

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Nephrologie, II. Medizinische Klinik

**Morbus Ormond –  
Krankheitsübersicht und aktuelle Therapiestrategie**

Stephanie G. Lodermeier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. U. Heemann

2. Priv.-Doz. Dr. Chr. P. Schuhmacher

Die Dissertation wurde am 01.09.2009 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.01.2010 angenommen.

Auszüge dieser Dissertation wurden im Oktober 2008 im Journal „Rheumatology“ (Oxford, England) vorveröffentlicht.

Der Concise Report mit dem Titel „Successful mycophenolate mofetil therapy in nine patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis“ findet sich in Ausgabe 47 (10) auf den Seiten 1535-8.

Die Vorveröffentlichung wurde ordnungsgemäß angezeigt.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
<b>1 Krankheitsübersicht.....</b>	<b>4</b>
1.1 Einleitung .....	4
1.2 Historie .....	4
1.3 Epidemiologie.....	5
1.4 Ätiologie, Pathogenese und assoziierte Erkrankungen .....	5
1.4.1 Idiopathische retroperitoneale Fibrose .....	5
1.4.1.1 Entzündliche Genese .....	5
1.4.1.2 Autoimmune Genese.....	6
1.4.1.3 Genetik .....	7
1.4.2 Sekundäre retroperitoneale Fibrose.....	9
1.5 Pathologie und Histologie.....	11
1.6 Klinische Symptomatik .....	13
1.7 Labordiagnostik.....	14
1.8 Bildgebung .....	15
1.8.1 Sonographie.....	15
1.8.2 Computertomographie .....	16
1.8.3 Magnetresonanztomographie.....	17
1.8.4 Positronen-Emissions-Tomographie .....	18
1.8.5 Biopsie .....	18
1.9 Differentialdiagnosen.....	19
1.10 Therapie .....	19
1.10.1 Operative Therapie .....	20
1.10.2 Medikamentöse Therapie.....	21
1.11 Verlauf, Prognose und Follow up .....	24
<b>2 Patienten und Methoden.....</b>	<b>25</b>
2.1 Methoden der Diagnosefindung .....	27
2.1.1 Radiologische Diagnostik.....	27
2.1.2 Biopsie .....	28
2.2 Therapie .....	28
2.2.1 Ureterschienung.....	28
2.2.2 Medikamentöse Therapie.....	28

2.3	Follow up.....	29
2.4	Ergebnisse .....	29
2.4.1	Spezielle Krankheitsverläufe.....	31
2.4.2	Nebenwirkungen .....	32
<b>3</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>33</b>
3.1	Diagnostik .....	33
3.2	Medikamentöse Therapieansätze .....	34
3.2.1	Immunsuppression.....	34
3.2.1.1	Monotherapie.....	35
3.2.1.2	Kombinationstherapie.....	37
3.2.2	Tamoxifen .....	39
3.3	Patientenkollektiv .....	39
3.4	Ausblick.....	43
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>47</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>48</b>

## Abkürzungsverzeichnis

assoz. assoziiert

BAA Bauchaortenaneurysma

BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit

bzw. beziehungsweise

CRP C-reaktives Protein

CT Computertomographie

FDG 18F-Fluordesoxyglucose

FNB Feinnadel-Biopsie

iRPF idiopathische retroperitoneale Fibrose

KHK koronare Herzkrankheit

M. Morbus

MMF Mycophenolat Mofetil

Mo Monat(e)

MRT Magnetresonanztomographie

NNR Nebennierenrinde

pAVK peripher arterielle Verschlusskrankheit

PET Positronen-Emissions-Tomographie

RPF retroperitoneale Fibrose

V.a. Verdacht auf

Z.n. Zustand nach

# 1 Krankheitsübersicht

## 1.1 Einleitung

Die retroperitoneale Fibrose (RPF) ist eine seltene entzündlich-fibrosierende Erkrankung, die mit Gewebsvermehrung im retroperitonealen Bauchraum vonstatten geht und im fortgeschrittenen Stadium durch die Beeinträchtigung von abdominalen Strukturen, vor allem der Ureteren, unbehandelt zum Tode führen kann. Nach wie vor ist die Ätiologie dieser Erkrankung ungeklärt, aber zumindest stehen, Dank des heutigen medizinischen Standes, etliche Möglichkeiten zur Verfügung die Erkrankung zu diagnostizieren, eine Progression zu verhindern und bei manchen Therapiestrategien sogar eine Regression zu erreichen. Ziel der symptomatischen Therapie ist es, die Organfunktionen zu erhalten und den Patienten eine möglichst gute Lebensqualität zu ermöglichen in Form von Beschwerdefreiheit, gut verträglicher Medikation und möglichst geringer Rezidivrate.

Diese Arbeit zeigt im ersten Teil eine umfassende Krankheitsübersicht mit den derzeit diskutierten pathophysiologischen Ursachen sowie Möglichkeiten in der Diagnostik und den unterschiedlichen Therapieansätzen. Im zweiten Teil stellt sie das im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München von 1996 bis 2005 therapierte Patientenkollektiv mit idiopathischer RPF vor. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Therapiestrategie und deren Ergebnissen, die im dritten Teil diskutiert werden.

## 1.2 Historie

Der erste Bericht in medizinischer Fachliteratur findet sich im Jahr 1905. Damals beschrieb der französische Urologe J. Albarran eine in drei Fällen erfolgreiche operative Behandlung einer Nierenstauung, ausgelöst durch eine dicke fibrotische retroperitoneale Masse, in Form einer Ureterolyse [1](S.512).

In der englischen Literatur tauchte das Krankheitsbild 1948 zum ersten Mal auf, als J.K. Ormond eine ausführliche Fallstudie veröffentlichte [22]. Damit gab er der

Erkrankung als offizieller Erstbeschreiber seinen Namen und führte sie mit weiteren Veröffentlichungen als anerkannte klinische Entität ein.

### **1.3 Epidemiologie**

Die Inzidenz dieser Erkrankung rangiert zwischen 1:200'000 und 1:500'000 mit einer Prävalenz von ungefähr 1 – 2 pro 100'000 [30](S.231).

Es wird unterschieden zwischen idiopathischer und sekundärer Form. Auch wenn die Zuordnung nicht immer eindeutig ist, sind in etwa bei zwei Drittel der Fälle keine assoziierbaren Auslöser bekannt [4](S.322).

Das Verhältnis der Geschlechterverteilung liegt zu Ungunsten der Männer. Sie sind zwei - bis dreifach häufiger betroffen als Frauen. Der Altersgipfel liegt zwischen der vierten und siebten Dekade [6](S.222). Jedoch sind auch seltene Fälle bei Kindern [17](S.1686) und sogar ein Fall in der fetalen Periode beschrieben [8](S129).

### **1.4 Ätiologie, Pathogenese und assoziierte Erkrankungen**

Bei der Frage nach der Ätiologie der RPF muss als erstes zwischen idiopathischer respektive primärer und sekundärer Form unterschieden werden. Wie bereits erwähnt, kann sich eine genaue Zuordnung oft schwierig gestalten.

#### **1.4.1 Idiopathische retroperitoneale Fibrose**

Über die Ätiologie der idiopathischen RPF gibt es verschiedene Denkansätze. Dabei stehen einerseits die Theorie einer entzündlichen Genese und andererseits die Theorie eines autoimmunen Geschehens nebeneinander. Weiterhin wird diskutiert, ob es sich um ein lokales Ereignis oder um eine systemische Erkrankung mit lokaler Manifestation handelt.

##### **1.4.1.1 Entzündliche Genese**

Die Vertreter der entzündlichen Genese gehen von einer überschießenden entzündlichen Reaktion auf fortgeschrittene Arteriosklerose aus und ordnen daher die idiopathische RPF, auch aufgrund von ähnlichen histopathologischen Merkmalen,

in den Formenkreis der chronischen Periaortitis ein, zusammen mit dem entzündlichen Bauchortenaneurysma (IAAA, inflammatory abdominal aortic aneurysm) und der perianeurysmalen RPF.

Des Weiteren bestärkt auch die Beobachtung, dass die RPF vor allem um Gefäße in Bereichen mit besonders ausgeprägten arteriosklerotischen Veränderungen auftritt [4](S.322), die Theorie einer lokalen Genese. Bereits die Entstehung der Arteriosklerose beruht auf einem chronisch entzündlichen Prozess [16](S.e20), in dessen Verlauf oxidiertes LDL und Ceroid, ein Lipoprotein, das in Makrophagen durch Oxidation von LDL entsteht, in der Intima eingelagert werden. Durch die chronische Inflammation kommt es zur Schädigung und Verdünnung der Media und nach deren Bruch zum Kontakt mit immunkompetenten Zellen in Adventitia und umliegendem Gewebe. Folge ist eine autoallergische Reaktion, die fibrotische Veränderungen nach sich zieht [29](S.242). Allerdings kann mit dieser Theorie das Vorkommen der iRPF bei Kindern nicht erklärt werden.

Eine Variante dieser Hypothese sieht den Ursprung der Mediaschädigung in einer Vaskulitis der in der Adventitia befindlichen Vasa vasorum und der kleinen retroperitonealen Gefäße. Die weitere Pathogenese folgt den oben aufgeführten Vorstellungen. Damit ordnet sie das Geschehen den systemischen Vaskulitiden zu, angelehnt an den histologischen Nachweis von ausgeprägter Inflammation der aortalen Adventitia im Rahmen einer Vaskulitis der großen Gefäße [29](S. 243).

#### **1.4.1.2 Autoimmune Genese**

Ein anderer Ansatz legt ein autoimmunes Geschehen zu Grunde. Bereits J.K. Ormond vermutete eher ein systemisches als lokales Geschehen und postulierte 1965 die Zuordnung der iRPF zum Kreis der Kollagenosen, bei denen es sich um systemische Erkrankungen mit lokaler Manifestation handelt. Er vermutete eine Hypersensitivität gegen ein körpereigenes Antigen, das in Form von löslichen Antigen-Antikörper-Komplexen zirkuliere und dessen Ablagerung die Blutgefäße schädige und eine Vaskulitis hervorrufe. Die Folge dessen sei eine Flüssigkeitsexsudation in das umliegende Gewebe, bei deren Resorption eine zunehmende Fibrose entstehe.

Er sah die Erkrankung als akutes, vermutlich selbst limitierendes und primär ungefährliches Geschehen. Nach seinen Vorstellungen kam es im letzten Stadium im

Rahmen der Abheilung zur Kontraktion der fibrotischen Masse, was dann in Folge die Beschwerden und Komplikationen verursachte.

Als Erklärung für die regional begrenzte Manifestation dieses systemischen Geschehens sah er bei dieser Lokalisation einen Mangel an mechanischen Barrieren, die die Exsudation hätten verhindern können [23](S. 387-389).

Eine jüngere Theorie der autoimmunen Genese dreht sich um IgG4. Dieses Immunglobulin spielt bei der Pathogenese der sklerosierenden Pankreatitis, einer als Autoimmunerkrankung bekannten Erkrankung, eine Rolle [10](S.1403). Da diese gehäuft mit der iRPF assoziiert sein kann und in beiden Fällen vergleichbare Histologien vorliegen, liegt die Vermutung einer ähnlichen Pathogenese nahe. Bestärkt wurde diese Theorie durch den Nachweis von IgG4-positiven Plasmazellen in Biopsien und erhöhten Serumkonzentrationen von IgG4 bei Patienten mit RPF [18](S.1443).

Unter der Bezeichnung Hyper-IgG4-Erkrankung [21] werden eine ganze Reihe von Erkrankungen zusammengefasst, die sich im Rahmen chronischer Infiltration durch histologisch nachweisbare lymphozytäre Infiltrationen von IgG4-positiven B-Lymphozyten und makroskopischer Fibrose charakterisieren lassen. Dabei stellt die RPF eine der häufigeren Manifestationsformen dar [21](S.5). Des Weiteren werden darunter Entitäten wie zum Beispiel die sklerosierende Pankreatitis, sklerosierende Cholangitis, Riedels Thyreoditis und Pseudotumore der Orbita eingeordnet, aber auch fibrotische Erkrankungen, die nicht auf ein Organ beschränkt sind, sondern sich diffus verbreiten, wie die systemische Fibrose oder die multifokale Fibrosklerose.

### **1.4.1.3 Genetik**

Auf der Suche nach einer genetischen Komponente der iRPF wurde 1991 in einer koreanischen Arbeit gezeigt, dass Patienten mit iRPF bestimmte HLA-DR-Antigene exprimierten [13](S.280). Genauer spezifiziert wurde dieses Ergebnis 2006. In dieser statistischen Arbeit zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Existenz des HLA-DRB1\*03 Allels und der Erkrankung. Dieses Allel wird bereits mit einer großen Zahl von Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht, wie Typ 1 Diabetes mellitus, Myasthenia gravis, systemischem Lupus erythematodes und autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen [15](S.128/129).

Letztlich bleiben die unterschiedlichen Vermutungen über die Ätiologie spekulativ, auch die Annahme einer multifaktoriellen Genese [29](S.242) liegt zwar nahe, ist aber letztendlich nicht bestätigt.

Indizien, wie zum Beispiel die besonders häufig beobachtete Assoziation der iRPF mit anderen Autoimmunerkrankungen bekräftigen die Theorie einer autoimmunen Genese [20](S.798).

Eine Zusammenfassung der assoziierten Erkrankungen kann Tabelle 1 entnommen werden. Am häufigsten wurde ein gemeinsames Auftreten der iRPF mit der sklerosierenden Pankreatitis beobachtet. Weiterhin beschrieben sind Assoziationen mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen, Vaskulitiden der kleinen und mittleren Gefäße, ankylosierender Spondylitis, systemischem Lupus erythematodes, der rheumatoiden Arthritis und Glomerulonephritiden.

