

Nephrogene Systemische Fibrose im Zusammenhang mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel in der Magnetresonanz

Diplomarbeit zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

eingereicht von

Birgit Schrempf

Matrikelnummer

0310450

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Daisy Kopera

und an der Universitätsklinik für Radiologie

unter der Anleitung von

Ass. Prof. Dr. Manuela Aschauer

Graz, Mai 2011

Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die genannten Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Mai 2011

Danksagungen

Mein Dank gilt ganz besonders Frau Prof. Dr. Daisy Kopera, die immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte und die es mir ermöglicht hat, diese Arbeit zu schreiben. Ich möchte mich auch recht herzlich bei Frau Ass. Prof. Dr. Manuela Aschauer, Universitätsklinik für Radiologie, bedanken, die mir bei der Literaturrecherche immer hilfsbereit zur Seite stand und ebenfalls immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte.

In weiterer Folge möchte ich meinen Freunden und meiner Familie für die jahrelange Unterstützung meinen Dank aussprechen.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Mutter, der ich diese Arbeit widme für den seelischen und auch finanziellen Beistand bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstaatliche Erklärung	2
Danksagungen	3
Zusammenfassung	8
Abstract	10
Abkürzungsverzeichnis	11
Abbildungsverzeichnis	12
Tabellenverzeichnis:	13
1. Einleitung	14
1.1 Was ist Nephrogene Systemische Fibrose?	14
1.2 Geschichte	14
1.3 Charakteristika von Gadolinium	16
1.3.1 Komplexstabilität von KM auf Gadolinium Basis	16
1.3.2 Lineare Gd-Chelate	17
1.3.3 Makrozyklische Gd-Chelate	18
1.4 Gadolinium-hältige MR-Kontrastmittel	20
1.5 Risikofaktoren	21
1.5.1 Co- Faktoren	22
1.6 Epidemiologie	22
1.7 Inzidenz der NSF	23
2. Klinische Symptome	24
2.1 Morphologie, Aussehen und Verbreitung der Hautveränderungen	24
2.1.1 NSF Hautveränderungen, Morphologie	24
3. Differentialdiagnosen der NSF	26
3.1 Lipodermatosklerose (LDS)	26
3.1.1 Ätiologie der Lipodermatosklerose	27
3.1.2 Lokalisation	27
3.1.3 Klinik	28
3.1.4 Therapie	28
3.2 Sklerodermie	28
3.2.1 CREST-Syndrom	28

3.2.2 Symptome	29
3.3 Skleromyxödem.....	29
3.3.1 Ätiologie und Pathogenese.....	29
3.4 Eosinophile Fasziitis	30
3.4.1 Epidemiologie	31
3.4.2 Lokalisation.....	31
3.4.3 Klinik.....	32
3.5 Eosinophilie-Myalgie Syndrom	32
3.5.1 Ätiologie.....	32
3.5.2 Klinik.....	33
3.5.3 Prognose	33
3.6 Chronische Graft-versus-Host-Krankheit (cGVHD).....	33
3.6.1 Pathogenese	33
3.6.2 Kutane Manifestation der chronischen GvHD.....	34
3.6.3 Prognose der GvHD:	35
4. Pathophysiologie der NSF	35
5. Histopathologie NSF vs. Sklerodermie	36
6. Therapeutische Möglichkeiten bei NSF	37
6.1 Orale Steroide	38
6.2 Extrakorporale Photopherese (ECP)	38
6.3 Physiotherapie.....	38
6.4 Hochdosierte Intravenöse Immunglobulin Therapie	38
7. Patienten/innen und Methoden.....	39
7.1 Patientinnen und Patienten Auswahl	39
7.2 Methoden.....	39
7.2.1 Anmerkung	40
8. Fallbeschreibungen	40
8.1 Fallbericht 1	40
8.1.1 Anamnese	40
8.1.2 Dermatopathologischer Befund und mikroskopische Beschreibung.....	41
8.1.3. Sozialanamnese	41
8.1.3 Diagnose	44
8.1.4 Medikamente	44
8.1.5 Therapie	45

8.2 Fallbericht 2	45
8.2.1 Anamnese	45
8.2.2 Dermatopathologischer Befund und mikroskopische Beschreibung	47
8.2.3 Diagnose	47
8.2.4 Medikamente	47
8.2.5 Therapie	48
8.3 Fallbericht 3	48
8.3.1 Anamnese	48
8.3.2 Dermatopathologischer Befund und mikroskopische Beschreibung	51
8.3.3 Diagnose	51
8.3.4 Medikamente	51
8.3.5 Therapie	51
9. Ergebnisse.....	52
10. Diskussion	53
11. Literaturverzeichnis.....	55
12. Anhang	58
12.1 Patientinnen/ Patienten Fragebogen	59

„Ich weiß, dass ich nichts weiß“

„Scio me nihilscire“

(Sokrates)

Zusammenfassung

Die nephrogene systemische Fibrose (NSF) ist eine seltene schwerwiegende Erkrankung, die bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet wird. Die im Vordergrund stehende Hautmanifestation zeigt sich klinisch durch Hautverdickung und Verhärtung mit oder ohne Hyperpigmentierung. Die betroffenen Patientinnen und Patienten geben auch Rötung, brennende- juckende Sensationen und Schmerzen der betroffenen Hautareale an. Hauptsächlich treten diese Veränderungen an den distalen Extremitäten auf. Bei Gelenkbefall kommt es zu schmerzhaften Flexionskontrakturen und die daraus resultierenden Fehlstellungen führen zu Einschränkungen im Alltag bis hin zur Immobilität. Von der Erkrankung können neben der Haut auch andere Organe wie Skelettmuskulatur, Herz, Lunge oder-, Niere betroffen sein.

Im Jahre 2006 wurde von Thomas Grobner, einem Internisten aus Wiener Neustadt, ein möglicher Zusammenhang zwischen der Applikation von auf Gadolinium-Chelaten basierenden Kontrastmitteln in der Magnetresonanz und der NSF bei niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten beschrieben. Eine nicht unwesentliche Rolle scheint dabei die Verwendung von dem linearen Kontrastmittel Gadodiamid zu spielen.

Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (food and drug association) reagierte daraufhin mit einer Empfehlung, die Applikation Gadolinium- haltiger Kontrastmittel bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz massiv einzuschränken.

In Europa ist die Anwendung der Kontrastmittel Gadodiamid (Omniscan®) und Gadopentetat- Dimeglumin (Magnevist®) bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Nierenfunktionstörung ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert.

Ziel dieser Arbeit ist einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der NSF und Gadolinium- Kontrastmittel in der Magnetresonanz bei niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten darzustellen. Dazu wurden Patientinnen und Patienten gescreent, die im Jahr 2007 eine Magnetresonanztomographie mit Omniscan®, Magnevist® und Dotarem® unterzogen wurden. Durchgeführt wurden die Untersuchungen am LKH- Universitätsklinikum der Medizinischen Universität Graz. Mit Hilfe des Betriebssystems Medocs wurden sämtliche Daten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse, Kreatininwerte) erhoben. Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden genauer exploriert. Dazu wurde im Microsoft Office Excel 2007 eine Liste erstellt. Insgesamt wurden 19 Patientinnen und Patienten mit erhöhten Kreatininwerten des definierten Kollektives erhoben. In weiterer Folge wurden sie telefonisch und mittels Einladungsschreiben kontaktiert und ein Termin an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz vereinbart, um mögliche nachhaltig aufgetretene Hautveränderungen und Fibrosen festzustellen. Dabei wurde ein vorab entworfener standardisierter Fragebogen mit den betroffenen Patientinnen und Patienten ausgefüllt und die Hautveränderungen fotografisch dokumentiert. Die histologischen Befunde von bereits erfolgten Biopsien wurden ausgewertet.

Aufgrund der Multimorbidität und der Tatsache, dass ein großer Teil der Patientinnen und Patienten bereits verstorben waren, kamen nur drei Patientinnen und Patienten der Einladung nach.

Die Ergebnisse zeigen keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Applikation von Gadodiamiden in der Magnetresonanz und dem Auftreten von NSF bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz.

Abstract

Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) is an uncommon disease observed in patients with renal dysfunction. The main characteristics of NSF are thickening, hardening and induration of the skin with optional hyperpigmentation. Furthermore the patients report erythema, burning and pruritic sensations often combined with pain located in the affected skin areas. Generally this symptom appears in the (distal) extremities. In case of involvement of flexures, painful contractions may occur, eventually resulting in immobility. Along with the skin also other organs may be affected, e.g like lung, heart, kidneys and skeletal muscles.

Studies from 2006 have shown that there may be a correlation between the application of Gadolinium contrast agent in magnetic resonance and NSF in patients with renal failure. Hence responsible authorities in Europe and the U.S. proposed a recommendation for limited usage of Gadolinium contrast agents in patients suffering from terminal renal disease ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

The goal of this paper is finding a connection between NSF and the application of Gadolinium contrast agents used in magnetic resonance in patients with renal dysfunctions. We screened 88 patients undergoing magnetic resonance tomography with Omniscan®, Magnevist® and Dotarem® in the year 2007. Nineteen of them featured increased creatinine values. Because of the multimorbidity some patients had already died and there were only three candidates available for exploration.

The results suggest that there is no direct correlation between NSF and the application of Gadolinium containing contrast agents to renal failure patients.

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Anti- Zentromer- Antikörper
ANA	Antinukleärer- Antikörper
ASS	Acetylsalizylsäure
cGvHD	chronische Graft- versus- Host- Krankheit
CRP	c- reaktives Protein
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
DOTA	Tetraacyclododecan-Tetraessigsäure
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
ECP	Extrakorporale Photopherese
EPO	Erythropoetin
FDA	food and drug association
GBCA`s	Gadolinium- based contrast agents
Gd ³⁺	Gadolinium
Gd- DTPA	Gadopentetat- Dimeglumin
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
LDS	Lipodermatosklerose
MRT	Magnetresonanztomographie
NSD	Nephrogenen systemische Dermatopathie
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
NTx	Nierentransplantation
UCSD	University of California in San Diego
UCSF	University of California in San Francisco

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Skleroxyödem (wie von Arndt- Gottron beschrieben) (28)	15
Abbildung 2: Gadolinium im Periodensystem (7)	16
Abbildung 3: Gadodiamid (linear, nicht- ionisch) (26).....	17
Abbildung 4: Gadopentetat- Dimeglumin (linear- ionisch) (26).....	17
Abbildung 5: Gadoteridol (makrozyklisches, nicht- ionisch) (26)	18
Abbildung 6: Gadotärsäure (makrozyklisch- ionisch) (26).....	18
Abbildung 7: Gadobutrol (zyklisch- nicht ionisch) (31)	19
Abbildung 8: Risikofaktoren bei Patientinnen und Patienten mit Nierenfunktionsstörung (11)	20
Abbildung 9: Inzidenz für NSF (11)	22
Abbildung 10: Frühmanifestation der NSF (15).....	24
Abbildung 11: Gelenkskontraktur des Armes (15)	24
Abbildung 12: Progressive NSF (15)	25
Abbildung 13: Lipodermatosklerose (LDS), distaler Unterschenkel (16)	26
Abbildung 14: Progressive Sklerodermie, Gesicht (18)	28
Abbildung 15: Skleromyxödem, Gesicht (16).....	29
Abbildung 16: eosinophile Fasziitis, rechter Handrücken (16).....	30
Abbildung 17: Sklerodermieforme Hautverdickung, untere Extremität (18)	31
Abbildung 18: chronische GvHD (19)	33
Abbildung 19: Histologie der NSF (22)	35
Abbildung 20: Histopathologie der NSF (33)	36
Abbildung 21: Histopathologie der Systemischen Sklerodermie (34)	37
Abbildung 22: Fotolabor, Aufnahme nach 26. ECP- Therapien	40
Abbildung 23: Fotolabor, fibrotische Hautveränderungen untere Extremität	40
Abbildung 24: Fotolabor, Verlaufskontrolle untere Extremität.....	41
Abbildung 25: Fotolabor, Hautveränderungen beider Hände und Unterarme.....	43
Abbildung 26: Fotolabor, Kontrakturen beider Handgelenke und Finger	44
Abbildung 27: Fotolabor, Gelenkskontraktur rechtes Handgelenk.....	47
Abbildung 28: Fotolabor, linker Vorfuß mit Erosionen	47

