

Diskussion um das Kontrastmittel Gadolinium

Gibt es eine Ablagerungskrankheit?

BASEL – Immer mehr Patienten sind überzeugt, das Kontrastmittel Gadolinium mache sie krank. Doch dass es die angebliche Ablagerungskrankheit gibt, ist extrem fraglich.

Gadolinium wird seit Mitte der 1980er-Jahre als Kontrastmittel bei Magnetresonanztomografien (MRT) eingesetzt.¹ Es galt jahrelang als sicher, aber Anfang November 2017 berichteten amerikanische Zeitungen von einer «Gadolinium-Ablagerungskrankheit» (gadolinium deposit disease, GDD). Zehn Millionen Dollar Schmerzensgeld sollen der amerikanische Schauspieler Chuck Norris und seine Frau Gena fordern, weil sie angeblich unter einer GDD leidet. Kurz darauf schrieben auch deutsche Journalisten über die «Vergiftung», im Dezember gründete der ehemalige Krankenpfleger Georg Wehr die Selbsthilfegruppe www.gadolinium-vergiftung.de und warnt vor einem «schier unglaublichen Medizinskandal». Knapp 200 Mitglieder hat inzwischen seine Facebook-Gruppe, pro Monat kommen Dutzende neue dazu.



Prof. Alexander Radbruch
Radiologe,
Deutsches Krebsforschungszentrum
Heidelberg
Foto: zVg

«Ich habe Sorge, dass es jetzt zu einer Gadolinium-Phobie kommt», sagt **Professor Dr. Alexander Radbruch**, Radiologe am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Viele der Patienten klagen über massive Symptome. «Wir müssen die Berichte der Patienten ernst nehmen. Es gibt aber derzeit keine verblindeten Studien mit Kontrollgruppen, dass es die GDD gibt. Aus Panik könnten Patienten jetzt wichtige Untersuchungen ablehnen.»

Gadolinium selbst ist hochtoxisch, deshalb wird es in Chelate als «molekularen Käfig» eingepackt. Die Chelat-Komplexe können unterschiedlich kompliziert aufgebaut sein, weshalb man zwischen einfachen, linearen Kontrastmitteln und makrozyklischen, ringförmigen unterscheidet.

NSF trat nur bei schwerer Niereninsuffizienz auf

Bereits 2006 sorgte eine Studie des österreichischen Nephrologen Thomas Grobner für Aufruhr.² Er hatte bei fünf seiner 13 Dialyse-Patienten, die Gadolinium bekommen hatten, beobachtet, dass sich ihre Haut an Armen und Beinen verdickte und sich die Gelenke schmerzhaft verzo- gen, bei manchen waren auch Herz, Lunge oder andere Organe betroffen. Die Symptome waren als nephrogene systemische Fibrose (NSF) schon seit einigen Jahren bekannt, man wusste aber nicht, woher sie ka-

men. Innerhalb eines Jahres wurden rund 200 Patienten bekannt mit den gleichen Symptomen.³ In Hautbiopsien betroffener Patienten wurden erhöhte Gadolinium-Konzentrationen nachgewiesen.⁴

«Bei Niereninsuffizienz bleibt das Kontrastmittel länger im Blut, das Gadolinium kann aus seinem Chelat-Verbund entfliehen, sich ablagern und bestimmte Zellen anregen, mehr Bindegewebe herzustellen», erklärt **Professor Dr. Henrik Michaely**, Radiologe in Karlsruhe. Ist das Gadolinium in lineare Kontrastmittel eingebaut, ist der «Käfig» nicht so stabil, weshalb das giftige Metall eher wieder freigesetzt wird. «Keine Frage – NSF ist eine schlimme Krankheit», sagt Prof. Michaely. «Sie kam aber nur bei Patienten mit hochgradiger Niereninsuffizienz und hohen Dosen Gadolinium vor.» Als Konsequenz verboten die Behörden lineare Kontrastmittel bei diesen Patienten, und NSF trat nicht wieder auf.

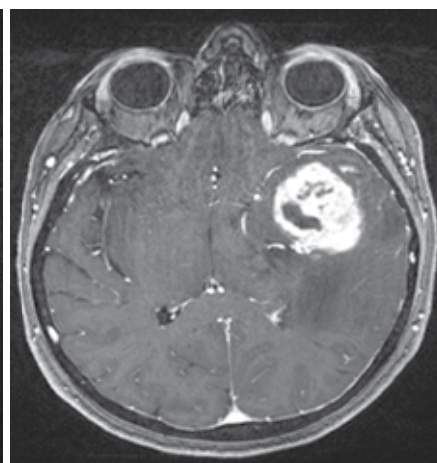
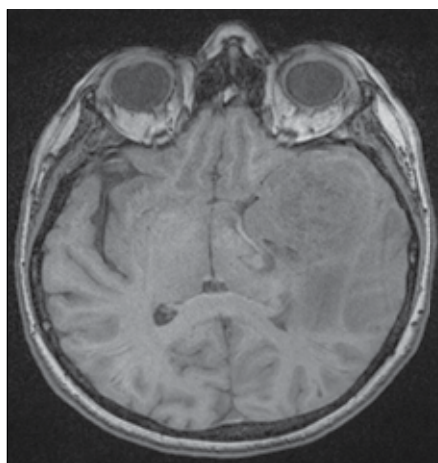
Kontrastmittel lassen sich im Hirn nachweisen

Doch 2014 kamen erneute Bedenken auf. Der japanische Radiologe Dr. Tomonori Kanda fand heraus, dass sich Gadolinium auch bei Gesunden ablagern kann, und zwar vor allem im Nucleus dentatus und im Globus pallidus.⁵ Nach Dutzenden Studien scheint klar zu sein: Sowohl lineare als auch makrozyklische Kontrastmittel lassen sich 24 Stunden nach der Injektion im Hirn nachweisen, aber die makrozyklischen sind offenbar nach einem Jahr wieder fast komplett verschwunden.⁶ «Vermutlich werden beim linearen winzige Mengen Gadolinium aus dem Chelat freigesetzt und bleiben im Hirn», sagt **Professor Dr. Georg Bongartz**, Stv. Chefarzt der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin am Universitätsspital Basel. «Aber es sind extrem geringe Mengen und es gibt bisher keinerlei Hinweise, dass sie irgendeine Art von Beschwerden verursachen können.»



Prof. Henrik Michaely
Radiologe,
Karlsruhe
Foto: zVg

Trotzdem wollten Forscher aus Kanada dem auf den Grund gehen. Ist der Globus pallidus geschädigt, so dachten sich Dr. Blayne Welk und seine Kollegen, kann das zu Parkinson führen. In ihrer Beobachtungsstudie hatten insgesamt 246 557 Patienten mindestens einmal ein MRI erhalten, davon 99 739 mindestens eines mit Gadolinium. Es erkrankten aber ähnlich viele Leute an Parkinson, egal ob Gadolinium zum Einsatz gekommen war oder nicht.⁷ Auch in den Nebenwirkungs-Datenbanken der vier gröss-



Patient mit Glioblastom vor und nach Gabe eines Gadolinium-Kontrastmittels.

Foto: © A. Radbruch

ten Kontrastmittelhersteller gab es keine Berichte über chronische Beschwerden, die auf Gadolinium zurückzuführen waren.

Doch der Radiologe Dr. Richard Semelka von der Universität in North Carolina traute den Daten nicht. 2016 befragte er 50 Patienten aus Selbsthilfegruppen mit vermeintlicher Gadolinium-Vergiftung.⁸ 38 von ihnen bejahten Schmerzen in Knochen, Kopf oder Gelenken, jeder dritte Hautveränderungen und einige Übelkeit, Durchfall oder Atemprobleme. Auch in einer zweiten Studie mit 42 Patienten – ebenfalls aus Selbsthilfegruppen – gaben einige Patienten Schmerzen an und ein «nebliges Gefühl» im Kopf.⁹ Für Dr. Semelka ist klar: Die Betroffenen haben eine Krankheit, er nennt sie GDD und beschreibt sie kurze Zeit später in einem Fachartikel.¹⁰ «Wir sollten akzeptieren, dass es die GDD



Prof. Georg Bongartz
Stv. Chefarzt der
Klinik für Radiologie
und Nuklearmedizin,
Universitätsspital
Basel
Foto: zVg

gibt», sagt er. Patienten sind ebenfalls überzeugt davon. Über Schmerzen im Kopf und an den Gelenken berichten sie, über Atemprobleme, Seitenstiche, langsame und fahrig Bewegungen, Missemphindungen, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und noch vieles mehr.

Die Ärzte sind jedoch kritisch. «Ich halte es für fahrlässig, von einer Krankheit zu sprechen», sagt Prof. Bongartz. Und sein Kollege Prof. Michaely: «Die von Dr. Semelka beschriebenen Symptome sind sehr unspezifisch und können von vielen Krankheiten verursacht werden, etwa durch rheumatische oder neurologische Erkrankungen oder psychische Probleme.»

Dr. Semelka führt jedoch als weiteren Beleg an, dass sich bei den Betroffenen erhöhte Gadolinium-Werte in Blut und Urin nachweisen lassen. «Das ist noch lange kein Beleg für eine Krankheit», sagt jedoch **Professor Dr. Uwe Karst**, Institut für Anorganische und Analytische Chemie an der Universität Münster.

«Man kann auch noch Monate nach einer MRT kleinste Konzentrationen nachweisen, und selbst Gesunde haben etwas davon im Blut, denn wir

«Noch fehlen die Belege für eine Gadolinium-Vergiftung»

nehmen es in geringen Mengen über Essen und Trinkwasser auf.» Dr. Semelkas nächstes Argument ist, dass eine Therapie mit Chelat-Bildnern hilft – also Medikamente, die das Gadolinium fest binden, sodass der Körper es ausscheiden kann. Nach wissenschaftlichen Belegen sucht man jedoch vergeblich. «Mit Chelat-Bildnern lässt sich zwar nachweislich der Blutspiegel senken, aber das ist vermutlich nicht mehr als Labor-kosmetik», sagt **Professor Dr. Hans Drexler**, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin. So besserte der Chelat-Bildner in Dr. Semelkas neuer Studie mit 25 Patienten¹¹ auch nur bei 13 die Symptome. Und selbst das könnte ein Placebo-Effekt gewesen sein: «Ohne eine Vergleichsgruppe mit einem Scheinpräparat gibt es überhaupt keinen Beleg, dass der Chelat-Bildner geholfen hat», so Prof. Drexler. Gut bekannt seien jedoch die Nebenwirkungen: Der Chelat-Bildner kann auch andere Elektrolyte aus dem Körper ziehen und lebensgefährliche Herz-Rhythmus-Störungen auslösen, es kann zu Nierenschäden kommen oder allergischen Reaktionen. Die Patienten scheint es nicht zu stören, sie geben viel Geld dafür aus.

In der Schweiz sind noch drei lineare Präparate zugelassen

Wegen der möglichen Ablagerungen im Gehirn hat die europäische Zulassungsbehörde EMA kürzlich lineare Kontrastmittel mit Gadolinium verboten resp. erlaubt sie nur in Ausnahmefällen, während sie in den USA weiter eingesetzt werden dürfen.

In der Schweiz sind noch drei lineare Gadolinium-Präparate zugelassen. «Diese werden aber nur noch selten eingesetzt», sagt **Lukas Jaggi**, Pressesprecher bei der Swissmedic. «Wir fangen gerade an, die gadoliniumhaltigen Kontrastmittel zu überprüfen. Die Hersteller

haben dann Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Oft verzichten Firmen von sich aus auf die Zulassung in der Schweiz, wenn der EU-Markt wegfällt.» Er fände die Entscheidung der EMA ausgezeichnet, sagt Prof. Radbruch, der als Experte bei der Behörde dies gegen Widerstand einiger Hersteller durchgesetzt hat. «Es ist aber eine reine Vorsichts-massnahme. Die Mehrzahl der Radiologen in Europa setzen schon seit Jahren nur noch makrozyklische Kontrastmittel ein.»

Inzwischen überlege man aufseiten der Radiologen immer öfter, welche Untersuchungen man ohne Gadolinium machen könne, weist Prof. Michaely hin. Notwendig ist Gadolinium oft bei der Suche nach einem Tumor im Gehirn, einer Herzmuskelerkrankung oder nach aktiven Herden einer multiplen Sklerose. «Hat aber ein junger Mensch chronische Kopfschmerzen und ich will einen Hirntumor oder Gefäss-fehlbildungen ausschliessen, mache ich erst einmal eine MRT ohne Kontrastmittel», sagt Prof. Michaely. «Ist die unauffällig, braucht es keine weitere mit Gadolinium.» Forscher suchen indes nach Gadolinium-freien Alternativen. «Die Entwicklung neuer Mittel kostet mehr als 100 Millionen Euro und der Markt ist klein», sagt Prof. Michaely.



Prof. Uwe Karst
Institut für Anorganische und Analytische
Chemie,
Universität Münster
Foto: zVg

Mehr als 40 Millionen Gadolinium-MRTs werden weltweit pro Jahr durchgeführt¹², und bei vielen können Ärzte damit rechtzeitig eine Krankheit entdecken und behandeln. «Bei all der Diskussion geht vergessen, dass Gadolinium sehr gut krankhafte Veränderungen darstellt und vielen Patienten enorm hilft», sagt Prof. Radbruch. «Aber die Zukunft gehört kontrastmittelfreien Verfahren.» *Dr. Felicitas Witte*

- Laniado M et al. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984;16: 157–165.
- Grobner T. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104–1108.
- Thomsen HS, Marckmann P. *Eur J Radiol* 2008; 66:180–183.
- High WA et al. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 21–26.
- Kanda T et al. *Radiology* 2014; 270: 834–841.
- Radbruch A et al. *Lancet Neurol* 2017; 16: 955.
- Welk B et al. *JAMA* 2016; 316: 96–98.
- Burke LMB et al. *Magn Reson Imaging* 2016; 34: 1078–1080.
- Semelka RC et al. *Magn Reson Imaging* 2016; 34: 1383–1390.
- Ramalho J et al. *Magn Reson Imaging* 2016; 34: 1394–1398.
- Semelka RC et al. *Invest Radiol* 2018, online 6.2.2018.
- Runge VM. *Invest Radiol* 2017; 52: 317–323.