

Aus der  
Abteilung für Rheumatologie und  
Klinische Immunologie  
Medizinische Universitätsklinik  
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. H. Peter)

## Chronische Periaortitis:

Eine retrospektive Studie über 20 Patienten mit retroperitonealer Fibrose und  
Diskussion der Literatur

*INAUGURAL-DISSERTATION*  
zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Albert-Ludwigs-Universität  
Freiburg i. Br.



Vorgelegt 2008  
von Abdulgazi Keskin  
geboren in Ludwigshafen am Rhein/Deutschland

Dekan: Prof. Dr. med. C. Peters

1. Gutachter: PD Dr. med. K. Warnatz

2. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Uhl

Jahr der Promotion: 2009

Gewidmet an meine Frau Ayla  
und  
meine Tochter Yade Zeynep

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Die chronische Periaortitis (Morbus Ormond, Retroperitonealfibrose)	1
1.1.1	Einleitung und Ätiologie	1
1.1.2	Pathologie	6
1.1.3	Diagnostik	8
1.1.4	Klinik und Symptome	13
1.1.5	Differentialdiagnose	15
1.1.6	Therapie	16
1.1.7	Prognose	20
1.2	Zielsetzung	21
<b>2</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>24</b>
3.1	Demographie und Anamnese	24
3.2	Initiale Symptome und Laborergebnisse	27
3.3	Bildgebung	31
3.4	Therapie	36
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>42</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>58</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>61</b>

# 1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

## 1.1 Chronische Periaortitis (Morbus Ormond, Retroperitonealfibrose)

### 1.1.1 Einleitung und Ätiologie

Die Retroperitonealfibrose (retroperitoneale Fibrose) wurde erstmals von Albarran in 1905 in französischer Sprache beschrieben. John F. Ormond verfasste den ersten englischsprachigen Bericht über die idiopathische Retroperitonealfibrose (RPF), in dem er eine durch einen entzündlichen Prozess ausgelöste, bilaterale Obstruktion der Ureteren beschrieb (**Ormond 1948**). Seitdem ist die Erkrankung nach seinem Namen auch als Ormond'sche Krankheit bekannt.

**Walker et al. (1972)** berichteten in einer retrospektiven Analyse über Aortenaneurysmen mit entzündlich verdickter Aortenwand und breiter periaortaler und retroperitonealer Fibrose sowie Adhäsionen von benachbarten Organen. Die oben genannten Befunde wurden damals unter der Diagnose „inflammatorisches abdominales Aortenaneurysma“ zusammengefasst. Mehr als zwölf Jahre später stellte **Mitchinson (1984)** fest, dass das inflammatorische abdominale Aortenaneurysma (IAAA) sich von der Ormond'schen Krankheit (Retroperitonealfibrose) nur im Durchmesser der inflammatorischen Aorta unterscheidet und formulierte die Hypothese, dass beide Syndrome nur Ausprägungen der gleichen Krankheitsentität darstellen, die er "chronische Periaortitis" nannte. In ca. 5-15 % der Fälle ist die chronische Periaortitis mit einem Aortenaneurysma assoziiert (**Baskerville et al., 1983, Hedges und Bentley 1986**). Die chronische Periaortitis ist mit einer Inzidenz von 1:200.000 sehr selten anzutreffen.

Ätiologisch wird die Erkrankung in eine primäre und sekundäre chronische Periaortitis unterteilt (**Wagenknecht und Hardy 1981**). Bei der primären (idiopathischen) Form ist die Ursache ungeklärt. Damit sind etwa 90 % der Erkrankungen ätiologisch ungeklärt. Die sekundäre chronische Periaortitis wird durch sehr unterschiedliche Ursachen hervorgerufen (Tab. 1):

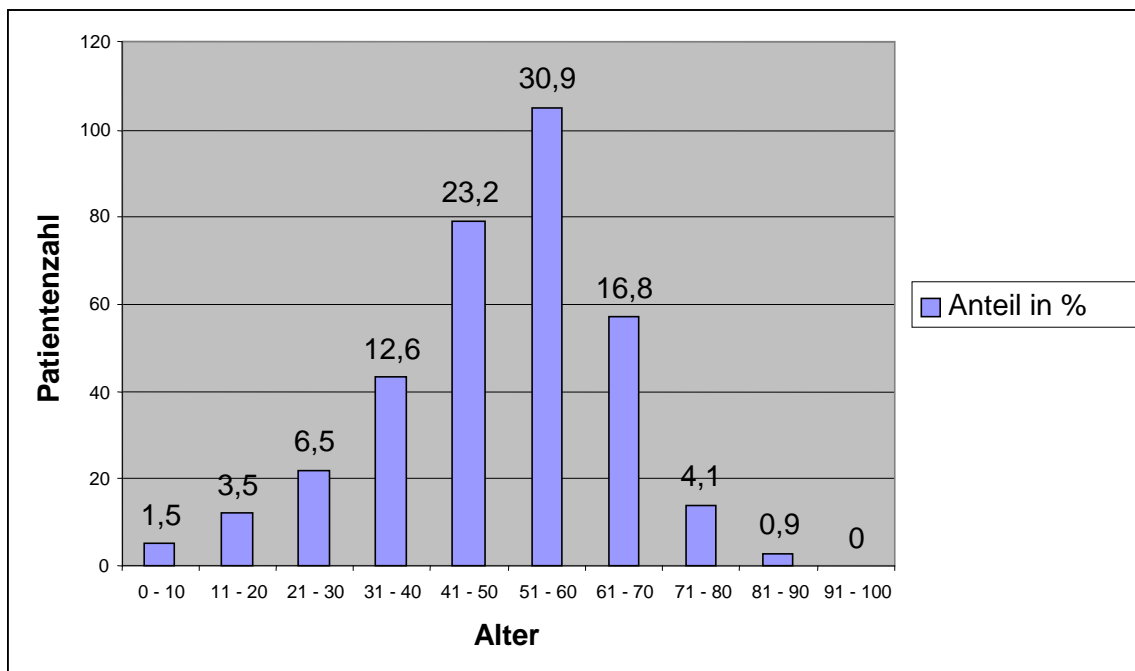
**Tabelle 1: Ätiologische Klassifikation der chronischen Periaortitis****1. Primäre (idiopathische) Form**

- ungeklärte Ätiologie

**2. Sekundäre Form**

- medikamentös induziert (Methysergid, Ergotamin, Nicotinsäure, Phenacetin, Betablocker)
- lokale Entzündungen (z.B. Ileitis terminalis, Colitis ulcerosa, Divertikulitis, Appendizitis, Pankreatitis)
- posttraumatisch (z.B. Voroperationen)
- bei Gefäßaneurysmen
- bei Gefäßprothesen
- durch Strahlentherapie bei Karzinomen
- maligne Erkrankungen (periuretale Metastasen, Carcinoma, primär retroperitoneale Tumoren, M. Hodgkin, Sarkome, u.a.)
- andere (Amyloidose, Histozytose)

Die primäre chronische Periaortitis wird mehrheitlich bei Männern (2-3:1), die sekundäre Form überwiegend bei Frauen (1,5-2:1) diagnostiziert. Etwa zwei Drittel der Patienten mit der primären chronischen Periaortitis befinden sich in einem Alter von 40 bis 60 Jahren (**Wagenknecht und Auvert 1971**). Die Erkrankung kann aber fast in jedem Lebensalter auftreten (**Sherman et al., 1988**). In einem großen Patientenkollektiv mit 340 Patienten zeigte sich folgende Altersverteilung der Erkrankung (Abb. 1):

**Abbildung 1: Die Altersverteilung von 340 Patienten von Koep und Zuidema 1977.**

Es gibt Hinweise, dass genetische Faktoren bei der Ätiologie eine Rolle spielen. Dieser Zusammenhang betrifft aber nur einen sehr kleinen Anteil der Patienten mit RPF. **Doolin et al. (1987)** beschrieben ein Fallbeispiel über eine familiäre idiopathische Retroperitonealfibrose bei einem Vater und dessen beiden Töchtern. Über das Vorkommen der chronischen Periaortitis im Kindesalter wurde auch ohne eine positive Familienanamnese berichtet (**Chan et al., 1979, Birnberg et al., 1982**). Bei zwei Arbeiten wurde eine Assoziation mit bestimmten HLA-DRB1-Allelen als möglicher Risikofaktor vermutet (**Rasmussen et al., 1997, Martorana et al., 2006**). Zudem wurde gelegentlich über die Präsenz des HLA-B27-Allels berichtet (**Littlejohn und Keystone 1981, Astudillo et al., 1999**).

Bekanntlich führen die kardiovaskulären Risikofaktoren zur Atherosklerose an den Gefäßwänden. Die aktuell vorherrschende Theorie über die Ätiologie beschreibt die chronische Periaortitis als immunologische Antwort auf unlösliche Lipide wie z.B. Ceroide (**Parums und Brown 1990**). Diese stammen aus lokalen arteriosklerotisch veränderten Gefäßwandläsionen. Für das inflammatorische Aortenaneurysma wurden die arterielle Hypertonie und der Nikotinabusus als häufigere Risikofaktoren beschrieben. **Sterpetti et al. (1989)** stellten fest, dass Nikotinabusus bei 77 % und arterielle Hypertonie bei 40 % des Patientenkollektivs mit inflammatorischem abdominalen Aortenaneurysma vorhanden waren. Das unlösliche Ceroid war in allen atherosklerotischen Plaques als Granulationen in den nekrotischen Arealen und als phagozytierte Lipide („fatty streaks“) in den Makrophagen aufzufinden. Es wird angenommen, dass die Ceroide in den endothelialen Zellen und/oder Makrophagen durch Oxidation der Lipoproteine entstehen, wobei die antigene Eigenschaft der Ceroide auf die stattgefundene Oxidation zurückgeführt wird (**Mitchinson et al., 1985**). Abhängig vom Schweregrad der Atherosklerose wurde nicht nur eine Verdünnung, sondern auch eine Schädigung der Media festgestellt. Durch diese beschriebenen Läsionen der Media könnten die Ceroide und oxidierte Lipoproteine in die Adventitia und das periaortale Gewebe gelangen. Die Inflammation war am stärksten bei deutlich geschädigter Media (**Mitchinson 1984**) ausgeprägt. In einer großen Studie wies das Serum von 37/40 Patienten (92 %) mit chronischer Periaortitis einen erhöhten Antikörpertiter gegen das Ceroid sowie oxidiertes LDL auf (**Parums und Brown 1990**). Die Media und Adventitia der Aorta sowie das periaortale Gewebe sind hauptsächlich durch polyklonale B-Lymphozyten, aktivierte CD4-positive-T-Lymphozyten und Plasmazellen infiltriert. Solche Infiltrationen wurden vor allem um die kleinen Gefäße gesehen. Das Bindegewebe und die Kollagenbündel innerhalb des

entzündlichen Prozesses enthielten häufig Lymphfollikel mit Keimzentren. Angrenzende Lymphknoten waren vergrößert und beinhalteten gelegentlich Ceroid-beladene Makrophagen (**Parums und Dunn 1990**). Diese Befunde stärkten die Annahme, dass die Inflammation das Ergebnis der Hypersensibilität auf die Antigene von atheromatösen Plaques sei. Der positive therapeutische Effekt von Kortikosteroiden verstärkte die Vermutung, dass Inflammation und das Immunsystem eine wichtige Rolle in der Pathogenese der chronischen Periaortitis spielen (**Ross und Tinkler 1958, Hughes und Buckley 1993**).

Für die sekundäre chronische Periaortitis kommen unterschiedliche Ursachen in Frage (Tab. 1). In der Literatur werden einige Medikamente als mögliche Auslöser der Erkrankung beschrieben. Am häufigsten wird über Ergotaminderivate wie Methysergid und Bromocriptin berichtet. Die medikamenteninduzierte Retroperitonealfibrose wurde erstmalig durch **Graham (1964)** beschrieben. In einer großen Übersichtsarbeit präsentierte er 27 Fälle mit Methysergid-induzierter Retroperitonealfibrose. Es ist erwähnenswert, dass 14 von 27 Patienten sich zuvor einer Bauchoperation unterzogen hatten. Die Erkrankung trat auch Jahre nach Absetzen dieses Medikamentes auf (**Graham et al., 1966**). **Kunkel (1971)** stellte fest, dass die Inzidenz der Retroperitonealfibrose unter der Methysergid-Medikation bei etwa 1 % liegt. Während bei der idiopathischen Form die Anzahl der Männer überwiegt, ist bei der medikamenteninduzierten Fibrose das Gegenteil der Fall (Frauen:Männer, 2:1). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass Methysergid häufiger bei Frauen auf Grund von Migräne eingesetzt wird (**Graham et al., 1966**). In einigen Arbeiten wurde auch Bromocriptin mit der Entstehung der Retroperitonealfibrose in Verbindung gebracht (**Herzog et al., 1989, Bowler et al., 1986**). Die Methysergid-bedingten Fibrosen sind nicht nur retroperitoneal vorzufinden, sondern es können auch Organe wie das Herz, die Lunge, die Pleura und der Gastrointestinaltrakt befallen sein (**Stecker et al., 1974**). Insgesamt ist der ätiologische Zusammenhang der chronischen Periaortitis mit den oben genannten Medikamenten trotz niedriger Patientenzahlen und seltenen Arbeiten hochwahrscheinlich, die genaue Pathogenese aber unbekannt.

Spezifische Entzündungen in der Nachbarschaft wie z.B. Ileitis terminalis, Colitis ulcerosa, Divertikulitis, Appendizitis und Pankreatitis können ebenfalls eine chronische Periaortitis verursachen. Voroperationen und Bestrahlungen im retroperitonealen Bereich sind weitere Ursachen für die retroperitoneale Inflammation. In 4-8 % der Fälle tritt die Erkrankung als paraneoplastisches Syndrom bei malignen Erkrankungen (periureterale Metastasen, primär



retroperitoneale Tumoren, M. Hodgkin, Sarkome, u.a.) auf. Eine paraneoplastische Genese muss daher vor Beginn einer eventuell geplanten immunsuppressiven Therapie ausgeschlossen werden (**Lepor und Walsh 1979**). Auch die Asbestose wurde als mögliche Ursache der Retroperitonealfibrose vermutet (**Uibu et al., 2004, Maguire et al., 1991**). Durch die Asbestose kann bekannterweise eine interstitielle Lungenfibrose, pleurale Fibrose, ein Lungenkarzinom und/oder ein pleurales sowie peritoneales Mesotheliom verursacht werden. Letztendlich lassen sich die primäre und die sekundäre chronische Periaortitis klinisch, makroskopisch und mikroskopisch kaum voneinander unterscheiden.

In der Literatur wird die chronische Periaortitis mit vielen verschiedenen Erkrankungen assoziiert. Im Jahre 1966 wurde erstmals eine Assoziation mit autoimmunen Erkrankungen postuliert (**Hellstorm et al., 1966**). **Vaglio et al. (2003)** berichteten über eine häufige Koinzidenz mit verschiedenen autoimmunen Erkrankungen. Zudem wurde in histologischen Befunden nicht selten eine perivaskuläre Inflammation um die Vasa vasorum in der Adventitia der Aortenwand gesehen (**Mitchinson 1984**). Im Rahmen der Assoziation mit den autoimmunen Erkrankungen waren häufig in den Laboruntersuchungen die antinukleären (ANA) sowie antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) erhöht (**Kaipiainen-Seppanen et al., 1996, Izzedine et al., 2002, Vaglio et al., 2002**). Durch diese Befunde wurde die chronische Periaortitis mehrfach mit diversen autoimmunen Erkrankungen (Tab. 2) in Verbindung gebracht. Bei einzelnen Patienten ist die RPF Teil einer systemischen Fibrose (**Kohler et al., 1995, Appell und Weiss 1976**) und in diesem Rahmen assoziiert mit z.B. fibrotischem Pseudotumor der Orbita, der Riedel Thyreoiditis, sklerotischer Cholangitis und mediastinaler Fibrose.

**Tabelle 2: Mit chronischer Periaortitis assoziierte Erkrankungen***Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse:*

Hashimoto Thyreoiditis, Riedel Thyreoiditis, Morbus Basedow

Ankylosierende Spondylitis

*Vaskulitiden:*

Wegener-Granulomatose, Polyarteriitis nodosa, Mikroskopische Polyangiitis

ANCA-positive-rapid-progressive Glomerulonephritis

Rheumatoide Arthritis

Primäre biliäre Zirrhose

Morbus Raynoud

Sklerosierende Cholangitis

Lungenfibrose

Konstriktive Perikarditis

Pseudotumoren der Orbita

Systemischer Lupus erythematodes

**1.1.2 Pathologie*****Makroskopisch***

Intraoperativ wird die Retroperitonealfibrose als ein weiß-pinkfarbenes hartes Gewebe um die Aorta beschrieben (**Lepor und Walsh 1979**). Das fibrotische Weichteilgewebe umschließt meist die kaudalen Anteile der Aorta, die iliacalen Gefäße nach der Bifurkation und mit lateraler Ausbreitung die Ureteren. Eine kraniale Ausbreitung in den Thoraxraum entlang der Aorta ist seltener anzutreffen. Die Fibrose im Thoraxraum muss nicht unbedingt mit der Fibrose im abdominalen Raum in Verbindung stehen (**Morad et al., 1987**). Nicht selten können auch die Nierengefäße durch die laterale Ausbreitung betroffen sein (**Faubert et al., 1982**). Eine anteriore Ausbreitung außerhalb des Retroperitoneums ist ungewöhnlich aber über die abgehenden Mesenterialarterien möglich (**Mitchinson 1970**). Einige Autoren berichteten über eine Ausbreitung der fibrotischen Masse mit Einbeziehung des Dünndarms, Kolons und der Harnblase (**Koep und Zuidema 1977, Lepor und Walsh 1979**). Sehr selten kann durch eine posteriore Ausbreitung eine Verengung der Spinalkanäle auftreten (**de Sa et al., 1990**).

