνητική τομογραφία με χορήγηση GBCAs μεταξύ των ετών 2000-2014 και ομάδας έλεγχου 10 ατόμων που δεν είχαν κατά το επίμαχο διάστημα υποβληθεί σε Μαγνητική τομογραφία. Σε όλους έγινε νεκροτομική μελέτη του εγκεφαλικού ιστού από τον οδοντωτό πυρήνα, την ωχρά σφαίρα, την γέφυρα και το υποθάλαμο του εγκεφάλου με φασματοσκοπία μάζας (ICP-MS), για τον εντοπισμό και την εκτίμηση της εναπόθεσης. Τα αποτελέσματα της υπό έλεγχο ομάδας, σε σύγκριση με τα μη ανιχνεύσιμα επίπεδα Γαδολινίου στους μάρτυρες, έδειξαν σημαντικά αυξημένα και εξαρτώμενα από τη δόση επίπεδα Γαδολινίου με ιδιαίτερη εντόπιση στον οδοντωτό πυρήνα που συσχετιζόνταν με τις μεταβολές των υψηλής συχνότητας σημάτων. Όλοι της ομάδας έλεγχου είχαν φυσιολογική νεφρική και ηπατοχολική λειτουργία.

Τα ερωτήματα που ακλούθησαν την μελέτη ήταν αν η ανίχνευση του Gd στο νευρικό ιστό ήταν σε ελεύθερη μορφή ιόντος ή ως χηλική ένωση, ποια τα φυσιολογικά αποτελέσματα και οι κλινικές επιπτώσεις, αν εξακολουθεί να υπάρχει συσχέτιση έστω και με λανθάνουσα νεφρική ανεπάρκεια και τέλος ποια μορφή χηλικής ένωσης ενοχοποιείται περισσότερο.

Μελετη Ιαπώνων ερευνητών, Kanda et al³, επιβεβαίωσε προηγούμενα δημοσιευθέντα ευρήματα κλινικών μελετών, σύμφωνα με τα οποία το Γαδολίνιο εναποτίθεται στον εγκεφαλο των εξεταζομένων. Οι παρατηρήσεις αυτές προέκυψαν από νεκροτομικές μελέτες 190 ατόμων μεταξύ των ετών 2010-2013, από τα οποία απομονώθηκαν εξ αποκλεισμού

των υπολοίπων, 5 άτομα στα οποία είχε διενεργηθεί τουλάχιστον δυο φορές μαγνητική τομογραφία με χορήγηση σκιαγραφικού με γαδολίνιο σε δόση 0.1mmol /Kg βάρους σώματος για κάθε εξέταση. Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν πέντε άτομα των οποίων το ιστορικό ήταν ελεύθερο χρήσης σκιαγραφικών. Οι δύο ομάδες δεν είχαν ιστορικό νεφροπάθειας.

Μεθοδολογικά χρησιμοποιήθηκε φασματοσκοπηση μάζας - inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS) - για να εκτιμήσουν την συγκέντρωση γαδολινίου στον εγκεφαλικό ιστό. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε υψηλής έντασης σήματα στον οδοντωτό πυρήνα και στην ωχρά σφαίρα του εγκεφάλου σε μη ενισχυμένες T1 ακολουθίες Μαγνητικών τομογραφιών, σημεία με υψηλή συγκέντρωση Gd, στην ομάδα με ιστορικό χορήγησης Γαδολινίου σε σύγκριση με την ομάδα των ατόμων που ποτέ δεν είχαν υποβληθεί σε μαγνητική τομογραφία. Δεν αναζητήθηκαν κλινικές προεκτάσεις των εργαστηριακών ευρημάτων, καθώς ο στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση της εναπόθεσης Γαδολινίου και τα εργαστηριακά ευρήματα εξ αυτής.