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Gadolinium- hältige MR- Kontrastmittel (11)	19
Tabelle 2: NSF- Fälle in Verbindung mit Omniscan® (13).....	21
Tabelle 3: Charakteristika der betroffenen Patientinnen und Patienten	49

1. Einleitung

1.1 Was ist Nephrogene Systemische Fibrose?

Nephrogene systemische Fibrose (NSF) ist eine schwere, invalidisierende Erkrankung die bei Patientinnen und Patienten mit renaler Insuffizienz mit einem signifikant erhöhtem Risiko auftritt und mit der Applikation von gadoliniumhaltigen (Gd)- Kontrastmitteln (KM) in Verbindung gebracht wird (1). Zu Beginn steht meist die kutane Manifestation, sie beginnt Tage bis Wochen nach Durchführung Gd- haltiger- Kontrastmittel (KM) Untersuchung (14). Die betroffenen Patientinnen und Patienten zeigen eine Verdickung und Verhärtung der Haut, die sich hölzern anfühlt (8). Die Hautveränderungen betreffen vor allem die Extremitäten, bei längerem Bestehen kann es zu Gelenkskontrakturen kommen. Die Patientinnen und Patienten können den Alltag nicht mehr selbstständig bewältigen und werden immobil.

NSF wurde bis 2001 als nephrogene systemische Dermatopathie (NSD) erstmals beschrieben (1). Man erkannte aber bald, dass sich die Erkrankung nicht nur auf die Haut beschränkt. Sie kann mit systemischen fibrosierenden Veränderungen anderer Organe wie Leber, Herz, Lunge, Zwerchfell und Skelettmuskulatur einhergehen, was schließlich zum Tod der Patientinnen und Patienten führen kann (2).

1.2 Geschichte

Im Jahre 1997 untersuchte Professor Philip Le Boit, ein renommierter Dermatopathologe an der University of California in San Francisco (UCSF), Biopsate von Patientinnen und Patienten mit ungeklärten Hautverdickungen. Alle Patientinnen und Patienten wiesen eine Insuffizienz der Nieren auf, sie waren aus diesem Grund Dialyse-pflichtig oder sie hatten eine missglückte Nieren-Transplantation (NTx) durchgemacht.

Im Dialog mit den Histopathologen der University of California in San Diego (UCSD) wurde anhand der Biopsate eine Ähnlichkeit mit dem selten vorkommenden Skleromyxödem gefunden. Aufgrund der fehlenden klinischen Merkmale der betroffenen Patientinnen und Patienten wurde die Erkrankung als „Skleromyxödem-ähnlich“ bezeichnet (3).

Klinisch zeigt das Skleromyxödem die Merkmale einer sklerodermieartigen diffusen Verdickung der Haut, die eine mimische Starre und elefantenhautartige, hyperpigmentierte, grobe Pachydermie aufweist. Darüberhinaus können vor allem im Gesicht und im Nacken disseminiert multiple Papeln auftreten (4).



Abbildung 1: Skleromyxödem (wie von Arndt- Gottron beschrieben)

Arndt Georg und Gottron Heinrich Adolf haben das Skleromyxödem erstmalig 1954 beschrieben.

Synonyme: Lichen myxoedematosus, papularmucinosis (24)

Im Jahre 2006 wurde von Grobner (5) ein möglicher Zusammenhang zwischen der Applikation von gadolinium (Gd)- hältigem Kontrastmittel in der Magnetresonanz und der Entwicklung von NSF bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz beobachtet. Damals wurde bei neun Patientinnen und Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz im Endstadium eine MR-Angiographie durchgeführt. Bei fünf der Patientinnen und Patienten manifestierten sich wenige Wochen nach der Verabreichung von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel sklerodermieforme Hautveränderungen die mittels Magnetresonanztomografie (MRT) nachweisbar waren. Diese Fälle erhärten den Verdacht, dass Gadopentetat- Dimeglumin (Gd-DTPA= Magnevist®) möglicherweise ein auslösender Faktor der NSF sein kann (5).

1.3 Charakteristika von Gadolinium

Gadolinium (Gd^{3+}) ist ein Metall mit der Ordnungszahl 64 und steht im Periodensystem in der Gruppe der Lanthanoide. Durch die sieben ungepaarten Elektronen ist Gadolinium stark paramagnetisch. Daraus ergibt sich ein erhöhter Kontrastunterschied der verschiedenen Gewebe im MRT. Freies Gadolinium ist toxisch und lagert sich in Knochen- und Lebergewebe ein. Zur Anwendung als Kontrastmittel wird das Gadolinium-Ion daher in einem Chelatkomplex gebunden, wie beispielsweise in DTPA oder DOTA (6).

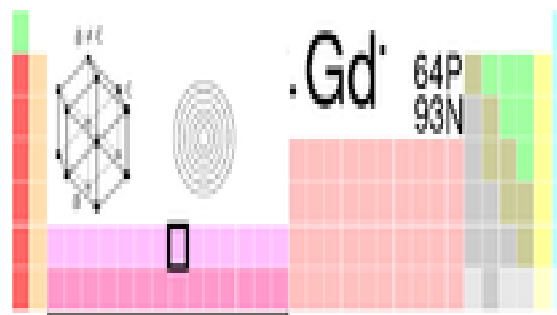


Abbildung 2: Gadolinium im Periodensystem (7)

1.3.1 Komplexstabilität von KM auf Gadolinium Basis

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Gadoliniumchelatpartikel die Bindung zu dem Gadolinium-Ion verliert ist von der chemischen Struktur des Chelatpartikels abhängig. Aufgrund ihrer chemischen Struktur werden die Gadolinium- basierte Kontrastmittel (GBCAs) in zwei Gruppen eingeteilt: Lineare (open chain) Chelate und makrozyklische Chelate (9). Je stärker das Gadolinium im äußeren Ring (Chelat, Ligand) gebunden ist, desto stabiler ist der Komplex. Eine Maßzahl für die Stabilität eines derartigen Komplexes ist die thermodynamische Stabilitätskonstante $\text{Log } K_{\text{therm}}$. Je höher der Wert, umso stabiler ist der Komplex. Je instabiler der Komplex, desto mehr Zerfall findet statt. Im Fall der Gd-haltigen Kontrastmittel wird verstärkt toxisches Gd^{3+} freigesetzt (8).

1.3.2 Lineare Gd-Chelate

Kennzeichnend für die linearen Chelate ist die Thermodynamik. Sie beschreibt den Ausgleich zwischen der Konzentration des Gadoliniumkomplexes einerseits, die freie Gd^{3+} -Konzentration und die Menge an freien Liganden andererseits. Für nichtionische lineare Chelate ist eine geringere Komplexstabilität charakteristisch, dafür finden sich mehr freie Liganden. Ionische lineare Chelate besitzen eine höhere Komplexstabilität und weniger freie Liganden (9).

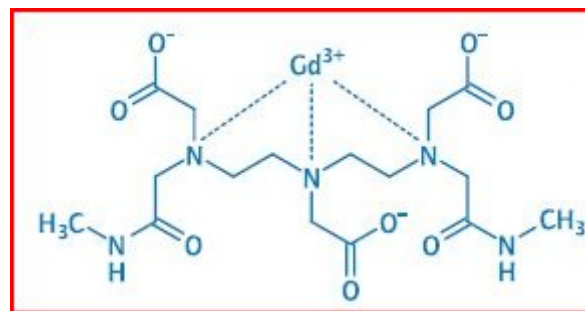


Abbildung 3: Gadodiamid (linear, nicht-ionisch) (26) = Omniscan®

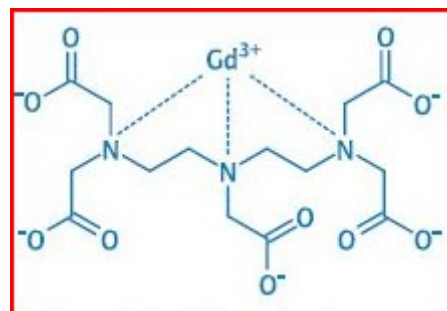


Abbildung 4: Gadopentetat-Dimeglimumin (linear- ionisch) (26) = Magnevist®

1.3.3 Makrozyklische Gd-Chelate

Makrozyklische Chelate unterscheiden sich von den linearen Chelaten hinsichtlich ihrer Komplexbildung (9). Sie haben eine längere Dissoziationshalbwertszeit, wodurch die Freisetzung von toxischem freiem Gadolinium verhindert wird. Das bedeutet Gadolinium bleibt fest in der makrozyklischen Struktur verankert. Dotarem® ist das stabilste Gadolinium-Chelat(10).