Intraoperativ sowie durch die i.v. Pyelographie wird häufig festgestellt, dass die Ureteren im Verlauf mit der fibrotischen Masse nach medial verlagert werden. Der Grund für diese Medialverlagerung ist nicht bekannt. **Mitchinson (1986)** behauptete, dass die mediale Verlagerung der Ureteren durch eine Kontraktion des anfänglich ödematösen und inflammatorischen retroperitonealen Gewebes im Rahmen einer zunehmenden Fibrosierung entsteht. Die ureterale Obstruktion ist meistens in Höhe der iliacalen Bifurkation lokalisiert. Zudem wird in zwei Drittel der Fälle eine bilaterale Beteiligung der Ureteren festgestellt (**Amis 1991**).

### *Histologisch*

Mikroskopisch unterscheidet man bezüglich der entzündlichen Aktivität zwischen den inflammatorischen und fibrotischen Arealen. Im Frühstadium der Erkrankung wird am ehesten ein gefäßreiches und deutlich entzündlich aktives Gewebe gesehen. Die fibrotischen Areale zeichneten sich durch die Kollagenbündel mit selteneren Gefäßen sowie Zellen aus. Gelegentlich fand man um die kleinen Gefäße einzelne lymphozytäre Infiltrate. Die inflammatorischen Areale zeigten sich zellreich mit Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen und Eosinophilen. Die Lymphozyten waren von polyklonaler Natur und CD4-T-Zellen überwogen in der Anzahl (**Hughes und Buckley 1993, Parums und Dunn 1990**). Immunhistochemisch zeigten sich Auflagerungen von IgG-Antikörpern gegen Ceroid und oxidiertes LDL nicht nur in der periaortalen Fibrose, sondern auch in der Aortenwand mit atherosklerotischen Plaques (**Parums und Brown 1990**). Ein appositionelles Wachstumsmuster zeigte sich histologisch mit zentral fibrotischem aber peripher inflammatorischem Gewebe (**Sigel und Wach 1994**). Dieses Wachstumsmuster wurde auch radiologisch mittels Kernspintomographie (MRT) nach der Kontrastmittelapplikation festgestellt (**Lee et al., 1984**).

Histologisch wurde eine Verdünnung der Media und eine adventitielle Inflammation bei arteriosklerotisch veränderten Gefäßen gesehen. In der Media zeigte sich eine deutliche Abnahme der glatten Muskelzellen sowie der elastischen Fasern. In einigen Fällen war die Grenze zwischen Media und Adventitia durch inflammatorische und fibrotische Areale nicht sichtbar (**Mitchinson 1972, Walker et al., 1972**).

### 1.1.3 Diagnostik

#### a. Laboruntersuchung

Laboruntersuchungen tragen wenig zur Diagnosestellung und zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei. In der Literatur wurden vor allem folgende Befunde oder Werte bei der Beurteilung berücksichtigt: Kreatinin im Serum, BSG, CRP, Anämie, Leukozytose, Thrombozytose, Hypergammaglobulinämie, Hämaturie und erhöhte Antikörper (Rheumafaktoren, ANA, ANCA). Die chronische Periaortitis zeichnet sich meist durch eine signifikant erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und erhöhte CRP-Werte aus. Vor allem im Akutstadium der Erkrankung wurden erhöhte Entzündungsparameter (CRP und BSG) bei 80 - 100 % der Fälle festgestellt (**Vaglio et al., 2003, Marcolongo et al., 2004**). Diese Werte sind bekannterweise vom Inflammationsgrad abhängig und aus diesem Grund wurden in verschiedenen Studien voneinander deutlich variierende Entzündungsparameter angegeben (**Koep und Zuidema 1977, Wagenknecht und Auvert 1971**). Das Serumkreatinin war im Durchschnitt bei ca. 50 % der Patienten angestiegen (Tab. 3):

**Tabelle 3: Pathologische Laborbefunde in der Literatur**

<b>Laborbefunde</b>	<b>Anteil (in %) von 31 Patienten (Wagenknecht et al. 1971)</b>	<b>Anteil (in %) von 213 Patienten (Koep und Zuidema 1977)</b>
Urämie	51	55,4
Anämie	22	13,6
Erhöhte BSG	51	9,9
Leukozyturie	32	6,1

Über die Korrelation von CRP und BSG mit der Krankheitsaktivität gibt es keine genaueren Studien. Bei einer chronischen Inflammation und/oder einer verschlechterten Nierenfunktion wurde nicht selten über unterschiedliche Grade der Anämie berichtet.

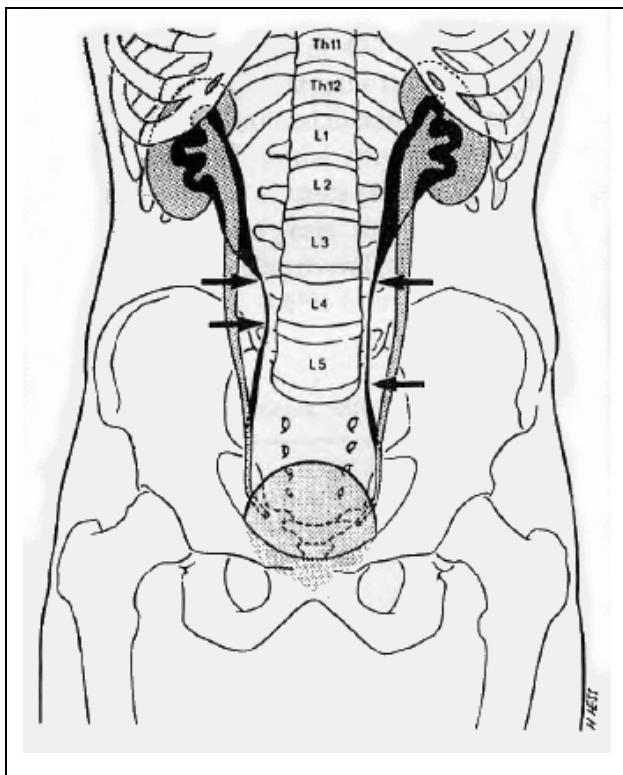
Der antinukleäre Antikörper (ANA) ließ sich in der Literatur in 60 % der Fälle nachweisen. Gelegentlich wurde auch über den Nachweis vom anti-neutrophilen, zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) berichtet (**Vaglio et al., 2003**). In den retrospektiven Analysen waren aber die Laborergebnisse sehr variabel und leider auch nicht bei allen Patienten komplett vorhanden. Die bisher getesteten Parameter sind weder für diagnostische Zwecke noch für die

Beurteilung der Krankheitsaktivität geeignet. Bisher wurde anhand der retrospektiven Analysen kein für die chronische Periaortitis pathognomonischer Laborparameter identifiziert.

## b. Bildgebung

### *Intravenöse Urographie*

Die Diagnose der chronischen Periaortitis basiert größtenteils auf der Darstellung der fibrotisch-inflammatorischen Masse und der Präsenz der Ureterstenose. Die Patienten stellen sich in der Klinik nicht selten mit Oligurie oder Anurie vor. Mittels der intravenösen Urographie werden eine Stenosierung und/oder eine Medialisierung der Ureteren vorwiegend in Höhe der unteren Lendenwirbelsäule erfasst (Abb. 2). Die Medialverlagerung der Ureteren wird radiologisch auch als wichtiger Befund für die Diagnose gesehen (Utz und Henry 1966).



**Abbildung 2: Bildliche Darstellung der Medialisierung der Ureteren bei chronischer Periaortitis (Wagenknecht und Hardy 1981).**

Es wurden jedoch in anderen Arbeiten bezüglich der Lage der Ureteren keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden Menschen und Patienten mit chronischer Periaortitis festgestellt (Arger et al., 1973, Saldino und Palubinskas 1972). So können auch andere

Ursachen wie z.B. eine Hypertrophie der Psoasmuskulatur zu einer Medialverlagerung der Ureteren führen. Bei der primären chronischen Periaortitis traten die pathologischen Veränderungen meist beidseitig auf. Bestimmte Untergruppen der sekundären chronischen Periaortitis zeigen häufiger als die idiopathische Form einen einseitigen Befund, z.B. eine linksseitige Harnleitermedialisierung nach einer Sigmaresektion mit nachfolgender Bestrahlung. Abgesehen von maligner retroperitonealer Genese entsteht in der Regel keine komplette Stenosierung der Harnleiter, so dass eine Schienung mit Doppel-J-Katheter fast immer möglich ist. Wenn der Ureter mit dem Katheter nicht sondierbar ist, besteht ein dringender Verdacht auf einen retroperitonealen malignen Prozess (**Vosshenrich und Zöller 1990**). Durch eine kaudale Ausbreitung der Fibrose über die Ureteren kann es zu einer zirkumferentiellen Kompression der Harnblase kommen. Radiologisch zeigt sich dabei eine Tränenform der Harnblase, die aber auch durch Hämatome, bilaterale Lymphadenopathie oder Lipomatosis pelvis verursacht werden kann. Bei der Kontraindikation für eine i.v. Urographie kann eine retrograde Pyelographie zur weiteren Abklärung durchgeführt werden.

### ***Sonographie***

In der Ultraschalluntersuchung wird das periaortale Weichteilgewebe bei chronischer Periaortitis als eine echoarme und glatt begrenzte Raumforderung beschrieben (**Fagan et al., 1979**). Ventral der Lendenwirbelsäule werden durch die fibrotische Masse die Aorta und Vena cava inferior sowie mit lateraler Ausbreitung die Ureteren umhüllt (**Rubenstein et al., 1986**). Mit der Ultraschalluntersuchung kann zusätzlich ein Aortenaneurysma diagnostiziert werden. Eine sichere Unterscheidung zwischen dem inflammatorischen und nicht-inflammatorischen Aortenaneurysma ist aber nicht möglich (**Tennant et al., 1993**). Bei signifikanter Ureterstenose kann eine Hydronephrose diagnostiziert werden. Das Anfangstadium der chronischen Periaortitis kann meist durch überlappende luftgefüllte Darmteile nicht erkannt werden. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

### ***Computer- und Kernspintomographie***

Die digitale Bildgebung bildet den Grundstein für die Diagnostik und die Verlaufskontrolle der chronischen Periaortitis. Die Umhüllung der Aorta, der Vena cava inferior und der Ureteren mit fibrotischem sowie inflammatorischem Gewebe kann in hoher Auflösung dargestellt werden. Die periaortale Masse streckt sich meist von den Abgängen der Nierenarterien bis zur iliacaalen Aortenbifurkation aus. Eine weitere Ausbreitung nach kaudal

oder kranial ist möglich. Ohne Kontrastmittel zeigen sich das periaortale Gewebe und die umliegende Muskulatur mit einer ähnlichen Dichte. Nach der Kontrastmittelgabe weist das periaortale Gewebe aber abhängig vom Grad der Inflammation einen deutlichen Dichteanstieg auf. Im Querschnittsbild sieht das periaortale Weichteilgewebe um die Aorta abdominalis im Rahmen der Erkrankung wie ein Hufeisen („Horse nail“) aus. Der Bereich zwischen der Wirbelsäule und der Aortenwand ist von fibrotischem Gewebe ausgespart (**Degeys et al., 1986, Sterzer et al., 1979**).

Durch gleichzeitige histopathologische Untersuchungen belegten viele Arbeitsgruppen, dass die CT- und MRT-Befunde nach Kontrastmittelgabe mit dem zellulären Aufbau und der Entzündungsaktivität der chronischen Periaortitis korrelieren (**Dalla-Palma et al., 1981, Bachmann et al., 1995**). Radiologisch wurden unterschiedliche Morphologien der Erkrankung beschrieben. Es wird über streifige bzw. plattenartige Fibrosen bis zu nodulären Formationen berichtet. Zudem wurde beobachtet, dass die Kontrastmittelaufnahme im periaortalen Weichteilgewebe unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Im Randbereich dieses Gewebes wurden intensivere Kontrastmittelanreicherungen gesehen. Es wird angenommen, dass die Entwicklung der Fibrosierung von zentral nach peripher fortschreitet, so dass ein schalartiger Aufbau aus Geweben verschiedener Reifestadien entsteht (**Lee et al., 1984**).

Die CT- und MRT-Untersuchungen können unterschiedliche Resultate bezüglich der Aussagekraft über die entzündliche Aktivität der chronischen Periaortitis liefern. In den T2-gewichteten Sequenzen mittels Kernspintomographie kann die Inflammation im periaortalen Weichteilgewebe zum Beispiel wesentlich früher festgestellt werden. In der T2-Gewichtung erscheinen die zell- und wasserreichen Areale der Fibrose signalstark, aber die inaktiven, zellarmen und faserreichen Areale signalarm (**Bachmann et al., 1995**).

**Bachmann et al. (1995)** beschrieben folgende Vorteile der Kernspintomographie (MRT) gegenüber der Computertomographie (CT):

- Kompression, Aufbau und Verlagerung der Ureteren sind mit T2-gewichteten Sequenzen in hohem Kontrast darstellbar, wobei die koronaren Schichten einen guten anatomischen Überblick ermöglichen können.

- Stenosen und Verschlüsse von Gefäßen sind besser als in der CT darstellbar, wenn mit flusssensitiven Gefäßsequenzen und 2D- oder 3D-Darstellungen gearbeitet wird (MR-Angiographie).
- Die freie Schichtwahl, insbesondere die koronare Schnittführung, erlaubt eine übersichtliche Darstellung aller Bindegewebsräume des Körperstamms.
- Es können Fibrosierungen erfasst werden, die in der CT noch keine Veränderungen hervorrufen. Eine asymptomatische Miterkrankung weiterer Bindegewebsräume ist in der MRT besser zu beurteilen.
- Durch Bewertung morphologischer Merkmale und Signalintensitäten im T2-gewichteten Bild sind Aussagen zur Entzündungsaktivität bzw. zum Reifestadium der Fibrose besser möglich.

Ein weiterer Vorteil der MRT ist die fehlende Strahlenbelastung im Vergleich zur CT (**Yuh et al., 1989**). Die CT wird jedoch wegen der schnelleren Verfügbarkeit und den geringeren Kosten in vielen Zentren bevorzugt.

Eine sichere Differenzierung zwischen der chronischen Periaortitis und malignen retroperitonealen Erkrankungen mittels CT und MRT ist nicht möglich. Jede bekannte radiologische Morphologie der chronischen Periaortitis kann von einigen malignen Erkrankungen imitiert werden (**Schmidt et al., 1989**). Die malignen Erkrankungen können durch eine desmoplastische Reaktion nach Infiltration der malignen Zellen in das Bindegewebe eine massive Sklerose im retroperitonealen Raum auslösen. Die chronische Periaortitis enthält abhängig vom Entzündungsstadium sowohl inflammatorische als auch fibrotische Areale. Es gibt gemäß der Literatur einige, wenn auch unsichere radiologische Unterscheidungskriterien zwischen maligner und benigner Retroperitonealfibrose. Die Aorta ist in der Regel von der Wirbelsäule nicht abgehoben, weil der dorsale Aortenbereich vom fibrotischen Gewebe ausgespart ist. Demnach ist die Wahrscheinlichkeit für eine maligne Erkrankung in der Bildgebung bei einer Ventralverlagerung der Aorta durch eine retroperitoneale Raumforderung und/oder starker inhomogener Signalintensität in den T2-gewichteten Kernspinaufnahmen sowie bei einem Nachweis von Lymphknotenvergrößerungen höher (**Arrive et al., 1989, Yuh et al., 1989**). Die hohe Signalintensität in der T2-Gewichtung kann aber auch bei chronischer Periaortitis mit sehr starker Inflammation gesehen werden (**Lee et al., 1984, Mulligan et al., 1989**). Bei unklaren Fällen sollte unbedingt eine Biopsie zur weiteren Abklärung erfolgen (**Stein et al., 1997**).



### ***Szintigraphie***

Die starke Anreicherung von Gallium-Zitrat bei der Gallium–Szintigraphie kann zusätzliche Informationen über den Grad der Inflammation liefern. Bei Therapieerfolg konnte eine Abnahme der Gallium-Zitrat-Anreicherung durch Verlaufsszintigraphien beobachtet werden (**Tomita et al., 1993, Hillebrand et al., 1996**). Aufgrund der schlechten lokalen Auflösung und der Strahlenbelastung spielt dieses Verfahren heute in der Diagnostik von dieser Erkrankung keine Rolle mehr.

### ***Kavographie***

Bei der chronischen Periaortitis kann es durch eine Ausbreitung der Fibrose zu einer Umscheidung sowie einer Abflussbehinderung der V. cava inferior und ihrer beiden Äste kommen. Solche Behinderungen können mittels Kavographie gesehen werden. Diese Untersuchungsmethode ist ebenfalls durch die digitale Bildgebung stark in den Hintergrund gedrängt worden. Bei signifikanten und chronischen Stenosierungen der V. cava inferior werden Umgehungskreisläufe über die paravertebralen Venengeflechte, den Plexus präsaacralis oder die oberflächlichen paraumbilicalen Venen festgestellt (**Wagenknecht und Auvert 1972**).

