

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin

Prof. Dr. med. Gerhard Adam

Evaluierung der Magnetresonanztomographie als Schnittbildverfahren zur Graduierung subglottischer Stenosen bei Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Laura-Valerie Linsenhoff
aus Heidelberg

Hamburg 2017

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.04.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Frank Oliver Henes

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Christof Iking-Konert

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese.....	5
2. Einleitung.....	7
2.1 Vaskulitiden - Allgemein.....	7
2.2 Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener).....	8
2.2.1 Einleitung	8
2.2.2 Epidemiologie.....	8
2.2.3 Ätiologie	9
2.2.4 Pathogenese	9
2.2.5 Klinische Manifestationen.....	10
2.2.6 Verlauf.....	12
2.3 Subglottische Stenose	13
2.3.1 Allgemein	13
2.3.2 Subglottische Stenose im Rahmen der GPA.....	13
2.3.3 Diagnostik	14
2.3.4 Therapie	24
3. Material und Methoden.....	26
3.1 Ethikvotum und Studienpopulation	26
3.1.1 Positives Ethikvotum	26
3.1.2 Studienpopulation.....	26
3.2 Untersuchungsmodalitäten	27
3.2.1 MRT	27
3.2.2 Laryngoskopie.....	31
3.2.3 Lungenfunktions-Untersuchung	32
3.3 Statistische Auswertung.....	32
4. Ergebnisse	33
4.1 Ergebnisse MRT	33
4.2 Ergebnisse Laryngoskopie.....	34
4.3 Vergleich der Stenosegrade zwischen MRT und Laryngoskopie.....	34
4.4 Vergleich MRT und Laryngoskopie mit der Spirometrie.....	38
4.5 Longitudinale Verläufe nach Bougierung	39
4.6 Graphische Darstellung individueller Verläufe	43
5. Diskussion	48
5.1 Kernaussagen.....	48
5.2 Messtechnik zur Bestimmung des Stenosegrades subglottischer Stenosen in der MRT und ihr klinischer Stellenwert	49

5.3 Gegenüberstellung der MRT mit anderen Schnittbildverfahren zur Diagnostik subglottischer Stenosen	52
5.4 Stellenwert der Spirometrie bei der Ermittlung des Stenosegrades von subglottischen Stenosen.....	54
5.5 Kritische Auseinandersetzung mit dem eigenen Studiendesign	56
5.6 Schlussfolgerung und Ausblick	58
6. Zusammenfassung.....	59
7. Abstract	61
8. Abkürzungsverzeichnis	62
9. Abbildungsverzeichnis.....	63
10. Tabellenverzeichnis.....	64
11. Literaturverzeichnis	65
12. Danksagung	71
13. Eidesstattliche Erklärung	72

1. Arbeitshypothese

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, ehemals Morbus Wegener/Wegenersche Granulomatose) ist eine primäre, seltene Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Gefäße. Sie gehört zu der Gruppe der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) (Holle et al., 2012). Gekennzeichnet ist sie durch eine nekrotisierende Entzündung, welche zur Entstehung von granulomatösen Herden führt (Holle et al., 2012).

Am häufigsten kommt es bei dieser Multisystem-Erkrankung zu einer Beteiligung des oberen Respirationstraktes, der Lunge und der Nieren (Holle et al., 2012). In diesem Rahmen kann es auch zu einer entzündlichen Beteiligung der Subglottis mit konsekutiver Stenosierung kommen.

Die Manifestation der GPA an der Subglottis findet sich in 15-25%. Sie kann durch eine mögliche Stenosierung lebensbedrohliche Ausmaße annehmen, insbesondere, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt und behandelt wird (Guardiani et al., 2015, Langford et al., 1996, Lebovics et al., 1992).

Für die Diagnostik der Entzündungsaktivität einer subglottischen Stenose (SGS) und die Differenzierung zwischen Narbe und aktiver Entzündung gilt bis heute die Laryngoskopie, mit gleichzeitiger Möglichkeit zur Probenentnahme sowie Durchführung dilatativer Therapien, als Methode der Wahl. Jene stellt jedoch ein invasives Verfahren dar und birgt letztendlich auch Gefahren wie Blutungen und zusätzliche Stenosierung durch Narbenbildung (Klink et al., 2013).

In einer Studie von Klink et al. wurde die Magnetresonanztomographie (MRT) bereits als nicht-invasive Untersuchungsmethode vorgestellt, welche die Möglichkeit der Detektion subglottischer Stenosen bei Patienten mit GPA und der Differenzierung von entzündlichen und narbigen Läsionen der Subglottis bietet (Klink et al., 2013).

Im Rahmen der Verlaufskontrolle der SGS und der Therapiekontrolle nach dilatativen therapeutischen Maßnahmen ist ein objektives Verfahren wünschenswert, um eine genaue und reproduzierbare Graduierung der SGS durchzuführen. Bis heute gibt es keine

validierten Leitlinien, welches Untersuchungsverfahren hierzu am besten geeignet ist. Neben der Endoskopie und Schnittbildverfahren wie der MRT werden funktionelle Untersuchungen wie die Spirometrie hinzugezogen. Um Klarheit bezüglich der jeweiligen Untersuchungsergebnisse der SGS-Graduierung zu gewinnen, galt es als Ziel meiner Arbeit, die Ergebnisse der MRT-Untersuchung hinsichtlich dem Schweregrad der SGS mit den Ergebnissen der Endoskopie und der Spirometrie zu vergleichen.

Die Hypothese meiner Arbeit war es, dass mit Hilfe der MRT als objektivem Verfahren exakte und reproduzierbare Messungen des Stenosegrades der SGS ermittelt werden können, und dass diese möglicherweise besser als die Graduierungen mittels der Laryngoskopie mit den funktionellen Daten der Spirometrie korrelieren.

2. Einleitung

2.1 Vaskulitiden - Allgemein

Die Vaskulitiden sind eine große Gruppe heterogener Erkrankungen, deren Ursache als weitestgehend autoimmun angenommen wird (Hoffman and Calabrese, 2014). Die Einteilung der primär systemischen Vaskulitiden erfolgt nach Diagnosestellung mit Hilfe der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 und der Definitionen der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) von 1992 (Jennette et al., 1994, Hunder et al., 1990).

Die CHCC-Definitionen basieren auf dem histologischen Bild, die ACR-Kriterien setzen sich aus Symptomen, Laborbefunden, histologischen und apparativen Befunden zusammen (Holle et al., 2010a).

Die Klassifikation und Nomenklatur der Vaskulitiden ist seit jeher schwierig und kontrovers (Jennette, 2013). Unterschieden wird zwischen Vaskulitiden der großen, mittelgroßen und kleinen Gefäße.

Zu den Großgefäßvaskulitiden gehören die Takayasu-Arteriitis und die Riesenzell-Arteriitis (auch Arteriitis temporalis), bei denen meist die Aorta, deren Abgänge und die extrakraniellen Gefäße betroffen sind (Holle et al., 2010a).

Die Vaskulitiden der mittelgroßen Gefäße bestehen aus der häufig Hepatitis-B-assoziierten Panarteriitis nodosa, die oft mit B-Symptomatik und Polyneuropathie einhergeht. Zu dieser Gruppe gehört ebenfalls der M. Kawasaki, eine systemische Vaskulitis des Kleinkindalters, einhergehend mit hohem Fieber (Herold, 2009).

Die Kleingefäßvaskulitiden bestehen vor allem aus der Gruppe der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV), welche die Krankheitsbilder Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, ehemals Wegenersche Granulomatose, WG), Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom) und Mikroskopische Polyangiitis (MPA) enthalten (Jennette, 2013). Es findet sich je nach Krankheitsbild eine stärkere oder schwächere Assoziation mit ANCAs („anti-neutrophil cytoplasm antibody“/antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) (Holle, 2015). Diese führen über eine Aktivierung

neutrophiler Granulozyten in den Gefäßen zu den entzündlichen Veränderungen eben jener Gefäße (Holle et al., 2010a). Als weitere Gruppe zählt zu den Kleingefäßvaskulitiden die kryoglobulinämische Vaskulitis, welche sekundär bei Kollagenosen, rheumatoider Arthritis, Infektionen oder Malignomen vorkommen kann (Holle et al., 2010a).

2.2 Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener)

2.2.1 Einleitung

Die erste Beschreibung des Morbus Wegener erfolgte im Jahr 1931 durch Klinger als eine Variante der Periarteriitis nodosa (Langford, 2001). Detaillierter im Sinne eines eigenen Syndroms wurde die Erkrankung durch Friedrich Wegener (1907-1990) in zwei Artikeln von 1936 und 1939 beschrieben (Wegener, 1936, Wegener, 1939). Er definierte die einzigartigen klinischen und pathologischen Merkmale dieser Erkrankung, die daraufhin seinen Namen trugen (Langford, 2001).

Durch den Nachweis der Mitgliedschaft Dr. Friedrich Wegeners in der Nationalsozialistischen Deutschen Arbeiterpartei (NSDAP) vor und während des Zweiten Weltkrieges und durch die zusätzlichen Bestrebungen, Eponyme durch eine beschreibende oder auf Ursachen basierende Nomenklatur zu ersetzen, wurde im Jahr 2010 in einer Konsensus-Konferenz als alternativer Name die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) gewählt (Falk et al., 2011). Diese Empfehlung wurde vom American College of Rheumatology (ACR), der European League Against Rheumatism (EULAR) und der American Society of Nephrology (ASN) ausgesprochen. In diesem neuen Namen der Erkrankung werden nun sowohl klinische als auch histopathologische Aspekte zum Ausdruck gebracht (Falk et al., 2011, Holle et al., 2012).

2.2.2 Epidemiologie

In Deutschland liegt die jährliche Inzidenz der GPA stabil bei 8 bis 10 Neuerkrankungen/Mio. Einwohner (Reinhold-Keller et al., 2005). Die GPA ist die häufigste ANCA-assoziierte Vaskulitis in Europa (Reinhold-Keller et al., 2005). Männer und Frauen sind mit gleicher Häufigkeit betroffen, das Alter bei Diagnosestellung beträgt meist zwischen 45 und 60 Jahren (Comarmond and Cacoub, 2014). In der Kindheit und im jungen Erwachsenenalter ist die Erkrankung sehr selten (Lane et al., 2005).

2.2.3 Ätiologie

Die Ursache der Erkrankung wird als multifaktoriell angenommen (Scott and Watts, 2000). Bei genetisch prädisponierten Personen kann es durch verschiedene Trigger zum Ausbruch der Erkrankung kommen (Watts et al., 2015).

Zu den *infektiösen* Triggern gehören Infektionen von Ohren, Nase und Respirationstrakt mit Bakterien, Pilzen oder Viren (Lutalo and D'Cruz, 2014). Träger von *Staphylococcus aureus* in der Nasenschleimhaut haben ein erhöhtes Risiko für Ausbrüche der Erkrankung und Rückfälle (Scott and Watts, 2000). Eine saisonale Komponente mit gehäuften Auftreten im Winter unterstützt die These einer infektiösen Genese (Scott and Watts, 2000).

Durch *Medikamente* kann eine AAV hervorgerufen werden, die mit dem Beginn der Einnahme des Pharmakons auftritt und nach dem Absetzen normalerweise abklingt. Bei genetisch prädisponierten Patienten kann dies auch den Auslöser für eine bleibende Form darstellen. Beispiele für auslösende Medikamente sind: Antibiotika (z.B. Cefotaxim), Thyreostatika (z.B. Carbimazol), Anti-Tumornekrosefaktor α -Agenten (z.B. Adalimumab, Infliximab) und andere (z.B. Clozapin, Allopurinol, Kokain) (Gao and Zhao, 2009).

Unter *genetischen* Gesichtspunkten haben Personen mit erkrankten Verwandten ersten Grades ein erhöhtes Risiko, selbst an der GPA zu erkranken (Cartin-Ceba et al., 2012). Bei bestimmten genetischen Varianten kann von einer erhöhten Anfälligkeit für ANCA-assoziierte Vaskulitiden ausgegangen werden (Cartin-Ceba et al., 2012).

2.2.4 Pathogenese

Die GPA ist gekennzeichnet durch eine granulomatöse Entzündung und eine nekrotisierende Vaskulitis vor allem der kleinen, aber auch der mittelgroßen Gefäße (Holle et al., 2012).

Ihre Pathogenese ist komplex und beinhaltet bei ca. 80% der Patienten die Produktion von ANCAs gegen Proteinase 3 (PR3), welches bei der Aktivierung neutrophiler Granulozyten freigesetzt zu werden scheint. Bei 10% der Patienten finden sich ANCAs gegen Myeloperoxidase (Cartin-Ceba et al., 2012, Stratta et al., 2008).

Nach dem derzeitigen Stand der Forschung wird davon ausgegangen, dass die GPA auf dem Boden einer genetischen Prädisposition und bei einer mangelnden Toleranz gegenüber ANCA-Autoantigenen durch Trigger aus der Umwelt oder bei Infektionen

hervorgerufen wird (Lutalo and D'Cruz, 2014). Die Trigger führen über eine inflammatorische Reaktion zur Sekretion von Zytokinen und zur Produktion von ANCA's (Cartin-Ceba et al., 2012).

2.2.5 Klinische Manifestationen

Die GPA weist ein breites Spektrum an möglichen Verläufen und Schweregraden auf - von einer „einfachen“ Hauterkrankung bis zum lebensbedrohenden fulminanten Verlauf (Scott and Watts, 2000). Neben Allgemeinsymptomen wie Unwohlsein, Myalgien und Arthralgien, Gewichtsverlust und Fieber treten abhängig vom Befallsmuster organbezogene Symptome auf (Lutalo and D'Cruz, 2014). Um die Klinik der GPA übersichtlich darzustellen, möchte ich eine Einteilung einerseits nach Stadien, andererseits nach beteiligten Organsystemen durchführen.

Folgende Stadien/Phasen werden unterschieden (Hellmich et al., 2007):

- Lokalisiertes Stadium: Granulomatöse Entzündung des oberen und unteren Respirationstrakts, keine B-Symptomatik oder Zeichen einer systemischen Entzündung (ANCA-Titer negativ);
5% der Patienten verbleiben in diesem Stadium, somit ist es auch als eigene Entität zu betrachten.
- Frühsystemisches Stadium: Systemische Vaskulitis ohne Organbedrohung, B-Symptome und ein positiver ANCA-Titer sind möglich.
- Generalisiertes Stadium: Schwer kranker Patient, Bedrohung der Organfunktion; pulmorenales Syndrom als klassische Manifestation der Beteiligung von Lunge und Nieren.
- Schweres Stadium: Organversagen, definiert über ein Nierenversagen mit einem Kreatininwert über 500 µmol/l (Holle et al., 2010a).

Als häufigste Organmanifestationen sind neben dem HNO-Trakt die Lunge, die Nieren und die Gelenke aufzuführen. Zu den seltener betroffenen Organen zählen das periphere

und das zentrale Nervensystem, die Augen und die Haut (Holle et al., 2012).

In den letzten 30 Jahren ist die Häufigkeit der verschiedenen Organmanifestationen relativ stabil geblieben (Holle et al., 2012).

HNO-Trakt: In bis zu 91% findet sich eine Beteiligung des HNO-Traktes (Holle et al., 2012). Es kann zu Hörverlust, Nasenbluten, Borkenbildung und Nasenseptumperforation kommen. Im oberen Respirationstrakt können sich Obstruktionen in Form von subglottischen oder trachealen Stenosen finden (Seo and Stone, 2004).

Bei Erkrankungsbeginn findet sich bei 40-50% der Patienten eine isolierte HNO-Trakt-Symptomatik mit blutiger Rhinitis oder endonasaler Borkenbildung (Holle et al., 2012).

Lunge: Bei einem in 62% der Patienten vorkommenden Befall des unteren Respirationstraktes zeigen sich unter anderem Husten, Stridor, Pleuritis, pulmonale Infiltrate/Granulome und eine pulmonale Hämorrhagie (Holle et al., 2012, Lutalo and D'Cruz, 2014).

Gelenke: In 62% finden sich durch Gelenk-Befall bedingt Arthralgien und Arthritiden (Holle et al., 2012).

Nieren: Bei der zu 50% vorkommenden renalen GPA handelt es sich um eine diffuse pauci-immune intra- und extrakapilläre Glomerulonephritis. Bei Hämaturie, Proteinurie, Zylindern in der Urin-Zytologie und einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (z.B. akutes/chronisches Nierenversagen, terminale Niereninsuffizienz) kann klinisch der Verdacht auf einen renalen Befall gestellt werden (Seo and Stone, 2004). Bei etwa 10-20% der Patienten führt die Beteiligung der Niere auch heute noch zu einer terminalen Niereninsuffizienz (Holle et al., 2012).

Weitere Organe: Es kann zu einem Befall von weiteren Organsystemen kommen. Das zentrale sowie das periphere Nervensystem können betroffen sein. Hier können Kopfschmerz, Meningitis, Hirnnervenparesen aber auch sensorische oder motorische Neuropathien auftreten (Holle and Gross, 2011). Manifestationsmöglichkeiten im Bereich der Haut sind Purpura, Ulzera und Gangrän, diese sind allerdings weder spezifisch noch

pathognomonisch (Holle et al., 2012). Zu einer Konjunktivitis, Episkleritis oder Keratitis bis hin zum Erblinden kann es im Rahmen einer Augenbeteiligung kommen (Holle et al., 2012). Kardiovaskulär können eine Perikarditis, Kardiomyopathie und Herzversagen auftreten (Seo and Stone, 2004). Im Rahmen einer Mesenterial-Vaskulitis kann es zu einer Peritonitis und folgend zu einem akuten Abdomen kommen (Pagnoux et al., 2005).

2.2.6 Verlauf

Im Gegensatz zu anderen Vaskulitiden ist die GPA nicht nur durch eine Entzündung der kleinen und mittelgroßen Gefäße gekennzeichnet, sondern auch durch die Komponente einer granulomatösen Entzündung, welche mit raumfordernden Infiltrationen und Destruktionen einhergehen kann (Holle et al., 2012). Der Beginn der Erkrankung präsentiert sich meist als lokalisiertes Stadium. In dieser Phase treten häufig Symptome im oberen und/oder unteren Respirationstrakt auf, ohne dass sich Manifestationen der Vaskulitis finden. Meist kommt es anschließend zu einer Generalisierung mit systemischen Vaskulitismanifestationen (Hellmich et al., 2007).

Es besteht aber auch die Möglichkeit des Verbleibens im lokalisierten Stadium, was bei etwa 5-10% der Patienten geschieht. Die Diagnose bei diesen Patienten gestaltet sich besonders schwierig, da sie häufig nur beim HNO-Arzt (nicht beim Rheumatologen) vorstellig werden und zur Sicherung der Diagnose oft mehrfache Biopsien notwendig sind (Holle et al., 2012). Diese Patienten haben im Hinblick auf das Überleben eine sehr gute Prognose, es findet sich jedoch häufig ein therapierefraktärer Verlauf mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von chronischen Organschäden wie z.B. Sattelnase, subglottischer Stenose oder Optikusatrophie (Holle et al., 2012). Gerade bei der lokalisierten Erkrankung sind daher eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung und regelmäßige Verlaufskontrollen in ihrer Wichtigkeit nicht zu unterschätzen.

Im generalisierten Stadium findet sich beim schwer kranken Patienten eine bedrohte Organfunktion. Häufige Manifestationen sind eine Nierenbeteiligung in Form einer intra- und extrakapillären nekrotisierenden Glomerulonephritis (in ca. 50%) und eine pulmonale Kapillaritis mit alveolärer Hämorrhagie (in 10-45%), gemeinsam als pulmorenales Syndrom bezeichnet (Holle et al., 2012).

2.3 Subglottische Stenose

2.3.1 Allgemein

Erworbene subglottische Stenosen (SGS) beschreiben eine Verengung der oberen Atemwege im Bereich des Ringknorpels und/oder der oberen Trachealspangen (Gluth et al., 2003). Sie sind einerseits assoziiert mit länger andauernder Intubation oder äußerem Trauma, können andererseits im Rahmen autoimmuner Systemerkrankungen (z.B. bei GPA) auftreten und sind in ca. 20% der Fälle ohne erkennbaren Auslöser als idiopathische SGS (iSGS) einzustufen (Herrington et al., 2006). Auch eine Tracheotomie, eine Kompressionsstenose (bei Struma), Refluxösophagitis und eine „Relapsing Polychondritis“ kommen als Ursache in Frage (Laudien et al., 2008).

Bei der subglottischen Stenose handelt es sich um einen fibrotischen Reparaturprozess der Atemwege mit exzessiver Narbenbildung. Es wird angenommen, dass die Entwicklung der Stenose auf einem veränderten Ansprechen der Fibroblasten auf anti-fibroblastische Signale beruht (Singh et al., 2010).

Als typische Symptome treten Dyspnoe, Veränderungen der Stimme, Nasenatmung, Heiserkeit, Stridor und Husten bei Patienten mit SGS auf (Langford et al., 1996).

2.3.2 Subglottische Stenose im Rahmen der GPA

Die SGS ist eine in 15-25% auftretende, potentiell lebensbedrohliche Manifestation der GPA, insbesondere, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt und korrekt behandelt wird (Guardiani et al., 2015, Lebovics et al., 1992, Langford et al., 1996).

In frühen Stadien der Erkrankung können Symptome wie Husten oder Dyspnoe mild oder sogar nicht vorhanden sein. Bei fortgeschrittener Stenose können die Beschwerden stärker werden und mit einem lebensbedrohlichen Stridor einhergehen (Gluth et al., 2003, Strange et al., 1990).

Hier kann es durch eine granulomatöse Entzündung und Vernarbung zur Verengung der oberen Atemwege kommen. Diese Verengung kann potentiell lebensbedrohlich sein und eine Tracheotomie erfordern (Langford et al., 1996, Lebovics et al., 1992). Sie ist eine der Manifestationen, die am häufigsten mit einer rezidivierenden oder refraktären Erkrankung assoziiert ist (Holle et al., 2010b).

Die Beteiligung des subglottischen Larynx findet sich gehäuft bei jungen Patienten (Langford et al., 1996, Laudien et al., 2008, Girard et al., 2015, Lebovics et al., 1992). Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen (Langford et al., 1996, Taylor et al., 2013).

Eine SGS kann als Erstsymptom der Erkrankung oder als Manifestation in einem späten Stadium auftreten (Solans-Laque et al., 2008).

Häufig findet sich ein Auftreten und Fortschreiten der SGS unabhängig von anderer Krankheitsaktivität. So wird in bis zu 49% der Patienten die Diagnose der SGS ohne andere Zeichen einer aktiven GPA gestellt (Langford et al., 1996). In fast 50% der GPA-Patienten beginnt die SGS, während der Patient eine systemische immunsuppressive Therapie für eine Krankheitsaktivität an anderer Stelle erhält (Roediger et al., 2008).