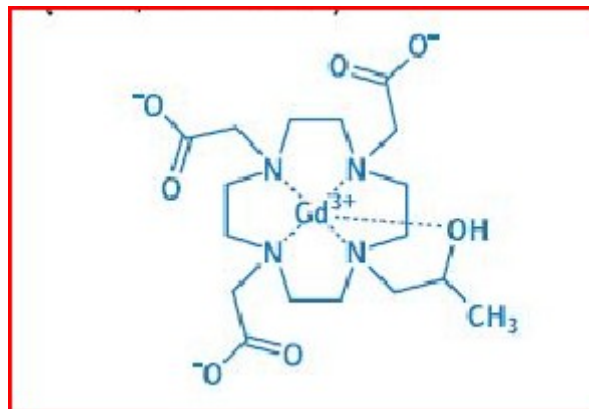


Abbildung 5: Gadoteridol (makrozyklisches, nicht-ionisch) (26) = Prohance®

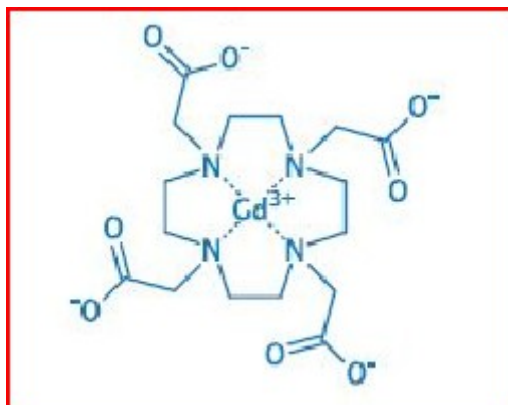


Abbildung 6: Gadotärsäure (makrozyklisch- ionisch) (26) = Dotarem®

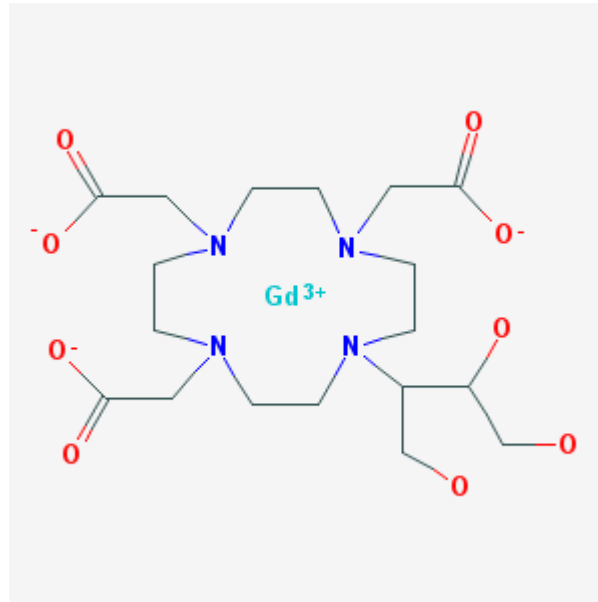


Abbildung 7: Gadobutrol (zyklisch- nicht ionisch) (31) = Gadovist®

1.4 Gadolinium-hältige MR-Kontrastmittel

Handelsname	Substanz	Akronym	Struktur	Ladung	bisher registrierte NSF-Fälle
Omniscan®	Gadodiamid	Gd-DTPA-BMA	Linear	nicht-ionisch	JA
OptiMARK®	Gadoversetamid	Gd-DTPA-BMEA	Linear	nicht-ionisch	JA
Magnevist®	Gadopentetat Dimeglumin	Gd-DTPA	Linear	ionisch	JA
MultiHance®	Gadopentetat Dimeglumin	Gd-BOPTA	Linear	ionisch	NEIN
Primovist®	Gadoxeticsäure Disodium Salz	Gd-EOB-DTPA	Linear	ionisch	NEIN
Vasovist®	Gadofosveset Trisodium	Gd-DTPA	Linear	ionisch	NEIN
ProHance®	Gadoteridol	Gd-HP-DO3A	Zyklisch	nicht-ionisch	NEIN
Gadovist®	Gadobutrol	Gd-BT-DO3A	Zyklisch	nicht-ionisch	NEIN
Dotarem®	Gadoterat Meglumin	Gd-DOTA	Zyklisch	ionisch	NEIN

Tabelle 1: Seite 10 aus dem ``Public Assessment Report`` EMEA Feb. 2007 (32)

Die Gadolinium-Liganden bilden auch mit Zink, Kupfer, Calcium, Eisen und Magnesiumionen Komplexe. Die Folge ist ein verstärkter Ionenaustausch (=Transmetallisation) und eine dadurch bedingte Erniedrigung der genannten Ionen in der Blutkonzentration der Patientinnen und Patienten mit NSF (8)

Die meisten Gadolinium- hältigen Kontrastmittel werden vollständig durch die Niere eliminiert und haben beim Gesunden eine Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 1,5 bis 2 Stunden. Bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz kann sich die Halbwertszeit bis zu 35 Stunden verlängern. Es könnte eineverstarkte Transmetallisation stattfinden und dadurch eine vermehrte Gadoliniumionen- Anreicherung im Gewebe (8). Eine Ausnahme stellt die Gadoxetsaure (=Primovist®) dar, denn sie wird zu 50% über Gallenwege und Darm ausgeschieden (8).

1.5 Risikofaktoren

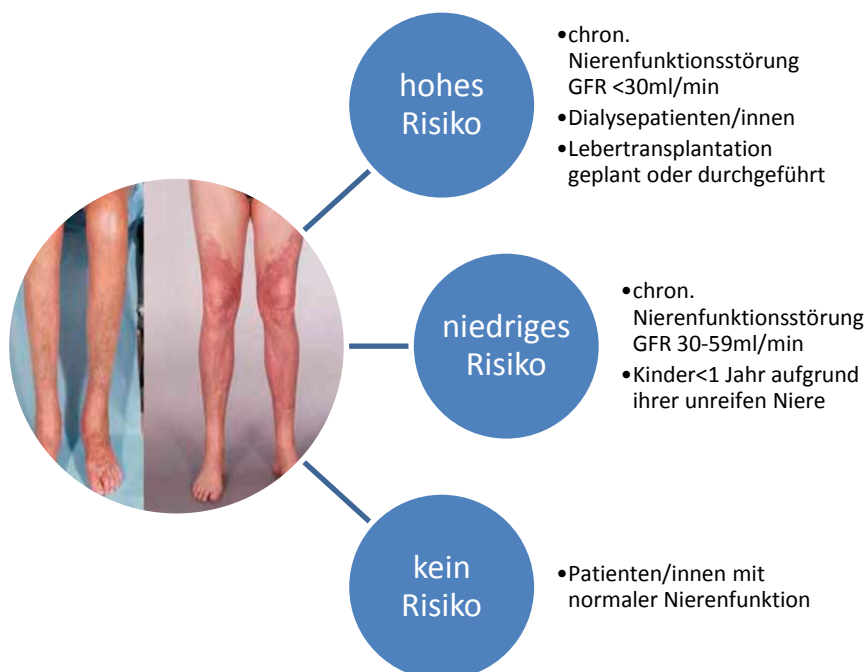


Abbildung 8: Risikofaktoren bei Patientinnen und Patienten mit Nierenfunktionsstörung (11)

1.5.1 Co- Faktoren

In der Literatur werden potentielle Co-Faktoren der NSF beschrieben. Ein möglicher Trigger ist Erythropoetin (EPO). Das Hormon wird niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten verabreicht, um einer Anämie entgegen zu wirken. EPO wird als alleinige Ursache der NSF ausgeschlossen (12). Mit NSF werden außerdem tiefe Beinvenenthrombosen, Hyperkoagulabilität des Blutes, gefäßchirurgische Eingriffe und Azidose in Verbindung gebracht (5, 12).

1.6 Epidemiologie

NSF ist bis dato nur bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, akuten passagerem Nierenversagen oder bei Hämodialysepflicht aufgetreten (5, 14). Bis 1997 waren keine Fälle von NSF bekannt, seitdem wurden weltweit 335 Fälle in das NSF- Register der Universität von Yale eingetragen (12). Frauen und Männer sind von dieser schwerwiegenden Erkrankung ungefähr gleich häufig betroffen. Obwohl NSF hauptsächlich bei Patientinnen und Patienten im mittleren Alter vorkommt, wurde es auch bei Kindern und älteren Menschen beschrieben (12). Die größte Anzahl von NSF wurde bisher in den USA erfasst (12).

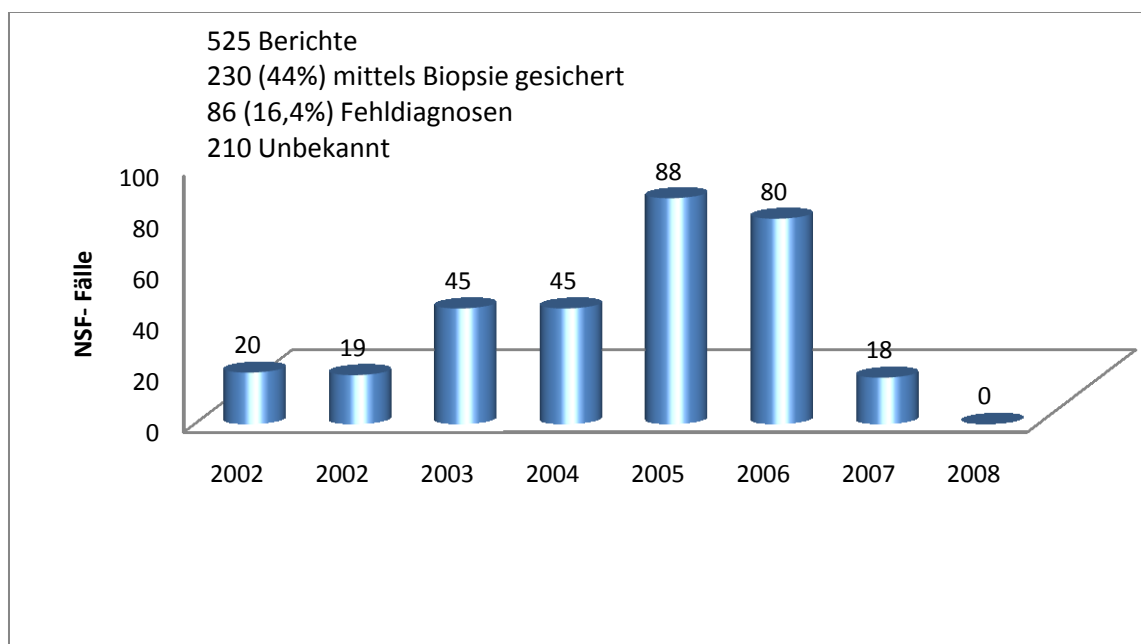


Tabelle 2: NSF- Fälle in Verbindung mit Omniscan® (13)

In Tabelle 2 ist das Absinken der NSF-Fälle von 2006- 2007 auffällig. Was sich durch die Dosisreduktion von Omniscan® in diesem Zeitraum erklären lässt. Im Jahre 2008 wurde kein Fall von NSF mit Omniscan® in Verbindung gebracht.

In Europa und den USA waren die Präparate Magnevist® und Omniscan® von 2006- 2008 jene die am häufigsten für Kontrastmittel MRTs zum Einsatz kamen (13).

1.7 Inzidenz der NSF

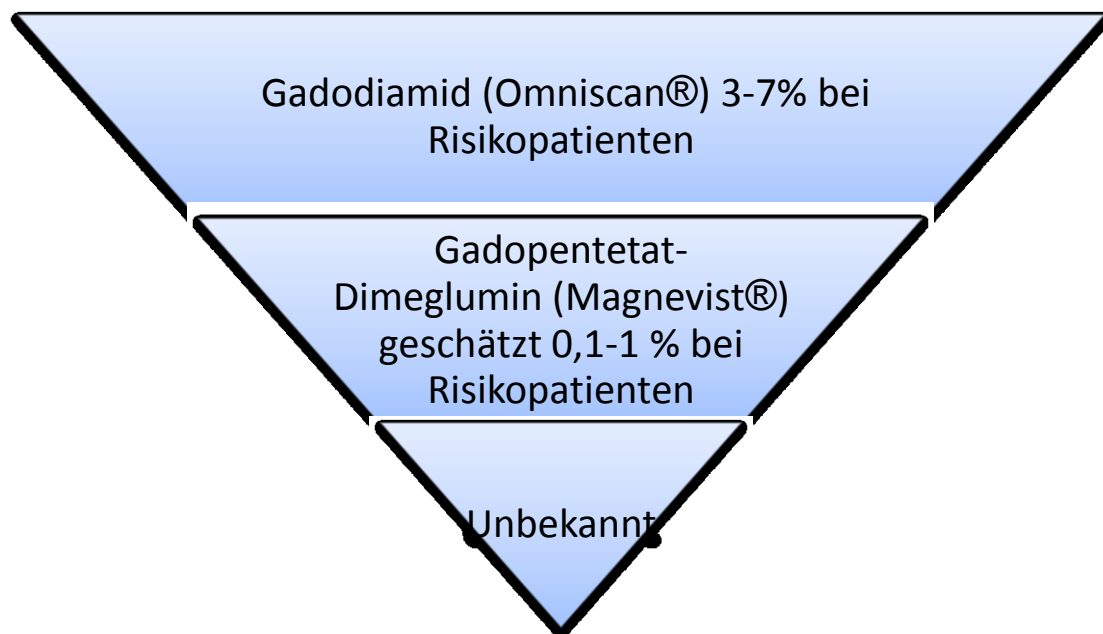


Abbildung 9 beschreibt die Inzidenz für Gadodiamid und Gadopentetat-Dimeglumin, bei Hochrisikopatientinnen und Patienten (GFR<30%) (11).

