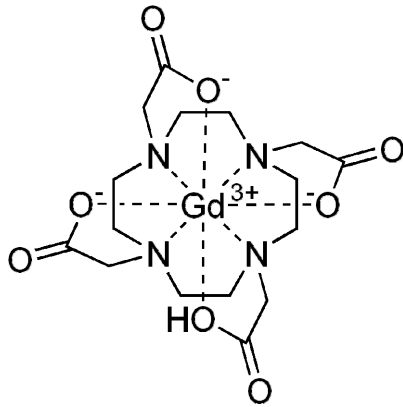


Gadolinium und gadoliniumhaltige Kontrastmittel

Torsten Arndt

Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Konrad-Adenauer-Straße 17,
55218 Ingelheim; torsten.arndt@bioscientia.de



Eine Anfrage zu den Nachweismöglichkeiten für Gadolinium in Blut oder Urin zum Ausschluss einer Gadoliniumintoxikation nach Einsatz eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels in der Magnetresonanztomographie (MRT) weckte mein Interesse für dieses Element, dessen Bedeutung in der klinischen Diagnostik und für seine Wirkungen auf den Organismus des Menschen.

Standardwerke der Toxikologie wie [1] oder [2] geben hierzu keine oder nur eine rudimentäre Auskunft; als besonders informativ erwiesen sich das „Handbook on the Toxicology of Metals“ [3] und die Übersichten in [4,5]. Die vorliegende Arbeit soll die für unser Fach wichtigsten Aspekte zum schnellen Nachschlagen zusammenführen.

Abb. 1. Gadotersäure (syn. Gadoterinsäure, Gd-DOTA; Formel aus [6]), ist ein makrocyclischer Gadoliniumkomplex mit kontrastverstärkenden Eigenschaften in der Magnetresonanztomographie (MRT) [3,4]. Die Verbindung ist in Form von Gadotersäure-Meglumin-Lösungen (syn. Gadoterat-Meglumin) als Kontrastmittel in der medizinischen MRT-Diagnostik zugelassen [6]. DOTA: 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure [7], Meglumin: N-Methyl-D-glucamin [6], Meglumin-Strukturformel siehe Abbildung 2.

1. Gadolinium

Gadolinium gehört zu den Lanthanoiden (syn. Lanthanide), die, ergänzt um die Elemente Scandium und Yttrium, die Gruppe der Metalle der Seltenen Erden (syn. Seltene Erden) bilden. Die Ordnungszahl im Periodensystem der Elemente ist 64, die relative Atommasse beträgt 157,25. In chemischen Verbindungen tritt Gadolinium überwiegend als Gd^{3+} auf. In seinen natürlichen Vorkommen liegt Gadolinium in vielen Mineralien der Seltenen Erden in Gehalten von unter 1 % bis um 4 % Masseanteil vor.¹ Aus diesen wird es durch aufwändige Aufschluss-, Ionenaustausch- und Flüssig-Flüssig-Extraktionsverfahren isoliert. Die Jahresproduktion soll um 400 Tonnen pro Jahr liegen (Jahreszahl nicht genannt), die Recyclingrate bei 2-10 % [9,10].

Daten zum Gadoliniumgehalt von (Atem-)Luft, (Trink-)Wasser und Nahrungsmitteln in Deutschland waren nicht zu ermitteln. Die aktuelle Trinkwasserverordnung [11] und die vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) publizierte Studie zur Qualität der Ernährung, die sog. MEAL-Studie [12], gehen nicht auf Gadolinium ein. Nach [3] lag der Gesamtgehalt (!) an Metallen der Seltenen Erden in alpinen Grundwasserreservoirs bei 0,1 bis 100 ng/L. In der Luft ist der Gadoliniumgehalt „usually negligible or very low, even in ... polluted urban areas“ [3].

¹Das Mineral **Gadolinit** ist nicht wie in [3] angegeben nach dem darin angeblich enthaltenen Element Gadolinium benannt! Tatsächlich **enthält** Gadolinit entsprechend der chemischen Idealformel **kein Gadolinium**, dafür aber zum Beispiel, abhängig vom Fundort Cer (Gadolinit-(Ce)), Neodym (Gadolinit-(Nd)) oder Yttrium (Gadolinit-(Y)). Die Idealformeln sind dann $Ce_2Fe_2+Be_2O_2(SiO_4)_2$, $Nd_2Fe_2+Be_2O_2(SiO_4)_2$ und $Y_2Fe_2+Be_2O_2(SiO_4)_2$. Die Namensgebung Gadolinit erfolgte zu Ehren von Johan Gadolin (1760-1852), dem Entdecker des Elements Yttrium [8]. Das erst später entdeckte Element Gadolinium wurde ebenfalls nach Johan Gadolin benannt [9].