Der subglottische Bereich der Trachea ist aufgrund der nachfolgend aufgeführten Faktoren besonders empfänglich für eine Verengung (Gluth et al., 2003):

- Die Aussetzung des respiratorischen Epithels gegenüber Mageninhalt (Laryngopharyngealer Reflux, LPR).
- Eine dürftige Blutversorgung im Übergangsbereich zweier getrennter mikrovaskulärer Gefäßbetten.
- Durch turbulenten subglottischen Luftstrom bedingte komplexe mechanische Kräfte.

2.3.3 Diagnostik

Bislang gibt es keine standardisierten und validierten Richtlinien für die Diagnostik zur Einschätzung einer Stenose und zur Differenzierung zwischen Entzündung und Narben. Häufig basiert die Diagnostik auf Ergebnissen aus der Endoskopie und der radiologischen Bildgebung. Die Laryngoskopie wird als die zuverlässigste Untersuchungsmethode und als Goldstandard angesehen, um die Beschaffenheit der Mukosa hinsichtlich entzündlicher Veränderungen zu beurteilen. Die Endoskopie ermöglicht zusätzlich die Durchführung von Biopsien des subglottischen Bereiches, sodass histologische Erkenntnisse gewonnen werden können, und eine direkte interventionelle Therapie, wie

z.B. Bougierungen (Langford et al., 1996).

Endoskopische Verfahren:

Da die Endoskopie ein genaues Bild der Anatomie der Oberfläche eines Wandsegmentes liefert, ist sie optimal geeignet, mukosale oder epitheliale Läsionen zu entdecken (Jolesz et al., 1997). Es können die Lokalisierung, Ausdehnung und Art der Stenose (fibrös und/oder kartilaginös) bestimmt werden (Gouveris et al., 2013).

Allerdings können endoskopische Prozeduren unangenehm sein und Sedierung oder eine Anästhesie erfordern. Außerdem ist nur die Oberfläche der Schleimhaut einsehbar, Veränderungen in oder hinter der Wandung werden nicht erkannt. Diese Limitierung behindert z.B. die Einschätzung der transmuralen Ausdehnung einer Raumforderung und schränkt die Lokalisierung einer Läsion in Relation zu den Nachbarstrukturen ein (Jolesz et al., 1997).

Die Untersuchung des Kehlkopfes kann als indirekte Laryngoskopie mit Hilfe eines Kehlkopfspiegels, eines starren oder eines flexiblen Endoskopes durchgeführt werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Untersuchung als direkte Laryngoskopie, welche in Vollnarkose für z.B. Eingriffe an den Stimmbändern durchgeführt wird.

In den letzten Jahren wurde die Spiegeluntersuchung zunehmend von der Lupenlaryngoskopie mit starren Optiken abgelöst. Hierbei werden lichtstarke Stabendoskope mit Weitwinkelobjektiven verwendet, es besteht zusätzlich die Möglichkeit der Vergrößerung der untersuchten Areale. Der Ablauf der Untersuchung und die Befunderhebung sind der Spiegeluntersuchung entsprechend. Im Gegensatz zur Spiegeluntersuchung erfolgt eine Abbildung der untersuchten Areale wirklichkeitsgetreu und nicht spiegelverkehrt. Die exakte und gegebenenfalls vergrößerte Darstellung erleichtert die Durchführung von Biopsien am wachen Patienten.

Bei Würgereiz oder falls ein Einblick über Kehlkopf-Niveau erwünscht ist, wird eine Inspektion mittels flexibler Nasopharyngolaryngoskopie durchgeführt (s. Abb. 1). Nach örtlicher Betäubung (nasal) wird das Endoskop zwischen der unteren und mittleren Nasenmuschel eingeführt. Über den Rachenraum gelangt das Endoskop in den Larynx und ermöglicht die Aufsicht auf die Stimmlippenebene und darüber hinaus. Durch einen

Abwinkelungsmechanismus an der Spitze des Endoskops ist eine Veränderung des Blickwinkels und der Vorschubrichtung möglich. Der Blick des Untersuchers ist dabei durch das Endoskop gerichtet. Eine Kombination mit Endoskopkameras ist möglich, jedoch aufwändig und wird nicht routinemäßig praktiziert. Für eine Tracheobronchoskopie wird das Endoskop durch die Nase des Patienten in den Nasopharynx und über den Oropharynx bis in den Larynx vorgeschoben. Die eingesetzten Endoskope haben einen Durchmesser von 2,7 bis 6 mm.

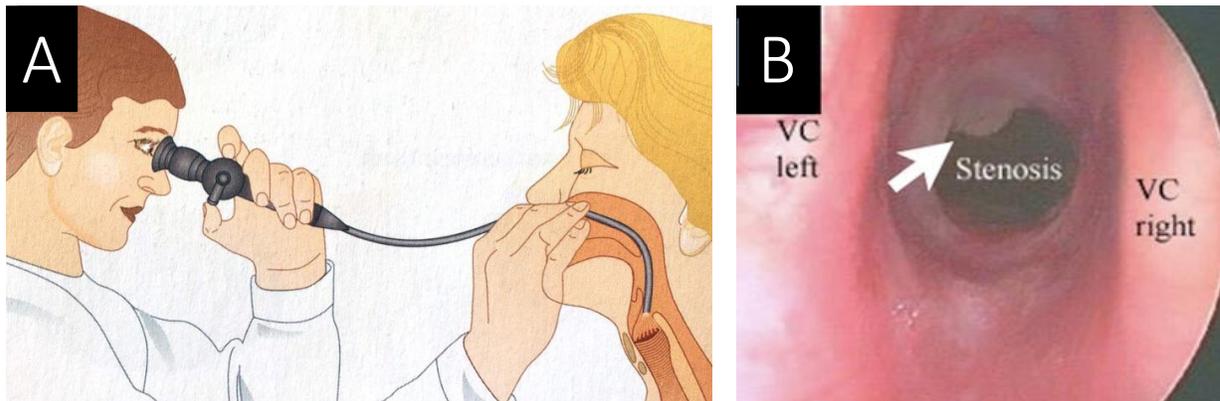


Abbildung 1: Nasopharyngolaryngoskopie

(A) Schemazeichnung zur Durchführung einer Nasopharyngolaryngoskopie (Probst et al., 2008)

(B) Blick durch das Laryngoskop bei einer Patientin mit subglottischer Stenose durch GPA. Der Pfeil markiert ein Granulom auf Stenosenniveau. VC: Vocal Chord (Klink et al., 2013)

Radiologische bildgebende Verfahren:

Eine radiologische Einschätzung des Schweregrades einer subglottischen Stenose kann durch verschiedene Modalitäten erfolgen.

Konventionelle Röntgenuntersuchungen

Bereits in der Thorax-Übersichtsaufnahme sind Einengungen oder Verlagerungen der Trachea im a.p.-Strahlengang zu erkennen. Bei eingeschränkter Beurteilbarkeit durch überlagernde mediastinale Strukturen wurden zur Kontrastierung in der Vergangenheit Zielaufnahmen der Trachea, Xeroradiographien und Aufnahmen mit Kontrastmittel angefertigt. Dadurch wurde eine gute zweidimensionale Darstellung der kranio-kaudalen Ausdehnung einer Stenose ermöglicht (Muller, 2004). Aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen und andauernden Kontrastmittelablagerungen ist man

vom Einsatz dieser Untersuchungsmodalität weitestgehend abgekommen, abgelöst wurde sie von der Computertomographie (Buschman, 1991, Muller, 2004).

Computertomographie (CT)

Die Computertomographie ist ein Röntgenverfahren, in dem mithilfe der Aufnahme multipler Absorptionsprofile eines Objektes aus verschiedenen Winkelprojektionen überlagerungsfreie Schnittbilder einer Körperstruktur generiert werden. Durch die Möglichkeit der axialen Schichtung kann in der CT das Stenoselumen genau bestimmt werden. Zusätzlich kann eine Beurteilung der Umgebungsstrukturen erfolgen. Durch die Einführung der Spiral-CT-Technik sowie der Möglichkeit der multiplanaren Rekonstruktion (MPR) und dreidimensionalen Abbildung von Bilddatensätzen konnte die Evaluation von Tracheobronchialstenosen weiter optimiert werden (Muller, 2004).

Durch die dreidimensionale Rekonstruktion der Bilddaten erhält man eine sog. „virtuelle Bronchoskopie (VB)“ mit endoskopartigen Bildern der Luftwege (Summers et al., 2002). Dies ist eine Technik, die immer häufiger zur Evaluierung zentraler Atemwegs-Erkrankungen und zur Erkennung benigner und maligner Atemwegsstenosen verwendet wird (Shitrit et al., 2005).

Der Nutzen im Vergleich zur fiberoptischen Bronchoskopie (FOB) liegt in der Visualisierung der distal einer Stenose gelegenen Luftwege sowie der Möglichkeit der exakten und reproduzierbaren Vermessung einer Stenose (Summers et al., 2002).

In verschiedenen Studien konnte der Nutzen der CT und VB bei der Graduierung von Atemwegsstenosen im Vergleich zur konventionellen Endoskopie gezeigt werden. Shitrit et al. verglichen in einer prospektiven Studie die Genauigkeit der VB mit der der FOB und Lungenfunktion in der Beurteilung von Atemwegsstenosen bei lungentransplantierten Patienten und Patienten mit zentraler Atemwegsstenose. Sie fanden heraus, dass die Graduierung aus der VB besser als die Graduierung aus der FOB mit Messungen der Lungenfunktion korreliert (Shitrit et al., 2005). Auch in einer Studie von Hoppe et al. stellte sich die virtuelle Bronchoskopie im Vergleich zur flexiblen Bronchoskopie als zuverlässige nicht-invasive Methode dar, um tracheobronchiale Stenosen zu graduieren (Hoppe et al.,

2002b).

Taha und Kollegen betrachteten den Nutzen und die Genauigkeit der CT im Vergleich zur Bronchoskopie in der Erkennung und Bewertung trachealer Stenosen nach Intubation bei 14 Patienten. In der Studie wurde mit Hilfe der CT eine genauere Graduierung der Stenosen im Vergleich zur Bronchoskopie erzielt. Zusätzlich war mit Hilfe der CT eine genaue Messung der Bereiche proximal und distal der Stenose möglich (Taha et al., 2009).

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie ist ein Schnittbildverfahren, dessen physikalische Grundlage der Eigendrehimpuls (Kernspin) von Wasserstoffprotonen ist. Die Kernspins führen durch die Induktion eigener magnetischer Dipole zur Ordnung dieser. Wenn sie in ein äußeres Magnetfeld gelangen, kommt es zu einer Ausrichtung entlang der Feldlinien (Längsmagnetisierung). Wird nun senkrecht hierzu ein Impuls über eine Hochfrequenzspule appliziert, kommt es zu einer Bewegung und dadurch zur Aufnahme von Energie im untersuchten Gewebe (Quermagnetisierung). Nach Abschalten des äußeren Impulses wird diese Energie wieder abgegeben, der Prozess wird Relaxation genannt. Diese frei werdende Energie kann gemessen und zur Bildberechnung verwendet werden (Vahlensieck and Reiser, 2014). Es wird zwischen verschiedenen Wichtungen unterschieden, in denen Gewebearten spezifisch dargestellt werden. Sie zeichnen sich durch verschiedene Repetitions- und Echozeiten der Hochfrequenzimpulse aus.

In letzter Zeit wurde die MRT zu einem wertvollen diagnostischen Werkzeug für die Einschätzung der SGS bei Patienten mit GPA. Als nicht-invasive, strahlungsfreie Methode profitiert sie von einem hervorragenden Weichteil-Kontrast (Lebovics et al., 1992, Park et al., 1998). Einige Autoren empfehlen die MRT bereits als möglichen nicht-invasiven Goldstandard in der Evaluierung von SGS (Bertolani et al., 1993).

Ein großer Vorteil der MRT in der Diagnostik der Trachealstenosen liegt in der Abwesenheit der Belastung durch Röntgenstrahlen. Gerade bei häufig erforderlichen Kontrollen kann man mit der MRT die hohen kumulativen Dosen umgehen, die in der CT anfallen. Jedoch braucht es längere Untersuchungszeiten, welche gerade bei Patienten mit Atemnot in Zusammenspiel mit der räumlichen Enge limitierend sein können (Muller,

2004).

Neben der Beurteilung des Stenosegrades kann die MRT auch zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität eingesetzt werden, was sie von der Sonographie und der CT unterscheidet.

Klink et al. verglichen in ihrer Studie von 2013 die Ergebnisse aus der MRT mit der klinischen Diagnose aus der HNO in Bezug auf die subglottische inflammatorische Aktivität. In der Einschätzung, ob sich bei der Untersuchung eine aktive oder inaktive Entzündung vorfand, erreichte die MRT eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 60,0%. So wird die MRT als eine vielversprechende Untersuchungsmethode zum Monitoring subglottischer Stenosen bei Patienten mit GPA angesehen, da neben der Graduierung der Stenose gleichzeitig auch eine Einschätzung der inflammatorischen Aktivität vorgenommen werden kann (Klink et al., 2013).

Bis heute ist die Datenlage bezüglich der Genauigkeit der MRT in der Bestimmung des Stenose-Grades bei SGS noch sehr dünn. Insbesondere fehlen Studien, die einen Vergleich zwischen SGS-Messungen in der MRT mit Befunden in der Endoskopie und Lungenfunktionsuntersuchung aufstellen (Girard et al., 2015).

Lungenfunktionsuntersuchung:

Unter Lungenfunktionsuntersuchungen versteht man Messungen, die sich mit der Durchgängigkeit des Tracheobronchialsystems befassen. Dabei geht es nicht um den Gasaustausch, der in anderen Verfahren untersucht werden kann.

Die am häufigsten durchgeführte Lungenfunktionsuntersuchung ist dabei die Spirometrie (s. Abb. 2 und 3). Mit dieser Untersuchung der Atemwege können Obstruktionen, Restriktionen und Hyperreagibilität aufgezeigt werden (Crie et al., 2015). Neben den numerisch ausgedrückten Messwerten erfolgt auch eine graphische Darstellung, meist in Form einer Fluss-Volumen-Kurve (sog. Spirogramm). Der Fluss des Atemstroms (in L/s) auf der y-Achse wird gegen das ausgeatmete Volumen (in L) auf der x-Achse aufgetragen. So lassen sich bereits durch die Form krankhafte Veränderungen erkennen und die Mitarbeit des Patienten beurteilen.

Die Spirometrie ist eine nützliche Untersuchung zur Evaluierung der Atemfunktion, da sie preisgünstig, schnell, nicht-invasiv und gut zugänglich ist (Crie et al., 2015). Sie dient

der Beurteilung von Therapieerfolg, Verlauf und Prognose einer Erkrankung der Atemfunktion. Sie kann als physiologische Messung des Effektes einer Stenose auf den Atemfluss und die respiratorische Funktion gesehen werden (Crie et al., 2015).

Als eine weitere Möglichkeit der Lungenfunktionsuntersuchung findet sich die Ganzkörperplethysmographie bzw. Bodyplethysmographie. Sie findet in einer Kabine mit abgeschlossenem Luftvolumen statt und ist weniger abhängig von der Mitarbeit des Patienten. Als zusätzliche Größen können der Atemwegwiderstand und weitere Volumina wie z.B. das Residualvolumen und die Totalkapazität bestimmt werden. Während der Messung wird meist auch zusätzlich eine Spirometrie durchgeführt (Herold, 2009).

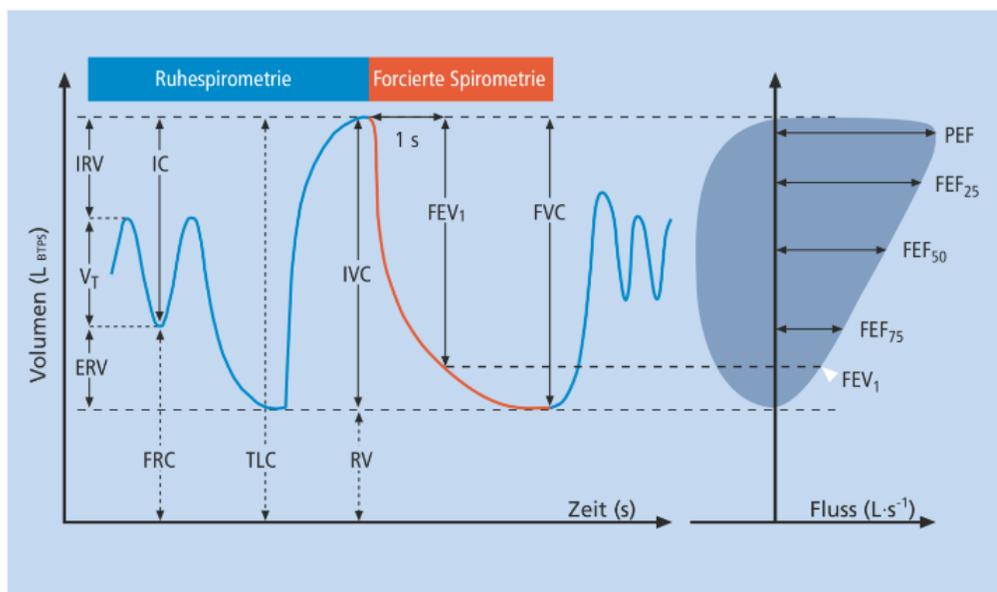


Abbildung 2: Statische und dynamische Lungenfunktionsparameter

Standardabfolge der Bodyplethysmographie mit Bestimmung der Inspiratorischen Vitalkapazität (IVC) mit nachfolgender forcierter Spirometrie. IRV = Inspiratorisches Reservevolumen, V_T = Atemzugvolumen, ERV = Expiratorisches Reservevolumen, IC = Inspiratorische Kapazität, FRC = Funktionelle Residualkapazität, TLC = Totale Lungenkapazität, FEV₁ = Einsekundenkapazität, FVC = Forcierte Vitalkapazität, PEF = Peak Expiratory Flow (Spitzenfluss), FEF = Maximale Expiratorische Atemstromstärken (Crie et al., 2015).

Erläuterungen zur Auswertung der Spirometrie:

In der Spirometrie werden statische Lungenvolumina (z.B. IVC) und dynamische Parameter gemessen, die abhängig vom zeitlichen Verlauf sind (z.B. FEV₁) (Crie et al.,

2015). Die wichtigsten Parameter sind die folgenden:

- FVC (Forcierte Vitalkapazität): Atemvolumen, welches nach einer kompletten Inspiration forciert maximal ausgeatmet werden kann.
- IVC (Inspiratorische Vitalkapazität): Atemvolumen, welches nach kompletter Expiration maximal eingeatmet werden kann.
- FEV1 (Einsekundenkapazität): Atemvolumen, welches nach maximaler Inspiration in der ersten Sekunde forciert ausgeatmet werden kann.
- FEV1/FVC (Tiffeneau-Index): Forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde in Prozent der forcierten Vitalkapazität.
- MEF 25%, 50%, 75% (Maximal Expiratory Flow): Atemstromstärke nach Ausatmung von 25%, 50% oder 75% der FVC.
- PEF/PIF (Peak Expiratory Flow/Peak Inspiratory Flow): Spitzenfluss bei maximaler expiratorischer/inspiratorischer Anstrengung. Der Spitzenfluss (PEF) ist die maximal erreichte Atemstromstärke bei forcierter Expiration, vorstellbar wie beim Ausblasen von Kerzen. Er kann an der Fluss-Volumen-Kurve abgelesen werden.
- MIF 50% (Maximal Inspiratory Flow): Atemstromstärke nach Einatmung von 50%.

Beginnen sollte die Interpretation der Spirometrie mit der Beurteilung der Fluss-Volumen-Kurve. Während der Expiration sollte die Kurve optimalerweise steil ansteigen und einen fast spitz zulaufenden Peak-Flow zeigen (Bezeichnung des Umkehrpunkts nach Erreichen des Spitzenflusses). Die Dauer der Expiration sollte mindestens sechs Sekunden sein, oder bis ein Plateau erreicht wird. Es sollten sich keine Artefakte wie z.B. durch Husten finden (Gonzalez and Stolz, 2016).

Bei der Betrachtung von Untersuchungen mit Verengung der oberen Atemwege fällt auf, dass es zu einer Reduzierung vor allem der inspiratorischen Flussraten und somit zu einer Abflachung der Flusskurven kommt, was auch als schachtelartiges Aussehen beschrieben wird (Langford et al., 1996) (s. Abb. 3).

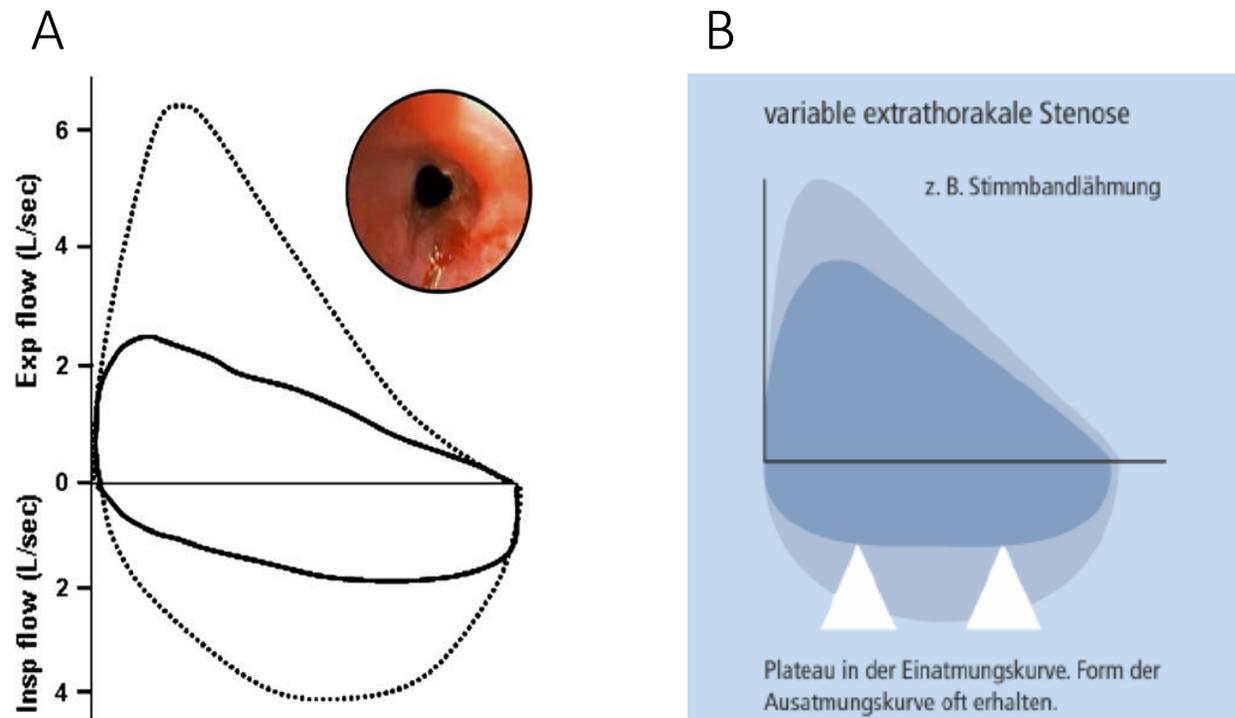


Abbildung 3: Typische Lungenfunktions-Untersuchungsbefunde bei Stenosen der oberen Atemwege

Die unterbrochene Linie der Fluss-Volumen-Kurve zeigt eine normale Lungenfunktion, die durchgezogene Linie verbildlicht die Lungenfunktion eines Patienten mit extrathorakaler Stenose (Polychronopoulos et al., 2007)

Die expiratorische Kurve zeigt bei gesunden Individuen, dass der Fluss kurz nach Beginn der Expiration am höchsten ist und dann abnimmt, da das Residualvolumen ebenfalls abnimmt. Bei einer Obstruktion der oberen Atemwege findet sich eine starke Reduktion des expiratorischen Flusses nur bei großen Lungenvolumina (Empey, 1972).

