



Høgskulen på Vestlandet

Bacheloroppgave

BRA330-O-2022-VÅR-FLOWassign

Predefinert informasjon

Startdato:	09-05-2022 09:00	Termin:	2022 VÅR
Sluttdato:	16-05-2022 14:00	Vurderingsform:	Norsk 6-trinns skala (A-F)
Eksamensform:	Bacheloroppgave		
Flowkode:	203 BRA330 1 O 2022 VÅR		
Intern sensor:	(Anonymisert)		

Deltaker

Kandidatnr.:	309
---------------------	-----

Informasjon fra deltaker

Antall ord *:	7991
----------------------	------

Egenerklæring *: Ja

Jeg bekrefter at jeg har Ja registrert oppgavetittelen på norsk og engelsk i StudentWeb og vet at denne vil stå på vitnemålet mitt *:

Jeg godkjenner autalen om publisering av bacheloroppgaven min *

Ja

Er bacheloroppgaven skrevet som del av et større forskningsprosjekt ved HVL? *

Nei

Er bacheloroppgaven skrevet ved bedrift/virksomhet i næringsliv eller offentlig sektor? *

Nei



BACHELOROPPGÅVE

Gadoliniumretensjon i hjernen hos barn

Gadoliniumretention in the pediatric brain

Kandidatnummer: 309

Bachelorutdanning i radiografi

Fakultet for helse- og sosialvitenskap / Institutt for helse og funksjon

Rettleiar: Cecilie Brekke Rygh

Innleveringsdato: 16. mai 2022

Tal på ord: 7991

Eg stadfestar at arbeidet er sjølvstendig utarbeida, og at referansar/kjeldetilvisingar til alle

kjelder som er brukt i arbeidet er oppgitt, jf. Forskrift om studium og eksamen ved Høgskulen på Vestlandet, § 12-1.

Forord

Eg vil starte med å takke min rettleiar Cecilie Brekke Rygh for god rettleiing, oppfølging og gode innspel. Takk til min sambuar Torbjørn for god tolmodigheit i skriveprosessen og for at du har bidratt både med gjennomlesing og faglege diskusjonar. Takk til mamma for korrektur og gode samtalar. Til slutt takk til June og pappa for støtte og godt humør.

Gjennom denne oppgåva har eg fått utvida mi forståing for gadoliniumretensjon i hjernen hos barn og utfordringar rundt dette. Det har vore ein lærerik prosess, og eg tar med meg kunnskapen vidare inn i mitt arbeidsliv.

Abstract

Purpose and research question:

The subject in this study is gadolinium retention in the pediatric brain. The purpose is to look at the use of gadolinium-based contrast agents and their use in children. This is the background for the research question:

“To what degree does one find gadolinium retention from macrocyclic gadolinium-based contrast agents in the globus pallidus and dentate nucleus expressed as signal intensity changes on T1-weighted image sequences in pediatric patients?”

Method:

The method used in this study is a literature review. By utilizing the tool PICO to get a precise search, a total of 99 results was identified from two different databases. After filtering through headlines and abstracts, seven studies were the final result.

Results:

The results are presented by the thematical analysis. Of the seven studies, two have identified differences in signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus. One only from quantitative analysis with the help of regions of interests and one from both quantitative analysis with regions of interest and visual analysis. The patient information about contrast injections was not blinded from the study where it was identified a visual difference in signal intensity.

Conclusion:

The result from this study shows that one can identify gadolinium retention from macrocyclic gadolinium-based contrast agents in dentate nucleus and globus pallidus in the pediatric brain expressed in T1-weighted sequences to some degree. It also shows that there are many factors that could influence the results, and that other methods of identifying gadolinium retention could give more information.

Samandrag

Hensikt og problemstilling:

Temaet i denne oppgåva er gadoliniumretensjon i hjernen hos barn. Formålet med studien er å sjå på bruken av gadoliniumsbaserte kontrastmiddel i denne gruppa. Dette gir bakgrunnen for problemstillinga:

“I kva grad finn ein gadoliniumretensjon etter makrosykliske gadoliniumsbaserte kontrastmiddel i globus pallidus og dentate nucleus uttrykt som signalendringar i T1-vekta biletesequensar hos pediatrike pasientar?”

Metode:

Metoden som er brukt er ei litteraturstudie. Ein har nytta seg av verktøyet PICO for å få eit spesifikt søk med totalt 99 resultat frå to forskjellige databasar. Etter å ha filtrert ut ikkje relevante resultat gjennom overskrifter og samandrag satt ein igjen med sju studiar som det endelege resultatet.

Resultat:

Resultata i studien er presentert etter den tematiske analysen. Av dei sju studiane har to av desse funne signalintensitetsforandringar i dentate nucleus og globus pallidus. Begge studiane har funne dette med hjelp av kvantitativ analyse og bruken av “regions of interest”. Ein av studiane har og sett endringar i signalintensitet ved hjelp av visuell analyse. Pasientinformasjon om kontrastmiddelinjeksjonar var ikkje blinda i studien der ein fant ein visuell forskjell i signalintensitet.

Konklusjon:

Resultata frå denne oppgåva viser at ein finn gadoliniumretensjon frå makrosykliske gadoliniumsbaserte kontrastmiddel i dentate nucleus og globus pallidus i hjernen hos barn uttrykt som signalendringar på T1-vekta biletesequensar i nokon grad. Resultata viser og at der finnast mange faktorar som kan påverke resultata, og at andre metodar for å identifisere gadoliniumretensjon kan gi meir informasjon om temaet.

Innholdsliste

Forord.....	2
Abstract	3
Samandrag.....	4
Tabelliste:	7
Figurliste:	7
Forkortingar	7
1.0 Innleiing.....	8
1.1 Radiograffagleg forankring.....	9
2.0 Teori og tidlegare forskning.....	10
2.1.1 MR-fysikk og bildesequensar	10
2.1.2 MR kontrastmiddel.....	12
2.1.3 Farmakokinetikk og barnets fysiologi.....	13
2.1.4 Hjernens anatomi og funksjon	14
2.1.5 Indikasjonar til MR hos barn.....	16
2.1.6 Retensjon av Gadolinium i hjernen hos vaksne	16
2.2 Hensikt med oppgåva og problemstilling	17
3.0 Metode	17
3.1 Val av metode.....	17
3.1 Litteratursøk	18
3.1.0 Pico og søkeord	18
3.2.2 Databasar	19
3.2.3 Dokumentasjon av søk	19
3.2.4 Inklusjon- og eksklusjonskriterium.....	21
3.2.5 Utval frå søk.....	22
3.4 Analyse	22
3.5 Validitet og reliabilitet.....	22
3.6 Kritisk vurdering og forskningsetiske omsyn.....	23

4.0 Resultat.....	23
4.1 Inkluderte studiar	23
4.1.2 Tematisk analyse av resultat	25
4.2 Pasientgruppe.....	26
4.3 Kontrastmiddel	27
4.4 Bruken av magnetisk resonans.....	28
4.5 Måling av signalintensitet	30
5.0 Diskusjon	31
5.1 Pasientgruppe.....	31
5.2 Kontrastmiddel	33
5.3 Bruken av magnetisk resonans.....	34
5.4 Måling av signalintensitet	36
6.0 Konklusjon	38
6.1 Vidare forskning.....	38
6.2 Metodekritikk	39
7.0 Referansar	40
8.0 Vedlegg	49

Tabelliste:

Tabell 1: PICO	19
Tabell 2: Søkeord.....	19
Tabell 3: Oversikt over søk, søkeord og treff	20
Tabell 4: Inklusjons- og eksklusjonskriterium.....	21
Tabell 5: Artikkelmatrise	24
Tabell 6: Pasientgruppe.....	26
Tabell 7: Kontrastmiddel	27
Tabell 8: Bruken av magnetisk resonans.....	29
Tabell 9: Måling og signalintensitet.....	30

Figurliste:

Figur 1: T1- vekta bilete med og utan gadoliniumholdig kontrast	12
Figur 2: Lineære og makrosykliske kontrastmiddel.....	13
Figur 3: Hjernens anatomi	14
Figur 4: Blod-hjerne barrieren.....	15
Figur 5: Flytskjema til søk.....	22

Forkortingar

Magnetisk resonans – MR

Gadoliniumbasert kontrastmiddel – GBCA

Radiofrekvens-RF

Repetisjonstid -TR

Tid til echo- TE

Tesla- T

Cerebrospinalvæske- CSF

Dentate nucleus -DN

Globus pallidus – GP

Thalamus- Th

Region of interest- ROI

1.0 Innleiing

Magnetisk resonans (MR) vart først tatt i bruk i Noreg i 1986. (Smith & Gjesdal, 2000). MR har hatt ei stor utvikling fram mot billeddiagnostikken i dag (Börnert & Norris, 2020) og er eit av dei viktigaste diagnostiske verktøya i klinisk medisin. (van Beek et al., 2019). Statens strålevern har kartlagt bruk av radiologiske undersøkingar mellom 2002 og 2008 som viser at talet MR-undersøkingar har auka, sjølv om talet radiologiske undersøkingar har vore stabil i den tidsperioda. (Helsedirektoratet, 2019, s.10). Mellom 2012-2015 fant ein ei aktivitetsauking på 5% i offentleg og privat radiologi. Denne auka bestod blant anna av MR-undersøkingar. Sjølv om dokumentasjonen av radiologiske undersøkingar er noko mangelfull i Noreg kan ein seie at bruken av MR har hatt ein tydeleg vekst. (Helsedirektoratet, 2019, s.14).

MR er spesielt nyttig når det kjem til avbilding av hjerne og ryggmarg, men og andre delar av kroppen slik som abdomen, bryst og hjarte. (Ashby et al., 2022). Barn er meir sensitive for effektane av ioniserande stråling, som gjer at MR kan vere den føretrekte modaliteten for denne gruppa. (Pierce et al., 1996, i Brenner, 2002, s.228). I tillegg gir modaliteten mange moglegheiter i forhold til ulike biletsekvensar og biletetekvalitet. Kontrastmiddel kan bli gitt som ein del av MR-undersøkinga og blir gitt med den hensikt å få meir informasjon frå bileta. (Bhargava et al., 2013, s.97). Blant MR-undersøkingar i USA av pediatriske pasientar er 40% av desse gjort med gadoliniumsbaserte kontrastmiddel (GBCA). (IMV, *MRI benchmark report*, 2015, i McDonald et al., 2017a, s.705).

Barn som skal til MR-undersøking får gadoliniumsbaserte kontrastmiddel ved forskjellige undersøkingar. I Helse Bergen blir blant anna kontrastmiddelet Dotarem med virkestoffet gadoterate meglumine brukt. Dette er eit gadoliniumbasert kontrastmiddel. (2.2.1 *Kontrastmiddeltyper ved radiologisk avdeling*, 2015). Dersom brukt på barn under 18 år er kontrastmiddelet godkjent for bruk ved heilkroppsundersøkingar, MR-caput og MR-columna. Ved bruk til nyfødde og spedbarn til og med 1 år er det anbefalt å bruke preparatet berre etter nøye vurdering. (Felleskatalogen, 11.02.2021). Tal frå Helse Bergen viser at omtrent

880 barn går gjennom ei eller fleire MR-undersøkingar årleg i Helse vest. (Tal henta ut frå Helse Bergen sitt elektroniske rapporteringssystem, basert på SECTRA).

Ein studie frå USA og Canada fant at talet på MR-undersøkingar av barn har auka mellom årene 2000 og 2016. (Smith-Bindman et al., 2019, s.849). Dette gjer at ein kan tenkje seg at det også er fleire barn som får GBCA i forbindelse med MR-undersøkingar no enn tidlegare. Det gjer at det er spennande å sjå på bruken av denne typen kontrastmiddel. Scheinfeld et al. (2017, s.328) såg på bruken av MR i ein pediatrik akuttavdeling og fant at bruken av dette auka signifikant i tidsperioden studien tok for seg. I 2011 vart det gjennomført MR-undersøkingar i 0.23% av pasientane, og i 2015 hadde dette talet stege til 0.49%. Av MR-undersøkingane som blei utført var 57% av desse av hjernen.

