

Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 1246-1251
© Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Ovulationshemmer, Hypertonie und Nephrosklerose

J. Girndt, P. Kramer, E. Quellhorst, K. Held, A. Bohle und F. Scheler

Nephrologische Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen, Nephrologisches Zentrum Niedersachsen, Hann.-Münden, Innere Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Göttingen-Weende und Pathologisches Institut der Universität Tübingen

Wie aus Beobachtungen an fünf Patientinnen und zahlreichen Mitteilungen in der Literatur hervorgeht, ist es offenbar nicht selten, daß sich während der Einnahme von Antikonzeptiva eine Hypertonie entwickelt oder eine bereits bestehende Hochdruckkrankheit verschlimmert. Außer diesem unerwünschten Effekt der Ovulationshemmer ist auch ein fördernder Einfluß der Hormonpräparate auf Gefäßveränderungen der Niere im Sinne einer benignen oder malignen Nephrosklerose anzunehmen. Dieser Effekt dürfte dem generell erhöhten Risiko thromboembolischer Komplikationen im venösen und arteriellen Gefäßsystem bei antikonzeptioneller Behandlung entsprechen. So können sich sehr rasch bedrohliche Krankheitsverläufe entwickeln. Aus diesen Beobachtungen leitet sich die Forderung ab, bei Frauen während einer Behandlung mit Ovulationshemmern systematisch den Blutdruck zu kontrollieren und bei bestehendem Hypertonus die antikonzeptionelle Behandlung abzubrechen.

Nach der Erstbeschreibung von Brownrigg (4) aus dem Jahre 1962 sind zahlreiche Beobachtungen mitgeteilt worden, wonach die Einnahme oraler Antikonzeptiva eine Hochdruckkrankheit hervorgerufen oder verschlimmert hat (2, 6, 9, 17, 19, 24, 25, 30, 36, 39, 53, 54, 57, 58). So kann an einem ursächlichen oder zumindest begünstigenden Einfluß der Ovulationshemmer auf bestimmte Hochdruckformen nicht gezweifelt werden. Im allgemeinen ist der blutdrucksteigernde Effekt nach Absetzen der Hormonpräparate rasch reversibel, in einigen wenigen Fällen kommt es jedoch nach mehr oder minder langdauernder Hochdruckkrankheit oder auch primär zu Gefäßveränderungen in der Niere, die unter Umständen sehr rasch zu vitaler Bedrohung durch Urämie oder Unbeeinflussbarkeit des Hypertonus führen können. Die klinische Bedeutung der verschiedenen Formen der Nephrosklerose, die im Gefolge der Einnahme oraler Antikonzeptiva auftreten können, geht aus den folgenden Beobachtungen hervor.

Kasuistik

Fall 1*: Die Familienanamnese der 1935 geborenen Patientin R. I. ist unauffällig. Sie hatte drei normale Schwangerschaften und Geburten, zuletzt 1965. Seitdem nahm sie als Antikonzeptivum Lyndiol®. Seit Juni 1971 bestanden Herzjagen, Dyspnoe und starker Durst, seit Oktober 1971 Knöchelödeme. Zum Zeitpunkt der Klinik-

Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 89 Kardiologie, Göttingen

* Über diesen Krankheitsverlauf wurde in anderem Zusammenhang schon früher berichtet (17).

aufnahme im November 1971 fanden sich alle Zeichen der dekompensierten Herzinsuffizienz. Blutdruck 240/160 mm Hg, Hämoglobin 165 g/l, Thrombozyten $310 \times 10^9/l$, Kreatinin $97,2 \mu\text{mol/l}$ (11 mg/l), Proteinurie von 1,4 g/l. Röntgenologisch linksvergrößertes Herz im Sinne einer exzentrischen Linksherzhypertrophie, Pleuraerguß links. Im Elektrokardiogramm ausgeprägte Linksherzhypertrophiezeichen mit diskordanten Kammerendteilveränderungen. Am Augenhintergrund deutliche hypertensive Gefäßveränderungen.

Mit Beginn der stationären Behandlung wurden die Ovulationshemmer abgesetzt. Eine Digitalisierung war nur vorübergehend erforderlich. Eine zunächst intensive antihypertensive Behandlung konnte sehr rasch reduziert werden. In den folgenden Jahren ließ sich der Blutdruck mit Reserpin (0,2 mg/d) im Normbereich halten.

Befund einer Nierenbiopsie vom April 1973: Nierengewebsstück aus der Rinde mit vier Glomerula, von denen zwei kleine herdförmige Mesangiumverbreiterungen ohne Mesangiumzellproliferation aufweisen. Die umgebenden Harnkanälchen sind gehörig weit, ihre Epithelien regelhaft ausdifferenziert. In einem kleinen Interlobulararterienast sowie einem Vas afferens zeigt sich eine fleckförmige Hyalinose im Bereich von Intima und Media. Die Veränderungen an Glomerula und Gefäßen sind als hypertensive Läsionen zu deuten. Urteil: geringgradige bis mittelschwere benigne Nephrosklerose mit geringen hypertensiven glomerulären Schäden.

Inzwischen kann nach mehrjährigem Verlauf die Hochdruckkrankheit als beseitigt gelten. Die Nierenfunktion ist weiterhin normal.

Fall 2: Die Familienanamnese der 1947 geborenen Patientin P. K. ist unbekannt, ihre eigene Anamnese unauffällig. Nach normaler Schwangerschaft und Entbindung 1969 nahm sie ununterbrochen zur Antikonzeption Eugynon® oder Ovanon®. Während dieser Zeit hatte sie um 20 kg zugenommen. Seit 1971 bestanden Dyspnoe, Angina pectoris, Nykturie und starker Durst. Seit Januar 1974 war ein Gewichtsverlust um 25 kg eingetreten. Im Oktober 1974 wurde die Patientin wegen unbeherrschbarer Hypertonie und beginnender Niereninsuffizienz stationär aufgenommen. Es fand sich eine dekompensierte Herzinsuffizienz, Blutdruck 270/140 mm Hg.

Oral contraceptives, hypertension and nephrosclerosis

Five personal cases and many reports in the literature demonstrate the not rare development of hypertension after oral contraceptives or an increase of an existing hypertension. In addition, the drug may also cause vascular changes in the kidneys with development of benign or malignant nephrosclerosis, similar to the increased risk of thrombo-embolic complications of the venous-arterial system. It is, therefore, necessary to check the blood pressure of women on oral contraceptive and, if hypertension exists or develops, discontinue these drugs.

Hämoglobin 119 g/l, Retikulozyten 52%, LDH 375 U/l, Plasma-Renin-Aktivität 133 ng/ml·h. Nach dem Röntgenbild allseitige erhebliche Herzvergrößerung, Zeichen der akuten und chronischen Lungenstauung. Elektrokardiogramm: deutliche Hinweise auf Linksherzhypertrophie mit schweren Erregungsrückbildungsstörungen sowie Verdacht auf abgelaufenen supraapikalen Vorderwandinfarkt. Augenhintergrund: Fundus hypertonicus IV.

Befund einer offenen Nierenbiopsie vom November 1974: Nierengewebe mit weit mehr als zehn Glomerula, die von überwiegend hochgradig atrophischen, nur ausnahmsweise von fast normal aussehenden Kanälchen umgeben sind. Die Glomerula zeigen alle einen deutlichen Kollaps der Kapillarwände, die Kapillarlichtungen sind eng. Einzelne Glomerula lassen herdförmige hypertensive Schäden erkennen. Im Vordergrund der pathologischen Veränderungen steht ein Gefäßprozeß, der nahezu alle Gefäße befällt. Ein großer Arcuata-Arterienast zeigt eine deutliche konzentrische Intimafibrose mit Lumeneinengung. Im Bereich der Vasa afferentia erkennt man darüber hinaus herdförmige fibrinoide Nekrosen. Hier und dort auch fibrinoide Nekrosen im Bereich distaler Verzweigungen der Interlobulararterienäste. Es handelt sich insgesamt um eine sekundäre maligne Nephrosklerose.

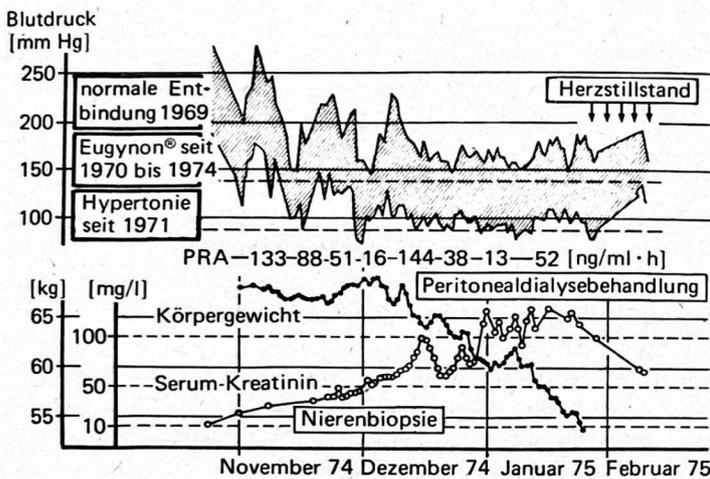


Abb. 1. Fall 2: sekundäre maligne Nephrosklerose.

Im weiteren Verlauf (Abbildung 1) war mit konservativer Behandlung trotz höchster Dosen der Antihypertensiva (125 mg Guanethidin, 120 mg Propranolol, 0,9 mg Clonidin, 750 mg Methyl dopa, 400 mg Dihydralazin sowie mehrfach täglich Diazoxid) keine befriedigende Beherrschung des Hypertonus erreichbar. Rasche Progredienz der Niereninsuffizienz. Erst mit der Peritonealdialysebehandlung seit Dezember 1974 gelang eine etwas bessere Beeinflussung des Hochdrucks. Elektrokardiographische Veränderungen, Herzdilatation und Augenhintergrundsbefund waren rückläufig. Es waren jedoch auch weiterhin hohe intravenöse Dosen von Antihypertensiva erforderlich. Im Januar 1975 wurde daher der Entschluß zur bilateralen Nephrektomie gefaßt. Bei der Einleitung der Narkose zu dieser Operation kam es zum Herzstillstand, der nur vorübergehend beseitigt werden konnte. Schließlich starb die Patientin infolge unbeherrschbaren Linksherzversagens.

Fall 3: Familienanamnese und eigene Anamnese der 1953 geborenen Patientin K. I. sind unauffällig. Von März bis Juni 1974 nahm sie zur Antikonzeption Neogynon®. Im April 1974 wurden anlässlich einer Blutspenderuntersuchung normale Blutdruckwerte festgestellt. Im Juni 1974 traten Seh- und Sprachstörungen, Gangunsicherheit und ein Hypertonus von 200/130 mm Hg auf. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme Ende August 1974: Hämoglobin 131 g/l, Retikulozyten, Gesamtbilirubin, Serum-Eisen im Normbereich. Serum-Kreatinin 88,4 µmol/l (10 mg/l), PAH-Clearance 332 ml/min · 1,73 m², Inulin-Clearance 76 ml/min · 1,73 m², Plasma-Renin-Aktivität 7,4 ng/ml·h. Röntgenologisch normale Herzgröße und -form, im Elektrokardiogramm geringgradige linksventrikuläre Erregungsrückbildungsstörungen.

Befund einer Nierenbiopsie vom September 1974: Gewebe von der Rinden-Mark-Grenze mit neun angeschnittenen Glomerula, die

von teils regelrecht aufgebauten, herdförmig jedoch atrophischen Harnkanälchen umgeben sind. Im Vordergrund der Veränderungen steht ein an mehreren Stellen stenosierender arterieller Gefäßprozeß mit ausgedehnten Hyalinosen in Intima und Media von kleinen Interlobulararterienästen und in der Media von Vasa afferentia. Darüber hinaus in einem größeren Interlobulararterienast eine deutliche Intimaprolieration und Fibrose. Zwei Glomerula zeigen ein Übergreifen des vorgeschalteten Gefäßprozesses auf hilusnahe Läppchen. Insgesamt handelt es sich um eine schwere benigne Nephrosklerose mit herdförmigem Übergang in maligne Nephrosklerose.

Im weiteren Verlauf (Abbildung 2) gelang durch medikamentöse antihypertensive Behandlung eine befriedigende Senkung der Blutdruckwerte.