Die Betrachtung der Fluss-Volumen-Kurve kann für die Einschätzung sowohl der Schwere der tracheobronchialen Stenose als auch des therapeutischen Erfolgs von Nutzen sein (Gluth et al., 2003). Durch Areale bronchialer Lumeneinschränkung, Bronchiektasen, peribronchiale Narbenbildung und Bronchomalazie kann es bei der GPA zu einer obstruktiven Erkrankung der kleinen Atemwege kommen. In diesem Fall sind die für eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) typischen Veränderungen zu erkennen, z.B. eine Abnahme des FEV1 (Polychronopoulos et al., 2007).

Parameter der Lungenfunktionsuntersuchungen bei obstruktiven Erkrankungen:

Wassermann und Kollegen untersuchten 1995 die Aussagekraft der einzelnen Variablen einer Lungenfunktionsuntersuchung bei Follow up-Untersuchungen von Patienten mit extrathorakalen Stenosen. An 14 Probanden wurden sowohl in Ruhe als auch bei Belastung unter externen Widerstandslasten Messungen durchgeführt. Dabei blieben die Lungenvolumina weitestgehend gleich. PEF war die beste Einzelvariable zur Entdeckung von milden und moderaten Obstruktionen. Zusätzlich zeigte es am besten die graduellen Übergänge von einer milden über eine moderate zu einer hochgradigen Stenose. PIF zeigte mit Ausnahmen ebenfalls gute Ergebnisse. Auch MIF veränderte sich sensibel bereits bei den geringsten Stenosegraden. Für FEV1 fand sich eine überraschend niedrige Sensitivität für milde und moderate Stenosen. Erst hochgradige Stenosen bildete es zuverlässig ab. Die Fluss-Volumen-Kurve zeigte ein typisches, schachtelartiges Muster endotrachealer Stenosen (Wassermann et al., 1995). In einer bereits 1975 veröffentlichten Publikation von Rotman et al. wurde die maximale inspiratorische Flussrate (MIF 50%) als geeignet vorgeschlagen, um eine Obstruktion der oberen Atemwege in der Spirometrie ausfindig zu machen (Rotman et al., 1975). Empey suchte bereits 1972 nach Indikatoren in der Lungenfunktion, die auf eine extrathorakale Stenose hinweisen. Empey konnte in seiner Untersuchung nachweisen, dass die Inspiration in höherem Maße eingeschränkt war als die Expiration. Die PIFR (peak inspiratory flow rate) zeigt sich bei Patienten mit extrathorakalen Stenosen stärker erniedrigt als die PEF (peak expiratory flow rate) und FEV1 (forced expired volume in one second) (Empey, 1972).

Kraft et al. veröffentlichten 2015 eine Studie, in der sie 25 Patienten mit idiopathischer SGS untersuchten. Sie führten zu Beginn und nach jeder Intervention in Form einer endoskopischen Inzision und Dilatation eine Spirometrie durch. Dabei beobachteten sie postoperativ eine signifikante Verbesserung von PEF, PIF, FEV1/PEF und FIF50%. Basierend auf ihren Ergebnissen schlugen sie vor, Veränderungen maximaler inspiratorischer und expiratorischer Flussraten zur Beurteilung der Ergebnisse von endoskopischen Eingriffen zu verwenden (Kraft et al., 2015).

2.3.4 Therapie

Meist schreitet die Verengung einer SGS langsam fort, sodass die Patienten ihr Atemverhalten sukzessive anpassen können, bis ein kritischer Punkt der Stenose erreicht ist (Solans-Laque et al., 2008).

Die Therapie besteht je nach Ausprägung der Stenose, Schwere der klinischen Symptomatik und Allgemeinzustand des Patienten aus einem sorgfältigen Monitoring, einer aktivitätsadaptierten systemischen Therapie und einer rechtzeitigen Intervention (Laudien et al., 2008).

Im lokal begrenzten Stadium der GPA erfolgt eine Therapie z.B. mit Cotrimoxazol und niedrig dosiertem Prednisolon, im generalisierten Stadium werden hoch dosiertes Prednisolon und Cyclophosphamid oder Methotrexat verabreicht. Unter einer rein medikamentösen Therapie kommt es jedoch in den meisten Fällen nicht zu einer ausreichenden Verbesserung der Stenose. Da eine systemische immunsuppressive Therapie zusätzlich mit einer potentiellen Toxizität einhergeht, ist sie eher zu vermeiden (Langford et al., 1996).

Insbesondere bei SGS ohne andere Krankheitsaktivität wird eine intraläsionale Injektion langwirksamer Glukokortikoide, kombiniert mit einer mechanischen, seriellen subglottischen Dilatation (intralesional long-acting corticosteroid injection plus mechanical subglottic dilation, ILCD), empfohlen (Langford et al., 1996, Gluth et al., 2003).

Diese könne als eine sichere Alternative zur konventionellen immunsuppressiven Therapie in Fällen ohne weitere Krankheitsaktivität durchgeführt werden (Solans-Laque et al., 2008).

In Phasen der akuten systemischen Entzündung wird zu einer minimalen Manipulation der Subglottis geraten. Nach Erlangen der Kontrolle über die Entzündung können ein endoskopisches oder ein offenes Vorgehen evaluiert werden (Gluth et al., 2003).

Auch eine Exzision per Endoskopie oder Laser und eine chirurgische Resektion des stenotischen Segments, gefolgt von einer Rekonstruktion, kommen in Frage (Solans-Laque et al., 2008).

Eine chirurgische Therapie sollte reserviert bleiben für Patienten mit fixierten Läsionen in Zeiten ruhender Krankheitsaktivität (Solans-Laque et al., 2008).

Gouveris et al, 2013, empfehlen als chirurgische Behandlung nicht-traumatischer SGS eine Kombination aus CO2-Laser mit intralesionaler Triamcinolon-Injektion. Hier erfolgt

eine Inzision und Exzision der Narbenbereiche bis auf Knorpelniveau.

Sie empfehlen zusätzlich eine lokale Applikation von Mitomycin C, postoperative Steroide (und/oder Immunsuppressiva) und eine Therapie mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren für vier Wochen (Gouveris et al., 2013). In der zugrunde liegenden Studie waren zwölf Patienten mit einem Stenosegrad von 1 oder 2 eingeschlossen, davon acht mit idiopathischer Stenose und vier mit einer Stenose bei GPA.

Tritt eine Obstruktion in Phasen systemischer Entzündung auf, kann in 41% bis 52% der Patienten bei zunehmender Dyspnoe eine Tracheotomie notwendig werden (Gluth et al., 2003, Langford et al., 1996, Taylor et al., 2013).

3. Material und Methoden

3.1 Ethikvotum und Studienpopulation

3.1.1 Positives Ethikvotum

Der Antrag für eine retrospektive Auswertung der klinischen Daten, Laryngoskopien und Hals-MRT-Untersuchungen der Patienten wurde von der Ethikkommission überprüft und genehmigt.

3.1.2 Studienpopulation

Mit Hilfe einer Suchabfrage im Reporting-Information-System (RIS) der Datenbank der Radiologie innerhalb eines großen interdisziplinären Vaskulitis-Zentrums (Bad Bramstedt, Norddeutschland) wurden in dem Zeitraum zwischen Mai 2011 und Juli 2015 insgesamt 199 MRT-Untersuchungen von 62 Patienten identifiziert, bei denen eine Hals-MRT mit dem klinischen Verdacht auf eine GPA-assoziierte subglottische Stenose durchgeführt wurde.

Die häufigsten Symptome bei den Patienten, die sich mit Verdacht auf eine subglottische Stenose vorstellten, waren Stridor, (Belastungs-) Dyspnoe und/oder Heiserkeit.

Bei 53 dieser 62 Patienten wurde die Diagnose der GPA klinisch und histologisch bestätigt und eine Einstufung der GPA fand gemäß der Definition der Chapel Hill Consensus Conference oder nach den Kriterien des American College of Rheumatology statt (Jennette et al., 1994, Hunder et al., 1990).

Von den 53 Patienten lagen 187 Untersuchungen vor. Von diesen Untersuchungen wurden 52 Untersuchungen ausgeschlossen, da die Daten aus der Laryngoskopie (n=26), von der Lungenfunktionsuntersuchung (n=20) oder von beiden (n=6) nicht verfügbar waren oder die Zeitpunkte der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten mehr als 10 Tage auseinander lagen.

Der Ausschluss weiterer 17 Untersuchungen erfolgte bei Patienten, die an einer Grunderkrankung wie Bronchusstenose, COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), Pneumonie oder Lungenarterienembolie litten bzw. tracheotomiert

waren. Hierbei wäre von einem maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung auszugehen.

Schließlich wurden 118 Untersuchungen von 44 Patienten in unsere Studienkohorte eingeschlossen. Der durchschnittliche Abstand betrug 3,4 Tage zwischen MRT und Laryngoskopie bzw. 3,5 Tage zwischen MRT und Lungenfunktionstest.

Das Patientenkollektiv bestand aus 30 weiblichen (68%) und 14 männlichen (32%) Patienten. Das Durchschnittsalter der finalen Studienkohorte lag bei $49,9 \pm 11,9$ Jahren mit einer Spannweite von 18-73 Jahren.

Neben 18 Patienten mit nur einer einzelnen MRT-Untersuchung haben 26 Patienten (59%) mehr als eine MRT-Untersuchung, also mindestens eine Follow up-Untersuchung, erhalten (1 Follow-up n=8; 2 Follow-up n=8; 3 Follow-up n=3; 5 Follow-up n=3; 6 Follow-up n=2, 7 Follow-up n=2).

Es erfolgte eine Anonymisierung der Patientennamen mit Hilfe von ID-Nummern (1-44), welche in der Auswertung aufgeführt werden.

3.2 Untersuchungsmodalitäten

Es erfolgte eine Einsicht in die radiologischen, HNO-ärztlichen und rheumatologischen Dokumente der Patienten. Zu jedem Zeitpunkt der radiologischen Bildgebung der SGS in der MRT (bei einem Rezidiv, einer Zunahme oder zur Kontrolle der SGS) wurden Untersuchungs-Ergebnisse der Patienten zusammengetragen.

Zur Korrelation des Stenosegrades mit der Lungenfunktion wurden zu jedem Zeitpunkt die durch die Rheumatologie durchgeführten Bodyplethysmographien eingesehen.

Auf der Seite der HNO fand eine Einsicht in die Laryngoskopie-Daten und den ENTAS (Ear, Nose, Throat Activity Score) statt.

3.2.1 MRT

3.2.1.1 MRT-Bildgebung

Die Durchführung der MRT erfolgte mit einem 1,5 Tesla MR Scanner (Avanto; Siemens

Medical Systems, Erlangen, Germany) mit einer maximalen Gradientenstärke von 45 mT/m und einer Spitzenanstiegsgeschwindigkeit von 200 mT/m/s unter Verwendung einer 4-Elemente Hals Matrix-Spule. Das Studienprotokoll schloss folgende Sequenzen ein: eine axiale T1-gewichtete (T1w) und eine sagittale T2-gewichtete (T2w) Turbo Spin Echo (TSE)-Sequenz sowie eine axiale und koronare T2-gewichtete Short Tau Inversion Recovery (STIR) Sequenz. Das Protokoll beinhaltete auch Kontrastmittel-gestützte Sequenzen. Die Dauer der MRT betrug ca. 20 min (15-25 min). Detaillierte Parameter der Sequenzen werden in Tabelle 1 aufgeführt.

Sequenz	Voxelgröße (mm)	TR (ms)	TE (ms)
T2 TSE sag	1.0 x 0.5 x 4.0	3820	116
T2 STIR cor	1.0 x 0.7 x 4.0	5520	50
T2 STIR tra	1.8 x 0.9 x 4.0	7360	56
T1 TSE tra	1.0 x 0.5 x 4.0	520	14
T1 TSE FS trans + Gd*	1.0 x 0.5 x 4.0	520	14
T1 TSE FS cor + Gd*	1.0 x 0.5 x 4.0	520	14

Tabelle 1: MRT-Protokoll

* Kontrastmittel konnte nicht immer gegeben werden, z.B. bei schlechter Nierenfunktion oder Ablehnung durch den Patienten

3.2.1.2 MRT-Auswertung

Die Bilddatensätze wurden von zwei unabhängigen Untersuchern (F.O.H. und P.B.) ausgewertet. Beide sind Radiologen mit neun Jahren Erfahrung in der MRT-Bildgebung im Kopf-Hals-Bereich. Den Untersuchern waren die Diagnose der GPA und die klinische Verdachtsdiagnose einer subglottischen Stenose bekannt, jedoch waren die Untersucher hinsichtlich der klinischen Untersuchungsdaten, der Ergebnisse der Laryngoskopie und der Lungenfunktionsuntersuchung verblindet.

Die Messung des minimalen transversalen Durchmessers der subglottischen Luftwege erfolgte in axialen T1w-Bildern auf Ebene der maximalen Stenose im subglottischen Bereich (s. Abb. 4). Wenn keine Stenose vorlag, erfolgte eine Messung des Durchmessers auf der oberen Höhe des Krikoids, welches den kleinsten Durchmesser im subglottischen Bereich darstellt (Randestad et al., 2000). Da die Variabilität des Tracheallumens in der Normalbevölkerung sehr groß ist, ist für eine valide

Vergleichbarkeit der Messergebnisse die Berechnung eines intraindividuellen Quotienten notwendig. Als Referenz wurde daher wie in vorausgegangenen Arbeiten der Durchmesser der subkrikoidalen, nicht befallenen Trachea gemessen (Klink et al., 2013, Lakhal et al., 2007). Der Grad der subglottischen Stenose wurde ermittelt, indem der minimale transversale Durchmesser der Subglottis durch den subkrikoidalen Durchmesser der Trachea dividiert wurde (Klink et al., 2013). Da bei einem Teil der Patienten aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion die MRT-Untersuchung ohne Kontrastmittelgabe erfolgt ist, wurden die Messungen in den nativen T1-gewichteten Sequenzen durchgeführt.

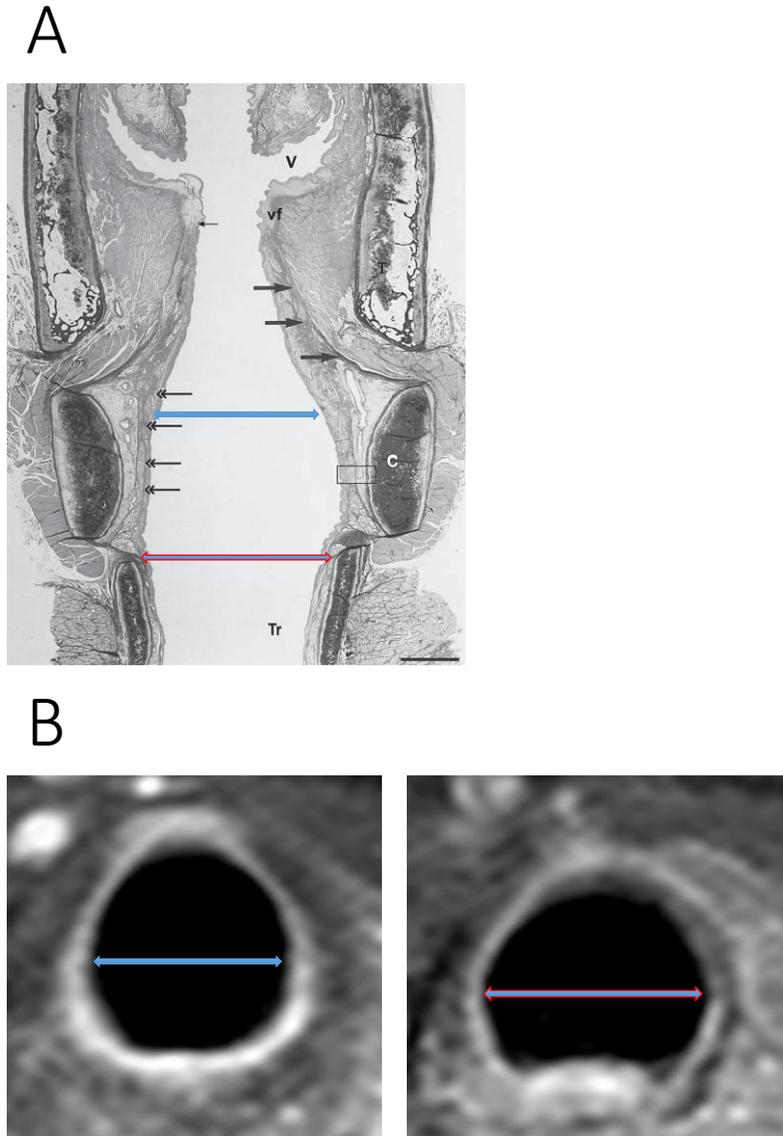


Abbildung 4: Schema der Messpunkte im anatomischen Schnitt und in der MRT

- (A) *Anatomischer Frontalschnitt durch den Larynx eines 29-jährigen Mannes* Die Subglottis erstreckt sich von der Linea arcuata inferior (kleiner schwarzer Pfeil) bis zum Eingang der Trachea (Tr). Seitlich begrenzt wird sie durch den elastischen Kegel (große schwarze Pfeile) und durch das Krikoid (C). V = Ventriculus Morgagni; vf = vocal fold, Stimmlippen (auch Stimmbänder genannt); doppelköpfige Pfeile = laryngeale fibroelastische Membran (Kutta et al., 2006). Blauer Pfeil: minimaler transversaler Durchmesser der Subglottis, Roter Pfeil: Referenz (subkrikoidale Trachea)
- (B) *MRT der Subglottis*, links T1-Sequenz transversal auf Höhe der Subglottis und rechts auf Höhe des Krikoids. Blauer Pfeil: minimaler transversaler Durchmesser der Subglottis, Roter Pfeil: Referenz (subkrikoidale Trachea)

Zusätzlich zur absoluten Prozentzahl der Stenose im Bereich von 0-100% wurden die Werte in den Myer-Cotton-Score (MCS) umgewandelt, welcher ursprünglich als

pädiatrische Skala für subglottische Stenosen entwickelt wurde, aber seitdem in der Überwachung adulter SGS eingesetzt wird. Eine Unterteilung der Stenose in 4 Grade wird beschrieben.

- 1: Stenose \leq 50%
- 2: Stenose 51 bis 70%
- 3: Stenose 71 bis 99%
- 4: kein erkennbares Lumen oder komplette Stenose (Myer et al., 1994)

Ein Grad 0 bedeutete bei unseren Ergebnissen, dass ein Befund ohne Stenose vorlag. Die Messungen wurden von zwei Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführt, um die Interrater-Übereinstimmung zu bestimmen.

3.2.2 Laryngoskopie

Im Anschluss oder vor der Bildgebung in der MRT wurden die Patienten an die Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Universität Kiel übermittelt. Dort erfolgte eine klinische Untersuchung inklusive einer flexiblen Laryngoskopie, sowie gegebenenfalls zusätzlich eine Intervention (Bougierung).

Die Laryngoskopie wurde von HNO-Ärzten fiberoptisch unter Verwendung eines Videobronchoskopes in lokaler Anästhesie durchgeführt. Wenn eine Stenose erkannt wurde, erfolgte die Dokumentation nach dem oben beschriebenen, in der Literatur üblichen Myer-Cotton-Score.

Als zusätzlicher Punkt wurden Bougierungen als Intervention zur Aufweitung der subglottischen Stenose in die Datensammlung aufgenommen. Dokumentiert wurden sowohl das Datum der Intervention als auch die maximale Aufweitung in Charrière. Bei 59% der Patienten (26/44) erfolgte mindestens eine Follow up-Untersuchung im Verlauf der Studie (1 Follow-up n=8; 2 Follow-up n=3; 5 Follow-up n=3; 6 Follow-up n=2; 7 Follow-up n=2). Elf Patienten erhielten insgesamt 22 Bougierungen während des Follow-ups. Bei drei Patienten wurde eine einzelne Intervention durchgeführt, bei sechs Patienten wurden zwei Interventionen durchgeführt, und bei jeweils einem Patienten wurden drei oder vier

Interventionen durchgeführt. Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen Intervention und Follow up-Untersuchung betrug 267 Tage (71-888 Tage).

3.2.3 Lungenfunktions-Untersuchung

Bei all unseren Patienten wurde eine Spirometrie als Teil einer kompletten Bodyplethysmographie vor oder nach der MRT-Untersuchung durchgeführt. Die Untersuchung selbst und die Datenakquise erfolgten ebenfalls im Vaskulitis-Zentrum in Bad Bramstedt.

In Anlehnung an die eingangs aufgeführte Literaturrecherche und in Rücksprache mit einem erfahrenen Kollegen aus der Pulmologie am UKE (T.O.) wurden folgende Messgrößen der Spirometrie für unsere Auswertung herangezogen (Wassermann et al., 1995, Rotman et al., 1975, Langford et al., 1996, Kraft et al., 2015).

Als veranschaulichenden Wert für die Inspiration zeichneten wir den maximalen inspiratorischen Flow MIF 50 (maximal inspiratory flow; L/s) auf.