Enterline et al., (2021, s.9) meiner det er behov for kontrastmiddel ved dei fleste MR-undersøkingar av barn. Dette gjeld utredning av svulstar, infeksjonar og inflammatoriske sjukdommar. Kontrastmiddel er viktig for undersøkinga og spesielt for innleiande diagnose. Artikkelen konkluderer med at MR med kontrast er viktig for klinisk praksis, og argumenterer for at denne er raskare og meir effektiv enn andre diagnostiske framgangsmåtar. (Enterline et al., 2021, s.10).

1.1 Radiograffagleg forankring

Ein har som radiograf ansvar for å gi legemiddel blant anna til rett pasient, til rett tid, på rett måte, med nødvendig informasjon. (Helsedirektoratet, 2008, s.25). Helse Bergen sine retningslinjer seier at ein skal ta spesiell omsyn dersom barnet er under 1 år. (*5.3 Barn under 14 år og bruk av kontrastmidler*, 2021). Barn er ei sårbar pasientgruppe. Derfor er det viktig å grundig vurdere bruken av legemiddel og kva effekt dette kan ha på barnets fysiologi. Ein ser og at førekomsten MR-undersøkingar av barn aukar i andre land, noko som gjer at ein kan tenke at dette er til dels overførbart til Noreg og kontrastmiddelbruken her. (Smith-Bindman et al., 2019, s.849).

Noko ein radiograf kan reflektere rundt og nytte seg av for å sikre seg at ein opprettheld etisk forsvarleg praksis er dei yrkesetiske retningslinjene. Under punkt 2.1 står det «radiografen held seg oppdatert innan ny teknologi, fagutvikling og forskning...». (Norsk radiografforbund, 2015). Dette betyr at ein som radiograf har eit yrkesetisk ansvar for å halde seg oppdatert innan ny forskning, som temaet i denne oppgåva høyrer til. Derfor vil formålet med oppgåva vere å sjå på bruken av gadoliniumsbaserte kontrastmiddel hos barn.

2.0 Teori og tidlegare forskning

Denne delen av oppgåva vil innehalde teorien som ligg til grunn for drøftinga i oppgåva og vil i tillegg vise til noko av den tidlegare forskinga som finnast om temaet.

2.1.1 MR-fysikk og bildesekvensar

For å skape bilete med ein MR-maskin nyttar ein seg av signalet frå protonet i kjernen til hydrogenatom. Desse protona har magnetiske eigenskapar, og har noko ein kallar spinn, som gjer at protonet roterer rundt sin eigen akse. På grunn av dette kan protonet bli påverka av utvendige magnetfelt. Når pasienten ligg i MR-maskina rettar protona seg etter det utvendige magnetfeltet. (Weishaupt et al., 2006, s.1-2). Når protonet er retta etter magnetfeltet kan ein sende ut ein ekstern radiofrekvens (RF) energipuls, som vil forstyrre protonet. Dette vil då sende ut RF energi i ein prosess som blir kalla relaksasjon. (Preston, 2016). Når protonets spinn blir påverka av magnetfelt genererer dette eit signal i ein mottakar coil. Dette gir data ein kan bruke for å produsere bilete i tre plan ved hjelp av fourier transformasjon. Dette er ein matematisk funksjon som gjer om frekvensinformasjon frå signala frå ulike proton i det avbilda planet om til det tilsvarende intensitetsnivået. Dette blir plassert i pixelmatriser som gråtonar og det er dette som blir det ferdige MR-biletet. (Weishaupt et al., 2006, s.2-24). (Preston, 2016).

Repetisjonstid (TR) er tida mellom to pulsar som blir påført i same snitt. Tid til echo (TE) er tida mellom når RF-pulsen blir avlevert til ein får signalet tilbake. Ved å variere desse to parameterane kan ein då påverke det ferdige MR-biletet. (Preston, 2016). (Weishaupt et al., 2006, s.38). Vev er karakterisert av to relaksasjonstider T1 og T2. T1 er den longitudale

relaksasjonstida og er tidskonstanten som bestemmer raten eksiterte proton returnerer til sin opphavslege posisjon. Altså tida det tar før protonet returnerer til posisjonen der det var retta etter magnetfeltet. T2 som er den transverse relaksasjonstida er tida det tar spinnande proton å miste sin koherens iblant kjernane som er retta etter magnetfeltet. (Preston, 2016).

T1-vekta og T2-vekta bilete er dei vanlegaste biletsekvensane. Korte TE og TR tider gir T1-vekta bilete, og T1 eigenskapane til vevet gir kontrasten og lysstyrken i biletet. T2-vekta bilete er produsert ved å bruke lenger TE og TR tider. Den enklaste måten å skilje dei forskjellig vekta bileta på er ved å sjå på cerebrospinalvæske (CSF) som er mørk på T1-vekta bilete og lys på T2-vekta bilete. (Preston, 2016). Dei mest vanlege magnetstyrkane i MR-maskinene i dag er 1.5 tesla (T) eller 3 T. (LBN Medical, 2021, s.14). Tesla er et mål for styrken til magnetfeltet. Auka feltstyrke gir fordelar som auka signal-støy ratio og betre oppløysing. (Chavhan, 2013, s.23). T1 relaksasjonstidene for vev blir 20%-40% forlenga i ein 3.0 T scanner i forhold til ein med 1.5 T. (Bazelaire et al., 2004, i Chang et al., 2008, s.1984). Dette fører til at ein får mindre T1 kontrast i eit 3 T bilete enn eit 1.5 T bilete dersom ein hadde brukt same parameter. (Bushberg, 2002, i Chang et al., 2008, s.1984).

Gadolinium-baserte kontrastmiddel kortar ned T1 relaksasjonstida, men er generelt lite påverka av auking i magnetfeltsstyrke. Dette fører til at den auka kontrasteffekta av GBCA er meir uttalt på desse bileta. Dette fører til høgare kontrast-støy ratio. Dette gjer at ein har meir kontrast i biletet og mindre støy enn i et 1.5 T bilete. (Chang et al., 2008, s.1987). Fordi ein har lengre T1 relaksasjonstider i ei 3 T maskin vil ein få lågare kontrast i blautvev, og derfor vil lesjonar eller liknande vere mindre synleg på bilete utan GBCA. Ein kan kompensere for dette med å ha lengre repetisjonstider, som aukar undersøkingstida. (Chang et al., 2008, s.1984-1985).

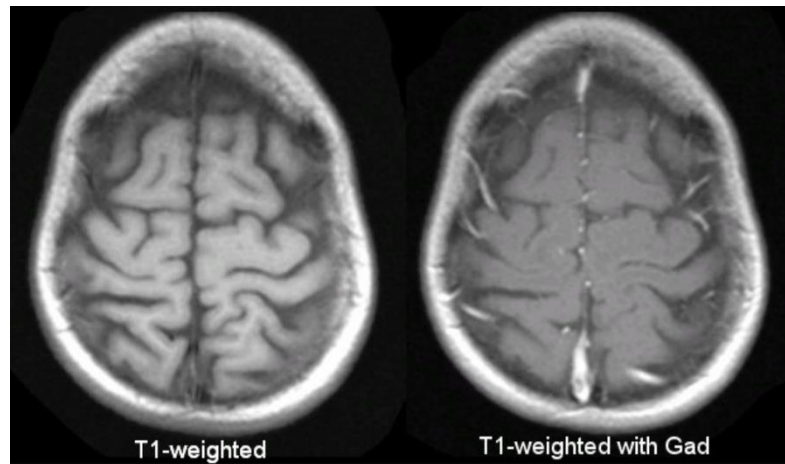
2.1.2 MR kontrastmiddel

Den vanligaste typen MR kontrastmiddel er GBCA og blir gitt intravenøst. (Xiao et al., 2016, s.1320-1321). Ved normal dosering kortar GBCA ned T1 relaksasjonstid. Dette gjer at signalintensiteten for T1-vekta bilete aukar. Effekten er tydeleg på T1-vekta bilete der det kontrastlada området er lyst på biletet. (Wood & Hardy, 1993, i Xiao et al., 2016, s.1320).

Som vist på *figur 1* ser ein eit T1-vekta bilete med GBCA.

Blodårene lyser opp fordi kontrasten er gitt intravenøst.

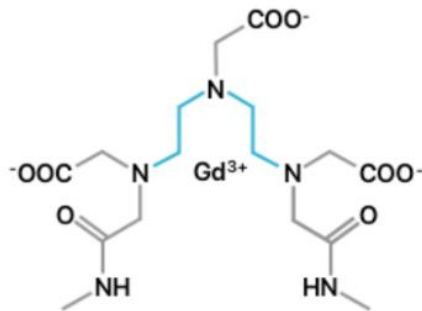
Kontrasten er det lysaste i biletet, og CSF er mørk. På T1-vekta bilete utan GBCA er CSF fortsatt mørk, men hjernevevet er det lysaste i biletet her.



Figur 1: T1- vekta bilete med og utan gadoliniumholdig kontrast

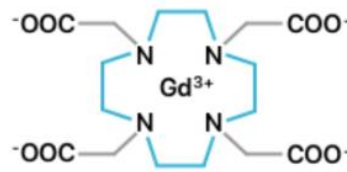
Frå: «Comparison of T1 vs. T1 with gadolinium» av D., C. Preston. 2016.

GBCA inneheld metallet gadolinium som aleine er giftig for menneske. For å bruke dette må ein binde gadolinium ion opp i ein organisk struktur kalla chelat bestående av ligand. GBCA kan vere lineære eller makrosykliske og forskjellen mellom desse er korleis ligandstrukturen formar seg rundt gadoliniumionet. I *Figur 2* ser ein dei ulike organiske bindingane. Den lineære typen legg seg rundt gadoliniumionet og den makrosykliske typen lagar eit slags bur som kapslar inn gadoliniumionet. Dette gjer at det makrosykliske kontrastmiddelet er meir stabilt enn det lineære kontrastmiddelet. (Bashir, 2021). (Bellin & Van Der Molen, 2008, s.160-161). Desse kontrastmiddela kan også vere ioniske eller ikkje-ioniske, basert på kva ladning dei har. Ioniske GBCA er sett på som meir stabile fordi det ioniske kontrastmiddelet har tettare binding til gadoliniumionet. (Frenzel et al., 2008, s.826-827). (Noda et al., 2021).



Linear Agents

Linear agents do not fully surround the gadolinium (Gd) ions.



Macrocyclic Agents

Macrocyclic molecules fully enclose gadolinium (Gd) ions with nitrogen (N).

Figur 2: Lineære og makrosykliske kontrastmiddel

Frå «Gadolinium Side Effects», av M. Llamas., 2022,
[\(https://www.drugwatch.com/gadolinium/side-effects/\)](https://www.drugwatch.com/gadolinium/side-effects/)

Det finnast ulike kontrastmiddel tilgjengeleg på marknaden. Kontrastmiddelet med virkestoffet gadoteridol, med merkenavnet Prohance, er et makrosyklisk ikkje-ionisk kontrastmiddel, med anbefalt dose 0,1 mmol/kg, og er ikkje anbefalt til barn under to år. (Felleskatalogen, 2020, 15. Des). Vidare er også gadobutrol, med merkenavnet Gadovist tilgjengeleg. Dette er og eit ikkje-ionisk makrosyklisk kontrastmiddel med anbefalt dose på 0,1 mmol/kg til barn. (Felleskatalogen, 2020, 08. Sept). Virkestoffet Gadoterate meglumine brukt i Dotarem, er kontrastmiddelet som blir brukt av Helse Bergen. Dette har anbefalt dose 0.1 mmol/kg for barn og er eit makrosyklisk ionisk kontrastmiddel. (Felleskatalogen, 2021, 11. Jan).

2.1.3 Farmakokinetikk og barnets fysiologi

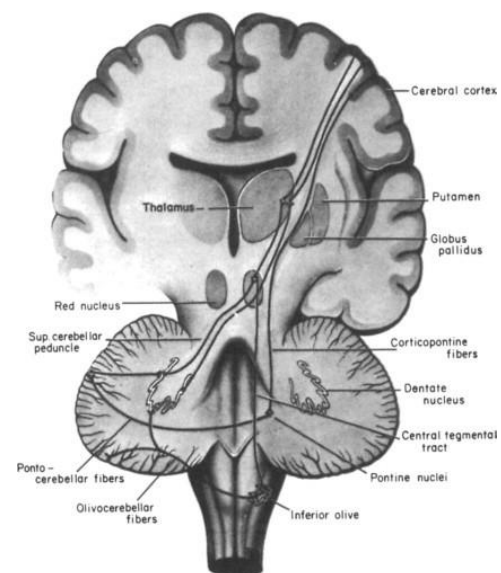
Kontrastmiddelet blir satt intravenøst, og distribuerer seg via blodomløpet. Det blir utskilt ved hjelp av nyrene, og er i uendra form. Kontrastmiddelet har ei biologisk halveringstid på 2 timar. Dersom pasienten har sviktande nyrekapasitet vil dette påvirke utskiljinga av kontrastmiddelet. (Bellin & Van Der Molen, 2008, s.161). Omtrent 90% av GBCA som blir injisert i blodstraumen blir utskilt via nyrene innan 24 timar. (Davies et al., 2022, s.406).

Ein kan ikkje sjå på barn som små vaksne, då det er anatomiske og fysiologiske forskjellar som kan gjere at barn reagerer ulikt på legemiddel og kontrastvæsker enn det vaksne gjer. Desse forskjellane gjeld spesielt barn under to år, då det er her barn er mest ulike frå vaksne. (Fernandez et al., 2011, s.58). Vekst og utvikling av hjernen skjer fort tidleg i barnets liv. Ved fødsel veg hjernen 20% av vekten til ein vaksen hjerne, og ved to-års alder veg hjernen 75% av ein vaksen hjerne. (Kandt et al. , 1989, i Andropoulos, 2015, s.117).

Myelinisering av kvit masse i hjernen er viktig for sending av nerveimpulsar gjennom nervesystemet. Denne myeliniseringa i hjernen skjer gradvis hos nyfødde. Den største forskjellen i signalintensitet observerbar på eit MR-bilete ser ein mellom fødsel og 9 månaders alder. Myeliniseringa nærmar seg ferdig ved to års alder. Kvit masse i hjernen til ein nyfødt vil ha lågare signalintensitet enn grå masse i eit T1-vekta bilete. (Aubert-Broche et al., 2008, s.186). Sjølv om myeliniseringa i hovudsak går føre seg før to-års alder fortsett den i eit lågare tempo i eldre barn. (Kühne et al., 2021, s.2065).

2.1.4 Hjernens anatomi og funksjon

Gadoliniumretensjon i hjernen hos vaksne kan man primært finne i globus pallidus (GP) og dentate nucleus (DN). (Gulani et al., 2017, s. 564). GP er assosiert med motorfunksjonane i hjernen, og skader på GP kan ha noko å seie for utviklinga av parkinsonssjukdom. (Holck & Jansen, 2021). DN er ansvarleg for å regulere finmotorikk, kognitive og sensoriske funksjonar i tillegg til språk. (de Leon & M Das, 2021). På *Figur 3* ser ein kvar desse områda ligg i hjernen i forhold til kvarandre.



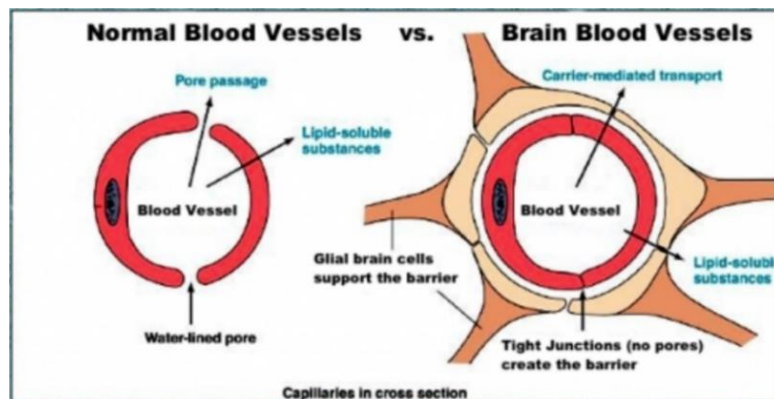
Figur 3: Hjernens anatomi

Frå «*The Physiological basis of rehabilitation medicine, second edition*» (Chapted 3. Cerebellum and Basal ganglia). Av M. B., Carpenter, 1994, Copyrights 1994 Butterworth-heinemann. Gjengitt med tillatelse.

Hjernen er beskytta av blod-hjerne-barrieren. Den er ei viktig cellulær barriere som kontrollerer miljøet i sentralnervesystemet. (Daneman & Prat, 2015, s.18). Kapillærårene i hjernen er omgitt av gliaceller. Desse gjer at det er tilnærma umogeleg for vassløyselege forbindingar å krysse åreveggen, med unntak for stoff som har eigen transportmetode. Hensikta er å hindre passiv straum av vassløyselege forbindingar gjennom veggen i kapillærårene i hjernen, og dermed skape eit stabilt miljø rundt kvart enkelt nevron. Desse kapillærårene er spesielt ulike frå glomeruluskapillærårene i nyrene, som slepp gjennom alle småmolekylære forbindingar og blant anna skil ut GBCA. (Brodal & Wyller, 2019, s.333-334). (Davies et al., 2022, s.406).

Figur 4 viser forskjellen på kapillærårene i hjernen og andre kapillærårer. Ein kan sjå at kapillærårene i hjernen har tettare porar for passasje enn ei vanlig kapillæråre. Desse porene er hovudgrunnlaget for barrieren (Sandoval & Witt, 2008, s.202) og kan bli påverka av ulike sjukdommar slik at dei får høgare permeabilitet, altså blir meir gjennomtrengelige. Dette er noko av det GBCA nyttar seg av for å sjå på patologiske tilstandar i hjernen, då desse tilstandane kan auke porestørrelse slik at kontrastmiddelet slepp inn og tilstanden visast tydelegare på MR-bileta.

(Obermeier et al., 2013, i Falk Delgado et al., 2019). (Falk Delgado et al., 2019).



Figur 4: Blod-hjerne barrieren

Frå «Blood-brain barrier & the spinal cord», av S. Maddox, 2016
<https://www.christopherreeve.org/blog/research-news/blood-brain-barrier-the-spinal-cord>.

Dersom ein får neurologiske sjukdommar som multippel sklerose, Alzheimers og andre neurodegenerative sjukdommar vil ein miste eigenskapane desse kapillærårene har, enten heilt eller delvis. Dette kan føre til at nevrona i hjernen degenererer eller blir dysfunksjonelle. (Daneman & Prat, 2015, s.13). Sjukdommar slik som multippel sklerose er

demyeliniserande, og påverkar derfor blod-hjerne barrieren. (Ortiz et al., 2014, s.687-688). Behandlingar som påverkar blod-hjerne barrieren kan vere stråling som aukar permeabiliteten og nokon typar cellegift som kan krysse barrieren. (Appelboom et al., 2016, s.1605). (Aluise et al., 2010, i Wigmore, 2012, s.213).

2.1.5 Indikasjonar til MR hos barn

Fleirparten av MR-undersøkingar av barn er indikerte med bakgrunn i lidningar i sentralnervesystemet. Eksempel på dette er epilepsi, hjernetumorar, medfødde lidningar eller inflammatorisk sjukdom. Det er og vanleg med MR av abdomen for å identifisere infeksjonar eller tumorar. Vidare tar ein muskel-skjelett MR-undersøkingar for å utelukke tumorar eller infeksjon i bein- eller muskelvev. Desse er dei mest vanlege undersøkingane, og det finnast fleire ein kan nemne på grunn av moglegheitene dei ulike bildesekvensane gir. MR er den føretrekte modaliteten for dei fleste undersøkingar med unntak av lungepatologi og undersøkingar som må gjerast under særleg tidspress. (American College of Radiology, 2013, i Bhargava et al., 2013, s.96).

Undersøkingar som gjerast med GBCA er grunna i at det gir klinisk relevant tilleggsinformasjon når ein samanliknar dette med MR utan kontrast. GBCA gir ekstra informasjon om ulike infeksjonar, tumorar eller lesjonar. (Bhargava et al., 2013, s.102). Dette er fordi porestørrelsen i kapillærårane blir endra av patofysiologien, for eksempel av hjernetumorar eller hjernehinnebetennelse. (Rosenberg, 2012). Dette gjer at kontrastmiddelet kan kome inn i vevet, som då vil vise på MR-biletet på grunn av T1-eigenskapane til kontrastmiddelet. (Falk Delgado et al., 2019).

2.1.6 Retensjon av Gadolinium i hjernen hos vaksne

Samanhengen mellom fleire administreringar av GBCA og signalforandringar i hjernen vart funne i 2014. Signalforandringa vart oppdaga på T1-vekta bildesekvensar og vart sett i DN og GP i hjernen. Ein fann samanheng mellom signalforandring og mengd tidlegare registrerte injeksjonar med MR-kontrastmiddel. Denne forskinga var utført på vaksne og tyder på at administreringar av GBCA kan føre til gadoliniumretensjon i hjernen. (Kanda et al., 2014,

s.839). Eit av kriteria i studien var at pasientane som hadde fått gadoliniumholdig kontrast skulle ha gjennomgått minst seks MR-undersøkingar med kontrast, og at dette skulle samanliknast med pasientar som hadde gjennomgått minst seks MR-undersøkingar utan kontrast. Signalratioen vart målt mellom GP- thalamus (Th) og DN- pons. (Kanda et al., 2014, s.835-837). Først trudde ein gadolinium ikkje kunne krysse blod-hjerne barrieren med mindre ein hadde nevrologiske sjukdommar som svekka denne. Dette endra seg då ein studie frå 2017 fant at gadoliniumretensjon i hjernevev førekom utan intrakranielle abnormalitetar. Studien fant ikkje ut om gadoliniumet var i organisk form eller i fri ionisk form. (McDonald et al., 2017b, s.552-553).

2.2 Hensikt med oppgåva og problemstilling

Oppdaginga av signalforandringar i hjernen på grunn av gadoliniumretensjon hos vaksne er eit interessant tema då det er ei relativt ny oppdaging. Dette gjer at det er interessant å finne ut kva litteraturen seier om det same hos barn.

Med bakgrunn i teorien presentert i teori og tidlegare forskning gir dette problemstillinga:

I kva grad finn ein gadoliniumretensjon etter makrosykliske gadoliniumsbaserte kontrastmiddel i globus pallidus og dentate nucleus uttrykt som signalendringar i T1-vekta biletetekvensar hos pediatrike pasientar?

3.0 Metode

I denne delen blir det greia ut om metoden litteraturstudie. Metoden som blei valt vil vere reiskapen som blir brukt til å belyse tema i oppgåva. (Dalland, 2021, s. 54).

3.1 Val av metode

For å løyse denne oppgåva var det gunstig å gjennomføre ei litteraturstudie. Her kan ein hente inn den informasjonen som er tilgjengeleg i forskjellige oppslagsverk og skriftlege

kjelder (Dalland, 2021, s. 199). Dette gir moglegheita til å kritisk vurdere dei forskjellige studiane som vil utgjere resultatdelen i oppgåva. Når ein brukar litteraturstudie har ein til dels friare rammer enn ved ei systematisk oversikt. («Systematisk oversikt», 2016). Dette gir moglegheita til å få ei breiare forståing av problemstillinga, som kan vere nyttig i samanheng med at temaet i oppgåva er eit forholdsvis nytt tema. Dermed tenkast det at ei litteraturstudie er ein av metodane som er best egna til å svare på problemstillinga. (Dalland, 2021, s. 197). Ein kan tenke at denne metoden kan gi ein peikepinn på kva som kan bli forska vidare på, og kva forskning som truleg er under arbeid.

Baksida med ei litteraturstudie er at ein er bunden til litteratur som allereie er skriven, og at ein ikkje får gjort eigen forskning. I tillegg gir valet moglegheita til å velje ut dei studiane som passar best til det ein ønskjer å kome fram til, då ein ikkje er nøydd til å ha med all forskning om tema samanlikna med ei systematisk oversikt. («Systematisk oversikt», 2016). Dette gir grobotn for konseptet «cherry picking» som er forfattarens moglegheit til å velje ut kjeldene som peiker i den retninga forfattere ønsker oppgåva skal ta. (Daldrup-Link, 2018, s. 198).

3.1 Litteratursøk

For å finne presise resultat vart det valt å gjere eit semistrukturert søk. Dette er eit søk der ein planlegg og forbereder søket. (Dalland, 2021, s. 151). Dette vart gjort ved å nytte seg av verktøyet PICO. («PICO», 2016).

3.1.0 Pico og søkeord

PICO står på norsk for populasjon, intervensjon, samanlikning og utfall. Gjennom å bruke dette verktøyet delte ein opp problemstillinga i dei ulike kategoriane, og med det sikra ein eit godt litteratursøk som dekker heile problemstillinga. I tillegg gav dette ein peikepinn mot kva søkeord som var hensiktsmessig å bruke. («PICO», 2016). I tabell 1 under ser ein PICO-tabellen som er utarbeida.

Tabell 1: PICO

PICO	
Populasjon/problem	Pediatriiske pasientar
Intervensjon	Gjentatte MR-undersøkingar med GBCA
Comparison	Ingen GBCA-injeksjonar
Outcome	GBCA avleiringar i globus pallidus og dentate nucleus etter kontrastmiddelinjeksjon uttrykt som signalforandringar på T1-vekta bilete

3.2.2 Databasar

Databasar som vart valt ut og gjennomført søk i er Medline EBSCO og Oria. Medline er ein god referansedatabase innan medisin, og inneheld mange primærstudiar. («MEDLINE: Overview», 2022). Oria er ein søketjeneste som har samla material ein finn i norske fag- og forskingsbibliotek. («Oria», 2015). Det vart valt å søke i Medline med EBSCO-tilgang fordi denne oppfattast som ryddigare og lettare å søke i samanlikna med Ovid-tilgang. EBSCO-tilgangen har eit ryddig oppsett, og det er enkelt å sette inn søkeord og få eit godt søk.

3.2.3 Dokumentasjon av søk

For å få presise søk kombinerte ein søkeorda med AND. Dette er eit boolsk operator ord og blir brukt til å lage kombinerte søk. Dersom ein kombinerer AND med to søkeord vil ein få resultat som inneheld begge søkeorda. («Søketeknikker», 2016). Dette gav resultat som handlar både om barn, signalforandring og gadoliniumretensjon i hjernen.

Oversikta over søkeord finn ein i tabell 2 under.

Tabell 2: Søkeord

Talgitt søkeord	Søkeord Norsk/engelsk
1	-Barn - Child /children

2	-Pediatric -pediatrisk
3	-Magnetisk resonans (MR) -Magnetic resonance (MRI)
4	-Gadoliniumsbasert kontrastmiddel - Gadolinium based contrast agent (GBCA)
5	-Gadolinium retention -gadolinium retensjon
6	MRI contrast -MR kontrast
7	-Signal intensity - signalintensitet
8	-Globus pallidus

I tabell 3 ser ein kva søkeord som vart kombinert for å finne dei ulike resultatane frå databasane i oppgåva.

Tabell 3: Oversikt over søk, søkeord og treff

Databasar	Kombinasjon av søkeord	Dato	Antall treff ved søk
Medline EBSCO	1+2+5+3	08.04.2022	16
	1+4+5	08.04.2022	12
	1+3+4+7+8	29.04.2022	12
Oria	1+2+3+4+5+6	08.04.2022	59
Totalt			99

For å få eit spesifikt resultat i Oria vart filterfunksjonen brukt for å avgrense søket. Her vart det kryssa av for engelsk språk og kryssa av for tema «gadolinium», «children» og «pediatrics». Det tredje søket i MEDLINE vart gjennomført ved ein seinare dato då problemstillinga i oppgåva vart spissa for å få ei meir konkret oppgåve. På grunn av dette vart det gjort eit supplerande søk for å sikre at relevante resultat var med i oppgåva. Dette søket gav ein ekstra studie.

3.2.4 Inklusjon- og eksklusjonskriterium

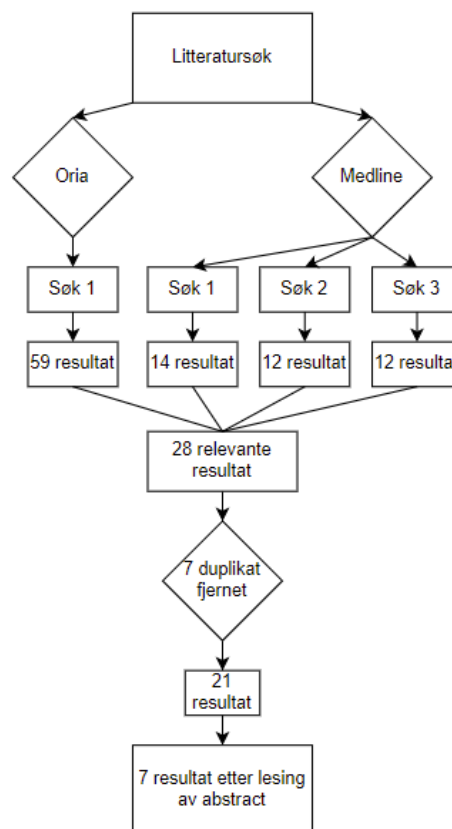
I tabell 4 under ser ein inklusjons- og eksklusjonskriterium i kortform. Alle søk med over 300 resultat vart ekskludert, då det tenkast at desse søka kan vere uspesifikke. Tema i oppgåva er eit relativt nytt tema, og det truleg at det ikkje enno er gjort mykje forskning her. I forhold til språk vart artklar på andre språk enn norsk og engelsk utelukka av praktiske omsyn og forskningsetiske omsyn, då ein bør kunne språket artklane er skrive på for å kunne forstå og bruke dei. I inkluderte studiar der studien ser på både makrosykliske og lineære kontrastmiddel separat i same studie vil ein sjå vekk i frå resultata som omhandla dei lineære kontrastmiddela.

Tabell 4: Inklusjons- og eksklusjonskriterium

Inklusjonskriterium	Eksklusjonskriterium
- Primærstudiar	- Resultat frå søk med over 300 resultat
- Signalendring i T1-vekta bilete i globus pallidus eller dentate nucleus	- Ikkje relevant for tema
- Pediatrisk pasientar under 18 år	- Studiar frå før endringa i signalintensitet vart oppdaga (2014)
- Makrosyklisk kontrastmiddel	- Andre språk enn norsk og engelsk

3.2.5 Utval frå søk

For å finne artiklane som skulle vere med i oppgåva er overskrifter lest først for å sile ut resultat av liten relevans. Etter dette vart duplikat fjerna for å få faktiske resultat. Deretter er samandraga i studiane lest for å finne resultat med relevans og som ville svare på problemstillinga i oppgåva. Denne prosessen ser ein i *figur 5*. Etter å ha lest abstrakt satt ein igjen med 7 resultat som blir presentert i resultatdelen av oppgåva.



Figur 5: Flytskjema til søk

3.4 Analyse

Hensikta med ei analyse er å finne ut kva datamaterialet ein har funne handlar om, og kategorisere dette for å presentere resultatata på ein ryddig måte. (Dalland, 2021, s.221). Det vart gjort ein gjennomgang for å sjå på korleis ein best kan presentere resultatata. Frå dette blei det gjort ei tematisk analyse. Denne viser at det vil vere ryddig å presentere funna i tematisk form, med tabellar som støtte for å presentere informasjonen i passende form.

3.5 Validitet og reliabilitet

Metodevalet skal gi kunnskap som blir sett på som truverdig. Det betyr at ein må oppfylle krav til validitet og reliabilitet. Validitet betyr relevans og gyldigheit. Som betyr at resultatata ein får skal vere aktuelle og treffande for problemstillinga. (Dalland, 2021, s. 43). Reliabilitet betyr pålitelegheit, som betyr at ein skal kunne stole på resultatata frå oppgåva og at dei er funne på ein skikkeleg måte og oppgitt korrekt. (Dalland, 2021 s. 43). Dette styrkar ein ved å tydeleg beskrive metoden ein har valt, og kva steg ein har tatt for å kome fram til resultatata.

Dette gir lesaren moglegheit til å følgje kva oppgåva har gjort, og gjere det same sjølv. (Dalland, 2021, s. 58).

3.6 Kritisk vurdering og forskingsetiske omsyn

For å kritisk vurdere artiklane vart det brukt sjekklister frå Helsebiblioteket utifrå kva design studiane hadde. («Sjekklister», 2016). Desse sjekklisterne gir ein grundig gjennomgang av studiane, og er lagt til som vedlegg 1 og vedlegg 2 til oppgåva. Alle inkluderte studiar er godkjent av ein etisk komité, som har tatt stilling til etiske omsyn i studiane. Dette er spesielt viktig grunna at studiane går føre seg med hjelp av bileta til pediatriske pasientar.

Forskingsetiske komité har publisert generelle forskingsetiske retningslinjer. For å ta gode forskingsetiske omsyn er desse brukt i oppgåva. («Generelle forskingsetiske retningslinjer, 2019). Det betyr at det er brukt god henvisningsskikk og all informasjon henta utanfrå er henvist til i teksten i forhold til APA7th. Henvisning i teksten er eit av dei viktigaste prinsippa i forskingsetikken, for å oppretthalde vitskapeleg redelegheit og vitskapeleg god praksis. (Dalland, 2021, s.158). I tillegg stilles det krav til at studiane inkludert i oppgåva følger dei same retningslinjene.

4.0 Resultat

I denne delen av oppgåva vert resultatata presentert ved hjelp av den tematiske analysen.

4.1 Inkluderte studiar

I tabell 5 under blir studiane som vil utgjere resultatet presentert. Desse er funne gjennom litteratursøket i metodedelen.

Tabell 5: Artikkelmatrise

Database	Publisert	Tittel	Artikkelnummer (art.nr)	Studietype	Formål
Medline	Sept, 2021	Effect of at Least 10 Serial Gadobutrol Administrations on Brain Signal Intensity Ratios on T1-Weighted MRI in Children: A Matched Case-Control Study.	1	Matched Case-control	Test av macrosykliske gadobutrol og gadoliniumretensjon. Studien undersøker om 10 eller fleire administrasjonar av denne er assosiert med auka signalintensitet i forhold til T1 vekta MR-bilete
Medline	Okt, 2017	Gadolinium Brain Deposition after Macrocytic Gadolinium Administration: A Pediatric Case-Control Study	2	Case-control studie	Finne ut om signalintensitet i T1 sekvensar kan indikere gadoliniumretensjon, og om dette aukar etter gjentatte dosar.
Oria	Des, 2018	Measurements of signal intensity of globus pallidus and dentate nucleus suggest different deposition characteristics of macrocyclic GBCAs in children	3	Retrospektiv studie	Studien ser på effekten av fleire eksponeringar av makrosyklisk GBCA i barn.
Oria	Mai, 2020	Does Gadoterate Meglumine Cause Gadolinium Retention in the Brain of Children? A Case-Control Study	4	Retrospektiv Case-control studie	Finne ut om der finnast gadoliniumretensjon etter fleire MR-undersøkingar med kontrast med kontrastmiddelet gadoterate meglumine i pediatriske pasientar

Oria	Mai, 2017	Signal intensity at unenhanced T1-weighted magnetic resonance in the globus pallidus and dentate nucleus after serial administrations of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent in children	5	Retrospektiv studie	Sjå på om fleire injeksjonar av makrosyklisk GBCA gir endring i signalintensitet i globus pallidus og dentate nucleus i pediatrik hjernevev
Oria	Feb, 2018	Changes in signal intensity in the dentate nucleus at unenhanced T1-weighted magnetic resonance imaging depending on class of previously used gadolinium-based contrast agent	6	Retrospektiv studie	Samanlikne signalintensitet i etter 4 eller fleire injeksjonar med lineær eller makrosyklisk GBCA i hjernen til barn
Oria	Mai, 2018	Gadolinium deposition within the paediatric brain: no increased intrinsic T1-weighted signal intensity within the dentate nucleus following the administration of a minimum of four doses of the macrocyclic agent gadobutrol	7	Retrospektiv studie	Finne ut om makrosykliske Gadobutrol gitt til barn er assosiert med signalforandringar i dentate nucleus

4.1.2 Tematisk analyse av resultat

Resultata vidare blir presenterte etter analysen i metoddelen av oppgåva og gjennomført i resultatdelen. I den tematiske gjennomgangen vart det identifisert fire gjennomgåande tema. Desse temaa er: Pasientgruppe, kontrastmiddel, bruken av MR og måling av signalintensitet. Alle studiane inkludert har desse temaa, og resultata vert presentert etter desse i same rekkefølge som dei er lista opp. Det er hensiktsmessig at resultata som er samla inn blir presentert i tematisk form og ein vil gi ein del av resultata i tabellform for å skape ein oversiktleg resultatdel.