Zu den vielfältigen Verwendungen von Gadolinium und seinen Verbindungen gehören jene in Permanentmagneten in der Elektromobilitäts- und Windkraftindustrie, als Elektrolytmaterial für stationäre Brennstoffzellen, in Abschirmungen und Kontrollstäben von Kernkraftreaktoren, in Legierungen, Leuchtstoffen, Katalysatoren, magnetischen Kühlmitteln und in der Mikrowellentechnik [10].

Aufgrund seiner sieben ungepaarten Außenelektronen ist Gd^{3+} stark paramagnetisch. Man nutzt diese Eigenschaft, um Kontrast und Schärfe von MRT-Aufnahmen durch die i. v.-Injektion von gadoliniumhaltigen Komplexen zu erhöhen [3,4]. Zu den Grundlagen der MRT sowie zu den Mechanismen der Kontrastverstärkung durch Gadoliniumkomplexe siehe zum Beispiel [13]. Im Zusammenhang mit der Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastverstärker wurde wiederholt über unerwünschte Arzneimittelreaktionen berichtet (s. u.). Die eingangs erwähnte Anfrage in unserem Labor steht in diesem Kontext.

2. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel enthalten stets Gd^{3+} -Chelatkomplexe, weil freie Gd^{3+} -Ionen giftig sind [3,4]. Als Liganden kommen zum Einsatz makrocyclische Ringstrukturen von Polyaminocarboxylatverbindungen, die die Gd^{3+} -Ionen vollständig umschließen (siehe Abb. 1) oder lineare Komplexbildner (siehe Abb. 2). Beide Komplextypen sollen eine Freisetzung von Gd^{3+} -Ionen, deren Interaktion mit Organen und Geweben sowie Biotransformation verhindern und gleichzeitig die Gadoliniumelimination aus dem Organismus beschleunigen [4].

Makrocyclische Gd^{3+} -Chelate sind im Vergleich zu linearen Komplexen stabiler, das heißt sie setzen je Zeiteinheit weniger Gd^{3+} -Ionen frei [3,4]. Diese Freisetzung erfolgt zum Beispiel durch eine sog. Transmetallierung (engl. transmetalation), das ist ein Austausch von Gd^{3+} -Ionen durch zum Beispiel Ca^{2+} - oder Zn^{2+} -Ionen, die im menschlichen Organismus in hohen Konzentrationen vorliegen. Um freie Gd^{3+} -Ionen zu binden und damit toxikologisch zu neutralisieren, enthalten manche Kontrastmittel einen Überschuss an freiem Komplexbildner, der dann allerdings in vivo auch essentielle Spurenelemente komplexieren kann [4].²

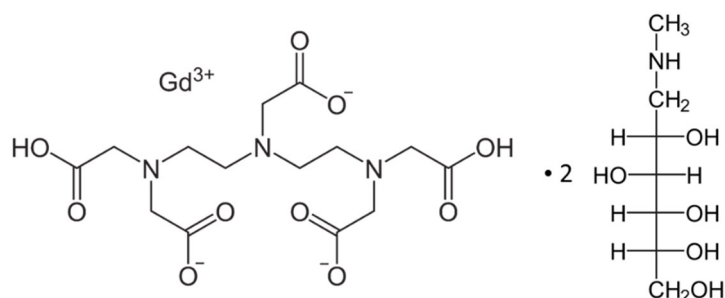


Abb. 2. Gadopentetat (Gd-DTPA), ein linearer Gadoliniumkomplex, wurde im Jahr 1988 in Form von Gadopentetat-Dimeglumin (Formeln aus [14]) als das erste gadoliniumhaltige Kontrastmittel für die klinische Magnetresonanztomographie zugelassen. DTPA: Diethylen-triamin-pentaessigsäure [2,4]³.

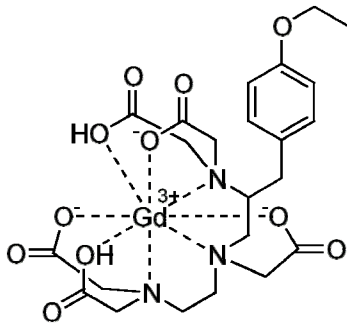
Von 1988 bis 1999 wurden weltweit kumulativ 30 Tonnen Gadolinium (Gd^{3+}) an Patienten verabreicht [4]. Bis zum Jahr 2022 stieg der Verbrauch auf mehr als 50 Tonnen pro Jahr (!) [4]. Dies entspricht jährlich etwa 10 Millionen Einzeldosen [3]. Nach [4] wurden bis 2022 circa 500 Millionen Dosen für die MRT-Diagnostik eingesetzt. Dabei werden zumeist Dosierungen von 0,025 bis 0,3 mmol/kg Körpermasse in eine Cubitalvene (Ellenbeugenvene) injiziert [3]; siehe hierzu insbesondere die entsprechenden Fachinformationen der Präparatehersteller.

² Zu Details und zur Nomenklatur der gadoliniumhaltigen Kontrastmittel (intrazelluläre vs. extrazelluläre, unspezifische vs. organspezifische, ionische vs. nichtionische und makrocyclische vs. lineare) siehe [3,4], zu deren physikochemischen Eigenschaften incl. Stabilitätsdaten siehe [4].

³ Zur Verwendung von DTPA-Lösungen als Antidot (Komplexbildner) bei Radionuklidvergiftungen siehe [2].

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel können eine intakte Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Ist diese gestört, zum Beispiel bei Multipler Sklerose, Tumoren und Schlaganfall, gelangen sie in das Zentralnervensystem, reichern sich dort an und bewirken, zum Beispiel im Schädel-MRT, eine Kontrastverstärkung als Zeichen der Blut-Hirn-Schranken-Störung [4].

Weitere Einsatzgebiete sind zum Beispiel die Bildgebung bei Gefäßpermeabilitätsstörungen oder Lebererkrankungen. Hier kommen Gadoliniumkomplexe zum Einsatz, die eine geringe Ausprägung haben, den Intravasalraum zu verlassen (Gefäßdiagnostik) oder die sich bevorzugt in bestimmten Geweben oder Zellen, zum Beispiel gesunden Hepatozyten, einlagern [3-5].⁴



Zu den sog. organspezifischen Kontrastverstärkern gehört die Gadoxetsäure. Sie wird „spezifisch von intakten Leberzellen, den Hepatozyten, aufgenommen, reichert sich im Parenchym an und verstärkt die Kontraste in gesundem Lebergewebe“ [15]. Zellen von Zysten und Tumoren nehmen das Kontrastmittel nicht oder kaum auf, sodass in den betroffenen Bereichen die Kontrastverstärkung ausbleibt [15].

Abb. 3. Gadoxetsäure (Formel aus [16]) ist als Dinatriumsalz für die MRT-Bildgebung der Leber zugelassen [17].

3. Pharmakokinetik

In der klinischen Anwendung werden gadoliniumhaltige Kontrastmittel intravenös injiziert. Ihr Bioverfügbarkeit liegt dadurch bei 100 %, weil Absorptionsbarrieren wie die Darmwand umgangen werden [4].

Gadoliniumhaltige Komplexe werden nach intravenöser Injektion im menschlichen Organismus nicht oder kaum metabolisiert. Die geringfügige Freisetzung von Gd^{3+} -Ionen aus den im Blut zirkulierenden Komplexen resultiert, wie oben ausgeführt, aus Transmetallierungen [4]. Solange die Gd^{3+} -Ausscheidung im Fließgleichgewicht steht mit dieser Gd^{3+} - Freisetzung sind toxische Wirkungen und eine klinisch relevante Einlagerung in Gewebe und Organe unwahrscheinlich.

Für die aktuell in der EU zugelassenen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel ergeben sich nach den Angaben in [4,5], gerundet auf eine Kommastelle und mittelwertbasiert, folgende Bereiche für die wichtigsten pharmakokinetischen Kenngrößen:

- Eliminationshalbwertszeit (Blut): 1,2 bis 3,1 h [5], 0,9 bis 2,0 h [4]
- Verteilungsvolumen: 148 bis 550 mL/kg [5], 170 bis 182 mL/kg [4]
- Plasmaproteinbindung: keine bzw. bis ≤ 10 % für Gadoxetat [4,5]
- Plasmaclearance: 1,2 bis 2,7 mL/(min x kg) [5], 1,5 bis 2,2 mL/(min x kg) [4]
- Renale Clearance: 1,3 bis 1,8 mL/(min x kg) [4]
- Verteilungshalbwertszeit: 4 bis 6 min [4]

Zu Details und substanzspezifischen Angaben siehe die Tabelle 2 in [4] sowie Tabelle 1 in [5].

⁴ Erkrankungen an der seltenen „Nephrogenen systemischen Fibrose“ im Zusammenhang mit Gadoliniumgaben bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz sowie Berichte über eine erhöhte Gadoliniumspeicherung u. a. in Haut und Gehirn von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [3,4] führten zunächst zu Warnmeldungen und später zu seit dem Jahr 2018 und mindestens bis zum Jahr 2026 geltenden Indikationseinschränkungen, das heißt „ruhenden Zulassungen“, für einige lineare gadoliniumhaltige Kontrastmittel bei intravenöser Gabe [17,18].

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden danach fast vollständig innerhalb eines Tages über den Urin aus dem Körper entfernt, nach [4] 80 % bis 95 % einer intravenös applizierten Dosis.

Von den in der EU zugelassenen Gadoliniumkomplexen hat nur die Gadoxetsäure (Abb. 3) eine signifikante fäkale Ausscheidung von 50 %, die verbleibenden 50 % entfallen auf den Urin [5].

4. Pathobiochemie / Toxikologie

Nach Anwendung von Gadoliniumkomplexen wurde wiederholt über eine Gadoliniumretention in Geweben von Menschen und Tieren berichtet. Ein Beweis dafür, dass diese bei normaler Nierenfunktion klinisch relevant (!) ist, steht nach [4] noch aus.

Unbestritten ist die toxische Wirkung freier Gd^{3+} -Ionen; die pathobiochemischen Partialreaktionen sind noch nicht abschließend geklärt [3,4]. Freie Gadoliniumionen sollen nach [3,4] mit Ionenkanälen, zum Beispiel Kalziumkanälen, interferieren und so Neurotransmitter hemmen, sollen die Muskelkontraktion stören und eine Mitochondriendysfunktion auslösen [4]. Im Blut schlecht lösliche Gadoliniumsalze oder kolloidale Gadoliniumverbindungen könnten nach [3] Blutkapillaren „verstopfen“, zum Beispiel kolloidales Gadoliniumhydroxid, das sich bei dem physiologischen Blut-pH von 7,36 bis 7,44 aus dem bei pH 5 noch gut wasserlöslichen $GdCl_3$ (einem wichtigen gadoliniumhaltigen Grundstoff) bilden kann [3]. Zu Details siehe [3-5].

Im Zentrum der Diskussion um unerwünschte Arzneimittelwirkungen von gadoliniumhaltigen Kontrastverstärkern stehen Krankheitsbilder mit (ausgeprägten) Nierenfunktionsstörungen. Sie können zu abnormaler Retention, Verteilung und Einlagerung der Gadoliniumkomplexe bzw. freier Gadoliniumionen führen [3-5]. Nierenschäden mit einer Einschränkung der glomerulären Filtration auf $< 30 \text{ mL/min}^5$ können stark verlängerte Eliminationshalbwertszeiten bedingen [3-5]. Bei einer glomerulären Filtration von nur noch 2 bis 10 mL/min wurden zum Beispiel für Gadodiamid, ein linearer Gadoliniumkomplex mit derzeit in Deutschland ruhender Zulassung (siehe Fußnote 4), Eliminationshalbwertszeiten von $34,3 \pm 22,9$ Stunden beobachtet, normal sind für diese Substanz $1,3 \pm 0,25$ Stunden [4].

Eine längere Verweildauer der Gadoliniumkomplexe in der Zirkulation, führt zu einer erhöhten Freisetzung der toxischen Gd^{3+} -Ionen und damit zu einem höheren Risiko für deren Einlagerung in Gewebe und Organe und dadurch ausgelöste Zell- und Organschädigungen. Hiervon betroffen sind hauptsächlich, aber nicht nur, Hirn, Haut und Knochen. Es wird deshalb empfohlen, vor der Verabreichung von Gadoliniumkomplexen die Nierenfunktion anhand von Laboruntersuchungen zu überprüfen (siehe die Fachinformationen der Präparatehersteller).

Aber auch Mehrfachanwendungen können, summarisch, zu einer hohen Gadoliniumretention führen. So wurden in der Haut eines Patienten mit wiederholter Gadoliniumbelastung durch 61 MRT-Untersuchungen innerhalb von 11 Jahren $14,5 \pm 0,4 \mu\text{g}$ Gadolinium je Gramm Gewebe gemessen [4]. Hautbiopsien von gesunden Probanden ohne Gadoliniumbehandlung enthielten weniger als $0,1 \mu\text{g/g}$ Trockenmasse (Tab. 1) [3].

Patienten mit der seltenen „Gadolinium Deposition Disease“ speichern Gadolinium nach Gabe gadoliniumhaltiger Kontrastverstärker besonders stark [4]. Betroffen sind vor allem „young

⁵ Die glomeruläre Filtration (glomeruläre Clearance) bezeichnet jenes Blutplasmavolumen, das in einer Minute durch die Filtrationswirkung der Glomeruli in den Nieren von einer Substanz befreit wird. Der Referenzwert für die derzeit am häufigsten diagnostisch betrachtete Kreatinin-Clearance, das heißt die Filtration des im Körper endogen anfallenden Kreatinins aus dem Blut in den Urin, ist für gesunde Personen altersabhängig: ansteigend in der kindlichen Entwicklung und ab der 4. Lebensdekade wieder abfallend; der Referenzwert liegt nach [19] im Alter von 14 bis 39 Jahren bei 95-160 mL/min, in einem Alter von über 70 Jahren (nur noch) bei $> 50 \text{ mL/min}$ [19].

and middle-aged White women of central European genetic origin“ [20]. Die Symptome sind vielfältig: Ermüdungserscheinungen, neurokognitive Störungen („*brain fog*“), Knochen- und Hautschmerzen, Hautverfärbungen, Kribbelgefühle, Muskelzuckungen u. v. m. [20].

5. Labordiagnostik - Therapeutisches Drug-Monitoring

Arbeits- oder (umwelt)medizinische Grenzwerte für Gadolinium sind nicht etabliert, auch kein Monitoring bei wiederholter Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln [3-5].

Zur Gadoliniumbestimmung in biologischen Probenmaterial vom Menschen wird derzeit überwiegend die ICP-MS eingesetzt. Mit dieser Technologie wird lediglich der Gadoliniumgehalt einer Probe erfasst, nicht aber einzelne oder alle in ihr vorliegenden Gadoliniumspezies.

Die hierfür erforderliche Speziationsanalyse könnte komplette Gd-Komplexe und ggf. deren noch unbekannte Metabolite sowie freie und ggf. proteingebundene Gadoliniumionen erfassen, ist aber bisher weder in klinisch-chemischen noch in toxikologischen Laboratorien etabliert.

Mangelhaft ist auch die Datenlage zu physiologischen Gadoliniumkonzentrationen in den verschiedenen Probenmaterialien vom Menschen. Referenzwerte, die dem in [21] vorgestellten internationalen Referenzwertkonzept entsprechen, sind weder für Blut und seine Fraktionen (Erythrozyten, Plasma, Serum) noch für Urin dokumentiert. Dies gilt auch für sog. „alternative Matrices“ wie Speichel, Haare, Nägel, Gewebe und Organe [3].

Die Transversalbeurteilung (Interpretation) von Gadoliniumkonzentrationen muss deshalb bis auf weiteres anhand von sog. Normalwerten (Definition siehe [21]) erfolgen. Besonders wertvoll sind deshalb die von Heitland und Köster [22] für gesunde Probanden ohne Gadoliniumgaben erhobenen Befunde (Tabelle 1).

Tab. 1. Gadoliniumkonzentrationen in biologischem Probenmaterial von gesunden Probanden ohne Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln. Alle Angaben für Gesamt-Gadolinium (ICP-MS) ohne Differenzierung von freien Gd³⁺-Ionen und Gadoliniumkomplexen.

Matrix	Mittelwert	Bereich	5. - 95. Perzentile	Einheit	Quelle
Blut	0,022	< 0,005 - 1,8	< 0,005 - 0,006	µg/L	[22]
Serum	0,0024	< 0,002 - 0,008	< 0,002 - 0,006	µg/L	[22]
Serum		< 0,2		µg/L	[3]
Serum	< 0,5 µg/L Referenzwert-Vorschlag, Mayo Clinic, USA, zitiert in				[3]
Urin	0,023	< 0,02 - 0,74	< 0,02 - 0,02	µg/L	[22]
Urin	< 1,1 µg/24 h Referenzwert-Vorschlag, Mayo Clinic, USA, zitiert in				[3]
Urin		0,010 - 0,051		µg/g*	[3]
Haut		< 0,1		µg/g**	[3]
Knochen	Kontrollgruppe: nicht nachweisbar; 3 bis 8 Tage nach Kontrastmittelgabe (vor Hüft-OP) um 0,5 - 1,2 µg/g Knochenmasse				[5]
Gehirn	Kontrollgruppe: nicht nachweisbar; nach Kontrastmittelgabe (verschiedene Indikationen) 0,1 - ca. 59 µg/g				[5]

*µg je g Kreatinin, **µg je g Trockenmasse

In den Knochen ist Gadolinium aus gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bis zu mehreren Jahren nach Anwendung zu finden [4]. In den Haaren ist schon eine Einzeldosis nachweisbar und durch die millimeterweise Untersuchung von Haarsegmenten zeitlich eingrenzbar [3].

6. Symptomatik akuter unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können unmittelbar nach intravenöser Injektion von Gadoliniumkomplexen, meist nach wenigen Minuten, aber auch bis zu mehrere Tage verzögert auftreten. Die Symptome sind nicht charakteristisch. Sie reichen von leichten allergischen Reaktionen, grippeähnlichen Kopf-, Gelenk- und Knochenschmerzen bis zu Wahrnehmungs- und Bewusstseinsstörungen, ggf. auch anaphylaktischem Schock (siehe die Fachinformationen zu den Präparaten). Ein sehr seltener Fall mit akutem Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) unmittelbar nach Injektion eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels wird in [23] vorgestellt.

7. Literatur

- [1] Baselt RC. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 12th ed., Biomedical Publications, Foster City, California (USA), 2020.
- [2] Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffmann RS (eds.). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed., Mc Graw Hill Education, New York etc., 2015.
- [3] Blomquist KL, Nordberg FG, Aaseth J. Gadolinium. In: Nordberg FG, Costa M (eds). Handbook on The Toxicology of Metals. 5th ed., Elsevier, London, 2022, 267-273.
- [4] Davies J, Siebenhandl-Wolff P, Tranquart F, Jones P et al. Gadolinium: pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration. Archives of Toxicology 2022;96:403-429.
- [5] Layne KA, Dargan PI, Archer JRH, Wood DM. Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae - A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. Br J Clin Pharmacol 2018;84:2522-2534.
- [6] de.wikipedia.org/wiki/Gadotersäure
- [7] de.wikipedia.org/wiki/1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
- [8] <https://de.wikipedia.org/wiki/Gadolinit>
- [9] de.wikipedia.org/wiki/Gadolinium
- [10] Das Element Gadolinium. selteneerden.de/gadolinium/
- [11] www.dvgw.de/medien/dvgw/wasser/verordnung/trinkwasserverordnung-2023.pdf
- [12] www.bfr-meal-studie.de/de/die-bfr-meal-studie.html
- [13] www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie_MRT_2013.pdf
- [14] de.wikipedia.org/wiki/Gadopentetat-Dimeglumin
- [15] www.deutsche-apotheker-zeitung.de/pharmazie/arsneimittel/2005/02/01/gadoxetsaeure
- [16] en.wikipedia.org/wiki/Gadoxetic_acid
- [17] Die Hersteller und Vertreiber Gadolinium-haltiger Kontrastmittel. Gadolinium-haltige Kontrastmittel: Aktualisierte Empfehlungen nach Bewertung von Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben. 08. Januar 2018. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-gadolinium.pdf?__blob=publicationFile
- [18] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II. Änderung der Arzneimittelzulassungen infolge des Europäischen Risikobewertungsverfahrens (EMA/H/A-31/1437) gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG von Gadolinium enthaltenden Kontrastmitteln für die Verwendung beim Menschen mit einem oder mehreren der Wirkstoffe „Gadobensäure, Gadobutrol, Gadodiamid, Gadopentetsäure, Gadotersäure, Gadoteridol, Gadoversetamid und Gadoxetsäure“. 07. Februar 2024. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/g-l/gadolinium_bescheid20240207.pdf?__blob=publicationFile.
- [19] Guder WG. Clearance, glomeruläre. In: Gressner AM, Arndt T (Hrsg.). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 3. Aufl., Band 1 A-F, Springer, Heidelberg, 2019, 601-602.
- [20] Semelka RC, Ramalho M. Gadolinium deposition disease. Current state of knowledge and expert opinion. Investigative Radiology 2023;58(8):523-529.
- [21] Arndt T. Normalwerte und Referenzintervalle – zur Transversalbeurteilung in der Labordiagnostik. Toxichem Krimtech 2016;83(1):29-34.
- [22] Heitland P, Köster HD. Human biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 2021;64:126706.
- [23] Osawa EA, Kleiman JFF, Maciel AT. Acute respiratory distress syndrome following administration of gadolinium contrast agent: a case reprot. J Med Case Reports 2022;16:421.