Als expiratorischen Wert erfassten wir den peak expiratory flow PEF (% of predicted) für die Korrelationsanalyse. Beide Parameter spiegeln das Abflachen der inspiratorischen und der expiratorischen Phase der Fluss-Volumen-Kurve wider.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung fand mit Hilfe eines Statistikers aus dem Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie, UKE, statt. Alle Berechnungen und Plots wurden mit dem Statistikprogramm R, Version 2014 durchgeführt (R Development Core Team, Vienna, Austria). Für eine Darstellung von möglichen Zusammenhängen der Ergebnisse von MRT, Laryngoskopie und Spirometrie wurden Pearson's product-moment correlations berechnet. Es erfolgte eine Analyse des Korrelationskoeffizienten, des 95%-Konfidenzintervalls (CI) des Korrelationskoeffizienten und des p-Wertes. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

Basierend auf der MRT-Diagnose und der Graduierung der subglottischen Stenose wurde der ICC (intraclass correlation coefficient) mit 95% Konfidenz-Intervall verwendet, um das gesamte Intraobserver-Agreement zu bestimmen. Ein ICC $> 0,75$ wurde als gute Übereinstimmung gewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse MRT

Die Messungen der unabhängigen Auswerter führten bei *Auswerter 1* zu folgenden Ergebnissen. Der mittlere minimale Durchmesser der subglottischen Luftwege betrug $7 \text{ mm} \pm 2$ (Range 3-16 mm) im Vergleich zu $12 \text{ mm} \pm 1$ (Range 10-17 mm) auf der Höhe der subkrikoidalen Trachea.

In der MRT wurden 112 der 118 Untersuchungen (94,9%) als positiv für eine subglottische Stenose gewertet, in sechs Untersuchungen fand sich keine Stenose (Grad 0, 5,1%). Der durchschnittliche Grad der Stenose betrug 39% (Range 0-75%).

In 82 Untersuchungen wurde die Stenose als Grad 1 gewertet (69,5%), in 26 Untersuchungen als Grad 2 (22,0%) und in vier Untersuchungen fand sich ein Grad 3 (3,4%). Eine Stenose Grad 4 wurde nicht nachgewiesen. Somit fanden sich Stenosen von Grad 1 und 2 am häufigsten. Bildbeispiele unterschiedlicher Stenosegrade in der MRT werden in Abbildung 5 aufgeführt.

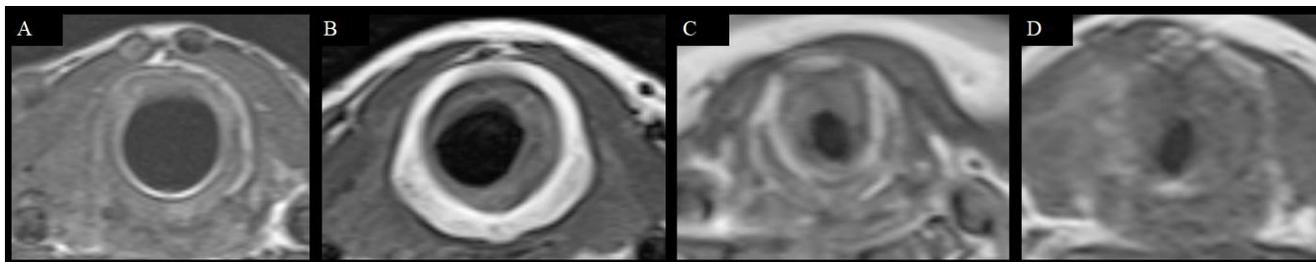


Abbildung 5: MRT Beispielbilder von Patienten mit GPA und zunehmende MC-Scores

(A) Axiale T1-gewichtete MRT eines 34 Jahre alten Patienten mit GPA ohne Nachweis einer SGS, (B) eines 47 Jahre alten Patienten mit einer Stenose von 25% (12/16mm) gewertet als MC-Score 1, (C) einer 60 Jahre alten Frau mit einer Stenose von 58% (5/12mm) gewertet als MC-Score 2, und (D) einer 60 Jahre alten Frau mit einer Stenose von 77% (3/13 mm) gewertet als MC-Score 3. Die Zahlen in Klammern sind die ermittelten Durchmesser auf Niveau der Subglottis (Stenose) und der subkrikoidalen Trachea (Referenz).

Die Messungen bei *Auswerter 2* führten zu folgenden Ergebnissen.

Der mittlere minimale Durchmesser der subglottischen Luftwege betrug ebenfalls $7 \text{ mm} \pm 2$ (Range 2-16 mm) im Vergleich zu $12 \text{ mm} \pm 1$ (Range 10-17 mm) auf der Höhe der normalen subkrikoidalen Trachea. In der MRT wurden 112 der 118 Untersuchungen (94,9%) als positiv für eine subglottische Stenose gewertet, in sechs Untersuchungen

fand sich keine Stenose (Grad 0, 5,1%). Der durchschnittliche Grad der Stenose betrug 39% (Range 0-77%).

In 79 Untersuchungen wurde die Stenose als Grad 1 gewertet (66,9%), in 29 Untersuchungen als Grad 2 (24,6%) und in vier Untersuchungen fand sich ein Grad 3 (3,4%). Eine Stenose des Grades 4 wurde nicht nachgewiesen. Somit fanden sich Stenosen von Grad 1 und 2 ebenfalls am häufigsten.

Der ICC zeigte eine gute Übereinstimmung in der Messung des transversalen Durchmessers. Ein ICC nahe 1 wurde für Messungen des Durchmessers auf Höhe der Stenose (ICC=0,983; CI 95%: 0,969-0,991) und auf der Höhe der Referenz (ICC=0,945; CI 95%: 0,902-0,969) erreicht.

4.2 Ergebnisse Laryngoskopie

In der Laryngoskopie wurden in 105 der 118 Untersuchungen (89,0%) Stenosen diagnostiziert. In 13 Untersuchungen wurde keine Stenose detektiert (Grad 0, 11,0%). Der Stenosegrad wurde bei einer Aufteilung nach MC-Score in 73 Untersuchungen als Grad 1 (61,9%), in 24 Untersuchungen als Grad 2 (20,3%) und in acht Untersuchungen als Grad 3 (6,8%) gewertet. Eine Stenose des Grades 4 wurde nicht diagnostiziert. Somit fanden sich auch in dieser Untersuchungsmodalität am häufigsten Stenosen von Grad 1 und 2.

4.3 Vergleich der Stenosegrade zwischen MRT und Laryngoskopie

In 75 der 118 Untersuchungen fand sich eine Übereinstimmung zwischen dem Grad der Stenose in der MRT und der Laryngoskopie (63,6%). Die Korrelationen zwischen den MC-Scores in MRT und Laryngoskopie waren signifikant ($r=0,434$; CI: 0,158 bis 0,648; $p=0,003$). Eine Diskrepanz zwischen den Stenosegraden der MRT und Endoskopie fand sich jedoch in 36,4% der Untersuchungen (43/118). In der MRT wurden in 20 Fällen höhere Werte im Vergleich zur Laryngoskopie nachgewiesen. Davon lag in sieben Untersuchungen eine Differenz von zwei Graden vor. In 23 Fällen zeigte die MRT niedrigere Stenosegrade als die Laryngoskopie, dabei in drei Fällen mit einer Differenz

von zwei Graden. Die Übereinstimmung und Abweichung der Ergebnisse in der MRT und Endoskopie sind in einem Mosaikplot der Kreuztabelle illustriert (s. Abb. 6).

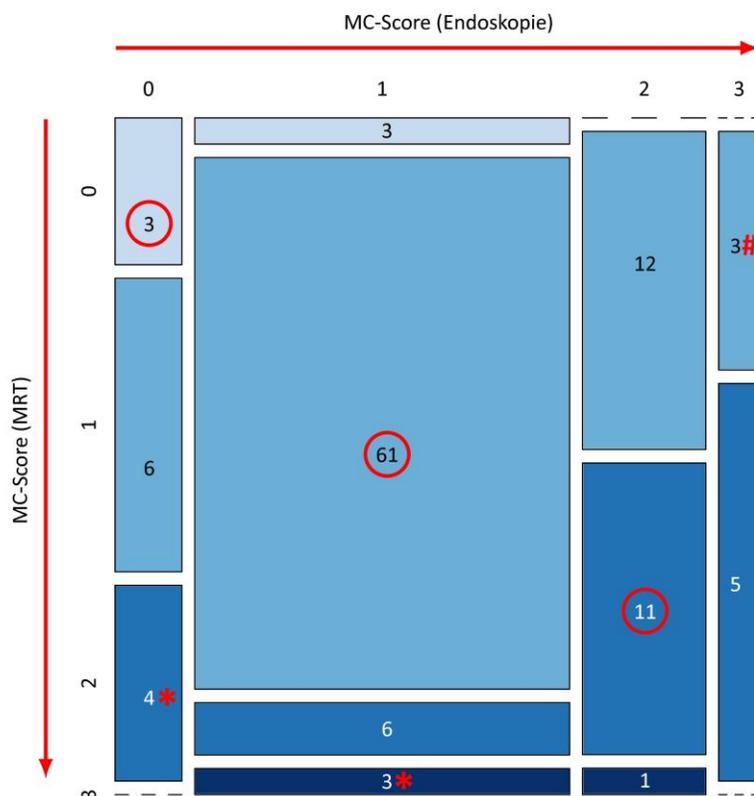


Abbildung 6: Mosaik-Plot zur Demonstration des Grades der Übereinstimmung zwischen MRT- und Laryngoskopie-basierten MC-Scores

Die unterschiedlichen Blautöne stehen für die verschiedenen MC-Scores in der MRT, während die jeweiligen Säulen die verschiedenen MC-Scores der Laryngoskopie aufzeigen. Die Zahlen in den Feldern repräsentieren die Anzahl der Untersuchungen. Eingekreiste Zahlen stehen für die Anzahl der Untersuchungen mit einer Übereinstimmung der MC-Scores zwischen MRT und Laryngoskopie (n=75). Sternchen stehen für die MRT Untersuchungen mit einer um zwei Grad höheren Graduierung, während die Raute für MRT Untersuchungen mit einer um zwei Grad niedrigeren Graduierung im Vergleich zur Laryngoskopie steht.

Im Folgenden sind als Beispiel übereinstimmender und abweichender Graduierungen der SGS in der MRT und Laryngoskopie drei Patienten mit jeweils zwei MRT Untersuchungen im Rahmen von Verlaufskontrollen aufgeführt (s. Abb. 7-9).

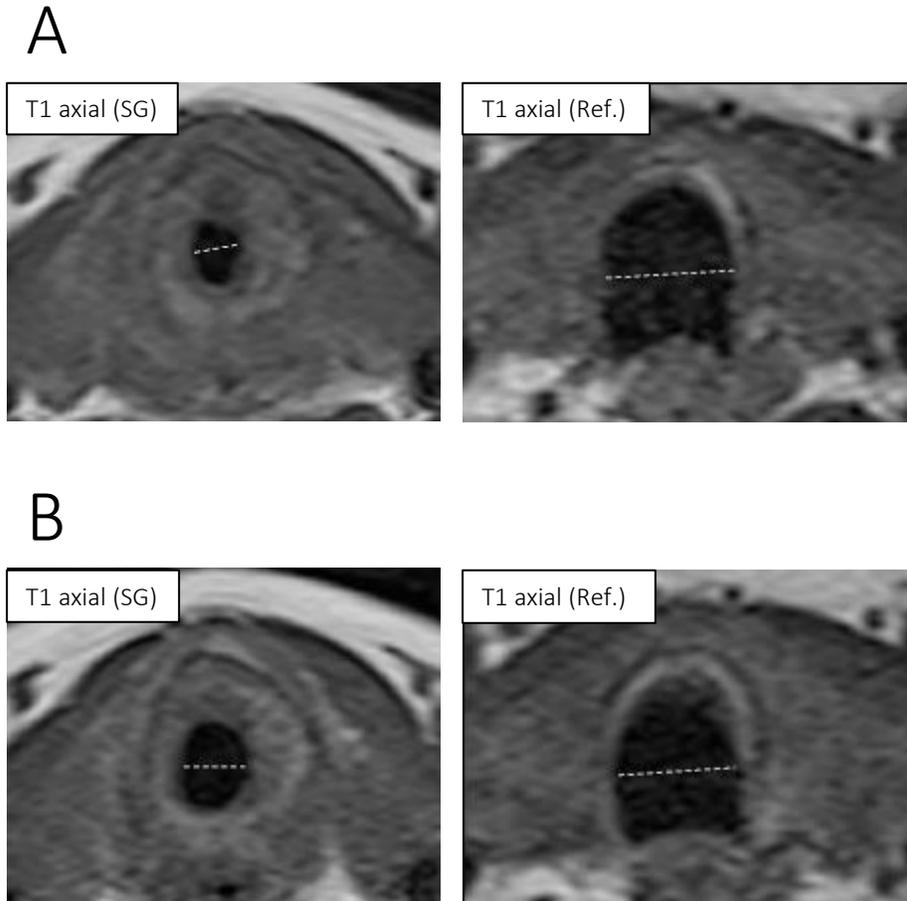


Abbildung 7: Verlaufskontrolle einer 59-jährigen, weiblichen Patientin (ID 10) in der MRT mit der Diagnose einer SGS

(A) Messungen jeweils einmal auf Höhe der Stenose im Bereich der Subglottis (SG) und der Referenz auf Höhe des proximalen Endes der Trachea (Ref.). In der Erstuntersuchung in der MRT wurde die Stenose mit 55% als Grad 2 gewertet. In der Endoskopie fand sich ebenfalls ein Grad 2. (B) In einer Follow up-Untersuchung fand sich nach Bougierung eine Verbesserung der Stenose in der MRT mit 38% auf Grad 1, ebenso in der Endoskopie.

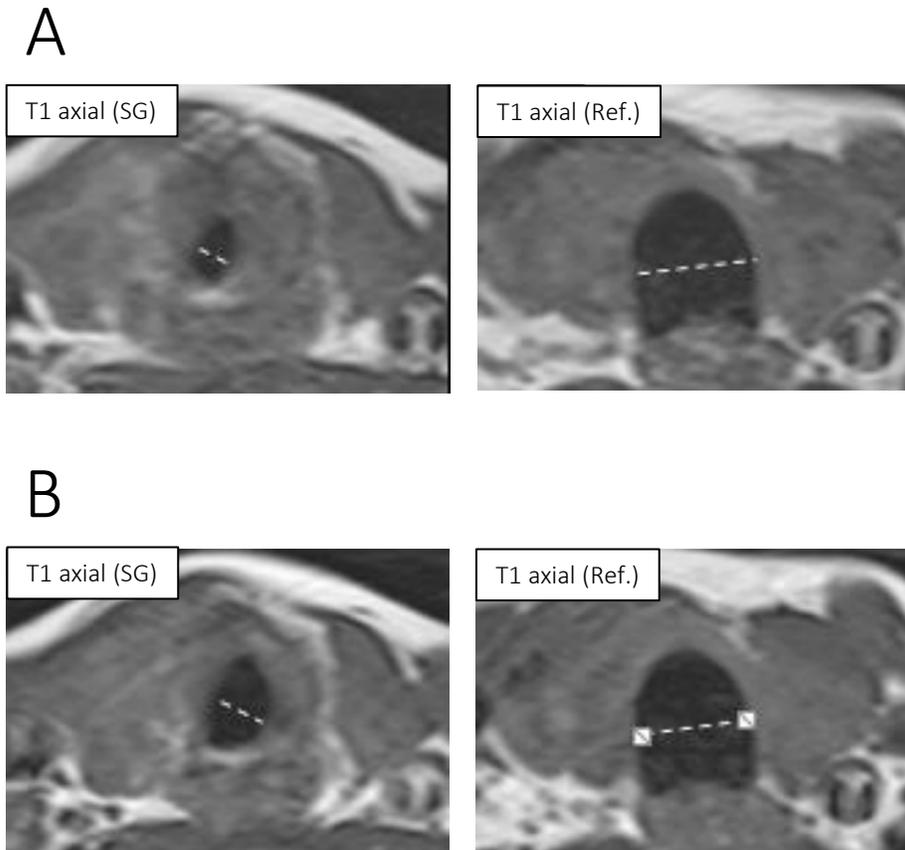


Abbildung 8: Verlaufskontrolle einer 57-jährigen, weiblichen Patientin (ID 18) in der MRT mit der Diagnose einer SGS

(A) Messungen jeweils einmal auf Höhe der Stenose der Subglottis (SG) und der Referenz (Ref.). In der Erstuntersuchung in der MRT wurde die Stenose mit 71% als Grad 3 gewertet. In der Endoskopie fand sich eine Differenz, hier wurde die Stenose als Grad 2 eingestuft. (B) In einer Follow up-Untersuchung fand sich eine Verbesserung der Stenose in der MRT mit 45% auf Grad 1. In der Endoskopie hingegen wurde keine Stenose mehr diagnostiziert (Grad 0).

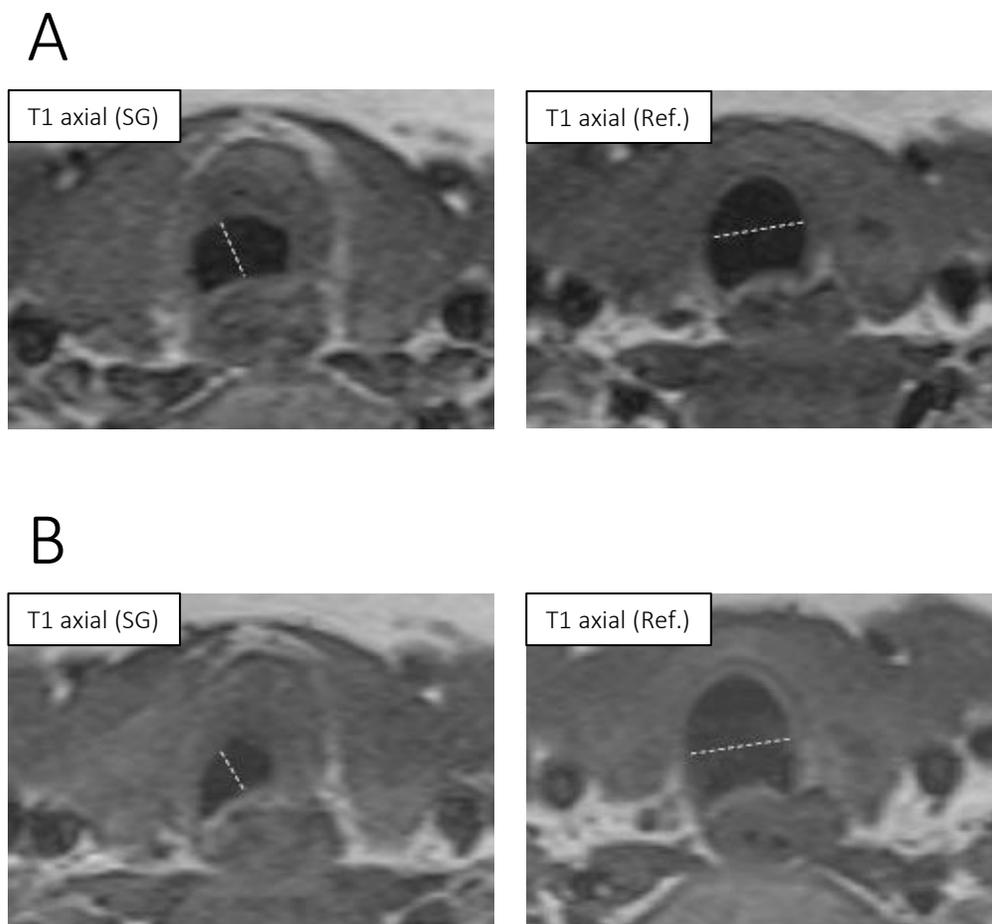


Abbildung 9: Verlaufskontrolle einer 43-jährigen, weiblichen Patientin (ID 15) in der MRT mit der Diagnose einer SGS

(A) Messungen jeweils einmal auf Höhe der Stenose der Subglottis (SG) und der Referenz (Ref.). In der Erstuntersuchung in der MRT wurde die Stenose mit 50% als Grad 1 eingestuft. In der Endoskopie wurde die SGS als Grad 0 gewertet. (B) In einer Follow up-Untersuchung wurde in der MRT eine Verschlechterung der SGS auf 63% nachgewiesen und es erfolgte eine Einstufung als Grad 2. In der Endoskopie wurde die Stenose als Grad 3 gewertet.

4.4 Vergleich MRT und Laryngoskopie mit der Spirometrie

Zwischen den MC-Scores, die in der MRT und in der Laryngoskopie bestimmt wurden, und den maximalen inspiratorischen und expiratorischen Flussgeschwindigkeiten der Lungenfunktionstests konnte eine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Die Korrelation zwischen den MC-Scores der MRT und der PEF auf der Personen-Ebene ergab einen Koeffizienten von $r=-0,363$ (CI 95%: $-0,074$ bis $-0,595$), $p=0,016$. Für die MC-Scores der Laryngoskopie konnte in Gegenüberstellung mit der PEF ein Korrelations-Koeffizient von $r=-0,376$ ermittelt werden (CI 95%: $-0,089$ bis $-0,605$),

$p=0,012$. Auch für die MIF fanden sich signifikante Korrelationen sowohl für die MC-Scores der MRT: $r=-0,340$ (CI 95%: $-0,048$ bis $-0,578$), $p=0,024$ als auch für die Ergebnisse der Laryngoskopie: $r=-0,320$ (CI 95%: $-0,026$ bis $-0,564$), $p=0,034$.

Die prozentualen Stenosegrade, die nur mit Hilfe der MRT gemessen wurden, zeigten die höchste Korrelation, sowohl mit der PEF ($r=-0,441$ (CI 95%: $-0,165$ bis $-0,652$), $p=0,003$) (s. Abb. 10 **A**), als auch mit der MIF ($r=-0,413$ (CI 95%: $-0,132$ bis $-0,632$), $p=0,005$) (s. Abb. 10 **B**).

