

**Gadolinium Deposition Disease
(Gadolinium Ablagerungs-Krankheit) durch
Gadoliniumhaltige MRT Kontrastmittel
Ursache, Nachweis, Folgen und
Behandlungsoptionen**

**Dr. Susanne Wagner
Regulatory Affairs Manager
MSL Management**

Wer ist diese Person ?

Studium der Veterinärmedizin - 1983-1989

Promotionsstipendium Schering AG + Schering AG Tochter Institut für Diagnostikforschung GmbH 1990 - 1993

Abteilungsleiter Sicherheitspharmakologie Forschung - Safety Screen Herz-Kreislauf Kontrastmittel

Wissenschaftliche Mitarbeiterin FU Berlin Klinik Steglitz Radiologie
Theranostik Entwicklung Nanocarrier bis 1998

Mitgesellschafterin Start-Up Kontrastmittelentwicklung und
Wissenschaftliche Mitarbeiterin Charité Berlin Mitte 1998 - 2016

Seit 2016 freiberuflich Consultant Regulatory Affairs Drugs + Devices,
Nahrungsergänzungsmittel, Futtermittel, Kosmetika, Chemikalien,
Sicherheit und Herstellung

Was ist ein Regulatory Affairs Manager?

Der Wissenschaftler forscht und erfindet

Der Regulatory Affairs Manager erarbeitet wie man daraus ein zulassungsfähiges Produkt machen kann

Herstellung - GMP

Nicht-Klinische Prüfung - GLP

Klinische Prüfung - GCP

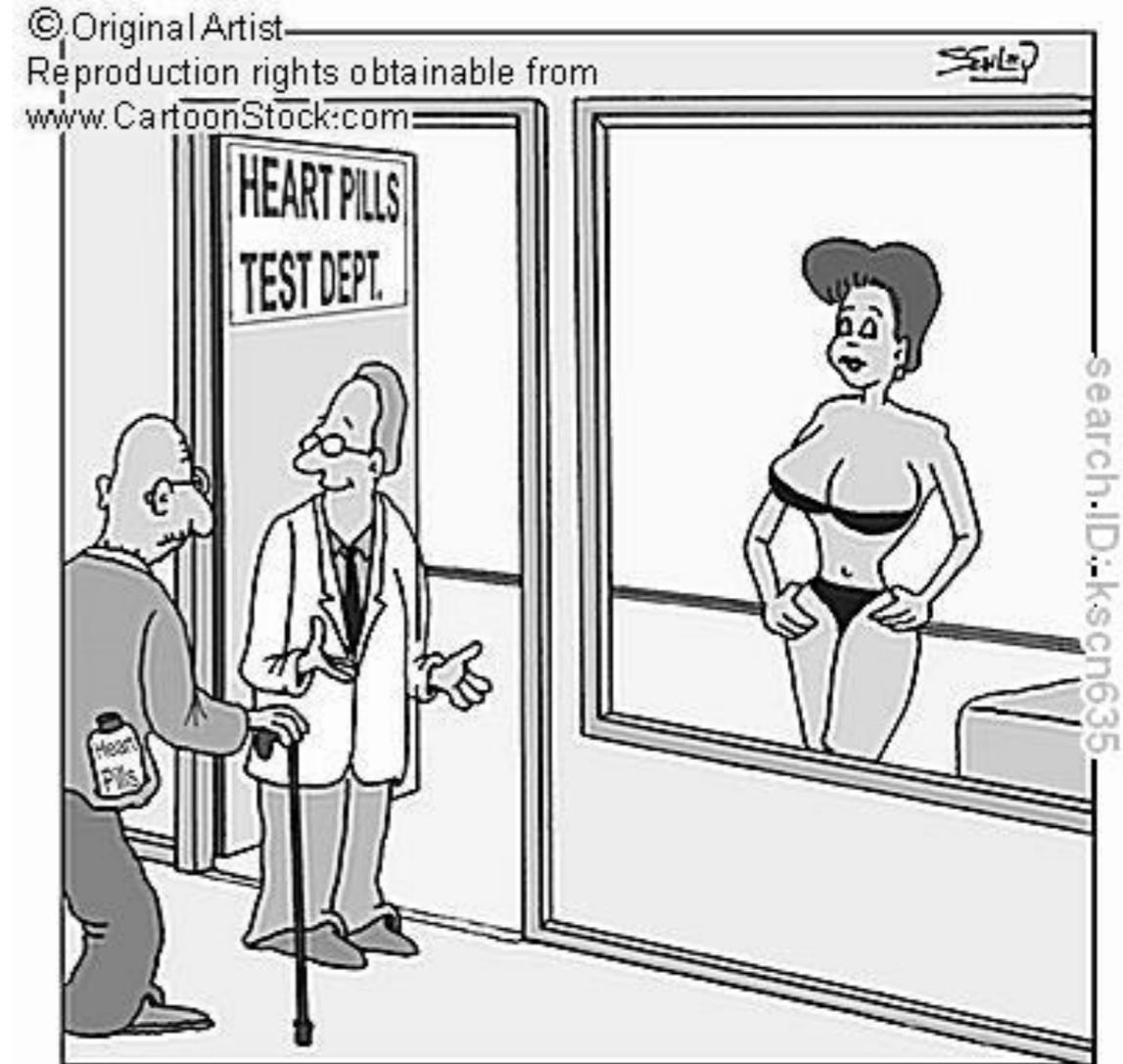
Gesetze, Verordnungen regeln die Anforderungen an die Zulassung und die erforderlichen Prüfungen



Bench



Bedside



Bench → ? → Bedside

© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com



"THE FDA DIDN'T APPROVE THE USE OF EYE OF NEWT!"

Zusammensetzung eines fertigen Arzneimittels

- Wirkstoff - active drug substance
- Hilfsstoffe - excipients
- Fertigarzneimittel - Proprietary Drug

Magnevist

Megluminsalz der Gadopentetsäure

Wasser, Meglumin, Megluminpentetate

Resovist

Ferucarbotran (Entwicklungskandidat Herstellung 128)

Wasser, Milchsäure, NaOH, Dextran (Formulierung 366)



Behörden

EMA
EFSA
ECHA

FDA
EPA

MHRA
EA

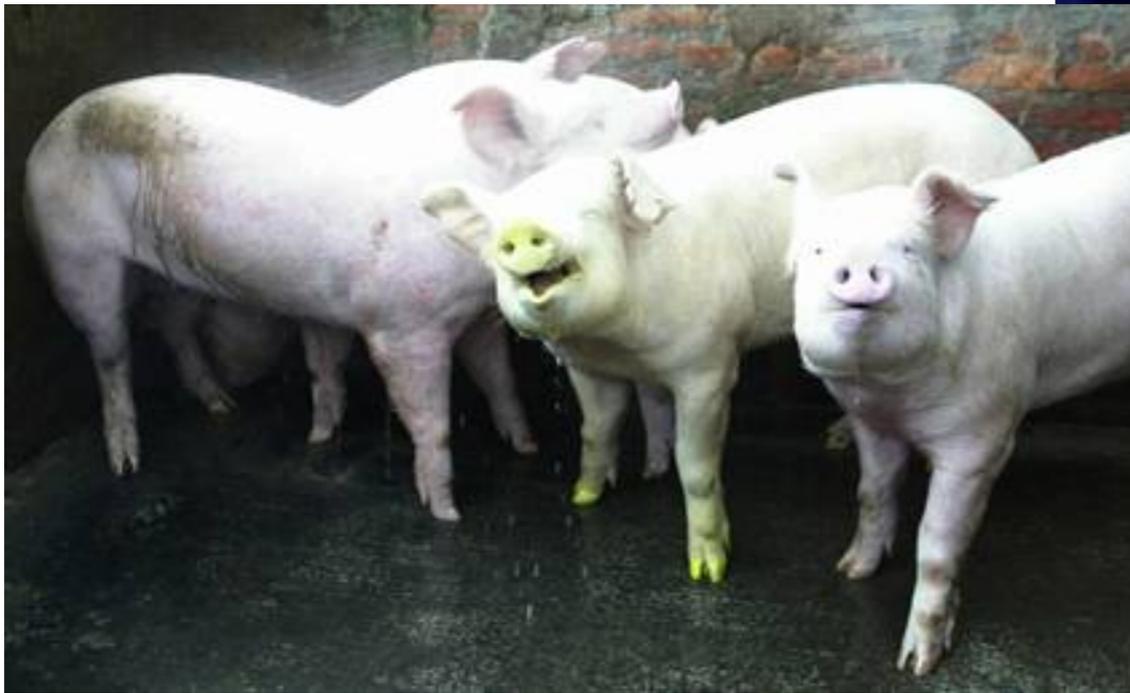
Swissmedic

Sicherheit für den
Menschen

Ausschluss jeder
denkbaren Gefährdung

universell gültig

Schutz des Menschen



Worst-Case Risk Assessment

- universeller Grundsatz gültig für jede Exposition für Mensch, Tier und die Umwelt
- wenn das Risiko nicht bekannt ist, nur Hinweise vorliegen, dann ist immer der denkbar schlimmste Fall anzunehmen
- unabhängig davon ob es sich um Lebensmittel, Chemikalien, Arzneimittel oder selbst natürliche Expositionen handelt
- die Beweislast, dass dieser Worst - Case nicht eintritt hat das Unternehmen zu erbringen, dass eine Zulassung beantragt

Worst-Case Risk Assessment erklärt am Natrium Borat

Natrium-Borat ist ein chemischer Überbegriff für alle Arten von Borsauerstoffverbindungen als Natriumsalz

Borax wird seit Jahrtausenden verwendet als Zusatz zu Keramikfarben

In unseren Breiten seit Jahrhunderten als Reinigungsmittel, Desinfektionsmittel, Wundbehandlung, Hilfsstoff in Arzneimitteln, Dünger, Fließmittel beim Schweißen

Die größten Boraxminen und Vorkommen weltweit gibt es in der Türkei

Es gab nie Hinweise auf eine mögliche Schädigung - im Gegenteil zeigen epidemiologische Studien am Menschen, dass eher ein Mangel besteht in unseren Breiten

Dennoch wurde Borax aktuell hochgestuft in Kategorie reproduktionstoxisch 1B. Das heißt als Chemikalie gehandelt muss das Endprodukt als Reproduktionstoxisch mit dem Code H360FD gekennzeichnet werden, wenn die Konzentration an Borax 0.3% im Endprodukt überschreitet.

Das bedeutet, dass Produkte, die Borax enthalten, in einer Endkonzentration über 0,3% nicht mehr im Internet gehandelt werden dürfen. Dies tritt ab Februar 2025 in Kraft.

Das ist eine Katastrophe für Händler und Landwirte, da Natrium-Borate in jedweder Form als Dünger unentbehrlich sind und unsere Böden ohnehin verarmt sind

Im Gegensatz zu Seltenen Erden gab es für Borax nie Hinweise, dass dies am Menschen schädigend sein könnte auch nicht in Abbauregionen in der Türkei

Worst-Case Risk Assessment

Borate versus Seltene Erden Elemente

Für Menschen die im Bereich von Borax-Minen und der Industrie mit Einsatz von Borax leben und arbeiten, konnte nie ein Zusammenhang zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung nachgewiesen werden. Dennoch wird ab 2025 der Internethandel verboten, weil es hochgestuft wurde in Kategorie 1B.

Da aber erkannt wurde, dass Borat auch essentiell ist, wurde eine sichere tägliche Aufnahme von 10 mg als sogenanntes Bor-Äquivalent festgelegt.

In China leiden die Menschen schon sehr lange unter dem Abbau und der verarbeitenden Industrie der Seltenen Erden Elemente. Die Kinder leiden unter IQ Verlust, das Immunsystem wird geschwächt, es bewirkt neurologische Erkrankungen und stört die Spermien-Beweglichkeit.

Dabei wird ein Gruppeneffekt für alle Seltenen Erden angenommen, wobei Gadolinium in der Reihenfolge der toxischen Wirkung beispielsweise über dem Lanthan steht.

Im Zusammenhang mit der möglichen Schwermetall-Belastung durch Grünen Tee aus China hat die EFSA die Belastungsgrenzwerte einer chinesischen Arbeitsgruppe übernommen.

Diese sichere Aufnahmemenge liegt bei 51,3 µg / kg / Tag Seltene Erden in Summe oral (hier wurde Lanthan als entscheidendes Element herangezogen). Hiervon wird aber nur 0,001% in die Blutbahn aufgenommen - also 0.513 ng/kg/Tag wäre somit als sichere systemische Belastung anzunehmen.

Committee for Risk Assessment RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Boric acid, Diboron trioxide, Tetraboron disodium heptaoxide hydrate, Disodium tetraborate anhydrous, Orthoboric acid sodium salt, Disodium tetraborate decahydrate and Disodium tetraborate pentahydrate CLH-O-0000001412-86-300/F Adopted 20 September 2019

Kowalczyk E, Givélet L, Amlund H, Sloth JJ, Hansen M. Risk assessment of rare earth elements, antimony, barium, boron, lithium, tellurium, thallium and vanadium in teas. EFSA J. 2022 May 25;20(Suppl 1):e200410. doi: 10.2903/j.efsa.2022.e200410. PMID: 35634564; PMCID: PMC9131585.

Worst-Case Risk Assessment

Borate versus Gadolinium Toxizität

Für Borate wird von der ECHA und der EFSA eine sichere tägliche Exposition von 160 µg/kg pro Tag als Bor-Äquivalent angenommen.

Für Seltene Erden wird von der EFSA eine sichere tägliche Aufnahme von 51,3 µg/kg pro Tag angenommen.

Dies aber für die orale Aufnahme. Die Borate werden zu über 90% in den Blutkreislauf aufgenommen. Die Seltenen Erden am Beispiel des Lanthan aber nur zu 0,001% und dies unabhängig in welcher Form es aufgenommen wird.

Im Sinn eines gesetzlich vorgeschriebenen Risk Assessment, dem alle Behörden verpflichtet sind, ergibt sich Folgendes:

Borate sind sicher bei einer systemischen Exposition von 144 µg/kg Boräquivalent pro Tag, die in den Blutkreislauf gelangen

Seltene Erden sind sicher bei einer systemischen Exposition von 0,513 ng/kg pro Tag, die in den Blutkreislauf gelangen.

Die EMA ist der Vorgabe der Lebensmittelbehörden und der Umweltbehörde bei der Bewertung und erlaubten Höchstmengen für Borate gefolgt.

Dementsprechend müsste die EMA der Vorgabe der sicheren Aufnahme von Seltenen Erden - Gadolinium eingeschlossen - ebenso der EFSA folgen.

Kowalczyk E, Givelet L, Amlund H, Sloth JJ, Hansen M. Risk assessment of rare earth elements, antimony, barium, boron, lithium, tellurium, thallium and vanadium in teas. *EFSA J.* 2022 May 25;20(Suppl 1):e200410. doi: 10.2903/j.efsa.2022.e200410. PMID: 35634564; PMCID: PMC9131585.

Pennick M, Dennis K, Damment SJ. Absolute bioavailability and disposition of lanthanum in healthy human subjects administered lanthanum carbonate. *J Clin Pharmacol.* 2006 Jul;46(7):738-46. doi: 10.1177/0091270006289846. PMID: 16809799.

Worst-Case Risk Assessment Gadolinium Toxizität

Fünf Jahre nach Einmalgabe einer Einfachdosis des angeblich stabilen zyklischen Komplexes Gadobutrol finden sich noch bis zu 2 µg/g Gadolinium im Knochen von gesunden jungen Probanden (gemessen 4 µg/g auf das Knochenmineral bezogen, was ca. 50% des Knochens ausmacht).

Im Knochen ist das Gadolinium nahezu nur als freies Gadolinium Ion eingelagert, selbst für angeblich stabile zyklische Komplexe.

Für einen erwachsenen Mensch wird eine Knochenmasse von ca. 10-11 kg angenommen.

Es sind also ca. 20 mg im Knochen eingelagert als freies Gadolinium-Ion.

In der Toxikologie wird immer vom Worst Case ausgegangen, daher ist für die Festlegung von Belastungsgrenzwerten 50 kg Körpergewicht anzunehmen.

Somit wäre das eine Belastung von $20 \text{ mg} / 50 \text{ kg} = 400 \text{ µg/kg KGW}$ freie Gadolinium-Ionen im Knochen aus dem je nach Stoffwechsel-Lage die toxischen Ionen frei werden können.

Wie zuvor erläutert erlaubt die EFSA eine tägliche Belastung von 0,513 ng/kg KGW für Seltene Erden, die in die Blutbahn gelangen nach oraler Aufnahme. Dies wäre auf ein Leben von 80 Jahren bezogen kumulativ 15 µg/kg.

Mit 400 µg/kg KGW freie Gadolinium-Ionen im Knochen, wäre die erlaubte und als sicher anzunehmende Belastungsgrenze von 15 µg/kg KGW um das 26,7-fache überschritten.

Die Problematik der Anreicherung freier Ionen im Knochen und der Freisetzung war immer bekannt

NDA #: 204-781 (Gadoterate meglumine) Reviewer: Olayinka A. Dina, DVM, Ph.D.

transplacental transfer of Gadoterate meglumine, 8) Gadoterate meglumine was poorly absorbed via the oral route.

Repeat-dose PK: Following repeated dose administration of Gadoterate meglumine at doses of 0.5, 0.7 and 1.5 mmol/kg in rats (or 0.8, 1.14 and 2.43-fold MHD) over a period of 28 days followed by a 28-day treatment-free period. Gadolinium was detected in the kidneys, liver and femur 1 day after the end of the 28-day treatment period.

Gd concentration was dose-dependent and highest amounts were obtained in the kidney. A linear relationship was obtained between Gd concentration in tissues and the dose administered. Gd concentration was considerably decreased following the treatment-free period with slight amounts measurable in high dose animals. The low and mid dose groups were not evaluated for Gd content after the treatment-free period.

Gadoterate meglumine was administered to dogs in doses of 0.5, 0.7 and 1.5 mmol/kg (or 2.70, 3.78, and 8.11-fold MHD) over 28 days of treatment followed by a 28-day treatment-free period. Similar to the finding in rats, Gadolinium was detected in the kidneys, liver and femur. Samples were obtained 24 h following the first injection, after the last injection, and at the end of the 28-day treatment-free period.

As for rats, PK was linear. At the end of the treatment-free period, highest amounts of Gd were obtained in the kidneys. The repeat dose PK studies confirmed the findings of the single-dose PK studies. Of note, in the single dose studies, a small fraction of Gd was detected in the liver and bone.

Under conditions of repeated exposure, higher levels of tissue Gd were obtained with implications for a greater, long-lasting retention of Gadolinium in the body. It has been shown in the literature that bone tissue may serve as a site for Gd storage. Long-term persistence and slow release of Gd³⁺ from bone stores could therefore enhance Gd-associated toxicity.

It is also noteworthy that the skin was not evaluated for Gd content in view of the importance of the role of skin Gd content in the pathophysiology of the onset and propagation of NSF.

Auszug aus einem
sogenannten Review
der FDA im Rahmen
der Prüfung der
Zulassungsunterlagen

FDA Pharmacology Review
Application Number NDA
204-781 Gadoterate
Meglumine, 2012, FDA
Reference ID 3271242,
3264990

Zyklische und lineare Gadolinium-haltige Kontrastmittel unterscheiden sich nicht signifikant

NDA #: 204-781 (Gadoterate meglumine) Reviewer: Olayinka A. Dina, DVM, Ph.D.

studied as a comparator compound. Gd concentration was predominantly higher in the kidneys and lesser amounts were detected in other organs evaluated. A decrease in Gd concentration was observed in the various organs except the bone. IV injection of Gadoterate meglumine and Magnevist was followed by a rapid elimination from the plasma although Gd was still detectable in major organs after a total clearance from the plasma had occurred. Since the residual levels of Gd in the organs decrease with time except in the bone, its persistence of Gd in this tissue and the possibility of ionic interaction of Gd with calcium are noteworthy in view of the potential sequestration of Gadolinium in bone.

Methods

Six (6) rats per sex were injected IV with 1 mmol/kg: Gd-DOTA). 2 rats per sex were sacrificed at each sampling times of 24, 48 and 168 hours (or 7 days) post-treatment. Magnevist was administered in parallel and as a comparator under the same experimental paradigm. Blood, liver, kidneys, heart, spleen, lungs (without the trachea) and one femur were harvested from treated animals to determine Gd concentrations.

Results

Mean values of Gd concentrations obtained in blood and organs for Gd-DOTA and Gd-DTPA after 24, 48 and 168 hours post-treatment are shown in the Table below.

Tissues	Mean Gadolinium concentration ($\mu\text{mol/kg}$ tissue) or ($\mu\text{mol/L}$ plasma)					
	Gd-DOTA			Gd-DTPA		
	24 h	48 h	7 days	24 h	48 h	7 days
Plasma	2.9	0.6	0.0	0.6	0.3	0.0
Heart	6.7	4.1	2.0	6.1	6.8	2.1
Lungs	10.6	9.3	4.0	9.8	9.6	4.1
Liver	13.7	18.6	2.2	12.1	13.1	4.3
Spleen	13.3	15.2	4.8	16.0	14.6	6.6
Kidneys	518.0	509.0	291.0	531.0	418.0	210.0
Bone	20.9	15.4	24.9	33.3	33.5	36.8

Auszug aus einem sogenannten Review der FDA im Rahmen der Prüfung der Zulassungsunterlagen

FDA Pharmacology Review
Application Number NDA
204-781 Gadoterate
Meglumine, 2012, FDA
Reference ID 3271242,
3264990

Warum wurden diese Produkte zugelassen?

Zeit der Zulassung und Entwicklung der Technik

- in der Zeit der Zulassungen gab es keine epidemiologischen Studien zur Toxizität der Seltenen Erden Elemente hinsichtlich der chronischen Belastung und der Beeinträchtigung von Körperfunktionen wie Lernleistung, Immunsystem, neurologische Störungen
- die MRT Technik steckte noch in den Kinderschuhen und die Kontrastmittel brachten einen enormen diagnostischen Zusatznutzen
- die Verfügbarkeit der Geräte war gering, die Untersuchung für die Krankenkassen sehr teuer, daher eher selten eingesetzt
- aufgrund der Situation der geringen Verfügbarkeit und der hohen Kosten wurde bei der Zulassung von einer Einmalgabe ausgegangen. Daher erfolgten keine Prüfungen mit chronischer Belastung am Nicht-Labornager, wie dies bei Mehrfachgabe am Menschen verpflichtend ist (9 Monate gemäß ICH M3 R2)

Neubewertung hinsichtlich Nutzen und Sicherheit

Mit dem heutigen Wissensstand ist eine Neubewertung des Nutzens und der Sicherheit erforderlich

- die chronische Belastung mit Seltenen Erden führt in geringsten Gewebekonzentrationen zu erheblichen Gesundheitsbeeinträchtigungen wie IQ-Verlust, Immunschwäche, Beeinträchtigung der Spermienqualität
- die kostengünstige leichte Verfügbarkeit der MRT führt zu Mehrfachgaben, die toxikologisch nicht geprüft worden waren im Rahmen der Zulassung
- die Kinetik und Freisetzung von Gadolinium-Ionen an Labornagern entspricht nicht dem Verhalten am Menschen insbesondere für zyklische Gadolinium-haltige Kontrastmittel
- durch den technische Fortschritt der MRT und anderer bildgebender Verfahren erbringt die Anwendung von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln in der überwiegenden Zahl der diagnostischen Fragestellungen keinen signifikanten Zusatznutzen

Grundlagen der Toxizität der Seltenen Erden Elemente

- Wechselwirkung und hohe Bindungsaffinität an funktionellen Bindungsstellen im Organismus
- Verdrängung von physiologischen funktionellen Metall-Ionen wie Calcium, Magnesium, Zink, Eisen
- führt umgangssprachlich zu „Kurzschluss“ vor allem in Bereich der Informationsübertragung im Nervensystem
- lagert sich mit der funktionellen extrazellulären Matrix zusammen, was die Kommunikation der Zellen stört und zu Entzündung und Fibrose führt
- der Ionenradius ist im Bereich des Calcium-Ions, daher passen Seltene Erden Elemente in diese Bindungsstellen
- Seltene Erden Elemente sind dreiwertig und daher ist die Bindung stärker

Seltenen Erden Elemente sind nicht selten nur fest im Gestein gebunden

1 H Hydrogen 1.00794																	2 He Helium 4.003
3 Li Lithium 6.941	4 Be Beryllium 9.012182											5 B Boron 10.811	6 C Carbon 12.0107	7 N Nitrogen 14.00674	8 O Oxygen 15.9994	9 F Fluorine 18.9984032	10 Ne Neon 20.1797
11 Na Sodium 22.989770	12 Mg Magnesium 24.3050											13 Al Aluminium 26.981538	14 Si Silicon 28.0855	15 P Phosphorus 30.973761	16 S Sulfur 32.066	17 Cl Chlorine 35.4527	18 Ar Argon 39.948
19 K Potassium 39.0983	20 Ca Calcium 40.078	21 Sc Scandium 44.955910	22 Ti Titanium 47.867	23 V Vanadium 50.9415	24 Cr Chromium 51.9961	25 Mn Manganese 54.938049	26 Fe Iron 55.845	27 Co Cobalt 58.933200	28 Ni Nickel 58.6934	29 Cu Copper 63.546	30 Zn Zinc 65.39	31 Ga Gallium 69.723	32 Ge Germanium 72.61	33 As Arsenic 74.92160	34 Se Selenium 78.96	35 Br Bromine 79.904	36 Kr Krypton 83.80
37 Rb Rubidium 85.4678	38 Sr Strontium 87.62	39 Y Yttrium 88.90585	40 Zr Zirconium 91.224	41 Nb Niobium 92.90638	42 Mo Molybdenum 95.94	43 Tc Technetium (98)	44 Ru Ruthenium 101.07	45 Rh Rhodium 102.90550	46 Pd Palladium 106.42	47 Ag Silver 107.8682	48 Cd Cadmium 112.411	49 In Indium 114.818	50 Sn Tin 118.710	51 Sb Antimony 121.760	52 Te Tellurium 127.60	53 I Iodine 126.90447	54 Xe Xenon 131.29
55 Cs Cesium 132.90545	56 Ba Barium 137.327	57 La Lanthanum 138.9055	72 Hf Hafnium 178.49	73 Ta Tantalum 180.9479	74 W Tungsten 183.84	75 Re Rhenium 186.207	76 Os Osmium 190.23	77 Ir Iridium 192.217	78 Pt Platinum 195.078	79 Au Gold 196.96655	80 Hg Mercury 200.59	81 Tl Thallium 204.3833	82 Pb Lead 207.2	83 Bi Bismuth 208.98038	84 Po Polonium (209)	85 At Astatine (210)	86 Rn Radon (222)
87 Fr Francium (223)	88 Ra Radium (226)	89 Ac Actinium (227)	104 Rf Rutherfordium (261)	105 Db Dubnium (262)	106 Sg Seaborgium (263)	107 Bh Bohrium (262)	108 Hs Hassium (265)	109 Mt Meitnerium (266)	110 (269)	111 (272)	112 (277)	113	114				

58 Ce Cerium 140.116	59 Pr Praseodymium 140.90765	60 Nd Neodymium 144.24	61 Pm Promethium (145)	62 Sm Samarium 150.36	63 Eu Europium 151.964	64 Gd Gadolinium 157.25	65 Tb Terbium 158.92534	66 Dy Dysprosium 162.50	67 Ho Holmium 164.93032	68 Er Erbium 167.26	69 Tm Thulium 168.93421	70 Yb Ytterbium 173.04	71 Lu Lutetium 174.967
90 Th Thorium 232.0381	91 Pa Protactinium 231.03588	92 U Uranium 238.0289	93 Np Neptunium (237)	94 Pu Plutonium (244)	95 Am Americium (243)	96 Cm Curium (247)	97 Bk Berkelium (247)	98 Cf Californium (251)	99 Es Einsteinium (252)	100 Fm Fermium (257)	101 Md Mendelevium (258)	102 No Nobelium (259)	103 Lr Lawrencium (262)

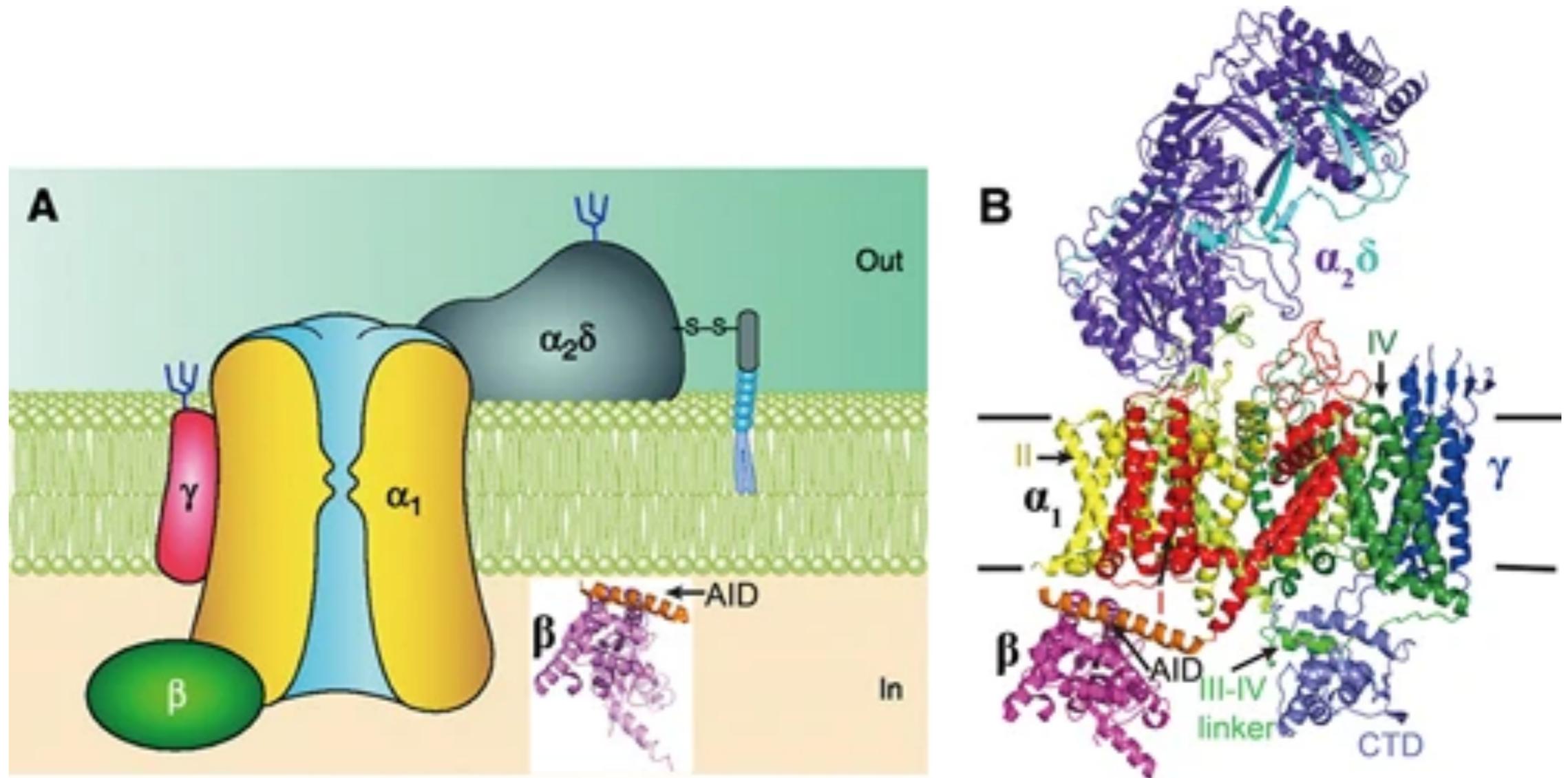
Seltenen Erden Elemente sind die Basis der Leuchtmittel, Industriekatalysatoren und daher steigt die Umweltbelastung

Ionenradius im Bereich von Calcium

Element	Ionenradius in Å (1 Ångström = 0,1	Element	Ionenradius in Å (1 Ångström = 0,1
Lanthan	1.045	Terbium	0.923
Cerium	1.01	Dysprosium	0.912
Calcium	1.00	Holmium	0.901
Praesodym	0.997	Erbium	0.890
Neodym	0.983	Thulium	0.880
Promethium	0.97	Ytterbium	0.868
Samarium	0.958	Luthetium	0.861
Europium	0.947	Scandium	0.745
Gadolinium	0.938	Yttrium	0.900

Seltenen Erden Elemente sind die Basis der Leuchtmittel, Industriekatalysatoren und daher steigt die Umweltbelastung

Störung zahlreicher Körperfunktionen durch Wechselwirkung mit den Bindungsstellen in Calcium-Kanälen



Störung zahlreicher Körperfunktionen durch Wechselwirkung mit den Bindungsstellen in Calcium-Kanälen

TABLE 2. Gadolinium block of different ion channels

Ion channel	Cell type and species	Blocking concentration (μM)	Reference
Stretch-activated channel	Oocyte, <i>Xenopus</i>	10	(127)
Ca ²⁺ channel (L-type)	Cardiac myocyte, guinea pig	10	(64)
Ca ²⁺ channel (T-type)	Pituitary cells, rat	2.5	(11)
Ca ²⁺ channel (N-type)	Neuronal, rodent	0.5–20	(27)
Acid-sensing ion channel (ASIC)	Sensory neuron, human and rat	40	(4)
Ca ²⁺ inactivated Cl ⁻ channel	Oocytes, <i>Xenopus laevis</i>	20	(85)
Store operated Ca ²⁺ channel	Liver cells, rat	2	(3)
Na ⁺ –Ca ²⁺ exchanger	Myocytes, guinea pig	40–100	(130)
Na ⁺ channel (voltage)	Myelinated nerve, <i>Xenopus laevis</i>	100	(29)
K ⁺ channel (TRAAK)	Neurons, CNS, human	10	(74)
K ⁺ channel (delayed rectifier)	Myelinated nerve, <i>Xenopus laevis</i>	100	(29)

Table modified from Hamill and McBride, 1996 (37).

Beispielhaft die Hemmkonzentration von Gadolinium für verschiedene Calcium-Kanäle gezeigt
Im Worst Case 0,5 μM - das ist ca. 0,07 $\mu\text{g/ml}$ Gadolinium

Bindegewebsentzündung durch Wechselwirkung mit Bestandteilen der Extrazellulärmatrix

Die Extrazellulärmatrix besteht aus mechanischen und funktionellen Komponenten

Beispiele für mechanische-statische EZM
Kollagen, Elastin

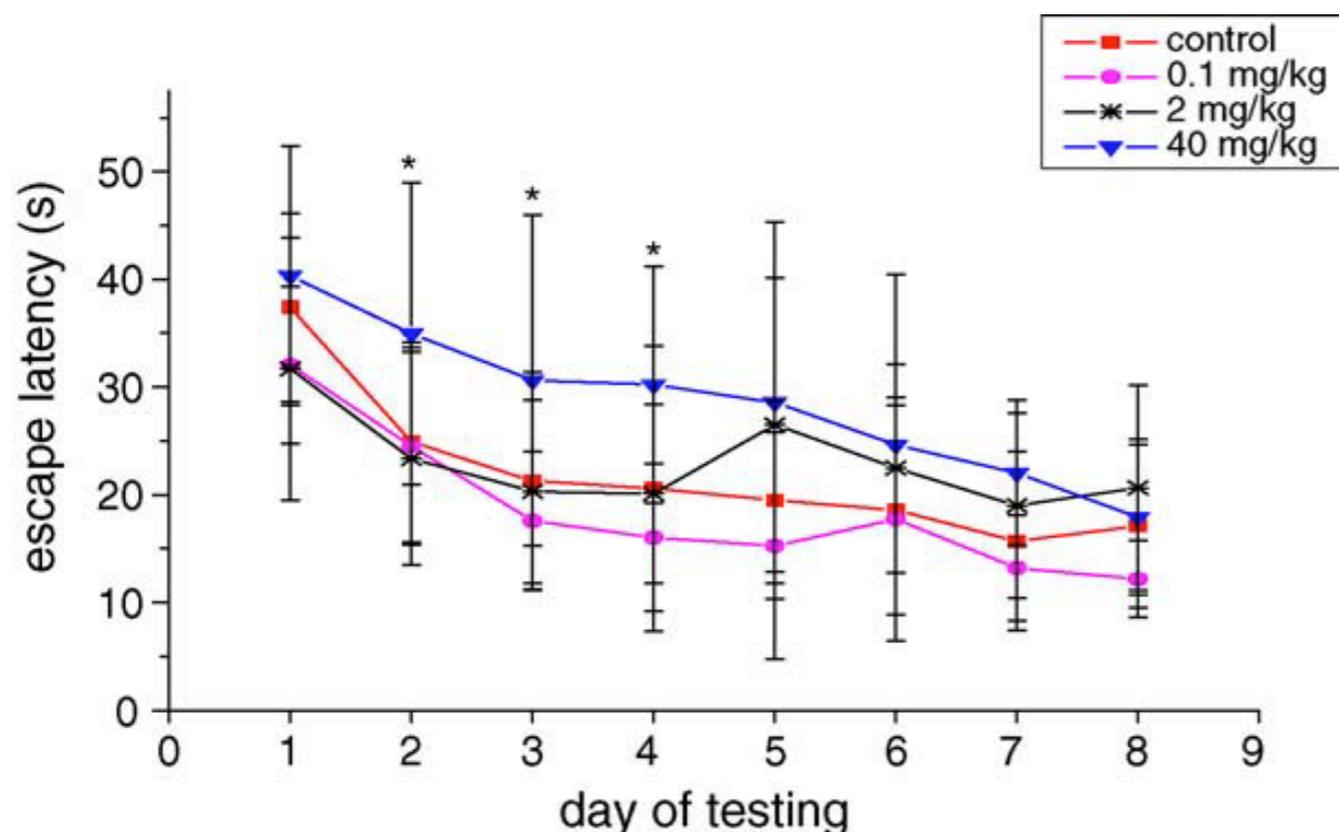
Beispiele für funktionelle EZM - Wundheilung, Wachstum, Regeneration,
Hyaluron, Chondroitinsulfat, Keratansulfat
stark negativ geladen, binden Metallionen

Glucosaminoglykane sind die stärksten biologischen Ionenaustauscher

Mischung aus Chondroitinsulfat mit Calcium oder Lanthan
Ratten unter die Haut injiziert
mit Lanthan Entzündung und Verkalkung
mit Calcium keine Reaktion

Daten an Tieren zur unerwünschten Effekten

Lanthan und Lernleistung im Water Maze Test



Tiere lernen über eine Phase von mehreren Tagen den schnellsten Weg zu einer rettenden Plattform in einem Wasserbecken

Feng L, Xiao H, He X, Li Z, Li F, Liu N, Zhao Y, Huang Y, Zhang Z, Chai Z. Neurotoxicological consequence of long-term exposure to lanthanum. *Toxicol Lett.* 2006 Aug 20;165(2):112-20. doi: 10.1016/j.toxlet.2006.02.003. Epub 2006 Mar 6. PMID: 16542800.

Table 1

Content of lanthanum in brain regions of the 6-month La-exposed rats at the age of 6 month ($\mu\text{g/g}$ dry weight)

Dose (mg/kg)	Lanthanum content ($\mu\text{g/g}$ dry weight)			
	Cerebellum	Hippocampus	Cerebral cortex	Rest of brain
CT	<0.005	<0.01	<0.003	<0.003
0.1	<0.005	<0.01	<0.003	<0.003
2	<0.005	<0.01	0.007 ± 0.002	<0.003
40	$0.015 \pm 0.004^{***}$	0.014 ± 0.007	$0.039 \pm 0.009^{***}$	$0.020 \pm 0.011^*$

Note: LaCl_3 at doses of 0, 0.1, 2 and 40 mg/kg was given orally to rats for 6 months prior to the assessment of brain lanthanum content by ICP-MS.

Data are expressed by mean \pm S.D. of six rats.

* $p < 0.05$.

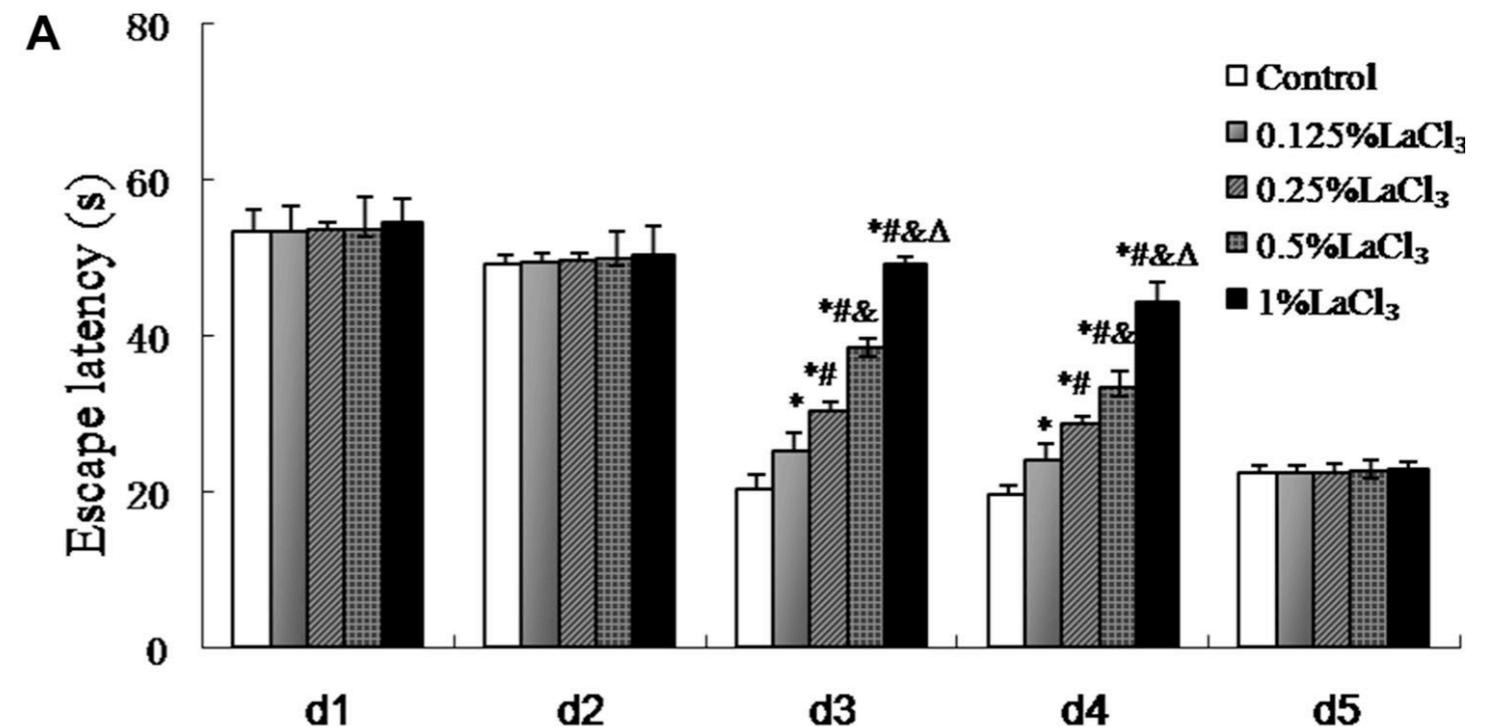
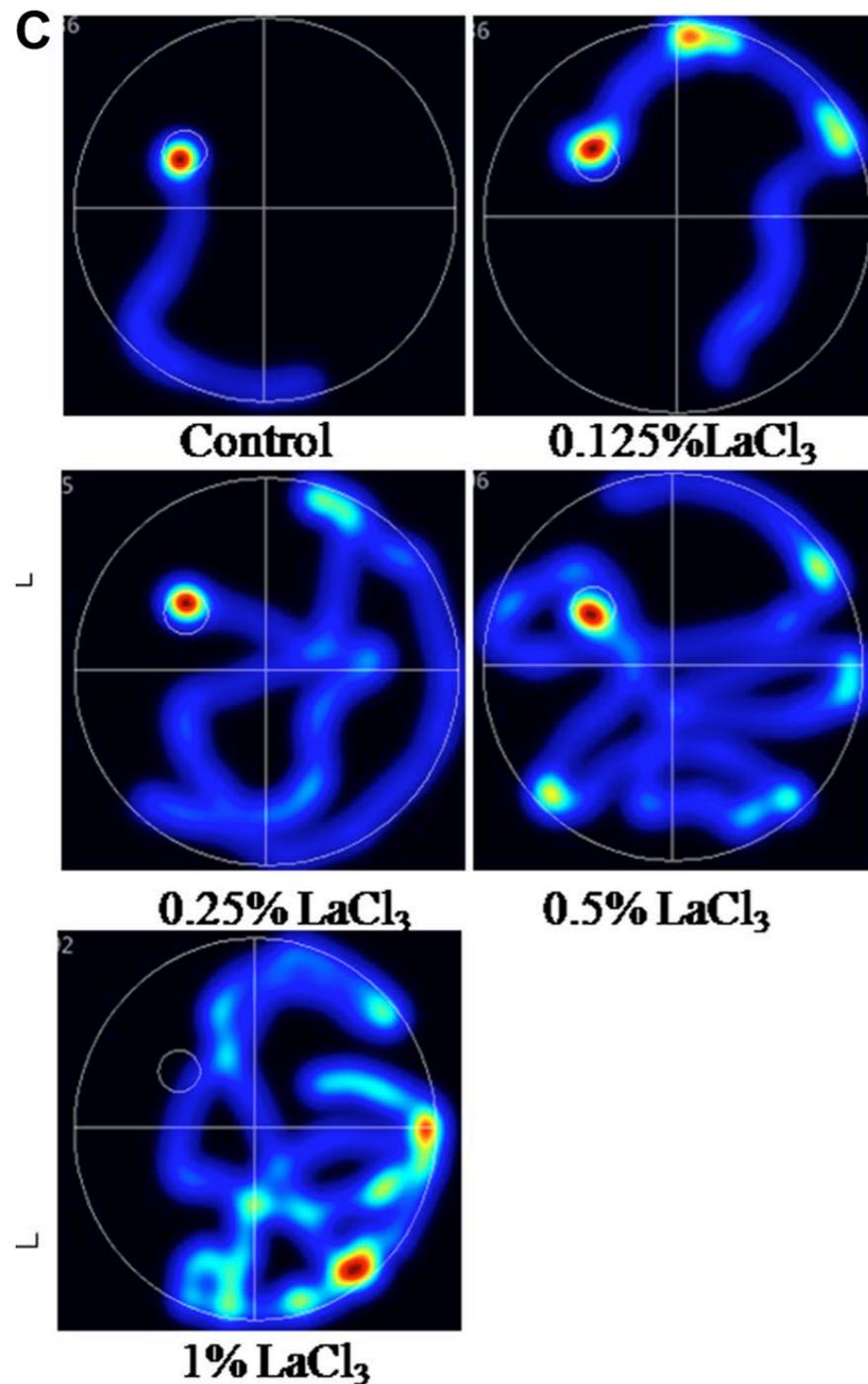
*** $p < 0.005$ compared to controls.

Daten an Tieren zur unerwünschten Effekten

Lanthan und Lernleistung im Water Maze Test

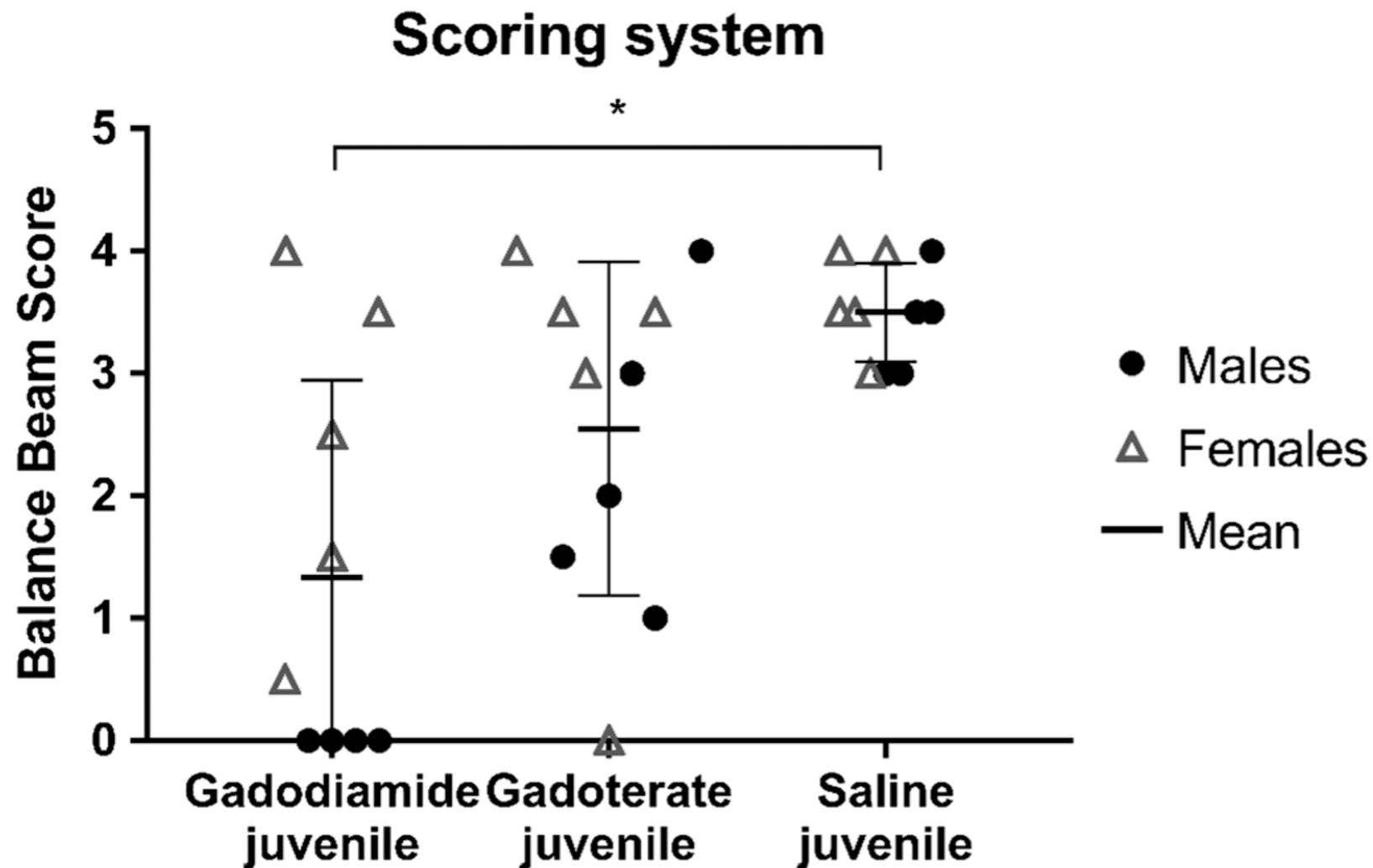
Nachkommen von Müttern mit Lanthan im Trinkwasser und nach der Geburt, während der Laktations für 3 Wochen und nach Absetzen für 4 Wochen

Die Lanthan-Tiere lernen langsamer, benötigen einen Tag mehr



Daten an Tieren zur unerwünschten Effekten

Gadolinium an Ratten



Kruskal-wallis test: $p < 0.05$

Balanciertest Balken

Gadodiamid beeinträchtigt signifikant

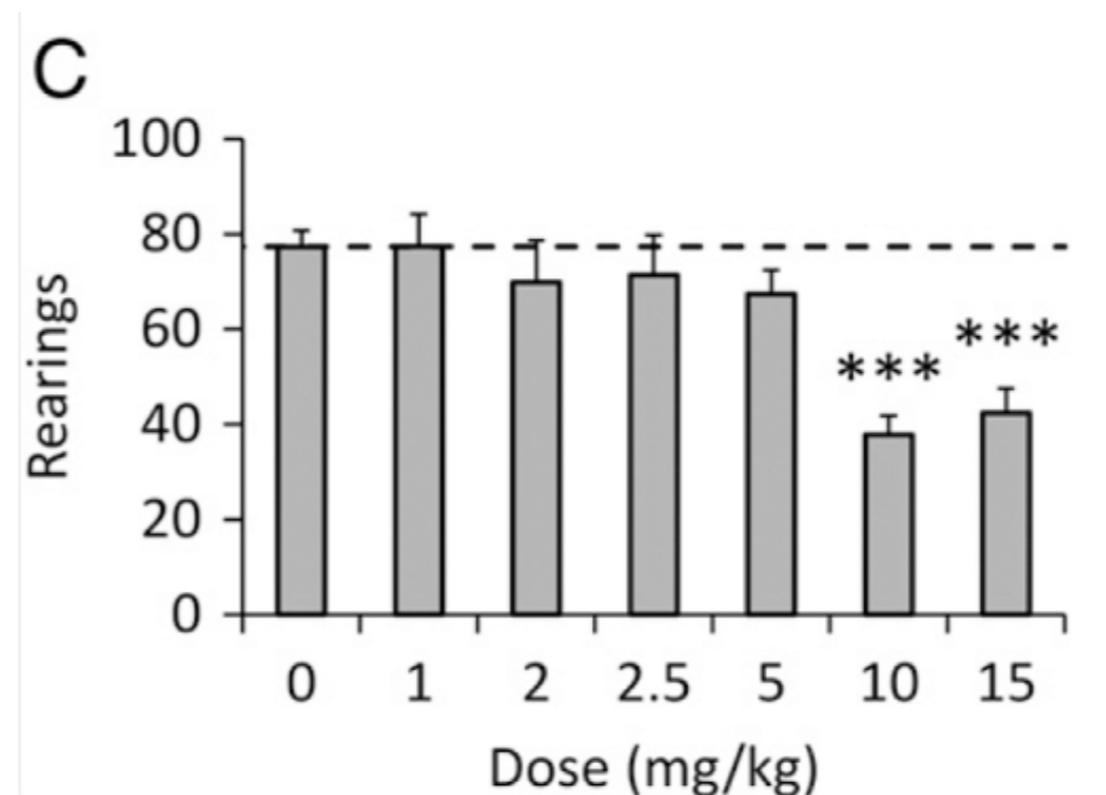
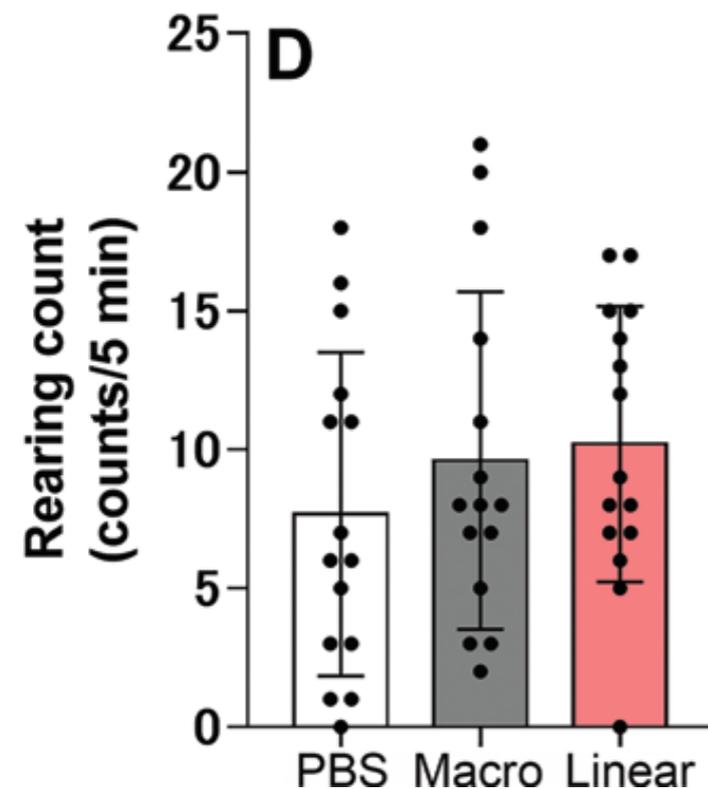
Gadoterat beeinträchtigt einzelne Tiere

Daten an Tieren zur unerwünschten Effekten Gadolinium an Mäusen

Tests sind schlecht durchgeführt, ungültig im regulatorischen Sinn
ungeeignete Mäusestämme, zuviel Stress, zu große Schwankungen in den Kontrollen

Beispiel Open Field Test Angstverhalten

Es wird gezählt wie oft die Maus sich auf die Hinterbeine stellt



Schwankungen zu groß - ungültiger Test
nur 5 Minuten nicht adäquat

Schwankungen gering - korrekt durchgeführt
10 min - korrekt

Akai H, Miyagawa K, Takahashi K, Mochida-Saito A, Kurokawa K, Takeda H, Tsuji M, Sugawara H, Yasaka K, Kunimatsu A, Inoue Y, Abe O, Ohtomo K, Kiryu S. Effects of Gadolinium Deposition in the Brain on Motor or Behavioral Function: A Mouse Model. *Radiology*. 2021 Nov;301(2):409-416. doi: 10.1148/radiol.2021210892. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34463554.

Thompson T, Grabowski-Boase L, Tarantino LM. Prototypical anxiolytics do not reduce anxiety-like behavior in the open field in C57BL/6J mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015 Jun;133:7-17. doi: 10.1016/j.pbb.2015.03.011. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25812472; PMCID: PMC6958708.

Daten zu unerwünschten Effekten am Menschen

Seltene Erden allgemein beispielhaft

- IQ Verlust bei Kindern im Mittel 3,9 $\mu\text{g/g}$ Seltene Erden in Summe in Haaren
- Gestörte Spermienmotilität durch Lanthan bei 0,09 ng/ml
- eine Konzentration von 0,25 $\mu\text{g/g}$ Haare im Mittelwert hängt mit einer erhöhten Häufung von neurologischen Erkrankungen zusammen
- Störungen der zellulären Immunität von Kindern im Alter von 7-10 mit Blutwerten in Summe von $2,1 \pm 0,88$ ng/g in Abbaugeländen Seltener Erden im Vergleich zu Kontrollgruppen mit $1,26 \pm 1,35$ ng/g, dies zeigt in welcher geringen Spanne es zu messbaren Gesundheitsbeeinträchtigungen kommen

Fan G, Yuan Z, Zheng H, Liu Z. [Study on the effects of exposure to rare earth elements and health-responses in children aged 7-10 years]. Wei Sheng Yan Jiu. 2004 Jan;33(1):23-8. Chinese. PMID: 15098471.

Yongwei W, Dan W, Na HY, Peijia S, Bing Y (2019) Relationship between Rare Earth Elements, Lead and Intelligence of Children Aged 6 to 16 years: A Bayesian Structural Equation Modelling Method. Int Arch Nurs Health Care 5:123. doi.org/10.23937/2469-5823/1510123

Wang YT, Li J, Xu SR, Lin SL, Hou ZC, Wang LL, Huang YL, Sun Y, Guo W, Yan LL, Wang Y, Tian C. Association between Exposure of Rare Earth Elements and Outcomes of *In Vitro* Fertilization-Embryo Transfer in Beijing. Biomed Environ Sci. 2024 Aug 20;37(8):876-886. doi: 10.3967/bes2024.123. PMID: 39198252.

Belisheva NK, Drogobuzhskaya SV. Rare Earth Element Content in Hair Samples of Children Living in the Vicinity of the Kola Peninsula Mining Site and Nervous System Diseases. Biology (Basel). 2024 Aug 17;13(8):626. doi: 10.3390/biology13080626. PMID: 39194565; PMCID: PMC11351456.

Daten zu unerwünschten Effekten am Tieren

Gadolinium - beispielhaft

- Small Fiber Neuropathie bei Konzentrationen in der Haut von 0,05 µg/g an Mäusen
- Funktionsstörung der Speicheldrüse als akuter Effekt bei einer Dosis von kumulativ 0,8 mmol / kg an Ratten
- an Ratten führt 0,06 µg/g im Gehirn bei einzelnen Tieren zu Angststörungen dies ist signifikant ab einer Konzentration im Gehirn von 1,1-2,6 µg/g in den zentralen Kerngebieten des Gehirnes

Radbruch A, Richter H, Bucker P, Berlandi J, Schänzer A, Deike-Hofmann K, Kleinschnitz C, Schlemmer HP, Forsting M, Paulus W, Martin LF, van Thriel C, Karst U, Jeibmann A. Is Small Fiber Neuropathy Induced by Gadolinium-Based Contrast Agents? Invest Radiol. 2020 Aug;55(8):473-480. doi: 10.1097/RLI.0000000000000677. PMID: 32604384.

Celiker FB, Tumkaya L, Yilmaz A, Coskun ZO, Celiker M, Oghan F, Mercantepe T, Terzi S, Dursun E. Effects of gadolinium-based contrast agents on submandibular gland tissue in rats. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018 Jun;275(6):1641-1647. doi: 10.1007/s00405-018-4959-7. Epub 2018 Mar 31. PMID: 29605866.

Fretellier N, Granottier A, Rasschaert M, Grindel AL, Baudimont F, Robert P, Idée JM, Corot C. Does Age Interfere With Gadolinium Toxicity and Presence in Brain and Bone Tissues?: A Comparative Gadoterate Versus Gadodiamide Study in Juvenile and Adult Rats. Invest Radiol. 2019 Feb;54(2):61-71. doi: 10.1097/RLI.0000000000000517. PMID: 30394964; PMCID: PMC6310471.

Daten zu unerwünschten Effekten am Menschen

Gadolinium - beispielhaft

- Hinweise auf mitochondriale Dysfunktion mittels Nachweis über mitochondriale Protein in Extrazellulären Vesikeln aus dem Serum im Zusammenhang mit erhöhten Urin Gadolinium Werten (24 Stunden Sammelurin)
- Verschlechterung der Sprache bei Patienten mit Multipler Sklerose, Bereinigung der Statistik von der Begleiterkrankung
- Erhöhung von proinflammatorischen Serum-Zytokinen im Zusammenhang mit erhöhten Gadolinium Urin Werten (24 Stunden Sammelurin)

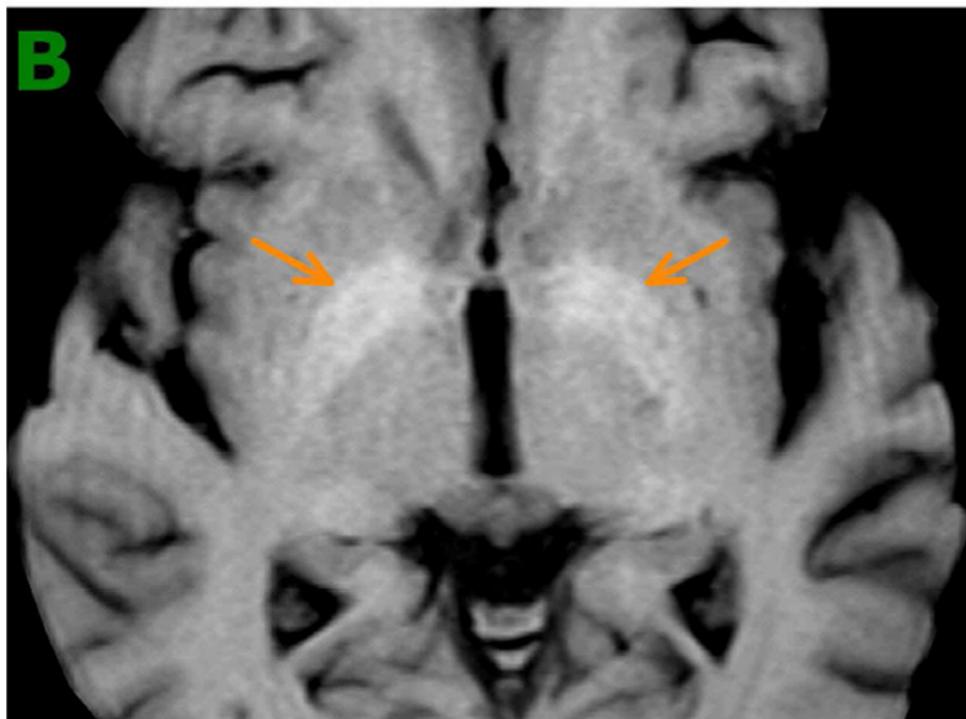
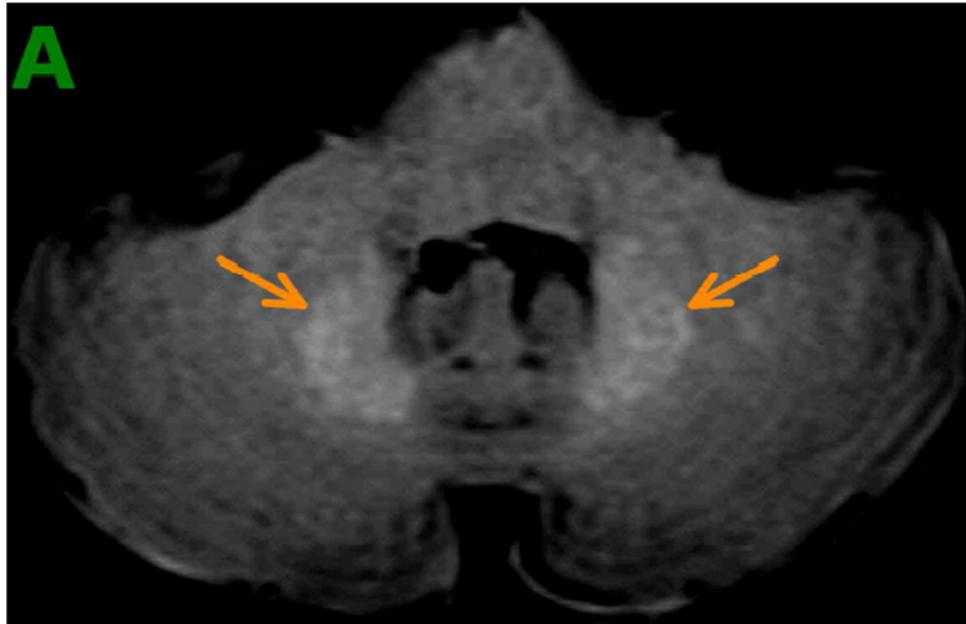
Goetzl EJ, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Koran LM. Altered Functional Mitochondrial Protein Levels in Plasma Neuron-Derived Extracellular Vesicles of Patients With Gadolinium Deposition. *Front Toxicol.* 2022 Jan 12;3:797496. doi: 10.3389/ftox.2021.797496. PMID: 35295151; PMCID: PMC8915819.

Forslin Y, Shams S, Hashim F, Aspelin P, Bergendal G, Martola J, Fredrikson S, Kristoffersen-Wiberg M, Granberg T. Retention of Gadolinium-Based Contrast Agents in Multiple Sclerosis: Retrospective Analysis of an 18-Year Longitudinal Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Jul;38(7):1311-1316. doi: 10.3174/ajnr.A5211. Epub 2017 May 11. PMID: 28495943; PMCID: PMC7959913.

Maecker HT, Wang W, Rosenberg-Hasson Y, Semelka RC, Hickey J, Koran LM. An initial investigation of serum cytokine levels in patients with gadolinium retention. *Radiol Bras.* 2020 Sep-Oct;53(5):306-313. doi: 10.1590/0100-3984.2019.0075. PMID: 33071374; PMCID: PMC7545733.

Gadolinium Konzentrationen in Flüssigkeiten und Geweben

MRT im ZNS

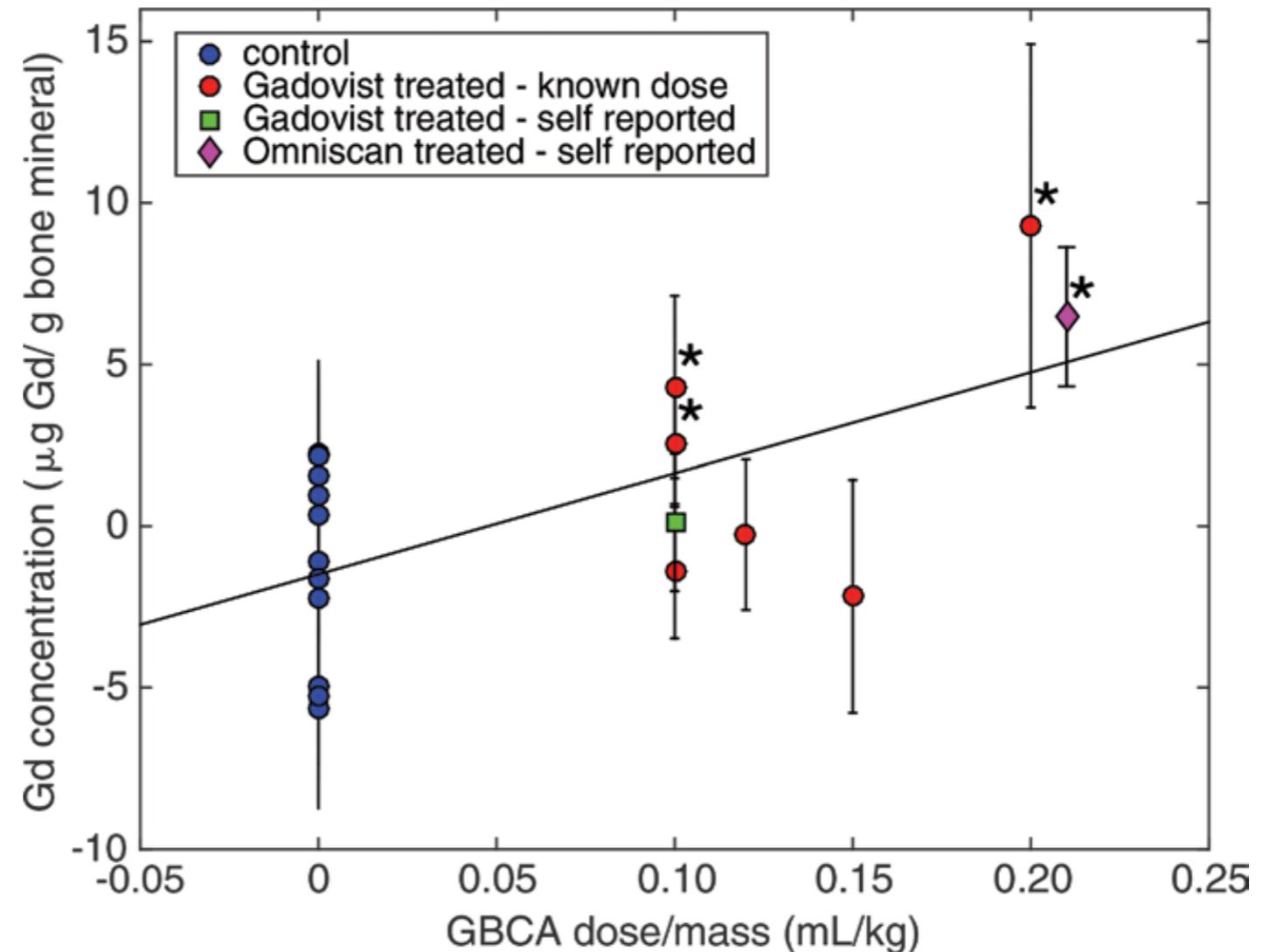


- die Anreicherungen im ZNS sind für zyklische Kontrastmittel überwiegend im intakten Komplex
- Gadolinium welches erst im Knochen freigesetzt wird und dann als Ion in die Zirkulation oder in das ZNS gelangt macht keine Signalbeeinflussung
- selbst erhebliche Mengen an Gadolinium im ZNS als freies Gadolinium in Wechselwirkung mit z.B. mit Phosphat oder ausgefallen als Hydroxid ist im MRT nicht erkennbar

Barbieri S, Schroeder C, Froehlich JM, Pasch A, Thoeny HC. High signal intensity in dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in three patients with impaired renal function and vascular calcification. *Contrast Media Mol Imaging*. 2016 May;11(3):245-50. doi: 10.1002/cmml.1683. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26929131; PMCID: PMC5066707.

Gadolinium Konzentrationen in Knochen

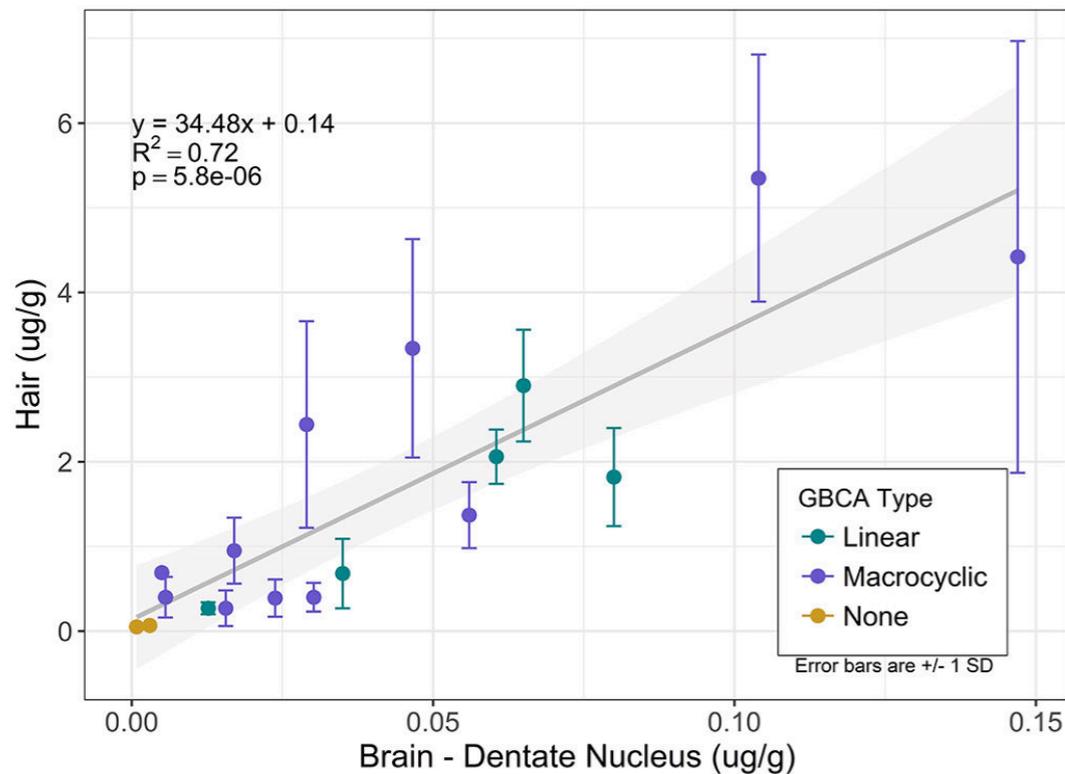
Studien von Lord als Beispiel



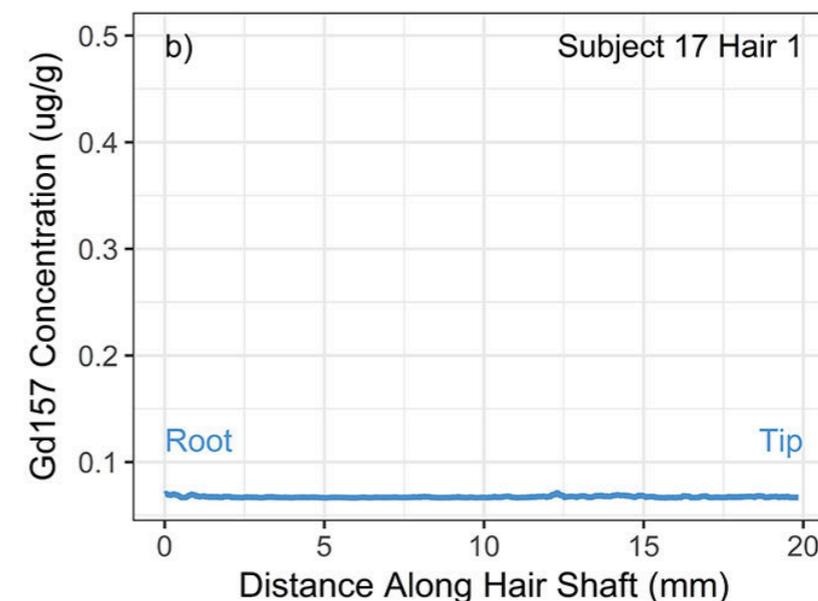
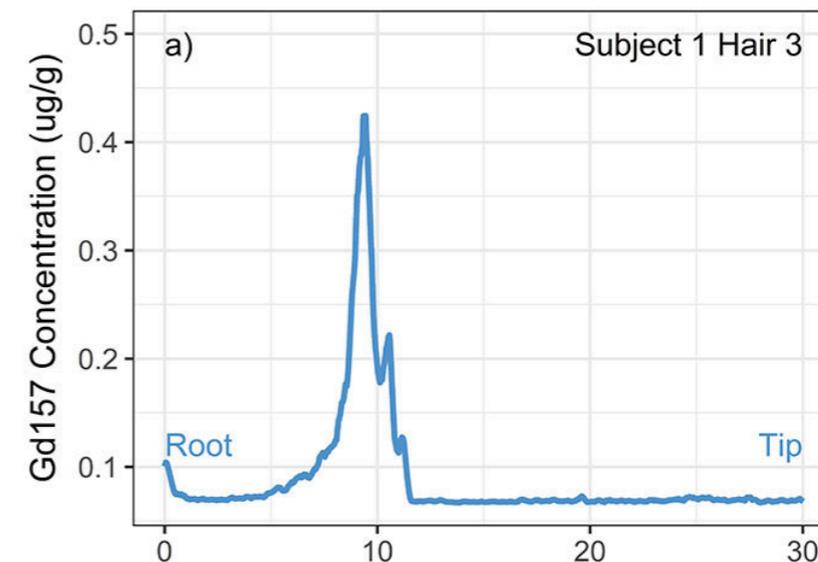
Arbeitsgruppe von Lord fanden nach einer einmaligen Gabe von Gadobutrol nach 5 Jahren erhebliche Gadolinium-Mengen im Knochen

Surrogat Marker für die systemische Exposition mit Gadolinium

- besser 24 Stunden Sammelurin und daraus die Ausscheidung in 24 Stunden bestimmen, es ist von Vorteil dies ohne und mit Chelatgabe durchzuführen
- Zahnmaterial ist geeignet als Surrogat für Knochen
- Haare sind geeignet als Surrogat für die Belastung

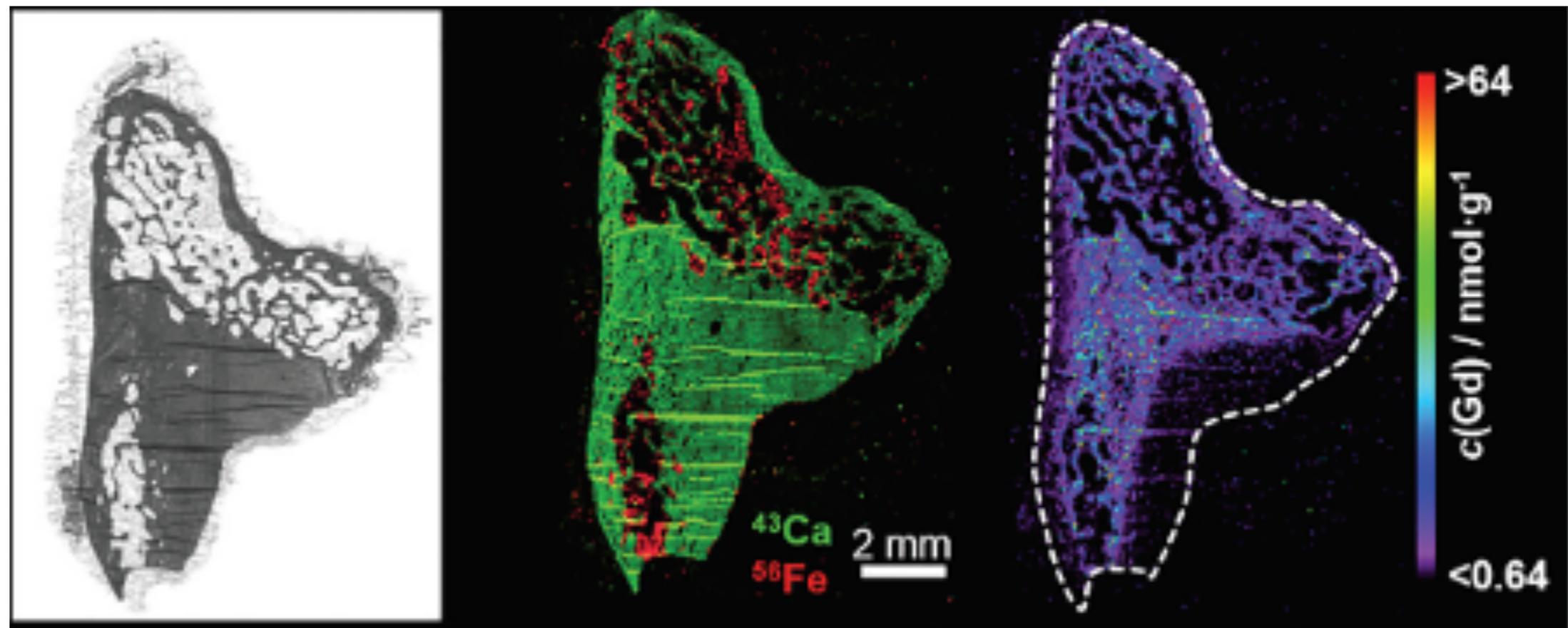


Hasegawa M, Duncan BR, Marshall DA, Gonzalez-Cuyar LF, Paulsen M, Kobayashi M, Simpson C, Maravilla KR. Human Hair as a Possible Surrogate Marker of Retained Tissue Gadolinium: A Pilot Autopsy Study Correlating Gadolinium Concentrations in Hair With Brain and Other Tissues Among Decedents Who Received Gadolinium-Based Contrast Agents. Invest Radiol. 2020 Oct;55(10):636-642. doi: 10.1097/RLI.0000000000000681. PMID: 32433314; PMCID: PMC7483937.



Nachweis mit Laser-ICP-MS Mikroskopie

- Gewebe - histologische Präparat - Laserstrahl verdampft das Gewebe Punkt für Punkt der Dampf wird analysiert und hieraus wieder ein Bild erstellt
- zeigt die punktuelle Hohe Belastung
- ermöglicht die Zuordnung zu Pathologien im Gewebe

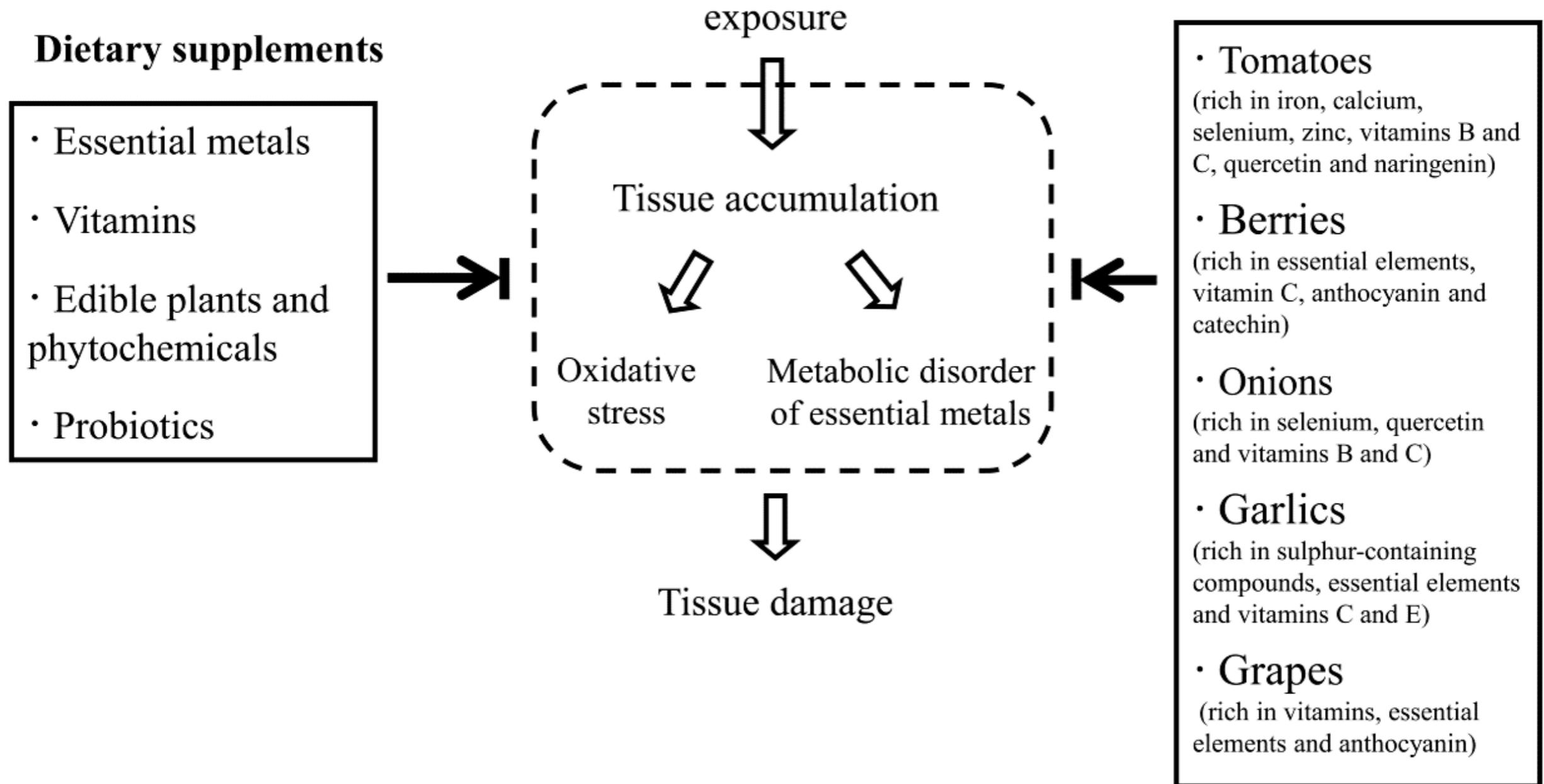


Zusammenfassung - Exposition - Effekte

- anhand bisheriger Daten ist mit einer Beeinträchtigung der Lernleistung ab Konzentrationen im Gehirn ab $0,05 \mu\text{g/g}$ Gewebe zu rechnen
- bereits bei einer Einmalgabe eines zyklischen Komplexes ist eine Freisetzung der Gadolinium-Ionen im Knochen gegeben an gesunden jungen Menschen in einer Menge die bei Freisetzung zu Gesundheitsbeeinträchtigungen führen kann
- die im MRT sichtbaren Gadolinium Depositionen sind in der Regel im Komplex und daher weniger bedenklich
- die Gadolinium-Ionen, die aus dem Knochen frei werden im Rahmen von Stoffwechseleränderungen sind gefährlich und führen gerade nicht zu sichtbaren Signalanhebungen im MRT
- als Surrogat für einen mögliche Deposition im Gehirn eignen sich Haar und Zähne
- anhand von Tierdaten ist davon auszugehen, dass Konzentrationen in der Haut im Bereich von $0,05 \mu\text{g} / \text{g}$ Gewebe zu Neuropathien führen können

Behandlungsoptionen

Grundsätze aus der Metall-Toxikologie



Behandlungsoptionen

- Chelat-Therapie - fraglich und muss in jedem Einzelfall entschieden werden
Gemäß Michelle Lord sind ca 20 mg im Körper in der Knochenmasse
Gemäß Arbeiten von Maecker führt eine Chelat-Gabe zu einer 24-Stunden
Urin-Ausscheidung von ca 20 µg
Um also 20 mg aus dem Körper zu entfernen wären 1000 Chelat-Therapien
erforderlich
- als orale Dauereinnahme hat sich modifizierte Citruspektin bewährt und
dies auch bei Uranbelastungen, interessanterweise führt dies zu einer
vermehrten Ausscheidung über die Feces
- grundsätzlich ist es erforderlich die Symptome zu lindern was durch
Physiotherapie, Massage und Lymphdrainage gelingt
- ein Problem was bei Metall-Intoxikation grundsätzlich bekannt ist, ist die
gestörte Darmbarriere dies muss unterstützt werden mit Supplements
vor allem essentielle Metalle, Vitamine und prebiotische Faserprodukte
- Entzündungshemmung, Schmerzlinderung CBD und PEA

Bitte beachten: Zahlreiche Supplements enthalten Schwermetalle

Fazit

- anhand bisheriger Daten kann unter Umständen bereits eine Einmalgabe eines angeblich stabilen zyklischen Komplexes zu einer Freisetzung von Gadolinium-Ionen führen, die mit dezenten Beeinträchtigungen der Lebensqualität einhergehen kann
- Surrogatmarker wie die Belastung in Haaren, Zahnmaterial und vor allem der 24 Stunden Sammelurin ermöglichen die Abschätzung einer möglichen Anreicherung im ZNS
- geringste Mengen an freien Ionen die dann wieder mit körpereigenen Molekülen in Wechselwirkung treten können ab Konzentrationen von 0,05 µg/g zu Beeinträchtigungen führen
- die Knochenanreicherung und daraus die Freisetzung von giftigen Ionen war von Anfang an bekannt und die Behörden haben davor gewarnt
- eine Therapie muss überwiegend symptomatisch erfolgen und darauf abzielen die Körperfunktionen zu unterstützen