Unbekannte Inzidenz oder keine eindeutigen Fälle aufgrund limitierter Erfahrungen bei den folgenden Präparaten (11):

- Gadoversetamid (Optimark®)
- Gadopentat- Dimeglumin (Multihance®)
- GadovesfeseTrisodium (Vasovist®)
- GadoxetatDintriumsals (Primovist®)
- Gadobutrol (Gadovist®)
- Gadoterat- Meglumin (Dotarem®)
- Gadoteridol (Prohance®)

2. Klinische Symptome

Neben den kutanen Symptomen Hautverhärtung und- Verdickung sowie Hyperpigmentierung, klagen NSF-Patientinnen und Patienten über Schmerzen in den betroffenen Arealen (52%), Pruritus (36%), Gelenksteife (34%), Schwellungen (25%) der Hände und Füße, Parästhesien (24%) und Brennen (15, 26).

2.1 Morphologie, Aussehen und Verbreitung der Hautveränderungen

Die fibrotischen Hautveränderungen treten am häufigsten an den unteren Extremitäten auf, gefolgt von den oberen Extremitäten und dem Rumpf. Die kutane Verteilung ist meist symmetrisch und bilateral (15).

Die Haut kann variabel mit oberflächlichen Papeln und Plaques und/-oder tiefer dermaler oder subkutaner Verhärtung betroffen sein. Eine Versteifung der Gelenke wird beschrieben (15).

2.1.1 NSF Hautveränderungen, Morphologie(15)

- sklerodermiforme Verhärtungen 78%
- Plaques 58%
- Erytheme 39%
- Papeln 32%
- Kontrakturen 50%
- Hyperpigmentierung 41%
- Ödeme 32%
- Knötchen 17 %
- Blasen 2%
- Haarausfall 2%



Abbildung 10: Frühe Manifestation von NSF mit oberflächlich, rauhen, rötlichen Plaques (15).

Die Plaques werden als verdickt, klumpig, gefurcht, holzig oder bullig beschrieben (15). Es kann auch eine „peau d` orange“ (Orangenhaut) auftreten.



Abbildung 11: Gelenkskontrakturen der Finger und des Handgelenkes (15)



Abbildung 12: Progressive NSF mit glänzenden Arealen fortschreitend fibrotisch veränderter Haut (15)

3. Differentialdiagnosen der NSF

Differentialdiagnostisch kommen mehrere Erkrankungen in Frage (15):

- Lipodermatosklerose (LDS)
- Sklerodermie/ tiefe Morphea
- Skleromyxödem
- eosinophile Faszitis
- Eosinophilie-Myalgie-Syndrom
- chronische Graft-versus-Host-Krankheit (cGVHD)

3.1 Lipodermatosklerose (LDS)

Es handelt sich um eine chronisch entzündliche Reaktion von Dermis, Subcutis (und Faszien) mit schmerzhaften, knotigen und plattenartigen Indurationen, rinnenartig eingebetteten varikösen Venen (Canyon-Venen) und großflächiger Pigmentierung der Haut (16). LDS betrifft überwiegend Frauen im mittleren bis höheren Alter (40 bis 70 Jahre).

3.1.1 Ätiologie der Lipodermatosklerose

Die Ätiologie dieser sklerosierenden Hautveränderung ist bislang ungeklärt, viele Faktoren deuten darauf hin, dass eine chronisch venöse Insuffizienz (CVI) den entscheidenden pathogenetischen Mechanismus darstellt. Beweisend dafür ist, dass sich das Krankheitsbild unter einer suffizienten Kompressionstherapie bessert. LDS wird vermehrt bei Protein S und Protein D-Defizienz beobachtet (16).

3.1.2 Lokalisation

Die Hautveränderungen treten häufig am distalen Unterschenkel ein- oder beidseits auf (16).



Abbildung 13: 64-jähriger Patient mit Z.n. Fraktur des distalen Unterschenkels und folgender CVI. Seit Jahren zunehmende Verdickung und Verhärtung des distalen US. Es zeigt sich eine flächenhafte Hyperpigmentierung der Haut mit derber Konsistenzverminderung und flächige Schuppenkrusten im Zentrum der Hautveränderung (16).

3.1.3 Klinik

Akute LDS: In der akuten Phase zeigt sich ein nach proximal bogenförmig oder auch zungenförmig begrenztes flächiges Erythem, später Ödem am distalen Unterschenkels mit mittlerem Spontan- und Druckschmerz (16).

Chronische LDS: Nach Monaten oder Jahren kann eine brettharte Dermatosklerose mit flächigen braun-roten oder braun-schwarzen Verfärbungen auftreten. Begleitend kommt es zu Atrophie von Fettgewebe, Muskulatur und Verkleinerung der Unterschenkelkonturen (Flaschenbein) (16).

3.1.4 Therapie

Behandlung der zugrundeliegenden chronischen venösen Insuffizienz durch Kompressionstherapie, Acetylsalizylsäure (ASS) bis zum Abklingen der Hauterscheinung. Therapeutika der zweiten Wahl sind systemische Glukokortikoide (16).

3.2 Sklerodermie

Kennzeichnend für die Sklerodermie ist eine zunehmende Verhärtung der Haut. Die Sklerodermie ist eine Bindegewebserkrankung und gehört zur Krankheitsgruppe der Kollagenosen (17). Abhängig von der örtlichen Begrenzung unterscheidet man die zirkumskripte Sklerodermie, die nur einen umschriebenen Hautbezirk betrifft, von der generalisierten Form. Die generalisierte Form manifestiert sich an verschiedenen Körperregionen (17). Nimmt diese Erkrankung systemischen Charakter an, können auch Organe wie zum Beispiel Speiseröhre, Darm, Lunge, Herz und Niere von der bindegewebigen Verhärtung betroffen sein (17).

3.2.1 CREST-Syndrom

Bei dem CREST- Syndrom handelt es sich um eine Sonderform der Sklerodermie. Die Ätiologie ist bis heute ungeklärt. Eine genetische Prädisposition (HLA-B8, DR3) sowie exogene Faktoren beispielsweise chemische Agenzien werden diskutiert (27). Die Rolle der Auto- Autoantikörper ist ebenfalls noch nicht geklärt. Es finden sich gehäuft Antinukleäre- Antikörper (ANA) und Anti- Zentromer- Antikörper (ACA) (27).

3.2.2 Symptome

Calzinosis

Raynaud- Phänomen besonders der Hände, seltener der Füße

Esophageal dysmotility

Sklerodaktylie

Teleangiektasien



Abbildung 14: 59-jährige Patientin mit progressiver Sklerodermie im Gesicht und Tabaksbeutelmund (18).

3.3 Skleromyxödem

Das Skleromyxödem ist eine sehr selten auftretende Dermatose, die hauptsächlich bei Frauen auftritt (18). Die klinischen Merkmale wurden schon in der Einleitung beschrieben.

3.3.1 Ätiologie und Pathogenese

Skleromyxödem ist das kutane Erscheinungsbild des Plasmozytoms, welches sich häufig vor den hämatologischen Veränderungen manifestiert (18).

Durch die gesteigerte Aktivität der Fibroblasten kommt es zu Einlagerung von Muzinen in die Haut und zu fibrotischen Verhärtung der Haut (18,16).



Abbildung 15: Skleromyxödem: 46-jährige Patientin mit diffus verdickter und diskret geröteter Gesichtshaut. Im Bereich der Glabella besteht eine wulstige Verdickung der Hautfalten neben unzähligen lichenoiden Papeln (16).

3.4 Eosinophile Fasziitis

Es handelt sich dabei um eine seltene Erkrankung mit ungeklärter Ätiologie. Die eosinophile Fasziitis ist eine akut einsetzende, Sklerodermie-ähnliche Erkrankung, mit teigig-ödematösen, roten Schwellungen und mit einer pathologischen Verhärtung der Extremitäten in Verbindung mit einer Bluteosinophilie, CRP- Erhöhung und Hypergammaglobulinämie unklarer Genese (16). Eine große Ähnlichkeit besteht mit dem 1989 erstmals beschriebenen, nach Tryptophaneinnahme (zur Behandlung von Depressionen verwendet wird/ verwendet wurde) auftretenden eosinophilen-Myalgie-Syndrom und dem toxischen-Öl-Syndrom nach Verzehr von verunreinigtem Speiseöl (16).

3.4.1 Epidemiologie

Prädilektionsalter meist in der 2.-6. Lebensdekade. Im Kindesalter tritt die Erkrankung überwiegend bei Mädchen auf (75%). Auffällig ist das Auftreten nach körperlicher Anstrengung oder nach Traumen (16).

3.4.2 Lokalisation

Symmetrisches Auftreten an den Extremitäten vorrangig an den Unterarmen, Stamm und Gesicht sind selten betroffen (16).



Abbildung 16: Teilig derbe Schwellung mit diffuser Hyperpigmentierung am rechten Handrücken (16).

3.4.3 Klinik

Bei der eosinophilen Fasciitis kommt es zum plötzlichen Auftreten schmerzhafter, teigiger, erythematöser Schwellungen. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf, tritt eine derbe Induration von Haut und Fettgewebe auf. Häufig ist eine Ausbildung von Gelenkkontrakturen und Karpaltunnelsyndrom, ohne ein Auftreten von Organbeteiligung und Raynaud-Phänomen.



Abbildung 17: Sklerodermieforme Hautverdickung mit teigiger roter Schwellung (18).

3.5 Eosinophilie-Myalgie Syndrom

Das Krankheitsbild tritt meist ein bis zwölf Monate nach Einnahme von L- Tryptophan auf und ist durch generalisierte Myalgie und Eosinophilie (mehr als 1000/ml) gekennzeichnet. Infektionen und Tumorleiden sind als Auslöser abzuklären (16).

3.5.1 Ätiologie

Verunreinigung des L-Tryptophan bei der gentechnischen Herstellung durch den japanischen Hersteller Showa-Denko (90% des Weltmarktes) (16). L- Tryptophan wurde in den 80er Jahren als Antidepressivum und Schlafmittel eingesetzt (32).

3.5.2 Klinik

Neben flüchtigen makulopapulösen oder urtikariellen Eruptionen treten Myalgie (100%), Arthralgie (73%), Dyspnoe (59%), Schwächegefühl, generalisierter Juckreiz, Morphea-artige Herde (32%) und diffuse Alopezie (28%) auf. In der Spätphase können auch Organe betroffen sein. Die Folge sind beispielsweise pulmonale Hypertonie, kardiale Arrhythmie, Myopathien und Hyperthyreose (16).