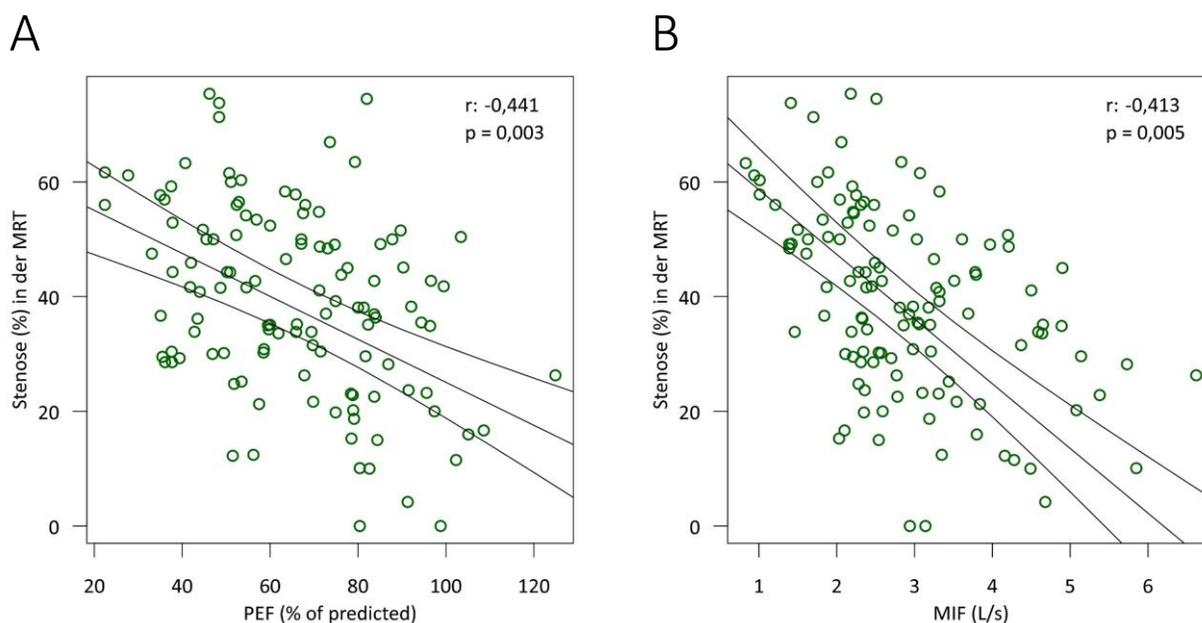


Abbildung 10: Korrelation zwischen der MRT-basierten Graduierung der SGS in Prozent und den Lungenfunktionstests

Die Korrelations-Koeffizienten (r) und die p -Werte gelten für die MRT im Vergleich mit PEF (**A**) und MIF (**B**). Die lineare Regressions-Linie ist mit 95%-Konfidenzintervallen eingezeichnet.

4.5 Longitudinale Verläufe nach Bougierung

Die MRT zeigte nach Bougierung eine Verbesserung des Stenosegrades (ermittelt in Prozent) in neun von 22 Follow up-Untersuchungen (40,9%), während sich die Stenose in fünf Untersuchungen (22,7%) verschlechterte und in acht Untersuchungen (36,4%) der Stenosegrad unverändert blieb. Aus der MRT abgeleitete MC-Scores ergaben eine Verbesserung der Stenosegrade in acht Verlaufskontrollen (36,4%), eine Verschlechterung in einer Verlaufskontrolle (4,5%) und keine Veränderung in 13 Verlaufskontrollen (59,1%).

Aus der Laryngoskopie abgeleitete MC-Scores hingegen ergaben eine Verbesserung der Stenose in neun Verlaufskontrollen (40,9%), eine Verschlechterung in vier Verlaufskontrollen (18,2%) und keine Veränderung in neun Verlaufskontrollen (40,9%).

In der Lungenfunktionsuntersuchung zeigte sich nach Bougierung eine Verbesserung der MIF in 12/22 Untersuchungen (54,5%) und der PEF in 14/22 Untersuchungen (63,6%). Eine Verschlechterung der MIF fiel in sieben Untersuchungen (31,8%) und der PEF in sechs Untersuchungen (27,3%) auf. In den übrigen Untersuchungen blieben MIF und PEF nach der Bougierung unverändert.

Hinsichtlich der Beurteilung von Veränderungen der Stenosen im Verlauf wurde die höchste Korrelation zwischen der Einschätzung der Stenose in Prozent in der MRT und der MIF ($r=-0,8$; CI 95%: -0,571 bis -0,913, $p<0,0001$) und dem PEF ($r=-0,61$; CI 95%: -0,254 bis -0,821; $p=0,0025$) nachgewiesen.

Aus der MRT und der Laryngoskopie abgeleitete MC-Scores korrelierten ebenfalls signifikant mit den Lungenfunktionsuntersuchungen, im Vergleich mit dem absoluten Stenose-Grad in Prozent aber weniger (MRT-ermittelter MC-Score versus MIF: $r=-0,72$; CI 95%: -0,428 bis -0,876; $p=0,0002$ und PEF: $r=-0,43$; CI 95%: -0,010 bis -0,721; $p=0,04$; Laryngoskopie-ermittelter MC-Score versus MIF: $r=-0,58$; CI 95%: -0,210 bis -0,805; $p=0,005$ und PEF: $r=-0,57$; CI 95%: -0,195 bis -0,799; $p=0,006$).

Abbildungen 11 und 12 veranschaulichen die Korrelation der Stenose-Grade in MRT und Laryngoskopie und der Lungenfunktions-Untersuchung vor und nach Bougierung.

In der graphischen Darstellung individueller Verläufe in den folgenden Abbildungen ist der Stenosegrad in der MRT (gemessen in Prozent) auf der linken äußeren Y-Achse aufgezeichnet (dunkelrote Punkte). Der MC-Score der Laryngoskopie wird auf einer 4-stufigen Skala von 0 bis 3 gemessen und ist auf der linken inneren Y-Achse eingetragen (hellrote Punkte). Der inspiratorische Spirometrie-Parameter MIF 50 bewegt sich in einem Wertebereich von 6 bis 0 (L/s), eingetragen auf der rechten inneren Y-Achse (hellblaue Punkte). Der expiratorische Spirometrie-Parameter PEF bewegt sich in einem Wertebereich von 150 bis 0 (% of predicted), eingetragen auf der rechten äußeren Y-Achse (grünes Dreieck). Auf der X-Achse ist der zeitliche Verlauf in Monaten aufgezeichnet.

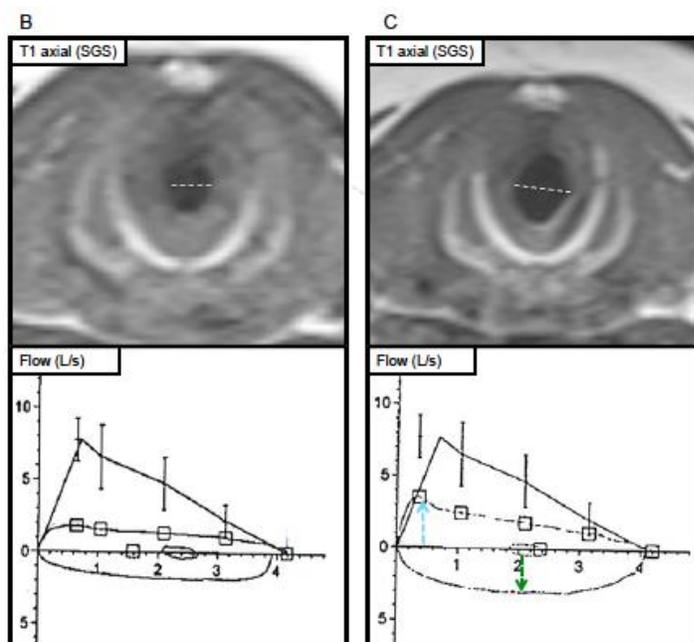
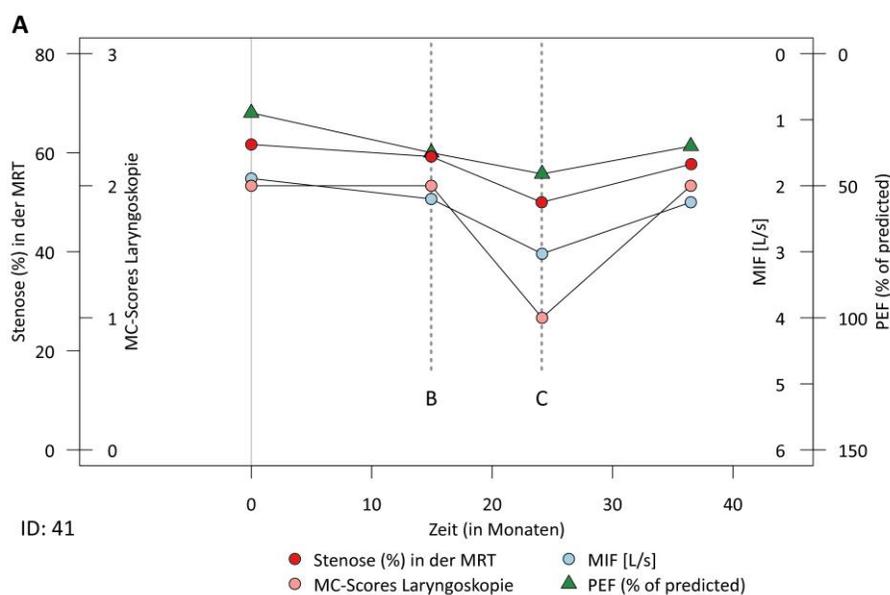


Abbildung 11: Beispiel der Übereinstimmung zwischen MRT und Laryngoskopie im longitudinalen Monitoring der SGS

(A) Das Diagramm zeigt Veränderungen der Stenose in MRT (%), Laryngoskopie (MC-Score) und Spirometrie (MIF, PEF) bei einer 41-jährigen Patientin mit der Diagnose einer SGS. Gezeigt werden die Erst-Untersuchung und drei Folge-Untersuchungen. Eine Bougierung wurde zwischen der ersten und zweiten Folge-Untersuchung durchgeführt (B und C). (B) Bei der ersten Folge-Untersuchung zeigt die MRT eine Stenose von 61% (5 mm/13 mm; MC-Score 2). Auch in der Laryngoskopie ergibt sich ein MC-Score von 2. Die MIF betrug 2,2 L/s und die PEF 37,5%. (C) Bei der zweiten Folge-Untersuchung zeigt sich nach Bougierung (39 Charrière) in der MRT ein reduzierter Stenosegrad von 50% (7 mm/14 mm; MC-Score 1). Auch in der Laryngoskopie findet sich ein Rückgang der Stenose auf Grad 1. Entsprechend wurden in der Spirometrie Verbesserungen des MIF (3,3 L/s, grüner Pfeil) und PEF (45,5%, blauer Pfeil) nachgewiesen.

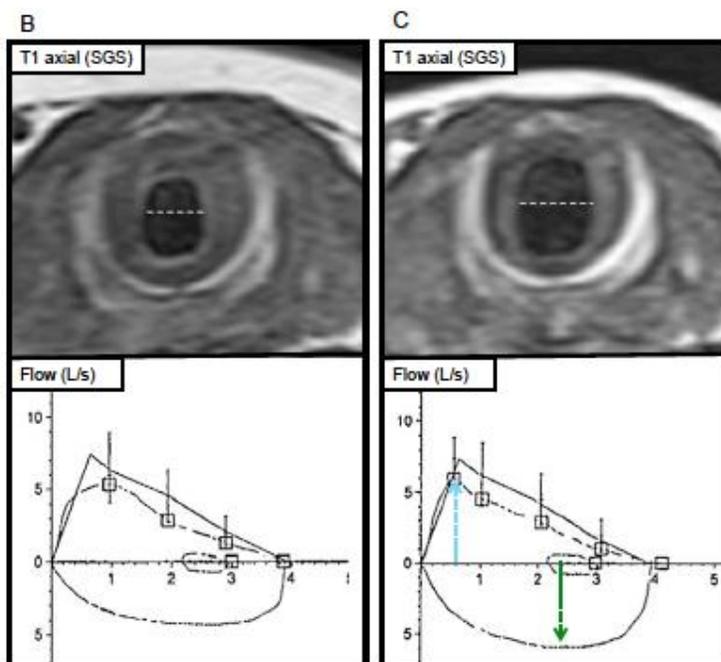
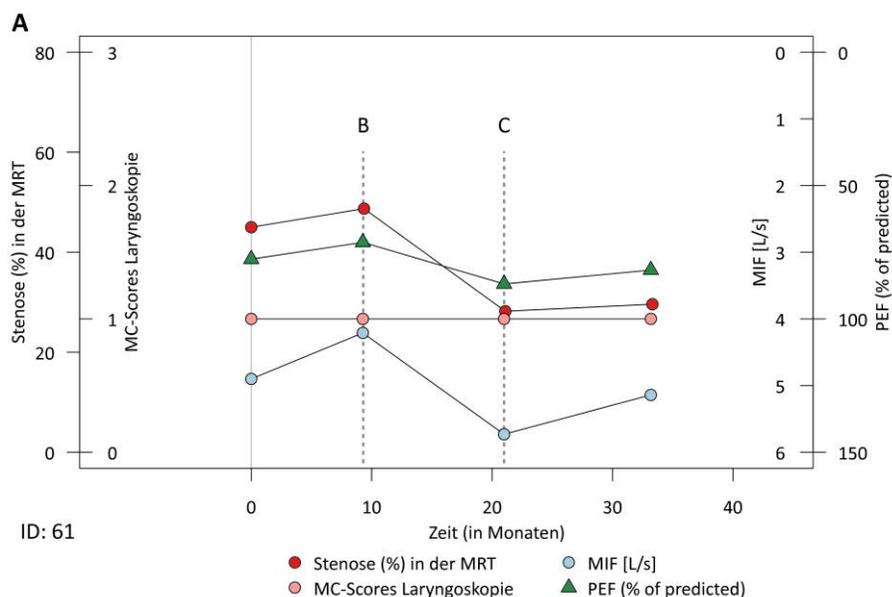


Abbildung 12: Beispiel der höheren Sensitivität der MRT im Vergleich mit der Laryngoskopie im longitudinalen Monitoring der SGS

(A) Das Diagramm zeigt Veränderungen der Stenose in MRT (%), Laryngoskopie (MC-Score) und Spirometrie (MIF, PEF) bei einer 61-jährigen Patientin mit der Diagnose einer SGS. Gezeigt werden auch hier die Erst- und drei Folge-Untersuchungen. Eine Bougierung wurde zwischen der ersten und zweiten Folge-Untersuchung durchgeführt (B und C). (B) Bei der ersten Folge-Untersuchung zeigt die MRT eine Stenose von 50% (6 mm/12 mm; MC-Score 1). In der Laryngoskopie ergibt sich ebenfalls ein MC-Score von 1. (C) Nach der Bougierung (32 Charrière) wurde die SGS unverändert mit einem MC-Score von 1 in MRT und Laryngoskopie gewertet, während sich in der MRT eine Verbesserung in Prozent mit einer nun nur noch verbleibenden Stenose von 25% fand (9 mm/12 mm). Diese korrelierte mit der Verbesserung der spirometrischen Parameter MIF (grüner Pfeil) und PEF (blauer Pfeil).

4.6 Graphische Darstellung individueller Verläufe

Im Folgenden werden die Verläufe der Stenosegrade von fünf weiteren Patienten (ID 15, 18, 41, 59, 61) in Form von Diagrammen mit der Gegenüberstellung der Untersuchungsergebnisse aus MRT, Laryngoskopie und Spirometrie aufgeführt.

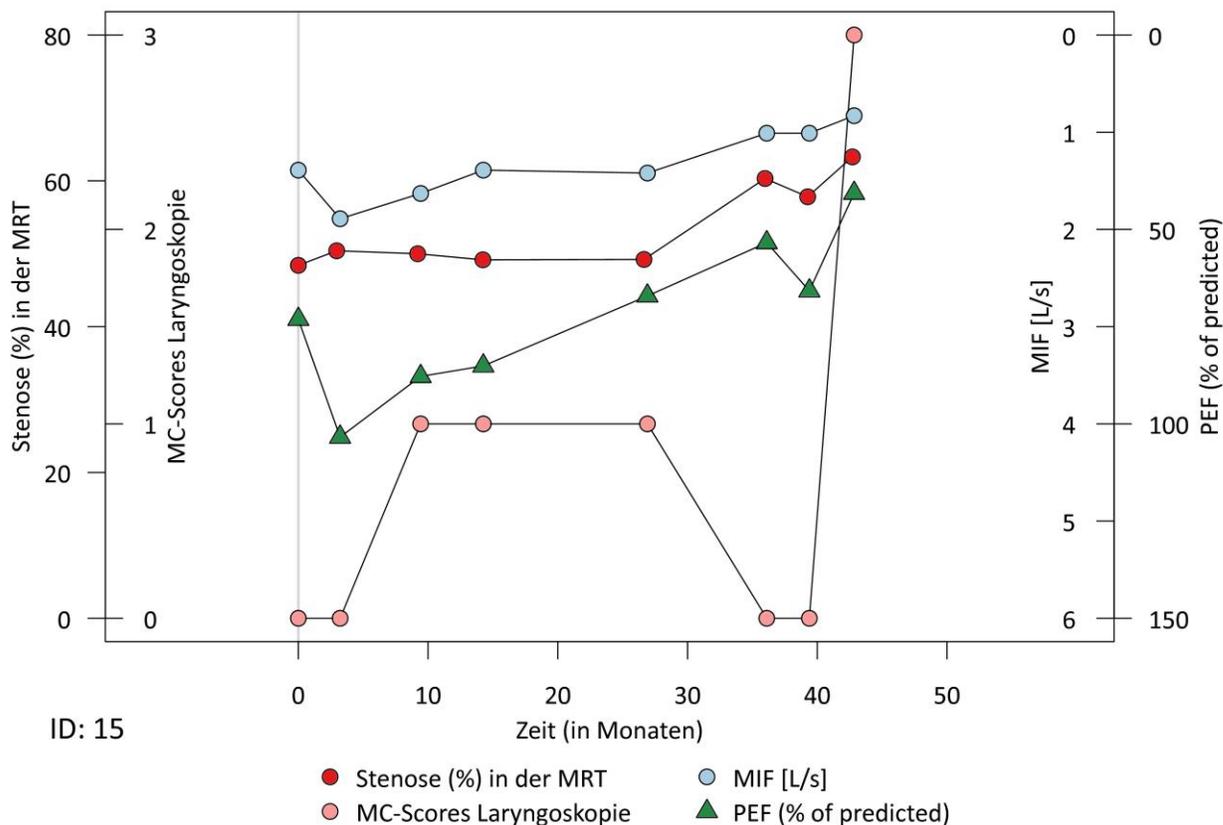


Abbildung 13: Individueller Verlauf des Patienten mit der ID 15

Bei der ID 15 handelt es sich um eine zu Beginn der Untersuchungen 43-jährige, weibliche Patientin. Über einen Zeitraum von 43 Monaten erfolgten zu insgesamt acht Zeitpunkten Untersuchungen. Es wurde in dieser Zeit keine Intervention durchgeführt (erst nach der letzten Untersuchung). Bei den Messungen in der MRT findet sich ein zunächst plateauförmiger Verlauf mit einem Stenosegrad von ca. 50%, der in den letzten drei Kontrollen auf ca. 60% ansteigt. Einen ähnlichen Verlauf zeigen die Kurven der Lungenfunktionswerte MIF und PEF im gleichen Untersuchungszeitraum. Die in der Laryngoskopie ermittelten Stenosegrade zeigen einen hiervon abweichenden Verlauf. Nach einem anfänglichen Stenosegrad 0 steigt die Stenose in der dritten Kontrolle zunächst auf Grad 1 an, fällt in der sechsten Kontrolle wieder auf Grad 0 ab und springt in der letzten Kontrolle dann auf einen Stenosegrad 3.

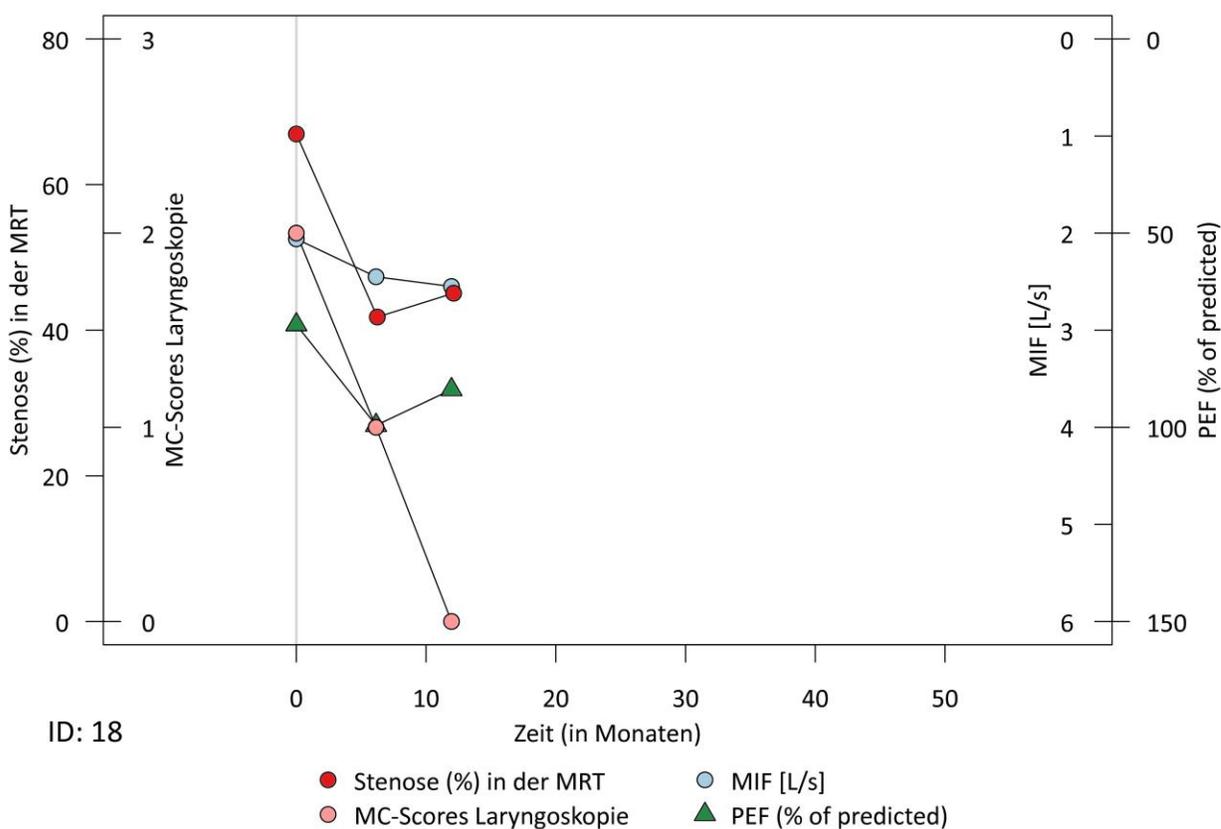


Abbildung 14: Individueller Verlauf des Patienten mit der ID 18

Bei der ID 18 handelt es sich um eine zu Beginn der Untersuchungen 57-jährige, weibliche Patientin. Über einen Zeitraum von 12 Monaten wurden zu drei Zeitpunkten Untersuchungen durchgeführt. Eine Bougierung fand nach dem ersten Untersuchungszeitpunkt statt. In der MRT zeigt sich nach der Intervention eine Verbesserung des Stenosegrades von ca. 70% auf 40%, gefolgt von einem erneuten leichten Anstieg in der dritten Untersuchung. Einen korrelierenden Verlauf weist die Kurve des PEF-Wertes in der Spirometrie auf. In der Laryngoskopie findet sich in der dritten Kontrolle ein abweichendes Ergebnis. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der MRT und Spirometrie wird in der Laryngoskopie eine schrittweise, vollständige Rückbildung der Stenose (auf Grad 0 in der letzten Untersuchung) beschrieben.

