

Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 1901-1907
© Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Orale Kontrazeptiva zur Prophylaxe akuter Schübe der intermittierenden Porphyrie

G. Schley, M. Anlauf und K. D. Bock

Abteilung für Nieren- und Hochdruckranke, Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Essen

Bei 14 Frauen mit akuter intermittierender Porphyrie wurde der Krankheitsverlauf beobachtet. Sieben von ihnen wurden im Mittel 5 Jahre lang mit Ovulationshemmern behandelt. Bei je einer weiteren Frau erfolgte eine beiderseitige Ovariectomie bzw. eine Röntgenkastration. Fünf unbehandelte Frauen dienten als Kontrollgruppe. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe traten bei den mit oralen Kontrazeptiva behandelten Frauen keine akuten Schübe mehr auf. Die Patientinnen mit Ovariectomie bzw. Röntgenkastration sind nach mehrfachen akuten Schüben gestorben. Überraschend entwickelte sich bei vier der fünf bis zuletzt mit Ovulationshemmern behandelten Frauen eine zum Teil schwere persistierende arterielle Hypertonie. Die Genese dieses Hochdrucks ließ sich nicht klären.

Bei den Porphyrien liegt eine Störung des Porphyrinstoffwechsels mit erhöhter Ausscheidung verschiedener Porphyrine bzw. deren Vorstufen δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen vor (12, 23, 67, 68, 69, 72, 76, 78, 87-89). Entsprechend der vermuteten Lokalisation der Erkrankung im Knochenmark oder in der Leber unterscheidet man erythropoetische Porphyrien und hepatische Porphyrien (23, 72, 78). Die akute intermittierende Porphyrie ist eine dominant vererbte hepatische Porphyrie. Die Schübe sind durch Bauchkoliken, Erbrechen und Obstipation, Steigerung von Herzfrequenz und Blutdruck, Oligurie und Azotämie sowie neurologische und psychische Störungen charakterisiert (23, 66, 67, 69, 76, 78, 87, 89). Die Prognose ist ungünstig. Häufig sterben die Patienten nach mehreren überstandenen Schüben an einer Atemlähmung, oder es bleiben Restparesen zurück. Bis heute gibt es keine wirksame Therapie.

Bei manchen Frauen treten die Schübe der akuten intermittierenden Porphyrie in zeitlicher Beziehung zur Menstruation auf (23, 66, 71, 99, 100). Unter 15 von uns beobachteten Patientinnen bestand bei acht ein regelmäßiger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der akuten Schübe und der Menstruation, in vier Fällen war ein solcher Zusammenhang fraglich, in drei Fällen nicht nachweisbar (66). Angeregt durch diese Beobachtungen wurden von anderen Autoren (13, 30, 56, 59, 62) und von uns (58) in Einzelfällen versuchsweise Ovulationshemmer zur Prophylaxe neuer Schübe eingesetzt. Die Erfolge waren wechselnd. Im folgenden

Oral contraceptives in prophylaxis of acute exacerbations of intermittent porphyria

Out of 14 women with acute intermittent porphyria seven were treated for an average of five years with ovulation inhibitors. In another two cases a bilateral surgical oophorectomy and a radiotherapeutic castration were performed. Five untreated women formed the control group. In contrast to the control group there were no further acute exacerbations in the group treated with oral contraceptives. The two patients with oophorectomy and irradiation castration died following multiple acute exacerbations. In four of the women treated with oral contraceptives the development of persistent, and in some cases severe, arterial hypertension was observed. The pathogenesis cannot be explained.

berichten wir über die Ergebnisse von Beobachtungen an 14 Frauen mit akuter intermittierender Porphyrie, von denen sieben 2-9 Jahre lang Ovulationshemmer eingenommen haben.

Patientinnen und Methodik

Seit 1960 wurden in unserer Klinik insgesamt 15 Frauen mit akuter intermittierender Porphyrie stationär - zum Teil wiederholt - wegen akuter Schübe aufgenommen. Die Diagnose stützte sich auf die Anamnese, den klinischen Befund und die stark vermehrte Harnausscheidung von Porphobilinogen, δ -Aminolävulinsäure und Porphyrinen. In regelmäßigen Abständen von 2-3 Jahren fanden stationäre oder ambulante Kontrolluntersuchungen statt. Eine Patientin erschien nicht zu den Kontrolluntersuchungen. Zwei weitere Patientinnen waren aus dem Raum Essen verzogen und konnten wegen des langen Anreiseweges zu der letzten Kontrolluntersuchung im März/April 1974 nicht erscheinen. Der Verlauf bei diesen Patientinnen ist aber durch eine regelmäßige fernmündliche Überwachung bekannt. Somit ließ sich bei insgesamt 14 Frauen mit akuter intermittierender Porphyrie der Krankheitsverlauf stets von den gleichen Ärzten bis zu 13 Jahre lang verfolgen. Das Durchschnittsalter betrug bei diesen 14 Patientinnen im März/April 1974 bzw. am Tage des Todes (zwei Frauen starben im Alter von 39 Jahren) 38,4 Jahre (30-51 Jahre). Bei sieben der 14 Patientinnen wurde im Anschluß an einen akuten Schub eine Behandlung mit den Ovulationshemmern Ovulen® (0,1 mg Äthinylöstradiol bzw. Mestranol + 1,0 mg Ethynodioldiacetat), Ovanon® (0,075 bzw. 0,08 mg Äthinylöstradiol + 2,5 mg Lynestrenol), Eugynon® (0,05 mg Äthinylöstradiol + 0,5 mg DL-Norgestrel) oder Anovlar® (0,05 mg Äthinylöstradiol + 4 mg Norethisteronacetat) eingeleitet. Fünf dieser sieben Patientinnen wiesen einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der akuten Schübe und der Menstruation auf. Bei einer Patientin wurde eine beiderseitige Ovariectomie

durchgeführt, bei einer weiteren Patientin eine Röntgenkastration. Fünf Patientinnen dienten als Kontrollpersonen.

Während der akuten Schübe und bei den Kontrollen wurden folgende Untersuchungen vorgenommen:

1. indirekte Blutdruckmessung nach Riva-Rocci, bei ambulanten Untersuchungen im Liegen und Stehen nach einer Ruheperiode von einer halben Stunde, bei stationärer Beobachtung zweimal täglich im Liegen und Stehen, während des akuten Schubes bis zu 24mal in 24 Stunden,

2. palpatorische Ermittlung der Pulsfrequenz, bei ambulanten Untersuchungen im Liegen nach einer Ruheperiode von einer halben Stunde, bei stationärer Beobachtung zweimal täglich, während des akuten Schubes bis zu 24mal in 24 Stunden,

3. tägliche Messung der 24-Stunden-Harnmenge,

4. Harnstatus und Harnkultur,

5. Harnstoff-N und Kreatinin im Serum,

6. Natrium, Kalium, Chlor, Calcium und anorganisches Phosphat im Serum,

7. Prüfung der Nierenfunktion mittels der endogenen Kreatinin-Clearance (teilweise auch der Inulin- und PAH-Clearance) und des Phenolrot-Tests,

8. Ausscheidungsuogramm,

9. Untersuchung des Augenhintergrundes,

10. Blutsenkungsreaktion, Hämoglobin, Erythrozytenzahl, HB_E , mittleres Zellvolumen der Erythrozyten (MCV), mittlere Hämoglobinkonzentration im Erythrozyten (MCHC), Hämatokrit, Retikulozyten, Leukozytenzahl, Differentialblutbild, Serum-Eisen, latente Eisenbindungskapazität, Haptoglobin,

11. direktes und indirektes Bilirubin, Elektrophorese, GOT, GPT, LAP und LDH im Serum,

12. Harnausscheidung von Porphobilinogen und δ -Aminolävulin säure – bis 1970 nach der Methode von Mauzerall und Granick (48)¹, später nach der Methode von Doss und Schmidt (16)²; außerdem bis 1970 die Harnausscheidung der Gesamtporphyrine nach der Methode von Sveinsson und Mitarbeitern (81)¹, nach 1970 die Harnausscheidung von Uroporphyrinen und Koproporphyrinen nach der Methode von Doss (15) bzw. Doss und Schmidt (17)²,

13. fluorimetrische Bestimmung der Katecholaminausscheidung im Harn in 24 Stunden nach der Methode von Werner (96)³,

14. sonstige Untersuchungen: Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane und Elektrokardiogramm.

Die Therapie während akuter Schübe beschränkte sich auf symptomatische Maßnahmen: Opiate, Chlorpromazin, Einläufe zur Stuhlregulierung, bei Lähmungen Bewegungsübungen, Massagen und elektrische Stimulation der betroffenen Muskelgruppen. Vier Patientinnen mit einer Hypertonie und Tachykardie während der akuten Schübe wurden mit den β -Sympathikolytika Propranolol (Dociton®) bzw. Oxprenolol (Trasicor®) behandelt.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem t-Test, dem χ^2 -Test und dem Fischer-Test für Vierfeldertafeln durchgeführt.

Ergebnisse

Akute Schübe. Die sieben Patientinnen mit akuter intermittierender Porphyrie (Fall 1–7, Abbildung 1), die mit Ovulationshemmern behandelt wurden, haben bis zum Beginn der Behandlung insgesamt 14 durchweg schwer verlaufene akute Schübe mit Bauchkoliken, Erbrechen, Hochdruck und Tachykardie, Lähmungen und vereinzelt

¹ Diese Untersuchungen wurden von Dr. Hocevar, ehemals Mitarbeiter der Endokrinologischen Abteilung unserer Klinik, durchgeführt.

² Diese Untersuchungen verdanken wir dem Klinisch-Chemischen Laboratorium Dr. A. Clotten in Freiburg i. Br.

³ Für die Bestimmung der Katecholaminausscheidung im Harn danken wir Dr. U. Werner, Mitarbeiter der Abteilung für Nieren- und Hochdruckkranke unserer Klinik.

Psychosen durchgemacht. Nach Einsetzen der Behandlung mit Ovulationshemmern, die sich für alle Patientinnen zusammen über insgesamt 35 Jahre erstreckte, traten keine neuen Schübe mehr auf. Die kürzeste Behandlungsperiode dauerte ein Jahr, die längste 7,5 Jahre, im Mittel 5 Jahre. Bei einer Patientin trat während der Behandlung mit Ovulationshemmern die Menopause ein. Bei dieser Frau wurde der Ovulationshemmer nach Eintritt der Menopause abgesetzt; akute Schübe sind auch danach nicht beobachtet worden. Eine Patientin (Fall 1) unterbrach nach 7 $\frac{1}{2}$ Jahren für einen Monat die Einnahme des Ovulationshemmers; als erneut Beschwerden (Schmerzen im Unterbauch, allgemeine Unruhe, dunkelrote Verfärbung des Harns) auftraten, setzte sie die Behandlung wieder fort.

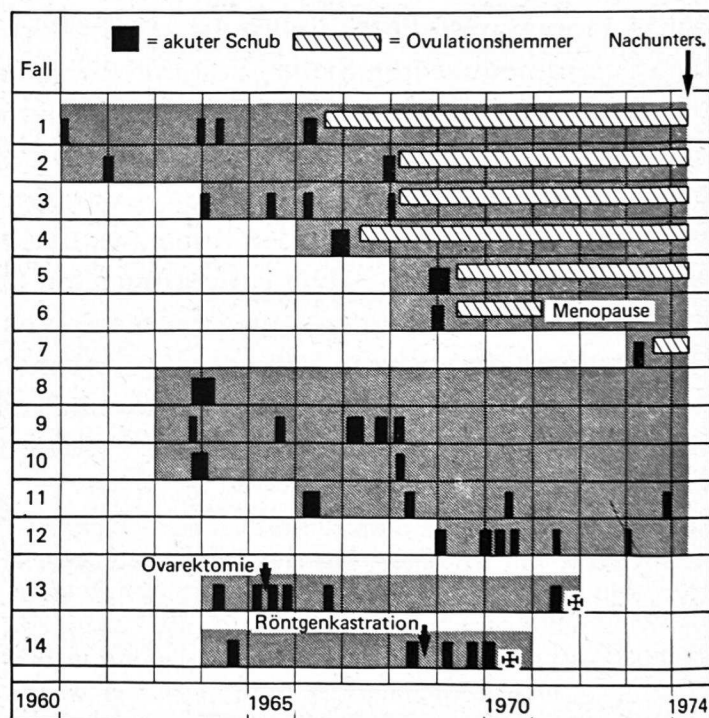


Abb. 1. Synopsis des Krankheitsverlaufs bei 14 Patientinnen mit akuter intermittierender Porphyrie: Fall 1–7 vor und nach Behandlung mit Ovulationshemmern, Fall 13–14 vor und nach beidseitiger Ovarrektomie bzw. Röntgenkastration und Fall 8–12 ohne Behandlung. Die schwarzen Blöcke entsprechen akuten Schüben. Abszisse: Zeit in Jahren.

Bei den zwei Frauen, bei denen eine beidseitige Ovarrektomie (Fall 13) bzw. Röntgenkastration (Fall 14) vorgenommen worden war, kam es nach dem Eingriff noch zu vier bzw. drei akuten Schüben. Beide Patientinnen starben während eines akuten Porphyrieschubes an den Folgen einer Atemlähmung bzw. durch Suizid. Die Häufigkeit der Schübe bei den fünf Vergleichspersonen (Fall 8–12), die – abgesehen von symptomatischen Maßnahmen während der akuten Schübe – nicht behandelt wurden, geht ebenfalls aus Abbildung 1 hervor. Bei drei Frauen wurden 6–10 Jahre lang keine akuten Schübe mehr beobachtet. Demgegenüber traten bei zwei Patientinnen wiederholt akute Schübe auf, zuletzt in dem Jahr vor der letzten Kontrolluntersuchung.

Da in der Kontrollgruppe (Fall 8–12) ebenso wie in der Behandlungsgruppe (Fall 1–7) die Schübe mit der Dauer

der Beobachtung seltener wurden, gingen wir bei der statistischen Auswertung wie folgt vor:

Für die Fälle 1–7 wurde die durchschnittliche prozentuale Beobachtungszeit vor und nach Ovulationshemmergabe errechnet (die Menopausenjahre bei Fall 6 gingen nicht in die Berechnung ein). Für jeden der Fälle 8–12 wurde die Gesamtbeobachtungszeit im gleichen Verhältnis aufgeteilt. Mit dem Fischer-Test für Vierfeldertafeln wurde geprüft, ob die Abnahme der Schübe in den Fällen 1–7 sich von derjenigen in den Fällen 8–12 unterschied. Der Unterschied war signifikant ($P < 0,01$).

Blutdruck. Von den zwölf überlebenden Patientinnen mit akuter intermittierender Porphyrie erschienen zehn zu der letzten Kontrolluntersuchung im März/April 1974. Dabei fiel auf, daß vier bei wiederholten Kontrollen eine nachweisbare benigne arterielle Hypertonie mit diastolischen Blutdruckwerten zwischen 100 und 120 mm Hg hatten. Bei einer Patientin war die Blutdruckerhöhung bereits seit 3 Jahren bekannt, bei den übrigen drei Patientinnen wurde der Hochdruck erstmals festgestellt. Die wichtigsten Untersuchungsergebnisse bei den Patientinnen mit und ohne arterielle Hypertonie sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt. Die beiden Gruppen unterscheiden sich – abgesehen von der Blutdruckerhöhung bei der letzten Kontrolluntersuchung 1974 – in bezug auf das Alter (Hypertonikerinnen 43,7 [33–51] Jahre, Normotonikerinnen 35,2 [30–39] Jahre) und in bezug auf die Behandlung mit Ovulationshemmern: In

der Gruppe B ohne Blutdruckerhöhung wurde nur eine Patientin mit Ovulationshemmern behandelt; demgegenüber ist bei allen vier Fällen mit arterieller Hypertonie (Gruppe A) eine Behandlung mit Ovulationshemmern (im Mittel 5,6 Jahre lang) durchgeführt worden. In dieser Gruppe war die Katecholaminausscheidung im Harn mehr als doppelt so hoch wie in Gruppe B, lag jedoch in allen Fällen noch innerhalb der Norm (Normwert $< 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$).

Am Augenhintergrund bestanden bei den Frauen mit Hochdruck die Zeichen eines Fundus hypertonicus I–II (41, 70). Bei sämtlichen Patientinnen waren die Nieren im Ausscheidungsurogramm nach Lage, Form und Größe normal; die ableitenden Harnwege zeigten keine von der Norm abweichenden Veränderungen. Die Untersuchung des Harnstatus ergab keine pathologischen Bestandteile, die Harnkulturen waren keimfrei. Je eine Frau aus der Gruppe mit persistierendem Hochdruck und ohne Hochdruck hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Azotämie. Bei allen übrigen Patientinnen war die Nierenfunktion normal. Eine Nierenbiopsie bei einer Patientin (Fall 1) ergab normales Nierengewebe⁴.

Die Ausscheidung von Uroporphyrinen (Normwert $< 20 \mu\text{g}/24 \text{ h}$), Koproporphyrinen (Normwert $< 120 \mu\text{g}/24 \text{ h}$) sowie Porphobilinogen (Normwert 1700 ± 200

⁴ Die histologische Begutachtung des Nierengewebes verdanken wir Prof. Dr. Bohle, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Tübingen.

Tab. 1. Ergebnisse der Nachuntersuchung (1974) bei vier Patientinnen mit persistierendem Hochdruck (Gruppe A)

| | Fall 1 | Fall 2 | Fall 4 | Fall 6 | \bar{x} |
|---|---------|---------|---------|---------|-----------|
| Lebensalter (Jahre) | 33 | 43 | 48 | 51 | 43,75 |
| akute intermittierende Porphyrie | | | | | |
| seit . . . Jahren | 13 | 13 | 8 | 6 | 10,0 |
| Zahl der Schübe | 4 | 2 | 1 | 1 | 2 |
| Blutdruck [mm Hg] | | | | | |
| letzter akuter Schub | 180/130 | 160/110 | 145/110 | 220/150 | 176/125 |
| Intervall | 120/80 | 110/80 | 120/80 | 150/90 | 125/82 |
| 1974 | 150/105 | 170/100 | 220/120 | 210/120 | 187/111 |
| Harnausscheidung (1974) | | | | | |
| Uroporphyrine [µg/24 h] | 946 | Spur | 21 | 575 | 385,5 |
| Koproporphyrine [µg/24 h] | 380 | 215 | 206 | 384 | 296,25 |
| Porphobilinogen [mg/24 h] | 71,0 | 1,5 | 1,5 | 96,2 | 42,5 |
| δ-Aminolävulinsäure [mg/24 h] | 8,1 | – | – | 17,1 | 12,6 |
| Gesamt-Katecholamine [µg/24 h] | 9,0 | 66,0 | 80,4 | 55,7 | 52,8 |
| Nierenfunktion (1974) | | | | | |
| Serum-Harnstoff-N [mg/dl] | 28,0 | 22,0 | 10,0 | 21,5 | 20,4 |
| Serum-Kreatinin [mg/dl] | 1,5 | 0,95 | 1,1 | 1,0 | 1,1 |
| Kreatinin-Clearance [ml/min · 1,73 m ²] | 61 | 91 | 100 | 109 | 90,25 |
| Phenolrot-Test [%] | 21 | 43,5 | 25,5 | 27 | 29,25 |
| Ovulationshemmer | | | | | |
| ja/nein | ja | ja | ja | ja | |
| Dauer (Jahre) | 7,5 | 6 | 7 | 2 | 5,6 |