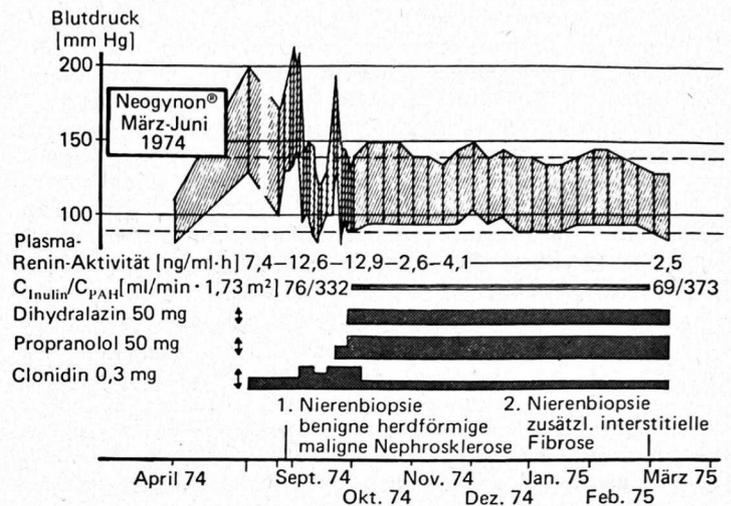


Abb. 2. Fall 3: benigne Nephrosklerose mit herdförmigem Übergang in eine sekundäre maligne Nephrosklerose.

Befund einer Kontrollbiopsie vom März 1975: Gewebe aus der Nierenrinde mit neun Glomerula, von denen eines hyalinisiert ist. Die Glomerula sind von teils normal aufgebauten, teils atrophischen Kanälchen umgeben. Das Niereninterstitium ist netzartig fibrosiert. Kleine periphere Äste einer Interlobulararterie zeigen eine Mediavereiterung und eine geringgradige subendotheliale Intimafibrose. In weiteren Schnittebenen Arteriolen mit herdförmiger Hyalinisierung von Intima und Media mit umschriebener Wandverdickung. Veränderungen im Sinne einer malignen Nephrosklerose sind im jetzigen, allerdings gefäßärmeren Material nicht vorhanden. Trotzdem spricht der Gesamtbefund des Nierenparenchyms für eine gestörte Zirkulation der Rinde. Die jetzigen Veränderungen müssen beschrieben werden als mittelschwere benigne Nephrosklerose mit interstitieller Fibrose des Nierenparenchyms.

Die Patientin wird weiterhin antihypertensiv behandelt, die Nierenfunktion ist gegenüber dem Aufnahmebefund unverändert.

Fall 4:** Familienanamnese und eigene Anamnese der 1945 geborenen Patientin B. A. sind unauffällig. Die Patientin nahm zur Antikonzeption Anovlar® ein. Drei Wochen vor der Klinikaufnahme traten Übelkeit und Brechreiz auf. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bestand das Vollbild der Urämie mit Oligurie, Blutdruck 120/80 mm Hg. Hämoglobin 59 g/l, Retikulozyten 166‰, LDH 1700 U/l, Bilirubin 30,8 µmol/l (18 mg/l), Serum-Kreatinin 1,3 mmol/l (146 mg/l). Im Urin Proteinurie (12‰ nach Esbach), im Sediment massenhaft Erythrozyten. Röntgenologisch dringender Verdacht auf »Fluid-lung«, Pleuraerguß links, Verdacht auf Perikarderguß. Im Elektrokardiogramm inkompletter Rechtsschenkelblock, im übrigen normaler Erregungsablauf. In den folgenden Tagen kam es zur Blutdrucksteigerung auf Werte um 210/120 mm Hg, die auch mit Peritonealdialysebehandlung nicht beherrscht werden konnte. Die Patientin starb nach apoplektischem Insult am vierten Tag nach der Klinikaufnahme infolge Linksherzversagens.

Autoptischer Befund an den Nieren: ausgedehnte fibrinoide Nekrosen der Wände zahlreicher Vasa afferentia, bevorzugt in den

** Über diesen Krankheitsverlauf wurde in anderem Zusammenhang schon früher berichtet (3).

distalen Anteilen mit Übergreifen auf den Sinus des Nierenkörperchens und auf einzelne Glomerulumlappchen mit und ohne Thrombose. Fibrinoide Intimanekrosen mit oder ohne in Organisation befindlichen Thrombosen auch in den peripheren Strecken der Interlobulararterien, während die Interlobulararterien der mittleren und tiefen Rindenschichten überwiegend ein hochgradiges Intima-ödem mit Erythrozyten und Fragmentozyten aufweisen. Die Harnkanälchen bieten Veränderungen wie bei einem akuten Nierenversagen mit herdförmigen Tubulusepithelnekrosen. Insgesamt muß der Befund als primäre maligne Nephrosklerose interpretiert werden.

Fall 5: Die Familienanamnese der 1944 geborenen Patientin Sch. I. ist unauffällig. 1962 und 1964 litt sie während zweier Schwangerschaften an Pyelonephritis. Eine dritte Schwangerschaft 1971 mußte wegen einer Placenta praevia durch eine Sectio caesarea beendet werden. Zu diesem Zeitpunkt bestanden eine Hypertonie und eine Proteinurie. In der Folgezeit wurden aber wieder normale oder gar hypotone Blutdruckwerte gemessen. Seit August 1971 nahm sie zur Antikonzeption Eugynon®. Im August 1973 traten Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Ödeme und erneut eine Hypertonie mit Spitzenwerten von 250/180 mm Hg auf. Befunde bei der Klinikaufnahme: Hämoglobin 82 g/l, Thrombozyten $220 \times 10^9/l$, Serum-Kreatinin 1,12 mmol/l (127 mg/l). Anurie. Im Elektrokardiogramm Linksherzhypertrophiezeichen und beginnende Erregungsrückbildungsstörungen. Röntgenologisch exzentrische Linksherzhypertrophie.

Befund einer offenen Nierenbiopsie vom Oktober 1973: obliterierende Gefäßveränderungen mit fibrinoiden Nekrosen im Bereich aller Interlobulararterien und der meisten Vasa afferentia. Die Glomerula zeigen einen sogenannten Schlingenkollaps, die umgebenden Harnkanälchen lassen Veränderungen im Sinne eines akuten Nierenversagens erkennen, wobei zusätzlich herdförmige Rundzellinfiltrate im Interstitium auffallen. Die juxtaglomerulären Apparate sind zum Teil hyperplastisch. Insgesamt ergibt sich der charakteristische Befund einer primären malignen Nephrosklerose.

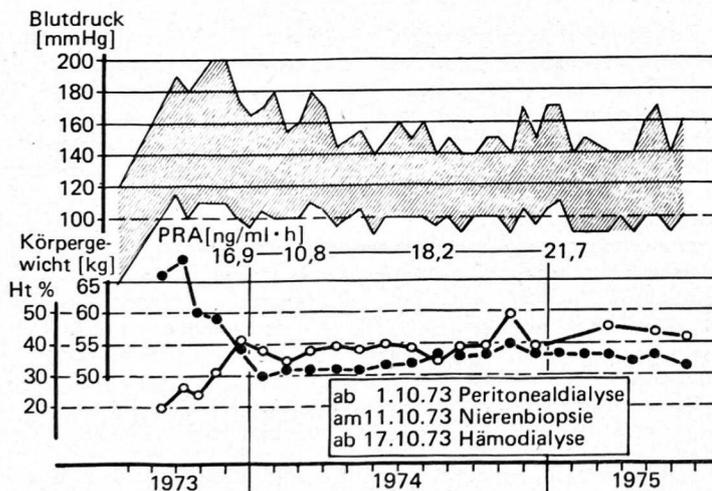


Abb. 3. Fall 5: primäre maligne Nephrosklerose.

Im weiteren Verlauf (Abbildung 3) gelang mit massiver antihypertensiver Therapie und anfänglicher Peritoneal-, später Hämodialyse-Behandlung eine allmähliche Beherrschung des Hypertonus. Von besonderem Interesse ist in der Folgezeit der Anstieg des Hämatokrits auf Werte um 40 Vol. %. Die Patientin befindet sich auch weiterhin in chronisch-intermittierender Hämodialysebehandlung.

Diskussion

Es läßt sich derzeit noch nicht abschätzen, wie häufig eine Hypertonie als unerwünschte Nebenwirkung einer antikonzeptionellen Behandlung auftritt (6, 9, 14, 23, 39, 41, 44-46, 53, 55, 56). Die Angaben in der Literatur variieren zwischen etwa 15% (41, 46) und unter 1% (6, 44). Auch wir fanden bei Frauen, die Ovulations-

Tab. 1. Vergleich zweier unausgewählter Gruppen von Patientinnen unter 40 Jahren

Behandlung mit Ovulationshemmern	n = 141	
mittleres Lebensalter	28,4 ± 8,5 Jahre	
	Hypertonikerinnen 37 %	Normotonikerinnen 63 %
mittleres Lebensalter	32,6 ± 9,2 Jahre	26,0 ± 7,1 Jahre
familiäre Belastung (Hypertonus, Diabetes, Gicht)	52 %	29 %
keine Behandlung mit Ovulationshemmern	n = 161	
mittleres Lebensalter	32,0 ± 10,3 Jahre	
	Hypertonikerinnen 22 %	Normotonikerinnen 78 %
mittleres Lebensalter	39,1 ± 9,4 Jahre	29,7 ± 9,6 Jahre
familiäre Belastung (Hypertonus, Diabetes, Gicht)	60 %	31 %

hemmer einnehmen, häufiger eine Hypertonie als bei Frauen, die keine Hormone gebrauchten (Tabelle 1). Wir wollen aus dieser Beobachtung jedoch noch keine Aussage über die generelle Häufigkeit der Ovulationshemmer-Hypertonie ableiten, da derartige Angaben sicherlich abhängig sind von der Auswahl der Kranken, die einer Klinik überwiesen werden. Es ist aber anhand der aufgeführten Beobachtungen zu belegen, daß sich offenbar nicht selten eine Hochdruckkrankheit während einer Behandlung mit Ovulationshemmern entwickelt, so daß ihr zahlenmäßig erhebliche Bedeutung zukommen dürfte.

Die Ursache der Ovulationshemmer-Hypertonie ist noch immer unbekannt. Wir kennen jedoch sehr gut die Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, die offensichtlich durch die Östrogen-Komponente der Antikonzeptiva hervorgerufen werden (1, 5, 9, 25, 26, 31, 43, 54, 56). So führen sowohl Östrogene allein als auch die Ovulationshemmer zu einer vermehrten Bildung von Angiotensinogen, dem Renin-Substrat, in der Leber (1, 5, 9, 25, 31, 41, 43, 56). Auch bei normaler Reninkonzentration führt eine Erhöhung der Substratmenge zu einer vermehrten Bildung von Angiotensin (5, 31). Bei allen Frauen, die Ovulationshemmer oder Östrogene nehmen, kann es somit zu einer leicht erhöhten Plasma-Renin-Aktivität kommen, der Meßgröße, mit der summarisch die Bildung von Angiotensin pro Zeiteinheit erfaßt wird (1, 5, 9, 41, 43, 54, 56). Die Folge kann eine erhöhte Aldosteronausschüttung sein (9, 25, 31, 54). Diese Veränderungen wurden aber bei allen Frauen während der Behandlung mit Östrogenen beobachtet, unabhängig davon, ob ein Hypertonus auftrat oder nicht.

Auf Skinner und Mitarbeiter (43) sowie Saruta und Mitarbeiter (41) geht die Theorie zurück, nach der bei der überwiegenden Zahl der Frauen als Folge einer

negativen Rückkopplung zwischen Angiotensinbildung und Reninsekretion (47) letztere supprimiert werde und nur in den Fällen, in denen ein Hochdruck entsteht, dieser Rückkopplungsmechanismus gestört sei.

Auch nach unseren Untersuchungen ist die Plasma-Renin-Aktivität, bestimmt mittels Radioimmunoassay (18), bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, geringgradig höher (Tabelle 2). Hypertonikerinnen, die

Tab. 2. Plasma-Renin-Aktivität (ng/ml · h), Ovulationshemmer und Hypertonie

Behandlung mit Ovulationshemmern		∅	+	+	∅
Hypertonie		∅	∅	+	+
Plasma-Renin-Aktivität	\bar{x}	4,04	5,52	6,78	4,31
	s	2,7	3,0	3,5	3,7
	n	27	21	52	95
		$P < 0,05$		$P < 0,001$	
		$P < 0,001$			

Antikonzeptiva verwenden, weisen im Mittel eine noch weitere Steigerung der Plasma-Renin-Aktivität auf. Dieser Befund könnte in Übereinstimmung stehen mit der angeführten Theorie zur Erklärung der Ovulationshemmer-Hypertonie. Befunde von Beckerhoff und Mitarbeitern (1), allerdings bisher nur an geringen Fallzahlen dokumentiert, widersprechen jedoch dieser Theorie. Sie fanden, daß sich bei Patientinnen, bei denen unter dem Einfluß von Östrogenen die Reninsekretion vermindert supprimierbar ist, der Blutdruck nach Absetzen der Hormone nicht wieder normalisiert. In diesen Fällen liegt möglicherweise eine primär renale oder bereits renalisierte Hochdruckkrankheit vor. Eine derartige Konstellation ist aber bei der unkomplizierten Ovulationshemmer-Hypertonie nicht gegeben. Man kann unseres Erachtens aus der genannten Theorie lediglich die Ver-

mutung ableiten, daß bei Krankheitsbildern mit primär gesteigerter Reninsekretion (renovaskuläre Erkrankungen) oder gesteigerter Stimulierbarkeit der Reninsekretion (labile juvenile Hypertonie) gehäuft mit Blutdrucksteigerungen nach Applikation oraler Antikonzeptiva zu rechnen ist; eine Klärung der Pathogenese der Ovulationshemmer-Hypertonie liefert die Theorie jedoch nicht.

Wie im Gefolge jeder langdauernden und schweren Hypertonie, so kann sich auch bei der Hochdruckform, für die Ovulationshemmern eine pathogenetische Bedeutung zugesprochen werden muß, eine benigne Nephrosklerose entwickeln (Abbildung 4). Bei dieser Form der Nephrosklerose darf der Streit zwischen Volhard (51) und Fahr (13), ob Gefäßveränderungen Folge oder Ursache der Hypertonie seien, bekanntlich als eindeutig dahingehend entschieden gelten, daß die Hochdruckkrankheit die Ursache der Gefäßwandschäden der Niere ist. Die Nephrosklerose kann jedoch sekundär als morphologisches Substrat dessen, was wir als Renalisierung eines Hypertonus bezeichnen, die Hochdruckkrankheit verschlimmern. Es darf daher nicht wundern, daß in Krankheitsverläufen wie dem von Fall 1 nicht, wie bei der unkomplizierten Ovulationshemmer-Hypertonie, kurz nach Absetzen der Hormonpräparate wieder normale Blutdruckwerte erreicht werden. Die benigne Nephrosklerose ist jedoch bei konsequenter medikamentöser Beherrschung des Hypertonus rückbildungsfähig oder zumindest stationär. Auch im Fall 1 kann nach anfänglich intensiverer und später nur noch gelinder antihypertensiver Behandlung die Hochdruckkrankheit inzwischen als beseitigt gelten; die Nierenfunktion ist auch nach mehreren Jahren noch normal.

In diesem Zusammenhang erscheint jedoch ein Hinweis angebracht: Die Blutdrucksteigerung nach Einnahme oraler Antikonzeptiva scheint wie beim essentiellen Hypertonus häufiger zu sein bei Frauen mit familiärer Vorbelastung hinsichtlich Hypertonie, Gicht, Diabetes mellitus oder Adipositas (25, 55). Die durch Antikonzeptiva ausgelöste Hypertonie manifestiert sich allerdings 10 Jahre früher. Auch weitere Argumente, wie gleichartige Reaktionen bei Blutsverwandten, Wiederauftreten einer essentiellen Hypertonie Monate oder Jahre nach der Ovulationshemmer-Hypertonie (9, 25), markantere Blutdruckanstiege im höheren Lebensalter (14, 30) und die meist ausgeprägte Labilität des Hochdrucks, können dahingehend interpretiert werden, daß die oralen Antikonzeptiva in manchen Fällen nur zur vorzeitigen und gegebenenfalls vorübergehenden Manifestierung einer essentiellen Hypertonie führen. So wird es sicherlich Übergangsformen geben, Krankheitsverläufe, bei denen in eindeutigem zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Ovulationshemmern, einmalig oder gar mehrfach, eine Blutdrucksteigerung auftritt, die aber dann nach Absetzen der Hormone nicht mehr reversibel ist, ohne daß eo ipso geschlossen werden darf, daß die Hochdruckkrankheit durch eine Nephrosklerose aufrechterhalten wird.

Seltener, im allgemeinen wohl bei besonders schwerem Hypertonus, kann eine Hochdruckkrankheit zu gravierenden, nekrotisierenden Gefäßveränderungen in der

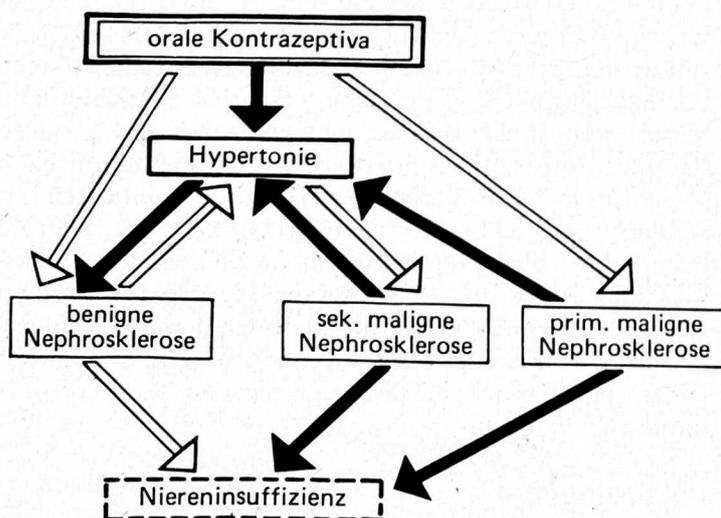


Abb. 4. Pathogenetische Beziehungen zwischen oralen Kontrazeptiva, Hypertonie und verschiedenen Formen der Nephrosklerose.

Niere führen, zu einer sekundären malignen Nephrosklerose, oder es kann eine benigne in eine sekundäre maligne Nephrosklerose übergehen. Das Adjektiv sekundär bezieht sich bekanntlich darauf, daß auch diese Form der Nephrosklerose als Folge des Hypertonus anzusehen ist. Die Erkrankung führt unbehandelt innerhalb von Monaten zur Urämie. Wegen des zumeist von Anfang an, zumindest aber im weiteren Verlauf schweren Hochdrucks sprechen wir auch von maligner Hypertonie. Bei entsprechender antihypertensiver Behandlung sind aber auch die schweren Gefäßveränderungen der sekundären malignen Nephrosklerose zum Teil rückbildungsfähig (34), oder es kann zumindest ein Fortschreiten verhindert werden. In seltenen fortgeschrittenen Fällen ist aber eine Beherrschung des Hypertonus offensichtlich nur nach bilateraler Nephrektomie möglich. Leider schädigt jedoch die oft lange Jahre schon bestehende Hochdruckkrankheit nicht nur die Niere, sondern auch andere Organe. In unserem Fall 2 kam es bei der Einleitung der Narkose zur bilateralen Nephrektomie zum Herzstillstand. Die Patientin war danach nicht mehr in einem Zustand, der die Durchführung der Operation erlaubte. Autoptisch wurden eine hochgradige Koronarsklerose, ein älterer Myokardinfarkt und fortgeschrittene Gefäßläsionen auch anderer Organe gefunden.

Der Krankheitsverlauf im Fall 3 ist in zweierlei Hinsicht von Interesse: Zum einen fand sich morphologisch ein herdförmiger Übergang einer benignen Nephrosklerose in eine sekundäre maligne Nephrosklerose, zum anderen ist die Anamnese nur sehr kurz; es überrascht der frühzeitige Übergang in eine sekundäre maligne Nephrosklerose bei einer jungen Patientin mit nicht einmal schwerer Hochdruckkrankheit. Man ist daher geneigt, einen diese Entwicklung fördernden Einfluß der Ovulationshemmer zu vermuten.

Eine vermehrte Gefährdung der Frauen durch thromboembolische Erkrankungen während einer Behandlung mit Östrogenen oder Ovulationshemmern ist bekannt (10, 11, 20, 21, 22, 27–29, 33, 35, 48, 49, 50, 58). In diesem Zusammenhang erscheint es wesentlich, daß nicht nur das Risiko einer Thrombose im venösen Gefäßsystem gegeben ist, sondern daß gleiches auch für das arterielle System gilt. So wird zum Beispiel auch über eine Häufung von Myokardinfarkten während antikonzeptioneller Behandlung berichtet (10, 11, 20, 27–29, 33, 58). Die Ursache der Gefäßkomplikationen wird von einigen Autoren in einer erhöhten Gerinnungsneigung gesehen, von anderen in primären Läsionen der Gefäßwände. Übertragen auf die Niere wäre es zumindest vorstellbar, daß Ovulationshemmer bei einer bestehenden Hypertonie einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Nephrosklerose darstellen. Die auffallende Häufung der primären malignen Nephrosklerose bei Patientinnen, die Antikonzeptiva einnehmen, könnte ein weiteres Argument für dieses Konzept sein.

Die primäre maligne Nephrosklerose ist ein foudroyant verlaufendes Krankheitsbild, das nicht als Hochdruckfolge auftritt und bei dem anfänglich auch keine Hypertonie zu bestehen braucht. Die Krankheit tritt gelegentlich im Anschluß an einen uncharakteristischen Infekt

auf und führt innerhalb kürzester Zeit zur Urämie und erst sekundär zu einer schweren Hypertonie (3). Zumindest solange noch ein wesentlicher Blutdurchfluß durch die Nieren erfolgt, kommt es zu einer hämolytischen Anämie, so daß klinisch enge Beziehungen zum hämolytisch-urämischem Syndrom Gasser (7, 16) bestehen. Zusammen mit den in der Literatur der letzten Jahre beschriebenen Fällen von primärer maligner Nephrosklerose (2, 3, 15, 57) ergeben unsere eigenen Beobachtungen 30 derartige Krankheitsverläufe. In 21 Fällen waren Frauen, nur in neun Fällen Männer betroffen. Bei fünf Frauen trat die Erkrankung unmittelbar postpartal oder post abortum auf, neun weitere wurden mit oralen Antikonzeptiva behandelt. Sowohl klinisch als auch morphologisch entspricht das Krankheitsbild dem von Robson und Mitarbeitern (37) sowie von Wagoner und Mitarbeitern (52) beschriebenen Syndrom der malignen postpartalen Nephrosklerose, über das inzwischen noch weitere Beobachtungen mitgeteilt wurden (7, 8, 12, 32, 38, 42). Es liegt nahe, in einem großen Teil der Fälle einen unmittelbar oder mittelbar auslösenden Einfluß weiblicher Sexualhormone auf die primäre maligne Nephrosklerose zu vermuten.

Die schweren, nekrotisierenden Gefäßveränderungen betreffen vor allem die Niere (3, 15). So wird empfohlen, zur Beherrschung des Krankheitsbildes eine bilaterale Nephrektomie durchzuführen (12). Tatsächlich wurden alle Patienten mit primärer maligner Nephrosklerose – soweit aus der Literatur entsprechende Angaben zu entnehmen sind –, die die Erkrankung zumindest längere Zeit überlebt haben, bilateral nephrektomiert (insgesamt neun von 27 Patienten). Mit der Nephrektomie werden die schwere Hypertonie mit der Gefahr der akuten Linksherzinsuffizienz oder der Apoplexie, den neben der Urämie häufigsten unmittelbaren Todesursachen bei primärer maligner Nephrosklerose, und die hämolytische Anämie beseitigt. Bei einer unserer Patientinnen (Fall 4) verlief die Krankheit jedoch so foudroyant, daß der Tod innerhalb weniger Tage eintrat und die Diagnose erst autoptisch gesichert wurde. Die zweite Patientin mit primärer maligner Nephrosklerose (Fall 5) hat jedoch auch ohne bilaterale Nephrektomie überlebt. Die Urämie ist durch Dialysebehandlung beherrschbar, die hämolytische Anämie, wahrscheinlich durch mechanische Alteration der Erythrozyten an geschädigten Gefäßwänden bedingt, läßt nach, wenn keine wesentliche Durchblutung der Nieren mehr erfolgt. Entsprechend der häufigen Parallele von Renin- und Erythropoetin-Sekretion kann sogar im späteren Verlauf ein für Dialysepatienten besonders hoher Hämatokrit vorliegen. Der vital bedrohliche Faktor bleibt der sekundär bei diesem Krankheitsbild sehr rasch sich entwickelnde Hypertonus. Gelingt es, die Hypertonie durch die Dialysebehandlung zu beherrschen (frühzeitige Hämodialyse), so mag in manchen Fällen das Wagnis gerechtfertigt sein, auf die Nephrektomie zu verzichten.

Folgerungen

Aus den mitgeteilten Beobachtungen leiten sich unseres Erachtens folgende klinische Konsequenzen ab:

1. Während einer Behandlung mit Ovulationshemmern sind regelmäßig Blutdruckkontrollen erforderlich, die besonders zu Beginn der Behandlung in etwa monatlichen Abständen durchgeführt werden sollten.

2. Frauen, die eine familiäre Belastung hinsichtlich Hypertonie, Diabetes mellitus, Gicht, Adipositas aufweisen, und ältere Frauen (Östrogen- oder Gestagenbehandlung im Klimakterium!) sind besonders gefährdet und bedürfen besonders intensiver Kontrollen.

3. Frauen, bei denen bereits ein Hypertonus besteht oder sich eine Blutdrucksteigerung während der Behandlung entwickelt, sollten keine Ovulationshemmer bekommen.

4. Subjektive Hinweise auf unerwünschte Nebenwirkungen der Ovulationshemmer auf Kreislauf und Niere sind Kopfschmerzen, Benommenheit und starker Durst.

5. Bei der Behandlung der Nephrosklerose kommt der Beherrschung des Hypertonus die Schlüsselstellung zu. Bei medikamentös nicht beherrschbarem Hochdruck sollte frühzeitig eine Hämodialysebehandlung eingeleitet werden. In seltenen Fällen mag bei unzureichendem Effekt auch dieser Maßnahme die bilaterale Nephrektomie erforderlich werden.