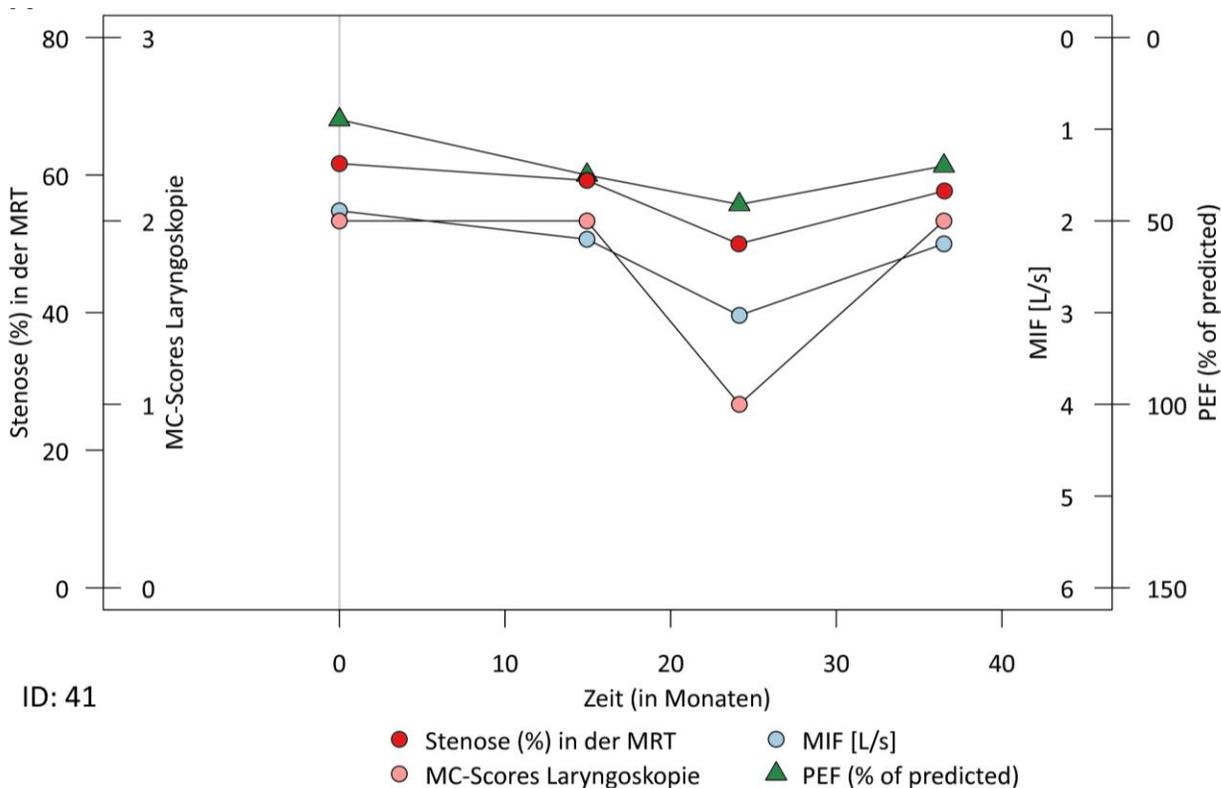


Abbildung 15: Individueller Verlauf des Patienten mit der ID 41

Bei der ID 41 handelt es sich um eine zu Beginn der Untersuchungen 31-jährige, weibliche Patientin. Über einen Zeitraum von 36 Monaten wurden zu vier Zeitpunkten Untersuchungen durchgeführt. Bougierungen fanden nach dem zweiten und nach dem letzten Untersuchungszeitpunkt statt. In diesem Beispiel zeigen die Untersuchungsergebnisse der MRT, Laryngoskopie und Spirometrie im Verlauf eine sehr gute Korrelation. Nach erfolgter Intervention lassen sich in der dritten Untersuchung eine Abnahme des Stenosegrades in der MRT und Laryngoskopie sowie ein Anstieg der Lungenfunktionswerte feststellen. In der letzten Untersuchung zeigt sich wiederum eine Verschlechterung der Befunde in allen drei Untersuchungsmodalitäten.

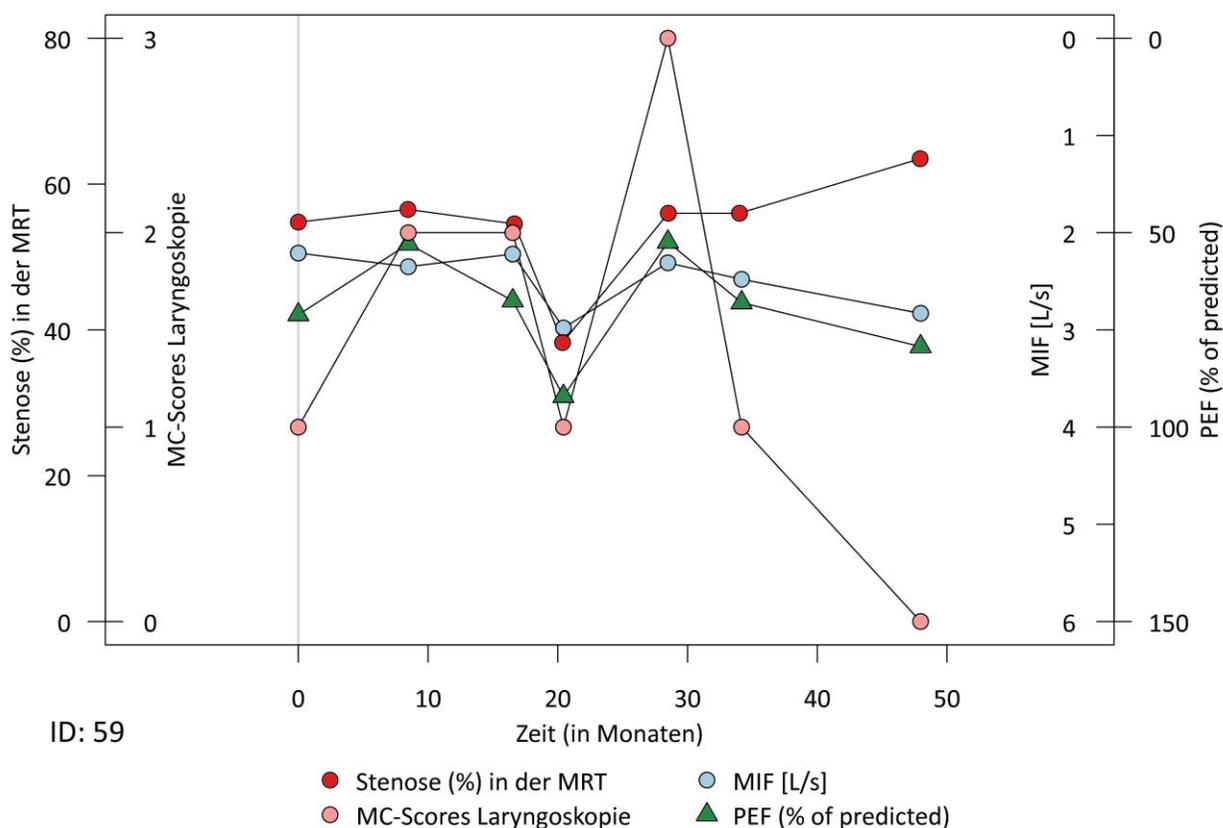


Abbildung 16: Individueller Verlauf des Patienten mit der ID 59

Bei der ID 59 handelt es sich um eine zu Beginn der Untersuchungen 44-jährige, weibliche Patientin. Über einen Zeitraum von 48 Monaten fanden zu sieben Zeitpunkten Untersuchungen statt. Bougierungen wurden nach den Untersuchungszeitpunkten 1, 3, 4 und 6 durchgeführt. In der MRT findet sich zunächst ein kontinuierlicher Stenosegrad bei ca. 60% in den ersten drei Messungen. Nach der zweiten Bougierung wird zum vierten Messzeitpunkt ein Rückgang der Stenose um ca. 20% ermittelt. Anschließend steigt der Stenosegrad wieder an. Bei den Kurven der Spirometrie-Parameter findet sich ein sehr ähnlicher Verlauf. Eine leichte Divergenz der Kurvenverläufe findet sich lediglich zwischen den letzten beiden Untersuchungen. In der Laryngoskopie wird die Stenose in der fünften Untersuchung mit einem Grad 3 deutlich höher eingestuft als in der MRT. Auch spiegelt sich der Abfall des Stenosegrades in der anschließenden Untersuchung nicht in den Verläufen der MRT und Spirometrie wieder. In der letzten Untersuchung wird in der MRT eine Rest-Stenose von ca. 65% ermittelt, während in der Laryngoskopie ein Stenosegrad 0 angegeben wird.

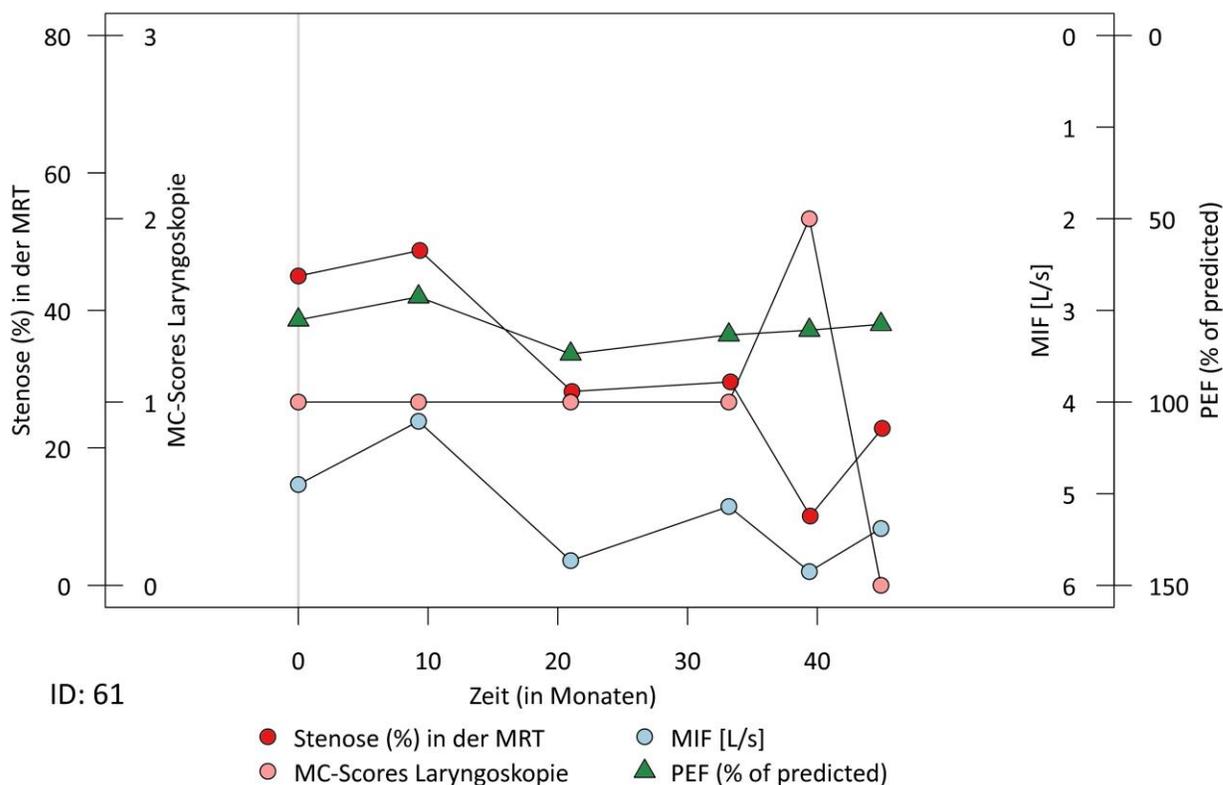


Abbildung 17: Individueller Verlauf des Patienten mit der ID 61

Bei der ID 61 handelt es sich um eine zu Beginn der Untersuchungen 40-jährige, weibliche Patientin. Über einen Zeitraum von 45 Monaten wurden zu sechs Zeitpunkten Untersuchungen durchgeführt. Bougierungen fanden nach den Untersuchungszeitpunkten 1 und 2 statt. Nach der zweiten Bougierung findet sich in der MRT eine Verbesserung der Stenose von ca. 50% auf ca. 30%. In der Laryngoskopie findet sich nach einer anfänglichen Plateau-Phase bei Grad 1 über einen kurzfristigen Anstieg auf Grad 2 am Ende eine Verbesserung auf Grad 0. MRT und MIF zeigen einen relativ gut korrelierenden Verlauf. Insbesondere bei der fünften Untersuchung findet sich eine Verbesserung der Stenose in MRT und MIF, in der Laryngoskopie hingegen findet sich eine Verschlechterung von Grad 1 auf 2.

5. Diskussion

5.1 Kernaussagen

Nach meinem Wissensstand ist diese Arbeit der erste Studienbericht eines größeren Kollektivs von Patienten mit nachgewiesener GPA, in dem Messungen des Stenosegrades von subglottischen Stenosen in der MRT durchgeführt und die Ergebnisse mit denen der Endoskopie und der Lungenfunktion aus der Spirometrie verglichen wurden. Es konnte eine signifikante Korrelation der Graduierung des Schweregrades der subglottischen Stenose in der MRT und der Laryngoskopie festgestellt werden. Jedoch zeigte sich in etwa einem Drittel der Untersuchungen eine Diskrepanz der ermittelten Stenosegrade zwischen beiden Modalitäten.

Die Graduierungen der subglottischen Stenose, die mit Hilfe der MRT und der Laryngoskopie bestimmt wurden, wiesen in etwa gleich hohe signifikante Korrelationen mit den inspiratorischen und expiratorischen Flussmessungen der Spirometrie auf. Allerdings zeigten die exakten, in Prozent gemessenen Stenosegrade, die nur mit Hilfe der MRT ermittelt werden konnten, die höchste signifikante Korrelation mit den Ergebnissen der Spirometrie.

Trotz signifikanter Korrelation der Stenosegrade zwischen der MRT und der Endoskopie lag in circa einem Drittel der Untersuchungen eine Diskrepanz in der Graduierung der Stenosen vor. Hierbei zeigte sich eine ausgeglichene Anzahl an Untersuchungen mit höheren bzw. niedrigeren Stenosegraden in der MRT im Vergleich zur Laryngoskopie, so dass nicht von einer alleinigen Tendenz zur Über- oder Unterschätzung der Stenose durch eines der beiden Untersuchungsverfahren ausgegangen werden kann. Da jedoch ein unabhängiger etablierter Goldstandard zur exakten Vermessung des Stenosegrades fehlt, kann abschließend die Frage nicht sicher geklärt werden, welches der beiden Verfahren bei diskrepanten Befunden eher der „Wahrheit“ entspricht.

Unter Berücksichtigung der signifikanten Korrelationen zwischen den ermittelten Stenosegraden in der MRT und den Flussmessungen der Spirometrie sowie einer sehr guten Interrater-Übereinstimmung bei den MRT-Messungen bleibt festzuhalten, dass die

MRT eine verlässliche und präzise Messmethode für die objektive Beurteilung des Stenosegrades bei subglottischen Stenosen ist.

5.2 Messtechnik zur Bestimmung des Stenosegrades subglottischer Stenosen in der MRT und ihr klinischer Stellenwert

In der Bevölkerung finden sich große Unterschiede in den Maßen von Larynx und Trachea. Eine Messung des Durchmessers einer Stenose alleine reicht somit nicht aus, um den Schweregrad einer Stenose zu ermitteln (Eckel et al., 1994, Randestad et al., 2000). Wie bereits in vorherigen Studien etabliert, wurde in meiner Arbeit ein Verhältnis zwischen dem transversalen Durchmesser der Stenose und dem transversalen Durchmesser einer Referenz-Höhe in der Subglottis in der MRT berechnet (Shitrit et al., 2005, Klink et al., 2013). Die Referenzmessung wurde in Lokalisation der Trachea unterhalb des Krikoids vorgenommen (Klink et al., 2013). Im Falle von Befunden ohne Stenose wurde der transversale Durchmesser der Subglottis auf Niveau des Krikoids ermittelt. Dieser Bereich wird als engste Stelle der Subglottis angesehen (Randestad et al., 2000, Seymour and Prakash, 2002).

Bei den sechs Patienten unseres Patientenkollektivs, bei denen keine subglottische Stenose in der Bildgebung vorlag, wurde in der MRT ein durchschnittlicher minimaler transversaler Durchmesser der Subglottis von 13,3 mm (± 3 mm) ermittelt. Dieser Wert entspricht in etwa den Messwerten in der MRT in vorherigen Studien, in denen ein Mittel von 13,8 mm (± 2 mm) bei Gesunden angegeben wird (Or et al., 2013). In einer Studie von Lakhal et al. wurde mit Hilfe des Ultraschalls in gleicher Lokalisation bei Gesunden ein durchschnittlicher minimaler Durchmesser von 15 mm (± 2 mm) nachgewiesen. Der Wert liegt im Vergleich zu unseren Ergebnissen etwas höher; allerdings konnte bereits in vorherigen Studien aufgezeigt werden, dass die Messungen der Lumendurchmesser der Trachea und Subglottis in der MRT im Vergleich zum Ultraschall in der Tendenz kleiner ausfallen (Lakhal et al., 2007, Or et al., 2013).

Hinsichtlich der Robustheit des Messverfahrens subglottischer Stenosen in der MRT konnte in meiner Arbeit eine hohe Reproduzierbarkeit der Messungen demonstriert werden. Die Interrater-Übereinstimmung wies exzellente Werte von über 0,9 auf. Nach meinem Wissensstand ist dies die erste Arbeit, in der die Interrater-Übereinstimmung

hinsichtlich der Messung subglottischer Stenosen in der MRT in einem größeren Patientenkollektiv untersucht wurde.

In einer früheren Machbarkeitsstudie konnte bereits die Durchführbarkeit der MRT bei der Diagnostik subglottischer Stenosen bei 18 Patienten mit GPA aufgezeigt werden (Klink et al., 2013). Meine Arbeit, unter Einschluss eines größeren Patientenkollektivs und von über 100 MRT-Untersuchungen, bestätigt die vorherigen Ergebnisse und demonstriert den Nutzen der MRT bei der Evaluation subglottischer Stenosen. Neben einer hohen Reliabilität der Stenosegrad-Messungen in der MRT konnte eine signifikante Korrelation der Stenosegrade mit der Laryngoskopie und funktionellen Parametern der Spirometrie nachgewiesen werden.

Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt, gelingt es anhand von Referenzmessungen in der MRT eine exakte Bestimmung der Stenosegrade durchzuführen. Eine solche prozentuale Berechnung der Stenosegrade ist nur mit Hilfe der Schnittbildgebung möglich und im Rahmen der Endoskopie nicht routinemäßig durchführbar. Wie an Beispielen in dieser Arbeit aufgeführt, können mit Hilfe einer exakten Berechnung geringe Veränderungen der Stenosegrade nachgewiesen werden, die durch Angabe eines Myer-Cotton-Scores mit Einteilung in nur vier Grade nicht adäquat erfasst werden können. Die Möglichkeit einer exakten Stenosegrad-Bestimmung könnte für die behandelnden Ärzte hilfreich sein, um Veränderungen im Verlauf der Erkrankung früher zu erkennen und Therapieergebnisse nach interventionellen Eingriffen genauer zu beurteilen.

Ein zentrales Untersuchungsverfahren in der Diagnostik und Überwachung der Atemwegsbeteiligung bei GPA wird allerdings die Endoskopie bleiben. Da die diagnostische Endoskopie heutzutage flexibel fiberoptisch unter lokaler Schleimhaut-Anästhesie ausgeübt wird, ist sie weniger invasiv als die früher durchgeführte starre Bronchoskopie in Vollnarkose (Wood, 2008). Ein klarer diagnostischer Vorteil der Laryngoskopie liegt in der Möglichkeit einer Probenentnahme. Andererseits birgt sowohl die Untersuchung per se als auch die Biopsie durch Gewebsverletzung die Gefahr der Narbenbildung, die zu einer Verschlechterung der Stenose führen kann (McIlwain, 1989). Ein weiterer Vorteil der Laryngoskopie im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren

ist die Möglichkeit der bronchoskopischen Therapie der Stenose mittels Bougierung oder Stent (Hoppe et al., 2002a).

Allerdings stellt die fehlende Objektivität der Messungen der Stenosegrade in der Endoskopie einen Nachteil im Vergleich zur MRT dar. Frühere Untersuchungen konnten bereits eine schwächere Übereinstimmung zwischen Untersuchern für die endoskopische Beurteilung von SGS im Vergleich mit der Evaluierung mittels Schnittbildgebung zeigen (Summers et al., 2002). Somit bleibt die Reproduzierbarkeit der Stenosegrad-Bestimmung mit Hilfe der Endoskopie zu hinterfragen. In der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität Kiel wird aktuell eine Studie zur Inter- und Intrarater-Übereinstimmung der Stenosegrad-Bestimmung in der Endoskopie durchgeführt. Mit Hilfe von Video-Laryngoskopien, die von jeweils zwei Ärzten nach bestimmten Kriterien beurteilt werden, sollen die Validität und Reproduzierbarkeit der Untersuchung überprüft werden (aus einem persönlichen Gespräch mit PD M. Laudien).

Bezüglich der Beurteilung der sublaryngealen Dimensionen sind in vorherigen Studien Limitierungen der Endoskopie als Untersuchungsmodalität aufgezeigt worden. Der sogenannte „Fischaugen-Effekt“ führt über eine Verzerrung der Strukturen zu einem Über- oder Unterschätzen der Maße im subglottischen Bereich (Margulies et al., 1994, Schwartz et al., 1993, Cotton et al., 1989, Jolesz et al., 1997). Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass eine Einschätzung von Veränderungen der Querschnittsfläche der Atemwege in der Endoskopie subjektiv und abhängig von der Erfahrung des Untersuchers ist (Dunham and Wolf, 1996, Summers et al., 1996).

Aufgrund ihrer niedrigen Interrater-Übereinstimmung in der Evaluierung subglottischer Stenosen wird die fiberoptische Bronchoskopie von einigen Autoren deshalb sogar als „Goldstandard“ in Frage gestellt (Summers et al., 1996).

Eine weitere Limitation für die Endoskopie stellen hochgradige Stenosen dar. Hier wird der Vorschub des Endoskops bei einem hohen Stenosegrad durch die Lumeneinengung behindert, sodass keine Einsicht in den distal der Stenose gelegenen Bereich der Trachea gewährleistet ist (Solans-Laque et al., 2008). In diesen Fällen ist die Diagnostik mit Hilfe der Schnittbildgebung der Endoskopie klar überlegen.