4.2 Pasientgruppe

I tabell 6 ser ein kva pasientgrupper som er med i studiane.

Tabell 6: Pasientgruppe

Art.nr	Deltakarar med makrosyklisk kontrastmiddel (totalt i studien)	Aldersspenn	Gjennomsnittleg alder	Har studien ei kontrollgruppe med pasientar utan GBCA? (type)	Ekskluderer studien pasientar med nedsett nyrefunksjon?
1. (Ozturk & Nascene, 2021).	25	2-18	7	Ja (Alder- og kjønnsmatch)	Ja
2. (Tibussek et al., 2017).	24	2-14 (under første MR undersøking)	8.25 (under første undersøking)	Ja (Alder- og kjønnsmatch)	Ja
3. (Olchoway et al., 2018).	43	Under 18 år	7.5	Nei	Ja
4. (Topcuoglu et al. (2020).	45	5-17	13.7	Ja (Alder- og kjønnsmatch)	Ja
5. (Rossi Espagnet et al., 2017).	50	2-18	8	Ja (aldersmatch)	Ja
6. (Kasper et al., 2018).	54 (70)	0-18	x	Ikkje oppgitt	Ja
7. (Young et al., 2018).	8 (27)	18 og under	11.7 (under første undersøking)	Nei	Nei

I studiane av Ozturk & Nascene (2021, s.754) og Rossi Espagnet et al. (2017, s.1346) er ingen pasientar under to-år inkludert. Dette er grunngitt i at myeliniseringa i hjernen til barnet er rekna som ferdig ved to-års alder. I studien av Olchoway et al (2018, s.3) er pasientane delt i to grupper, pasientar som fekk kontrastinjeksjonen før fylte to-år og pasientar som har fått første kontrastinjeksjon etter fylte to-år. Studien seier den første gruppa inneheld pasientar

der myeliniseringa ikkje er komplett. Studien av Young et al. (2018, s.4884-4888) har ikkje kontrollgruppe og grunngeiv dette med at ein følger pasienten under fleire undersøkingar over tid og at pasienten då fungerer som sin eigen kontroll. Intervall mellom første og siste undersøking rangerar mellom 0.1 år og 2.3 år.

Studien av Ozturk og Nascene (2021, s.754) ekskluderte pasientar med demyeliniserande sjukdom. Topcuoglu et al (2020, s.1472) ekskluderte blant anna pasientar med hjernetumorar. Studien av Tibussek et al. (2017, s.224) ekskluderte pasientar med tidlegare sjukdom i hjernen som slag eller sjukdom i sentralnervesystemet. Young et al. (2018, s.4883) ekskluderte ikkje pasientar med demyeliniserande sjukdom. Olchoway et al. (2018, s.3) satt krav om at pasientane hadde normale funn på den nylegaste MR-undersøkinga, og pasientar som hadde fått stråling vart ekskludert.

I studiane av Rossi Espagnet et al. (2017, s.1351), Young et al. (2018, s.4884) og Ozturk & Nascene (2021, s.755) hadde nokon av pasientane fått cellegift og stråling. I studiane av Olchoway et al. (2018, s.2) og Rossi Espagnet et al. (2017, s.1351) var alle pasientane kreftpasientar med ulike diagnosar. I studien av Tibussek et al. (2017, s.224) hadde alle pasientane hjernetumorar. Studien grunngir dette med at dei ønska å undersøke desse pasientane framfor pasientar med inflammatoriske hjernesjukdommar då dette kan gjere at funna blir forstyrra i større grad.

4.3 Kontrastmiddel

I Tabell 7 ser ein bruken av kontrastmiddel i dei ulike studiane.

Tabell 7: Kontrastmiddel

Art. nr	Kontrastmiddel	Dose	Minste antal injeksjonar	Største antall injeksjonar (gj.snitt)	Funn av signalforandring grunna makrosyklisk kontrastmiddel
1. (Ozturk & Nascene, 2021).	Gadobutrol	0.1 mmol/kg	10 eller meir	34 (15)	Nei

2. (Tibussek et al., 2017).	Gadoteridol, Gadoterate meglumine	0.1 mmol/kg	9 eller meir	24 (14.21)	Nei
3. (Olchowy et al., 2018).	Gadoterate meglumine, Gadobutrol	x	4 eller meir	17 (8.19)	Nei
4. (Topcuoglu et al. (2020)	Gadoterate Meglumine	0.1 mmol/kg	3 eller meir	15	Ja
5. (Rossi Espagnet et al., 2017).	Gadoterate meglumine	0.1 mmol/kg	6 eller meir	18 (10)	Ja
6. (Kasper et al., 2018).	Gadoterate meglumine eller Gadobutrol	Standard dose etter kg	4 eller meir	20 pasientar har fått over 12 injeksjonar	Nei
7. (Young et al., 2018).	Gadobutrol	0.1 mmol/kg	4 eller meir	7 (5)	Nei

Ozturk & Nascene (2021, s.759) fant at signalratioen ikkje var påverka av talet eksponeringar til makrosyklisk kontrastmiddel eller av aukande total dose av kontrastmiddelet. Kasper et al. (2018, s.688) fant ingen signifikant forskjell mellom signalintensiteten i eit T1-vekta bilete utan kontrast. Dei fant ingen samanheng mellom aukande tal injeksjonar og signalintensiteten. Studien av Topcuoglu et al. (2020, s.1473) fant at tre injeksjonar av gadoterate meglumine kan forårsake auka signalintensitet på T1-vekta bilete. Rossi Espagnet et al. (2017, s.1351) kom fram til at ein ser auka signalintensitet i målingsområdet på ei MR-undersøking utan kontrast dersom ein har meir enn seks injeksjonar av gadoterate meglumine, og at også tal på injeksjonar har ein effekt på signalintensitetsratioen til dei forskjellige områda.

4.4 Bruken av magnetisk resonans

Alle studiane brukar MR for å sjå på signalforandringar. Tabell 8 under gir ei oversikt over kva for sekvensar og magnetstyrkar som vart nytta i dei ulike studiane.

Tabell 8: Bruken av magnetisk resonans

Art.nr	Magn etfelt	Sekvens	Oppgir parameter	Ekskluderer bilete med artefakt (dårleg kvalitet)
1. (Ozturk & Nascene, 2021).	3 T	Axial T1-vekta gradient-echo FLASH sekvens	Ja	Ja
2. (Tibussek et al., 2017).	1.5 T	Axial T2-vekta og high-resolution T1-vekta 3D magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo sekvens	Ja	(Ja)
3. (Olchowy et al., 2018).	1.5 T	T1 spin echo	Delvis, kun TR og TE	Ikkje oppgitt
4. (Topcuoglu et al. (2020)	1.5 T	T1-vekta bilete	Ja	Ja
5. (Rossi Espagnet et al., 2017).	3 T	Axial turbo spin echo T1-vekta sekvens	Ja	Ja
6. (Kasper et al., 2018).	1.5 T og 3 T	T1-vekta spin echo sekvens+ T1 MP-rage (magnetisation preparation rapid acquisitiuon gradient-echo) + T1 FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery turbo spin echo)	Ja	Ja
7. (Young et al., 2018).	Kun 1.5 T eller kun 3 T	83% T1-vekta spin echo sekvens + 17% MP-rage (magnetisation preparation rapid acquisitiuon gradient-echo) volum sekvens	Ja	Ikkje oppgitt

Studien av Ozturk & Nascene (2021, s.754) ekskluderte pasientar som hadde MR-bilete med stor forskjell mellom bileteparameterane på dei T1-vekta bileta. Studien av Young et al

(2018, s.4888) delte pasientane inn i ein subkohort for å skilje pasientar med bilete på 1.5 T og 3 T. Dei fant ingen signifikant forskjell i signalratioen mellom DN- pons mellom dei to gruppene.

4.5 Måling av signalintensitet

Tabell 9 gir ei oversikt over kva område som er brukt til å måle signalintensitet, i tillegg til kva metode som er brukt for målingane.

Tabell 9: Måling og signalintensitet

Art.nr	Område i hjerne brukt for måling, ratioer	Metode for måling	Bruken av Region of interest (ROI)	Brukar andre sekvensar enn T1-vekta sekvens for å plassere ROI-ane
1. (Ozturk & Nascene, 2021).	DN- Middle cerebellar penducle + GP-Th	Visuell vurdering + kvantitativ analyse	Ja, oval form, 5 mm på den korte aksen	Ja
2. (Tibussek et al., 2017).	DN- pons + GP- Th	Kvantitativ analyse	Ja	Ja
3. (Olchoway et al., 2018).	GP-Th +DN-pons	Kvantitativ analyse	Ja, gjennomsnittleg 5mm diameter	Nei
4. (Topcuoglu et al. (2020)	DN- CSF+ GP- CSF	Visuell analyse og Kvantitativ analyse	Ja, 10mm ² ROI	Ja
5. (Rossi Espagnet et al., 2017).	GP-Th + DN-pons	Visuell analyse og Kvantitativ analyse	Ja, 4mm diameter	Ja
6. (Kasper et al., 2018).	DN-pons	Kvantitativ analyse	Ja	Ja
7. (Young et al., 2018).	DN-pons	Kvantitativ analyse	Ja, 8mm diameter	Nei

Studiane av Ozturk & Nascene (2021, s.754), Tibussek et al. (2017, s.225) og Rossi Espagnet et al. (2017, s.1347) er studiar der pasientinformasjonen er blinda for personane som analyserer MR bileta. Olchowoy et al. (2018, s.4-6) meiner studien deira viser at terskelen på to-år kan vere viktig, med bakgrunn i at verdiane i gruppa med barn under to-år hadde ein signifikant lågare utgangspunkt i GP/Th-ratioen i forhold til eldre barn. Dei foreslår at barn under to-år blir studert separat dersom ein skal sjå på signalintensitet i hjernen. Dei meiner vidare at dersom ein ikkje delar studiar opp etter alder på barnet kan dette gi usikre resultat.

Tocuoglu et al. (2020, s.1475) fant at signalintensiteten i både pons og thalamus hadde auka samanlikna med kontrollgruppa. Studien meiner at ved å bruke CSF for måling vil ein då kunne få målingar som er meir nøyaktige. Rossi Espagnet et al. (2017, s.1347) oppgir at over tid hadde ikkje alder, intervall mellom injeksjonar, cellegift og stråling nokon signifikant effekt på GP-Th og DN-pons signalratio. Studien av Topcuoglu (2020, s.1474) såg signalforandring ved kvantitativ analyse og visuelt. Studien av Rossi Espagnet et al. (2017, s.1350) såg signalforandring med kvantitativ analyse, og såg ikkje signalforandring visuelt.

5.0 Diskusjon

Diskusjonens form blir presentert etter temaa identifisert i analyse og presentert i resultat.

5.1 Pasientgruppe

Aldersspenna i studiane er ulike. Nokon av dei oppgir ikkje kvifor, og ein kan tenkje seg at dette er fordi det var dette aldersspennet som var tilgjengeleg då studien vart gjennomført. I studiane av Ozturk & Nascene (2021, s.754) og Rossi Espagnet et al. (2017, s.1346) oppgis myeliniseringa i hjernen hos barn som grunnen til at dei har valt å ekskludere barn under to-år. Topcuoglu et al. (2020, s.1472) har ingen barn under fem-år, og vil ikkje måtte argumentere for kvifor myeliniseringa ikkje påverkar resultatet. Alle desse tre studiane har og ei kontrollgruppe matcha for alder, som gjer at dersom studiane hadde tatt med pasientar under to-år ville ein hatt barn i same utviklingsfase å samanlikne med. Det er rimeleg å tenke at hjernen til to barn i same alder vil ha same grad av myelinisering. Olchowoy

et al. (2018, s. 3-4) har delt pasientane i grupper før og etter myelinisering, dette vil kunne gi informasjon om myeliniseringa har ei effekt på retensjonen. Studien fant forskjell på GP-Th ratioane, som vil seie at barn under to-år hadde ein lågare signalratio mellom GP-Th og at dette var signifikant forskjellig frå aldersgruppa over to-år. Dette viser at dersom ein studie ser på alle pediatrike pasientar som ei gruppe utan ei kontrollgruppe som er aldersmatcha, vil dette påverke resultatata frå studien.

Studien av Young et al. (2018, s.4884) har 8 deltakarar som har fått makrosykliske kontrastmiddel. Dette er eit lite utval i forhold til resten av studiane i oppgåva. Young et al. (2018, s.4888) meiner og at deltakarane i studien fungerer som si eigen kontrollgruppe. Det er tenkeleg at ein då ser korleis pasienten utviklar seg frå første til siste MR-undersøking, men det er ikkje ekvivalent til å ha ei aldersmatcha kontrollgruppe. Signalet i hjernen forandrar seg over tid i veksande barn (Kühne et al., 2021, s.2065), og ein vil ikkje kunne skilje mellom kva som er naturleg signalforandring og kva som er forårsaka av GBCA. Dersom den første undersøkinga utførast før barnet er to-år vil myeliniseringa i tillegg vere enda mindre komplett (Aubert-Broche et al., 2008, s. 186) og kan ha påverka dei endelege resultatata. Sidan det lengste intervallet mellom undersøkingane er 2.3 år, kan resultatata ha blitt påverka, spesielt dersom barnet var under to-år ved første undersøking. (Young et al. 2018, s. 4884).

Studiane har mange ulike eksklusjons- og inklusjonskriterium. Young et al. (2018, s.4883) har ikkje ekskludert pasientar med demyeliniserande sjukdom. Dette gjer at ein kan tenke at dette har påverka resultatata deira ettersom desse sjukdommane kan ha påverka permeabiliteten til blod-hjerne barrieren, og derfor endre resultatata i studiane. Ein kan ikkje vite om ein eventuell forskjell er signifikant utan å vidare undersøke dette. Alle pasientane i studien til Tibussek et al. (2017, s.224) hadde hjernetumorar, og dette var grunnlagt i at desse pasientane vil gi mindre forstyrring av funna enn inflammatoriske hjernesjukdommar. Ein kan tenke at hjernetumorar vil påverke ein meir avgrensa del av hjernen avhengig av spreiding. Samanliknar ein dette med inflammatoriske hjernesjukdommar som multipel sklerose vil dette påverke heile hjernen og ha potensiale til å forstyrre signalintensitet i

større grad, i tillegg til å påverke permeabiliteten i blod-hjerne barrieren. (Ortiz et al., 2014, s.687-688).

Alle studiane med unntak av studien av Young et al. (2018) har ekskludert pasientar med nedsett nyrefunksjon. Dette styrkar studiane då kontrasten blir skilt ut gjennom nyrene. (Bellin & Van Der Molen, 2008, s.161). Dersom kontrasten ikkje blir skilt ut gjennom nyrene med vanleg halveringstid kan ein tenkje seg at det er sannsynleg at meir gadolinium akkumulerer seg i GP og DN. Nokon av pasientane i studiane hadde fått stråling og cellegift. Dette er sett på som behandlingar som kan svekke blod-hjerne barrieren og kan også ha ført til auka akkumulering. (Rossi Espagnet et al., 2017, s.1351) (Young et al., 2018, s.4884) (Ozturk & Nascene, 2021, s.755) (Appelboom et al., 2016, s.1605). (Aluise et al., 2010, i Wigmore, 2012, s.213).

5.2 Kontrastmiddel

Studiane har sett på ulike kontrastmiddel. Alle er makrosykliske, og forskjellen mellom dei er i hovudsak om dei er ioniske eller ikkje-ioniske. Det er berre studiane av Topcuoglu et al. (2020, s.1476) og Rossi Espagnet et al. (2017, s.1346) der det har blitt brukt gadoterate meglumine det har blitt funne signalforandring. Gadoterate meglumine er ionisk og det er tenkt at dette er meir stabilt enn ikkje-ioniske kontrastmiddel. Kontrastmiddelet skal derfor vere mindre sannsynleg til å forårsake gadoliniumretensjon dersom ein tar utgangspunkt i teorien. Ozturk & Nascene (2021, s.754) og Young et al. (2018, s.4883) har sett på Gadobutrol og har ikkje funne signalforandring. Gadobutrol er eit ikkje-ionisk kontrastmiddel og er derfor meir sannsynleg å forårsake gadoliniumretensjon. (Noda et al., 2021). Resultata samsvarar ikkje med det som er forventa i forhold til eigenskapane til kontrastmiddelet.

Studien av Ozturk & Nacene (2021, s.754-755) skil seg og ut då den har krav om at pasientane skal ha fått 10 eller fleire injeksjonar med makrosyklisk kontrastmiddel. Denne studien ser berre på gadobutrol som kontrastmiddel, og har høgst tal dosar til ein pasient og største tal gjennomsnittlege dosar til pasientgruppa. Av studiane som er med i oppgåva tenkast det utifrå bakanforliggende teori at det er her det vil vere størst sannsyn for å finne

gadoliniumretensjon, då pasientane har fått flest injeksjonar, og har derfor fått størst dose GBCA. Likevel fann studien ingen signalintensitetsforandringar med dei målingane dei gjennomførte. Heller ikkje aukande total dose hadde noko å seie for signalintensiteten. (Ozturk & Nascene, 2021, s.758). I studien av Kasper et al. (2018, s.688) hadde 20 av 54 pasientar fått over 12 injeksjonar, som fortel at ein stor del av pasientane kan forventast å ha hatt ein større total dose, som hadde gitt større sannsyn for gadoliniumretensjon. Studien fant ingen signifikant forskjell på signalintensiteten i sine pasientar.

Samanlikna med studien av Topcuoglu et al. (2020, s.1479) fant denne at 3 injeksjonar med gadoterate meglumine kan forårsake endringar i signalintensiteten på T1-vekta MR bilete. I studien til Rossi Espagnet et al. (2017, s.1346-1349) fant dei signalforandring når pasientane hadde fått seks eller meir kontrastmiddelinjeksjonar. Her var det og eit høgt gjennomsnitt på 10 injeksjonar. Rossi Espagnet et al. (2017, s.1351) har inkludert pasientar som har fått stråling, som kan ha auka sannsynet for retensjon. (Appelboom et al., 2016, s.1605). Dette hadde og studien til Ozturk & Nascene (2021, s.755) utan å finne signalforandring. Dersom studien ikkje hadde inkludert desse pasientane hadde ein hatt ei mogleg forklaring på kvifor resultat i studiane er ulike. Sidan begge studiane har inkludert desse pasientane vil begge studiane sine resultat kunne ha blitt påverka.

Som vist i tabell 7 oppgir dei fleste studiane at dosa som er gitt er 0.1 mmol/kg. Dette er i samsvar med kva som er anbefalt for barn av dei forskjellige produsentane. (Felleskatalogen, 2020, 15. Des) (Felleskatalogen, 2020, 08. Sept) (Felleskatalogen, 2021, 11. Jan). Studien av Olchoway et al., (2018) oppgir ikkje kva dose som er brukt i studien sin. Dette gjer at ein ikkje kan vite kor mykje GBCA som er gitt, og svekker resultat i studien.

5.3 Bruken av magnetisk resonans

Alle studiane som har brukt MR har nytta seg av enten 1.5 T eller 3 T som er dei vanlegaste magnetfeltstyrkane som er tilgjengeleg i dag. Sidan feltstyrke påverkar T1-relaksasjonstidene vil bileta ha andre eigenskapar, og eit T1-vekta bilete vil ha mindre T1-kontrast dersom ein har brukt same parameter. (Bazelaire et al., 2004, i Chang et al., 2008, s.1984). Samtidig blir

kontrastmiddelet lite påverka, og effekten av dette er meir kontrast i biletet. Samtidig får ein på grunn av relaksasjonstidene mindre kontrast i blautvev som kan tenkast å vere med på å skjule ei eventuell signalforandring. (Chang et al., 2008, s.1984-1985). Studien av Topcuoglu et al. (2020, s.1474) har funne signalforandring visuelt og ved kvantitativ analyse, Rossi Espagnet et al. (2017, s.1349) har berre funne signalforandring ved kvantitativ analyse. Forskjellen mellom desse to studiane er at Topcuoglu et al. (2020, s.1472) har sett på bilete tatt på 1.5 T og Rossi Espagnet et al. (2017, s.1346) har sett på bilete tatt på 3 T. Effekten på blautvevet med auka magnetstyrke kan ha vore ein av faktorane til kvifor Rossi Espagnet et al. (2017, s.1349) ikkje har funne signalendring visuelt. Dette må ein sjå på i samanheng med parameterane som har blitt brukt.

Olchoway et al. (2018, s.3) gir berre TR og TE verdiane som er brukt når dei oppgir parameterane for MR-bileta, noko som gjer at ein ikkje har moglegheit til å samanlikne desse med andre studiar, eller prøve å reprodusere studieresultata for vidare forskning. Som lista i tabell 8 oppgir alle unntatt studien av Olchoway et al. (2018, s.3) parameterane som er brukt for bileta. Dette gjer at ein kan reprodusere resultata i studiane, som styrkar studiane. Det er spesielt interessant i studiane der ein har funne signalforandringar, fordi ein kan prøve å gjenskapa eller finne MR-bilete av barn med same parameter og sjå om ein får dei same resultata for å verifisere dei, og eventuelt styrke dei.

Studien av Young et al. (2018, s.4883) og Kasper et al. (2018, s. 87) har brukt både 1.5 T og 3 T bilete i tillegg til at dei har inkludert ein del ulike sekvensar i utvalet sitt. Dette gjer at ein har mange ulike bilete å vurdere opp mot kvarandre. Det er ikkje oppgitt i studien til Kasper et al. (2018) korleis pasientane er fordelte i forhold til 1.5 T og 3T undersøkingar, det er heller ikkje oppgitt kva sekvensar dei ha samanlikna med kvarandre. Dette gjer at ein kan tenke at dette har påverka studien. Bileta vil vere forskjellige, og når ein ikkje har dei same parameterane i tillegg til ulik magnetstyrke kan ein ikkje vere sikker på at ein eigentleg målar det ein har som hensikt å måle. Studien av Young et al. (2018, s.4883-4884) oppgir at pasientane ikkje har gjennomgått undersøkingar med begge magnetfeltene, og gir i prosent fordelinga mellom sekvensane. Ved å identifisere ei subkohortgruppe med same sekvens og

magnetfeltstyrke har dei auka validiteten studien, og utelukka dette som ein faktor som kan ha påverka resultatata i studien.

Studien av Ozturk & Nascene (2021, s.754) ekskluderte pasientar som hadde for stor forskjell mellom bileteparameterane for dei ulike bileta, noko som gjer at ein tenker at resultatata for denne studien er presise i forhold til parameterane som er oppgitt i studien. Ekskludering av pasientar som har artefakt på bileta gjer at ein er sikker på at funna ikkje er påverka av dette, som gjer resultatata meir presise. (Ozturk & Nascene, 2021, s.754) (Topcuoglu et al., 2020, s.1472) (Rossi Espagnet et al., 2017, s.1346) (Kasper et al., 2018, s.687).

5.4 Måling av signalintensitet

Studiane som har brukt MR til å måle signalforandringar i spesifikke regionar har målt dette i forhold til eit anna område i hjernen, slik som oppgitt i tabell 9. Det mest vanlege er å måle signalratioen mellom globus pallidus- thalamus, og dentate nucleus- pons. Studiar som ikkje har målt signalratio på denne måten er Tocuoglu et al. (2020, s. 1475) som har målt CSF mot GP og DN. Studien viser til at dei har målt signalendringar i pons og Th, og at CSF då er meir nøyaktig. Studien er ein av dei to som har funne signalforandringar. Rossi Espagnet et al. (2017, s. 1347) målte GP-Th og DN-pons slik som også Kanda et al. (2014, s.837) gjorde i sin studie. Rossi espagnet et al. (2017, s.1347) fant at tida mellom injeksjonane, alder, cellegift eller stråling ikkje hadde noko effekt på DN-pons og GP-Th signalratioane i deira studie. Dette viser at studien er klar over at dette kan vere faktorar som kan påverke resultatet. Sidan studien har sett på om dette er relevant, har dei og styrka resultatata.

Målingar av signalforskjell i DN eller GP der studiegruppa ikkje har ei kontrollgruppe som er aldersmatcha kan gi usikre resultat på grunn av myeliniseringa i hjernen. (Aubert-Broche et al., 2008, s.186). (Kühne et al., 2021, s.2065). Dette gjer at studiane som ikkje har delt opp gruppe etter alder, eller valt å utelukke barn under to-år kan ha eit sikrare resultat i forhold til signalmåling over tid der barnet får sin første injeksjon med kontrastmiddel før fylte to-år. Dersom barnet får gjentatte dosar både før og etter fylte to-år kan ein tenke seg at det er

vanskeleg å skilje mellom kva som er forårsaka av gadoliniumet, og kva som er forårsaka av myeliniseringa.

Slik som vist i tabell 9 har alle studiane har valt å gå for ei kvantitativ analyse med bruk av ROI-ar for å måle forskjell i signalintensitet. Nokon har oppgitt kva størrelse som er brukt, og dette gjer at ein enklare kan gjenskape resultata. Likevel vil dei ikkje vere mogeleg å nøyaktig gjenskape denne metoden då plasseringa av desse ROI-ane er subjektiv. Forskjellige personar som skal sette ROI-ane vil ta forskjellige vurderingar på kvar dei skal sette dei i biletet, og i kva snitt dei vil sette dei i. Studiane av Kasper et al. (2018, s.688), Ozturk & Nascene (2021, s.755), Tibussek et al. (2017, s.225), Topcuoglu et al. (2020, s.1473) og Rossi Espagnet et al. (2017, s 1347) har brukt andre sekvensar enn berre den T1-vekta sekvensen for å plassere ROI-ane. Ein kan tenke at dette har gitt betre grunnlag for å plassere dei riktig, og ikkje inkludere vev frå andre regionar i hjernen, noko som styrkar resultata i studiane.

Rossi Espagnet et al . (2017, s.1347), Topcuoglu et al. (2020, s.1473) og Ozturk & Nascene (2021, s.754) har gjennomført ei visuell analyse eller ei visuell vurdering i tillegg til den kvantitative analysen. Her har dei sett på om det er mogeleg å sjå ei signalforandring i bileta. Denne metode er enda meir subjektiv enn bruken av ROI-ar, fordi faktorar som kva slags skjerm som er brukt, korleis innstillingane er på skjermen til den som ser på bileta er stilt inn og om personen er blinda for pasientinformasjonen verkar inn på resultatet. Rossi Espagnet et al . (2017, s.1347) og Topcuoglu et al. (2020, s.1473) er dei to studiane som har funne signalforandring i DN og GP i pediatrike pasientar. Begge har funne dette kvantitativt med bruk av ROI-ar, men berre Topcuoglu et al. (2020, s.1474) har funne dette visuelt. Personane som såg på MR-bileta i denne studien var ikkje blinda til pasientinformasjon og sannsynet for at dei var klar over om pasientane hadde fått kontrastmiddel eller ikkje er stort. Det er høgst sannsynleg at dette kan ha påverka dei visuelle resultata.

Etisk sett vil det mest sannsynleg ikkje vere mogleg å få til studiar der ein ser på MR-undersøkingar med kontrast i friske pediatrike hjernar. Dette er grunna i at ein ikkje skal utsette barn for unødig risiko og ubehag som gjer at ein ikkje skal gi GBCA utan at ein

radiolog vurderer dette som nødvendig, som for eksempel ved utredning av sjukdommar i sentralnervesystemet. Dette gjer at ein mest sannsynleg ikkje vil få til studiar der ein har fjerna fleirparten av faktorane som kan påverke resultatata. Derfor tenkast det at studiane vil gjere slik som studien av Tibussek et al. (2017, s.224) som har vurdert at hjernetumorar påverkar resultatata i mindre grad enn inflammatoriske sjukdommar.

6.0 Konklusjon

Gjennom resultatata i oppgåva ser ein at to av sju studiar fant gadoliniumretensjon uttrykt som signalforandring i GP og DN i hjernen hos pediatriske pasientar. To med kvantitativ analyse og ein har sett signalforandring visuelt. Dette gjer at ein kan svare på problemstillinga med at ein i nokon grad kan finne gadoliniumretensjon etter makrosykliske gadoliniumsbaserte kontrastmiddel i globus pallidus og dentate nucleus uttrykt som signalendringar i T1-vekta biletsekvensar hos pediatriske pasientar. Oppgåva viser at det er mange faktorar som spelar inn på om ein kan oppdage signalforandringar ved hjelp av MR. Sidan det er mange faktorar som spelar inn, kan dette tyde på at det er nødvendig å sjå på andre metodar for å fastslå graden av gadoliniumretensjon.

6.1 Vidare forskning

Funnet av gadoliniumretensjon i hjernen hos barn legg press på utvikling og optimaliseringa av sekvensar der ein ikkje har behov for kontrastmiddel for å få god nok informasjon frå undersøkinga. Det er og mogleg å forske vidare på kva sekvensar og parameter som framstiller signalendringa i vevet. På denne måten kan ein og finne ut korleis ein kan unngå at dette påverkar bileta. Oppgåva har vist at ein kan vurdere områder for signalmåling på andre måtar, og ei anna inndeling av alder i pasientgruppa. Ein veit heller ikkje kva form det akkumulerte gadoliniumet er i. For å finne ut av dette vil ein måtte bruke ei anna metode enn ei MR-undersøking. Dersom ein veit kva form gadoliniumet er i og kor mykje det er av det kan ein og finne ut meir om der finnast nokon konsekvensar med gadoliniumretensjon.

6.2 Metodekritikk

I ein litteraturstudie er det viktig å bruke gode søkeord og databasar. For å få relevante resultat er litteratursøket spesielt viktig. I denne oppgåva vart det brukt to databasar som er tenkt å dekke store delar av litteraturen som er tilgjengeleg for å gjennomføre søk. I tillegg er det gjort eit supplerande søk for å sikre at ein ikkje har gått glipp av resultat grunna at problemstillinga vart spissa. Likevel kan det vere sannsynleg at resultat som kunne svare på problemstillinga i oppgåva ikkje er med. Dette kan vere grunna i kombinasjonane av søkeord, eller at ein kunne ha inkludert fleire databasar i oppgåva. Studiane og mesteparten av teorien i oppgåva er originalt skriven på engelsk med mange ord og faguttrykk ein ikkje tidlegare er kjend med. Dette kan ha gitt rom for feiltolking, noko som gjer at ein måtte vere nøye med lesing og tyding for å sikre innhaldet. Dersom ein skulle gjort noko annleis i studien kunne ein ha utelatt resultat som berre handa om dentate nucleus, for å få plass til meir diskusjon. Dette vart valt å ikkje gjere grunna i at resultatata var med på å nyansere diskusjonen.

7.0 Referansar

- Andropoulos, D. B. (2015). Pediatric Physiology: How Does It Differ from Adults? I K. P. Mason (Red.), *Pediatric Sedation Outside of the Operating Room: A Multispecialty International Collaboration* (s. 111–123). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1390-9_8
- Appelboom, G., Detappe, A., LoPresti, M., Kunjachan, S., Mitrasinovic, S., Goldman, S., Chang, S. D., & Tillement, O. (2016). Stereotactic modulation of blood-brain barrier permeability to enhance drug delivery. *Neuro-Oncology*, *18*(12), 1601–1609.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/now137>
- Ashby, K., Adams, B. N., & Shetty, M. (2022). Appropriate Magnetic Resonance Imaging Ordering. I *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565857/>
- Aubert-Broche, B., Fonov, V., Leppert, I., Pike, G. B., & Collins, D. L. (2008). Human Brain Myelination from Birth to 4.5 Years. I D. Metaxas, L. Axel, G. Fichtinger, & G. Székely (Red.), *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2008* (Bd. 5242, s. 180–187). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-85990-1_22
- Barn under 14 år og bruk av kontrastmidler 5.3. (02.20.3.1-20). (2021). Helse Bergen. Henta frå: <https://kvalitet.helse-bergen.no/docs/pub/DOK32696.pdf>
- Bashir, U. (2021). *Gadolinium contrast agents | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org*. Radiopaedia. Hentet 20. desember 2021, fra <https://radiopaedia.org/articles/gadolinium-contrast-agents>
- Bellin, M.-F., & Van Der Molen, A. J. (2008). Extracellular gadolinium-based contrast media: An overview. *European Journal of Radiology*, *66*(2), 160–167.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.01.023>

Bhargava, R., Hahn, G., Hirsch, W., Kim, M.-J., Mentzel, H.-J., Olsen, Ø. E., Stokland, E., Triulzi, F., & Vazquez, E. (2013). Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Patients: Review and Recommendations for Current Practice. *Magnetic Resonance Insights*, 6, 95–111.

<https://doi.org/10.4137/MRI.S12561>

Brenner, D. J. (2002). Estimating cancer risks from pediatric CT: Going from the qualitative to the quantitative. *Pediatric Radiology*, 32(4), 228–221; discussion 242-244.

<https://doi.org/10.1007/s00247-002-0671-1>

Brodal, P. A., Wyller, T. B. (2019). *Frisk: Cellebiologi, anatomi, fysiologi* (4. utg.) Cappelen damm.

Börnert, P., & Norris, D. G. (2020). A half-century of innovation in technology—Preparing MRI for the 21st century. *The British Journal of Radiology*, 93, 20200113.

<https://doi.org/10.1259/bjr.20200113>

Carpenter, M., B. (1994). *The Physiological basis of rehabilitation medicine, second edition*.

<https://doi.org/10.1016/B978-1-4831-7818-9.50009-5>

Chang, K. J., Kamel, I. R., Macura, K. J., & Bluemke, D. A. (2008). 3.0-T MR Imaging of the Abdomen: Comparison with 1.5 T. *RadioGraphics*, 28(7), 1983–1998.

<https://doi.org/10.1148/rg.287075154>

Chavhan, G. B. (2013). *MRI Made Easy (for Beginners)*. Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd.

Daldrup-Link, H. E. (2018). Writing a review article—Are you making these mistakes?

Nanotheranostics, 2(2), 197–200. <https://doi.org/10.7150/ntno.24793>

Dalland, O. (2021). *Metode og oppgaveskriving*. (7 utg.) Gyldendal akademisk.

Daneman, R., & Prat, A. (2015). The Blood–Brain Barrier. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(1), a020412. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020412>

Davies, J., Siebenhandl-Wolff, P., Tranquart, F., Jones, P., & Evans, P. (2022). Gadolinium: Pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration. *Archives of Toxicology*, 96(2), 403–429. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03189-8>

de Leon, A. S., & M Das, J. (2021). Neuroanatomy, Dentate Nucleus. I *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554381/>

De nasjonale forskningsetiske komiteene. (2019, 10. Feb). «Generelle forskningsetiske retningslinjer». Forskningsetikk. Henta frå: <https://www.forskningsetikk.no/retningslinjer/generelle/>

Enterline, D., Karis, J., Malinzak, M., Porter, K. K., Sancrant, J., & Soto, J. A. (2021). *Why Gadolinium Matters Today*. Applied Radiology. Henta frå <https://www.appliedradiology.com/communities/MR-Community/why-gadolinium-matters-today>

Falk Delgado, A., Van Westen, D., Nilsson, M., Knutsson, L., Sundgren, P. C., Larsson, E.-M., & Falk Delgado, A. (2019). Diagnostic value of alternative techniques to gadolinium-based contrast agents in MR neuroimaging—A comprehensive overview. *Insights into Imaging*, 10, 84. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0771-1>

Felleskatalogen. (2021, 11. Feb). Dotarem + Guerbet. Henta frå: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/dotarem-guerbet-548139>

Felleskatalogen. (2020, 08. Sept). Gadovist + Bayer. Henta frå:

<https://www.felleskatalogen.no/medisin/gadovist-bayer-ab-559540>

Felleskatalogen. (2020, 15. Des). Prohance + Bracco. Henta frå:

<https://www.felleskatalogen.no/medisin/prohance-bracco-563025>

Fernandez, E., Perez, R., Hernandez, A., Tejada, P., Arteta, M., & Ramos, J. T. (2011). Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults.

Pharmaceutics, 3(1), 53–72. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3010053>

Frenzel, T., Lengsfeld, P., Schirmer, H., Hütter, J., & Weinmann, H.-J. (2008). Stability of

Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents in Human Serum at 37°C:

Investigative Radiology, 43(12), 817–828. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181852171>

Gulani, V., Calamante, F., Shellock, F. G., Kanal, E., & Reeder, S. B. (2017). Gadolinium deposition in the brain: Summary of evidence and recommendations. *The Lancet Neurology*, 16(7), 564–

570. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30158-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30158-8)

Helsebiblioteket. (2016, 03. Juni). «Sjekklistor» Helsebiblioteket. Henta frå:

<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistor>

Helsebiblioteket. (2016). *Systematisk oversikt*. Helsebiblioteket. Henta frå:

<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/systematisk-oversikt>

Helsebiblioteket. (2016, 03. Juni). «PICO». Helsebiblioteket. Henta frå:

<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico>

Helsebiblioteket. (2016, 06. Juni). «Søketeknikker». Helsebiblioteket. Henta frå:

<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/litteratursok/soketeknikker>

Helsebiblioteket. (2015, 11. sept). «Oria». Helsebiblioteket. Henta frå:

<https://www.helsebiblioteket.no/databaser/alle-databaser/bibsys?lenkedetaljer=vis>

Helsedirektoratet. (2019, 01. februar). *Strategi for rasjonell bruk av bildediagnostikk*.

Helsedirektoratet. Henta frå: <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/strategi-for-rasjonell-bruk-av-bildediagnostikk/>

Helsedirektoratet. (2008, 03. april) *Legemiddelhåndteringsforskriften med kommentar*.

Helsedirektoratet. Henta frå:

<https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/legemiddelhandteringsforskriften-med-kommentarer/>

Holck, P., & Jansen, J. K. S. (2021). Pallidum. I *Store medisinske leksikon*.

<http://sml.snl.no/pallidum>

Kanda, T., Ishii, K., Kawaguchi, H., Kitajima, K., & Takenaka, D. (2014). 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*, 270(3), 834–841. <https://doi.org/10.1148/radiol.13131669>

Kasper, E., Schemuth, H. P., Horry, S., & Kinner, S. (2018). Changes in signal intensity in the dentate nucleus at unenhanced T1-weighted magnetic resonance imaging depending on class of previously used gadolinium-based contrast agent. *Pediatric Radiology*, 48(5), 686–693. <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4080-5>

Kontrastmiddeltyper ved radiologisk avdeling. 2.2.1 (02.20.3.1.1-01). 2021. Helse Bergen. Henta frå: <https://kvalitet.helse-bergen.no/docs/pub/dok22639.htm>

- Kühne, F., Neumann, W.-J., Hofmann, P., Marques, J., Kaindl, A. M., & Tietze, A. (2021). Assessment of myelination in infants and young children by T1 relaxation time measurements using the magnetization-prepared 2 rapid acquisition gradient echoes sequence. *Pediatric Radiology*, 51(11), 2058–2068. <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05109-5>
- LBN Medical. (2021). *MRI field strength*. Lbnmedical. Henta frå: <https://lbnmedical.com/guide-to-mri-scanners/>
- Llamas, M. (2022). *Gadolinium side effects*. Henta frå <https://www.drugwatch.com/gadolinium/side-effects/>
- Maddox, S. (2016). *Blood-brain barrier & the spinal cord*. Henta frå: <https://www.christopherreeve.org/blog/research-news/blood-brain-barrier-the-spinal-cord>
- McDonald, J. S., McDonald, R. J., Jentoft, M. E., Paolini, M. A., Murray, D. L., Kallmes, D. F., & Eckel, L. J. (2017a). Intracranial Gadolinium Deposition Following Gadodiamide-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Patients. *JAMA Pediatrics*, 171(7), 705–707. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0264>
- McDonald, R. J., McDonald, J. S., Kallmes, D. F., Jentoft, M. E., Paolini, M. A., Murray, D. L., Williamson, E. E., & Eckel, L. J. (2017b). Gadolinium Deposition in Human Brain Tissues after Contrast-enhanced MR Imaging in Adult Patients without Intracranial Abnormalities. *Radiology*, 285(2), 546–554. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161595>
- National library of medicine. (2022, 02. Mai). *MEDLINE: overview*. Nlm.nih.gov. Henta frå: https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_overview.html

- Noda, S. M., Oztek, M. A., Stanescu, A. L., Maloney, E., Shaw, D. W. W., & Iyer, R. S. (2021). Gadolinium retention: Should pediatric radiologists be concerned, and how to frame conversations with families. *Pediatric Radiology*. <https://doi.org/10.1007/s00247-021-04973-5>
- Norsk radiografforbund. (2015, 23. juni). *Yrkesetiske retningslinjer for radiografer*. Radiograf. Henta frå: <https://www.radiograf.no/fag-og-profesjon/yrkesetiske-retningslinjer/>
- Olchoway, C., Maciąg, E. J., Sanchez-Montanez, A., Olchoway, A., Delgado, I., & Vazquez, E. (2018). Measurements of signal intensity of globus pallidus and dentate nucleus suggest different deposition characteristics of macrocyclic GBCAs in children. *PLOS ONE*, *13*(12), e0208589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208589>
- Ortiz, G. G., Pacheco-Moisés, F. P., Macías-Islas, M. Á., Flores-Alvarado, L. J., Mireles-Ramírez, M. A., González-Renovato, E. D., Hernández-Navarro, V. E., Sánchez-López, A. L., & Alatorre-Jiménez, M. A. (2014). Role of the Blood–Brain Barrier in Multiple Sclerosis. *Archives of Medical Research*, *45*(8), 687–697. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.11.013>
- Ozturk, K., & Nascene, D. (2021). Effect of at Least 10 Serial Gadobutrol Administrations on Brain Signal Intensity Ratios on T1-Weighted MRI in Children: A Matched Case-Control Study. *American Journal of Roentgenology*, *217*(3), 753–760. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24536>
- Preston, D., C. (2016, 16. april). *Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and spine: basics*. Case.edu. Henta frå: <https://case.edu/med/neurology/NR/MRI%20Basics.htm>
- Rosenberg, G. A. (2012). Neurological diseases in relation to the blood–brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *32*(7), 1139–1151. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.197>

- Rossi Espagnet, M. C., Bernardi, B., Pasquini, L., Figà-Talamanca, L., Tomà, P., & Napolitano, A. (2017). Signal intensity at unenhanced T1-weighted magnetic resonance in the globus pallidus and dentate nucleus after serial administrations of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent in children. *Pediatric Radiology*, 47(10), 1345–1352. <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3874-1>
- Sandoval, K. E., & Witt, K. A. (2008). Blood-brain barrier tight junction permeability and ischemic stroke. *Neurobiology of Disease*, 32(2), 200–219. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.08.005>
- Scheinfeld, M. H., Moon, J.-Y., Fagan, M. J., Davoudzadeh, R., Wang, D., & Taragin, B. H. (2017). MRI usage in a pediatric emergency department: An analysis of usage and usage trends over 5 years. *Pediatric Radiology*, 47(3), 327–332. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3764-y>
- Smith-Bindman, R., Kwan, M. L., Marlow, E. C., Theis, M. K., Bolch, W., Cheng, S. Y., Bowles, E. J. A., Duncan, J. R., Greenlee, R. T., Kushi, L. H., Pole, J. D., Rahm, A. K., Stout, N. K., Weinmann, S., & Miglioretti, D. L. (2019). Trends in Use of Medical Imaging in US Health Care Systems and in Ontario, Canada, 2000-2016. *JAMA*, 322(9), 843–856. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11456>
- Smith, H.-J., & Gjesdal, K.-I. (2000). Magnetisk resonans – historikk og teoretisk grunnlag. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. <https://tidsskriftet.no/2000/03/tema/magnetisk-resonans-historikk-og-teoretisk-grunnlag>
- Tibussek, D., Rademacher, C., Caspers, J., Turowski, B., Schaper, J., Antoch, G., & Klee, D. (2017). Gadolinium Brain Deposition after Macrocyclic Gadolinium Administration: A Pediatric Case-Control Study. *Radiology*, 285(1), 223–230. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161151>

- Topcuoglu, E. D., Topcuoglu, O. M., Semiz Oysu, A., & Bukte, Y. (2020). Does Gadoterate Meglumine Cause Gadolinium Retention in the Brain of Children? A Case–Control Study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *51*(5), 1471–1477. <https://doi.org/10.1002/jmri.26954>
- van Beek, E. J. R., Kuhl, C., Anzai, Y., Desmond, P., Ehman, R. L., Gong, Q., Gold, G., Gulani, V., Hall-Craggs, M., Leiner, T., Lim, C. C. T., Pipe, J. G., Reeder, S., Reinhold, C., Smits, M., Sodickson, D. K., Tempany, C., Vargas, H. A., & Wang, M. (2019). Value of MRI in Medicine: More Than Just Another Test? *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, *49*(7), e14–e25. <https://doi.org/10.1002/jmri.26211>
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2006). *How does MRI work? An introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging* (2nd ed). Springer.
- Wigmore, P. (2012). The Effect of Systemic Chemotherapy on Neurogenesis, Plasticity and Memory. I C. Belzung & P. Wigmore (Red.), *Neurogenesis and Neural Plasticity* (Bd. 15, s. 211–240). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/7854_2012_235
- Xiao, Y.-D., Paudel, R., Liu, J., Ma, C., Zhang, Z.-S., & Zhou, S.-K. (2016). MRI contrast agents: Classification and application (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, *38*(5), 1319–1326. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2744>
- Young, J. R., Qiao, J., Orosz, I., Salamon, N., Franke, M. A., Kim, H. J., & Pope, W. B. (2018). Gadolinium deposition within the paediatric brain: No increased intrinsic T1-weighted signal intensity within the dentate nucleus following the administration of a minimum of four doses of the macrocyclic agent gadobutrol. *European Radiology*, *28*(11), 4882–4889. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5464-5>

8.0 Vedlegg

Sjekklistene for dei forskjellige studiane er vedlagt. Her er det valt å bruke sjekkliste for kaskontrollstudie til studiane med kontrollgruppe og sjekkliste for kohortstudie til studiane som ikkje hadde kontrollgruppe, slik som vist i tabell 6 i resultatdelen.

Vedlegg 1: Sjekkliste for kaskontrollstudie

Spørsmål	(Ozturk & Nascene, 2020)	(Tibussek et al., 2017)	(Topcuoglu et al. (2020).	(Rossi Espagnet et al., 2017).
1. Er spørsmålet i studien klart formulert?	Ja	Ja	Ja	Ja
2. Er kaskontrollstudie et velegnet design for å besvare spørsmålet?	Ja	Ja	Ja	Ja
3. Ble kasusgruppen valgt ut på en tilfredstillende måte?	Ja	Ja	Ja	Ja
4. Ble kontrollgruppen valgt ut på en tilfredstillende måte?	Ja	Ja	Ja	Ja
5. Ble eksponeringen presist målt?	Ja	Ja	Ja	Ja
6. a) Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer b) Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?	a) Ja b) Uklart	a) Ja b) Ja	a) Ja b) Uklart	a) Ja b) Nei
Basert på svarene på punkt 1-6 over, mener du at resultatene frå denne studien er til å stole på?	Ja	Ja	Ja	Ja

Vedlegg 2: Sjekkliste for kohortstudie

Spørsmål	(Olchowy et al., 2018)	(Kasper et al., 2018).	(Young et al., 2018).
1. Er formålet med studien klart formulert?	Ja	Ja	Ja
2. Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredstillende måte?	Ja	Ja	Ja
3. Ble eksponeringen presist målt?	Ja	Ja	Ja
4. Ble utfallet presist målt?	Ja	Ja	Ja
5. a) Har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer? b) Har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse?	a) Ja b) Uklart	a) Ja b) ja	a) Ja b) Uklart
6. a) Ble mange nok av personene i kohorten fulgt opp? b) Ble personene fulgt opp lenge nok?	a) Ja b) Uklart	a) Ja b) Uklart	a) Ja b) Uklart
Basert på svarene dine på punkt 1-6 over, mener du at resultatene fra denne studien er til å stole på?	Ja	Ja	Ja