In den meisten Fällen handelt es sich um einen koinzidenten Krankheitsausbruch, jedoch wurden auch Fälle von zeitversetztem Auftreten beschrieben [29](S. 247). Über die Häufigkeit eines gemeinsamen Auftretens sind keine Aussagen möglich, da es sich in den meisten Fällen um Einzelfallberichte oder kleine Fallstudien handelt.

Tabelle 1: Assoziierte Erkrankungen

<ul style="list-style-type: none"><li>• Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen<ul style="list-style-type: none"><li>- Hashimoto Thyreoditis</li><li>- Riedel Thyreoditis</li><li>- M. Graves</li></ul></li><li>• Vaskulitiden<ul style="list-style-type: none"><li>- Wegener Granulomatose</li><li>- Polyarteriitis nodosa</li><li>- Mikroskopische Polyangiitis</li><li>- Hepatitis C assoz. Kryoglobulinämie</li></ul></li><li>• Ankylosierende Spondylitis</li><li>• Systemischer Lupus erythematodes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rheumatoide Arthritis</li><li>• Glomerulonephritiden<ul style="list-style-type: none"><li>- ANCA-positive rapid progress Glomerulonephritis</li><li>- Membranöse Nephropathie</li></ul></li><li>• Sklerosierende Cholangitis</li><li>• Primär biliäre Zirrhose</li><li>• Sklerosierende Pankreatitis</li><li>• Uveitis</li><li>• Pseudotumore der Orbita</li></ul>
---	--

Modifiziert nach Vaglio [29](S.247)

### 1.4.2 Sekundäre retroperitoneale Fibrose

Über Faktoren, die in Zusammenhang mit der Entstehung einer sekundären RPF gebracht werden, wird viel diskutiert. Die größte Aufmerksamkeit richtet sich dabei auf Medikamente. Jedoch sind die meisten Publikationen hierzu Einzelfallberichte. Lediglich im Fall des Ergotaminderivats Methysergid gab es im Rahmen von Langzeitbehandlungen gehäufte Beobachtungen über neu aufgetretene retroperitoneale Fibrosen [30](S.325). Daraufhin wurde das Medikament vom Markt genommen. In den restlichen Fällen handelt es sich bisher lediglich um Vermutungen. Eine gesammelte Übersicht darüber kann Tabelle 2 entnommen werden.

Nicht nur bei dem Ergotaminderivat Methysergid, das als Auslöser bereits zu Zeiten J.K. Ormonds bekannt war [23] (S.389), auch bei anderen Mutterkornalkaloiden wurde eine Assoziation mit der sekundären RPF beobachtet. Darunter Ergotamin, Bromocriptin und Pergolid [5](S.391). Auch Antihypertensiva wie Methyldopa,  $\beta$ -Blocker und der Vasodilatator Hydralazin [33] stehen seit langem in der Diskussion. Vor allem im Bezug auf eine  $\beta$ -Blocker-Therapie konnte bis heute kein Beweis für einen kausalen Zusammenhang zu der Entstehung einer retroperitonealen Fibrose erbracht werden [24](S.640).

Berichte im Zusammenhang mit Analgetikaabusus von Phenacetin [14](S.76/77) haben, neben dem erhöhten Risiko einer Analgetika-Nephropathie, zu einer Einstellung des Vertriebs geführt.

Bei retroperitonealer Fibrose malignen Ursprungs handelt es sich in erster Linie um Metastasen von Karzinomen der Mamma, der Lunge, von Schilddrüse, des Gastrointestinaltraktes und des Urogenitaltraktes. Auch Lymphome, sowohl Hodgkin als auch Non-Hodgkin, Sarkome und Karzinoide sind als Auslöser beschrieben.

Die fibrotische Umwandlung als Bestrahlungsfolge wurde besonders bei Hodenseminomen sowie Kolon - und Pankreas-Karzinomen beobachtet.

Auch die Rolle von retroperitonealen Blutungen wird diskutiert. Diese können spontaner, traumatischer oder operativer Genese sein, wie zum Beispiel bei Lymphadenektomien oder Eingriffen an den großen Bauchgefäßen.

Es gibt Hinweise auf eine Assoziation mit Infektionen, zum Beispiel im Rahmen von Tuberkulose, Histoplasmose oder Pilzen. Vereinzelt gibt es auch Berichte von Fibrosierungsreaktionen nach Austritt von Urin oder bariumhaltigen Kontrastmitteln [30](S.235).

Tabelle 2: Mögliche Auslöser/ Differentialdiagnosen für sekundäre RPF

<p><b>Medikamente</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Derivate der Secale-Alkaloide (Ergotamin, Methysergid, Bromocriptin, Pergolid)</li><li>- Methyldopa</li><li>- Hydralazin</li><li>- Phenacetin</li><li>- <math>\beta</math>-Blocker</li><li>- Schmerzmittel</li></ul> <p><b>Tumore</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Karzinome</li><li>- Lymphome (Hodgkin und Non-Hodgkin)</li><li>- Sarkome</li><li>- Karzinome von Mamma, Lunge, Schilddrüse, Gastrointestinaltrakt, Urogenitalsystem</li></ul> <p><b>Bestrahlung bei</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hodenseminomen</li><li>- Kolon - und Pankreas Ca</li></ul> <p><b>Retroperitoneale Blutungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- spontan</li><li>- traumatisch</li><li>- operativ</li></ul> <p><b>Operationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Lymphadenektomie</li><li>- Operationen der großen Bauchgefäße</li><li>- Kolektomie</li></ul> <p><b>Infektionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Tuberkulose</li><li>- Syphilis</li><li>- Histoplasmose</li><li>- Aktinomykose / Pilzinfektionen</li></ul> <p><b>Andere</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Austritt von Urin und bariumhaltigem Kontrastmittel</li><li>- Histiozytose</li><li>- Amyloidose</li><li>- M. Erdheimer-Chester</li></ul>
---

Modifiziert nach Amis [4](S.322), Moroni [20](S.797), Vaglio [29](S.243)

## 1.5 Pathologie und Histologie

Die charakteristische Gewebsvermehrung entwickelt sich in der Regel auf Höhe der Projektion des vierten und fünften Lendenwirbelkörpers und umgibt die Aorta, die Vena cava und die Iliakalgefäße genauso wie die in diesem Bereich befindlichen nervalen Strukturen. Der Plaque beginnt kaudal des Abgangs der Nierengefäße und kann sich bis in den Präsakralraum ausbreiten. Der anteriore Rand der Masse respektiert die peritoneale Grenze, der posteriore jedoch ist nicht klar abgrenzbar [4](S.323), besonders der Übergang zu umgebendem Fettgewebe ist schlecht demarkiert. Die laterale Ausdehnung kann variieren, reicht aber in den meisten Fällen an die Ureteren heran und umschließt sie, wobei jedoch die Organgrenzen in der Regel gewahrt bleiben. Jedoch wurden auch vereinzelte Fälle beschrieben, in denen von einer Organinfiltration die Rede ist [21](S.5).

Eine anschauliche Darstellung der typischen Lokalisation ist Abbildung 1 zu entnehmen.

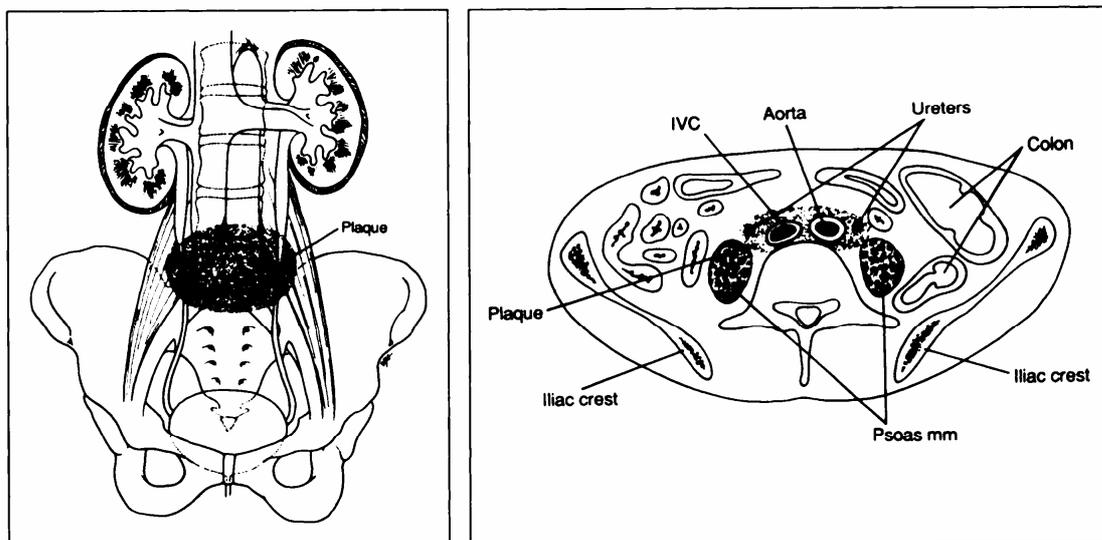


Abbildung 1: Typische Lokalisation der retroperitonealen Fibrose nach Amis [4]( S.323), IVC- Interior Vena Cava, mm- muscles

Eine extraperitoneale Fibrose tritt in etwa bei 8 - 15% der Patienten auf und äußert sich in einer Mediastinalfibrose entlang der thorakalen Aorta [19](S.162). Berichte über atypische Lokalisationen beschreiben periduodenale, peripankreatische Vorkommen, auch im kleinen Becken oder den Nierenhilus umgebend.

Makroskopisch imponiert die fibröse Masse grau-weiß und mit fester Konsistenz [7](S.743). Histologisch findet sich je nach Stadium ein entzündliches Infiltrat mit Übergang in fibröses Gewebe. Das Verhältnis zueinander verändert sich in Abhängigkeit des Stadiums der Entzündung. Im aktiven bzw. frühen Stadium ist das Gewebe weniger fibrosiert, dafür stärker vaskularisiert mit Zeichen florider chronischer Entzündung in Form einer Infiltration mononuklearer Zellen.

Das entzündliche Infiltrat setzt sich zusammen aus Lymphozyten - vorrangig CD 20 B-Lymphozyten und weniger CD 4 T-Lymphozyten - , Plasmazellen, Makrophagen und eosinophilen Granulozyten [20](S.800). Neutrophile Granulozyten sind nicht nachweisbar, Mitosen selten sichtbar, auch Nekrosen wurden nicht beobachtet. Das Infiltrat kann entweder diffus oder perivaskulär zu finden sein. Bei dem perivaskulären Muster gruppieren sich Lymphozyten in und um die Adventitia kleiner Gefäße, an denen transmurale Lymphozyteninfiltration und Nekrosen beobachtet werden können [7](S.745). Die Gefäßwand der Aorta unterläuft einer arteriosklerotischen Veränderung mit Degeneration der Intima, Verdünnung der Media und zunehmender entzündlicher Infiltration der Adventitia. Da diese Entzündung der Aorta auch ohne umgebende Fibrose beschrieben ist, wurde die Vermutung geäußert, dass eine Aortitis der retroperitonealen Fibrose vorausgehen kann [29](S.244).

Das spätere Stadium, das mit verminderter Aktivität einhergeht, ist charakterisiert durch zellarmes Gewebe mit verstärkter Sklerosierung und Verkalkung. Entzündungszellen sind nur noch selten nachweisbar [20](S.800).

Eine histologische Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer RPF ist nahezu unmöglich [6](S.224). Eine Ausnahme stellen die malignen Formen dar, bei denen maligne Zellen nachgewiesen werden können.

Ein im Jahr 2006 erschienener Artikel von Neild et al. beschrieb den histologischen Nachweis von signifikant vermehrten IgG4-positiven Plasmazellen in Biopsien von zwölf Patienten mit idiopathischer RPF [21]. IgG4-positive Plasmazellen lassen sich auch in einigen chronisch entzündlich-fibrosierenden Erkrankungen, wie zum Beispiel der sklerosierenden Pankreatitis[10](S.1403) und der sklerosierenden Cholangitis nachweisen.

Damit besteht nun ein weiteres histologisches Merkmal um die Diagnose einer RPF zu verifizieren [21](S.16). Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen IgG4 und der RPF muß noch untersucht werden.

## **1.6 Klinische Symptomatik**

Die klinische Manifestation der idiopathischen und der sekundären RPF unterscheiden sich für gewöhnlich nicht, womit dadurch auch keine Unterscheidung zwischen den beiden Formen möglich ist. Die Symptomatik ist zumeist unspezifisch und abhängig von der Ausbreitung der fibrotischen Masse und den betroffenen Strukturen. Es ist zu unterscheiden zwischen Allgemeinsymptomen und lokalen Symptomen. Für gewöhnlich gehen die unspezifischen und systemischen Allgemeinsymptome den lokalen Beschwerden voraus und machen damit die Diagnosestellung im Frühstadium oft schwierig, bevor nicht deutliche organische Beeinträchtigungen auftreten.

Zu den unspezifischen Beschwerden zählen Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen sowie subfebrile Temperaturen. Das Vorhandensein dieser Symptome unterstützt zudem die These einer systemischen Erkrankung.

Die lokalen Erscheinungen werden am ehesten auf das verdrängende Wachstum der retroperitonealen Masse und die zunehmende Kompression der Leitungsstrukturen zurückgeführt und verhalten sich im Verlauf tendenziell zunehmend.

Die meisten Patienten beschreiben Schmerzen im Bereich des unteren Rückens und der Flanken zum Teil mit Ausstrahlung in das Abdomen [30](S.232). Diese werden als konstant dumpf und nicht kolikartig beschrieben und ist berührungs- und bewegungsunabhängig. Im fortgeschrittenen Stadium werden zunehmend weitere Strukturen involviert und beeinträchtigt, wodurch sich der Schmerzcharakter in Abhängigkeit von dem betroffenen Organ verändern kann.