#### **1.1.4 Klinik und Symptome**

Die klinische Symptomatik der chronischen Periaortitis ist uncharakteristisch. Daher erfolgt eine Diagnosestellung oft verzögert. Die Beteiligung der Ureteren macht den wichtigsten Bestandteil bei der Entstehung der unspezifischen Symptome aus. Die ersten beiden Fälle in der Literatur zeichneten sich durch eine akute Anurie aus (**Ormond 1948**). Die ureterale Obstruktion kann über lange Zeit asymptomatisch bleiben. **Gilkeson et al. (1996)** unterteilten die gesamte Symptomatik in drei Kategorien: Häufig, gelegentlich und selten (Tab. 4):

**Tabelle 4: Einteilung der Symptome nach Häufigkeit (Gilkeson et al., 1996)**

Häufig	Gelegentlich	Selten
Rückenschmerzen	Gewichtsverlust	Beinschwellung
Flankenschmerzen	Schwäche	Claudicatio
Bauchschmerzen	Übelkeit und Erbrechen	Hämaturie
	Unwohlsein	Raynaud's Symptomatik
	Testikuläre Schmerzen	Polyurie
		Oligurie

Am häufigsten klagen die Patienten über Rücken-, Flanken- und Bauchschmerzen. Als Schmerzcharakter geben die Patienten meist konstante, dumpfe und nicht lokalisierbare Schmerzen an. Bei der Palpitation oder Lagerung bleibt die Schmerzintensität konstant (**Baker et al., 1987, Koep und Zuidema 1977**). Dies wurde auch durch spätere Studien bestätigt (Tab. 5):

**Tabelle 5: Die häufigsten Symptome in der Literatur**

Symptome	Anteil (in %) von 60 Patienten (Baker et al. 1987)	Anteil (in %) von 403 Patienten (Koep und Zuidema 1977)
Rückenschmerzen	32	34,2
Flankenschmerzen	42	34,0
Bauchschmerzen	28	23,8
Gewichtsverlust	38	13,2
Übelkeit/Erbrechen	32	4,2
Ödeme	-	2,7
Unwohlsein	18	2,5
Testikuläre Schmerzen	8	-

Die körperliche Untersuchung führt in der Regel nicht zu wegweisenden Befunden. Als seltene auffällige Befunde (Tab. 6) wurden in der Literatur über eine abdominale palpatorische Masse, Beinödeme, Claudicatio, Leriche Syndrom, arterielle Hypertonie, Anurie, Fieber, Hydrozele u.a. berichtet (**Koep und Zuidema 1977, Saxton et al., 1969, Shortland et al., 1986**).

**Tabelle 6: Die körperliche Untersuchung und Anamnese**

<b>Körperliche Untersuchungsbefunde und Anamnese</b>	<b>Anteil (in %) von 39 Patienten (Koep und Zuidema 1977)</b>
Abdominale palpatorische Masse	26,3
Anurie	23,7
Arterielle Hypertonie	18,4
Fieber	15,8
Oligurie	7,9

Die Oligurie oder Anurie entsteht durch die chronische Stenose der Ureteren. Die arterielle Hypertonie kann entweder durch die postrenale Obstruktion mit Hydronephrose oder prärenal durch eine Stenose der Nierenarterien durch die Retroperitonealfibrose entstehen (**Amis 1991, Birnberg et al., 1982**). Unter erfolgreicher Therapie der Erkrankung wurde in vielen Fällen eine Besserung der arteriellen Hypertonie festgestellt (**Gilkeson et al., 1996, Miles et al., 1984**). Sehr selten auftretende Beschwerden wie Claudicatio, Beinödeme, Hydrozele oder das Leriche Syndrom können durch Kompression der Aorta und der iliacalen Arterie, sowie der V. cava inferior entstehen.

Wegen der unspezifischen Symptomatik und körperlichen Untersuchungsbefunden wird die Diagnose deutlich verzögert gestellt. In der Literatur beträgt die durchschnittliche Dauer vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung drei bis vier Monate, es sind jedoch auch längere Intervalle bekannt (**Baker et al., 1992, Lepor und Walsh 1979**).

### **1.1.5 Differentialdiagnose**

Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind die primären retroperitonealen Tumore und die Metastasen von malignen Erkrankungen. Das Lymphom ist im retroperitonealen Raum die häufigste maligne Erkrankung (**Barker und Brown 1995**). Danach kommen meistens die Metastasen von den folgenden Erkrankungen in Frage: Brust-, Colon-, Zerwix-, Ureter-, Pankreaskarzinom, Sarkome u.a. (**Nitz et al., 1970**). In einem großen Patientenkollektiv mit 340 Patienten wurde bei 7,9 % eine maligne retroperitoneale Erkrankung diagnostiziert (**Koep und Zuidema 1977**). In der Literatur wurden differentialdiagnostisch außerdem über

Urinome, Lipome, Fibrome, Sarkoidose, Teratome, Hämatome und Endometriosen der Ureteren berichtet (**Wagenknecht und Auvert 1971, Bachmann et al., 1995**). Wie bereits ausgeführt, können maligne Erkrankungen mittels Bildgebung nicht sicher von benignen Fibrosen unterschieden werden (**Arrive et al., 1989, Bachmann et al., 1995**).

### **1.1.6 Therapie**

Bei der chronischen Periaortitis existieren auf Grund geringer Inzidenz und relativ wenigen klinischen Studien bis jetzt keine etablierten Therapierichtlinien. In der Literatur werden die operativen sowie medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten kontrovers diskutiert. Bis zur Erkenntnis über den Erfolg der immunsuppressiven Medikamente wurde die Erkrankung rein operativ behandelt (**Ross und Tinkler 1958**). Bei sekundärer chronischer Periaortitis sollten die auslösenden Faktoren (z.B. die Medikation mit Ergotaminen) genau geklärt und ausgeschaltet werden.

#### ***Chirurgische Therapie***

Jeder Patient mit einer Harnstauung bei stenosierender Ureterummantelung bekommt zur Entlastung der Nieren eine retrograde ureterale Katheterisierung oder eine perkutane Nephrostomie. Die Indikation für die Katheterisierung ist unabhängig vom Grad der Niereninsuffizienz zu stellen. Sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich wird eine chronische Ureterstenose mit einer retrograden ureteralen Katheterisierung oder einem sogenannten Doppel-J-Katheter versorgt. Wegen regelmäßigem Austausch der Katheter und evtl. chronischen Schmerzen ist dieses Verfahren nur eine temporäre Lösung. Zudem sollte dabei einer retrograden Infektion intensiv vorgebeugt werden (**Heidenreich et al., 2000**).

Das Ziel der vielfältigen Operationsmethoden ist in erster Linie die Befreiung der Ureteren von der Kompression. Das Standardverfahren beinhaltet eine offene Operation mit einer Ureterolyse und gleichzeitig eine Entnahme von multiplen Biopsien sowie die Transpositionierung der Ureteren aus dem Retroperitoneum, um die Ureteren vor erneuter Kompression zu schützen. Für die operative Befreiung der Ureteren von der fibrotischen Masse sind drei Möglichkeiten bekannt:

- Lateralisierung der Ureteren mit Interposition von retroperitonealem Fettgewebe zwischen Ureter und der Retroperitonealfibrose
- Intraperitonealisierung der Ureteren
- Ummantelung der Ureteren mit dem Fettgewebe aus dem Omentum majus nach intraperitonealer Verlagerung (Intraperitonealisierung)

Die alleinige Intraperitonealisierung oder die Transpositionierung ohne Ummantelung mit dem Fettgewebe zeigte eine höhere Rezidivrate (**Tresidder et al., 1972**). Neben diesem konventionellen Verfahren ist es auch möglich, die Operationen laparoskopisch durchzuführen (**Kavoussi et al., 1992, Matsuda et al., 1994**). Durch die laparoskopische Methode können neben minimal-invasiver Ureterolyse gleichzeitig auch Biopsien durchgeführt werden (**Kava et al., 1996**). Ein kürzerer Krankenhausaufenthalt und geringerer Bedarf an Schmerzmedikation sind wichtige Vorteile der laparoskopischen Operation. Im Rahmen einer multi-zentrischer Studie zeigten sich im Langzeitergebnis signifikant höhere Komplikationsraten bei der offenen Operation im Vergleich zur laparoskopischen Methode (**Duchene et al., 2007**). Es wurden insgesamt über die folgenden häufigen postoperativen Komplikationen berichtet: Leckage in den Ureteren, späte intestinale Obstruktion, Minderperfusion der Uteren oder chylöser Aszites (**Gilkeson et al., 1996**). In einigen Fallbeispielen wurde außerdem über Probleme bei der DJ-Katheteranlage wegen eines postoperativen Ureterkinking nach Ureterlateralisierung berichtet (**Fowler 1987**).

Wenn der Ureter bei langstreckigen Stenosen und starken Verwachsungen mit dem retroperitonealem Gewebe nicht zu mobilisieren ist, muss ein alternatives Verfahren eingesetzt werden. Dabei kommt der Ersatz des Harnleiters aus dem Ileum oder Kolon in Frage (**Waldner et al., 1999, Ubrig et al., 2001**). Selten wurde auch eine Autotransplantation der Niere durchgeführt (**Oesterwitz et al., 1994**). Im Rahmen von jedem operativen Verfahren sollten zum Ausschluss einer malignen Erkrankung multiple tiefe Biopsien zur weiteren histologischen Abklärung entnommen werden (**Kottra und Dunnick 1996**). Bei inflammatorischem abdominalen Aortenaneurysma kommen sowohl gefäßchirurgische Operationsverfahren (Implantation einer Aortenprothese) als auch angiologische Interventionen (intraluminale Aortenstentimplantation) in Betracht, wobei die operative Korrektur in der Literatur als Therapie der Wahl vorgezogen wird (**Nitecki et al., 1996, von Fritschen et al., 1999**).

### ***Medikamentöse Therapie***

Die medikamentöse Therapie wird aus Mangel an kontrollierten Studien kontrovers diskutiert. In der Literatur wurde vorwiegend über die Therapie mit Kortikosteroiden, insbesondere mit Prednison berichtet. **Ross und Tinkler (1958)** meldeten den ersten Therapieerfolg durch Kortikosteroide bei der chronischen Periaortitis. Nachfolgend wurden mehrere vor allem retrospektive, unkontrollierte Kohortenanalysen über die Therapieeffizienz der Steroidtherapie publiziert, so dass mittlerweile die Behandlung mit den Kortikosteroiden weit verbreitet ist. Die Kortikosteroide werden hauptsächlich im akuten Stadium und bei Nachweis einer inflammatorischen Aktivität mittels Bildgebung empfohlen (**Heidenreich et al., 2000**). **Wagenknecht und Hardy (1981)** stellten in ihrer großen retrospektiven Analyse die langjährigen Ergebnisse der verschiedenen Therapiemethoden dar. Die besseren Resultate wurden bei der alleinigen medikamentösen Gruppe mit Prednison festgestellt (Tab. 7):

<b>Tabelle 7: Das Ergebnis von verschiedenen Therapiestrategien (Wagenknecht und Hardy 1981)</b>	
<b>Nur Prednison (n=21)</b>	
Exzellente	16
Besserung	4
Verschlechterung	1
<b>Nur chirurgisch (n=79)</b>	
Exzellente	17
Besserung	37
Verschlechterung	25
<b>Chirurgisch und Prednison (n=50)</b>	
Exzellente	25
Besserung	15
Verschlechterung	10

Die Dosierungen und die Therapiedauer variieren in der Literatur deutlich. In vielen Studien wurde als Initialdosis 1 mg/kg Körpergewicht Prednison vorgeschlagen. Nach langsamem Ausschleichen wurde als Erhaltungsdosis 5-10 mg/die empfohlen (**Vaglio et al. 2003, Heidenreich et al., 2000**). Die Erhaltungsdosis kann abhängig vom Ergebnis in den Verlaufskontrollen weitergegeben oder abgesetzt werden. Es wurden eine deutliche Abnahme der Ureterobstruktion sowie der Blutsenkungsgeschwindigkeit innerhalb von zehn Tagen nach

Therapiebeginn mit den Kortikosteroiden festgestellt. Gleichzeitig nahm in der Bildgebung der Durchmesser der periaortalen Masse ab (**Heidenreich et al., 2000, Gilkeson et al., 1996**). Die Meinungen über die Kortisontherapie bei inflammatorischem abdominalen Aortenaneurysma sind sehr unterschiedlich. Einige Autoren empfahlen dabei besonders eine präoperative Therapie mit Kortikosteroiden wegen einem besseren postoperativen Ergebnis unter der Reduktion der inflammatorischen Masse (**Baskerville et al., 1983, Feldberg und Hene 1983**), obwohl **Leseche et al. (1992)** über ein eventuelles Rupturrisiko der Aorta unter dieser Therapie berichteten.

Bei Therapieversagen unter der Monotherapie mit Kortikosteroiden wurde in vielen Fallbeispielen eine Kombination mit anderen immunsuppressiven Medikamenten eingesetzt. In der Literatur wurden einzelne erfolgreiche Ergebnisse durch Kombinationstherapien mit den folgenden Medikamenten beschrieben (Tab. 8): Mycophenolat mofetil, Methotrexat, Cyclosporin A, Cyclophosphamid und Azathioprin (**Heidenreich et al., 2000, Grotz et al., 1998, Marzano et al., 2001, Scavalli et al., 1995**).

**Tabelle 8: Die medikamentösen Therapiemöglichkeiten in der Literatur**

**Immunsuppressive Präparate:**

Kortikosteroide  
 Azathioprin  
 Cyclophosphamid  
 Mycophenolat mofetil  
 Cyclosporin A  
 Methotrexat

**Humorale Präparate:**

Progesterone  
 Tamoxifen

**Kohler et al. (1995)** erzielten durch eine Kombination von Cyclophosphamid und Kortikosteroiden eine komplette Remission der Erkrankung. Auch zweieinhalb Jahre nach der Diagnosestellung zeigte sich kein Rezidiv. Als Purinanaloga wurde Azathioprin mit Kortikosteroiden nach einem Rezidiv unter Prednison-Monotherapie ebenfalls erfolgreich eingesetzt (**Cogan und Fastrez 1985**). Methotrexat wirkt antiproliferativ und reduzierend auf die Interleukin-1-Synthese. Das Interleukin-1 steigert die Proliferation der Fibroblasten

(**Olsen und Morray 1989**). **Scavalli et al. (1995)** berichteten über eine deutliche Regression der Retroperitonealfibrose durch Methotrexat. **Grotz et al. (1998)** erzielten eine erfolgreiche Therapie unter Mycophenolat mofetil in Kombination mit Prednison. Außerdem wurde das Cyclosporin A als nicht-zytotoxischer Hemmer v.a. T-lymphozytärer Funktionen erfolgreich eingesetzt (**Marzano et al., 2001**).

Neben der oben genannten Immunsuppressiva wurden alternativ auch einige hormonelle Präparate wie Progesteron oder Tamoxifen zur Behandlung der chronischen Periaortitis eingesetzt. Die antiöstrogene Wirkung von Tamoxifen ist nach einigen Autoren für den Therapieerfolg verantwortlich (**Loffeld und van Weel et al., 1993**). **Barnhill et al. (1987)** berichteten über eine Abnahme der Fibroblastenproliferation unter der Therapie mit Medroxyprogesteron. Neben einer antiöstrogenen Wirkung werden auch östrogenunabhängige Wirkmechanismen diskutiert (**Bourouma et al., 1997, Tonietto et al., 1997**).

### 1.1.7 Prognose

Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt in den retrospektiven Analysen weniger als 70 % (**Koep und Zuidema 1977, Tiptaft et al., 1982**). Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten stehen jedoch Komorbiditäten und insbesondere eine fortgeschrittene Arteriosklerose und hiermit verbunden Myokardinfarkt und/oder zerebrovaskuläre Ereignisse im Vordergrund der Mortalität (**Gilkeson et al., 1996**). Die Früherkennung ist der wichtigste Faktor zur Verbesserung der Prognose der Nierenfunktion. Die Hydronephrose führt ohne rechtzeitige Therapie zu einer irreversiblen Einschränkung der Nierenfunktion. **Saxton et al. (1969)** beschrieben, dass der Durchmesser des Nierenparenchyms ein entscheidender Prognosefaktor für die Nierenfunktion ist. Die Koinzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren verschlechtert die Prognose der chronischen Periaortitis (**Sterpetti et al., 1989**). Es konnten keine Unterschiede bezüglich der Prognose von inflammatorischem abdominalen Aortenaneurysma und dem nicht inflammatorischen abdominalen Aortenaneurysma festgestellt werden (**Kniemeyer et al., 1990**).

Die Rezidivrate ist für den klinischen Verlauf von großer Bedeutung. Die Rezidive können nicht nur im ersten Jahr nach Diagnosestellung, sondern auch nach Jahren wieder auftreten. Aus diesem Grund können die regelmäßigen Verlaufskontrollen mittels Bildgebungen und



Laboruntersuchungen zu einer entscheidenden Prognosebesserung führen (**van Bommel et al., 2002**). In der Literatur werden routinemäßige Kontrollen in einem sechs bis zwölf monatigen Zyklus empfohlen (**Brooks et al., 1987**).

## **1.2 Zielsetzung**

Das Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Beschreibung eines Kollektivs von 20 Patienten mit chronischer Periaortitis bezüglich Klinik, Laborveränderungen und Auswirkung einer immunsuppressiven Therapie im Vergleich zur Literatur. Insbesondere soll der diagnostische Stellenwert von bildgebenden Verfahren im Vergleich zu CRP bei der Verlaufskontrolle der chronischen Periaortitis unter Therapie evaluiert werden.