Και στις δυο παραπάνω μελέτες έγινε επισημάνση ότι η αιτία μπορεί να έγκειται στο είδος του σκιαγραφικού (Linear - Macrocylic) με τα πρώτα Gadodiamine-Gadopentate να ενοχοποιούνται περισσότερο λόγω του ασταθούς δεσμού που αναπτύσσουν με το Gd, ενώ τα μακροκυκλικά σκιαγραφικά, Gadopentate meglumine, λόγω του σταθερότερου δεσμού που αναπτύσσουν να μην οδηγούν σε μετρήσιμη εναπόθεση Γαδολινίου στον εγκεφαλικό ή παρεγκεφαλιδικό ιστό, κάτι που όμως φαίνεται να μην ισχύει σύμφωνα με νεότερες μελέτες.⁴ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των τελευταίων μελετών, παρόμοια μορφολογία έντασης του σήματος των T1 ακολουθιών της MRI που προέρχεται από τον οδοντωτό πυρήνα και την ωχρά σφαίρα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, νευροϊνωμάτωση, υποθυρεοειδισμό, επίκτητα μεταβολικά νοσήματα και νόσο του Fahr, παρέχοντας ενδείξεις ότι αυτές οι ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε εναπόθεση μετάλλων. Εκφράζεται η υπόθεση ότι ο οδοντωτός πυρήνας λειτουργεί ως δεξαμενή μετάλλων, ψευδάργυρο, χαλκό, σίδηρο τα οποία σχηματίζουν χηλοειδείς ενώσεις με DTPA και με πιθανές αλληλομεταθεσεις μετάλλων με τα GBCAs.

Με την μελέτη τους οι Radbruch και συν.⁵ από το Πανεπιστήμιο Heidelberg σε αναδρομική μελέτη δυο ομάδων των 50 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον 6 MRI με χρήση GBCAs (gadopentetate dimeglumine ή gadoterate meglumine), συνέκριναν την ένταση του σήματος στις T1 ακολουθίες χωρίς ενίσχυση, στον οδοντωτό

πυρήνα, στην ωχρά σφαίρα και σε άλλες ανατομικές δομές. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μεγαλύτερη ένταση του σήματος στα αναφερόμενα εγκεφαλικά σημεία μεταξύ των ασθενών που έλαβαν gadopentetate dimeglumine χωρίς να σημειωθεί ανάλογη αύξηση σε αυτούς που χορηγήθηκε gadopentetate dimeglumine και παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκαν μεγαλύτερες δόσεις σκιαγραφικού σ' αυτούς.

Κατέληξαν δε στο συμπέρασμα ότι η αύξηση της έντασης του σήματος που παρατηρείται στον οδοντωτό πυρήνα και την ωχρά σφαίρα σχετίζεται, με επανειλημμένες χορηγήσεις, αποκλειστικά και μόνο με τα linear GBCA gadopentetate dimeglumine- όχι με το macrocyclic GBCA gadoterate meglumine- και ότι δεν γνωρίζουν αν αυτή η αύξηση της έντασης του σήματος σχετίζεται με κλινικές εκδηλώσεις.

Η μελέτη αυτή είχε αρκετούς περιορισμούς, όπως το ότι ήταν αναδρομική μελέτη, δεν είχε γίνει τυχαίοποίηση των ασθενών στα δυο σκιαγραφικά και δεν έγινε μελέτη επί όλων των σκιαγραφικών που κυκλοφορούν στο εμπόριο, ότι ο αριθμός των μαγνητικών ήταν αυθαίρετος και δεν ήταν γνωστό αν στο ιστορικό των εξεταζόμενων υπήρχαν προηγούμενες εξετάσεις μαγνητικής τομογραφίας με χρήση GBCAs.

Επιχειρώντας ανασκόπηση στο θέμα της τοξικότητας του Γαδολινίου σε δορυφορικό συνέδριο που οργανώθηκε από την εταιρεία Bracco στη διάρκεια του συνεδρίου ESR 2016, ο Καθηγητής Caesaro Colosimo από το Catholic University Rome, Italy με θέμα «Εναπόθεση Γαδολινίου, τι γνωρίζουμε και τι πρέπει να προσέξουμε» κατέληξε ότι γνωρίζουμε πλέον ότι η εναπόθεση Γαδολινίου στον εγκέφαλο είναι μια πραγματικότητα και παρατηρείται μετά επανειλημμένες χορηγήσεις χαμηλής σταθερότητας (linear) GBCA's. Η εναπόθεση αφορά κυρίως τον οδοντωτό πυρήνα και την ωχρά σφαίρα όπου έχει παρατηρηθεί και η παραμονή σιδήρου και άλλων μετάλλων και ότι προς το παρόν δεν έχουν αναφερθεί παθολογοανατομικές μεταβολές ή νευρολογικές επιπτώσεις. Εκείνα που δεν γνωρίζουμε ακόμα είναι:

- Εάν υπάρχουν εξατομικευμένοι και νοσοεξαρτώμενοι προδιαθεσικοί παράγοντες (γενετικοί, μεταβολικοί, φλεγμονώδεις)
- Σε ποιά κατάσταση παραμένει το Γαδολίνιο στον εγκεφαλικό ιστό (για παράδειγμα τα αδιάλυτα άλατα του δεν προκαλούν αύξηση της έντασης του σήματος των T1 ακολουθιών)
- Η πιθανότητα μακροχρόνιας τοξικότητας
- Η πιθανότητα κάθαρσης από τον εγκεφαλικό ιστό όπως συμβαίνει και με τις άλλες παραμαγνητικές ενώσεις μετάλλων.

Σε πολύ πρόσφατο άρθρο σύνταξης ο V. M.

Runge⁶ λαμβάνοντας υπ όψιν τις σχετικές δημοσιεύσεις θέτει ένα σοβαρό ερώτημα που αφορά όλες τις ιατρικές ειδικότητες που χρησιμοποιούν MRI στη κλινικοεργαστηριακή διάγνωση: «Τα ευρήματα από την εναπόθεση Gd στον οδοντωτό πυρήνα προκαλούν κλινικά συμπτώματα;»

Μέχρι σήμερα απάντηση καθαρά επιστημονική δεν έχει δοθεί. Σε κάποιες δημοσιεύσεις αναφέρονται συμπτώματα όπως η εμφάνιση συσπάσεων των αρθρώσεων η ανίχνευση του Gd σε ασθενείς με αταξία του Friedreich που κυρίως χρησιμοποιήθηκαν linear GBCAs. Στο ESR 2016 παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα διαχρονικής (18 χρόνια) παρακολούθησης ασθενών με κατά πλακας σκλήρυνση απο το Νοσοκομείο Karolinska, Sweden (Hashim, και συν). Στην υπό μελέτη ομάδα ασθενών με κατά πλάκας σκλήρυνση παρατηρήθηκε αύξηση της έντασης του σήματος που προέρχεται από τον οδοντωτό πυρήνα και την ωχρά σφαιρα. Κοινό χαρακτηριστικό της ομάδας μελέτης ήταν η συχνή εξέταση τους με MRI με χορήγηση GBCAs για την πρωτοπαθή τους νόσο και η παρατηρηθείσα έκπτωση της ακουστικής και νοητικής κατάστασης.

Οι περισσότερες σχετικές με το θέμα μελέτες συμφωνούν ότι η πιθανή νευροτοξικότητα του Gd αποδίδεται σε δύο τοξικές ιδιότητες του ελεύθερου ιόντος Gd³⁺: τη αδιαλυτότητα σε φυσιολογικό pH, που έχει ως αποτέλεσμα την πολύ βραδεία απέκκριση του και την παρουσία μιας ρίζας στο μόριο του που προσομοιάζει με αυτή του Ca²⁺ που επιτρέπει στο Gd³⁺ τον βιολογικό ανταγωνισμό με το Ca²⁺.⁷

Οι παραπάνω μελέτες οδήγησαν τον Ιούλιο του 2015 το FDA στην έκδοση οδηγίας ασφαλείας για τα GBCAs υπογραμμίζοντας ότι δεν είναι εισετι γνωστό αν η εναπόθεση Γαδολίνιου στον εγκέφαλο είναι επιβλαβής ή μπορεί να οδηγήσει σε παρενέργειες στην υγεία, αναλαμβάνοντας παράλληλα την έρευνα για τους πιθανούς κινδύνους από την επαναλαμβανόμενη χρήση GBCAs με τις μαγνητικές τομογραφίες. Σαφής διαχωρίζει την έρευνα για τις πιθανές επιπτώσεις των GBCAs από παράγοντες που χρησιμοποιούνται σε άλλες απεικονιστικές μεθόδους όπως τα ιωδιούχα σκιαγραφικά ή τα ραδιοϊσότοπα.

Συμπεράσματα

Από τη μέχρι σήμερα προσιτή βιβλιογραφία κλινικών και πειραματικών παρατηρήσεων προκύπτει ότι και μια ακόμη δόση Γαδολίνιου μπορεί να δημιουργήσει εναποθέσεις στον οδοντωτό πυρήνα και την ωχρά σφαίρα του εγκεφάλου απόμων με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία. Οι επανειλημμένες χορηγήσεις ίδια των linear GBCAs παραγόντων φαί-

νεται ότι προκαλούν προοδευτική και εμμένουσα αύξηση της έντασης του σήματος των T1 ακολουθιών σε αντίθεση με τούς Macrocytic παράγοντες που δεν υπάρχουν ανάλογες αναφορές. Ο τρόπος κλασματοποίησης και εναπόθεσης Gd παραμένει ελάχιστα κατανοητός. Λίγα είναι γνωστά για τα επίπεδα του Gd που απαιτούνται για τη πρόκληση δομικών βλαβών στον εγκεφαλικό ιστό με κλινικές επιπτώσεις για τον άνθρωπο.

Ο περιορισμός της πιθανότητας εναπόθεσης Gd στον εγκέφαλο επαφίεται στη σωστή συμβουλευτική των θεραπόντων προς τους ασθενείς, συνιστώντας τη χρήση σκιαγραφικών μόνο όταν υπάρχουν τα απόλυτα κριτήρια καταλληλότητας για την κλινική ένδειξη, η μείωση της δόσολογίας και η στροφή προτίμησης προς GBCA's που συνδυάζουν υψηλή σταθερότητα δεσμού με το Γαδολίνιο. Η τήρηση αυτών θα αποτρέψει την φοβία προς τα σκιαγραφικά από γιατρούς και ασθενείς που ενέχει τον κίνδυνο είτε του εφesusχασμού είτε της υπερεκτίμησης των δεδομένων με επακόλουθο να μην λαμβάνονται οι πολύτιμες πληροφορίες εκ της μεθόδου.

Θα απαιτηθούν περισσότερες μελέτες στο μέλλον για να διερευνηθούν την συμπεριφορά των GBCAs και τις κλινικές τους επιπτώσεις.

Βιβλιογραφία

- Grobner, T. (2006). Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*, 21(4), 1104–8.
- McDonald, R. J., McDonald, J. S., Kallmes, D. F., Jentoft, M. E., Murray, D. L., Thielen, K. R., ...Eckel, L. J. (2015). Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology, Radiology: Volume 275: Number 3—June 2015*
- Kanda, T., Fukusato, T., Matsuda, M., Toyoda, K., Oba, H., Kotoku, J., Furui, S. (2015). 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, volume 276, Number 1 July 2015*.
- Stojanov DA, Aracki-Trenkic A, Vojinovic S, et al. Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1 magnetic resonance images in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: correlation with cumulative dose of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol. *EurRadiol* 2015.
- Alexander Radbruch, MD, JD Lukas D. et al. Gadolinium Retention in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus Is Dependent on the Class of Contrast Agent. *Radiology*. June 2015 Volume 275, Issue 3.
- Runge M..Val. Safety of the Gadolinium-Based Con-

trast Agents for Magnetic Resonance Imaging, Focusing in Part on Their Accumulation in the Brain and Especially the Dentate Nucleus. Editorial. (Invest Radiol Number 5, May 2016

7. Ramalho, J., Semelka, R. C., Ramalho, M., Nunes, R. H., AlObaidy, M., & Castillo, M. (2015). Review Article: Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. AJNR Am J Neuroradiol.

Gadolinium-based contrast agents for MR Imaging raise questions on its safety

I.V.Vassiliadis, O.CH.Kaitozis

Cardiology Dept., Athens Euroclinic Hospital

Abstract

There are risks involved when contrast agents GBCA's with MRI are used, including potential brain abnormalities according to recent published data. Neuronal tissue deposition of gadolinium appears to be cumulative over a patient's lifetime and occurs in the absence of renal or hepatobiliary dysfunction. Neuronal tissue deposition appears to take place in all patients exposed to gadolinium and is detectable with as few as four lifetime doses of GBCA. The clinical significance of these findings is incompletely understood at this time and is important to use extreme caution and only get an enhanced MRI if it is absolutely necessary. Future studies are needed to investigate in detail the behavior of GBCA molecules taken up in brain areas associated with T1 high signal intensity

To reduce the potential for gadolinium accumulation, health care professionals should consider limiting GBCA use to clinical circumstances in which the additional information provided by the contrast is necessary

KEY WORDS: Gadolinium, Magnetic Resonance Imaging, Toxicity