Literatur

- (1) Beckerhoff, R., J. A. Luetscher, R. Wilkinson, C. Gonzales, G. W. Nokes: Plasma renin concentration, activity, and substrate in hypertension induced by oral contraceptives. *J. clin. Endocr.* 34 (1972), 1067.
- (2) Bock, K. D., A. Bohl: Perakut verlaufende primäre maligne Nephrosklerose mit irreversiblen Nierenversagen und maligner Hypertonie nach Ovulationshemmern. *Dtsch. med. Wschr.* 98 (1973), 757.
- (3) Bohl, A., U. Helmchen, D. Meyer, K. D. Bock, L. Brüning, H. H. Edel, V. Heimsoth, F. Scheler: Über die primäre und sekundäre Form der malignen Nephrosklerose. *Klin. Wschr.* 51 (1973), 841.
- (4) Brownrigg, G. M.: Toxemia in hormone-induced pseudopregnancy. *Canad. med. Ass. J.* 87 (1962), 408.
- (5) Cain, M. D., W. A. Walters, K. J. Catt: Effects of oral contraceptive therapy on the renin-angiotensin system. *J. clin. Endocr.* 33 (1971), 671.
- (6) Chidell, M. P.: Oral contraceptives and blood pressure. *Practitioner* 205 (1970), 58.
- (7) Clarkson, A. R., J. R. Lawrence, R. Meadows, A. E. Seymoor: The haemolytic uraemic syndrome in adults. *Quart. J. Med.* 39 (1970), 227.
- (8) Clarkson, A. R., R. Meadows, J. R. Lawrence: Post-partum renal failure: the generalized Schwartzman reaction? *Aust. Ann. Med.* 18 (1969), 209.
- (9) Crane, M. G., J. J. Harris, W. Winsor: Hypertension, oral contraceptive agents, and conjugated estrogens. *Ann. intern. Med.* 74 (1971), 13.
- (10) Dear, H. D., W. B. Jones: Myocardial infarction associated with the use of oral contraceptives. *Ann. intern. Med.* 74 (1971), 236.
- (11) Dejaco, R. M., O. Hartl, P. Pürgy: Koronarinfarkt unter Ovulationshemmern. *Wien. med. Wschr.* 122 (1972), 630.
- (12) Erickson, C. C., M. D. Lagios, P. Schoenfeld, R. J. Cohen: Effect of bilateral nephrectomy in post-partum nephrosclerosis. *Arch. intern. Med.* 128 (1971), 448.
- (13) Fahr, T.: Die Morphologie des Morbus Brightii. In: Becher, E. (Hrsg.): Nierenkrankheiten, Bd. 1 (G. Fischer: Jena 1944), 587.
- (14) Fisch, I. R., S. H. Freedman, A. V. Myatt: Oral contraceptives, pregnancy, and blood pressure. *J. Amer. med. Ass.* 222 (1972), 1507.
- (15) Frotscher, U., M. Thelen, H. J. Fuchs, G. Jenett, U. Klehr, G. Richter, R. Wilbrandt: Primäre maligne Nephrosklerose. *Dtsch. med. Wschr.* 100 (1975), 601.
- (16) Gasser, C., E. Gautier, A. Steck, H. E. Siebenmann, R. Oechslin: Hämolytisch-urämische Syndrome. Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweiz. med. Wschr.* 85 (1955), 905.
- (17) Girndt, J., P. Kramer, F. Scheler: Schwere Hypertonie mit Herzinsuffizienz und Nephrosklerose nach Einnahme oraler Antikonzeptiva. *Dtsch. med. Wschr.* 99 (1974), 404.
- (18) Haber, E., T. Koerner, L. B. Page, B. Kliman, A. Purnode: Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J. clin. Endocr.* 29 (1969), 1349.
- (19) Harris, P. W.: Malignant hypertension associated with oral contraceptives. *Lancet* 1969/II, 466.
- (20) Inman, W. H., M. P. Vessey: Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *Brit. med. J.* 1968/2, 193.
- (21) Irely, N. S., W. C. Manion, H. B. Taylor: Vascular lesions in women taking oral contraceptives. *Arch. Path.* 89 (1970), 1.
- (22) Krankenhagen, B., G. K. Köhler: Hirndurchblutungsstörungen bei jungen Frauen nach Einnahme von Ovulationshemmern? *Dtsch. med. Wschr.* 96 (1971), 416.
- (23) Kunin, C. M., R. C. McCormack, J. R. Abernathy: Oral contraceptives and blood pressure. *Arch. intern. Med.* 123 (1969), 362.
- (24) Laragh, J. H.: Oral contraceptives and hypertensive disease. A cybernetic overview. *Circulation* 42 (1970), 983.
- (25) Laragh, J. H., J. E. Sealey, J. G. Ledingham, M. A. Newton: Oral contraceptives. Renin, aldosterone, and high blood pressure. *J. Amer. med. Ass.* 201 (1967), 918.
- (26) Lipsett, M. B., J. W. Combs, K. Catt, D. G. Seigel: Problems in contraception. NIH Conference. Catt, K.: Effects of estrogens on renin substrate, angiotensin, and other plasma proteins. *Ann. intern. Med.* 74 (1971), 251.
- (27) Lipsett, M. B., J. W. Combs, K. Catt, D. G. Seigel: Problems in contraception. NIH Conference. Seigel, D. G.: Oral contraceptives and thromboembolic disorders: epidemiologic studies. *Ann. intern. Med.* 74 (1971), 251.
- (28) Mann, J. I., W. H. Inman: Oral contraceptives and death from myocardial infarction. *Brit. med. J.* 1975/2, 245.
- (29) Mann, J. I., M. P. Vessey, M. Thorogood, R. Doll: Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *Brit. med. J.* 1975/2, 241.
- (30) Mason, B., W. Oakley, V. Wynn: Studies of carbohydrate and lipid metabolism in women developing hypertension on oral contraceptives. *Brit. med. J.* 1973/3, 317.
- (31) Menard, J., A. Malmejac, P. Milliez: Influence of diethylstilbestrol on the renin-angiotensin system of male rats. *Endocrinology* 86 (1970), 774.
- (32) Ogg, C. S., J. S. Cameron: Post-partum renal failure. *Lancet* 1969/I, 1317.
- (33) Oliver, M. F.: Oral contraceptives and myocardial infarction. *Brit. med. J.* 1970/2, 210.
- (34) Pickering, G.: Reversibility of malignant hypertension. *Lancet* 1971/I, 413.
- (35) Radford, D. J., M. F. Oliver: Oral contraceptives and myocardial infarction. *Brit. med. J.* 1973/I, 428.
- (36) Renschler, H. E., E.-D. Hofmann: Arterieller Blutdruckanstieg unter Ovulationshemmern. *Med. Welt (Stuttg.)* 21 N. F. (1970), 1849.
- (37) Robson, J. S., A. M. Martin, V. A. Ruckley, M. K. McDonald: Irreversible post-partum renal failure. A new syndrome. *Quart. J. Med.* 37 (1968), 423.
- (38) Rosenmann, E., A. Kanter, R. A. Bacani: Fatal late postpartum intravascular coagulation with acute renal failure. *Amer. J. med. Sci.* 257 (1969), 259.
- (39) Russell, R. P., M. A. Sullivan: The pill and hypertension. *Johns Hopk. med. J.* 127 (1970), 287.
- (40) Sartwell, P. E., A. T. Masi, S. G. Arthes: Thromboembolism and oral contraceptives. An epidemiologic case-control study. *Amer. J. Epidem.* 90 (1969), 365.
- (41) Saruta, T., G. A. Saade, N. M. Kaplan: A possible mechanism for hypertension induced by oral contraceptives. *Arch. intern. Med.* 126 (1970), 621.
- (42) Scheer, R. L., D. B. Jones: Malignant nephrosclerosis in women post partum. A note on microangiopathic hemolytic anemia. *J. Amer. med. Ass.* 201 (1967), 600.
- (43) Skinner, S. L., E. R. Lumbers, E. M. Symonds: Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin. Sci.* 36 (1969), 67.
- (44) Smith, R. W.: Hypertension and oral contraception. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 113 (1972), 482.
- (45) Spellacy, W. N., S. A. Birk: The effect of intrauterine devices, oral contraceptives, estrogens, and progesterones on blood pressure. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 112 (1972), 912.
- (46) Tyson, J. E.: Oral contraception and elevated blood pressure. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 100 (1968), 875.
- (47) Vander, A. J., G. W. Geelhoed: Inhibition of renin secretion by angiotensin II. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 120 (1965), 399.
- (48) Vessey, M. P., R. Doll: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. *Brit. med. J.* 1969/2, 651.
- (49) Vessey, M. P., J. A. Weatherall: Venous thromboembolic disease and the use of oral contraceptives. A review of mortality statistics in England and Wales. *Lancet* 1968/II, 94.
- (50) Voit, D., W. Dorndorf: Schlaganfälle nach Einnahme von Ovulationshemmern? *Dtsch. med. Wschr.* 96 (1971), 412.
- (51) Volhard, F.: Blutdruck und Niere. In: Becher, E. (Hrsg.): Nierenkrankheiten, Bd. 1 (G. Fischer: Jena 1944), 318.
- (52) Wagoner, R. D., K. E. Holley, W. J. Johnson: Accelerated nephrosclerosis and post partum acute renal failure in normotensive patients. *Ann. intern. Med.* 69 (1968), 237.
- (53) Wallace, M.: Oral contraceptives and severe hypertension. *Aust. N. Z. J. Med.* 1 (1971), 49.
- (54) Weinberger, M. H., A. J. Dowdy, G. W. Nokes, J. A. Luetscher: Reversible increases in plasma renin activity, aldosterone secretion, and blood pressure in women taking oral contraceptive preparations. *Clin. Res.* 16 (1968), 150.
- (55) Weir, R. J., E. Briggs, A. Mack, L. Taylor, J. Browning, L. Naismith, E. Wilson: Blood pressure in women after one year of oral contraception. *Lancet* 1971/I, 467.
- (56) Weir, R. J., M. Tree, R. Fraser: Effect of oral contraceptives on blood pressure and on plasma renin, renin substrate and corticosteroids. *J. clin. Path., Suppl.* 3 (1970), 49.
- (57) Zacherle, B. J., J. A. Richardson: Irreversible renal failure secondary to hypertension induced by oral contraceptives. *Ann. intern. Med.* 77 (1972), 83.
- (58) Zimmermann, K. G., W. Siegenthaler: Herzinfarkt und Ovulationshemmer. *Dtsch. med. Wschr.* 100 (1975), 1441.

Dr. J. Girndt, Privatdozent Dr. P. Kramer, Prof. Dr. F. Scheler
Medizinische Universitätsklinik
3400 Göttingen, Humboldtallee 1
Prof. Dr. K. Held
Innere Abteilung des Evangelischen Krankenhauses
3400 Göttingen-Weende, An der Lutter 24
Prof. Dr. E. Quellhorst
Nephrologisches Zentrum Niedersachsen
Werra-Fulda-Klinik
3510 Hann.-Münden, Vogelsang 37
Prof. Dr. A. Bohl
Pathologisches Institut der Universität
7400 Tübingen, Liebermeisterstr. 8