## 2 PATIENTEN UND METHODEN

In der elektronischen Datenbank unseres Krankenhauses wurde nach den Stichwörtern "Morbus Ormond", "Retroperitonealfibrose" oder "inflammatorisches abdominales Aortenaneurysma" gesucht. Die Daten der Analyse wurden retrospektiv mittels Patientenbriefen, kollektiven Fragebögen und Einzelpatientenbefragungen erhoben. Die folgenden Parameter wurden ermittelt und analysiert (Tab. 9):

**Tabelle 9: Die ermittelten Parameter**

### **Symptome**

#### **Labor**

Leukozyten

C-reaktives Protein (CRP)

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Serumkreatinin

#### **Bildgebende Verfahren**

Computertomographie

Kernspintomographie

Sonographie

Die Kernspintomographie (MRT) wurde bei neun Patienten durch den Einsatz des Gerätes Siemens Sonata 1.5 T (Erlangen, Deutschland) mit Standard body-coil oder body-array Spulen durchgeführt. Die Aufnahmen wurden nach den folgenden Sequenzen generiert: Spinecho T1-gewichtet, transversale Schichten vor und nach der Kontrastmittelapplikation (0.1 mmol/kg Gadolinium-DTPA, Magnevist, Schering AG, Berlin), die Schichtdicke 8 mm; schnelle Spinecho T2-gewichtet, transversale und sagittale Schichten, Schichtdicke 8 mm, sowie fat-suppressed, T2-gewichtet Inversion-recovery Sequenz, Schichtdicke 10 mm, transversale Schichten.

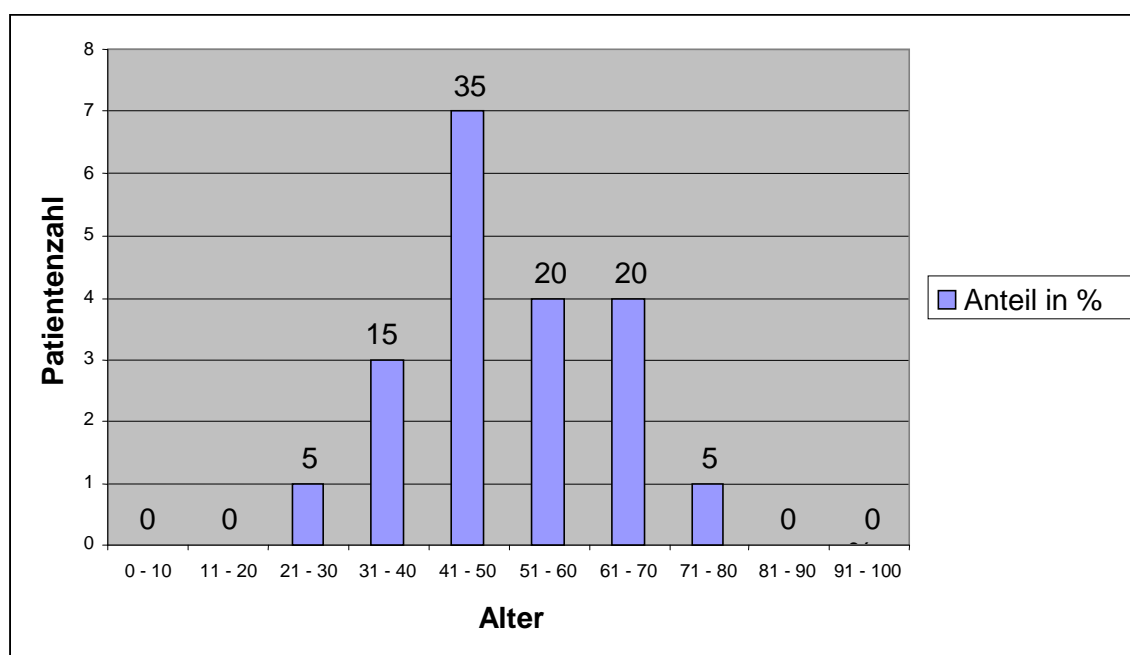
Sieben Patienten wurden mit Multischicht-Spiral Computertomographie (CT) (Volume zoom, Siemens, Erlangen) untersucht. Die rekonstruierte Dicke der transversalen Schichten waren 5 mm. Bei allen Patienten wurde 100-120 ml Kontrastmittel (Imeron, Altana AG, Konstanz) intravenös während des Scan-Verfahrens appliziert, um einen guten Gefäßkontrast zu

erzielen. Der Durchmesser, die longitudinale Ausprägung und die Kontrastmittelaufnahme des periaortalen Mantels wurden von einem erfahrenen Radiologen ohne Information über den klinischen Verlauf ausgewertet. Eine Partialremission wurde als Besserung und die Fullremission als Normalisierung eines bestimmten Parameters definiert. Für die statistische Auswertung der Assoziation zwischen dem CRP-Wert und der Kontrastmittelaufnahme wurde der Kruskal-Wallis-Test zur Varianzanalyse angewendet.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Demographie und Anamnese

In der Abteilung für die Urologie, Gefäßchirurgie, Nephrologie oder Rheumatologie wurden in den letzten zwölf Jahren 22 Patienten initial mit der Diagnose der chronischen Periaortitis stationär oder ambulant behandelt. Die Diagnose wurde bei 20 Patienten durch eine histologische Untersuchung (12 Patienten) und/oder typische radiologische Befunde bestätigt (14 männliche und sechs weibliche Patienten; Tab. 10) gestellt. Zwei Patienten schlossen wir wegen relativ kurzen Überlebenszeiten bei Verdacht auf maligne Genese der RPF im Rahmen von malignen Erkrankungen (Gallengang- und Blasenkarzinom) nach der Diagnosestellung von der Analyse aus. In unserem Patientenkollektiv betrug das Durchschnittsalter 51 Jahre (30-71) bei der Erstdiagnose (Abb. 3).



**Abbildung 3: Die Altersverteilung von 20 Patienten mit chronischer Periaortitis**

Bei 15 Patienten wurde die Diagnose einer Retroperitonealfibrose (RPF) und bei fünf Patienten eines inflammatorischen abdominalen Aortenaneurysmas (IAAA) gestellt. Das Durchschnittsalter der Patienten mit der RPF und dem IAAA betrug 49 Jahre (30-71) beziehungsweise 62 Jahre (58-69). Die Dauer der Verlaufsbeobachtung war im Durchschnitt 39 Monate (5-75). Die klinischen Daten der Einzelpersonen werden in der Tabelle 10 detailliert geschildert:

**Tabelle 10: Klinische Daten von 15 Patienten mit Retroperitonealfibrose (RPF) und von fünf Patienten mit inflammatorischem abdominalen Aortenaneurysma (IAAA)**

ID	Diagnose	Alter	Geschlecht	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Komorbidity	Symptome
1	RPF	50	M	Art. HPT, HCH, 30 py	KHK, Kolondivertikulose	Bauch- und Rückenschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Fieber
2	RPF	45	F	HCH, 50 py	Keine	Rückenschmerzen, Müdigkeit, Fieber
3	RPF	30	M	Art. HPT, HCH	Hodgkin Lymphom, latente Hypothyreose	Mangelnde Dokumentation
4	RPF	48	F	Art. HPT, 10 py	KHK, Riedel's Thyreoiditis	Oligurie, sonst mangelnde Dokumentation
5	RPF	37	M	Art. HPT, 30 py	Pankreatitis, Magenulkus, Hashimoto Thyreoiditis, Diabetes mellitus	Rücken- und Flankenschmerzen
6	RPF	37	M	HCH, 21 py	Leukozytoklastische Vaskulitis	Flankenschmerzen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Fieber
7	RPF	63	M	Art. HPT, HCH, 40 py	KHK, Pharynxkarzinom	Rückenschmerzen, Gewichtsverlust
8	RPF	49	F	40 py	pAVK, COPD, malignes Melanom	Bauchschmerzen, Gewichtsverlust
9	RPF	38	M	Art. HPT, HCH, 25 py	KHK, pAVK, Glomerulosklerose, Bandscheibenvorfall, Sakroileitis	Bauch- and Flankenschmerzen, Gewichtsverlust
10	RPF	57	F	HCH, 30 py	COPD, Sigmadivertikulose	Bauch- und Rückenschmerzen, Nachtschweiß, Gewichtsverlust

11	RPF	47	M	Art. HPT, HCH, 40 py	KHK, pAVK, COPD, Leriche Syndrom	Bauch- und Rückenschmerzen, Gewichtsverlust
12	RPF	71	F	Art. HPT, 30 py	KHK, pAVK, Hyperthyreose, Leriche Syndrom	Nierenversagen
13	RPF	43	M	Art. HPT, HCH, 20 py	pAVK	Rückenschmerzen, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
14	RPF	41	M	Art. HPT, 40 py	Prostatahyperplasie	Rückenschmerzen
15	RPF	54	F	Art. HPT, 30 py	Osteoporotische Wirbelsäulenfraktur	Bauch- and Rückenschmerzen, Gewichtsverlust
16	IAAA	61	M	Art. HPT, HCH, 80 py	KHK, pAVK, pulmonales Adenokarzinom	Mangelnde Dokumentation
17	IAAA	60	M	Art. HPT, HCH, 40 py	KHK, pAVK, Z.n. Urolithiasis	Bauch- und Flankenschmerzen, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Fieber
18	IAAA	58	M	HCH, 40 py	Zustand nach Spondylitis bei Tbc	Rückenschmerzen
19	IAAA	69	M	Art. HPT, 40 py	KHK	Mangelnde Dokumentation
20	IAAA	61	M	Art. HPT, HCH	KHK, pAVK, Duodenalulkus	Rücken- und Flankenschmerzen, Müdigkeit, Fieber

**Abkürzungen:** RPF: Retroperitonealfibrose, IAAA: inflammatorisches abdominales Aortenaneurysma. AH: arterielle Hypertonie, HCH: Hypercholesterinämie; py: pack years, KHK: koronare Herzerkrankung, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.

Interessanterweise waren kardiovaskuläre Risikofaktoren bei IAAA- sowie RPF- Patienten gleich häufig vorhanden. Die arterielle Hypertonie war bei 15 (75 %), die Hypercholesterinämie bei 13 (65 %) und der Diabetes mellitus nur bei einem Patienten bekannt. Der Nikotinabusus war bei 18 Patienten (90 %) mit einem Durchschnitt von 35 pack years (10-80) festzustellen. Die koronare Herzkrankheit wurde bei zehn (50 %) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bei acht Patienten (40 %) diagnostiziert. Bei 4 Patienten wurden folgende autoimmune Erkrankungen angegeben: Eine Sakroileitis, eine leukozytoklastische Vaskulitis, je eine Hashimoto- sowie Riedel-Thyreoiditis.

### 3.2 Initiale Symptome und Laborergebnisse

15 der 16 Patienten (94 %) berichteten über Schmerzen. Bei 11/16 der Patienten (69 %) waren die Schmerzen im Lendenbereich, bei 7/16 (44 %) im Bauch und bei 5/16 (31 %) in den Flanken lokalisiert. Der Gewichtsverlust wurde bei 9/16 der Patienten (56 %) im gesamten Krankheitsverlauf dokumentiert. Müdigkeit und Fieber wurden insgesamt bei 6/16 Patienten (37 %) vor allem im Rahmen des akuten Schubes der Krankheitsaktivität beobachtet. Ein akuter Schub wurde meist anhand von Bauch-, Rücken- oder Flankenschmerzen sowie Miktionsbeschwerden festgestellt. Ein Patient entwickelte ein Nierenversagen und zwei Patienten zeigten ein Leriche-Syndrom (Tab. 11). Bei vier Patienten konnten wegen mangelnder Dokumentation keine Informationen über Symptome ermittelt werden.

**Tabelle 11: Die Symptome bei 16 von 20 Patienten**

Symptome	Anteil (in %)
Rückenschmerzen	69
Flankenschmerzen	31
Bauchschmerzen	44
Gewichtsverlust	56
Fieber	37
Nachtschweiß	31

Niereninsuffizienz (Serumkreatinin über >11 mg/l bei zwei nachfolgenden Untersuchungen) lag bei 8/20 der Patienten (40 %) vor. Mikrohämaturie wurde bei 3/10 der Patienten (30 %)

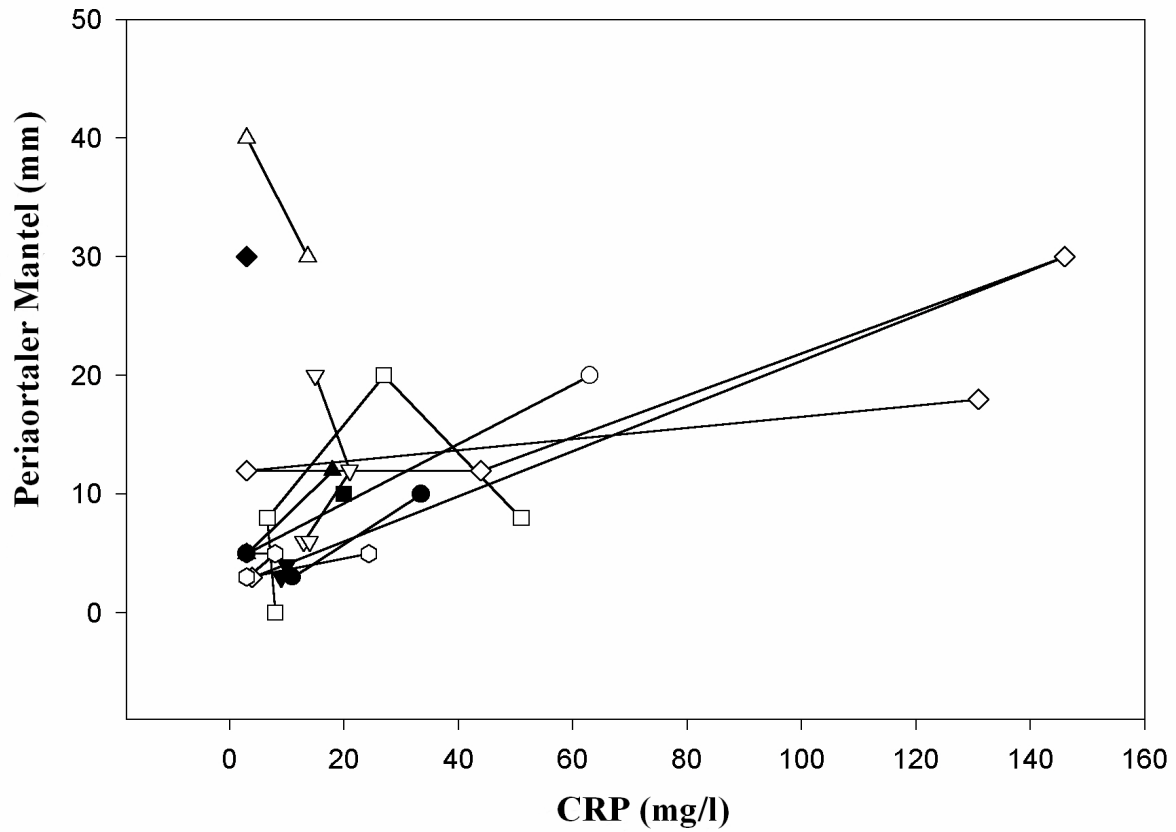
diagnostiziert. Das C-reaktive Protein (CRP, normal: <5 mg/l) war initial bei 10/13 (77 %) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG, erhöht: >20 mm/1 Stunde) bei 14/16 der Fälle (87,5 %) erhöht. Nur 2 von 20 Patienten (10 %) präsentierten sich mit einer Leukozytose (Tab. 12).

**Tabelle 12: Die initial pathologischen Laborwerte**

Parameter	Erhöht (in %)
C-reaktives Protein (CRP)	77
Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)	87,5
Leukozyten	10
Serumkreatinin	40

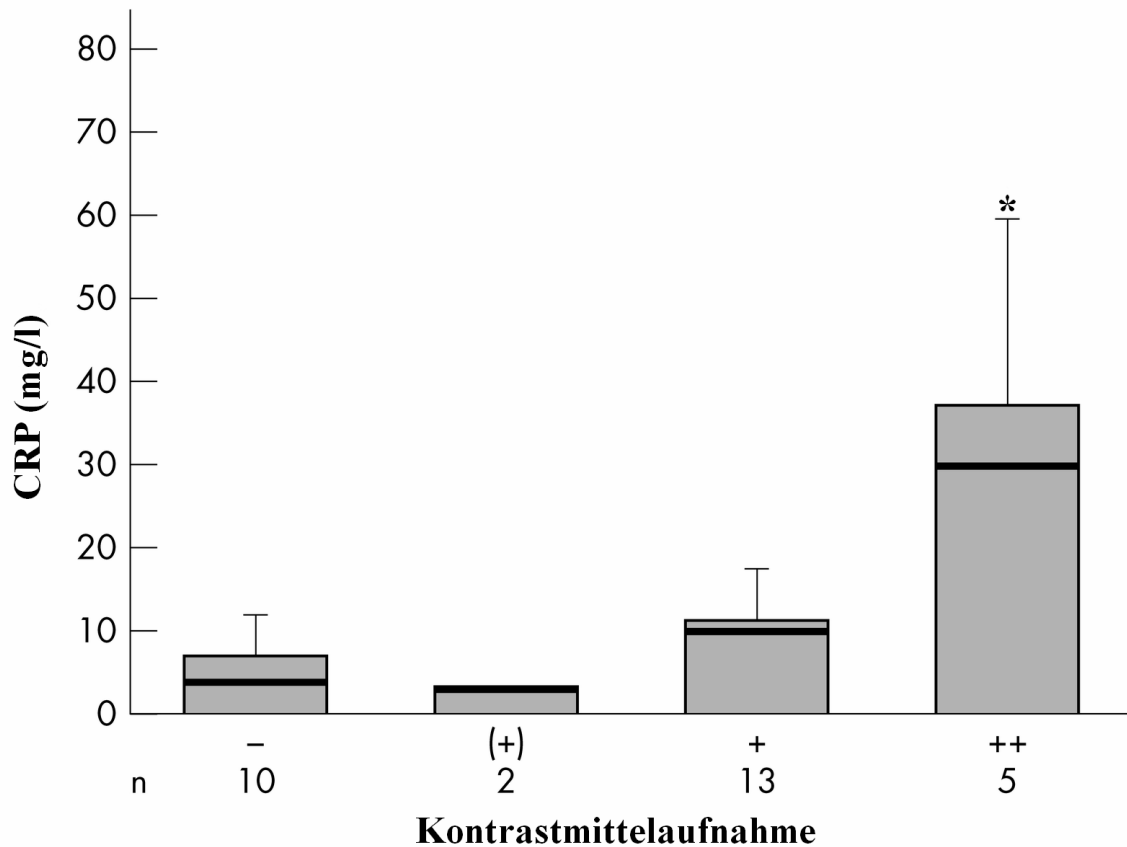
Im Therapieverlauf wurde bei 6/11 der Patienten (55 %) mit CRP-Erhöhung eine Normalisierung erzielt. Bei 4/11 der Patienten (36 %) zeigte sich eine Partialremission und bei einem Patienten (9 %) stellten wir eine Verschlechterung der CRP-Werte fest (Tab. 14). Die Verlaufsbeobachtung einzelner Laborparameter war aus Mangel an Dokumentation nicht bei jedem Patienten möglich. Der CRP-Wert stellt keinen sensitiven oder spezifischen Marker für die Krankheitsaktivität im Therapieverlauf dar. Die Normalisierung vom CRP-Wert findet meistens vor der signifikanten Abnahme der Kontrastmittelaufnahme und der periaortalen Raumforderung statt. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem CRP-Wert und der Dicke des periaortalen Mantels im intraindividuellen Verlauf (Abb. 4).





**Abbildung 4:** Der Durchmesser des periaortalen Mantels (in mm) zeigte keine Korrelation mit dem CRP-Wert. Die Figuren am Ende der Linien stellen einzelne Patienten dar.

Die CRP-Werte waren lediglich bei den Patienten mit einer starken Kontrastmittelaufnahme im periaortalen Mantel signifikant erhöht, während sich keine Assoziation zwischen dem CRP-Wert und der geringfügigen oder fehlenden Kontrastmittelaufnahme in der Bildgebung zeigte (Abb. 5).



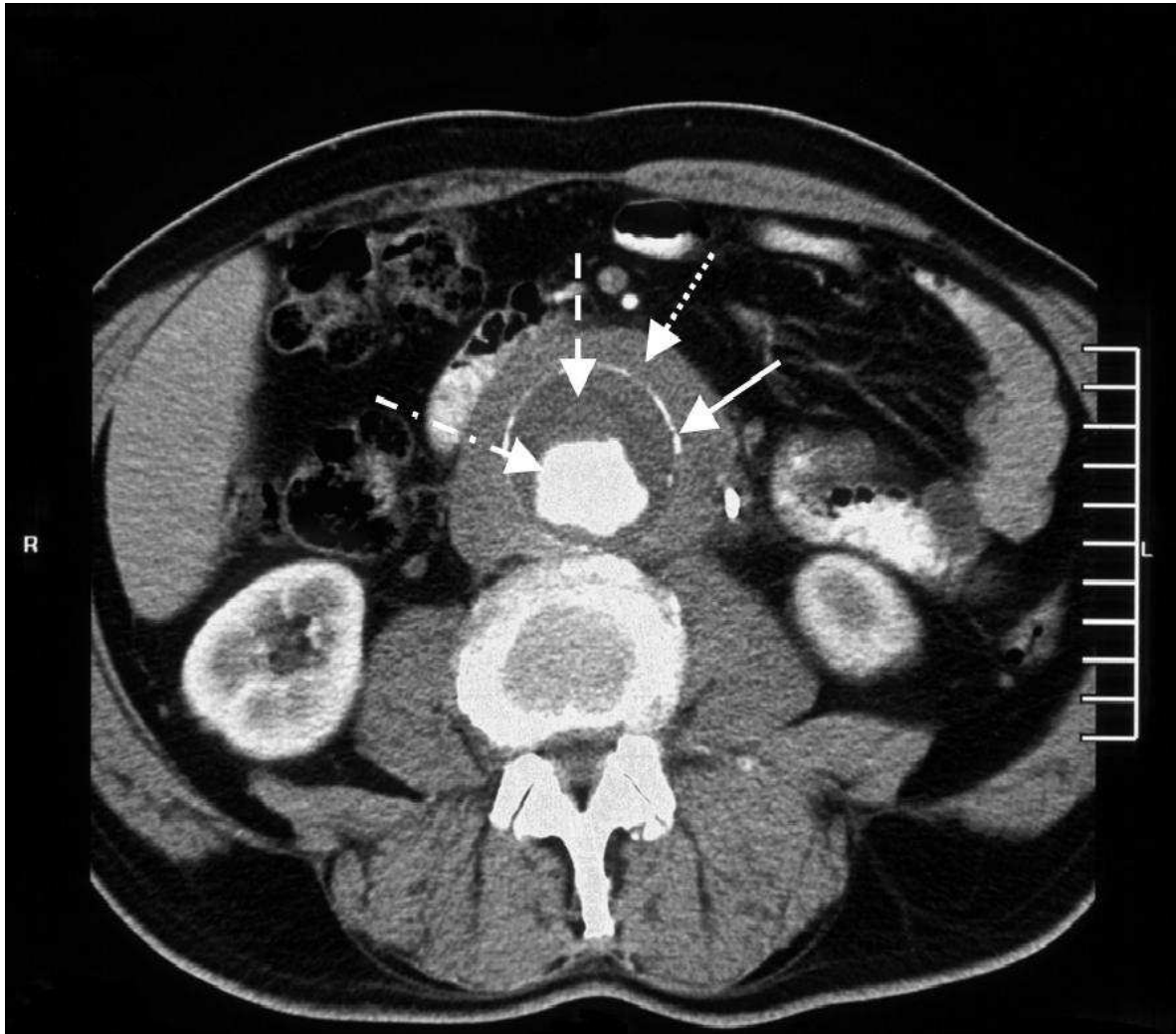
**Abbildung 5:** Die Assoziation der CRP-Werte mit der Intensität der Kontrastmittelaufnahme. Signifikant erhöhte CRP-Werte ( $p^* = 0.008$ ) waren nur bei starker ("++") Kontrastmittelaufnahme feststellbar. n = Zahl der Bilder. Die Balken stellen den Mittelwert der CRP-Werte dar. Die medianen CRP-Werte werden durch die dicken Linien innerhalb der Balken dargestellt.

Zusammenfassend ist das CRP als Verlaufsparemeter für die chronische Periaortitis nur bedingt bei initialer Erhöhung und Ausschluss einer anderen Ursache geeignet.

Im Therapieverlauf zeigte sich eine Normalisierung des Serumkreatinins bei 5/13 der Patienten (39 %). Eine Partialremission wurde bei 6/13 der Patienten (46 %) erzielt. Einen Kreatininanstieg stellten wir bei 2/13 Patienten (15 %) fest. Bei den restlichen sieben Patienten war das Serumkreatinin im gesamten Verlauf im Normbereich (Tab. 14).

### **3.3 Bildgebung**

Bei Bauch- und Flankenschmerzen sowie Miktionsbeschwerden wurden die Patienten initial meistens mittels Sonographie untersucht. Bei 13 von 20 Patienten (65 %) wurden sonographisch Hinweise für eine Obstruktion der ableitenden Harnwege (fünf bilateral und acht unilateral) gesehen. Eine Raumforderung um die Aorta wurde sonographisch nur bei 3/20 Patienten (15 %) gesehen. Bei den anderen Patienten war meistens die Sicht für weitere Beurteilung schlecht. Insgesamt wurden 16 von 20 Patienten im Rahmen der Erstdiagnose mit dem digitalen Bildgebungsverfahren untersucht. Bei sieben Patienten wurde eine CT-Untersuchung und bei neun Patienten eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Die infrarenalen periaortalen Raumforderungen zeigten sich in den MRT- oder CT-Untersuchungen mit Kontrastmittel typischerweise hufeisenförmig und abhängig vom Grad der Inflammation unterschiedlich stark Kontrastmittel-aufnehmend (Abb. 6).



**Abbildung 6:** Darstellung der chronischen Periaortitis mit der Kontrastmittel-CT-Untersuchung. Die wichtigen Strukturen sind durch Pfeile markiert. Nach der Art der Pfeillinie; Strichpunkte: Aortenlumen, Striche: Thrombose, Punkte: Periaortitis, durchgezogene Linie: Aortenwandverkalkungen.

Die durchschnittliche Dicke und Längsausdehnung des periaortalen Mantels betragen circa 14,3 mm ( $\pm$  8,5) mm, beziehungsweise 99,8 mm ( $\pm$  25) mm. Mittels der Bildgebung wurde die Umhüllung der Nierenarterien in 38 % und die Kompression der Vena cava (ohne entsprechende klinische Symptome) in 75 % der Fälle festgestellt. Die Kontrastmittelaufnahme in der periaortalen Masse war auf 60 % der initialen Bilder zu sehen. Der radiologische Verlauf war bei sechs Patienten nicht möglich, weil entweder nur eine einzige Bildgebung durchgeführt wurde (n=2) oder die Bilder nicht auffindbar waren (n=4).

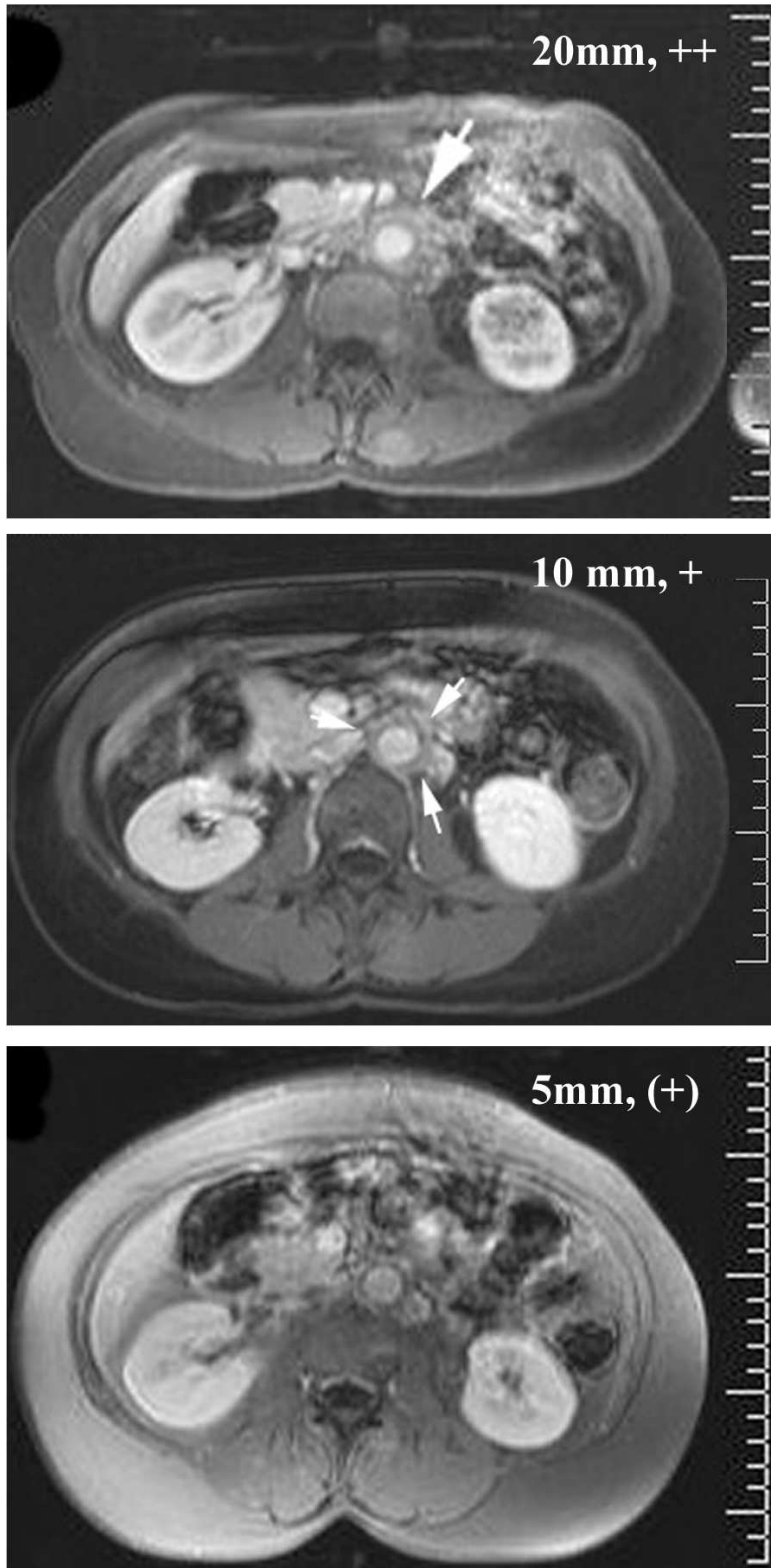
**Tabelle 13: Die Bildgebung bei der Erstdiagnose**

ID	Diagnose	Methode	Periaortaler Mantel			Obstr.	Vaskuläre Beteiligung
			Dicke	Längst.	KM		
1	RPF	CT	10	90	-	-	-
2	RPF	MRT	20	91	++	-	+
3	RPF	MRT	10	104	+	+	+
4	RPF	-	-	-	-	+	-
5	RPF	MRT	10	100	+	+	+
6	RPF	MRT	20	140	+	++	+
7	RPF	CT	10	90	ohne	++	+
8	RPF	MRT	20	66	++	+	+
9	RPF	MRT	18	88	(+)	++	+
10	RPF	CT	12	144	-	-	+
11	RPF	MRT	10	91	-	-	+
12	RPF	-	-	-	-	+	-
13	RPF	MRT	5	100	+	++	+
14	RPF	MRT	8	48	-	++	-
15	RPF	CT	10	110	+	-	+
16	IAAA	CT	2	96	-	+	+
17	IAAA	CT	15	140	+	-	+
18	IAAA	-	-	-	-	+	-
19	IAAA	CT	40	84	-	-	+
20	IAAA	-	-	-	-	+	-

**Abkürzungen:** RPF: Retroperitonealfibrose. IAAA: Inflammatorisches abdominales Aortenaneurysma. KM: Kontrastmittelaufnahme des periaortalen Mantels, "-": nicht vorhanden, "(+)": leicht, "+": mittelstark, "++": stark. Obstr.: ureterale Obstruktion, "-": keine Obstruktion, "+": einseitige Obstruktion, "++": bilaterale Obstruktion. „Vaskuläre Beteiligung“ ist definiert als Umhüllung der Nieren- oder Iliacalgefäße oder der Vena cava inferior. Die Dicke und Längsausdehnung (Längst.) des periaortalen Mantels in mm. Bei Patienten 4, 12, 18 und 20 waren keine Bilder für die retrospektive Analyse vorhanden.

Die periaortale Masse konnte bei 2/14 der Patienten (14 %) im weiteren Verlauf nicht mehr nachgewiesen werden. Es zeigte sich bei 11/14 der Patienten (79 %) eine Partialremission bezüglich des Durchmessers der periaortalen Masse (Abb. 7). Eine Zunahme vom Durchmesser wurde nur bei einem Patienten (7 %) beobachtet. Die Stärke und der Zeitpunkt der Kontrastmittelaufnahme waren in Bezug auf die Abnahme der periaortalen Masse intraindividuell sehr unterschiedlich. Trotz Abnahme der chronischen Periaortitis im Durchmesser wurden in den Verlaufskontrollen je nach der inflammatorischen Aktivität zunehmende, abnehmende sowie gleichbleibende Kontrastmittelaufnahmen gesehen. Es

zeigte sich damit keine Korrelation zwischen der Kontrastmittelaufnahme und dem Durchmesser der chronischen Periaortitis.



**Abbildung 7: T1-gewichtete Kontrastmittelunterstützte MR-Bilder:** Die Verlaufskontrollen bei einem Patienten mittels MRT unter der immunsuppressiven Therapie. Die T1-gewichteten Verlauf-MRT's nach 2 (a), 12 (b) und 25 (c) Monaten unter der immunsuppressiven Therapie (Patient 2). Dabei wird eine kontinuierliche Abnahme der Dicke des periaortalen Mantels in mm und der Stärke von der Kontrastmittelaufnahme dargestellt. (Kontrastmittelaufnahme; "-": keine Aufnahme, "(+)": gering, "+": mittelstark und "++": stark).

### 3.4 Therapie

Die Behandlung der eingeschlossenen Patienten bestand aus chirurgischen Eingriffen ohne Immunsuppression (5 Patienten), nur Immunsuppression (11 Patienten) oder die Kombination von beiden (4 Patienten) (Tab. 13). Die immunsuppressiven Medikamente wurden bei 15 Patienten in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 31 Monaten eingesetzt. Im Verlauf wurde bei 13/14 Patienten (93 %) eine Abnahme der Dicke vom periaortalen inflammatorischen Mantel festgestellt (Tab. 14). Die ureterale Obstruktion wurde in der urologischen Klinik bei 14 Patienten durch eine intraureterale Schienung mittels Doppel-J-Katheter (DJ) entlastet. Im weiteren Therapieverlauf wurde bei 7 der 14 Patienten (50 %) mit einer initialen 14 DJ-Katheter-Anlage eine dauerhafte Entfernung des Katheters erzielt. Außerdem benötigte abgesehen von einem Patienten (Patient 9) keiner unserer Patienten eine Intraperitonealisierung des Ureters, nachdem die Immunsuppression als erste Therapieoption gewählt worden war. Die CRP-Werte normalisierten sich bei 55 % jener Patienten, die initial einen erhöhten Wert hatten. Die Kontrastmittelaufnahme nahm in der Bildgebung bei allen Patienten mit starker Signalintensität ab. Das Serumkreatinin war initial bei 40 % unserer Patienten während der Diagnosestellung erhöht. Im gesamten Therapieverlauf wurden eine Normalisierung des Serumkreatinins bei 5/13 (39 %) und eine Partialremission bei 6/13 der Patienten (46 %) erzielt. Einen weiteren Anstieg des Serumkreatinins stellten wir nur bei 2/13 der Patienten (15 %) fest (Tab. 14).

Die initiale medikamentöse Behandlung begann bei ungefähr 50% der Patienten mit Cyclophosphamid (CYC). Bei jedem Patienten in dieser Gruppe wurde eine Abnahme der periaortalen Masse und/oder der CRP-Werte erzielt. Im Durchschnitt wurden sechs intravenöse CYC-Bolus-Injektionen (5-9) durchgeführt (durchschnittliche kumulative Dosis 5,9 g; 4,5-8,0 g). Danach wurden diese Patienten entweder mit Azathioprin (AZA) oder nur mit oralen Kortikosteroiden (OKS) weiter behandelt. Azathioprin wurde insgesamt bei acht Patienten angewendet. Bei fünf Patienten wurde eine Abnahme der periaortalen Masse gesehen. Ein Patient zeigte keine Veränderung bezüglich der periaortalen Masse und bei zwei Patienten konnte wegen fehlender Bildgebung keine Beurteilung erfolgen. Der CRP-Wert fiel aber bei jedem Patienten deutlich ab. Im Verlauf musste die medikamentöse Therapie mit Azathioprin bei drei Patienten wegen beginnender Leukozytopenie oder makrozytärer Anämie abgesetzt werden. Diese Patienten wurden dann anschließend mit Kortikosteroid, Methotrexat (MTX) oder Cyclosporin A (CSA) weiter behandelt. Kortikosteroide wurden bei insgesamt sechs Patienten verabreicht. Drei Patienten zeigten eine Abnahme der periaortalen Masse und



bei einem Patienten blieb die periaortale Masse konstant. Wegen fehlender Bildgebung war eine Beurteilung bei den anderen Patienten nicht möglich. Ein Patient entwickelte unter Kortison einen Morbus Cushing. Cyclosporin A wurde bei zwei Patienten (Patient 6 und 13) angewendet und musste bei einem Patienten wegen einer neu aufgetretenen Hypertonie eingestellt werden. Aufgrund mangelnder Dokumentation war eine genaue Beurteilung der Therapie unter diesem Medikament nicht möglich. Methotrexat kam nur bei einem Patienten (Patient 13) zum Einsatz. Die periaortale Masse blieb darunter aber unverändert. Drei Patienten reagierten auf die initiale medikamentöse Therapie mit Progression der Krankheit (Patient 5, 6 und 9). Mycophenolat mofetil (MMF) wurde bei zwei dieser Patienten verabreicht. Ein Patient entwickelte darunter ein Nierenversagen und der andere musste wegen der Zunahme der Inflammation mit Cyclophosphamid weiter behandelt werden. Der dritte Patient (Patient 5) entwickelte unter der Monotherapie mit Kortikosteroiden schwere medikamentöse Nebenwirkungen und musste sich etwa fünf Jahre nach dem Behandlungsbeginn einer Intraperitonealisierung der Ureteren unterziehen (Tab. 14):

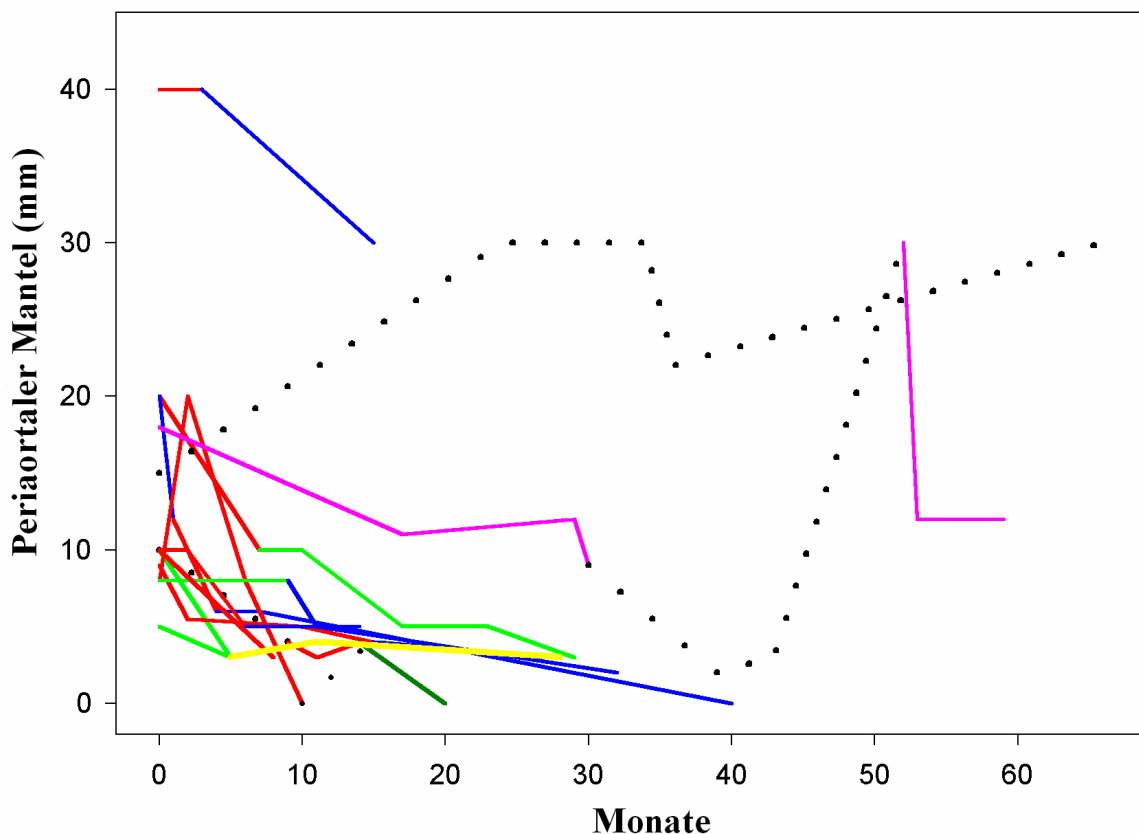
**Tabelle 14: Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten und das Langzeitergebnis**

ID	Therapie		Verlauf (Monate)	Langzeitergebnis			
	Chirurgisch/ urologisch	Immunsuppressiv		Kreatinin	CRP	DJ-Katheter	Periaortaler Mantel
1	Keine	CYC	10	Normal	PR	-	PR
2	Keine	CYC, AZA	33	Normal	FR	-	PR
3	DJ	CYC, AZA	20	FR	Normal	Entfernt	FR
4	Ureterolyse, DJ	Keine	8	PR	ND	Entfernt	ND
5	Ureterolyse, DJ	OKS	72	FR	Normal	Weiterhin	ND
6	DJ	MMF, CYC, AZA, CSA	45	FR	FR	Entfernt	FR
7	DJ	AZA	42	PR	PR	Weiterhin	PR
8	Keine	CYC	5	Normal	FR	-	PR
9	Ureterolyse, DJ	MMF	51	EX	PR	Weiterhin	PR
10	DJ	CYC, OKS	45	Normal	FR	Weiterhin	PR

11	Keine	CYC, OKS	40	Normal	FR	-	PR
12	Ureterolyse, DJ	Keine	36	PR	EX	Entfernt	ND
13	DJ	CSA, AZA, MTX	42	FR	Normal	Entfernt	PR
14	Ureterolyse, DJ	AZA, OKS	38	PR	Normal	Entfernt	PR
15	Keine	CYC	9	Normal	PR	-	PR
16	Operative Implantation einer Aortenprothese	Keine	10	Normal	ND	-	ND
17	Intraluminale Aortenstentanlage, DJ	Keine	45	PR	Normal	Weiterhin	EX
18	Ureterolyse, DJ	AZA, OKS	25	FR	Normal	Entfernt	ND
19	Perkutane Stentanlage in die linke Nierenarterie, DJ	OKS, CYC, AZA	75	PR	Normal	Weiterhin	PR
20	Nephrektomie, Operative Implantation einer Aortenprothese, DJ	Keine	70	EX	FR	Weiterhin	ND

**Abkürzungen:** CYC: Cyclophosphamid, AZA: Azathioprin, OKS: orales Kortikosteroid, MTX: Methotrexat, MMF: Mycophenolat mofetil, CSA: Cyclosporin A. PR: Partialremission (definiert als Verbesserung des Kreatininspiegels, des CRP-Wertes beziehungsweise der Dicke des periaortalen Mantels); FR: Fullremission, DJ: Doppel-J-Katheter, EX: Entfernung, ND = nicht durchgeführt. DJ-Katheter; weiterhin: weiterhin mit DJ-Katheter versorgt.

Fünf Patienten erhielten im gesamten Verlauf keine immunsuppressive Therapie. Einer dieser Patienten mit IAAA (Patient 17) wurde mit einer perkutanen Aortenstentimplantation versorgt und zwei andere Patienten (Patienten 16 und 20) bekamen eine operative Korrektur des inflammatorischen abdominalen Aortenaneurysmas (IAAA) mit einer synthetischen Prothese. Bei den letzteren zwei Patienten wurde im Rahmen der Retroperitonealfibrose ohne Aortenaneurysma eine Ureterolyse durchgeführt (Patienten 4 und 12). Der DJ-Katheter konnte postoperativ entfernt werden. Aus Mangel an Dokumentation konnte bei diesen Patienten der Verlauf des periaortalen Mantels nicht ermittelt werden. Der Patient mit der perkutanen Aortenstentimplantation zeigte im Verlauf eine Zunahme des periaortalen Mantels. Die mangelnde Dokumentation machte bei den Patienten mit der operativen Korrektur des Aortenaneurysmas (Patienten 16 und 20) eine Verlaufskontrolle durch die Bildgebung nicht möglich. Beide Patienten mussten im Verlauf mit DJ-Katheter versorgt werden und einer (Patient 20) zeigte eine weitere Verschlechterung des Serumkreatinins.



**Abbildung 8:** Die Entwicklung des periaortalen Mantels (in mm) unter den verschiedenen immunsuppressiven Medikamenten. Die Farben stellen folgende Präparate dar: AZA: Grün; CYC: Rot; MMF: Pink; MTX: Gelb; OKS: Blau; keine Immunsuppression: Schwarze Punkte.

Zwei Patienten mit IAAA wurden zusätzlich mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt. Ein Patient (Patient 18) wurde nach einer Ureterolyse postoperativ mit Immunsuppression behandelt und zeigte eine Normalisierung des Serumkreatinins, während die andere Person (Patient 19) wegen hohen perioperativen Risikos nur mit Immunsuppression behandelt wurde. Nach dreijähriger erfolgreicher Kortison-Monotherapie zeigte sich bei dem letzten Patienten eine Verschlechterung der Niereninsuffizienz durch eine Nierenarterienstenose sowie einen deutlichen Harnaufstau, der mit DJ-Katheter versorgt wurde. Die Nierenarterienstenose musste mit einer perkutanen Stentimplantation behandelt werden. Die medikamentöse Therapie wurde dann nach der vorherigen Behandlung mit Cyclophosphamid durch Azathioprin ersetzt. Der Patient befand sich zuletzt unter der niedrig dosierten Kortisontherapie bezüglich des Durchmessers des periaortalen Mantels in Partialremission.

## 4 DISKUSSION

Wir führten eine retrospektive Analyse über den klinischen Verlauf von 20 Patienten mit chronischer Periaortitis durch, die mit der chirurgischen und/oder immunsuppressiven Therapie behandelt wurden. Die Diagnose „chronische Periaortitis“ umfasst mittlerweile nach dem Vorschlag von **Mitchinson (1984)** die Retroperitonealfibrose sowie das inflammatorische abdominale Aortenaneurysma. Die chronische Periaortitis tritt mit einer Inzidenz von 1:200.000 meistens in der fünften Dekade des Lebens auf (**Wagenknecht und Auvert 1971, Baker et al., 1987**). Die Männer sind dabei 2-3 mal häufiger betroffen. In unserem Patientenkollektiv beträgt der Anteil der Männer 70 %.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren in unserem Kollektiv bei jedem Patienten vorhanden. Der Nikotinabusus ist als ein signifikanter Risikofaktor für das inflammatorische Aortenaneurysma aber nicht für die Retroperitonealfibrose beschrieben worden (**Nitecki et al., 1996**). In unserem Patientenkollektiv bestand der Nikotinabusus bei 90 % der Patienten. Daher sehen wir den Nikotinabusus als einen wichtigen Risikofaktor für die chronische Periaortitis und nicht nur für das inflammatorische Aortenaneurysma an. Zudem waren die arterielle Hypertonie (75 %) und die Hypercholesterinämie (65 %) auch relativ häufige kardiovaskuläre Risikofaktoren für die chronische Periaortitis. Diabetes mellitus lag dagegen in unserem Patientenkollektiv wie auch in der Literatur deutlich seltener vor (1 Patient, 5 %). Wir konnten keinen Unterschied bezüglich den kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen IAAA und RPF feststellen. Dieses Risikoprofil unterstützt die mittlerweile akzeptierte Hypothese, dass die chronische Periaortitis eine Folge von atherosklerotischen Veränderungen ist. Wir sahen nur bei wenigen Patienten eine Koinzidenz mit autoimmunen Erkrankungen wie leukozytoklastische Vaskulitis, Sakroileitis, Hashimoto und Riedel Thyreoiditis.

Die Erkrankung manifestiert sich symptomatisch mit unspezifischen Beschwerden. Die Patienten berichteten vor allem über Schmerzen im Bereich der Flanken, des Rückens oder des Abdomens. Zeichen einer inflammatorischen Erkrankung wie Fieber und Nachtschweiß ließen sich nur bei circa einem Drittel der Patienten eruieren. Alle weiteren Symptome waren selten. Unsere Daten über die Symptomatik stimmen gut mit den Daten aus der Literatur überein (**Wagenknecht und Auvert 1971, Koep und Zuidema 1977**).

Es gibt bis jetzt keine etablierten spezifischen Laborparameter für die chronische Periaortitis. In den Laboruntersuchungen sind typischerweise die Entzündungswerte (BSG und CRP-Wert) erhöht (**Koep und Zuidema 1977, Vaglio et al., 2003**). In unserer Analyse war der CRP-Wert initial bei 77 % der Patienten und die BSG bei 87,5 % erhöht. Das CRP war vor allem bei Patienten mit einer starken Kontrastmittelaufnahme signifikant erhöht. Zwischen dem CRP-Wert und dem Durchmesser des periaortalen Mantels bestand keine Korrelation. Der CRP-Wert normalisierte sich oft vor der signifikanten Abnahme der Kontrastmittelaufnahme und der periaortalen Raumforderung. Aus diesem Grund stellt der CRP-Wert keinen sicheren Marker für die Krankheitsaktivität bei Beginn oder im Verlauf der Erkrankung dar. Das Serumkreatinin war bei 40 % unserer Patienten während der Diagnosestellung erhöht. Dieser Wert ist gegenüber den in der Literatur angegebenen Werten von ungefähr 50 % der Patienten am ehesten als Folge der früher eingesetzten bildgebenden Diagnostik leicht reduziert.

Die Bildgebung spielt die Hauptrolle in der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle der chronischen Periaortitis. Die Ultraschalluntersuchung ist für die Feststellung einer Ureterobstruktion und eines Aortenaneurysmas sehr hilfreich, aber aufgrund der häufig eingeschränkten Beurteilbarkeit des retroperitonealen Raums und der unmöglichen Trennung zwischen inflammatorischem und nicht-inflammatorischem Aortenaneurysma als Screeningmethode nicht geeignet (**Tennant et al., 1993**). Bei 65 % der Patienten in unserem Patientenkollektiv wurde initial eine ureterale Obstruktion festgestellt. Eine Raumforderung um die Aorta wurde bei schlechter Sicht sonographisch nur bei 15 % der Patienten gesehen. Zudem hängt das Ergebnis dieser Untersuchung verstärkt von der Erfahrung des Untersuchenden ab.

Durch CT und MRT mit Kontrastmittel-Applikation können sehr detaillierte Aufnahmen erzielt werden. **Bachmann et al. (1995)** berichteten über signifikante Vorteile der MRT im Vergleich zur CT in der Beurteilung der Ausdehnung, Fibrosierung und der Krankheitsaktivität. Zudem ermöglicht die MRT gleichzeitig eine Bildgebung in sagittalen sowie koronaren Ebenen ohne Röntgenstrahlenexposition und Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels. Letztendlich können sowohl CT- als auch MRT-Untersuchungen für diagnostische Zwecke der chronischen Periaortitis angewendet werden. Bezüglich der Verfügbarkeit und der Kosten werden im klinischen Alltag überwiegend CT-Untersuchungen durchgeführt.

Seit dem ersten erfolgreichen Einsatz der Kortikosteroide im Jahre 1958 wurden viele Erfahrungsberichte über den Erfolg der immunsuppressiven Medikamente bei der chronischen Periaortitis geschrieben (**Ross und Tinkler 1958, Marcolongo et al., 2004**). In einer umfangreichen retrospektiven Studie wurde eine deutlich höhere Rezidivrate bei rein chirurgisch behandelten Patienten im Vergleich zur Patientengruppe mit der zusätzlichen immunsuppressiven Therapie gezeigt (**Wagenknecht und Hardy 1981**). In unserer Analyse wurde bei 13/14 der Patienten (93 %) unter verschiedenen immunsuppressiven Medikamenten eine Abnahme des periaortalen Mantels gesehen. Die milden bis moderaten Fälle wurden mit Azathioprin (2 mg/kg Körpergewicht) und Kortikosteroiden in Kombination behandelt, während die schweren oder refraktären Fälle initial mit monatlicher intravenöser Cyclophosphamid-Bolustherapie (15 mg/kg Körpergewicht) für die Dauer von sechs Monaten und im Anschluss mit Azathioprin behandelt wurden. Alle Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, zeigten eine Remission und hatten keine Nebenwirkungen. In der Literatur wurde mehrfach über den erfolgreichen Einsatz von Cyclophosphamid berichtet (**Kohler et al., 1995, Bramm et al., 1979**). Auch mit Azathioprin wurden deutliche Besserungen erzielt. Bei fünf von sechs beurteilbaren Patienten wurde nach der Azathioprin-Gabe eine Abnahme der periaortalen Masse gesehen. Ein Patient zeigte keine Veränderung bezüglich der periaortalen Masse. Die Medikation musste allerdings bei drei Patienten wegen beginnender Leukozytopenie oder makrozytärer Anämie abgesetzt werden. Die Kortikosteroide wurden bei sechs Patienten eingesetzt. Drei Patienten zeigten eine Abnahme der periaortalen Masse und bei einem Patienten blieb das Gewebe konstant. Wegen fehlender Bildgebung war eine Beurteilung bei den anderen Patienten nicht möglich. Ein Patient entwickelte unter Kortison ein Morbus Cushing. Außerdem wurden erfolgreiche Resultate unter der Therapie mit Cyclosporin A (**Marzano et al., 2001**) und niedrig dosiertem Methotrexat (**Scavalli et al., 1995**) erzielt. Das Cyclosporin A wurde bei zwei Patienten angewendet und musste bei einem Patienten wegen einer neu aufgetretenen Hypertonie eingestellt werden. Durch mangelnde Dokumentation war die Beurteilung unter dieser Therapie nicht möglich. Das Methotrexat kam bei nur einem Patienten zum Einsatz. Die periaortale Masse blieb darunter aber unverändert.

Bei insgesamt drei Patienten wurde trotz der immunsuppressiven Medikation eine Progression der Krankheit festgestellt. Mycophenolat mofetil wurde bei zwei der oben erwähnten Patienten eingesetzt und schien trotz einzelner Erfolge in der Literatur weniger effektiv zu sein (**Grotz et al., 1998**). Ein Patient entwickelte darunter ein Nierenversagen und der andere musste wegen der Zunahme der Inflammation mit Cyclophosphamid weiter behandelt



werden. Der dritte Therapieversager entwickelte unter der Monotherapie mit Kortison schwere medikamentöse Nebenwirkungen und musste sich etwa fünf Jahre nach dem Behandlungsbeginn einer Intraperitonealisierung der Ureteren unterziehen. Unsere Erfahrungen unterstreichen somit die in der Literatur mehrfach berichteten therapeutischen Erfolge der immunsuppressiven Medikamente, ohne dass die Ergebnisse eine eindeutige Aussage über die Überlegenheit eines Therapieregimes gegenüber einem anderen zulassen. Das Tamoxifen (**Owens et al., 1995**) ist in vielen Fallbeispielen erfolgreich eingesetzt worden. Es gibt über dieses Medikament bislang keine Vergleichsstudien mit den immunsuppressiven Medikamenten (**Gilkeson et al., 1996**).

Beim inflammatorischen abdominalen Aortenaneurysma ist die Rolle der primären Immunsuppression weniger klar. Die chirurgische Therapie des inflammatorischen abdominalen Aortenaneurysmas ist in der Literatur als Therapie der Wahl vorgeschlagen worden und einige retrospektive Analysen zeigten im postoperativen Verlauf eine Abnahme der periaortalen Inflammation in ungefähr 50 % der Fälle (**Nitecki et al., 1996, von Frischen et al., 1999**). Die Indikation für eine chirurgische Therapie ist für das inflammatorische und nicht-inflammatorische Aortenaneurysma identisch. Dennoch ist das perioperative Risiko für eine Sepsis und das Nierenversagen bei inflammatorischem Aortenaneurysma höher. Im weiteren postoperativen Verlauf sollten nach der Datenlage kurzfristige Kontrolluntersuchungen erfolgen (**von Fritschen et al., 1999**). Die präoperative Medikation mit Kortikosteroiden wird kontrovers diskutiert; einerseits wurden Kortikosteroide empfohlen, um die inflammatorische Masse (**Baskerville et al., 1983**) zu verringern, andererseits wurden sie (**Gans et al., 1993**) wegen eines eventuellen Risikos zur intraoperativen Aortenruptur abgelehnt. Von der postoperativen Immunsuppression haben zwei unserer Patienten (Patient 14 und 18) profitiert. Der DJ-Katheter konnte bei beiden Patienten entfernt werden. Bei einem Patienten nahm die periaortale Manschette im Verlauf ab und der andere zeigte eine Normalisierung des initial erhöhten Serumkreatinins. Die geringe Fallzahl der Patienten mit inflammatorischem abdominalen Aortenaneurysma erlaubt keine Aussage unserer retrospektiven Studie zu diesem Thema.

Auch in unserer retrospektiv untersuchten Kohorte erwies sich die Immunsuppression als eine wirkungsvolle und gut tolerable Therapie für die chronische Periaortitis, die somit fester Bestandteil der Therapie der Krankheit darstellen sollte. Abgesehen von einem Patienten musste keiner der initial rein konservativ mit Immunsuppressiva behandelten Patienten

operiert werden. Der Vergleich zwischen der medikamentösen und der chirurgischen Therapiemöglichkeiten war wegen Mangel an Dokumentation und geringer Patientenzahl in der chirurgischen Gruppe nicht möglich. Ein etabliertes Therapieregime sollte mit zukünftigen, prospektiv angelegten Studien weiter entwickelt werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die Retroperitonealfibrose und das inflammatorische abdominale Aortenaneurysma werden aufgrund ihrer ähnlichen Pathologie unter der Diagnose „chronische Periaortitis“ vereint. Es existieren bisher keine einheitlichen Richtlinien über Diagnostik und Therapie der chronischen Periaortitis.

**Zielsetzung:** Das Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Analyse einer Kohorte von 20 Patienten mit einer chronischen Periaortitis und die vergleichende Beurteilung der immunsuppressiven und der operativen Therapie. Außerdem soll die diagnostische Aussagekraft der Untersuchung des CRP-Wertes sowie der digitalen Bildgebung (CT und MRT) zu Beginn und im Verlauf bestimmt werden.

**Methoden:** 20 Patienten (15 Patienten mit Retroperitonealfibrose und fünf Patienten mit inflammatorischem abdominalem Aortenaneurysma) eines tertiären Versorgungszentrums wurden retrospektiv analysiert. Die Ergebnisse der medikamentösen und der chirurgischen Therapiemöglichkeiten wurden ermittelt. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wurden klinische Symptomatik, C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukozyten sowie sonographische und digitale Bildgebung untersucht.

**Ergebnisse:** Unter der immunsuppressiven Therapie beobachteten wir bei 93 % der Patienten eine Abnahme des periaortalen Mantels sowie der Kontrastmittelaufnahme. Bei 7 von 14 Patienten konnte zudem der DJ-Katheter entfernt werden. Eine starke Kontrastmittelaufnahme war in der Regel mit einer signifikanten Erhöhung der CRP-Werte verbunden. Bei intraindividuellen Verläufen wurde keine Korrelation zwischen dem CRP-Wert und der Dicke des periaortalen Mantels nachgewiesen.

**Bewertung:** CT und MRT stellen die Verfahren der Wahl bei der initialen Diagnose und der Verlaufskontrolle dar. Laborparameter einschließlich des CRP haben hier nur eine untergeordnete Bedeutung. Lediglich das Serumkreatinin als Nierenfunktionsparameter ist prognostisch wichtig. Therapeutisch zeigt die immunsuppressive Behandlung eine gute Wirksamkeit bei der idiopathischen Retroperitonealfibrose, so dass operative Eingriffe meist vermieden werden können. Prospektive Studien zur Optimierung des Therapieregimes sind notwendig.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

**Amis ES Jr. (1991)** "Retroperitoneal fibrosis." *AJR Am J Roentgenol* 157(2): 321-9

**Appell RA., Weiss RM. (1976)** "Retroperitoneal fibrosis and avascular necrosis of the femoral head." *Jama* 236(25): 2886

**Arger PH., Stolz JL., Miller WT. (1973)** "Retroperitoneal fibrosis: an analysis of the clinical spectrum and roentgenographic signs." *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 119(4): 812-21

**Arrive L., Hricak H., Tavares NJ., Miller TR. (1989)** Malignant versus nonmalignant retroperitoneal Fibrose: differentiation with MR imaging. *Radiology*; 172(1):139-143

**Astudillo L., Alric L., Jamard B., Laroche M. (1999)** "[Retroperitoneal fibrosis in an HLA-B27-positive patient]." *Rev Med Interne* 20(12): 1149-50

**Bachmann G., Bauer T., Rau WS. (1995)** [MRI and CT in diagnosis and follow-up of idiopathic (retroperitoneal) Fibrose]. *Radiologe*; 35(3):200-207

**Baker LR., Mallinson WJ., Gregory MC., Menzies EA., Cattell WR., Whitfield HN., Hendry WF., Wickham JE., Joekes AM. (1987)** Idiopathic retroperitoneal Fibrose. A retrospective analysis of 60 cases. *Br J Urol*; 60(6):497-503

**Baker LR., Croxson R., Khader N., Reznik RH., al Rukhaimi M., Wickham JE. (1992)** "Rate of development of ureteric obstruction in idiopathic retroperitoneal fibrosis (peri-aortitis)." *Br J Urol* 69(1): 102-5

**Barker CD., Brown JJ. (1995)** MR imaging of the retroperitoneum. *Top Magn Reson Imaging*; 7(2):102-111

**Barnhill D., Hoskins W., Burke T., Weiser E., Heller P., Park R. (1987)** "The treatment of retroperitoneal fibromatosis with medroxyprogesterone acetate." *Obstet Gynecol* 70(3 Pt 2): 502-4

**Baskerville PA., Blakeney CG., Young AE., Browse NL. (1983)** The diagnosis and treatment of peri-aortic Fibrose ('inflammatory' Aneurysma). *Br J Surg*; 70(6):381-385

**Birnberg FA., Vinstein AL., Gorlick G., Lee FA., Hales MS. (1982)** "Retroperitoneal fibrosis in children." *Radiology* 145(1): 59-61

**Bourouma R., Chevet D., Michel F., Cercueil JP., Arnould L., Rifle G. (1997)** "Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with tamoxifen." *Nephrol Dial Transplant* 12(11): 2407-10

**Bowler JV., Ormerod LE., Legg NJ. (1986)** "Retroperitoneal fibrosis and bromocriptine." *Lancet* 2(8504): 466

**Bramm HG., Griffith RP., Griffith TH., Shasteen WJ. (1979)** Retroperitoneal Fibrose simulating carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol*; 53(3 Suppl):77S-78S

**Brooks AP., Reznik RH., Webb JA., Baker LR. (1987)** "Computed tomography in the follow-up of retroperitoneal fibrosis." *Clin Radiol* 38(6): 597-601

**Chan SL., Johnson HW., McLoughlin MG. (1979)** Idiopathic retroperitoneal fibrosis in children. *J Urol.* Jul;122(1):103-4

**Cogan E., Fastrez R. (1985)** "Azathioprine. An alternative treatment for recurrent idiopathic retroperitoneal fibrosis." *Arch Intern Med* 145(4): 753-5

**Dalla-Palma L., Rocca-Rossetti S., Pozzi-Mucelli RS., Rizzato G. (1981)** "Computed tomography in the diagnosis of retroperitoneal fibrosis." *Urol Radiol* 3(2): 77-83

**De Sá J., Pimentel J., Carvalho M., Evangelista P., Martins P. (1990)** Spinal cord compression secondary to idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Neurosurgery.* Apr;26(4):678-81

**Degesys GE., Dunnick NR., Silverman PM., Cohan RH., Illescas FF., Castagno A. (1986)** "Retroperitoneal fibrosis: use of CT in distinguishing among possible causes." *AJR Am J Roentgenol* 146(1): 57-60

**Doolin EJ., Goldstein H., Kessler B., Vinocur C., Marchildon MB. (1987)** "Familial retroperitoneal fibrosis." *J Pediatr Surg* 22(12): 1092-4

**Duchene DA., Winfield HN., Cadeddu JA., Clayman RV., Gomella LG., Kavoussi LR., Mikhail AA., Park S., Permpongkosol S., Shalhav AL. (2007)** "Multi-institutional survey of laparoscopic ureterolysis for retroperitoneal fibrosis." *Urology* 69(6): 1017-21

**Fagan CJ., Larrieu AJ., Amparo EG. (1979)** "Retroperitoneal fibrosis: ultrasound and CT features." *AJR Am J Roentgenol* 133(2): 239-43

**Faubert PF., Porush JG., Chou SY., Shapiro WB. (1982)** "Retroperitoneal fibrosis presenting as spontaneously reversible renal failure." *Am J Kidney Dis* 2(2): 264-7

**Feldberg MA., Hene RJ. (1983)** "Perianeurysmal fibrosis and its response to corticosteroid treatment: a computerized tomography followup in 1 case." *J Urol* 130(6): 1163-4

**Fowler JW. (1987)** "Peritoneal flap ureteropexy for idiopathic retroperitoneal fibrosis." *Br J Urol* 60(1): 18-22

**Gans RO., Hoorntje SJ., Rauwerda JA., Luth WJ., van Hattum LA., Donker AJ. (1993)** The inflammatory abdominal aortic aneurysm. Prevalence, clinical features and diagnostic evaluation. *Neth J Med*; 43(3-4):105-115

**Gilkeson GS., Allen NB. (1996)** Retroperitoneal Fibrose. A true connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*; 22(1):23-38

**Graham JR. (1964)** "Methysergide for Prevention of Headache; Experience in Five Hundred Patients over Three Years." *N Engl J Med* 270: 67-72

**Graham JR., Suby HI., LeCompte PR., Sadowsky NL. (1966)** "Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache." *N Engl J Med* 274(7): 359-68

**Grotz W., von Zedwitz I., Andre M., Schollmeyer P. (1998)** Treatment of retroperitoneal Fibrose by mycophenolate mofetil and Corticosteroids. *Lancet*; 352(9135):1195

**Hedges AR., Bentley PG. (1986)** "Resection of inflammatory aneurysm after steroid therapy." *Br J Surg* 73(5): 374

**Heidenreich A., Derakhshani P., Neubauer S., Krug B. (2000)** "[Treatment outcomes in primary and secondary retroperitoneal fibrosis]." *Urologe A* 39(2): 141-8

**Herzog A., Minne H., Ziegler R. (1989)** "Retroperitoneal fibrosis in a patient with macroprolactinoma treated with bromocriptine." *Bmj* 298(6683): 1315

**Hillebrand M., Gerstenberg E., Kuntz RM., L'age M., Grosse G. (1996)** "[<sup>67</sup>Ga scintigraphy in retroperitoneal fibrosis (RPF): indications, application and clinical relevance--report of five patients]." *Nuklearmedizin* 35(1): 25-30

**Hughes D., Buckley PJ. (1993)** "Idiopathic retroperitoneal fibrosis is a macrophage-rich process. Implications for its pathogenesis and treatment." *Am J Surg Pathol* 17(5): 482-90

**Izzedine H., Servais A., Launay-Vacher V., Deray G. (2002)** Retroperitoneal Fibrose due to Wegener's granulomatosis: a misdiagnosis as tuberculosis. *Am J Med*; 113(2):164-166

**Kaijiainen-Seppanen O., Jantunen E., Kuusisto J., Marin S. (1996)** Retroperitoneal Fibrose with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Rheumatol* 23(4):779-781

**Kava BR., Russo P., Conlon KC. (1996)** Laparoscopic diagnosis of malignant retroperitoneal Fibrose. *J Endourol* 10(6):535-538

**Kavoussi LR., Clayman RV., Brunt LM., Soper NJ. (1992)** Laparoscopic ureterolysis. *J Urol.* 1992 Feb;147(2):426-9

**Kniemeyer HW., Kolvenbach R., Rohde E., Godehardt E., Sandmann W. (1990)** "[Inflammatory aneurysm" of the aorta. Diagnosis, therapy, results]." *Chirurg* 61(1): 27-31

**Koep L., Zuidema GD. (1977)** The clinical significance of retroperitoneal Fibrose. *Surgery* 1977; 81(3):250-257

**Kohler HP., Laeng RH., Egger C., Streuli R. (1995)** [Systemic Fibrose (generalized form of Ormond's disease). Report of a case which achieved complete remission with cyclophosphamide and Corticosteroids]. *Schweiz Med Wochenschr*; 125(44):2131-2136.

**Kottra JJ., Dunnick NR. (1996)** "Retroperitoneal fibrosis." *Radiol Clin North Am* 34(6): 1259-75

**Kunkel RS. (1971)** "Fibrotic syndromes with chronic use of methysergide." *Headache* 11(1): 1-5

**Lee JK., Ling D., Heiken JP., Glazer HS., Sicard GA., Totty WG., Levitt RG., Murphy WA. (1984)** "Magnetic resonance imaging of abdominal aortic aneurysms." *AJR Am J Roentgenol* 143(6): 1197-202

**Lepor H., Walsh PC. (1979)** "Idiopathic retroperitoneal fibrosis." *J Urol* 122(1): 1-6

**Leseche G., Schaetz A., Arrive L., Nussaume O., Andreassian B. (1992)** "Diagnosis and management of 17 consecutive patients with inflammatory abdominal aortic aneurysm." *Am J Surg* 164(1): 39-44

**Littlejohn GO., Keystone EC. (1981)** "The association of retroperitoneal fibrosis with systemic vasculitis and HLA-B27: a case report and review of the literature." *J Rheumatol* 8(4): 665-9

**Loffeld RJ., van Weel TF. (1993)** "Tamoxifen for retroperitoneal fibrosis." *Lancet* 341(8841): 382

**Maguire GP., Meggs LG., Addonizio J., Del Guercio LR. (1991)** "Association of asbestos exposure, retroperitoneal fibrosis, and acute renal failure." *N Y State J Med* 91(8): 357-9

**Marcolongo R., Tavolini IM., Laveder F., Busa M., Noventa F., Bassi P., Semenzato G. (2004)** "Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases." *Am J Med* 116(3): 194-7



**Martorana D., Vaglio A., Greco P., Zanetti A., Moroni G., Salvarani C., Savi M., Buzio C., Neri TM. (2006)** "Chronic periaortitis and HLA-DRB1\*03: another clue to an autoimmune origin." *Arthritis Rheum* 55(1): 126-30

**Marzano A., Trapani A., Leone N., Actis GC., Rizzetto M. (2001)** Treatment of idiopathic retroperitoneal Fibrose using Cyclosporin. *Ann Rheum Dis*; 60(4):427-428

**Miles RM., Brock J., Martin C. (1984)** "Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A sometime surgical problem." *Am Surg* 50(2): 76-84

**Matsuda T., Arai Y., Muguruma K., Uchida J., Shichiri Y., Komatz Y. (1994)** "Laparoscopic ureterolysis for idiopathic retroperitoneal fibrosis." *Eur Urol* 26(4): 286-90

**Mitchinson MJ. (1970)** "The pathology of idiopathic retroperitoneal fibrosis." *J Clin Pathol* 23(8): 681-9

**Mitchinson MJ. (1972)** "Aortic disease in idiopathic retroperitoneal and mediastinal fibrosis." *J Clin Pathol* 25(4): 287-93

**Mitchinson MJ. (1982)** "Insoluble lipids in human atherosclerotic plaques." *Atherosclerosis* 45(1): 11-5

**Mitchinson MJ. (1984)** Chronic Periaortitis and periarteritis. *Histopathology*; 8(4):589-600

**Mitchinson MJ., Hothersall DC., Brooks PN., De Burbure CY. (1985)** "The distribution of ceroid in human atherosclerosis." *J Pathol* 145(2): 177-83

**Mitchinson MJ. (1986)** "Retroperitoneal fibrosis revisited." *Arch Pathol Lab Med* 110(9): 784-6

**Morad N., Strongwater SL., Eypper S., Woda BA. (1987)** "Idiopathic retroperitoneal and mediastinal fibrosis mimicking connective tissue disease." *Am J Med* 82(2): 363-6

**Mulligan SA., Holley HC., Koehler RE., Koslin DB., Rubin E., Berland LL., Kenney PJ. (1989)** CT and MR imaging in the evaluation of retroperitoneal Fibrose. *J Comput Assist Tomogr*; 13(2):277-281

**Nitecki SS., Hallett JW Jr., Stanson AW., Ilstrup DM., Bower TC., Cherry KJ Jr., Gloviczki P., Pairolero PC. (1996)** Inflammatory abdominal aortic Aneurysma: a case-control study. *J Vasc Surg*; 23(5):860-868

**Nitz GL., Hewitt CB., Straffon RA., Kiser WS., Stewart BH. (1970)** "Retroperitoneal malignancy masquerading as benign retroperitoneal fibrosis." *J Urol* 103(1): 46-9

**Oesterwitz H., Lenk S., Hengst E., Althaus P. (1994)** "Renal autotransplantation for idiopathic retroperitoneal fibrosis." *Int Urol Nephrol* 26(2): 167-71

**Olsen, NJ., Murray LM. (1989)** "Antiproliferative effects of methotrexate on peripheral blood mononuclear cells." *Arthritis Rheum* 32(4): 378-85

**Ormond JK. (1948)** Bilateral ureteral obstruction due to development and compression by an inflammatory process. *J Urol.* 59, 1072-1079

**Owens LV., Cance WG., Huth JF. (1995)** Retroperitoneal Fibrose treated with tamoxifen. *Am Surg* 1995; 61(9):842-844

**Parums DV., Brown DL., Mitchinson MJ. (1990)** Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic Periaortitis. *Arch Pathol Lab Med*; 114(4):383-387

**Parums DV., Dunn DC., Dixon AK., Mitchinson MJ. (1990)** Characterization of inflammatory cells in a patient with chronic Periaortitis. *Am J Cardiovasc Pathol*; 3(2):121-129

**Rasmussen TE., Hallett JW Jr., Metzger RL., Richardson DM., Harmsen WS., Goronzy JJ., Weyand CM. (1997)** "Genetic risk factors in inflammatory abdominal aortic aneurysms: polymorphic residue 70 in the HLA-DR B1 gene as a key genetic element." *J Vasc Surg* 25(2): 356-64

**Ross JC., Tinkler LF. (1958)** Renal failure due to periureteric Fibrose. Br J Surg; 46:58-62

**Rubenstein WA., Gray G., Auh YH., Honig CL., Thorbjarnarson B., Williams JJ., Haimes AB., Zirinsky K., Kazam E. (1986)** "CT of fibrous tissues and tumors with sonographic correlation." AJR Am J Roentgenol 147(5): 1067-74

**Saldino RM., Palubinskas AJ. (1972)** "Medial placement of the ureter: a normal variant which may simulate retroperitoneal fibrosis." J Urol 107(4): 582-5

**Saxton HM., Kilpatrick FR., Kinder CH., Lessof MH., McHardy-Young S., Wardle DF. (1969)** "Retroperitoneal fibrosis. A radiological and follow-up study of fourteen cases." Q J Med 38(150): 159-81

**Scavalli AS., Spadaro A., Riccieri V., Ricciuti GP., Taccari E., Marini M., Zoppini A. (1995)** Long-term follow-up of low-dose methotrexate therapie in one case of idiopathic retroperitoneal Fibrose. Clin Rheumatol; 14(4):481-484

**Schmidt B., Schmiedl U., Kegel T., Hubener KH. (1989)** CT of primary retroperitoneal soft tissue masses. Digitale Bilddiagn; 9(3):114-118

**Sherman C., Winchester P., Brill PW., Mininberg D. (1988)** "Childhood retroperitoneal fibrosis." Pediatr Radiol 18(3): 245-7

**Shortland GJ., Archer TJ., Webster JH. (1986)** "Intermittent claudication caused by retroperitoneal fibrosis." Br J Surg 73(2): 156-7

**Sigel A., Wach M. (1994)** Die primäre retroperitoneale Fibrose in erweiterter Sicht. Klinikarzt; 9 (23): 367-372

**Stecker JF Jr., Rawls HP., Devine CJ Jr., Devine PC. (1974)** "Retroperitoneal fibrosis and ergot derivatives." J Urol 112(1): 30-2

**Stein AL., Bardawil RG., Silverman SG., Cibas ES. (1997)** "Fine needle aspiration biopsy of idiopathic retroperitoneal fibrosis." Acta Cytol 41(2): 461-6

**Sterpetti AV., Hunter WJ., Feldhaus RJ., Chasan P., McNamara M., Cisternino S., Schultz RD. (1989)** Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta: incidence, pathologic, and etiologic considerations. *J Vasc Surg.* 1989 May;9(5):643-9

**Sterzer SK., Herr HW., Mintz I. (1979)** "Idiopathic retroperitoneal fibrosis misinterpreted as lymphoma by computed tomography." *J Urol* 122(3): 405-6

**Tennant WG., Hartnell GG., Baird RN., Horrocks M. (1993)** Radiologic investigation of abdominal aortic aneurysm disease: comparison of three modalities in staging and the detection of inflammatory change. *J Vasc Surg;* 17(4):703-709

**Tomita Y., Morishita H., Saitoh R. (1993)** "Successful treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with steroid administration in a patient with a positive gallium scan." *Clin Nucl Med* 18(12): 1042-4

**Tonietto G., Agresta F., Della Libera D., Bittesini L. (1997)** "Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis by tamoxifen." *Eur J Surg* 163(3): 231-5

**Tresidder GC., Blandy JP., Singh M. (1972)** "Omental sleeve to prevent recurrent retroperitoneal fibrosis under the ureter." *Urol Int* 27(2): 144-8

**Ubrig B., Waldner M., Roth S. (2001)** "Reconstruction of ureter with transverse retubularized colon segments." *J Urol* 166(3): 973-6

**Uibu T., Oksa P., Auvinen A., Honkanen E., Metsärinne K., Saha H., Uitti J., Roto P. (2004)** "Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis." *Lancet* 363(9419): 1422-6

**Utz DC., Henry JD. (1966)** "Retroperitoneal fibrosis." *Med Clin North Am* 50(4): 1091-9

**Vaglio A., Manenti L., Allegri L., Ferrozzi F., Corradi D., Buzio C. (2002)** ANCA-positive periaortisch vasculitis: does it fall within the spectrum of vasculitis? *J Intern Med;* 251(3):268-271

**Vaglio A., Corradi D., Manenti L., Ferretti S., Garini G., Buzio C. (2003)** "Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study." *Am J Med* 114(6): 454-62

**Van Bommel EF. (2002)** "Retroperitoneal fibrosis." *Neth J Med* 60(6): 231-42

**Von Fritschen U., Malzfeld E., Clasen A., Kortmann H. (1999)** Inflammatory abdominal aortic aneurysm: A postoperative course of retroperitoneal Fibrose. *J Vasc Surg*; 30(6):1090-F1098

**Vosshenrich R., Zoller G. (1990)** "[Radiologic diagnosis and treatment of Ormond's disease]." *Rontgenblatter* 43(12): 489-94

**Wagenknecht LV., Auvert J. (1971)** Symptoms and diagnosis of retroperitoneal Fibrose. Analysis of 31 cases. *Urol Int*; 26(3):185-195

**Wagenknecht, LV., Auvert J. (1972)** "Diagnosis and therapy of retroperitoneal fibrosis. (Analysis of 31 cases)." *Bull Soc Int Chir* 31(6): 534-8

**Wagenknecht LV., Hardy JC. (1981)** Value of various treatments for retroperitoneal Fibrose. *Eur Uro*; 7(4):193-200

**Waldner M., Hertle L., Roth S. (1999)** "Ileal ureteral substitution in reconstructive urological surgery: is an antireflux procedure necessary?" *J Urol* 162(2): 323-6

**Walker DL., Bloor K., Williams G., Gillie I. (1972)** Inflammatory Aneurysma of the abdominal aorta. *Br J Surg*; 59(8):609-614

**Yuh WT., Barloon TJ., Sickels WJ., Kramolowsky EV., Williams RD. (1989)** "Magnetic resonance imaging in the diagnosis and followup of idiopathic retroperitoneal fibrosis." *J Urol* 141(3): 602-5

## 7 CURRICULUM VITAE

Name: Abdulgazi Keskin  
 Adresse: Hardenburgstr. 18  
 67065 Ludwigshafen am Rhein  
 E-Mail: gkeskin@web.de  
 Geburtsdatum/-ort: 01. August 1978 in Ludwigshafen am Rhein  
 Familienstand: verheiratet

### Schulbildung

1985 - 1990 Grundschule in Sorgun/Türkei  
 1990 - 1993 Mittelschule in Sorgun/Türkei  
 1993 - 1997 Gymnasium in Bursa/Türkei  
 08/1997 Hochschulaufnahmeprüfung (ÖSYM) mit Zulassung zum Studium der  
 Humanmedizin an der Universität Marmara in Istanbul/Türkei  
 1997 - 1998 Einjähriger Deutsch-Sprachkurs in Ludwigshafen am Rhein

### Studium

10/1998 - 11/2005 Medizinstudium an der Medizinischen Fakultät der *Albert-Ludwigs-*  
*Universität* in Freiburg  
 08/2000 Physikum  
 08/2001 1. Staatsexamen  
 08/2004 2. Staatsexamen  
 11/2005 3. Staatsexamen  
 09.11.2005 Abschluss des Medizinstudiums mit der Note „gut“

### Beruf

seit 03/06 Assistenzarzt in der Abteilung für Kardiologie, Innere Medizin im  
 Klinikum Ludwigshafen am Rhein

**Famulaturen/ Praktika**

- 02/2001 - 03/2001 Abteilung für Endokrinologie und Gastroenterologie, Innere Medizin am Universitätsklinikum Freiburg
- 10/2001 - 02/2002 Herzzentrum in Bad Krozingen
- 03/2002 - 04/2002 Abteilung für Orthopädie am Universitätsklinikum Freiburg
- 08/2002 - 09/2002 Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Freiburg
- 09/2003 - 10/2003 Allgemeinmedizin in der Arztpraxis in Ludwigshafen a. R.

**Praktisches Jahr**

- 10/2004 - 02/2005 Neurologie am Universitätsklinikum Freiburg (Herr PD Dr. Hetzel)
- 02/2005 - 05/2005 Chirurgie am Kantonsspital Bülach/Schweiz (Herr PD Dr. Neff)
- 05/2005 - 07/2005 Innere Medizin in der Abteilung für Gastroenterologie an der Universitätsklinik Istanbul/Türkei (Frau Prof. Dr. Uzunismail) und
- 07/2005 - 09/2005 Innere Medizin in der Abteilung für Onkologie am Universitätsklinikum Freiburg bei (Herr Prof. Dr. Mertelsmann)

**Universitäre Tätigkeiten**

- 06/2002 - 04/2003 Sitzwachentätigkeit am Universitätsklinikum Freiburg
- 10/2000 - 10/2003 Vorstandsmitglied des deutsch-türkischen Studentenvereins Freiburg und Projektleiter für Nachhilfeunterrichte zur Förderung von Schülern

**Dissertation**

- seit 02/2003 Dissertation in der interdisziplinären Arbeitsgruppe in den Abteilungen für Rheumatologie, diagnostische Radiologie und Urologie der Universitätsklinik Freiburg unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. K. Warnatz und Prof. Dr. med. U.A. Walker aus der Abteilung der Rheumatologie und klinischen Immunologie:

*Chronische Periaortitis:*

*Eine retrospektive Studie über 20 Patienten mit retroperitonealer Fibrose und Diskussion der Literatur*

**Sprachen**

Deutsch, Englisch und Türkisch

## **Veröffentlichungen**

Warnatz K., Keskin AG., Uhl M., Scholz C., Katzenwadel A., Vaith P., Peter HH., Walker UA. (2005) Immunosuppressive treatment of chronic periaortitis: a retrospective study of 20 patients with chronic periaortitis and a review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):828-33

Warnatz K., Keskin AG., Uhl M., Vaith P., Peter HH., Walker UA. (2003) [Ormond disease and inflammatory abdominal aortic aneurysm--a vasculitis? Case-control study of the therapeutic effect of immunosuppressive drugs]. *Z Rheumatol.* 2003 Apr;62(2):118-9

## **Posterdarstellung**

Kilkowski A., Keller G., Zugck C., Camci S., Keskin AG., Remppis A., Hochadel M., Winkler R., Senges J. (2007) Abteilung für Kardiologie, Klinikum Ludwigshafen. Adding NT-pro BNP to the evaluation of mitral regurgitation improves prognostic information in patients with left ventricular dysfunction in clinical practice. ESC Congress.

Ludwigshafen am Rhein, 01.10.2008



## 8 DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich bei allen, die zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben.

Ich danke ganz herzlich Herrn PD Dr. K. Warnatz für die Überlassung des Themas und die große Hilfsbereitschaft bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit. Auch bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. M. Uhl für die vielen Stunden der radiologischen Auswertungen und die Zweitkorrektur.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. U. Walker, der mir während des ganzen Projekts und der Verfassung der Niederschrift durch hilfreiche Gespräche und Diskussionen zur Seite stand. Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. A. Katzenwadel für seine wertvolle Mithilfe und seine interdisziplinären Anregungen und Beiträge.

Ich bedanke mich beim ärztlichen Direktor der Rheumatologie und klinischen Immunologie Prof. Dr. H. H. Peter sowie dem leitenden Oberarzt Prof. Dr. P. Vaith für ihre wertvolle Hilfe und Ratschläge.

Bedanken möchte ich mich allgemein bei allen Mitarbeitern der Abteilungen der Rheumatologie, Urologie und Radiologie der Universitätsklinik Freiburg für die tatkräftige Unterstützung.

Auch möchte ich mich bei meinen Freunden Matthias Luig, Fatih Özdemir, Dr. med. Karim Zaoui und Andreas Vasilie für ihre Anregungen und Verbesserungsvorschläge bedanken.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, meiner Frau Ayla und meinen Geschwistern Emine, Erkan und Yasin für die Unterstützung und viel Verständnis. Diese Arbeit möchte ich meiner Frau Ayla und unserer neugeborenen Tochter Yade Zeynep widmen.