3.5.3 Prognose

Nach Absetzen des Tryptophans und systemischer Glukokortikoidgabe kommt es langsam zum Rückgang der Symptome, Rezidive sind möglich (16). Der Rückgang dieser Erkrankung ist auf das Vertriebsverbot tryptophan-hältiger Medikamente zurückzuführen (16).

3.6 Chronische Graft-versus-Host-Krankheit (cGVHD)

Grundsätzlich unterscheidet man eine akute von einer chronischen GvHD. Tritt sie innerhalb der ersten hundert Tage nach einer Transplantation auf, so spricht man von der akuten GvHD, danach von einer chronischen Form (19). Patientinnen und Patienten mit Leukämie und anderen hämatologischen Erkrankungen können heute schon mit einer Stammzelltransplantation geheilt werden, was aber mit einer hohen Komplikationsrate verbunden ist. Eine Hauptkomplikation ist die Graft-versus-Host-Reaktion (19). Sie kann lokal die Haut betreffen oder sich disseminiert präsentieren. Bei systemischer Beteiligung sind besonders die Leber, der Gastrointestinaltrakt, seltener die Lunge, die Augen und der neuromuskuläre Apparat betroffen (19).

3.6.1 Pathogenese

Es müssen immunkompetente Zellen im Spendermaterial enthalten sein (19).

Antigene werden durch den Empfänger exprimiert, welche auf dem Spendergewebe nicht vorhanden sind (19).

Die Elimination der transplantierten Spenderzellen ist durch den Empfänger nicht möglich (19).

Die GvHD wurde erstmals 1955 von Barnes und Loutit beschrieben und „secondarydisease“ benannt (19). Die drei genannten immunologischen Voraussetzungen wurden im Jahre 1966 von Billingham genauer definiert (19). Man weiß heute, dass diese drei immunologischen Voraussetzungen zwar bei der Entwicklung eine Rolle spielen, aber auch andere Faktoren wesentlich zur GvHD beitragen (19).

3.6.2 Kutane Manifestation der chronischen GvHD

In 80-90% ist die Haut bei der chronischen-GvHD betroffen. Erste Anzeichen einer kutanen Manifestation kann ein persistierendes Gesichtserythem mit Hyperpigmentierung sein (19). Mundtrockenheit, Empfindlichkeit gegenüber sauren oder scharfen Speisen und zunehmende Schmerzen im Mundbereich weisen auf eine beginnende chronische GvHD hin (19). Hyper- und/oder Hypopigmentierungen können die einzige kutane Manifestation der chronischen GvHD bleiben (19).



Abbildung 18: 33 jähriger Patient mit chronischer GvHD. Poikilodermatisches Bild mit graubrauner Hyperpigmentierung, Hypopigmentierungen, teils sklerodermiforme Veränderungen und Teleangiektasien (19).

3.6.3 Prognose der GvHD:

Der limitierte Befall beispielsweise der Haut oder Leber hat keinen Einfluss auf die Prognose der Patientinnen und Patienten. Dagegen stellt die systemische Beteiligung der GvHD meist eine therapieresistente Erkrankung dar (19). Die Morbidität und Mortalität ist am häufigsten bei progressivem Verlauf der Erkrankung, die mit einer akuten GvHD begonnen hat (19).

4. Pathophysiologie der NSF

Zur Pathophysiologie dieser Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gibt es unterschiedliche Hypothesen wie beispielsweise Endothelverletzungen, vorausgegangene Gefäßverletzungen, metabolische Acidose und proinflammatorischer Status. (20). Der Pathomechanismus ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. In der Literatur wird das Vorkommen von Spindelzellen bei durchgeführten Hautbiopsien beschrieben (21). Fibroblasten von Patientinnen und Patienten mit NSF synthetisieren in vitro deutlich mehr Kollagen, Hyaluronsäurederivate- Derivate und Glycosaminoglykane im Vergleich zu Fibroblasten gesunder Kontrollen (22). Auch Gadodiamid (lineares Gadolinium-haltiges Kontrastmittel) stimuliert in kultivierten Fibroblasten die Hyaluronsäure- Derivate, nicht aber die Synthese von Kollagen (22). Aufgrund dieser in vitro Beobachtung lässt sich herleiten, dass durch Gadoliniumhaltige- KM bisher nicht definierter Serumaktivität und aktivierter Fibroblasten die Stimulierung lokaler und/oder generalisierter Fibroseprozesse erfolgen kann (22).

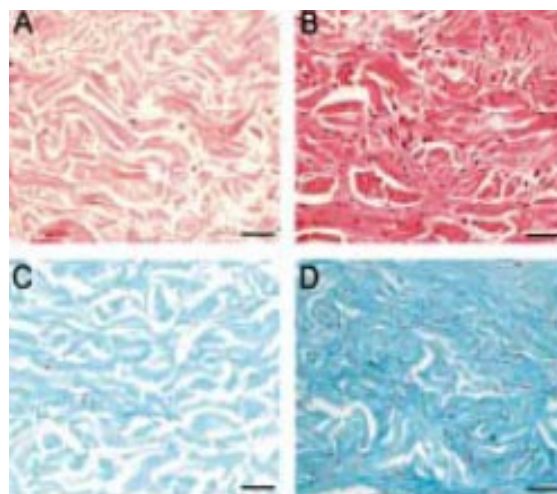


Abbildung 19: Hautschnitte gesunder Kontrollen (A, C) und von NSF- Patienten/innen (B, D) mit Haematoxylin und Eosin (A, B) oder Alzianblau- Färbung (C, D) (22).

5. Histopathologie NSF vs. Sklerodermie

Das histopathologische Bild der NSF ist zellreicher und durch eine Vermehrung von Fibroblasten gekennzeichnet, jedoch keine Einlagerung von Muzin und Plasmazellen (33).

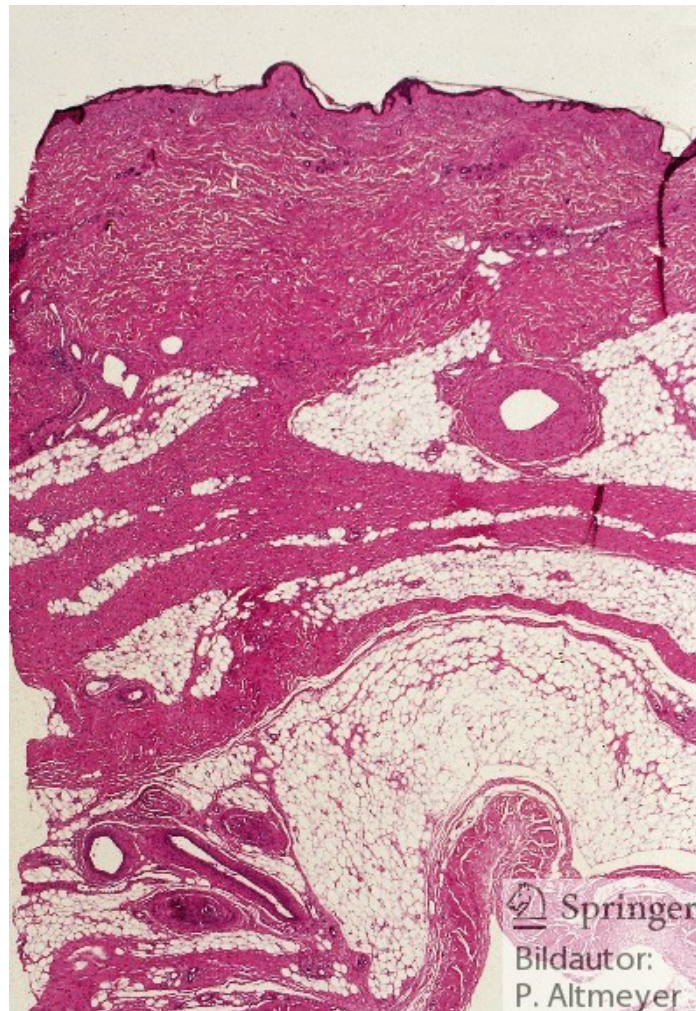


Abbildung 20: Histopathologisches Bild einer NSF, mit Fibrosierung der Dermis und des subkutanen Fettgewebes (33).

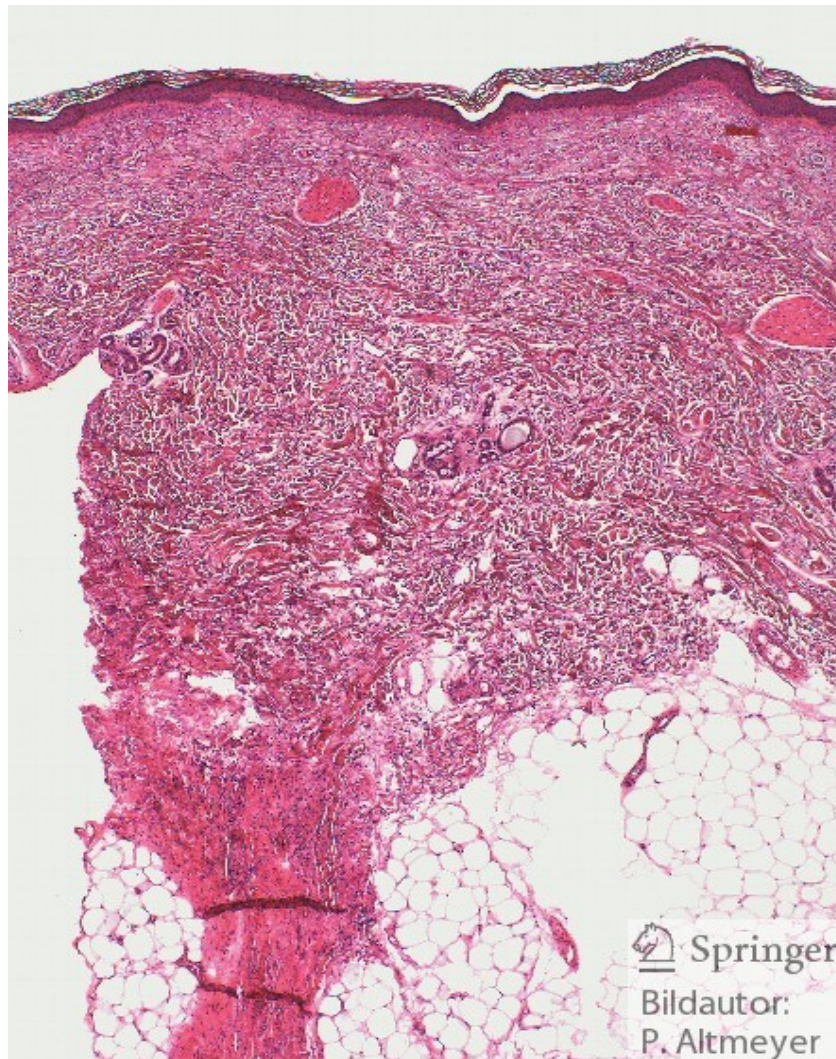


Abbildung (21): Systemische Sklerodermie, sklerotisch verbreiterte Dermis, Atrophie der Schweißdrüsen außerdem eine parallel zur Oberfläche verlaufende Fibrose des subkutanen Bindegewebes (34).