Patienten mit GPA und SGS benötigen im Krankheitsverlauf meist wiederholte Kontrollen und dilatative Interventionen, da sich der Grad der SGS im Verlauf der Erkrankung häufig verschlechtert (Langford et al., 1996). In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv wurden bei 25 % der Patienten Interventionen durchgeführt, bei einzelnen Patienten bis zu vier Mal. Daher erfordert die Erkrankung typischerweise, wie auch in unserem Patientenkollektiv gezeigt, eine langjährige Überwachung (Taylor et al., 2013).

Bis heute gibt es keine standardisierten und validierten Richtlinien für die Untersuchung und Graduierung der SGS bei Patienten mit GPA. Gängig ist eine Diagnostik basierend auf Ergebnissen der klinischen Untersuchung und Befunden aus der Bildgebung (Langford et al., 1996). Aufgrund der höheren Objektivität und Reproduzierbarkeit der Messungen könnte die MRT, insbesondere in der Verlaufs- und Therapiekontrolle subglottischer Stenosen, eine wichtige Rolle einnehmen.

5.3 Gegenüberstellung der MRT mit anderen Schnittbildverfahren zur Diagnostik subglottischer Stenosen

Bis jetzt gibt es keine größere Studie, in der Messungen von SGS in der MRT durchgeführt wurden. Die meisten bisherigen Untersuchungen befassen sich mit der Evaluation der Computertomographie als objektivem bildgebendem Verfahren zur Graduierung subglottischer Stenosen. In einer Vergleichsstudie von 2005 zwischen CT, Endoskopie und Lungenfunktionsuntersuchung fanden sich bereits ähnliche Ergebnisse wie in unseren Untersuchungen. Shitrit et al. analysierten die Korrelation des Grades der SGS, gemessen in der virtuellen Bronchoskopie mittels CT, und den Befunden aus Endoskopie und Spirometrie. Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen den Werten aus der CT und der Laryngoskopie ($r=0,76$) und zwischen der CT und inspiratorischen Flussmessungen in der Spirometrie ($r=0,45$) (Shitrit et al., 2005). Eine Erklärung der im Vergleich mit unserer Studie höheren Korrelationskoeffizienten könnte in der kleineren, heterogenen Studienpopulation liegen. Von den 13 eingeschlossenen Patienten trug nur ein Patient die Diagnose einer GPA-assoziierten SGS. Zusätzlich wurde ein divergentes Grading-System verwendet und der Grad der SGS wurde mit anderen Parametern der Spirometrie verglichen.

Vorherige Autoren haben bereits die CT als Untersuchungsmodalität im Vorfeld einer Bronchoskopie vorgeschlagen. Die CT bietet als Schnittbildgebung die Möglichkeit, tracheobronchiale Stenosen in allen drei Raumebenen zu evaluieren und den Verlauf der Stenose unter Therapie zu beobachten (Solans-Laque et al., 2008, Seam et al., 2007, Screatton et al., 1998). Ein wichtiger Nachteil der CT ist jedoch die Exposition der Patienten gegenüber ionisierender Strahlung. Da die Überwachung der medikamentösen, interventionellen oder operativen Therapie häufig eine engmaschige Kontrolle erfordert, kann die CT-graphische Bildgebung zur Akkumulierung einer erheblichen Strahlendosis im Laufe der Erkrankung führen. In der MRT hingegen findet sich diese Einschränkung nicht. Obwohl die MRT weiterhin eine teurere und zeitaufwändigere Untersuchungsmethode ist, hat sie sich deshalb als alternative Bildgebungstechnik zur Beurteilung trachealer und bronchialer Veränderungen etabliert (Simoneaux et al., 1995, Auringer et al., 1991).

Eine weitere alternative Messmethode, die in meiner Studie nicht berücksichtigt wurde, ist die Sonographie. Im Gegensatz zu MRT und CT erfordert der Ultraschall keine strenge Immobilisation, was insbesondere beim Einsatz ängstlicher Patienten oder Kinder zur Umgehung einer Sedierung/Narkose führen kann. Die Untersuchungsmodalität ist zwar untersucherabhängig, dafür aber leicht zu erlernen (Lakhal et al., 2007)

In einer Studie von Or et al. von 2013 wurde die Wertigkeit des dreidimensionalen Ultraschalls zur Beurteilung der Anatomie der Atemwege untersucht. Eine sonographische Bildgebung fand auf Höhe der Stimmbänder, des krikoidalen Knorpels und der oberen Trachea statt. Ein Vergleich erfolgte auch hier zur Bildgebung aus der MRT und mit anatomischen Untersuchungen von Leichen. Als Ergebnis der Studie fand sich, dass eine Einschätzung der Anatomie der Atemwege bei Erwachsenen mit einer akkuraten Messung des anteroposterioren Durchmessers des subglottischen Bereichs und des transversalen Durchmessers der oberen Trachea mit Hilfe des 3D-Ultraschalls durchgeführt werden kann (Or et al., 2013).

Lakhal et al. führten 2007 eine Studie zur Wertigkeit der Sonographie für die Beurteilung des subglottischen Durchmessers durch. Bei 19 gesunden Probanden wurde der transversale Durchmesser des Lumen auf der Höhe des Krikoids sowohl mit der MRT als

auch mit dem Ultraschall bestimmt. Zwischen beiden Techniken fand sich eine starke Korrelation ($r=0,99$, $p < 0,05$), sodass die Sonographie als ein zuverlässiges Instrument für die Bestimmung des Durchmessers der subglottischen Atemwege bei gesunden Erwachsenen angesehen werden kann (Lakhal et al., 2007).

Als Endosonographie mit Hilfe eines gefüllten Ballons zur Überwindung der Luftbarriere zwischen Schallkopf und Trachealwand ist die Sonographie auch intraluminal im Tracheobronchialbereich einsetzbar. Derzeit ist ihre Bedeutung in der Diagnostik benigner Trachealstenosen aber insgesamt zu vernachlässigen (Muller, 2004), wobei Nobuyama und Mitarbeiter im Jahr 2011 eine interessante Studie veröffentlicht haben, in der Messungen der Atemwege zwischen der endobronchialen Sonographie und der CT verglichen wurden. Bei Patienten mit benignen und malignen Trachealstenosen fanden sich bei beiden Untersuchungsmodalitäten annähernd gleiche Messergebnisse von Länge und Durchmesser der Stenose (Nobuyama et al., 2011).

5.4 Stellenwert der Spirometrie bei der Ermittlung des Stenosegrades von subglottischen Stenosen

Während in der Endoskopie und den Schnittbildgebungen wie der MRT vornehmlich die strukturellen Komponenten einer Stenose der Subglottis untersucht werden, stellt die Spirometrie ein objektives Verfahren dar, um den Effekt der Stenose auf den Luftfluss und die respiratorische Funktion des Patienten zu erfassen (Daum et al., 1995, Nouraei et al., 2007). Der große Vorteil der Lungenfunktionsuntersuchung liegt in ihrer einfachen Durchführbarkeit, da sie sowohl kostengünstig als auch großflächig verfügbar ist.

Manche Autoren empfehlen bei bestehender Diskrepanz zwischen der klinischen Symptomatik des Patienten und den Befunden der bildgebenden Diagnostik die Durchführung einer ergänzenden Spirometrie als Hilfe, um die Entscheidung für oder gegen eine therapeutische Intervention zu treffen (Polychronopoulos et al., 2007).

Wie in der Literatur in vorherigen Arbeiten bei extrathorakalen Trachealstenosen beschrieben, so konnte auch in unserer Studie bei Patienten mit subglottischen Stenosen eine Abnahme des in- und expiratorischen Volumenflusses in der Spirometrie nachgewiesen werden. Hieraus resultiert ein schachtelartiger Aspekt der Fluss-Volumen-

Kurve, welcher ein typisches Merkmal von Stenosen der extrathorakalen Atemwege darstellt (Empey, 1972, Rotman et al., 1975, Wassermann et al., 1995).

In der Literatur sind einzelne Arbeiten bekannt, die den diagnostischen Wert der Spirometrie bei Stenosen des Tracheobronchialsystems untersuchten. Modrykamien und Mitarbeiter untersuchten hierbei quantitative und visuelle Kriterien in der Lungenfunktionsprüfung nach ihrer Fähigkeit, eine Obstruktion der oberen Atemwege (also auch der Trachea) vorherzusagen. Als quantitative Kriterien wurden die Parameter FEV1/MEF, MEF 50%/MIF 50%, MIF 50% und FEV1/FEV0,5 und als visuelle Kriterien das Vorhandensein eines Plateaus, einer biphasischen Form und Oszillationen der Fluss-Volumen-Kurve verwendet. Insgesamt zeigten die quantitativen Parameter eine bessere Aussagekraft für die Erkennung einer Atemwegsobstruktion als die visuellen Kriterien, allerdings war die Sensitivität insgesamt niedrig. Die höchste Genauigkeit wurde mit einer Kombination der quantitativen und visuellen Kriterien erreicht; hiermit konnte eine Sensitivität von 69,4% in der Erkennung einer Obstruktion der oberen Atemwege erzielt werden (Modrykamien et al., 2009).

In einer aktuellen Studie von Kraft und Kollegen zeigte sich im Verlauf der Therapie idiopathischer SGS eine signifikante Verbesserung der inspiratorischen und expiratorischen Flussparameter PEF und MIF (Kraft et al., 2015). Eine Verbesserung der maximalen inspiratorischen Flussgeschwindigkeiten konnte in Zusammenhang mit der Weite der therapeutischen Dilatation im Rahmen der Endoskopie gebracht werden. Die Verwendung eines größeren Ballons führte zu einer zunehmenden Verbesserung der Flussgeschwindigkeiten (Kraft et al., 2015). Jedoch fehlte in dieser Studie der Einsatz eines diagnostischen Schnittbildverfahrens, sodass wir keinen Vergleich mit den Ergebnissen in unseren Untersuchungen ziehen können. Allerdings stützen die Ergebnisse der Studie von Kraft die Wertigkeit der von uns verwendeten Parameter PEF und MIF aus der Spirometrie, die als die bestgeeigneten objektiven funktionellen Parameter für die Graduierung subglottischer Stenosen gelten.

Es gibt hingegen auch Studien, die darauf hinweisen, dass im Rahmen subglottischer Stenosen nicht immer Veränderungen der Lungenfunktionsmessung auftreten müssen (Polychronopoulos et al., 2007). Insbesondere in frühen Krankheitsstadien, wenn die

aktive Entzündung noch keine signifikante Vernarbung und Einengung der Subglottis bedingt, kann auch eine schwere tracheobronchiale Entzündung zu lediglich subtilen Veränderungen in der Fluss-Volumen-Kurve führen (Polychronopoulos et al., 2007). Auch bei niedrigen Stenosegraden können die Fluss-Volumen-Kurven bei Patienten normal erscheinen (Polychronopoulos et al., 2007).

Eine weitere Limitation der Lungenfunktionsuntersuchungen basiert darauf, dass diese oft nicht einheitlich durchgeführt werden und abhängig von der Mitarbeit des Patienten sind (Empey, 1972, Miller and Hyatt, 1969). Allerdings wurde diese Einschränkung der Untersuchungstechnik in dem von mir untersuchten Patientenkollektiv möglichst gering gehalten, da die Lungenfunktionsuntersuchung standardisiert in Form einer Bodyplethysmographie durchgeführt worden ist.

5.5 Kritische Auseinandersetzung mit dem eigenen Studiendesign

Durch das retrospektive Studiendesign und den Mangel einer Foto- oder Video-basierten Dokumentation der Laryngoskopien gab es keine Möglichkeit einer unabhängigen Re-Evaluierung der Laryngoskopie-Befunde. Unsere Ergebnisse basieren auf der schriftlichen Dokumentation der Endoskopie-Berichte. Diese Dokumentation fand nicht in allen Fällen standardisiert statt. Die Endoskopien wurden von verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Wie bereits erwähnt beeinflusst die persönliche Erfahrung des Untersuchers die Ergebnisse. Da keine standardisierte Foto- oder Videodokumentation der Endoskopien erfolgte, war ein Vergleich der Stenosen zu Vorbefunden und damit eine Verlaufsbeurteilung für den Untersucher schwierig.

Durch das retrospektive Studiendesign war es ferner nicht möglich, einen direkten Vergleich zwischen den Ergebnissen der MRT und Laryngoskopie aufzustellen. Somit konnten bei divergenten Untersuchungsergebnissen die Ursachen der Unterschiede nicht abschließend geklärt werden. Zudem findet sich die methodische Problematik, dass eine renommierte Untersuchungstechnik (Laryngoskopie) mit einer neuen Methode (MRT) verglichen wird, aber streng genommen ein Goldstandard als Referenz fehlt. Setzen wir die Laryngoskopie als bisherigen „Goldstandard“ in der Diagnostik von subglottischen Stenosen mit ihren Ergebnissen auf ein Niveau von 100%, so ist es uns mit einer neuen Methode wie der MRT nicht möglich, dieses Niveau zu übertreffen. Die Ergebnisse

können entweder gleich gut oder schlechter sein.

Eine mögliche Einschränkung unserer Studie liegt in der Verwendung eines modifizierten MC-Scores für die Beurteilung der Grade der Stenose in der MRT. Dies erfolgte durch einen Vergleich des intrastenotischen Durchmessers mit dem subkrikoidalen Durchmesser als Referenz. Dieser Unterschied der Mess-Techniken zwischen MRT und Laryngoskopie könnte unsere Ergebnisse beeinflusst haben, obwohl die meisten Stenosen rund oder ellipsoid waren, was den Einfluss wiederum reduziert.

Nicht berücksichtigt wurden in unserer Studie die klinischen Symptome der Patienten. Allerdings wurden Flussmessungen der Spirometrie für die Auswertung herangezogen, die als objektive Methode zur Beurteilung der respiratorischen Beeinträchtigung angesehen werden (Shitrit et al., 2005).

Ebenfalls keine Berücksichtigung fand die Tatsache, ob die Patienten während des Untersuchungszeitraum unter einer immunsupprimierenden systemischen Therapie standen. Allerdings sollten der Krankheitsverlauf und eine eventuelle Therapie keinen Einfluss auf die Messauswertungen gehabt haben.

Unsere Messmethode wurde nur bei Erwachsenen durchgeführt; die jüngste Patientin war zum Untersuchungszeitpunkt 18 Jahre alt. Bei Erwachsenen wird von einer zylindrischen, symmetrischen Form der Trachea ausgegangen, mit ähnlichen Maßen sowohl am kranialen als auch am kaudalen Ende (Hudgins et al., 1997). Unsere Ergebnisse können nicht automatisch auf die Anwendung der MRT bei Säuglingen oder Kindern übertragen werden. Deren Luftwege sind trichterförmig, mit einer relativ weiten supraglottischen Ebene und engeren Bereichen in der subglottischen Ebene sowie der zervikalen Trachea (Cotton, 1985).

Als weiterer Punkt ist die Atemverschieblichkeit des Tracheobronchialbaumes zu erwähnen, die bereits in mehreren CT-Experimenten untersucht wurde (Ederle et al., 2003, Heussel et al., 2004). Zwischen Inspiration und Expiration finden sich in den Aufnahmen Unterschiede in der Form der Trachea (Muro et al., 2000). Bei der Inspiration ist die

Querschnitts-Fläche der Trachea und der Hauptbronchi im Vergleich zur Expiration signifikant höher (Ederle et al., 2003). Diese respiratorischen Veränderungen während des Atemzyklus wurden in unserer Studie nicht in Betracht gezogen. Da jedoch die Untersuchungen standardgemäß im gleichen Atemzustand durchgeführt wurden und sowohl die Subglottis als auch die proximale Trachea betroffen sind, gehen wir davon aus, dass diese Veränderungen unsere Ergebnisse nicht maßgeblich beeinflussten.

5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend ist zu sagen, dass MRT und Laryngoskopie vergleichbare Ergebnisse in der Graduierung von SGS bei Patienten mit GPA liefern.

Für die Routine-Überwachung der SGS bei Patienten mit GPA ist die MRT eine attraktive, nicht-invasive, strahlungsfreie Alternative. Sie hat die Fähigkeit, sowohl die entzündliche Aktivität der Erkrankung zu beurteilen, als auch eine genaue Messung der Stenose im Verlauf der Erkrankung darzustellen. Die MRT könnte die Laryngoskopie in der longitudinalen Überwachung von SGS bei Patienten mit GPA ergänzen.

Invasive endoskopische Eingriffe könnten für den Fall der Verschlechterung einer Stenose und bei Symptomen aufgespart werden. In diesen Fällen bleibt die Endoskopie mit der Option zur dilatativen Intervention Mittel der Wahl.

Letztendlich müssen unsere Ergebnisse durch prospektiv angelegte Studien in der Zukunft bestätigt werden. Ein besserer Vergleich der Verfahren könnte durch eine standardisierte Video-Laryngoskopie erzielt werden. Zudem wäre es von Interesse, weitere Kriterien wie z.B. die klinischen Symptome der Patienten oder den Einfluss einer immunsupprimierenden systemischen Therapie in die Auswertungen einzuschließen.

Weiter sind in Zukunft Studien notwendig, um die klinische Relevanz der Veränderungen der Stenosegrade, die mit Hilfe der MRT-Messungen ermittelt werden, zu erforschen, um z.B. mögliche Grenzwerte für interventionelle Eingriffe festzulegen. Zudem muss untersucht werden, inwiefern die Aktivität der Entzündung der SGS, die mit Hilfe der MRT evaluiert werden kann, Einfluss auf den Verlauf und die Prognose der Stenosegrade hat. Die dezidierte Beurteilung der lokalen Entzündungsaktivität an der Subglottis mit Hilfe der MRT war nicht Gegenstand meines Themas.

6. Zusammenfassung

In meiner Arbeit wurden die Stenosegrade subglottischer Stenosen bei Patienten mit gesicherter GPA mit Hilfe der MRT ermittelt und mit den Ergebnissen der Laryngoskopie und Spirometrie verglichen. Retrospektiv wurden insgesamt 118 MRT-Untersuchungen des Halses von 44 Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine subglottische Stenose eingeschlossen. Für den Vergleich mit den Messungen der MRT wurden Ergebnisse von Laryngoskopie- und Lungenfunktions-Untersuchungen herangezogen, die zeitnah zu den MRT-Untersuchungen bei den Patienten durchgeführt wurden.

Die Einteilung der Stenosegrade in der MRT erfolgte wie in der Laryngoskopie mit Hilfe einer 4-stufigen Skala, dem Myer-Cotton-Score. Zusätzlich wurden in der MRT die Stenosegrade in Prozent ermittelt. Anschließend wurden die Ergebnisse mit den expiratorischen und inspiratorischen Flussmessungen (PEF und MIF) der Spirometrie verglichen, die als objektive funktionelle Referenzwerte dienen.

In der MRT wurden in 112 der 118 Untersuchungen (95%) SGS nachgewiesen (n=82: Grad 1, n=26: Grad 2, n=4: Grad 3), in der Laryngoskopie hingegen wurde nur in 105 von 118 Untersuchungen (89%) eine Stenose ermittelt (n=73: Grad 1, n=24: Grad 2, n=8: Grad 3). In 64% der Untersuchungen lag eine Übereinstimmung der ermittelten Stenosegrade aus der MRT und Laryngoskopie vor. In 17% der Untersuchungen (n= 20) wurden höhere und in 19% der Untersuchungen (n= 23) niedrigere Stenosegrade in der MRT im Vergleich zur Laryngoskopie ermittelt. Die Myer-Cotton-Scores beider Untersuchungsmodalitäten zeigten vergleichbare Korrelationen mit der PEF (MRT: $r=-0,363$, $p=0,016$, Laryngoskopie: $r=-0,376$, $p=0,012$) und MIF (MRT: $r=-0,340$, $p=0,024$, Laryngoskopie: $r=-0,320$, $p=0,034$). Die höchste Korrelation fand sich zwischen den in der MRT ermittelten Stenosegraden in Prozent und der PEF ($r=-0,441$, $p=0,003$) und MIF ($r=-0,413$, $p=0,005$).

Meine Arbeit konnte aufzeigen, dass mittels MRT und Laryngoskopie vergleichbare Ergebnisse in der Graduierung subglottischer Stenosen bei Patienten mit GPA ermittelt werden. Zusätzlich liegt eine signifikante Korrelation beider Modalitäten mit funktionellen Messungen aus der Spirometrie vor. Die MRT stellt demnach eine vielversprechende nicht-invasive Untersuchungsmodalität für die Erkennung und Graduierung subglottischer Stenosen bei Patienten mit GPA dar. Insbesondere bietet die MRT die Möglichkeit, präzise

Messungen der Stenosegrade in Prozentgraden mit hoher Reproduzierbarkeit durchzuführen, die mit den Lungenfunktionswerten besser korrelieren. Der Einsatz der MRT in der Diagnostik und Therapiekontrolle subglottischer Stenosen bei Patienten mit GPA könnte in Zukunft dazu führen, dass die invasive Laryngoskopie vornehmlich den interventionellen Eingriffen vorbehalten bleibt.

7. Abstract

The aim of our study was to compare magnetic resonance imaging (MRI)-based and laryngoscopy-based grading of subglottic stenosis with pulmonary function tests (PFT) in patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA).

In our retrospective study we included 118 examinations of 44 patients with GPA and suspected SGS. All patients underwent MRI, laryngoscopy and PFT. The stenosis was graded on a 4-point-scale by endoscopy and MRI using the Myer-Cotton (MC)-Score (score 1: $\leq 50\%$; 2: 51-70%; 3: 71-99%; 4: 100%) and as percentage by MRI. All results were compared with peak expiratory flow (PEF) and maximum inspiratory flow (MIF) from PFT, serving as objective functional reference.

In MRI, 112/118 examinations (95%) were rated positive for SGS (n=82: grade 1; n=26: grade 2; n=4: grade 3) whereas in laryngoscopy 105/118 examinations (89%) were rated positive for SGS (n=73: grade 1; n=24: grade 2; n=8: grade 3). MRI and laryngoscopy agreed in 75 of 118 examinations (64%). MRI determined higher scores in 20 (17%) and lower scores in 23 (19%) examinations compared to laryngoscopy. MC-scores as determined by both MRI and laryngoscopy showed comparable correlations with PEF ($r=-0.363$, $p=0.016$ and $r=-0.376$, $p=0.012$, respectively) and MIF ($r=-0.340$, $p=0.024$ and $r=-0.320$, $p=0.034$, respectively). The highest correlation was found between MRI-based stenosis grading in percentage with PEF ($r=-0.441$, $p=0.003$) and MIF ($r=-0.413$, $p=0.005$).

MRI and laryngoscopy provide comparable results for grading of SGS in GPA and correlate well with PFT. MRI is an attractive non-invasive and radiation free alternative for monitoring the severity of SGS in patients with GPA. MRI complements endoscopic examinations in the follow-up of SGS, so invasive laryngoscopy may be reserved for interventional procedures.

8. Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ACR	American College of Rheumatology
ANCA	Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody/Antineutrophile Zytoplasmatische Antikörper
a.p.	anterior-posterior
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference
CI	Confidence Interval/Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CYC	Cyclophosphamid
FOB	Fiberoptische Bronchoskopie
GC	Glukokortikoid, -e
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
i.v.	Intravenös
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
MCS	Myer-Cotton-Score
MIF	Maximum Inspiratory Flow
MRI	Magnetic Resonance Imaging/Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PEF	Peak Expiratory Flow
PFT	Pulmonary Function Test/Lungenfunktions-Untersuchung
PNS	Peripheres Nervensystem
RIS	Reporting Information System
ROI	Region of Interest
SGS	Subglottische Stenose
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
VB	Virtuelle Bronchoskopie
ZNS	Zentrales Nervensystem

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Nasopharyngolaryngoskopie	16
Abbildung 2: Statische und dynamische Lungenfunktionsparameter	20
Abbildung 3: Typische Lungenfunktions-Untersuchungsbefunde bei Stenosen der oberen Atemwege	22
Abbildung 4: Schema der Messpunkte im anatomischen Schnitt und in der MRT	30
Abbildung 5: MRT Beispielbilder von Patienten mit GPA und zunehmende MC-Scores	33
Abbildung 6: Mosaik-Plot zur Demonstration des Grades der Übereinstimmung zwischen MRT- und Laryngoskopie-basierten MC-Scores.....	35
Abbildung 7: Verlaufskontrolle einer 59-jährigen, weiblichen Patientin (ID 10) in der MRT mit der Diagnose einer SGS.....	36
Abbildung 8: Verlaufskontrolle einer 57-jährigen, weiblichen Patientin (ID 18) in der MRT mit der Diagnose einer SGS.....	37
Abbildung 9: Verlaufskontrolle einer 43-jährigen, weiblichen Patientin (ID 15) in der MRT mit der Diagnose einer SGS.....	38
Abbildung 10: Korrelation zwischen der MRT-basierten Graduierung der SGS in Prozent und den Lungenfunktionstests.....	39
Abbildung 11: Beispiel der Übereinstimmung zwischen MRT und Laryngoskopie im longitudinalen Monitoring der SGS.....	41
Abbildung 12: Beispiel der höheren Sensitivität der MRT im Vergleich mit der Laryngoskopie im longitudinalen Monitoring der SGS.....	42
Abbildung 13: Individueller Verlauf des Patienten mit der ID 15.....	43
Abbildung 14: Individueller Verlauf des Patienten mit der ID 18.....	44
Abbildung 15: Individueller Verlauf des Patienten mit der ID 41.....	45
Abbildung 16: Individueller Verlauf des Patienten mit der ID 59.....	46
Abbildung 17: Individueller Verlauf des Patienten mit der ID 61.....	47

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MRT-Protokoll.....28

11. Literaturverzeichnis

- AURINGER, S. T., BISSET, G. S., 3RD & MYER, C. M., 3RD 1991. Magnetic resonance imaging of the pediatric airway. Compared with findings at surgery and/or endoscopy. *Pediatr Radiol*, 21, 329-32.
- BERTOLANI, M., CALANDRA BUONAURA, P., SPINA, V., D'ALIMONTE, P., ROMANI, U., CRISCUOLO, M. & ROMAGNOLI, R. 1993. [Spin-echo anatomy of the larynx in MRI at 1.5 T]. *J Radiol*, 74, 1-12.
- BUSCHMAN, D. L. 1991. Barium sulfate bronchography. Report of a complication. *Chest*, 99, 747-9.
- CARTIN-CEBA, R., PEIKERT, T. & SPECKS, U. 2012. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*, 14, 481-93.
- COMARMOND, C. & CACOUB, P. 2014. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*, 13, 1121-5.
- COTTON, R. T. 1985. Prevention and management of laryngeal stenosis in infants and children. *J Pediatr Surg*, 20, 845-51.
- COTTON, R. T., GRAY, S. D. & MILLER, R. P. 1989. Update of the Cincinnati experience in pediatric laryngotracheal reconstruction. *Laryngoscope*, 99, 1111-6.
- CRIEE, C. P., BAUR, X., BERDEL, D., BOSCH, D., GAPPA, M., HAIDL, P., HUSEMANN, K., JORRES, R. A., KABITZ, H. J., KARDOS, P., KOHLER, D., MAGNUSSEN, H., MERGET, R., MITFESSEL, H., NOWAK, D., OCHMANN, U., SCHURMANN, W., SMITH, H. J., SORICHTER, S., VOSHAAR, T. & WORTH, H. 2015. [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie*, 69, 147-64.
- DAUM, T. E., SPECKS, U., COLBY, T. V., EDELL, E. S., BRUTINEL, M. W., PRAKASH, U. B. & DEREMEE, R. A. 1995. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 151, 522-6.
- DUNHAM, M. E. & WOLF, R. N. 1996. Visualizing the pediatric airway: three-dimensional modeling of endoscopic images. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 105, 12-7.
- ECKEL, H. E., SITTEL, C., ZOROWKA, P. & JERKE, A. 1994. Dimensions of the laryngeal framework in adults. *Surg Radiol Anat*, 16, 31-6.
- EDERLE, J. R., HEUSSEL, C. P., HAST, J., FISCHER, B., VAN BEEK, E. J., LEY, S., THELEN, M. & KAUCZOR, H. U. 2003. Evaluation of changes in central airway dimensions, lung area and mean lung density at paired inspiratory/expiratory high-resolution computed tomography. *Eur Radiol*, 13, 2454-61.
- EMPEY, D. W. 1972. Assessment of upper airways obstruction. *Br Med J*, 3, 503-5.
- FALK, R. J., GROSS, W. L., GUILLEVIN, L., HOFFMAN, G. S., JAYNE, D. R., JENNETTE, J. C., KALLENBERG, C. G., LUQMANI, R., MAHR, A. D., MATTESON, E. L., MERKEL, P. A., SPECKS, U. & WATTS, R. A. 2011. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 63, 863-4.
- GAO, Y. & ZHAO, M. H. 2009. Review article: Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)*, 14, 33-41.
- GIRARD, C., CHARLES, P., TERRIER, B., BUSSONNE, G., COHEN, P., PAGNOUX, C., COTTIN, V., CORDIER, J. F. & GUILLEVIN, L. 2015. Tracheobronchial Stenoses

- in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): A Report on 26 Cases. *Medicine (Baltimore)*, 94, e1088.
- GLUTH, M. B., SHINNERS, P. A. & KASPERBAUER, J. L. 2003. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*, 113, 1304-7.
- GONZALEZ, L. & STOLZ, D. 2016. [In Process Citation]. *Praxis (Bern 1994)*, 105, 201-6.
- GOUVERIS, H., KARAIKAKI, N., KOUTSIMPELAS, D., CHONGOLWATANA, C. & MANN, W. 2013. Treatment for adult idiopathic and Wegener-associated subglottic stenosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 270, 989-93.
- GUARDIANI, E., MOGHADDAS, H. S., LESSER, J., RESTA-FLARER, F., BLITZER, A., BHORA, F. & LEBOVICS, R. 2015. Multilevel airway stenosis in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Am J Otolaryngol*, 36, 361-3.
- HELLMICH, B., FLOSSMANN, O., GROSS, W. L., BACON, P., COHEN-TERVAERT, J. W., GUILLEVIN, L., JAYNE, D., MAHR, A., MERKEL, P. A., RASPE, H., SCOTT, D. G., WITTER, J., YAZICI, H. & LUQMANI, R. A. 2007. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 66, 605-17.
- HEROLD, G. 2009. *Innere Medizin*.
- HERRINGTON, H. C., WEBER, S. M. & ANDERSEN, P. E. 2006. Modern management of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope*, 116, 1553-7.
- HEUSSEL, C. P., LEY, S., BIEDERMANN, A., RIST, A., GAST, K. K., SCHREIBER, W. G. & KAUCZOR, H. U. 2004. Respiratory luminal change of the pharynx and trachea in normal subjects and COPD patients: assessment by cine-MRI. *Eur Radiol*, 14, 2188-97.
- HOFFMAN, G. S. & CALABRESE, L. H. 2014. Vasculitis: determinants of disease patterns. *Nat Rev Rheumatol*, 10, 454-62.
- HOLLE, J. U. 2015. [ANCA-associated vasculitis]. *Internist (Berl)*, 56, 41-50; quiz 51-2.
- HOLLE, J. U., BLEY, T. & GROSS, W. L. 2010a. [Classification and therapy of vasculitis according to recommendations of the European League Against Rheumatism (EULAR)]. *Radiologe*, 50, 846-54.
- HOLLE, J. U. & GROSS, W. L. 2011. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol*, 23, 7-11.
- HOLLE, J. U., GROSS, W. L., HOLL-ULRICH, K., AMBROSCH, P., NOELLE, B., BOTH, M., CSERNOK, E., MOOSIG, F., SCHINKE, S. & REINHOLD-KELLER, E. 2010b. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis*, 69, 1934-9.
- HOLLE, J. U., REINHOLD-KELLER, E. & GROSS, W. L. 2012. [Update on granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's granulomatosis)]. *Z Rheumatol*, 71, 745-53.
- HOPPE, H., DINKEL, H. P., THOENY, H., GUGGER, M. & VOCK, P. 2002a. [Virtual endoscopy of the upper, central and peripheral airways with multirow detector CT]. *Radiologe*, 42, 703-11.
- HOPPE, H., WALDER, B., SONNENSCHNIG, M., VOCK, P. & DINKEL, H. P. 2002b. Multidetector CT virtual bronchoscopy to grade tracheobronchial stenosis. *AJR Am J Roentgenol*, 178, 1195-200.
- HUDGINS, P. A., SIEGEL, J., JACOBS, I. & ABRAMOWSKY, C. R. 1997. The normal

- pediatric larynx on CT and MR. *AJNR Am J Neuroradiol*, 18, 239-45.
- HUNDER, G. G., AREND, W. P., BLOCH, D. A., CALABRESE, L. H., FAUCI, A. S., FRIES, J. F., LEAVITT, R. Y., LIE, J. T., LIGHTFOOT, R. W., JR., MASI, A. T. & ET AL. 1990. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum*, 33, 1065-7.
- JENNETTE, J. C. 2013. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*, 17, 603-6.
- JENNETTE, J. C., FALK, R. J., ANDRASSY, K., BACON, P. A., CHURG, J., GROSS, W. L., HAGEN, E. C., HOFFMAN, G. S., HUNDER, G. G., KALLENBERG, C. G. & ET AL. 1994. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*, 37, 187-92.
- JOLESZ, F. A., LORENSEN, W. E., SHINMOTO, H., ATSUMI, H., NAKAJIMA, S., KAVANAUGH, P., SAIVIROONPORN, P., SELTZER, S. E., SILVERMAN, S. G., PHILLIPS, M. & KIKINIS, R. 1997. Interactive virtual endoscopy. *AJR Am J Roentgenol*, 169, 1229-35.
- KLINK, T., HOLLE, J., LAUDIEN, M., HENES, F. O., MOOSIG, F., PLATZEK, C., ADAM, G., GROSS, W. L. & BLEY, T. A. 2013. Magnetic resonance imaging in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and subglottic stenosis. *MAGMA*, 26, 281-90.
- KRAFT, S. M., SYKES, K., PALMER, A. & SCHINDLER, J. 2015. Using pulmonary function data to assess outcomes in the endoscopic management of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 124, 137-42.
- KUTTA, H., STEVEN, P. & PAULSEN, F. 2006. Anatomical definition of the subglottic region. *Cells Tissues Organs*, 184, 205-14.
- LAKHAL, K., DELPLACE, X., COTTIER, J. P., TRANQUART, F., SAUVAGNAC, X., MERCIER, C., FUSCIARDI, J. & LAFFON, M. 2007. The feasibility of ultrasound to assess subglottic diameter. *Anesth Analg*, 104, 611-4.
- LANE, S. E., WATTS, R. & SCOTT, D. G. 2005. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*, 7, 270-5.
- LANGFORD, C. A. 2001. Wegener granulomatosis. *Am J Med Sci*, 321, 76-82.
- LANGFORD, C. A., SNELLER, M. C., HALLAHAN, C. W., HOFFMAN, G. S., KAMMERER, W. A., TALAR-WILLIAMS, C., FAUCI, A. S. & LEOVICS, R. S. 1996. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 39, 1754-60.
- LAUDIEN, M., AMBROSCH, P., TILL, A., PODSCHUN, R. & LAMPRECHT, P. 2008. [Diagnosis, therapy and current research aspects of selected chronic inflammatory diseases with head and neck involvement]. *Z Rheumatol*, 67, 397-406.
- LEBOVICS, R. S., HOFFMAN, G. S., LEAVITT, R. Y., KERR, G. S., TRAVIS, W. D., KAMMERER, W., HALLAHAN, C., ROTTEM, M. & FAUCI, A. S. 1992. The management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*, 102, 1341-5.
- LUTALO, P. M. & D'CRUZ, D. P. 2014. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun*, 48-49, 94-8.
- MARGULIES, C., KREVSKEY, B. & CATALANO, M. F. 1994. How accurate are endoscopic estimates of size? *Gastrointest Endosc*, 40, 174-7.
- MCILWAIN, J. C. 1989. A historical overview of the aetiology and treatment of laryngeal

- stenosis. *Arch Otorhinolaryngol*, 246, 336-40.
- MILLER, R. D. & HYATT, R. E. 1969. Obstructing lesions of the larynx and trachea: clinical and physiologic characteristics. *Mayo Clin Proc*, 44, 145-61.
- MODRYKAMIEN, A. M., GUDAVALLI, R., MCCARTHY, K., LIU, X. & STOLLER, J. K. 2009. Detection of upper airway obstruction with spirometry results and the flow-volume loop: a comparison of quantitative and visual inspection criteria. *Respir Care*, 54, 474-9.
- MULLER, A. 2004. [Modern diagnostics of tracheal stenosis]. *Laryngorhinootologie*, 83, 381-6.
- MURO, S., NAKANO, Y., SAKAI, H., TAKUBO, Y., OKU, Y., CHIN, K., NISHIMURA, K., HIRAI, T., KAWAKAMI, K., NAKAMURA, T. & MISHIMA, M. 2000. Distorted trachea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 67, 638-44.
- MYER, C. M., 3RD, O'CONNOR, D. M. & COTTON, R. T. 1994. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 103, 319-23.
- NOBUYAMA, S., KURIMOTO, N., MATSUOKA, S., INOUE, T., SHIRAKAWA, T., MINESHITA, M. & MIYAZAWA, T. 2011. Airway measurements in tracheobronchial stenosis using endobronchial ultrasonography during stenting. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 18, 128-32.
- NOURAEI, S. A., WINTERBORN, C., NOURAEI, S. M., GIUSSANI, D. A., MURPHY, K., HOWARD, D. J. & SANDHU, G. S. 2007. Quantifying the physiology of laryngotracheal stenosis: changes in pulmonary dynamics in response to graded extrathoracic resistive loading. *Laryngoscope*, 117, 581-8.
- OR, D. Y., KARMAKAR, M. K., LAM, G. C., HUI, J. W., LI, J. W. & CHEN, P. P. 2013. Multiplanar 3D ultrasound imaging to assess the anatomy of the upper airway and measure the subglottic and tracheal diameters in adults. *Br J Radiol*, 86, 20130253.
- PAGNOUX, C., MAHR, A., COHEN, P. & GUILLEVIN, L. 2005. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)*, 84, 115-28.
- PARK, K. J., BERGIN, C. J. & HARRELL, J. 1998. MR findings of tracheal involvement in Wegener's granulomatosis. *AJR Am J Roentgenol*, 171, 524-5.
- POLYCHRONOPOULOS, V. S., PRAKASH, U. B., GOLBIN, J. M., EDELL, E. S. & SPECKS, U. 2007. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 33, 755-75, vi.
- PROBST, R., GREVERS, G. & IRO, H. 2008. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*.
- RANDESTAD, A., LINDHOLM, C. E. & FABIAN, P. 2000. Dimensions of the cricoid cartilage and the trachea. *Laryngoscope*, 110, 1957-61.
- REINHOLD-KELLER, E., HERLYN, K., WAGNER-BASTMEYER, R. & GROSS, W. L. 2005. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum*, 53, 93-9.
- ROEDIGER, F. C., ORLOFF, L. A. & COUREY, M. S. 2008. Adult subglottic stenosis: management with laser incisions and mitomycin-C. *Laryngoscope*, 118, 1542-6.
- ROTMAN, H. H., LISS, H. P. & WEG, J. G. 1975. Diagnosis of upper airway obstruction by pulmonary function testing. *Chest*, 68, 796-9.

- SCHWARTZ, R. E., STAYER, S. A. & PASQUARIELLO, C. A. 1993. Tracheal tube leak test--is there inter-observer agreement? *Can J Anaesth*, 40, 1049-52.
- SCOTT, D. G. & WATTS, R. A. 2000. Systemic vasculitis: epidemiology, classification and environmental factors. *Ann Rheum Dis*, 59, 161-3.
- SCREATON, N. J., SIVASOTHY, P., FLOWER, C. D. & LOCKWOOD, C. M. 1998. Tracheal involvement in Wegener's granulomatosis: evaluation using spiral CT. *Clin Radiol*, 53, 809-15.
- SEAM, N., FINKELSTEIN, S. E., GONZALES, D. A., SCHRUMP, D. S. & GLADWIN, M. T. 2007. The workup of stridor: virtual bronchoscopy as a complementary technique in the diagnosis of subglottic stenosis. *Respir Care*, 52, 337-9.
- SEO, P. & STONE, J. H. 2004. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med*, 117, 39-50.
- SEYMOUR, A. H. & PRAKASH, N. 2002. A cadaver study to measure the adult glottis and subglottis: defining a problem associated with the use of double-lumen tubes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 16, 196-8.
- SHITRIT, D., VALDSISLAV, P., GRUBSTEIN, A., BENDAYAN, D., COHEN, M. & KRAMER, M. R. 2005. Accuracy of virtual bronchoscopy for grading tracheobronchial stenosis: correlation with pulmonary function test and fiberoptic bronchoscopy. *Chest*, 128, 3545-50.
- SIMONEAUX, S. F., BANK, E. R., WEBBER, J. B. & PARKS, W. J. 1995. MR imaging of the pediatric airway. *Radiographics*, 15, 287-98; discussion 298-9.
- SINGH, T., SANDULACHE, V. C., OTTESON, T. D., BARSIC, M., KLEIN, E. C., DOHAR, J. E. & HEBDA, P. A. 2010. Subglottic stenosis examined as a fibrotic response to airway injury characterized by altered mucosal fibroblast activity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 136, 163-70.
- SOLANS-LAQUE, R., BOSCH-GIL, J., CANELA, M., LORENTE, J., PALLISA, E. & VILARDELL-TARRES, M. 2008. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Lupus*, 17, 832-6.
- STRANGE, C., HALSTEAD, L., BAUMANN, M. & SAHN, S. A. 1990. Subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis: development during cyclophosphamide treatment with response to carbon dioxide laser therapy. *Thorax*, 45, 300-1.
- STRATTA, P., MARCUCCIO, C., CAMPO, A., SANDRI, L., MESSUEROTT, A., COLLA, L., ROSSO, S., MAZZUCCO, G., MARIANI, L. & CICCONE, G. 2008. Improvement in relative survival of patients with vasculitis: study of 101 cases compared to the general population. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 21, 631-42.
- SUMMERS, R. M., AGGARWAL, N. R., SNELLER, M. C., COWAN, M. J., WOOD, B. J., LANGFORD, C. A. & SHELHAMER, J. H. 2002. CT virtual bronchoscopy of the central airways in patients with Wegener's granulomatosis. *Chest*, 121, 242-50.
- SUMMERS, R. M., FENG, D. H., HOLLAND, S. M., SNELLER, M. C. & SHELHAMER, J. H. 1996. Virtual bronchoscopy: segmentation method for real-time display. *Radiology*, 200, 857-62.
- TAHA, M. S., MOSTAFA, B. E., FAHMY, M., GHAFFAR, M. K. & GHANY, E. A. 2009. Spiral CT virtual bronchoscopy with multiplanar reformatting in the evaluation of post-intubation tracheal stenosis: comparison between endoscopic, radiological and surgical findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266, 863-6.
- TAYLOR, S. C., CLAYBURGH, D. R., ROSENBAUM, J. T. & SCHINDLER, J. S. 2013. Clinical manifestations and treatment of idiopathic and Wegener granulomatosis-associated subglottic stenosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 139, 76-81.

- VAHLENSIECK, M. & REISER, M. 2014. *MRT des Bewegungsapparats*, Thieme.
- WASSERMANN, K., GITT, A., WEYDE, J. & ECKEL, H. E. 1995. Lung function changes and exercise-induced ventilatory responses to external resistive loads in normal subjects. *Respiration*, 62, 177-84.
- WATTS, R. A., MACGREGOR, A. J. & MACKIE, S. L. 2015. HLA allele variation as a potential explanation for the geographical distribution of granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*, 54, 359-62.
- WEGENER, F. 1939. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beiträge zur pathologischen Anatomie*, 102, 36-68.
- WEGENER, F. T. 1936. Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 29, 202-210.
- WOOD, R. E. 2008. Evaluation of the upper airway in children. *Curr Opin Pediatr*, 20, 266-71.

12. Danksagung

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Frank Oliver Henes, Oberarzt in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am UKE, für die Bereitstellung des Themas, das immer offene Ohr und die kollegiale Arbeitsweise.

Herr Henes war es auch, der die verlässlichen Kontakte zu Kollegen aus den beteiligten Fachbereichen herstellte, durch deren Zusammenwirken diese Arbeit erst möglich gemacht wurde.

Auch Herrn PD Dr. med. Martin Laudien, Oberarzt in der Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde an der UKSH Kiel, bin ich für die Bereitstellung der Daten, die Denkanstöße und die kritisch-konstruktiven Anmerkungen zu Dank verpflichtet.

Ich danke auch Frau Prof. Dr. med. Julia Holle, zur Zeit der Datenakquise leitende Oberärztin der Klinik für Rheumatologie und Immunologie sowie der Vaskulitisklinik am Klinikum Bad Bramstedt, für die Bereitstellung der Daten.

Herzlichen Dank auch Herrn Dipl.-Soz. Gerhard Schön, Wissenschaftler im Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie am UKE, für die Einführung in die statistische Denkweise und die umsichtige statistische Beratung.

Ein Dank gilt auch meinem Betreuer PD Dr. med. Peter Bannas, ebenfalls Oberarzt in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am UKE, für die inhaltliche und formelle Beratung.

Meinen Eltern möchte ich herzlich dafür danken, dass sie mich stets motiviert und unterstützt haben. Meinen Freund umarme ich dafür, dass er die Arbeit mit großer Genauigkeit gegen gelesen hat und in den entscheidenden Momenten die Wogen zu glätten wusste.

13. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: