

## ДЕПОНИРОВАНИЕ ГАДОЛИНИЯ В МОЗГОВОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ КОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛИНЕЙНОГО ТИПА

Сыркашев Е.М.<sup>1</sup>, Быченко В.Г.<sup>1</sup>, Сеницын В.Е.<sup>2</sup>

**Цель исследования.** Оценить степень накопления гадолиния в структурах головного мозга среди пациентов с многократными введениями гадолиний-содержащих контрастных препаратов линейного типа.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены 197 пациентов, которым было проведено более двух исследований с внутривенным введением Гадодиамида в дозировке 0,2 мл/кг массы тела с 2008 по 2017 гг. Контрольную группу составили 7 пациентов, которым было выполнено не менее двух исследований, но контрастный препарат не вводился.

**Результаты.** Статистический анализ выявил положительную корреляцию между разницей отношений интенсивности МР-сигнала бледный шар/центральные отделы таламуса с количеством предшествующих исследований с внутривенным контрастированием ( $r=0,145$ ,  $p=0,042$ ), с временным интервалом между первым и последним исследованием ( $r=0,221$ ,  $p=0,002$ ), а также с возрастом пациентов ( $r=0,145$ ,  $p=0,042$ ). Для разницы отношений зубчатое ядро/центральные отделы моста мозга отмечена положительная корреляция только с количеством предшествующих исследований с внутривенным контрастированием ( $r=0,172$ ,  $p=0,016$ ).

**Выводы.** Высокая интенсивность МР-сигнала на уровне бледных шаров и зубчатых ядер на преконтрастных томограммах связана с количеством проведенных МР-исследований с внутривенным контрастированием в анамнезе.

Ключевые слова: депонирование гадолиния, гадолиний-содержащие контрастные препараты линейного типа, гадодиамид, магнитно-резонансная томография.

Контактный автор: Сыркашев Е.М., e-mail: egorsrkshv@mail.ru

Для цитирования: Сыркашев Е.М., Быченко В.Г., Сеницын В.Е. Депонирование гадолиния в мозговой ткани после внутривенного введения контрастных препаратов линейного типа. REJR 2018; 8(3):113-121. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-3-113-121.

Статья получена: 01.07.18      Статья принята: 19.07.18

## GADOLINIUM DEPOSITION IN CEREBRAL TISSUE AFTER INTRAVENOUS INJECTION OF LINEAR TYPE CONTRAST AGENT

Syrkashev E.M.<sup>1</sup>, Bychenko V.G.<sup>1</sup>, Sinitsyn V.E.<sup>2</sup>

**Purpose.** To estimate degree of gadolinium deposition in brain structures among patients with multiple injections of linear type gadolinium-based contrast agents.

**Materials and methods.** Retrospective study included 197 patients who received more than two studies with Gadodiamidum injection (0.2 ml/kg) from 2008 to 2017. The control group consisted of 7 patients who had performed at least two studies with no contrast agent injection.

**Results.** Statistical analysis revealed positive correlation between globus pallidus/thalamus signal intensity ratio and the number of previous studies with contrast injection ( $r = 0.145$ ,  $p = 0.042$ ), with time period between the first and the last study ( $r = 0.222$ ,  $p = 0.002$ ) and with the age of patients ( $r = 0.145$ ,  $p = 0.042$ ). For **nuclei dentati/pons** ratio positive correlation was revealed only with the number of previous studies with contrast injection ( $r = 0.172$ ,  $p = 0.016$ ).

**Conclusions.** High signal intensity in globus pallidus and nuclei dentati on unenhanced T1-images related with the number of contrast injection.

1– ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика

В.И. Кулакова» Минздрава России.

2– ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.

г. Москва, Россия.

1 - V.I. Kulakov National Medical Research center of obstetrics, gynecology and perinatology.

2 - Medical-rehabilitation center Ministry of Healthcare. Moscow, Russia.

**Keywords:** gadolinium deposition, linear type gadolinium-based contrast agent, gadodiamidum, magnetic resonance imaging.

Corresponding author: Syrkashev E.M., e-mail: egorsrkshv@mail.ru

For citation: Syrkashev E.M., Bychenko V.G., Sinitsyn V.E. Gadolinium deposition in cerebral tissue after intravenous injection of linear type contrast agent. REJR 2018; 8 (3):113-121. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-3-113-121.

Received: 01.07.18 Accepted: 19.07.18

Впервые использование контрастного препарата, гадопентетовой кислоты (Магневист, Bayer Healthcare Pharmaceuticals), специально разработанного для магнитно-резонансной томографии (МРТ), было произведено в 1988 году [1]. С тех пор в многочисленных исследованиях изучался потенциал контрастных веществ в диагностике заболеваний различных систем организма. В настоящее время ценность этого метода значительно выходит за рамки первоначальных ожиданий и является одним из важнейших инструментов лучевой диагностики во всем мире.

Изначально гадопентетовую кислоту использовали при исследованиях головного и спинного мозга, позже ее стали применять при исследованиях других областей. Гадопентетовая кислота была первым контрастным препаратом, разрешенным для применения у детей.

Различные методики магнитно-резонансной томографии с использованием контрастных препаратов продолжают развиваться благодаря передовым технологиям и новым контрастным веществам, которые предоставляют превосходные возможности для более чувствительной и специфической визуализации.

Диагностика и динамическое наблюдение различных неврологических заболеваний часто требует проведения магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением (МРТ с КУ), результаты которой влияют на тактику лечения или объем возможного хирургического вмешательства. В дополнение к этому, широко применяется методика магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением (ДКУ МРТ). Перфузионно-взвешенные изображения используются, например, для оценки опухолевого поражения головного мозга, эффективности лечения и реперфузионной терапии при остром нарушении внутримозгового кровообращения. Кроме того, контрастные препараты могут применяться при МР-ангиографии и артрографии.

В отличие от контрастных препаратов, используемых в компьютерной томографии, данные препараты крайне редко вызывают аллергические реакции и вводятся в небольшом объеме. В подавляющем большинстве случаев

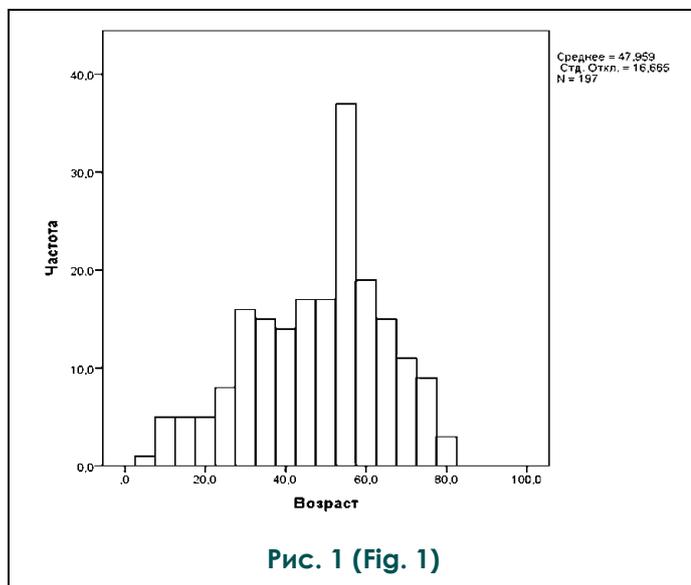
контрастные препараты вводятся внутривенно (в/в).

Считается, что контрастные препараты на основе гадолиния практически полностью безопасны при использовании в соответствующих клинических дозах, однако, как и любые другие препараты, используемые в клинической практике, имеют потенциальные риски и неблагоприятные последствия. По разным данным, легкие аллергические реакции встречаются с частотой 0,004-0,7%, опасный для жизни пациента анафилактический шок наблюдается в пределах 0,001-0,01% [2].

Безопасность использования гадолиния является одной из наиболее обсуждаемых проблем в настоящее время. Этот редкий металл, обладающий парамагнитными свойствами, широко применяется в медицинской диагностике ввиду высокого магнитного момента и относительно длительного времени магнитной релаксации. Высокая токсичность ионов гадолиния нивелируется путем их связывания с хелатными комплексами.

Различия в структуре контрастных веществ на основе гадолиния отражаются в различии их физико-химических свойств. Контрастные вещества на основе гадолиния могут быть разделены на две группы: вещества линейного или открытого типа и вещества макроциклического типа, в которых ион  $Gd^{3+}$  заключен в кольцо лиганда. Различные типы контрастных веществ имеют различную стабильность, т.е. способность удерживать токсический ион  $Gd^{3+}$  в пределах комплекса. Несмотря на то, что гадолиниевые контрастные вещества линейного типа вызывают более значительные изменения МР-сигнала на уровне базальных ядер головного мозга (ввиду более низкой термодинамической и кинетической стабильности), чем вещества макроциклического типа, депонирование гадолиния наблюдается в обоих случаях [3, 4].

В 2006 году исследования, проведенные Grobner and Marckmann, продемонстрировали четкую корреляцию между введениями контрастных препаратов на основе гадолиния и возникновением нефрогенного системного фиброза у пациентов с почечной дисфункцией [5, 6]. Более того, множественные исследования выявили признаки депонирования гадолиния в



**Рис. 1. Диаграмма.**

Распределение пациентов 1 группы по возрасту.

**Fig. 1. Diagram.**

Distribution of 1st group patients by age.

конкретных структурах головного мозга у пациентов с нормальной почечной функцией [7 - 18]. В 2014 году Kanda et al. выявили связь между предшествующими введениями гадолиния и высокой интенсивностью МР-сигнала на T1-ВИ на уровне зубчатых ядер и бледных шаров вне зависимости от функции почек [19]. Эти исследования привлекли внимание к вопросу безопасности проведения КУ МРТ. Однако возможные эффекты депонирования гадолиния на организм человека до сих пор остаются неизвестными [2]. Также было показано, что депонирование гадолиния на уровне зубчатых ядер, моста мозга, бледных шаров и таламусов происходит вне зависимости от наличия патологических изменений головного мозга, которые могут приводить к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера [20]. В 2016 году было опубликовано исследование, в котором оценивается частота возникновения паркинсонизма среди пациентов, которым была выполнена нативная МРТ и МРТ с внутривенным контрастированием: существенной разницы в этих группах авторам найти не удалось [21].

**Цель исследования:** оценить вероятность и выраженность накопления гадолиния в структурах головного мозга среди пациентов с многократными введениями гадолиний-содержащих контрастных препаратов линейного типа.

**Материалы и методы.**

В исследование были включены 204 пациента с 2012 по 2017 гг. Первую группу составили пациенты (197), которым было проведено от 2 до 16 исследований (в среднем – 3,6) с внутривенным контрастированием (Гадодиамид, 0,2 мл/кг массы тела). Средний возраст пациентов составил 47,9 лет (5-81 год), мужчин было 74, женщин – 123. В подавляющем большинстве случаев исследования проводились по поводу неопластического процесса с целью оценки размеров опухоли либо поиска метастазов. Во вторую группу включили 7 пациентов, которым

было проведено 2-3 исследования (в среднем – 2,1) головного мозга без внутривенного введения контрастного препарата. Средний возраст пациентов – 23,8 лет (10-45 лет), мужчин – 14, женщин – 13. Все исследования второй группы (без введения контрастного препарата) были выполнены по поводу фармакорезистентной эпилепсии.

Критерии включения в исследование были следующими:

- пациенты, которым контрастный препарат ранее не вводился;
- пациенты, которым было проведено более двух исследований с в/в контрастированием (Гадодиамид, 0,2 мг/кг массы тела) в нашем центре;
- пациенты, которым было проведено более двух исследований без в/в контрастирования (в т.ч. в анамнезе);
- нормальная функция почек (СКФ>60 мл/мин);
- нормальная функция печени (референсные значения биохимического анализа крови);
- исследования выполнялись на одном аппарате с использованием одинаковых импульсных последовательностей.

Критерии исключения:

- скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин;
- нарушение функции печени;
- проведенные исследования с в/в контрастированием в анамнезе;
- аллергические реакции на Гадодиамид в анамнезе;
- системный нефрогенный фиброз.

Учитывался пол и возраст пациентов, количество предшествующих исследований с внутривенным контрастированием, временной интервал между первым и последним исследованием с внутривенным контрастированием. Распределение пациентов 1 группы по возрасту представлено на рисунке 1.

Все исследования были проведены на то-

мографу Siemens Magnetom Verio 3 T. Всем пациентам была выполнена одна и та же импульсная последовательность с получением прекоонтрастных T1-ВИ в сагиттальной плоскости и последующей реформацией в аксиальную и фронтальную плоскости. Прекоонтрастные T1-ВИ были получены с использованием следующих параметров: TR – 1780, TE – 2,78, толщина среза – 0,8 мм, матрица – 320x320, FOV – 256x256 мм. Параметры сканирования были абсолютно идентичны у всех пациентов. Измерения проводились на реформациях в аксиальной плоскости с толщиной среза 0,8 мм.

Количественный анализ проводился независимо двумя врачами-рентгенологами (с 4 и 10-летним стажем работы).

В основе исследования лежит ретроспективная оценка интенсивности сигнала (ИС) на T1-ВИ от бледных шаров (БШ) и зубчатых ядер (ЗЯ) справа относительно контрольных участков путем выделения соответствующих зон интереса (рис. 2). Контрольными участками являются правый таламус (Т) и центральные отделы моста мозга (М). Если измерение интенсивности сигнала справа не представлялось возможным (из-за наличия опухоли, выраженного отека, кистозно-глиозной трансформации и т.д.), измерение интенсивности сигнала проводилось на соответствующих зонах интереса слева. Отношение ИС определялось путем деления значения ИС от зубчатого ядра на значение ИС от центральных отделов моста мозга, ИС от бледного шара на ИС от центральных отделов таламуса при первом (1) и последнем (2) исследованиях у соответствующего пациента. Оценка разницы отношений ИС соответствующих точек (БШ2/Т2 – БШ1/Т1, ЗЯ2/М2-ЗЯ1/М1) представляет целевой интерес при статистическом анализе данных.

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ STATISTICA 10 (США) для выявления корреляции между разницей отношений зубчатое ядро/центральные отделы моста мозга и разницей отношений бледный шар/центральные отделы таламуса и следующих факторов: пол, возраст, количество предшествующих исследований с внутривенным контрастированием, временной интервал между первым и последним исследованием с внутривенным контрастированием.

#### Результаты.

Статистический анализ среди пациентов первой группы выявил положительную корреляцию между разницей отношений бледный шар/центральные отделы таламуса с количеством предшествующих исследований с в/в контрастированием ( $r=0,145$ ,  $p=0,042$ ), с временным интервалом между первым и последним исследованием ( $r=0,221$ ,  $p=0,002$ ), а также с возрастом пациентов ( $r=0,145$ ,  $p=0,042$ ) (рис.

3). Для разницы отношений зубчатое ядро/центральные отделы моста мозга отмечена положительная корреляция только с количеством предшествующих исследований с в/в контрастированием ( $r=0,172$ ,  $p=0,016$ ) (рис. 4).

При разделении пациентов 1 группы на 3 подгруппы (рис. 5) в зависимости от возраста (менее 39 лет, 40-60 лет, 61 год и старше) выявлены следующие корреляции (табл. №1):

- среди пациентов группы 1 а (до 39 лет) положительной корреляции между разницей отношений бледный шар/центральные отделы таламуса и интересующими зависимостями не выявлено. Отмечается положительная корреляция между разницей отношений зубчатое ядро/центральные отделы моста мозга и количеством исследований ( $r=0,264$ ,  $p=0,047$ );

- среди пациентов группы 2 а (40-60 лет) выявлена положительная корреляция разницы отношений бледный шар/центральные отделы таламуса с количеством исследований ( $r=0,303$ ,  $p=0,003$ ) и периодом наблюдения ( $r=0,317$ ,  $p=0,002$ ). Положительной корреляции между разницей отношений зубчатое ядро/центральные отделы моста мозга и интересующими зависимостями не выявлено;

- среди пациентов группы 3 а (61 год и старше) значимых корреляций не выявлено.

Среди пациентов второй группы (без в/в введения контрастного препарата) значимой корреляции между разницей отношений интенсивности сигнала соответствующих зон интереса и описанных выше зависимых не выявлено.

При сравнении отношений показателей интенсивности сигнала средние значения при первом и последнем исследованиях с в/в контрастированием изменились на уровне бледного шара на 1,817%, на уровне зубчатого ядра – на 0,772%.

Средние данные по всем параметрам представлены в таблице №2.

#### Обсуждение.

Безопасность использования контрастных препаратов в МРТ является одной из наиболее обсуждаемых проблем в настоящее время. Во многих работах было показано, что повышенная интенсивность МР-сигнала на уровне бледных шаров и зубчатых ядер связана с количеством ранее проведенных МР-исследований с внутривенным (в/в) контрастированием препаратами линейного типа. Данная закономерность прослеживается и в нашем исследовании, однако, величина коэффициента корреляции находится в пределах 0,145-0,172, что говорит о крайне слабой силе связи. При сравнении отношений показателей интенсивности сигнала средние значения при первом и последнем исследованиях с в/в контрастированием изменились на уровне бледного шара на 1,817%, а на уровне зубчатого ядра – на 0,772%. Отсутствие

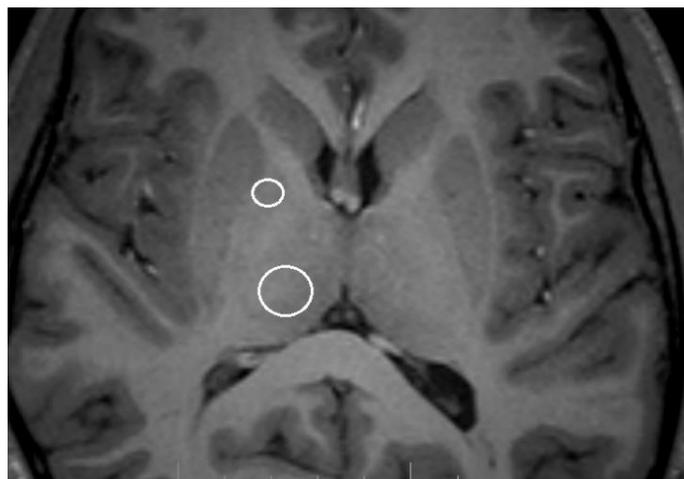


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

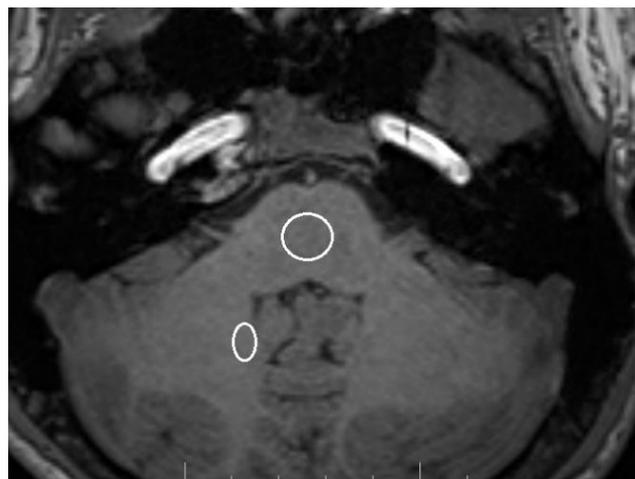


Рис. 2 б (Fig. 2 в)

**Рис. 2. МРТ головного мозга.**

Пример измерений интенсивности МР-сигнала на прекоонтрастных изображениях. Справа измерения проведены в области бледного шара и таламуса, слева – в области зубчатого ядра и центральных отделов моста.

**Fig. 2. Brain MRI.**

Example of measuring signal intensity on unenhanced T1-images. On the right measurements were made in the area of the globus pallidus and thalamus, on the left - in the region of the nuclei dentate and pons.

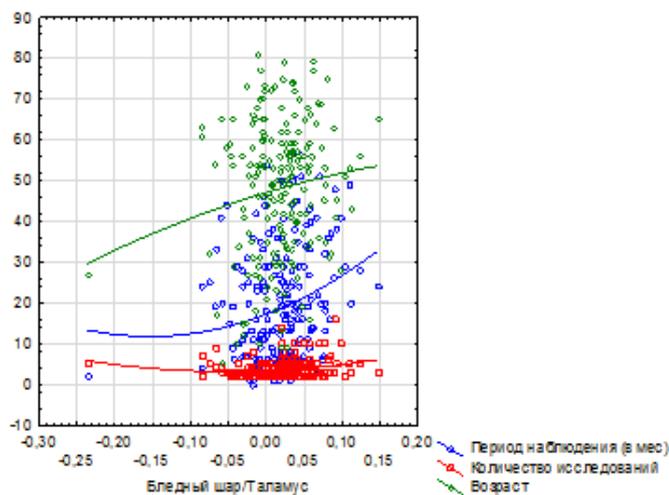


Рис. 3 (Fig. 3)

**Рис. 3. Диаграмма.**

Распределение разниц отношений бледный шар/центральные отделы таламуса среди пациентов 1 группы в зависимости от периода наблюдения, количества исследований и возраста.

**Fig. 3. Diagram.**

Distribution of differences between globus pallidus - thalamus ratio among patients of the 1st group depending on the time period, number of studies and age.

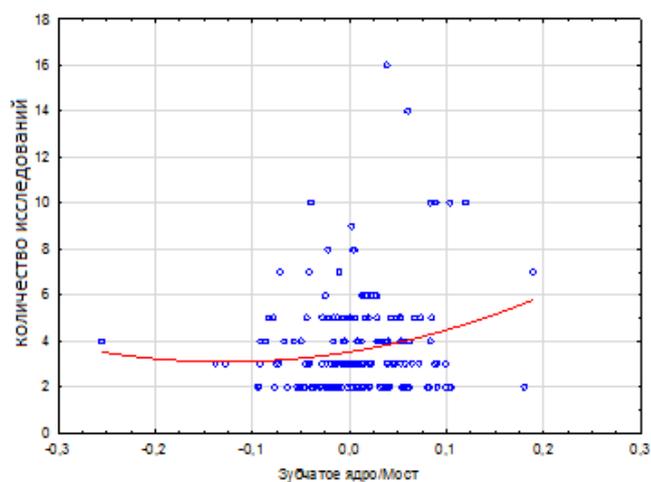


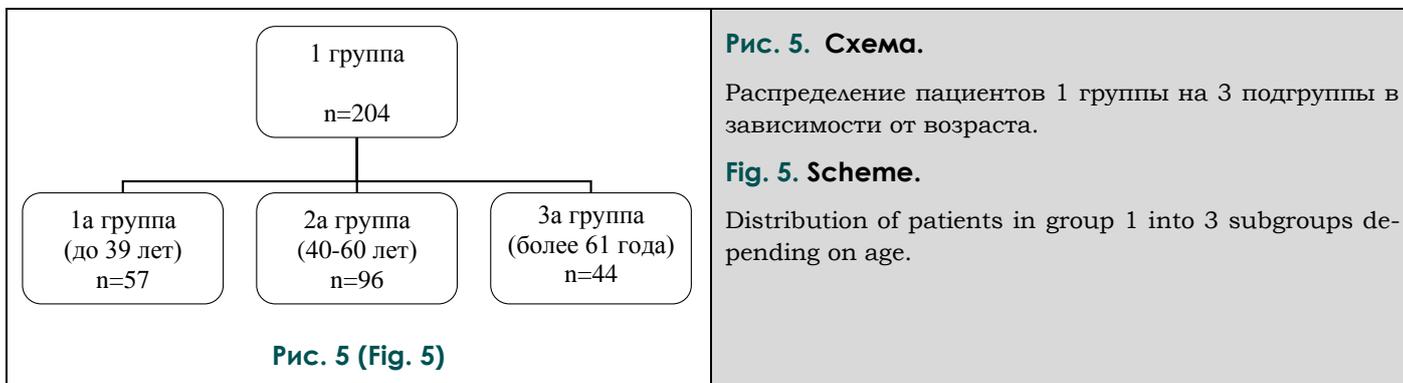
Рис. 4 (Fig. 4)

**Рис. 4. Диаграмма.**

Распределение разниц отношений зубчатое ядро/центральные отделы моста мозга среди пациентов 1 группы в зависимости от количества исследований.

**Fig. 4. Brain MRI.**

Distribution of differences in the the nuclei dentate - pons ratio among patients in group 1 depending on the number of studies.



**Рис. 5. Схема.**

Распределение пациентов 1 группы на 3 подгруппы в зависимости от возраста.

**Fig. 5. Scheme.**

Distribution of patients in group 1 into 3 subgroups depending on age.

**Таблица №1. Локализация изменений интенсивности МР-сигнала в зависимости от интересующих переменных (период наблюдения и количество исследований с в/в контрастированием) среди пациентов разных возрастных групп.**

	до 39 лет	40-60 лет	более 61 года
Период наблюдения	–	Бледный шар (БШ2/Т2 – БШ1/Т1)	–
Количество исследований с в/в контрастированием	Зубчатое ядро (ЗЯ2/М2-ЗЯ1/М1)	Бледный шар (БШ2/Т2 – БШ1/Т1)	–

**Таблица №2. Средние данные параметров в группах.**

Параметры	1 группа (с к/у)	2 группа (без к/у)
Возраст*	47,9 (5-81)	23,8 (10-45)
Пол	муж - 74	муж - 3
	жен - 123	жен - 4
Количество исследований*	3,6 (2-16)	2,1 (2-3)
Период наблюдения* (мес)	19,1 (0-57)	10,1 (3-21)
ИС1 бледный шар*	463,3	457,7
ИС1 таламус*	455,7	451,3
ИС1 зубчатое ядро*	456,1	465
ИС1 мост*	464,1	474,5
ИС2 бледный шар*	465,9	454,2
ИС2 таламус*	450	454,5
ИС2 зубчатое ядро*	460,4	455,2
ИС2 мост*	464,7	469,7
БШ1/Т1*	1,018	1,014
БШ2/Т2*	1,036	0,999
ЗЯ1/М1*	0,983	0,979
ЗЯ2/М2*	0,991	0,97
БШ2/Т2-БШ1/Т1*	0,018	-0,015
ЗЯ2/М2-ЗЯ1/М1*	0,007	-0,009

корреляций во второй группе (без КУ), вероятно, связано с малой выборкой.

Возможных эффектов депонирования гадолиния на организм человека все еще не установлено. Было показано, что интенсивность МР-сигнала на T1-ВИ и T2-ВИ на уровне базальных ядер среди здоровых добровольцев положительно коррелирует с возрастом. Это связано с депонированием железа на уровне соответствующих участков головного мозга (прежде всего: бледных шаров, красных ядер, ретикулярной формации, в меньшей степени – зубчатых ядер) [22]. Наше исследование показало, что признаки депонирования гадолиния наблюдаются только в 1 а и 1 б возрастных группах (до 39 лет и 40–60 лет). В 3й возрастной группе (старше 61 года) вышеописанная закономерность не наблюдалась. Нельзя исключить, что это может быть связано в том числе с накоплением ионов железа на уровне базальных ядер среди пациентов старшей возрастной группы. С другой стороны, повышенная интенсивность МР-сигнала на T1-ВИ от бледных шаров наблюдается и при различных токсических (отравление CO<sub>2</sub>, метанолом), метаболических (заболевания печени, сопровождающиеся накоплением железа, меди или аммония), дегенеративных (бо-

лезнь Галлевордена-Шпатца) или неопластических процессах (нейрофиброматоз I типа) [23].

В нескольких работах депонирование гадолиния на уровне базальных ядер было подтверждено по данным аутопсии. Наличие или отсутствие ионов железа либо других метаболитов на уровне зон интереса при этом не оценивалось. Интересно, что в одной из таких работ ионы гадолиния были обнаружены в тканях головного мозга пациентов, которым контрастный препарат не вводился [7, 24]. Нельзя исключить, что источником гадолиния в данном случае может выступать окружающая среда, например, сточные воды [25].

Стоит учитывать, что повышение интенсивности МР-сигнала на уровне базальных ядер головного мозга наблюдается и при применении контрастных препаратов макроциклического типа, однако данная закономерность прослеживается не во всех работах [24, 26].

#### **Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### **Список литературы:**

1. J. Lohrke et al., 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. *Adv. Ther.*, 2016; 33 (1): 1–28.
2. Ramalho M., Ramalho J., Burke L. M., Semelka R. C. Gadolinium Retention and Toxicity—An Update. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 2017; 24(3): 138–146.
3. Gulani V., Calamante F., Shellock F. G., Kanal E., Reeder S. B. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet. Neurol.*, 2017; 16(7): 564–570.
4. McDonald R. J. et al. Comparison of Gadolinium Concentrations within Multiple Rat Organs after Intravenous Administration of Linear versus Macrocytic Gadolinium Chelates. *Radiology*, 2017; 161594.
5. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol. Dial. Transplant*, 2006; 21 (4), 1104–1108.
6. Marckmann P. et al., “Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging.” *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17 (9): 2359–2362.
7. Kanda T. et al. 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*, 2015, 276 (1): 228–232.
8. Ramalho J. et al. High Signal Intensity in Globus Pallidus and Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Evaluation of Two Linear Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology*, 2015; 276 (3): 836–844.
9. Weberling L. D. et al. Increased Signal Intensity in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-Weighted Images After Gadobutrol Dimeglumine Administration. *Invest. Radiol.*, 2015; 50 (11): 743–748.
10. Roberts D. R., Holden K. R. Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast. *Brain Dev.*, 2016; 38 (3): 331–336.
11. Radbruch A. et al. High-Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted Images: Evaluation of the Macrocytic Gadolinium-Based Contrast Agent Gadobutrol. *Invest. Radiol.* 2015; 50 (12) 805–810.
12. Cao Y., Huang D. Q., Shih G., Prince M. R. Signal Change in the Dentate Nucleus on T1-Weighted MR Images After Multiple Administrations of Gadopentetate Dimeglumine Versus Gadobutrol. *AJR. Am. J. Roentgenol.*, 2016; 206 (2): 414–419.
13. Kanda T. et al. High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocytic Gadolinium Chelate Administration. *Radiology*, 2015; 275 (3): 803–809.
14. Quattrocchi C. C. et al. Gadodiamide and Dentate Nucleus T1 Hyperintensity in Patients with Meningioma Evaluated by Multiple Follow-Up Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Examinations with No Systemic Interval Therapy. *Invest. Radiol.*, 2015; 50 (7): 470–472.
15. Radbruch A. et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology*, 2015; 275 (3): 783–791.
16. McDonald R. J. et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*, 2015; 275 (3):

772–782.

17. Stojanov D. A., Aracki-Trenkic A., Vojinovic S., Benedeto-Stojanov D., Ljubisavljevic S. Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1W magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with cumulative dose of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent. *Eur. Radiol.*, 2016, 26 (3): 807–815.

18. Errante Y., Cirimele V., Mallio C. A., Di Lazzaro V., Zobel B. B., Quattrocchi C. C. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest. Radiol.*, 2014, 49 (10): 685–690.

19. Kanda T., Ishii K., Kawaguchi H., Kitajima K., Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*, 2014; 270 (3): 834–841.

20. Abnormalities I. et al. Gadolinium Deposition in Human Brain Tissues after Contrast-enhanced MR Imaging in Adult

Patients without. 2017; 0 (0): 1–9.

21. Welk B. et al. Association Between Gadolinium Contrast Exposure and the Risk of Parkinsonism. *Jama*, 2016; 316 (1): 96.

22. Aquino D. et al. Age-related iron deposition in the basal ganglia: quantitative analysis in healthy subjects. *Radiology*, 2009; 252 (1): 165-172.

23. Hegde A. N., Mohan S., Lath N., Lim C. C. T. Differential Diagnosis for Bilateral Abnormalities of the Basal Ganglia and Thalamus. *RadioGraphics*, 2011; 31 (1): 5-30.

24. Kanda T., Nakai Y., Hagiwara A., Oba H., Toyoda K., Furui S. Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain: a review. *Br. J. Radiol.*, 2017; 90 (1079): 20170115.

25. Hatje V., Bruland K. W., Flegal A. R. Increases in Anthropogenic Gadolinium Anomalies and Rare Earth Element Concentrations in San Francisco Bay over a 20 Year Record. *Environ. Sci. Technol.*, 2016; 50 (8): 4159–4168.

26. Lee J. Y. et al. Up to 52 administrations of macrocyclic ionic MR contrast agent are not associated with intracranial gadolinium deposition: Multifactorial analysis in 385 patients. *PLoS One*, 2017; 12 (8): 0183916.

### References:

1. J. Lohrke et al., 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. *Adv. Ther.*, 2016; 33 (1): 1–28.

2. Ramalho M., Ramalho J., Burke L. M., Semelka R. C. Gadolinium Retention and Toxicity—An Update. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 2017; 24(3): 138–146.

3. Gulani V., Calamante F., Shellock F. G., Kanal E., Reeder S. B. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet. Neurol.*, 2017; 16(7): 564–570.

4. McDonald R. J. et al. Comparison of Gadolinium Concentrations within Multiple Rat Organs after Intravenous Administration of Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelates. *Radiology*, 2017; 161594.

5. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol. Dial. Transplant*, 2006; 21 (4), 1104–1108.

6. Marckmann P. et al., “Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging.” *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17 (9): 2359–2362.

7. Kanda T. et al. 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*, 2015, 276 (1): 228–232.

8. Ramalho J. et al. High Signal Intensity in Globus Pallidus and Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Evaluation of Two Linear Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology*, 2015; 276 (3): 836–844.

9. Weberling L. D. et al. Increased Signal Intensity in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-Weighted Images After Gadobenate Dimeglumine Administration. *Invest. Radiol.*, 2015; 50 (11): 743–748.

10. Roberts D. R., Holden K. R. Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric brain exposed

to multiple doses of gadolinium contrast. *Brain Dev.*, 2016; 38 (3): 331–336.

11. Radbruch A. et al. High-Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted Images: Evaluation of the Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agent Gadobutrol. *Invest. Radiol.* 2015; 50 (12) 805–810.

12. Cao Y., Huang D. Q., Shih G., Prince M. R. Signal Change in the Dentate Nucleus on T1-Weighted MR Images After Multiple Administrations of Gadopentetate Dimeglumine Versus Gadobutrol. *AJR. Am. J. Roentgenol.*, 2016; 206 (2): 414–419.

13. Kanda T. et al. High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration. *Radiology*, 2015; 275 (3): 803-809.

14. Quattrocchi C. C. et al. Gadodiamide and Dentate Nucleus T1 Hyperintensity in Patients with Meningioma Evaluated by Multiple Follow-Up Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Examinations with No Systemic Interval Therapy. *Invest. Radiol.*, 2015; 50 (7): 470-472.

15. Radbruch A. et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology*, 2015; 275 (3): 783–791.

16. McDonald R. J. et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*, 2015; 275 (3): 772–782.

17. Stojanov D. A., Aracki-Trenkic A., Vojinovic S., Benedeto-Stojanov D., Ljubisavljevic S. Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1W magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with cumulative dose of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent. *Eur. Radiol.*, 2016, 26 (3): 807–815.

18. Errante Y., Cirimele V., Mallio C. A., Di Lazzaro V., Zobel B. B., Quattrocchi C. C. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously ad-

ministered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest. Radiol.*, 2014, 49 (10): 685–690.

19. Kanda T., Ishii K., Kawaguchi H., Kitajima K., Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*, 2014; 270 (3): 834–841.

20. Abnormalities I. et al. Gadolinium Deposition in Human Brain Tissues after Contrast-enhanced MR Imaging in Adult Patients without. 2017; 0 (0): 1–9.

21. Welk B. et al. Association Between Gadolinium Contrast Exposure and the Risk of Parkinsonism. *Jama*, 2016; 316 (1): 96.

22. Aquino D. et al. Age-related iron deposition in the basal ganglia: quantitative analysis in healthy subjects. *Radiology*, 2009; 252 (1): 165-172.

23. Hegde A. N., Mohan S., Lath N., Lim C. C. T. Differential Diagnosis for Bilateral Abnormalities of the Basal Ganglia and Thalamus. *RadioGraphics*, 2011; 31 (1): 5-30.

24. Kanda T., Nakai Y., Hagiwara A., Oba H., Toyoda K., Furui S. Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain: a review. *Br. J. Radiol.*, 2017; 90 (1079): 20170115.

25. Hatje V., Bruland K. W., Flegal A. R. Increases in Anthropogenic Gadolinium Anomalies and Rare Earth Element Concentrations in San Francisco Bay over a 20 Year Record. *Environ. Sci. Technol.*, 2016; 50 (8): 4159–4168.

26. Lee J. Y. et al. Up to 52 administrations of macrocyclic ionic MR contrast agent are not associated with intracranial gadolinium deposition: Multifactorial analysis in 385 patients. *PLoS One*, 2017; 12 (8): 0183916.