6. Therapeutische Möglichkeiten bei NSF

Es gibt derzeit keine gesicherte Therapie der nephrogenen systemischen Fibrose (22). Bei Patientinnen und Patienten mit terminalem Nierenversagen bzw. bei Patientinnen und Patienten mit akutem Nierenversagen wurden nach einer NTx bzw. durch Verbesserung der Nierenfunktion im Einzelfall eine teilweise oder vollständige Regression beobachtet (22). Es handelt sich in der Literatur um Berichte einzelner Fälle oder kleiner, oft unkontrollierter und retrospektiver Patientinnen und Patientenkohorten (23). Ein Vergleich ist häufig problematisch, da die Nierenfunktion oft nicht dokumentiert ist oder sich ändert z. B. durch akutes Nierenversagen (23). Im

Übrigen gibt es keine allgemeine Stadien-Einteilung der NSF, damit ist es schwierig zu beurteilen, ob eine Therapie erfolgreich ist (23).

6.1 Orale Steroide

Orale Steroide haben sich in manchen Fällen von NSF in einer Dosierung von 1mg/kg Körpergewicht als hilfreich erwiesen (12). Vorsicht ist bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus geboten, da während der Prednisolon- Einnahme ein erhöhtes Hyperglykämie Risiko besteht (12). Außerdem ist das Risiko an einem Magengeschwür zu erkranken erhöht. Darüber hinaus kann das Fortschreiten einer Osteoporose dadurch beschleunigt werden. Es ist aber nicht sicher, ob die oralen Steroide Einfluss auf Hautveränderungen oder auf die Nierenerkrankung haben (12).

6.2 Extrakorporale Photopherese (ECP)

Es wurde in drei Fällen eine Besserung der in Form von einer Erweichung der Plaques beschrieben, aber keine Verbesserung der Nierenfunktion (12). Die ECP wurde bei den drei Patientinnen und Patienten für etwa ein Jahr durchgeführt in monatlichen Abständen durchgeführt (12).

6.3 Physiotherapie

Forcierte Physiotherapie ist eine Möglichkeit, ohne Kontraindikation um die Gelenkskontrakturen zu verzögern (12). Einzelne Erfolge wurden auch durch Tiefenmassage erzielt (12).

6.4 Hochdosierte Intravenöse Immunglobulin Therapie

Bei einem Patienten trat nach einem Zyklus der iv. Immuntherapie eine objektive Verbesserung der Symptome ein (12). Eine Verbesserung nach einem weiteren Zyklus konnte nicht werden (12).

Weitere Therapieversuche ohne nennenswerte Besserung wurden mit Thalidomid, Pentoxifyllin und parenterale Gabe von Cyclophosphamid unternommen (23).

7. Patienten/innen und Methoden

7.1 Patientinnen und Patienten Auswahl

Es wurden alle Patientinnen und Patienten gescreent, die im Jahr 2007 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der medizinischen Universität Graz einer Magnetresonanz mit Gadolinium- hältigen Kontrastmittel (Omniscan®, Magnevist®, Dotarem®) unterzogen wurden. Anhand der Laborparameter wurde die Nierenfunktion der Patienten/innen erhoben, welche vor der KM- Magnetresonanz bestimmt wurde. Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden genauer exploriert.

7.2 Methoden

Mit Hilfe des Microsoft Office Excel 2007 und des Betriebssystems Medocs wurde eine Liste des definierten Patienten/innen- Kollektives erstellt. Folgende Parameter wurden berücksichtigt:

Zuname
Vorname
Geburtsdatum
Geschlecht
Kreatininwerte

Es wurden die Daten von 88 Patientinnen und Patienten erhoben, die einer Magnetresonanz mit den Präparaten Omniscan®, Magnevist® und Dotarem® erfahren haben. 19 Patientinnen und Patienten wurden aufgrund ihrer erhöhten Kreatininwerte genauer exploriert. Auswertungszeitraum war von 01.01.2007-31.12.2007, zuweisende Klinik war die Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz.

In weiterer Folge wurde mit den betroffenen niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten telefonisch und mittels Einladungsschreiben Kontakt aufgenommen und ein Termin an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz zu einem Anamnesegespräch und zur Untersuchung nachhaltig aufgetretener

Hautveränderungen vereinbart, um mögliche fibrotische Hautveränderungen festzustellen. Anschließend wurde mit den Patientinnen und Patienten ein standardisierter, zuvor entworfener Fragebogen ausgefüllt. Fibrotische Hautveränderungen wurden fotografiert. Von den betroffenen Hautarealen waren bereits im Vorfeld zur histopathologischen Diagnosesicherung Biopsien entnommen worden.

7.2.1 Anmerkung

Die Kontaktaufnahme und Einberufung der betroffenen Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz gestaltete sich aufgrund der Multimorbidität und des hohen Alters als schwierig. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben oder pflegebedürftig und es war ihnen nicht zuzumuten, nach Absprache mit dem zuständigen Hausarzt der Einladung nachzukommen. Bei drei Patientinnen und Patienten wurde eine Untersuchung der Hautveränderungen durchgeführt und der erstellte Fragebogen ausgefüllt. Sie werden im Folgenden dargestellt.

8. Fallbeschreibungen

8.1 Fallbericht 1

8.1.1 Anamnese

M. F., geboren am 08.08.1952

Gewicht: 118 kg, Größe: 180cm

Die umfangreiche Anamnese des Patienten ist hier nur auszugsweise wiedergegeben. Herr M. F. gibt an, dass er im Dezember 2003 wochenlang anhaltender Schmerzen im Bereich der rechten Hüfte, an beiden Schultergelenken sowie im rechten Sprunggelenk verspürte.

Daraufhin wurde ein septisches Zustandsbild festgestellt, welches zur Ausbildung von Epiduralabszessen der Wirbelsäule, einer Spondylodiscitis der LWS und HWS sowie multilokulären Muskelabszessen führte.

Insgesamt wurden ein MRT des rechten Oberschenkels am 20.08.2004 mit Magnevist® (Gadolinium-DTPA), des Gehirnschädels am 08.08.2005 mit Omniscan® (Gadodiamid), der beiden Oberschenkel am 24.05.2005 mit Magnevist® (Gadolinium-DTPA) durchgeführt.

Der Patient war vom 23.02.-25.08.2004 zur Durchführung weiterer rehabilitativer Maßnahmen aufgrund der oben genannten Symptomatik mit neurologischen Ausfällen, an der Abteilung für Neurologie in der Landesnervenklinik Sigmund Freud in Graz stationär.

In den letzten Monaten seines stationären Aufenthaltes zeigte sich eine zunehmende Induration der Haut bzw. der Unterhaut insbesondere im Bereich der unteren Extremität. Dazu wurde am 12.08.2004 zur weiteren Exploration in Richtung Autoimmundermatose eine Muskelbiopsie mittels Stanze des rechten Oberschenkels an der Dermatologischen Universitätsklinik in Graz durchgeführt.

8.1.2 Dermatopathologischer Befund und mikroskopische Beschreibung

In der Dermis sind dicke Kollagenbündel zu sehen, umgeben von tiefen Spalten, Muzineinlagerung und eine Vermehrung von Fibroblasten und elastischer Fasern.

8.1.3. Sozialanamnese

Bei unserem Treffen ist auffällig, dass sich der Patient nicht ohne Gehhilfe fortbewegen kann. Herr M. wirkt trotz seiner Behinderung sehr gefasst und laut eigener Aussage fühlt er sich gut, bis auf die Schmerzen in der rechten Hüfte, die ihn schon seit einiger Zeit plagen. Der Patient gibt an, dass er vom Beruf Bäcker ist. 2001 musste er den Beruf aufgrund einer Mehlallergie die sich in „Luftnot“ und ständigen Hustenanfällen äußerte, frühzeitig beenden. Er ist nun Frühpensionist.

Seiner Lebensgefährtin ist er sehr dankbar, da sie ihn im täglichen Leben unterstützt. Aufgrund von Hautverdickung, Hautverhärtung und Gelenkskontrakturen der gesamten unteren Extremität beidseits und juckenden Sensationen die vor allem beide Oberschenkel betreffen, kann er den Alltag nur schwer ohne fremde Hilfe

meistern wie beispielsweise die tägliche Hygiene oder das Sockenanziehen. Er ärgert sich, wenn er seine Lebensgefährtin um Hilfe bitten muss. Trotz allem lässt sich der Patient seinen täglichen Spaziergang mit Hilfe von Stützkrücken nicht nehmen. Außerdem ist er leidenschaftlicher Harmonika- und Gitarrenspieler, was aber wegen seiner eingeschränkten Fingerbeweglichkeit nur mehr schwer möglich ist.



Abbildung 22: Herr M. F., geboren am 08.08.1952, Aufnahmedatum am 07.12.2007, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz, Fotodokumentation nach 26. ECP-Therapien.



Abbildung 23: Der Patient Herr M. F. kommt zur Verlaufskontrolle, Aufnahme­datum am 25.10.2010, fibrotisch veränderte Haut der unteren Extremität und Hyperpigmentierung vor allem der rechten unteren Extremität.



Abbildung 24: Verlaufskontrolle am 25.10. 2010 Hautverdickungen, Hautverhärtungen, Hyperpigmentierung und Kontrakturen beider Kniegelenke.

Der Patient gibt an, dass im Jahre 2004 erstmals schmerzhaft und brennende Sensationen der rechten unteren Extremität auftraten. Zum Zeitpunkt der ersten Krankheitsepisode litt der Patient an keiner der im Folgenden genannten Erkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz, Diabetes Mellitus, arterieller Hypertonie, Gicht, dermatologische Erkrankungen, vaskuläre Ereignisse und es sind keine Organtransplantationen geplant oder durchgeführt. Herr M. F. ist nicht dialysepflichtig.

Es bestehen in diesem Fall Hinweise auf nephrogene systemische Fibrose mit Hautverdickung, Hautverhärtung, Gelenkskontrakturen an beiden unteren Extremitäten. Außerdem klagt der Patient über brennende und juckende Sensationen. Eine systemische Beteiligung von Skelettmuskulatur, Herz, Lunge; Niere, Hoden oder Hirnhäute ist nicht bekannt.

8.1.3 Diagnose

Anhand der Histologie im Einklang mit dem klinischen Bild kommt die Diagnose NSF in Frage. Es konnten keine Antikörper für Sklerodermie nachgewiesen werden.

8.1.4 Medikamente

Neurobion Drg. Forte 3x1	Vitamin B Präparat (Indikationen: Nervenschmerzen, Nervenentzündungen)
Purinol 100 mg 1x1	Allopurinol (Indikationen: Hyperurikämie, manifeste Gicht, Urath-Nephropathie)
Xefo 8 mg 1x morgens	NSAR (Indikation: leichte bis mäßige Schmerzen)
Pantoloc 40 mg 1x morgens	Pantoprazol (Indikationen: Ulcus duodeni-ventriculi, Refluxösophagitis, Zollinger- Ellison-syndrom)
Sifrol 0,18 mg 1x abends	Pramipexol (Indikationen: idiopathischer Mb. Parkinson, idiopathisches Restless Legs Syndrom)
Ferretab 1-1-0	Eisen (II) – fumarat (Indikation: Eisenmangel)
Voltaren 100mg 2x1	Diclofenac (NSAR) (Indikation: Schmerzen, Entzündungen)

8.1.5 Therapie

Der Patient wurde auf der Klinik für Dermatologie und Venerologie von 2004 - 2006 26 mal mit Photopherese und Physiotherapie behandelt. Laut Herrn M.F. traten erste Behandlungserfolge, durch Weicher- werden der Hautverhärtungen, vor allem der oberen Extremitäten etwa nach einem Jahr ein.