Die Ureteren sind die am meisten betroffenen Organe [4](S. 322). Die ureterale Obstruktion verhält sich über lange Zeit asymptomatisch und zeigt sich dann meist in Flankenschmerzen, Nierenkoliken und Oligurie. In schweren Fällen kann sie durch Nierenversagen und Anurie auffallen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung rücken die nephrologischen Komplikationen immer mehr in den Vordergrund. Dabei kann die

Harnabflußstörung mit Dysurie, Hämaturie, Harnwegsinfekten und im späteren Verlauf mit Urämiesymptomen verbunden sein.

Zeichen der venösen und lymphatischen Kompression können Ödeme der unteren Extremität sein, aus denen sich auch Venenthrombosen entwickeln können. Auch Skrotalödeme, Hydrozelen und Varikozelen durch komprimierte gonadale Gefäße sind beschrieben [29](S.245).

In seltenen Fällen wird über eine arterielle Kompression berichtet, die bei betroffenen Nierenarterien zu renalem Hypertonus führen kann, bei Kompression der Aorta und Iliakalgefäßen zu Claudicatio und im Falle von betroffenen Mesenterialgefäßen zu intestinalen Ischämien. Selten wurden biliäre Obstruktion, portale Hypertension und Kompression des Gastrointestinaltraktes beschrieben [4](S.323). Im Rahmen einer mediastinalen Fibrose kann es zu konstriktiver Perikarditis, dem Vena-cava-superior-Syndrom oder zu pulmonaler Hypertension kommen.

Die klinische Untersuchung zeigt sich meist unauffällig, da eine palpable abdominale Gewebsvermehrung selten und erst bei fortgeschrittenem Verlauf spürbar ist.

Auf Grund der unspezifischen Erstsymptome kommt es nach dem Auftreten der Beschwerden meist erst verspätet zu der richtigen Diagnosestellung, weshalb bei einigen Patienten dann bereits, trotz adäquater Therapie, irreversible Schädigungen, insbesondere der Nieren, vorliegen.

## **1.7 Labordiagnostik**

Bei 80 - 100% der Patienten [29](S.245) liegt im Serum ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) vor.

Das Ausmaß der Erhöhung dieser Akutphase-Parameter kann individuell stark variieren. Eine Korrelation zwischen den beiden Werten wird diskutiert. Nach Beobachtungen weisen deutlich mehr Patienten eine erhöhte BSG als erhöhtes CRP auf [6](S.225). Da ein Rezidiv auch ohne neuerliche laborchemische Veränderungen ablaufen kann, steht in Frage, ob von der Höhe der Laborparameter auf die Krankheitsaktivität geschlossen werden kann.

Im Rahmen einer Harnabflußstörung können Kreatinin und Harnstoff erhöht sein.

Im Blutbild lässt sich, als Zeichen der chronischen Entzündung oder auch einer Nierenbeteiligung, oftmals eine leichte bis moderate Anämie nachweisen. Leukozytose und Eosinophilie sind nur in seltenen Fällen vorhanden [6](S.225).

Häufig erbrachte ANA-Nachweise sind als unspezifisch gewertet worden. Positive ANCA sind beschrieben, können jedoch keine sichere Assoziation zur iRPF erlauben [29](S.245). So sind diese Marker zwar sinnvoll zum zusätzlichen Screening auf vorhandene Autoimmunerkrankungen, lassen aber keine Aussage über die RPF zu.

Jüngerer Untersuchungen erbrachten bei Patienten mit RPF den Nachweis von IgG4-positiven Plasmazellen in Biopsien aus fibrotischen Arealen [21](S.9).

Die enge Korrelation zwischen erhöhter Serumkonzentration von IgG4 und der Krankheitsaktivität der sklerosierenden Pankreatitis ist bekannt [10](S.1404), ebenso wie die Assoziation zwischen der sklerosierenden Pankreatitis und der RPF.

Ob der serologische Nachweis von erhöhtem IgG4 die Diagnose einer RPF erhärten kann bleibt zu überprüfen. Damit wäre dann neben CRP und BSG ein weiterer serologischer Parameter zur Diagnosefindung und zur Verlaufskontrolle vorhanden.

Die Urindiagnostik ist zumeist unauffällig bis auf gelegentliche Harnwegsinfekte im Rahmen der Harnabflussstörung.

Eine sichere Unterscheidung von idiopathischer und sekundärer Fibrose ist durch die Labordiagnostik nicht zu treffen. Gegebenenfalls ergeben sich Hinweise auf maligne Erkrankungen des hämatopoetischen Systems.

## **1.8 Bildgebung**

Da sowohl die klinische Präsentation als auch die Labordiagnostik eher unspezifisch sind, kommt der Bildgebung in der Diagnostik und Beurteilung der Fibroseausdehnung eine zentrale Rolle zu.

### **1.8.1 Sonographie**

Als Erstuntersuchung wird in der Regel eine Abdomensonographie durchgeführt. Die darin auffälligen Befunde stellen sich je nach Ausdehnung von unspezifischer periaortaler Gewebsvermehrung bis hin zum Aufstau beider Nierenbecken-

kelchsysteme oder Kompression der Vena cava inferior dar. Letztlich kann jedoch keine sichere Diagnose gestellt werden, sowohl im Hinblick auf eine retroperitoneale tumoröse Veränderung als auch bezüglich der Ausdehnung der Fibrose. Bei gegebenem Verdacht wird somit eine weiterführende Bildgebung notwendig. Zur Verlaufskontrolle des Harnstaus ist die Sonographie jedoch sehr gut geeignet.

Die früher regelhaft eingesetzte antegrade oder retrograde Urographie ist mittlerweile durch die CT- und MRT-Diagnostik abgelöst worden und nur noch in Ausnahmefällen sinnvoll.

Die in der Urographie als charakteristisch postulierte Trias von Hydronephrose, extrinsischer Kompression und medialisierten Ureteren lässt sich auch in der CT- und MRT-Diagnostik beobachten, hat jedoch seine diagnostische Aussagekraft mittlerweile verloren. Die mediale Deviation, die lange Zeit als das klassische Zeichen der RPF interpretiert wurde [30](S. 232), ist inzwischen als normale anatomische Variation erkannt worden [20](S.799).

### **1.8.2 Computertomographie**

Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) gelten als die zur Zeit zuverlässigsten bildgebenden Verfahren und sind Standard in der Diagnostik der RPF [7](S.742).

Mittels CT stellt sich die retroperitoneale Fibrose homogen und muskelisodens dar und ummauert in den meisten Fällen die abdominale Aorta bis hin zu den Iliacalgefäßen, der Vena cava und den Ureteren.

Nach Kontrastmittelgabe kommt es zu vermehrter Anreicherung von Kontrastmittel in stärker vaskularisierten Bereichen, wodurch eine gewisse Unterscheidung zwischen neuen aktiven Arealen und älteren fibrosierten Bereichen möglich sein kann. Eine exakte Aussage über die Krankheitsaktivität kann mit dieser Methode aber nicht getroffen werden [29](S.246).

Generell ist eine Differenzierung der Ätiologie durch CT-Aufnahmen nicht möglich, jedoch können radiologische Indizien, wie eine Verlagerung der großen Gefäße, eine gewisse Aussage über intraabdominelle Tumore ermöglichen [7](S.748).

Vorteile dieser Methode sind Diagnosefindung, Abgrenzung gegenüber retroperitonealen Tumoren und Aneurysmen sowie die Darstellung der Ausdehnung des retroperitonealen Prozesses in einem Untersuchungsschritt. Auch ermöglicht diese Untersuchung die Durchführung einer CT-gestützten Histologiegewinnung. Nachteilig ist die hohe Strahlenbelastung dieser Untersuchung. Bei Niereninsuffizienz und Hyperthyreose sollte die Diagnostik ohne Kontrastmittelgabe erfolgen um potentielle Nebenwirkungen zu verhindern.

### **1.8.3 Magnetresonanztomographie**

Als Alternative zum CT steht das MRT mit deutlich reduzierter Strahlenbelastung zur Verfügung. Zum einen lässt sich mittels MRT die Abgrenzung zu umliegendem Gewebe und Gefäßen sehr deutlich darstellen, in der T1-Wichtung zeigt sich die Fibrose hypointens, vergleichbar zu der Intensität des M. psoas in T1 [30](S.232). Zum anderen lassen sich Hinweise für die Aktivität beziehungsweise Genese der Fibrose erkennen. Die Intensität der fibrotischen Masse in der T2-Wichtung richtet sich nach dem Grad der Aktivität. In der frühen und aktiven Phase der Erkrankung stellt sich die Masse mit höherer Intensität dar als im späteren, fibrosierten und zellärmeren Stadium [29](S.247). Diese Beobachtung kann ein Zeichen der metabolischen Aktivität des Prozesses sein, ist jedoch zu einer exakten Bestimmung nicht geeignet.

Bezüglich der Ätiologie wurde beschrieben, dass ein inhomogenes T2-Signal in dem Gebiet der RPF oder auch eine starke Differenz der Signalintensität einer Lokalisation in T1 und T2 auf Malignität hinweisen kann [20](S.800). Bei der idiopathischen RPF zeigen sich eine homogene Struktur und nur ein eher geringfügiger Intensitätsunterschied zwischen der T1- und T2-Wichtung.

Auch bei der MRT-Untersuchung kann durch Kontrastmittelunterstützung die Darstellung von aktiven und älteren Plaqueanteilen verstärkt werden. Da sich jedoch die Berichte einer Gadolinium-induzierten nephrogenen systemischen Fibrose vor allem bei niereninsuffizienten Patienten immer mehr häufen [9](S.1), wird eine Gadoliniumanwendung in diesem speziellen Fall zunehmend fraglich.

#### **1.8.4 Positronen-Emissions-Tomographie**

Da sich weder CT noch MRT zu einer genauen Bestimmung der metabolischen Aktivität eignen, wurde im kleinen Rahmen wiederholt die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt. Diese Untersuchung hat sich in der Onkologie besonders im Rahmen des Stagings etabliert und wird zunehmend bei entzündlichen Erkrankungen, zum Beispiel bei der Vaskulitis der großen Gefäße, eingesetzt [29](S.247). Das verwendete Nuklid (<sup>18</sup>F-Fluordesoxyglucose(FDG-PET)), reichert sich im Bereich hoher metabolischer Aktivität an und kann somit zwischen florider Inflammation und älteren fibrotischen Anteilen der retroperitonealen Masse unterscheiden. Signifikante Aussagen über diese Methode bezüglich der RPF sind jedoch noch nicht erhältlich.

Zusammenfassend kommt für den klinischen somit derzeit die Sonographie zur Basis- und unkomplizierten Folgediagnostik, in Kombination mit einer weiterführenden Schnittbilddiagnostik, zur Anwendung.

#### **1.8.5 Biopsie**

Eine definitive Diagnosestellung ermöglicht hingegen erst eine Biopsie. Die Materialgewinnung erfolgt über Feinnadel-Biopsie (FNB), die meist nur noch CT-gesteuert durchgeführt wird oder über einen laparoskopischen bzw. offenen operativen Eingriff.

Verbindliche Richtlinien für die Indikation einer diagnostischen Biopsie sind nach wie vor nicht vorhanden, im Rahmen einer operativen Therapie sind Probeentnahmen jedoch selbstverständlich. Da jede Art der Gewebeentnahme ein potentiellies Risiko von Organverletzungen und möglichen Komplikationen beinhaltet, werden nur spezielle Konstellationen als Indikation diskutiert. Dazu gehören eine atypische Lokalisation der Masse, klinisch und diagnostisch erhärteter Verdacht einer malignen oder infektiösen Grunderkrankung oder diagnostischer Zweifel, genauso wie ein mangelndes Ansprechen auf die Initialtherapie [29](S.242).

Jedoch wird die FNB auf Grund der nur geringen gewonnenen Gewebeproben als wenig repräsentativ gewertet und gilt damit als nur begrenzt aussagekräftig [20](S.800). Der potentielle Nutzen muss demnach stets dem Risiko des Eingriffs gegenüber abgewogen werden.

Somit gehört die FNB in der Diagnostik der RPF, bei begrenzten Erfahrungswerten und guten Methoden der Primärdiagnostik, bis heute nicht zur Routine. Sie sollte den radiologisch unklaren Fällen vorbehalten bleiben.

## **1.9 Differentialdiagnosen**

Die erste wichtige differentialdiagnostische Unterscheidung bei der Diagnose einer RPF ist die Zuordnung zur idiopathischen oder sekundären Form. Somit müssen sämtliche Auslöser der sekundären Form in Betracht gezogen und ausgeschlossen werden.

Zunächst ist der Ausschluss eines malignen Geschehens sinnvoll, zumal die unspezifische Symptomatik ebenfalls im Rahmen eines tumorösen Geschehens, im Sinne der so genannten B-Symptomatik, interpretiert werden kann.

Eine RPF imitieren können zum Beispiel Lymphome, Hodgkin wie Non-Hodgkin, Sarkome, Karzinoide und Metastasen von Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom oder ähnlichem [6](S.222) (siehe Tabelle 2, S.10). Es wird postuliert, dass sich in 8 - 10% der Fälle mit Verdacht auf RPF im Verlauf Malignome nachweisen lassen [4](S.322).

Fibrotische Ursache für eine retroperitoneale Gewebsvermehrung kann die retroperitoneale Fibromatose sein, eine infiltrative und rezidivierende Erkrankung [29](S.247) oder die sklerosierende Mesenteritis [7](S.749), die sich durch eine der RPF ähnliche histologische Erscheinung auszeichnet.

Auch die Amyloidose und die zu den Histiozytosen zählende Erdheim-Chester-Erkrankung wurden als Differentialdiagnosen beschrieben [4](S.327.), [7](S.750).

Sehr seltene Differentialdiagnosen wie der inflammatorische myofibroblastische Tumor, auch inflammatorischer Pseudotumor genannt, der hauptsächlich bei Kindern auftritt, das inflammatorische maligne fibröse Histiozytom und das inflammatorische Fibrosarkom [29](S.248) werden der Vollständigkeit halber erwähnt.

## **1.10 Therapie**

Wenn sich nach abgeschlossener Diagnostik die Diagnose einer RPF erhärtet, beginnt die Therapieplanung.

Falls bereits nephrologische Komplikationen aufgetreten sind, steht die Beseitigung der Obstruktion, um Organfunktion zu erhalten und irreversible Schäden zu minimieren, an erster Stelle. Dazu stehen gering invasive Möglichkeiten bis hin zu offenen operativen Eingriffen zur Verfügung.

Bei einer eindeutig sekundären RPF steht, wenn möglich, die Entfernung des schädigenden Agens an erster Stelle und bei begründetem Verdacht auf Malignität ist ein operativer Eingriff die Therapie der Wahl.

In jedem Fall, ob primäre oder sekundäre RPF, sollte schnellstmöglich mit der medikamentösen Therapie begonnen werden.

### **1.10.1 Operative Therapie**

Die Möglichkeit einer rein mechanischen Entlastung der Hydronephrose besteht durch zystoskopisches Einbringen von Doppel-J-Kathetern oder durch perkutane Nephrostomie. Beide Methoden eignen sich zur notfallmäßigen Dekompression, wobei die perkutane Nephrostomie vor allem bei massiver Stauung und bei komplizierter Kathetereinlage Anwendung findet. In allen anderen Fällen sind die Doppel-J-Katheter die Therapie der Wahl.

Zur Beseitigung der Obstruktion ist auch die endoluminale Ballondilatation und die Verwendung permanenter selbst expandierender Stents beschrieben [30](S.236).

Falls diese Methoden nicht ausreichend entlasten oder kontraindiziert sind, stellt die operative Sanierung eine Alternative dar. Dabei kann gleichzeitig zur histologischen Sicherung gezielt biopsiert werden.

Ob der Zugang offen oder laparoskopisch gewählt wird, ist meist abhängig von Ausdehnung und dem zu erwartenden Ausmaß des Eingriffs.

Im Rahmen der Ureterolyse, die bereits Albarran 1905 durchführte, werden die Harnleiter aus der fibrotischen Masse gelöst und, um erneute Ummauerung zu verhindern, von dem fibrosierten Areal distanziert. Eine Möglichkeit dazu stellt die Lateralisierung dar, mit Interposition von retroperitonealem Fett. Der iatrogen produzierte Knick kann jedoch im späteren Verlauf eine Schieneneinlage verkomplizieren [6](S.228). Die gängigere Variante ist die Intraperitonealisierung der Ureteren.

Der Versuch, zwischen Ureter und sich ausbreitender Fibrose eine Barriere zu schaffen, zeigt sich in der Technik des „omental wrapping“ [29](S.249). Dabei wird der Ureter in das Omentum majus eingebettet. Als alternative Variante wird der „Peritoneal flap“ [6](S.228) mit Harnleiterpexie genannt.

Auf Grund des verhältnismäßig kurzen Follow up von laparoskopisch durchgeführten Eingriffen ist zurzeit noch kein Vergleich mit der offenen Methode möglich [6](S.228). Bei schwierigen operativen Eingriffen steht zur Defektdeckung neben synthetischen Materialien auch ein „patch graft“, bestehend aus einer Vena spermatica, zur Verfügung [30](S.237). Bei langstreckigen Defekten kann eine Neueinpflanzung eines Harnleiters indiziert sein (Ureteroneocystostomie).

Im Falle einer irreparablen Schädigung der Ureteren, zum Beispiel bei destruierten, infiltrierten und nicht mobilisierbaren Ureteren und ähnlichem, ist ein Harnleiterersatz unumgänglich. Dabei besteht die Möglichkeit einer Autotransplantation von Ileum oder eines synthetischen subkutanen renovesikalen Bypasses [6](S.228).

Indikationen für einen operativen Eingriff stellen der Verdacht einer Malignität, das mangelnde Ansprechen auf die medikamentöse Therapie dar oder wenn andere Methoden der Entlastung nicht durchführbar waren.

Da ein operativer Eingriff lediglich einen Aspekt der Erkrankung, die ureterale Obstruktion, beseitigt, muss auch die zugrunde liegende Erkrankung und deren systemische Manifestationen am Progress gehindert werden.

Deshalb ist die medikamentöse Therapie nicht zu ersetzen und wird im Falle eines chirurgischen Eingriffes in Kombination dazu angewendet.

### **1.10.2 Medikamentöse Therapie**

Für die Besprechung der unterschiedlichen medikamentösen Therapieansätze muss zuerst die maligne RPF ausgegrenzt werden, da sich in ihrem Fall Prognose und erforderliche Therapie von denen anderer Ätiologien unterscheiden.

Des Weiteren muss vorangestellt werden, dass bei den nachfolgend besprochenen Therapieansätzen keine Unterscheidung zwischen idiopathischer und sekundärer RPF getroffen wurde.

Da keine offiziell geltenden Therapieempfehlungen existieren, wird das medikamentöse Management weiterhin diskutiert. Durch die ungeklärte Ätiologie ist auch die Möglichkeit von Rückschlüssen auf potentiell wirksame Substanzen eingeschränkt und die geringen Patientenzahlen, mit überwiegend retrospektiven und unkontrollierten Fallberichten, lassen keine statistischen Aussagen und Vergleiche über die Effektivität der verschiedenen Agenzien zu. Hier aufgeführt werden nur wiederholt publizierte und zumindest teilweise erfolgreiche Therapieansätze.

Das historische Standardverfahren der operativen Therapie wurde zunehmend durch die Möglichkeit einer nicht-operativen Behandlung ergänzt. Dabei waren Glucocortikoide lange Zeit die meist beschriebene Medikation. Sie wurden in Kombination mit operativen Eingriffen und bei nicht-operativer Behandlung als Monotherapie eingesetzt.

Die Wirkung des Cortisons greift in jede Phase der Entzündung ein [20](S.802) und reduziert die entzündliche Aktivität durch Syntheseunterbrechung der die Akutphase-Reaktion unterhaltenden Zytokine und hemmt sowohl die Fibroblastenaktivität als auch die Kollagensynthese [29](S.248). Die Wirkung zeigt innerhalb weniger Tage Erfolg und äußert sich in reduzierten systemischen Symptomen und rückläufigen Entzündungsparametern.

Sowohl Indikation als auch Dosierung und Dauer der Medikation sind nach wie vor in Diskussion. Viele Stimmen postulieren den Einsatz von Cortison zur Primärtherapie [4](S.328), andere empfehlen deren Einsatz vor allem in der Frühphase der Erkrankung [6](S.227). Die beschriebene Dosierung variiert zwischen 30 - 75mg/Tag [30](S.237) und gewichtsadaptierter Anwendung von 1mg/kg Körpergewicht [20](S.802). Das Ausschleichen erfolgt in 10mg-Schritten innerhalb von zwei bis drei Monaten bis zu einer Erhaltungsdosis zwischen 10mg und 5mg. Die Dauer der Medikation ist individuell unterschiedlich und die Mehrheit der Patienten wurde über mehr als sechs Monate behandelt [30](S.237).

Wegen hoher Rezidivraten im Follow up, van Bommel et al. berichtete über 70% Rezidive in den ersten 10 Monaten[32](S.619) und den bekannten Folgen einer Langzeit-Cortisontherapie begann die Suche nach alternativen bzw. steroid-sparenden Optionen.

Auf Basis der vermuteten autoimmunen Ätiologie begann der Einsatz von Immunsuppressiva, die zum Großteil mit Cortison kombiniert wurden. Wiederholt beschrieben ist der Einsatz von Methotrexat und Cyclophosphamid, Ciclosporin A, Azathioprin und Mycophenolat Mofetil [20](S.802). Auch hier sind aussagekräftige Vergleiche aus Mangel an Studien zu Effektivität und Toxizität nicht möglich. Bei jeder Substanz wurden erfolgreiche Behandlungen im Sinne von Progressionsstop der Fibrose beobachtet, jedoch variierten Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Komplikationen und Toxizität in Abhängigkeit des eingesetzten Medikaments.

Methotrexat weist eine hohe Toxizität auf und ist bei niereninsuffizienten Patienten auf Grund steigender Toxizität kontraindiziert. Azathioprin ist Cyclophosphamid vorzuziehen, auf Grund von dessen Blasentoxizität und onkogenem Risiko [20](S.803).

Mycophenolat hat seinen Hauptanwendungsbereich in der Transplantationsmedizin und bewährte sich bei etlichen entzündlichen Erkrankungen wie Lupus-Nephritis und primären Glomerulopathien [26](S.140). Zusätzlich zeichnet es sich durch gute Verträglichkeit aus. Auf die Therapie mit MMF wird im späteren Verlauf noch genauer eingegangen.

Eine weitere, als erfolgreich beschriebene Methode ist die Anwendung von Tamoxifen [31], einem selektiven Östrogenrezeptor-Blocker, der in der Therapie von Mammakarzinomen Verwendung findet. Die Begründung zur Anwendung bei der RPF liegt in der erfolgreichen Therapie von Desmoidtumoren des Beckens, die ein der RPF vergleichbares pathologisches Muster aufweisen [30](S.238). Der genaue Wirkmechanismus ist noch ungeklärt, die Wachstumshemmung von epithelialen Zellen wird unter anderem einer Tamoxifen-induzierten Transduktion des „transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) zugeschrieben [30](S.238). Empfehlungen für Dosierung und Dauer sind wegen begrenzter Erfahrung nicht vorhanden und eine Beurteilung dieser Therapie ist wegen fehlender Studien nicht möglich. Die Indikation sollte aber auf Grund der bekannten, ernst zunehmenden Nebenwirkungen von erhöhtem Risiko für Thromboembolien und Ovarialkarzinom sorgfältig gestellt werden.

## 1.11 Verlauf, Prognose und Follow up

Wenige Tage nach Beginn der Steroidmedikation verbessern sich für gewöhnlich die Allgemeinsymptome und die Laborwerte normalisieren sich. Nach einigen Wochen zeigt sich an Hand der Diurese eine Erholung der nephrologischen Situation und ein in der Bildgebung sichtbarer Rückgang der Fibrose kann sich bereits nach mehreren Wochen einstellen [32](S.621). Bei einigen Patienten kann längerfristig eine residuelle retroperitoneale Masse nachweisbar bleiben. Mittels FDG-PET konnte nachgewiesen werden, dass diese Masse, wenn überhaupt, nur noch schwach FDG anreichert und somit nicht als Therapieversagen interpretiert wird [29](S.249).

Inwiefern sich assoziierte Sekundärschäden erholen, ist abhängig von dem Ausmaß der vorangegangenen Schädigung. Abgesehen davon ist die Prognose der Erkrankung unter Therapie üblicherweise als gut zu betrachten.

Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach immunsuppressiver Therapie variiert in der Literatur und wird mit circa 30% angegeben [32](S.624). In welchem Zeitraum es bevorzugt zu einem Rückfall kommt, konnte noch nicht bestimmt werden. Die Entwicklung eines Rezidivs kann zwischen Monaten und etlichen Jahren nach Beendigung der Therapie stattfinden. Deshalb wird einheitlich ein lebenslanges Follow up gefordert. Zum regelmäßigen Monitoring wird die Bestimmung von BSR und Serumkreatinin sowie die Durchführung von Sonographie empfohlen [30](S.239). Ob ein CT im regelmäßigen Abstand oder erst bei auffälligen Laborwerten sinnvoll ist, wird diskutiert und bleibt im Ermessen des verantwortlichen Arztes.

## 2 Patienten und Methoden

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientenkollektiv besteht aus Patienten, die in der nephrologischen Ambulanz des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München mit einer RPF therapiert wurden.

Einschlußkriterium für diese retrospektive Betrachtung war eine durch Bildgebung oder operativen Eingriff gesicherte Diagnose von Morbus Ormond.

Die retrospektive Analyse der Patientendaten umfasste den klinischen und radiologischen Verlauf sowie den Therapieverlauf unter der Kombinationsmedikation und die Nachbetreuung (Follow up). Weiterhin erhoben wurden Geschlecht und Alter bei Diagnosestellung und aufgetretene Komplikationen.

Der gesamte Beobachtungszeitraum erstreckte sich von 2 bis zu 11 Jahren mit Berücksichtigung des Diagnosezeitraums. Die Dauer der Nachbeobachtung lag zwischen 1 und 4 Jahren nach Absetzen der Immunsuppression.

Von 1996 bis 2005 erhielten insgesamt neun Patienten eine Kombinationstherapie von Cortison und Mycophenolat Mofetil (MMF).

Unter diesen neun Patienten befanden sich sieben Männer und zwei Frauen. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag zwischen 41 und 75 Jahren, im Durchschnitt bei 58,8 Jahren.

Bei sieben Patienten wurde damals die Diagnose im Klinikum gestellt, während zwei Patienten von Kreiskrankenhäusern nach Diagnosestellung zur Behandlung überwiesen wurden. Ein Patient hatte bereits eine viermonatige Prednisontherapie hinter sich, wurde aber bereits vier Wochen nach deren Beendigung mit einer erneuten ureteralen Obstruktion vorstellig.

Die initialen Symptome variierten von unspezifischer Abgeschlagenheit und Müdigkeit, abdominellen Beschwerden und Rückenschmerzen bis hin zu akuter Niereninsuffizienz.

Alle Patienten zeigten laborchemische Anzeichen einer systemischen Entzündungsreaktion in Form von erhöhtem CRP, erhöhter BSG oder beidem. Die initialen CRP-Werte zeigten eine Bandbreite zwischen 13,3mg/dl und 0,5mg/dl (Normwert < 0,5mg/dl) und die BSG erreichte Maximalwerte bis zu 70mm/1h. Die Kreatininwerte stellten sich bei drei Patienten erhöht dar, bis zu einem Maximum von

12,8 mg/dl und befanden sich bei den restlichen sechs Patienten im grenzwertigen Normbereich.

Bei allen Patienten wurde zum Ausschluss einer Malignität zusätzlich zur Abdomensonographie und Schnittbilddiagnostik des Abdomens eine ausführliche klinische Untersuchung und eine thorakale Röntgenaufnahme durchgeführt.

Von den neuen Patienten litten sechs an einer arteriellen Hypertonie, die in fünf Fällen medikamentös behandelt wurde, entweder mit  $\beta$ -Blockern oder mit Kalziumkanalblockern und Diuretika.

Anamnestisch war kein Kontakt zu Methyldopa, Ergotaminen, Asbest oder Bestrahlung erhebbbar. Ein vorausgegangener operativer Eingriff war in einem Fall bekannt. Patient Nr.2 wurde bei Verdacht auf ein infrarenales Aortenaneurysma einer Laparotomie unterzogen.

Diese Fallstudie wurde in Übereinstimmung mit den Vorschriften der Ethikkommission durchgeführt und mit Einverständnis der Patienten.

Eine Patientenübersicht ist in Tabelle 3 zu finden.

Tabelle 3: Patiententabelle Teil 1 – Patientencharakteristik

Nr	Geschlecht	Alter bei Diagnose	Symptomatik bei Beginn	Initiale Hydronephrose	Radiologische Diagnostik	Histologie
1	W	57	Abdominelle Schmerzen	Hochgradig	CT und MRT	Nein
2	M	61	Rückenschmerzen	Mäßig bis hochgradig	CT	Ja
3	M	58	Unwohlsein	Hochgradig	CT	Nein
4	M	55	Rückenschmerzen	Mäßig bis hochgradig	MRT	Nein
5	M	41	Unwohlsein	Hochgradig	MRT	Nein
6	M	53	Rückenschmerzen	Mäßig	MRT	Nein
7	M	74	Unwohlsein	Mild	MRT	Nein
8	W	75	Unwohlsein	Mäßig bis hochgradig	MRT	Nein
9	M	53	Abdominelle Schmerzen	Keine	MRT	ja

M: männlich, W: weiblich

## Patiententabelle Teil 2 – Therapie und Komplikationen

Nr	Ureter-Schienung	Dauer der Schienung (Monate)	Steroide (Monate)	MMF (Monate)	Kreatinin Vor und nach Therapie (mg/dl)	Radiolog. Regression	Nebenwirkungen/ Komplikationen
1	Ja	Anhaltend	24	96	1,2 – 1,3	1	Harnwegsinfekt
2	Ja	3	6	36	0,8 – 0,8	1	Harnwegsinfekt
3	Ja	8	3	24	4,3 – 1,6	3	Harnwegsinfekt
4	Ja	5	4	11	1,0 – 0,9	3	Harnwegsinfekt
5	Ja	Anhaltend	3	24	12,8 – 2,6	2	Harnwegsinfekt, Diabetes
6	Ja	6	8	12	2,0 – 1,1	1	Harnwegsinfekt
7	Nein	-	6	14	0,9 – 1,1	3	Keine
8	Ja	6	4	12	1,2 – 1,2	1	Harnwegsinfekt, Diabetes, Konjunktivits
9	Nein	-	5	12	1,1 – 1,1	3	Diabetes

Einteilung Regressionsausmaß: Konstant – 0; Leichter Rückgang – 1; Mäßig – 2; Ausgeprägt – 3

## 2.1 Methoden der Diagnosefindung

### 2.1.1 Radiologische Diagnostik

Eine abdominelle Sonographie wurde bei allen Patienten durchgeführt, dabei stellte sich periaortal eine undefinierbare Masse dar. Die bei acht Patienten nachweisbare Hydronephrose zeigte sich in sieben Fällen mäßig bis hochgradig, eine milde Ausprägung war lediglich bei Patient Nr.7 zu finden. Patient Nr.9 zeigt initial keine Hydronephrose.

Einer Schnittbilddiagnostik mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie unterliefen alle Patienten, sowohl zur Diagnosestellung als auch im Zeitraum des Follow ups. Die anfängliche Ausdehnung der entzündlichen periaortalen Masse stellte sich bei allen Patienten gleichartig dar. Diese zog sich beginnend unterhalb der Nierenhili bis hin zu den Iliacalgefäßen, wobei das Ausmaß der retroperitonealen Ausbreitung variierte. Bei Patientin Nr.1 war sowohl eine Ausdehnung auf das gesamte Retroperitoneum zu beobachten, als auch eine Ausdehnung in den Thoraxraum.

Zum Vergleich der Bildgebung des Diagnosezeitpunktes und dem Follow up wurden sowohl der radiologische Bildkontrast als Gradmesser der Entzündungsreaktion, als auch die Ausbreitung des retroperitonealen Gewebes herangezogen.

### **2.1.2 Biopsie**

Histologien wurden bei zwei Patienten im Rahmen von Laparotomien gewonnen. In einem Fall zum Ausschluß eines malignen Geschehens bei einem Patienten mit Urothelkarzinom; im anderen Fall bestand bei Patient Nr.2 der Verdacht auf ein abdominales Aortenaueurysma. Daraufhin wurde eine Notlaparotomie durchgeführt. Beide zeigten das Bild einer idiopathischen retroperitonealen Fibrose mit proliferierenden B- und T-Zell-Infiltraten.

## **2.2 Therapie**

### **2.2.1 Ureterschienung**

Sieben Patienten mit mäßiger bis hochgradiger Hydronephrose erhielten eine beidseitige Ureterschienung mit Doppel-J-Kathetern. Die Dauer der Schienung ist in der Patiententabelle Teil 2 ersichtlich. Bei zwei Patienten war dieser Eingriff nicht notwendig.

Da es bei zwei Patienten nach Stententfernung zu einer wiederholten Hydronephrose kam mussten erneut Doppel-J-Katheter eingelegt werden,

### **2.2.2 Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Behandlung bestand aus einer Kombination von oralen Prednison und Mycophenolat Mofetil. Die Prednisontherapie sollte nach Plan über insgesamt sechs Monate laufen. Die anfängliche gewichtsadaptierte Dosierung von 1mg/kg Körpergewicht wurde über zwei Monate beibehalten und anschließend innerhalb von vier Monaten ausgeschlichen. Letztlich unterlag die Dosierung jedoch primär individueller Anpassung.

Begleitend dazu wurde MMF in einer Dosierung von 2g/d verteilt auf zwei Gaben morgens und abends verabreicht.

Die Dauer der Steroid- und MMF-Medikation kann der Patiententabelle Teil 2 entnommen werden.

## **2.3 Follow up**

Während der Therapie wurden, ebenso wie nach dem Absetzen der Immunsuppression, regelmäßige Laborkontrollen und eine abdominelle Sonographie durchgeführt. Die Laboruntersuchungen beinhalteten Blutbild, Elektrolyte, BSG, CRP, Serumkreatinin, Serumharnstoff, Blutglukose, Lipase, ALT, AST und einen Urinstatus.

In den ersten sechs Monaten nach Therapiebeginn lagen die Untersuchungsabstände bei zwei Wochen, die nach Erreichen eines konstant stabilen Zustandes auf alle drei Monate verlängert werden konnten. Radiologische Kontrollen in Form von CT oder MRT wurden während der Therapie alle vier bis sechs Monate durchgeführt. Nach Beendigung der Immunsuppression verlängerten sich die Abstände auf 12 Monate.

Die Entfernung der Ureterschienung war abhängig vom Ausmaß der radiologisch sichtbaren Regression der RPF. In Fällen von wiederkehrender Hydronephrose wurden erneut Stents eingelegt.

Einen Überblick über den Therapiealgorithmus gibt Abbildung 2.

## **2.4 Ergebnisse**

Als erfolgreiches Ansprechen auf die medikamentöse Therapie wurden die Verbesserung der Laborparameter und die radiologisch nachweisbare Regression der Fibroseausdehnung gewertet. Auch die subjektive Beschwerdeverminderung beachtet. Die Definition eines Rezidivs wurde als erneute Fibroseprogression nach Absetzen der MMF-Medikation festgelegt.

Alle Patienten zeigten im CT bzw. MRT eine Regression der retroperitonealen Masse, was bei fünf Patienten eine endgültige Entfernung der Ureterschienung möglich machte. Die durchschnittliche Liegezeit der Stents lag bei 5,6 Monaten (zwischen 3 - 8 Monaten).

Eine subjektive Verbesserung der Beschwerdesymptomatik setzte bereits kurz nach Therapiebeginn ein und auch in den Laborparametern zeigten sich im Verlauf der Therapie Veränderungen. Im Mittel sank das Kreatinin von 2,8 auf 1,3mg/dl, ebenso das CRP im Durchschnitt von 5,5mg/dl (zwischen 0,5 - 13,3mg/dl) auf 0,8mg/dl (zwischen <0,5 - 1,8mg/dl). Auch die BSG fiel von durchschnittlich 36 auf 9 mm/1h. Die Behandlung mit MMF konnte durchschnittlich nach 27 Monaten (zwischen 11 - 96 Monate) abgesetzt werden, wohingegen die mittlere Behandlungsdauer mit Corticosteroiden nach 7 Monaten (zwischen 3 - 24 Monate) beendet war.

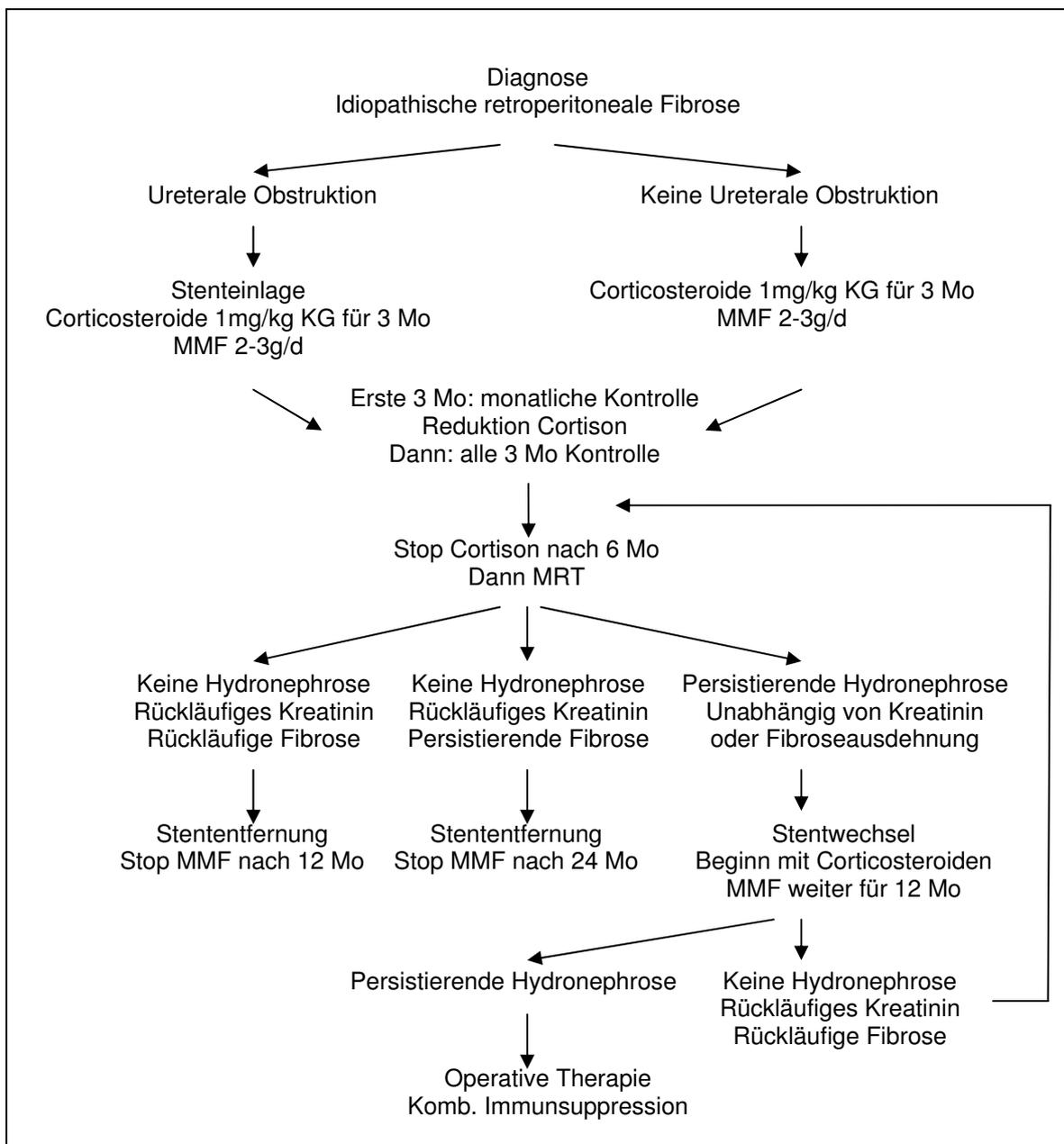


Abbildung 2: Therapiealgorithmus des Klinikum Rechts der Isar bei idiopathischer retroperitonealer Fibrose

### 2.4.1 Spezielle Krankheitsverläufe

Bei Patientin Nr.1 sollte auf Grund der schweren Hydronephrose eine operative Ureterlateralisation stattfinden, was jedoch die Patientin dauerhaft ablehnte. Unter kontinuierlicher MMF Therapie und rezedivierenden Stenteinlagen konnte ihre Nierenfunktion mit einem Kreatinin von 1,2mg/dl stabilisiert werden, trotz einer Restfunktion der linken Niere von 10%. Um eine Operation zu vermeiden, lehnte sie acht Jahre lang ein Absetzen von MMF ab.

Patient Nr.9 wurde notfallmäßig mit abdominellen Schmerzen und radiologischem Verdacht auf ein abdominales Aortenaneurysma in ein Kreiskrankenhaus aufgenommen. Bei der durchgeführten Notlaparotomie ließ sich kein Aneurysma nachweisen, im histologischen Schnellschnitt jedoch waren Zeichen einer RPF sichtbar, woraufhin der Eingriff abgebrochen wurde.

Nachdem der Patient nach abgeschlossener Wundheilung einer medikamentösen Therapie zugeführt wurde, zeigte sich innerhalb von vier Monaten radiologisch ein deutlicher Rückgang der periaortalen Masse (Abbildung 3 und 4).

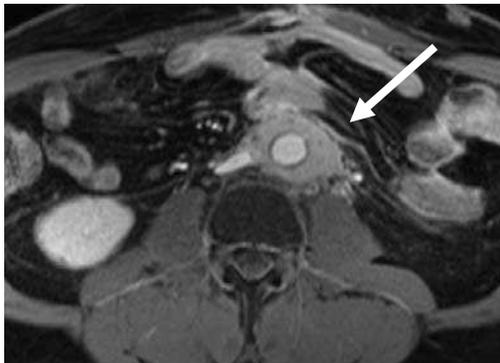


Abbildung 3: MRT Abdomen - vor Therapiebeginn

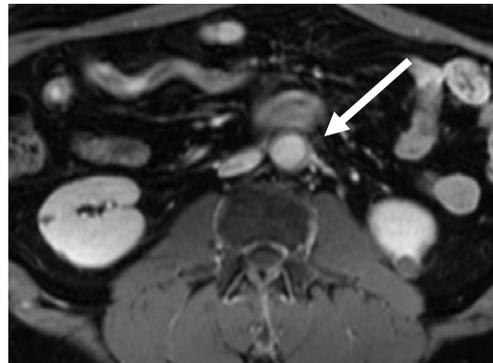


Abbildung 4: MRT Abdomen - 4 Monate nach Therapiebeginn mit MMF und Glucocorticoiden

Die initial milde Hydronephrose mit der sich Patient Nr.7 vorstellte wurde rein medikamentös behandelt, auf eine Stenteinlage wurde verzichtet. Die Nierenstauung zeigte sich rückläufig und zeigt sich nun dauerhaft nicht mehr nachweisbar.

Patient Nr.3 zeigte bei Vorstellung eine ausgeprägte Hydronephrose mit einem Serumkreatinin von 3,6mg/dl. Unter Immunsuppression und begleitender Kathetereinlage kam es zu einem deutlichen Rückgang der fibrotischen Masse. Nachdem er nach drei Monaten die Corticosteroide aus Angst vor Nebenwirkungen absetzte, kam es wiederholt zur Hydronephrose nach Stententfernung. Letztlich unterzog er sich fünf Monate nach Beginn der medikamentösen Therapie einer operativen Ureterolyse. Die MMF-Medikation wurde für insgesamt zwei Jahre fortgeführt, da es sich in diesem Fall um eine Monotherapie einer ausgedehnten Erkrankung handelte. In dieser Zeit fiel das Kreatinin auf 1,4 mg/dl.

#### **2.4.2 Nebenwirkungen**

Mit liegenden Doppel-J-Kathetern entwickelten alle sieben Patienten rezidivierende Harnwegsinfekte, die nach mikrobiologischer Testung erfolgreich antibiotisch behandelt werden konnten.

Als Nebenwirkungen der Cortisonmedikation wurde bei drei Patienten in den ersten drei Monaten eine gestörte Glukosetoleranz diagnostiziert. Diese konnte mit Steroidreduktion, diätetischen Maßnahmen und kurzfristigen oralen Antidiabetika gut eingestellt werden.

Die unspezifischen gastrointestinalen Oberbauchbeschwerden eines Patienten wurden MMF zugeordnet. Daraufhin wurde dessen MMF-Dosierung erst auf vier Dosen pro Tag verteilt und letztendlich um 50% reduziert. Die Reduktion wurde folgend beschwerdefrei toleriert.

Bezüglich des hämatopoetischen Systems und einer Tumorinduktion zeigten sich unter der MMF-Medikation keine Auffälligkeiten.

### **3 Diskussion**

Noch immer ist die idiopathische retroperitoneale Fibrose eine zu wenig erforschte Erkrankung und ihre Ätiologie ist nach wie vor weitgehend unbekannt. Die eine diskutierte Hypothese legt ein entzündliches Geschehen zugrunde, basierend auf den erhöhten Akute-Phase-Parametern in der Serologie und dem histologischen Nachweis von chronischer Inflammation [21](S.10). Die zweite Hypothese, die einen autoimmunen Ansatz vertritt, begründet sich durch die beobachtete Assoziation der RPF mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie der sklerosierenden Pankreatitis [10](S.1403), und seit kurzem auch durch den Nachweis von IgG4-positiven Plasmazellen im fibrotischen Gewebe. Ob nun die Entzündung oder die autoimmune Reaktion am Anfang der Erkrankung stehen lässt sich bis heute nicht beantworten.

Der unbehandelte Fortschritt der RPF kann besonders durch die Beeinträchtigung der Nieren einen ernsten Verlauf nehmen. Durch die Kompression der Uretern und die daraus folgende Hydronephrose kann eine dauerhafte Nierenschädigung entstehen, die im schlimmsten Fall in einer terminalen Niereninsuffizienz enden kann [22](S.1073).

Das Ziel, Organschäden bzw. deren Fortschritt zu verhindern, kann durch frühzeitige Diagnose und entsprechender Therapie erreicht werden.

#### **3.1 Diagnostik**

##### *Labordiagnostik*

Die standardmäßig erhobenen Laborparameter CRP und BSG stehen bezüglich ihrer Aussagekraft in der Diskussion. Die Anzahl der Patienten mit initial erhöhtem CRP und BSG wird mit 80-100% angegeben [29](S.245), allerdings lässt das Maß der Erhöhung keine Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität zu [29](S.245). Auch sind Rezidive ohne begleitenden Anstieg dieser Laborparameter beschrieben [6](S.225).

Daraus wird ersichtlich, dass BSG und CRP keine verlässlichen Parameter zur Überwachung des Krankheitsverlaufs sind.

Ob eine erhöhte Serumkonzentration des bereits erwähnten IgG4 in der Diagnostik der RPF eine Rolle spielen wird, bleibt in größeren Studien zu untersuchen. Ebenfalls wie die Frage nach einer Korrelation zwischen Ausmaß der IgG4-Erhöhung und der Krankheitsaktivität.

### *Radiologische Diagnostik*

Zur Primärdiagnostik einer Hydronephrose im klinischen Alltag ist die Sonographie als unkompliziertes Verfahren das Mittel der Wahl. Da sich im Falle einer sonographisch nachweisbaren Hydronephrose der Therapieerfolg am Rückgang der Nierenstauung verfolgen lässt, ist die Sonographie auch bei Kontrolluntersuchungen die meist angewendete Untersuchung.

Bei der weiterführenden bildgebenden Diagnostik haben sich sowohl CT als auch MRT bei der RPF als zuverlässige Verfahren etabliert. Damit reduziert sich die Indikation zur Histologiegewinnung auf radiologisch unklare Fälle und auf Malignitätsverdacht.

## **3.2 Medikamentöse Therapieansätze**

Eine etablierte und standardisierte Therapie ist für die iRPF noch nicht vorhanden. Durch die unterschiedlichen Hypothesen zur Ätiologie der Erkrankung existieren, daraus abgeleitet, eine Vielzahl von Therapieansätzen. Eine Vergleichbarkeit bzw. eine statistische Aussage ist aufgrund der kleinen Patientenzahlen und der unterschiedlichen Studiendesigns oft nur begrenzt möglich.

Zu den Therapiezielen, die allen Strategien gemeinsam sind, gehören die Beseitigung der ureteralen Obstruktion, der Erhalt der Nierenfunktion, die Verbesserung der Symptomatik und die Reduktion der Inflammation. Der Progress der Erkrankung soll verhindert und bestmöglich eine Regression erreicht werden.

### **3.2.1 Immunsuppression**

In den letzten Jahren hat sich der Verdacht einer autoimmunen Genese erhärtet [29](S.242), so dass der Großteil der publizierten Therapiestrategien einen immunsuppressiven Ansatz hat.

Bei verschiedenen immunsuppressiven Substanzen wurden mehr oder weniger erfolgreiche Ergebnisse berichtet [29](S.248). Dabei unterscheiden sich die Substanzen nicht nur in ihrem Wirkmechanismus, sondern auch in der Verträglichkeit und der Langzeitprognose bezüglich eines Rezidivs.

### **3.2.1.1 Monotherapie**

Eine Monotherapie mit Corticosteroiden, lange Zeit die Therapie der Wahl, führte zu einer raschen Normalisierung der Laborparameter [20](S.802) und zu einer Verbesserung der subjektiven Symptomatik. Jedoch zeigte sich nach Absetzen der Medikation eine hohe Rezidivrate. Der Anteil von Rückfällen variiert in Literaturangaben zwischen 14 - 27% [32](S.624), [30](S.237). Ein weiteres Beispiel findet sich im Verlauf von Patient Nr.8. Bevor er im Klinikum rechts der Isar behandelt wurde, entwickelte er nach viermonatiger Cortisonmonotherapie kurz nach dem Absetzen ein Rezidiv, das heißt eine erneute Zunahme der retroperitonealen Masse.

Van Bommel wies darauf hin, dass eine 1-Jahres-Monotherapie nicht ausreichend wäre, um den entzündlichen Prozess zu stoppen [32](S.624). Die Folgen einer Langzeit-Cortisontherapie sind bekannt und nicht zu vernachlässigen. Dazu gehören unter anderem die Entwicklung von Osteoporose, Myopathien, Glukoseintoleranz und erhöhter Infektneigung.

Auf der Suche nach anderen Therapieoptionen wurden auch vereinzelt Monotherapien mit Immunsuppressiva beschrieben, die jedoch nicht zu den gewünschten Erfolgen führten. Zum Beispiel konnten nur in 50% der Fälle die Harnleiterschienen im Verlauf entfernt werden[6](S.227).

Von Azathioprin und Cyclophosphamid existieren Berichte über eine stabile Regression [29](S.248). Allerdings handelt es sich bei beiden um toxische Substanzen. Azathioprin wirkt als unselektiver Antimetabolit proliferationshemmend und weist vor allem in der Langzeittherapie eine erhöhte Knochenmarkstoxizität und mutagene Wirkung auf [27](S.883). Das Alkylans Cyclophosphamid ist unter anderem myelotoxisch und kann bei bis zu 10% der Patienten eine hämorrhagische Zystitis auslösen. Beschriebene Langzeitfolge kann ein Urothelkarzinom sein [11](S.879).

Die Einzelfallberichte über den erfolgreichen Einsatz von Methotrexat, Ciclosporin A und Mycophenolat Mofetil [20](S.802) erlauben keine Aussagen aufgrund des Mangels an größeren Studien. Selbst bei erfolgreichem Einsatz können keine allgemeingültigen Rückschlüsse gezogen werden. Allerdings sind die Nebenwirkungen der genannten Medikamente bekannt. Die ohnehin hohe Toxizität des Zytostatikums Methotrexat auf schnell proliferierendes Gewebe führt oft zu dosislimitierenden Wirkungen auf das Knochenmark [11](S.881). Diese werden durch Niereninsuffizienz, die bei vielen Patienten mit RPF bereits vorliegt, noch zusätzlich verstärkt [11](S.880). Ciclosporin A unterdrückt die zelluläre Immunantwort durch Hemmung der T-Lymphozyten-Aktivierung, ist dosisabhängig nephrotoxisch [11](S.885) und somit bei Patienten mit vorgeschädigten Nieren nicht das Mittel der Wahl

Das Nebenwirkungsspektrum von Mycophenolat Mofetil leitet sich aus seinem Wirkmechanismus ab. Dieser zeichnet sich speziell in der Behandlung der RPF durch zwei synergistische Angriffspunkte aus. Die antiinflammatorische Wirkung wird über die spezifische Hemmung der T- und B-Lymphozytenproliferation vermittelt [3](S.183/184). Dabei werden sowohl die Bildung von T-Helferzellen als auch die Antikörperproduktion nachhaltig unterdrückt und damit ebenso die Synthese von IgG4 [2](S.94), dem in der Ätiologie der RPF eine mutmaßlich pathogenetische Rolle zugeschrieben wird. Zusätzlich wird unter anderem die Expression und Funktion von lymphozytären Adhäsionsmolekülen reduziert [2](S.96). Der antiproliferative Effekt wirkt sich neben den lymphozytären Zellen auch auf Fibroblasten, endotheliale Zellen, mesangiale und glatte Muskelzellen aus [3](S.183).

Die hauptsächlich beobachteten Nebenwirkungen beziehen sich überwiegend auf den Gastrointestinaltrakt und das hämatopoetische System.

Als häufigste Nebenwirkungen werden in circa 13% gastrointestinale Beschwerden mit Diarrhoe, unspezifischen Oberbauchbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen berichtet [27](S.882). Die gastrale Resorption als vermutete Ursache ließ sich nicht bestätigen, da die gleichen Beschwerden sowohl bei magensaftresistenten Tabletten als auch bei intravenöser Verabreichung auftraten [28](S.515). Meist begannen die Beschwerden frühzeitig nach Therapiebeginn und verschwanden auf eine Dosisreduktion oder gegebenenfalls auf eine Therapieunterbrechung hin schnell und

vollständig [28](S.516). Diesen Verlauf konnten wir ebenfalls bei einem Patienten unseres Kollektivs beobachten. Bei ihm verschwanden die Beschwerden nach einer Dosisreduktion vollständig.

Die Leukopenie, die bei 10 - 13% der Patienten beobachtet wurde, lässt sich auf den initialen Wirkmechanismus von MMF zurückführen, jedoch sind die Ursachen der in etwa 5% der Fälle beobachteten Anämie noch ungeklärt. Beide Erscheinungen zeigten sich aber auf Absetzen der Medikation innerhalb einer Woche reversibel [27](S.882).

Eine Nephro- oder Hepatotoxizität ist nicht bekannt, es besteht kein negativer Einfluss auf Fett-, Glukosestoffwechsel und das kardiovaskuläre System [28](S.514), im Vergleich dazu steht zum Beispiel die von Ciclosporin A induzierte Hypertonie [11](S.886). Auch sind bisher keine Medikamenteninteraktionen bekannt, für die MMF eine Kontraindikation darstellen würde [28](S.515), im Gegensatz zu Azathioprin, das mit Allopurinol interagiert und Ciclosporin A, welches mit CYP-abhängiger Elimination eine Wirkungsveränderung erfahren kann.

Das allen Immunsuppressiva gemeinsame Risiko von erhöhter Infektneigung zeigt sich bei einer Dosierung von 2g MMF/d nicht signifikant erhöht [11](S.882). Ab 3g/d wurde eine gehäufte Inzidenz von opportunistischen CMV-Infektionen beobachtet. Eine erhöhte Karzinominzidenz wurde bislang nicht beschrieben.

### **3.2.1.2 Kombinationstherapie**

Durch den Einsatz einer Kombinationsmedikation aus niedrig dosierten Corticosteroiden und Immunsuppressiva konnte die Dauer der Cortisonmedikation deutlich verringert werden. In dem in dieser Arbeit beschriebenen Kollektiv belief sich die mittlere Cortisonmedikation auf 13 Monate (7 Wochen bis 31 Monate), im Gegensatz dazu rangierten die beschriebenen Therapiezeiträume bei einer Monotherapie zwischen 6 Monaten bis zu über 2 Jahren [20](S.802) bei zusätzlich hoher Rezidivrate (siehe oben).

Unabhängig von dem eingesetzten Immunsuppressivum wird in der Mehrzahl von größtenteils erfolgreichen Therapien berichtet [6](S.227). Vergleiche zwischen den einzelnen Strategien sind nicht möglich, da zum Beispiel Angaben über prozentuale Rezidivraten der einzelnen Therapieregime nicht erhältlich sind. Aufgrund kleiner

Kollektive bzw. Einzelfallberichten können keine generellen Schlussfolgerungen gezogen werden.

Gemeinsamkeit der publizierten Kombinationsstrategien ist die baldige Normalisierung der Entzündungsparameter, die, wie bereits erläutert, auf die Steroidwirkung zurückzuführen sind. Ebenso berichten alle Publikationen über opportunistische Infektionen, die im Zuge von wirksamer Immunsuppression zum Nebenwirkungsprofil gehören [27](S.881).

Auch wenn es bereits Therapieansätze mit beschriebenen Erfolgen gibt, so bestehen doch Unterschiede zwischen den bisher angewendeten Immunsuppressiva und Mycophenolat Mofetil.

Der wichtigste Unterschied liegt in der Pharmakodynamik von MMF. Der antiinflammatorische Effekt, der über die spezifische Hemmung der T- und B-Lymphozytenproliferation vermittelt wird, reduziert nachhaltig die Synthese von Antikörpern und somit auch von IgG4 [2](S.94). Zum einen wird so die entzündliche Komponente reduziert und zum anderen die Konzentration von IgG4.

Auch wenn bisher nur der Nachweis von IgG4 bei der RPF gelungen ist und ein kausaler pathophysiologischer Zusammenhang noch nicht erkannt wurde, bleibt die Hypothese über eine Assoziation zwischen IgG4 und der RPF ernst zu nehmen. Für den Fall, dass sich diese Hypothese stichhaltig bestätigt, würde sich MMF mit seinem IgG4-supprimierenden Effekt als hochspezifisches Medikament bestätigen.

Der beschriebene antiproliferative Effekt, der sich auch auf Fibroblasten und endotheliale Zellen auswirkt, zeigt eine erfolgreiche Wirkung auf die fibrotischen Areale, was an unseren Patienten sichtbar wurde.

Mycophenolat Mofetil zeichnet sich durch beide beschriebenen Wirkmechanismen als ein spezifisches Medikament zur Therapie der RPF aus, bereits auch ohne den Nachweis einer direkten Korrelation zu IgG4.

Ein zweiter wichtiger Vorteil von MMF liegt in der guten Verträglichkeit und dem, im Vergleich zu den anderen aufgeführten Immunsuppressiva, verhältnismäßig geringen Nebenwirkungsspektrum [27](S.881). Das äußert sich in verbesserter Lebensqualität der Patienten und hat Auswirkungen auf die Therapietreue (Compliance). Eine Patientin weigerte sich acht Jahre die Medikation mit MMF abzusetzen, anstatt sich

einer Operation zu unterziehen. Dies wiederum zeigt, dass in diesem Fall auch eine Langzeittherapie gut verträglich war.

Dass MMF eine hohe therapeutische Breite besitzt [27](S.881) und eine Dosisanpassung, außer bei schwerer Niereninsuffizienz, nicht notwendig ist, [11](S.888) macht das Medikament zusätzlich attraktiv.

Zusammenfassend stellt sich die Kombinationstherapie aus Corticosteroiden und Mycophenolat Mofetil als eine spezifische, potente [28](S.506) und gut verträgliche Therapiestrategie in der Behandlung der retroperitonealen Fibrose dar.

Beide Medikamente ergänzen sich in dieser Strategie. Während Cortison schnell die Entzündung reduziert entwickelt sich der maximale antiinflammatorische Effekt von MMF nach einem Zeitraum von circa drei Monaten. Zu dieser Zeit kann die Cortisondosierung bereits wieder ausgeschlichen werden und somit die unerwünschten Nebenwirkungen reduziert werden.

### **3.2.2 Tamoxifen**

Der einzige nicht-immunsuppressive Therapieansatz der in der Literatur zu finden ist, beschreibt den Einsatz von Tamoxifen, einem selektiven Östrogenrezeptor-Antagonisten [6](S.227), wobei der genaue Wirkmechanismus noch ungeklärt ist [30](S.238). Eine prospektive Studie konnte jedoch ein deutlich verzögertes Ansprechen von Symptomatik, Laborwerten und Fibrose feststellen, ebenso wie eine Rezidivquote von ca. 30% (5 von 19 Patienten) [31](S.105). Aufgrund der geringen Studienlage ist die Beurteilung der Therapie nicht möglich. Zuletzt die bekannten Nebenwirkungen von Tamoxifen wie das erhöhte Risiko für Thromboembolien und Endometriumkarzinom [11](S:705) schließen dieses Medikament als Therapie der ersten Wahl zur Behandlung der RPF aus.

### **3.3 Patientenkollektiv**

Bei allen neun Patienten zeigten sich kurz nach Beginn der Kombinationstherapie eine Normalisierung der Entzündungsparameter sowie eine subjektive Beschwerdeverminderung. Diese Veränderung kann, wie bereits beschrieben, am

ehesten auf die Corticosteroidwirkung zurückgeführt werden. Der maximale antiinflammatorische Effekt von MMF ist, aufgrund des oben dargestellten Mechanismus, erst nach einem Zeitraum von circa drei Monaten zu erwarten.

Der Rückgang der Inflammation ließ sich auch sonographisch darstellen und äußerte sich bei allen sieben Patienten, die initial eine mäßige bis starke Nierenstauung zeigten, in einem nachweisbaren Rückgang der Hydronephrose. In drei Fällen stellte sich dieser Rückgang ausgeprägt dar, in den anderen vier Fällen mäßig bis leichtgradig und führte in fünf von sieben Fällen zur Beseitigung der Obstruktion. Dies spiegelte sich auch in der Normalisierung der Kreatininwerte von vier Patienten wieder. Dass sich bei drei Patienten die Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention als irreversibel darstellte, ist mutmaßlich auf den Fortschritt der Erkrankung mit einhergehender Nierenschädigung zurückzuführen.

Da die Hydronephrose eine Folge der ureteralen Obstruktion durch die fibrotische Masse darstellt, kann der Rückgang der Nierenstauung auch als Zeichen der Fibroseregression gewertet werden. Dieser Effekt kann sowohl auf die Hemmung der Kollagensynthese durch die Corticosteroide [29](S.248) als auch auf den antiproliferativen Effekt von MMF (siehe oben) zurückgeführt werden.

Der Grad der Fibroseregression wurde in regelmäßigen Kontrollen mittels CT oder MRT kontrolliert, dabei variierte das Ausmaß der Regression. Vier Patienten zeigten dabei einen ausgeprägten Rückgang, ein Patient einen mäßigen und die restlichen vier einen leichten Rückgang der Fibroseausdehnung.

Bei den sieben Patienten mit Hydronephrose wurden zu Beginn der Therapie beidseits ureterale Doppel-J-Katheter eingelegt. Im Verlauf der immunsuppressiven Therapie entwickelten alle sieben Patienten mit liegenden Kathetern rezidivierende Harnwegsinfekte. Dies stellte die somit häufigste therapiebedingte Nebenwirkung dar. Nach mikrobiologischer Testung verlief die antibiotische Behandlung stets unkompliziert.

Aufgrund dieser Verläufe und der bekanntermaßen erhöhten Infektneigung bei Immunsuppression, sollte die Verweildauer der Doppel-J-Katheter so kurz wie möglich gehalten werden. Zur Orientierung können dabei der klinische und radiologische Befund dienen.

Wie an Patient Nr.7, der initial eine milde Nierenstauung aufwies, erfolgreich gezeigt werden konnte, besteht bei nur geringer Stauung ohne wesentliche Nierenfunktionseinschränkung die Möglichkeit auf eine Schienung zu verzichten.

Als cortisoninduzierte Nebenwirkung betrachteten wir die bei drei Patienten (Nr.5, 8 und 9) aufgefallene diabetische Stoffwechsellage. Diese ließ sich durch eine geringe Dosis oraler Antidiabetika gut therapieren und zeigte sich nach Absetzen des Cortisons in zwei Fällen reversibel und in einem Fall nur noch gering ausgeprägt.

Im Nachhinein betrachtet mag die angewendete Cortisondosierung zu hoch und zu lang gewesen sein, besonders in Kombination mit dem potenten Immunsuppressivum MMF. Ob eine raschere Cortisonreduktion eventuell in Kombination mit einer verlängerten MMF-Medikation sinnvoll ist, bleibt zu überprüfen.

Die einzigen, höchstwahrscheinlich MMF zuzuschreibenden Nebenwirkungen, die in unserem Kollektiv auftraten, waren unspezifische gastrointestinale Beschwerden über die ein Patient klagte. Auf eine Dosisreduktion um 50% gingen die Beschwerden zurück und die Therapie konnte planmäßig weitergeführt werden.

Bei einer Patientin wurde eine länger bestehende mässiggradige Thrombopenie beobachtet. In wie weit diese MMF-assoziiert ist bleibt auf Grund der beständig anhaltenden Thrombopenie und der von ihr unerwünschten weiteren Diagnostik ungeklärt.

Im weiteren Verlauf der Therapie entwickelten Patient Nr.2 und Nr.6, nach planmäßigem Absetzen der Cortisonmedikation, eine erneute Zunahme der retroperitonealen Masse. Das in beiden Fällen wieder angesetzte Cortison führte zu einer baldigen Regression. Die Cortisonmedikation wurde nach einem verkürzten Intervall erneut abgesetzt. Nach somit insgesamt sechsmonatiger (Patient Nr.2) und achtmonatiger (Patient Nr.6) Steroidtherapie zeigte sich unter fortlaufender MMF-Medikation eine stabile Regression. Warum nach dem ersten Absetzen eine Größenzunahme der Fibrose beobachtet werden konnte ist unklar. Der weitere Verlauf beider Patienten war unauffällig. Auch in der Nachbeobachtung wurden keine auffälligen Befunde mehr erhoben.

Alle neun Patienten zeigten nach Absetzen der MMF-Medikation keine Anzeichen einer erneuten Krankheitsprogression im Sinne von erhöhten Laborparametern oder erneuter Fibroseprogression. Im Mittel lief die MMF-Medikation in unserem Kollektiv über 27 Monate, eingerechnet der 96 Monate von Patientin Nr.1, die ein Absetzen verweigerte. Die Angabe deckt sich mit der bisher einzigen prospektiven Studie von Scheel et al [26](S.141). Diese behandelte sieben Patienten in der Zeit von 2002 bis 2005. Das Therapieprotokoll unterschied sich nur in der Dosierung der Steroide. Während unser Kollektiv eine gewichtsadaptierte Medikation erhielt, wurden die Patienten der anderen Studie mit 40mg Prednison therapiert. Die Dauer der Cortisontherapie wurde in unserem Kollektiv dem klinischen Verlauf angepasst. Scheel et al behandelte alle seine Patienten über einen standardisierten Zeitraum von 6 Monaten. Bei der Dosierung von MMF gab es keine Unterschiede. In beiden Protokollen wurden die Patienten mit 2g MMF pro Tag behandelt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit erstreckte sich über 34,3 Monate. Es gab keine Berichte über aufgetretene Nebenwirkungen oder Rezidive.

Der Nachsorgezeitraum in unserem Kollektiv variierte zwischen 12 Monaten und 120 Monaten und belief sich im Mittel auf 55 Monate.

Da jedoch zurzeit nicht mehr Langzeitdaten vorliegen, sind konkrete Aussagen über ein rezidivfreies Überleben momentan nicht möglich. In Übereinstimmung mit van Bommel empfiehlt sich aus unserer Sicht, trotz der bisher beobachteten stabilen Regression, ein lang andauerndes, eventuell sogar lebenslängliches Follow up [30](S.239).

Unsere Ergebnisse wurden zusätzlich von einem Fallbericht unterstützt, der 2007 erschien [12]. Einziger Unterschied im Therapieregime zu unserer Strategie stellte die Cortisonmedikation mit 60mg/d dar. Simultan dazu wurde die MMF-Medikation anfangs mit 1,5mg/d eingeschlichen und auf 2mg/d gesteigert. Bei dem Patienten traten keine Nebenwirkungen auf und in der Nachbeobachtung von fünf Jahren blieb er rezidivfrei.

Dass zwei unabhängige Studien und ein Fallbericht die selben Erfolge berichten, spricht für den Therapieansatz mit Mycophenolat Mofetil in der Kombination mit Corticosteroiden.

Ein weiterer Schluss kann aus diesen einheitlichen Ergebnissen gezogen werden. Es darf angenommen werden, dass alle Patienten zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt, bezogen auf den Fortschritt ihrer Erkrankung, zum Beispiel gemessen an den unterschiedlichen Ausmaßen der fibrotischen Areale oder der bisherigen Erkrankungsdauer, die Therapie begannen.

Dass alle Patienten in der jeweiligen Phase ihrer Erkrankung von dieser Therapie profitiert haben belegt, dass MMF in jedem Stadium das Voranschreiten der RPF verhindern kann und oftmals eine stabile Regression erreichen kann.

### **3.4 Ausblick**

Die Möglichkeiten der Diagnostik könnten sich zukünftig durch die PET-Untersuchung verfeinern. Durch das PET-Verfahren können anhand der Nuklidanreicherung Aussagen über metabolische Aktivitäten getroffen werden [25](S.645). Da die metabolische Aktivität auch ein Gradmesser für die Inflammation sein kann, macht das PET eine Unterscheidung zwischen inflammatorisch infiltriertem Gewebe und alten fibrosierten Arealen möglich.

Die bei vielen Patienten nach erfolgreicher Therapie mit stabiler Regression noch nachweisbaren residuellen periaortalen Massen [30](S.239) können mittels CT oder MRT bezüglich ihrer entzündlichen Aktivität nicht näher beurteilt werden. Eine FDG-PET-Untersuchung dagegen erlaubt meist eine Differenzierung. Eine im Vergleich zu Voraufnahmen starke FDG-Akkumulation weist dabei auf eine aktive Entzündung hin und eine geringe bzw. nicht mehr nachweisbare FDG-Akkumulation lässt auf ein inaktives fibrosiertes Gewebe im Sinne einer Narbe schließen [25](S.649). Wenn sich die Zuverlässigkeit der PET-Diagnostik in größeren Studien erwiesen hat, stände damit eine nicht invasive Methode zur Verlaufskontrolle mit der Möglichkeit einer individuellen Therapieplanung zur Verfügung.

Die in dieser Arbeit dargestellte Kombinationstherapie aus Corticosteroiden und Mycophenolat Mofetil konnte in den diskutierten Studien mit insgesamt 17 betroffenen Patienten durchwegs erfolgreiche Ergebnisse erzielen.

Wichtig ist nun, diesen Therapieansatz in größeren prospektiven und randomisierten Studien mit vergleichbaren Therapieprotokollen zu prüfen. So könnte zum Beispiel

die Frage nach der benötigten Höhe und Dauer der Cortisondosierung beantwortet werden.

Bei der Inzidenz dieser Erkrankung würden sich dabei multizentrische Studien anbieten. Ziel wäre aus dieser bisher erfolgreichen Therapiestrategie einen „state of the art“ in der Therapie der retroperitonealen Fibrose zu entwickeln und somit eine flächendeckende optimale Versorgung der Patienten mit idiopathischer retroperitonealer Fibrose zu gewährleisten.

Wünschenswert wäre ebenso eine weiterführende Forschung im Bezug auf Ätiologie und Pathogenese der RPF.

## 4 Zusammenfassung

Die retroperitoneale Fibrose (RPF) ist eine seltene entzündlich-fibrosierende Erkrankung, in deren Verlauf es zu retroperitonealer Gewebsvermehrung und Kompression der dortigen Leitungsstrukturen, allen voran der Ureteren kommen kann. Die Erkrankung tritt überwiegend bei Männern nach dem 40. Lebensjahr auf und äußert sich in der Frühphase bevorzugt mit Rückenschmerzen und unspezifischer Abgeschlagenheit.

Im weiteren Verlauf treten die Symptome der Nierenstauung in den Vordergrund mit Kreatininanstieg und gegebenenfalls Urämiesymptomatik.

Für die Diagnose der retroperitonealen Gewebsvermehrung haben sich mittlerweile die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie etabliert.

Entsprechend der Ätiologie wird zwischen der sekundären Form, mit vielfältigen vermuteten Auslösern und der idiopathischen RPF unterschieden. Die Pathogenese der idiopathischen RPF ist ungeklärt und wird am ehesten einer entzündlich-autoimmunen Genese zugeschrieben. Daher basieren die meisten beschriebenen medikamentösen Therapieansätze auf Immunsuppression. Dabei hat sich die Kombinationstherapie von Corticosteroiden und Mycophenolat Mofetil in der Behandlung der retroperitonealen Fibrose durchgesetzt. Gründe für die Überlegenheit Mycophenolat Mofetils sind der selektive antiinflammatorische Effekt durch eine spezifische B- und T-Lymphozytenproliferationshemmung und die allgemein antiproliferative Wirkung. Zusätzlich löst MMF nur bei circa 10% der Patienten unerwünschte aber reversible Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt und am hämatopoetischen System aus. Toxizität und Arzneimittelinteraktionen sind nicht bekannt und sprechen für die gute Anwendbarkeit der Substanz, auch zur Langzeittherapie.

In dem hier zugrunde liegenden Patientenkollektiv des Klinikums Rechts der Isar konnte bei allen neun Patienten eine Fibroseregression bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen beobachtet werden. Auch blieben alle neun Patienten im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 55 Monaten rezidivfrei.

Der in diesem Kollektiv so erfolgreiche und gut tolerierte Therapieansatz bleibt nun in größeren Studien zu überprüfen.

## 5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Typische Lokalisation der retroperitonealen Fibrose nach Amis.....	11
Abbildung 2: Therapiealgorithmus der idiopatischen retroperitonealen Fibrose .....	30
Abbildung 3: MRT Abdomen - vor Therapiebeginn.....	31
Abbildung 4: MRT Abdomen - 4 Monate nach Therapiebeginn mit MMF und Glucocorticoiden.....	31

Die Bilder wurden freundlicherweise von der Radiologie des Klinikums Rechts der Isar unter Rücksprache mit Prof. Gaa zur Verfügung gestellt.

## 6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Assoziierte Erkrankungen .....	8
Tabelle 2: Mögliche Auslöser/ Differentialdiagnosen für sekundäre RPF .....	10
Tabelle 3: Patiententabelle Teil 1 – Patientencharakteristik .....	26
Patiententabelle Teil 2 – Therapie und Komplikationen.....	27

## 7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nützen, mich bei Herrn Prof. Heemann für die Überlassung dieses Themas zu bedanken. Meiner Betreuerin, Frau Dr. Sabine Adler, danke ich von ganzem Herzen für die fortwährende, hervorragende Betreuung, selbst von Bern aus, und für die guten Anregungen, ohne die diese Arbeit nicht in dieser Form entstanden wäre.

Weiterhin bedanke ich mich bei den guten Seelen der Nephro-Ambulanz des Klinikums Rechts der Isar, Schwester Rita und Niko Wilhelm, die bei der Aktensuche stets tatkräftig mitgeholfen haben sowie bei allen unbekanntenen Bibliothekarinnen, die mir bei meinen Recherchen weiterhelfen konnten. Vielen Dank auch an Herrn Prof. Gaa, der freundlicherweise die radiologischen Bilder zur Verfügung gestellt hat.

Ein großer Dank gebührt auch meiner Mutter, die mich in der Zeit der Entstehung dieser Arbeit immer liebevoll unterstützt und mit Essen versorgt hat.

Vielen Dank!

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Albarran, J. (1905). "Retention renale per peri-ureterie: liberation externe de l'uretere." Assoc. Fr. Urol., Proces verbaux, memoires et discussions **9**: 511-517.
- [2] Allison, A. and E. Eugui (2000). "Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action." Immunopharmacology **47**: 85-118.
- [3] Allison, A. and E. Eugui (2005). "Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection." Transplantation **15**: 181-90.
- [4] Amis, E. S. J. (1991). "Retroperitoneal fibrosis." AJR Am J Roentgenol. **157**: 321-329.
- [5] Bilici, A., B. Karadag, A. Doventas, D. S. Erdinler, S. Cetinkaya, G. Ogut, V. Tezcan and T. Beger (2004). "Retroperitoneal fibrosis caused by pergolide in a patient with Parkinson's disease." Neth J Med **62**: 389-92.
- [6] Burkhardt Soares, S., A. Fehr, A. S. Brandt and S. Roth (2007). "Retroperitoneal fibrosis." Aktuelle Urol **38**: 221-31.
- [7] Corradi, D., R. Maestri, A. Palmisano, S. Bosio, P. Greco, L. Manenti, S. Ferretti, R. Cobelli, G. Moroni, A. P. Dei Tos, C. Buzio and A. Vaglio (2007). "Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis." Kidney Int **72**: 742-53.
- [8] Duffy, J. L. (1966). "Fetal retroperitoneal fibrosis associated with hydramnios. Case report with comments upon factors controlling amniotic fluid volume." Jama **198**: 993-6.
- [9] FDA (2007). Gadolinium-Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging, Food and Drug Administration -Center for Drug Evaluation and Research.
- [10] Hamanou, H., S. Kawa, Y. Ochi, H. Unno, N. Shiba, M. Wajiki, K. Nakazawa, H. Shimojo and K. Kiyosawa (2002). "Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis." Lancet **359**: 1403-4.
- [11] Karow, T. and R. Lang-Roth (2005). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Pulheim, by Thomas Karow.
- [12] Khalil, F., M. A. Mir and R. C. Venuto (2008). "Mycophenolate mofetil in the treatment of retroperitoneal fibrosis." Clin Rheumatol.
- [13] Lee, I. M. D. (1991). "Human Fibroblasts in idiopathic retroperitoneal fibrosis express HLA-DR antigens." J Korean Med Sci **6**: 279-283.
- [14] Lewis, C. T., E. A. Molland, V. R. Marshall, G. C. Tresidder and J. P. Blandy (1975). "Analgesic abuse, ureteric obstruction, and retroperitoneal fibrosis." Br Med J **2**: 76-8.
- [15] Martorana, D., A. Vaglio, P. Greco, A. Zanetti, G. Moroni, C. Salvarani, M. Savi, C. Buzio and T. M. Neri (2006). "Chronic periaortitis and HLA-DRB1\*03: another clue to an autoimmune origin." Arthritis Rheum **55**: 126-30.

- [16]Meier, P., B. Vogt and E. Blanc (2007). "Rethinking the triggering inflammatory processes of chronic periaortitis." Nephron Exp Nephrol **105**: e17-23.
- [17]Miller, O. F., L. J. Smith, E. X. Ferrara, I. M. McAleer and G. W. Kaplan (2003). "Presentation of idiopathic retroperitoneal fibrosis in the pediatric population." J Pediatr Surg **38**: 1685-8.
- [18]Miyajima, N., H. Koike, M. Kawaguchi, Y. Zen, K. Takahashi and N. Hara (2006). "Idiopathic retroperitoneal fibrosis associated with IgG4-positive-plasmacyte infiltrations and idiopathic chronic pancreatitis." Int J Urol **13**: 1442-4.
- [19]Monev, S. (2002). "Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prompt diagnosis preserves organ function." Cleve Clin J Med **69**: 160 - 166.
- [20]Moroni, G., R. Dore and P. Collini (2005). "Idiopathic retroperitoneal fibrosis." J Nephrol **18**: 794-808.
- [21]Neild, G., M. Rodriguez-Justo, C. Wall and J. Connolly (2006). "Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease." BMC Med **6**: 4-23.
- [22]Ormond, J. K. (1948). "Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process." J Urol **59**: 1072 - 1079.
- [23]Ormond, J. K. (1965). "Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a discussion of the etiology." J Urol **94**: 385-90.
- [24]Pryor, J. P., W. M. Castle, D. C. Dukes, J. C. Smith, M. E. Watson and J. L. Williams (1983). "Do beta-adrenoceptor blocking drugs cause retroperitoneal fibrosis?" Br Med J (Clin Res Ed) **287**: 639-41.
- [25]Sakamoto, A., K. Okamoto, N. Ishizaka, K. Tejima, Y. Hirata and R. Nagai (2006). "18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a case of retroperitoneal fibrosis." Int Heart J **47**: 645-50.
- [26]Scheel, P. J., J. Piccini, M. Rahman, L. Lawler and T. Jarrett (2007). "Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis." J Urol **178**: 140-4.
- [27]Schnülle, P. and F. van der Woude (1998). "[Mycophenolate mofetil in comparison with other immunosuppressive drugs]." Internist (Berl) **39**: 879-86.
- [28]Shipkova, M., V. W. Armstrong, M. Oellerich and E. Wieland (2005). "Mycophenolate mofetil in organ transplantation: focus on metabolism, safety and tolerability." Expert Opin Drug Metab Toxicol **1**: 505-26.
- [29]Vaglio, A., C. Salvarani and C. Buzio (2006). "Retroperitoneal fibrosis." Lancet **367**: 241-51.
- [30]van Bommel, E. (2002). "Retroperitoneal fibrosis." Neth J Med **60**: 231-42.

[31]van Bommel, E. F., T. R. Hendriksz, A. W. Huiskes and A. G. Zeegers (2006). "Brief communication: tamoxifen therapy for nonmalignant retroperitoneal fibrosis." Ann Intern Med **144**: 101-6.

[32]van Bommel, E. F., C. Siemes, L. E. Hak, S. J. van der Veer and T. R. Hendriksz (2007). "Long-Term Renal and Patient Outcome in Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis Treated With Prednisone." Am J of Kidney Dis, **49**: 615-625.

[33]Waters, V. V. (1989). "Hydralazine, hydrochlorothiazide and ampicillin associated with retroperitoneal fibrosis: case report." J Urol **141**: 936-7.