8.2 Fallbericht 2

8.2.1 Anamnese

K. O, geboren am 30.01.1958

Gewicht: 68 kg, Größe: 168 cm

Herr K.O. gibt an, dass er seit 2002 an einem Akustikusneurinom links leidet.

Eine Planungs- Magnetresonanztomographie zur stereotaktischen Radiotherapie wurde am 14.10. 2004 durchgeführt. Als Kontrastmittel wurde Omniscan® (lineares, nicht-ionisches Gadodiamid) verabreicht. Weiters wurden eine Schrittangioographie der Becken- und Beinarterien am 17.09.2008 mit Omniscan® gemacht.

Darauffolgende MR und computertomographische Untersuchungen wurden aufgrund der bekannten dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (seit 2000) nativ durchgeführt.

Der Patient gibt an, dass er 2009 erstmals eine Blockade im Knie beidseits verspürt hat. Außerdem gibt er brennende Schmerzen beim Aufstehen und Gehen in beiden Kniegelenken an. Aufgrund von Kontrakturen der Finger ist es ihm kaum möglich eine Flasche aus eigener Kraft zu öffnen.

Der Patient ist auf die Hilfe seiner Frau angewiesen. Er hat Angst aufgrund seiner Erkrankung in der Zukunft sich nur mit dem Rollstuhl fortbewegen zu können. Herr K. O. hat 20 Jahre im Rettungsdienst gearbeitet und bedauert es sehr nicht mehr arbeiten zu können. Der Patient fühlt sich im Moment wie ein „Versuchskaninchen“, nimmt es aber mit Humor.



Abbildung 25: fibrotische Hautveränderungen und Hyperpigmentierung der Hände und beider Unterarme mit bullösen Veränderungen der Haut des linken Unterarms, Aufnahme datum am 24.03.2010 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie.



Abbildung 26: Kontraktur der Fingergelenke.

Der Patient leidet am Beginn der Erkrankung an keiner der im Folgenden genannten Erkrankungen wie Diabetes Mellitus, Hypertonie, Gicht, Entzündungserkrankungen

(Abszess/Infekt), dermatologische Erkrankungen, vaskuläre Ereignisse, jedoch ist er seit 2000 aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz Hämodialyse-pflichtig. Es gibt Hinweise auf nephrogene systemische Fibrose, die im Folgenden aufgelistet sind:

Hautverdickung mit Hyperpigmentierung
Hautverhärtungen
Gelenkskontrakturen
juckende Sensationen

Eine systemische Beteiligung ist nicht bekannt.

Biopsieentnahme am 20.04.2010 zur Diagnosesicherung mittels Stanze vom zweiten rechten Finger.

8.2.2 Dermathopathologischer Befund und mikroskopische Beschreibung

Es wurde eine oberflächliche Biopsie durchgeführt bei der das subkutane Fettgewebe nur in kleinen Teilen dargestellt ist. Zu sehen ist eine Vermehrung von Fibroblasten und eine Muzinablagerung.

8.2.3 Diagnose

Eine nephrogene systemische Fibrose ist wahrscheinlich vorliegend, differentialdiagnostisch kommen das Skeromyxödem, Sklerodermie, Lipodermatosklerose, eosinophilie-Myalgie-Syndrom, cGVHD und die eosinophile Fasziitis in Frage.

8.2.4 Medikamente

Seloken ret. 47,5 mg 0,5-0-0,5

Metoprolol (Indikationen: Bluthochdruck, chron.- stabiler Angina pectoris)

Nifedipin ret. 20 mg 1-0-1

Calciumantagonist (Indikationen: stabile Angina pectoris, pulmonale Hypertonie)

Ebrantil ret. 30 mg 1-0-1	α_1 - Adrenorezeptor- Antagonist (Indikationen: arterielle Hypertonie)
Nexium 20 mg 0-0-1	Protonenpumpenhemmer (Indikationen: Geschwüre im Magen oder Zwölffingerdarm, GERD)
Renagel 800mg 2-6 Stück mittags	Sevelamer (Indikation: Hyperphosphatämie)
Mimpara 90mg 0-1-0	Cinacalcet (Indikation: sek.Hyperparathyreotismus)
Halcion bei Bedarf	Benzodiazepin (Indikation: Schlafstörung)
Hydal 2 mg 1-0-1	Opioid (Indikation: Schmerzen)
Ciprallex 0,5-0-0	SSRI (Indikation: Depression)
Riopan bei Bedarf	Magaldrat (Indikation: Hyperazidität)
Magnonorm 1-0-0	Magnesium (Indikation: Magnesiummangelzustand)
Calcitonin Nasenspray 2 Hübe	Calcitonin (Indikation: Osteoporose)

8.2.5 Therapie

Der Patient wurde einer Physiotherapie zugeführt. Außerdem wurde dem Patienten eine medikamentöse Therapie mit Glivec (Tyrosin-Kinase-Hemmer) empfohlen. Imatinibmesylate (Glivec) ist ein Tyrosin-Kinase-Hemmer und beeinflusst das Fortschreiten der fibrotischen Reaktion. Die Fibrose spielt eine entscheidende pathogenetische Rolle bei der Entwicklung der NSF (25).

8.3 Fallbericht 3

8.3.1 Anamnese

H., H. geboren am 28.07.1940

Gewicht: 59kg, Größe: 160 cm

Es wurde am 31.03.1999 bei Frau H.H. eine Magnetresonanztomographie mit Omniscan® (Gadolinium- DTPA, lineares, nicht- ionisches Gadodiamid) der Niere und am 06.04.1999 eine MR- Angiographie mit Magnevist® (Gadolinium- DTPA,

lineares, ionisches, Gadopentetat- Dimeglumin) aufgrund eines nicht einstellbaren Hypertonus durchgeführt.

Die Patientin gibt bei unserem Treffen an, dass sie seit Monaten nicht mehr selbstständig gehen kann und an den Rollstuhl „gefesselt“ ist. Frau H. H. ist es nicht mehr möglich sich selbstständig zu versorgen und lebt im Pflegeheim. Die Erkrankung belastet die Patientin und sie fühlt sich seit zwei Monaten schlecht. Sie beschreibt sich als „Gefangene“ im Pflegeheim.

Die Patientin leidet zum Zeitpunkt der Erkrankung an folgenden Vorerkrankungen:

art. Hypertonus
PAVK Stad. IV
prätibialen Ulcus links

Frau H.H. ist aufgrund ihrer chronischen Niereninsuffizienz seit 2007 hämodialysepflichtig

Es bestehen Hinweise auf nephrogene systemische Fibrose, mit Symptomen wie Hautverdickungen, Hautverhärtungen an den oberen und unteren Extremitäten, Gelenkskontrakturen und Hautrötung. Die Hautrötung besteht laut Patientin seit etwa drei Jahren.

Eine systemische Beteiligung ist nicht bekannt.



Abbildung 27: Kontraktur des rechten Handgelenks mit Hautverdickung.



Abbildung 28: Linker Vorfuß, mit Erosionen auf gerötetem Grund vor allem an der zweiten und dritten Zehe.

8.3.2 Dermatopathologischer Befund und mikroskopische Beschreibung

Die Biopsieentnahme wurde am 30.04.2010 mittels Stanze vom linken Zeigefinger durchgeführt.

In der Dermis, vor allem in der tieferen Dermis und im vorliegenden subkutanen Fettgewebe (jedoch nur oberflächlich dargestellt) Vermehrung von Fibroblasten und Fibrosierung.

8.3.3 Diagnose

Anhand des histologischen Bildes ist die vorliegende Erkrankung mit einer nephrogenen systemischen Fibrose vereinbar.

8.3.4 Medikamente

Amlodipin 10 mg 1-0-1	Calciumkanalblocker (Indikationen: stabile Angina pectoris, Herzrhythmusstörung)
Atacand 16 mg 1-0-1	Angiotensin- II- Rezeptorantagonist (Indikation: art. Hypertonie)
Ebrantil 600 mg ret 0-1-0	α_1 - Adrenorezeptor- Antagonist (Indikation: art. Hypertonus)
Furohexal 500 mg 0,5-0-0	Diuretikum (Furosemid), (Indikation: periphere Ödeme)
Gastroloc 40 mg 1-0-0	PPI (Pantoprazol) (Indikation: Magengeschwür)
Halcion 0, 25 mg 0-0-1	Benzodiazipin (Indikation: Schlafstörung)
Mimpara 60mg 0-0-1	Cinacalcet (Indikation: sek.Hyperparathyreotismus)
Renagel 800mg 2-3-2	Sevelamer (Indikation: Hyperphosphatämie)
Plavix 75 mg 1-0-0	Clopidrogel (Thrombozytenaggregations- Hemmer) (Indikation: pAVK)
Hydal ret. 4 mg 1-0-1	Hydromorphon (Indikation: Schmerzen)
Bioflorin 1-0-0	Enterococcusfaecium (Indikation: Enteritis)
Panzynorm forte 0-1-1	Pankreatin (Indikation: Verdauungsstörung)

8.3.5 Therapie

Die Patientin bekommt laut eigenen Angaben zwei bis dreimal pro Woche eine Fangotherapie, welche die Symptome einigermaßen lindert.

9. Ergebnisse

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Alter	59	53	71
Geschlecht	männlich	männlich	weiblich
NINS akut/chronisch	Akute NINS	Chronische NINS	Chronische NINS
Hämodialysepflichtig	nein	ja	ja
Vorerkrankungen	St.p. Epiduralabszess der WS, St.p. Sepsis, St.p. multiple Muskelabszesse	St.p. Akustikusneurinom li., art. Hypertonus, St.p. Nephrektomie re.	Renale Hypertonie, PAVK IV li., St.p. Polypektomierectum, Hyperlipidämie
Typische Histopathologie der NSF	nein	ja	ja
Klinische Symptome nach Gadoliniumdi.v.	Ca. 3 Monate nach Applikation	1 Jahr nach Applikation	11 Jahre nach Applikation
Gemeinsamkeiten in der Medikation	nein	Kalziumkanalblocker α_1 - Adrenorezeptorblocker Cinacalcet, Sevelamer	Kalziumkanalblocker α_1 - Adrenorezeptorblocker Cinacalcet, Sevelamer
ACE- Hemmer	nein	nein	nein
Angiotensin- II- Rezeptor Blocker	nein	nein	nein

Tabelle 3: Charakteristika der betroffenen Patientin und Patienten

10. Diskussion

Eine diffuse Fibrose der Haut sowie innerer Organe (systemische Fibrose) ist ein Phänomen, das vor allem bei Patienten und Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion auftritt. Die genaue Ursache ist nicht bekannt. Viele der Betroffenen wurden im Rahmen ihrer Krankheitsgeschichte magnetresonanztomografischen Untersuchungen mit Kontrastmittelgabe unterzogen. Es wurde nun diese Untersuchungsmethode in kausalen Zusammenhang mit den fibrotischen Veränderungen gebracht. Genau genommen wurde Gadolinium, das in den meisten der dabei eingesetzten Kontrastmittel enthalten ist, als mögliche Ursache herangezogen.

In der retrospektiven Aufarbeitung von Patienten und Patientinnen mit seit Jahren bestehender intermittierend Dialyse-pflichtiger Niereninsuffizienz haben drei von neunzehn Patientinnen und Patienten eine systemische Fibrose gezeigt. Es handelt sich um eine Frau und zwei Männer, welche genauer exploriert wurden.

Auffällig ist, dass alle drei wiederholte Magnetresonanztomografien mit Kontrastmittel erfahren haben. Die MRT- Untersuchungen wurden mit den Präparaten Omniscan® und Magnevist®- beide gadoliniumhaltig- durchgeführt.

Es ist uneinheitlich wie lange und nach der wievielten gadoliniumhaltigen Kontrastmittelapplikation im Rahmen der MRT- Untersuchung erste Symptome auftraten. Bei allen drei traten die Veränderungen die für eine NSF sprechen könnten erst Jahre nach der Verabreichung von linearem Gadodiamiden bzw. Gadopentetat-Dimeglumin auf. Bei jedem der Patientinnen und Patienten sind Hinweise auf nephrogene systemische Fibrose vorhanden:

- Hautverdickung
- Hautverhärtung
- Gelenkskontrakturen
- Juckreiz

Bei allen drei Betroffenen ist keine funktionelle beeinträchtigende systemische Fibrose vorhanden.

Unklar ist, was passiert mit dem Gadolinium? Wird es wirklich nicht nur ausgeschieden sondern beispielsweise im Knochen eingelagert, sodass erst nach Jahren die Symptome einer NSF auftreten?

Das Alter, Geschlecht und die Medikation scheinen bei der betroffenen Patientin und den Patienten in keiner Korrelation mit der Entwicklung von NSF zu stehen.

Mit dieser Aufarbeitung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die eine Fibrose der Haut entwickelten war es uns ein Anliegen den kausalen Zusammenhang mit Gadolinium-hältigen Kontrastmittel zu erhärten. Da es derzeit keine Methode (z.B.: histopathologisch) gibt, die in den fibrotischen Hautveränderungen einen Hinweis auf Gadolinium als Ursache für die Fibrose identifizieren kann, gehen wir davon aus, dass zwar die chronische Niereninsuffizienz eine kausale Rolle bei fibrotischen Veränderungen verschiedener Organe des Körpers spielt, der Zusammenhang mit Gadolinium-hältigen Kontrastmitteln die bei der Magnetresonanztomografie zur Anwendung kommen jedoch nicht bewiesen werden kann.

Es ist davon auszugehen, dass es NSF mit den beschriebenen Symptomen bei niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten gibt. Ob diese schwerwiegende Erkrankung im direkten Zusammenhang mit gadoliniumhaltigen- MR-KM steht, ist anhand dieser drei Patientinnen und Patienten nicht definitiv beweisbar.

Möglicherweise spielen mehrere Faktoren wie tiefe Beinvenenthrombosen, Hyperkoagulabilität des Blutes, gefäßchirurgische Eingriffe, proinflammatorischer Status wie in der Literatur beschrieben (5, 12, 20) und die Multimorbidität eine Rolle. Möglicherweise fungieren Gadodiamid und Gadopentetat-Dimeglumin als „Triggerfaktor“ bei der Entstehung der NSF eine Rolle, dies ist jedoch reine Spekulation.

11. Literaturverzeichnis

- (1) <http://www.uk-essen.de/nephro-drg/NSF/> 07-04-2011
- (2) Perazella MA, Nephrogenic systemic Fibrosis, Kidney Disease, and Gadolinium: Is there a Link? Clin J Am Soc Nephrol 2007 2:200-202
- (3) Cowper SE, Nephrogenic Systemic Fibrosis: An Overview, J Am Coll Radiol 2008; 5:23-28
- (4) Moll I, Skleromyxödem, In: Duale Reihe Dermatologie, 6. komplett überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005, C-13;432
- (5) Grobner T, Gadolinium a specific Trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis. Nephrol Dial Transplant 2006; 21:1104-1108
- (6) <http://de.wikipedia.org/wiki/Gadolinium> 27-03-2011
- (7) <http://de.wiktionary.org/wiki/Gadolinium> 05-12-2010
- (8) Ascherl K (Würzburg), Schweitzer E (Mannheim), Krankenhauspharmazie 29. Jahrgang, 2008-04;141-144
- (9) Bayer HealthCare, Bayer Schering Pharma, Understanding and Acting NSF and gadolinium-based contrast agents- a summary of current knowledge, February 2008
- (10) <http://www.journalmed.de/newsview.php?id=16536> 21-02-2007
- (11) <http://www.esur.org>; ESUR-Leitlinien für Kontrastmittel, Version7.0; 18-04-2011
- (12) Cowper SE Internationales NSF Register ICNSFR 20011; <http://www.icnsfr.org>

- (13) [GEHealthcarePositionPaperonNephrogenicSystemicFibrosis2009.pdf](#)
(application/pdf-Objekt); 05-02-2011
- (14) Bongratz G, Weisshaupt D, Mayr M, Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium induzierte NSF; www.smf-cme.ch; 03-04-2011
- (15) Coper SE, Rabach M, Girardie M, Clinical and histological findings in nephrogenic systemic fibrosis, European journal of Radiology, Vol.66, May 2008;191-199
- (16) Altmeyer:Enzyklopädie
Dermatologie;http://132.187.10.79/login/n/h/1879_1.htm; 20-01-2011
- (17) Rheuma-online.at; <http://www.rheuma-online.at/rol/a-z/s/sklerodermie.html>
- (18) www.scleroderma.ch; 15-12-2010
- (19) Karrer S, Graft-versus-Host-Disease der Haut, In: Hautarzt 2003, 54:456-482, Springer-Verlag 2003
- (20) Contrast Media, safety issues and ESUR Guidelines; 2nd revised edition, H.S. Thomsen, J.A.W.Webb; S.188
- (21) Nephrogenic Systemic Fibrosis: Pathogenesis, Diagnosis and Therapy, J. Am. Coll. Cardiol. 2009;53;1621-1628
- (22) Nephro- News Ausgabe 1/08, Gadolinium und Niereninsuffizienz
- (23) Nephrogene Systemische Fibrose, Register 3. Jänner, 2011
- (24) Enzyklopädie Dermatologie, Altmeyer, Skleromyxödem

- (25) Nephrogenic Systemic Fibrosis Clinical Trial: Treatment of Patients With Nephrogenic Systemic Fibrosis With Glivec [Conditions: Nephrogenic Systemic Fibrosis; Interventions: Imatinib mesylate (Glivec)]; 20.02. 2011
- (26) Breitschaft A, Stahlmann R, Nephrogene systemische Fibrose, AMT, Arzneimitteltherapie 2010;28:11-6
- (27) Crashkurs Dermatologie - Google Bücher; 05-09-2010
- (28) <http://www.dermis.net/dermisroot/de/35270/image.htm>; 10-11-2010
- (29) <http://de.wiktionary.org/wiki/Gadolinium> 05-12-2010
- (30) Public assesment report der EMEA; Feb. 2007;Tabelle 1;Seite 10
- (31) Gadobutrol - PubChem Public Chemical Database; 17-04-2011
- (32) med2click - Dermatologie: Eosinophilie-Myalgie-Syndrom; 17-04-2011
- (33) P.Altmeyer: Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Umweltmedizin, Nephrogenic systemic fibrosis, 16-05-2011
- (34) P.Altmeyer: Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Umweltmedizin, Sklerodermie systemisch, 16-05-2011

12. Anhang

Einladungsschreiben

Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz



Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.

Medizinische Universität Graz

Sehr geehrte(r) Herr/ Frau,

im Jahr 2007 wurde an der Universitätsklinik für Radiologie bei Ihnen eine Magnetresonananzuntersuchung mit einem Kontrastmittel durchgeführt.

Aufgrund Ihrer eingeschränkten Nierenfunktion könnte durch die Gabe des Kontrastmittels eine seltene Erkrankung mit dem Namen **Nephrogene Systemische Fibrose** aufgetreten sein. Es handelt sich dabei um Veränderungen die u.a. mit einer Verdickung und Verhärtung der Haut einhergehen, es können auch bräunliche Pigmentierungen auftreten, diese findet man vor allem an Händen und Füßen.

Um dies herauszufinden bieten wir Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen ein Kontrastmittel-MR durchgeführt wurde eine kostenlose Hautuntersuchung an. Sollte der Verdacht auf eine Hautfibrose bestehen, ist es möglich durch Untersuchung einer Hautprobe den ursächlichen Zusammenhang aufzuklären.

Wir möchten Sie einladen an diesem Programm teilzunehmen.

Bitte kommen Sie am 31.05.2010 um 10 Uhr in das Laserzentrum im Keller der Dermatologie und Venerologie, sollte es Ihnen nicht möglich sein bitten wir Sie mit uns Kontakt aufzunehmen unter, Tel. 0650/3930500 oder 0316/385881817.

Mit freundlichen Grüßen

Birgit Schrempf

UP. Dr. Daisy Kopera

Hausarzt/in:

Warum wurde KM- Magnetresonanz gemacht?

Welches Kontrastmittel wurde verwendet (Generika und chemischer Name)?

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Birgit Schrempf

Geburtsdatum: 16. Juli 1980

Geburtsort: Leoben

Familienstand: ledig

Nationalität: Österreich

Schulische Ausbildung

1986-1990 Volksschule St.Stefan

1990-1994 Hauptschule St.Michael

1994-1995 Hauswirtschaftsschule Admont

1995-1998 Berufsschule für Kunstbuchbinder, Graz

Berufliche Ausbildung

1995-September 1998 Kunstbuchbinderlehre

Fa. Dienbauer, Leoben

Oktober 1998 Lehrabschlußprüfung

November 1998-November 1999 Kunstbuchbindergesellin

Dezember 1999-Jänner 2000 AMS-Qualilleo

Februar 2000-März 2000 Praktikum Stadtapotheke, Mag.Fritz Zaversky,
Knittelfeld

März 2000-Juni 2002 PKA-Anlernling

Juni 2002 Lehrabschlußprüfung für PKA

Famulaturen

11-2006	Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde, Graz
02-2008	Universitätsklinik für Chirurgie, Graz
09-2008	LKH- Leoben, HNO
02-2009	LKH- Leoben, Radiologie
07-2009	LKH- Leoben, Kinder und Jugendheilkunde
08-2009	Krankenhaus der Elisabethinen Graz, Innere Medizin
09-2009	Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz, Neurologie und Psychiatrie
06-2010	A- Diplomprüfung, Körperakupunktur
07-2010	Wenzhou China, Akupunktur

6. Studienjahr

10-2010	LKH Knittelfeld- Judenburg, Unfallchirurgie
12-2010	LKH Knittelfeld- Judenburg, Innere Medizin
04-2011	Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Graz
05-2011	Allgemeinmedizin, Dr. Adam Christian, Trofaiach