Table 1. Frequency of Paroxysmal Attacks in the 100 Cases of Epilepsy

| | 1917 | 1918 | 1919 | 1920 | 1921 | 1922 | % |
|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Patients (total) | 81 | 81 | 81 | 81 | 81 | 81 | 100% |
| Sex distribution | | | | | | | |
| Males | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 50.6% |
| Females | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 49.4% |
| Duration (in yrs) | | | | | | | |
| Less than 10 | 18/10 | 18/10 | 18/10 | 18/10 | 18/10 | 18/10 | 22.2% |
| 10-20 | 20/10 | 20/10 | 20/10 | 20/10 | 20/10 | 20/10 | 24.7% |
| >20 | 43/10 | 43/10 | 43/10 | 43/10 | 43/10 | 43/10 | 53.1% |
| Classification (1972) | | | | | | | |
| Simple partial | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 12.3% |
| Complex partial | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 12.3% |
| Partial seizures | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 12.3% |
| Symptomatic focal | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 12.3% |
| Symptomatic focal | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 12.3% |
| Classification (1978) | | | | | | | |
| Simple partial | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 12.3% |
| Complex partial | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 12.3% |
| Symptomatic focal | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 12.3% |
| Symptomatic focal | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 12.3% |
| Classification (1980) | | | | | | | |
| Simple | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 12.3% |
| Complex | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 12.3% |

Statistical significance of differences between groups is indicated by the following symbols:

* p < 0.05 ** p < 0.01 *** p < 0.001

1972: 100% of 2 Ammoniovaleric Acid (AV) 1000 mg 100 mg 100 mg was in the present study and in the subsequent follow-up interval in the latest follow-up study, which is shown in Table 1.

Discussion

The effect of valproic acid (VPA) on the clinical course of epilepsy is well known (1, 2, 4, 5, 10). Clinical observations, from the early history of epilepsy, have shown that the use of VPA in the treatment of acute seizures is effective (3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100). The use of VPA in the treatment of acute seizures is well known (3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100). The use of VPA in the treatment of acute seizures is well known (3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100).

Under investigation, the use of valproic acid in the treatment of acute seizures is well known (3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100).

It is shown, that in some cases, the use of valproic acid in the treatment of acute seizures is well known (3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100). The use of valproic acid in the treatment of acute seizures is well known (3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100).

The effectiveness of valproic acid in the treatment of acute seizures is well known (3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100). The use of valproic acid in the treatment of acute seizures is well known (3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100).

als der genetisch determinierte Enzymdefekt bei der akuten Porphyrie angesehen (18, 19, 26, 40, 53, 57, 79, 82, 86). Neue Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, daß die eigentliche Ursache eine Störung der Uroporphyrinogen-Synthetase ist (33, 34, 49, 50, 52, 80) und die Steigerung der Aktivität der δ -Aminolävulinsäure-Synthetase sekundär entsteht als Folge eines negativen Rückkopplungsmechanismus.

Die Hemmwirkung der oralen Kontrazeptiva auf die Ovulation wird vor allem durch eine Hemmung der Gonadotropine FSH und LH hervorgerufen (31, 42). Dabei wird insbesondere der intermenstruelle Gipfel von FSH und LH um den 15. Tag unterdrückt (6, 7, 11, 20, 21, 24, 29, 31, 46, 51, 55, 73, 75, 77, 83, 84). Die Wirksamkeit der Ovulationshemmer bei der intermittierenden Porphyrie ließe sich daher über die Hemmung der Gonadotropinsekretion erklären. Dabei wäre vermutlich nur die Unterdrückung des steilen Gonadotropinanstiegs um den 15. Tag des Zyklus von Bedeutung. Denn Frauen in der Menopause, bei denen im allgemeinen keine akuten Schübe mehr auftreten, haben einen erhöhten Gonadotropinspiegel (31, 42).

In der Mehrzahl unserer Fälle traten die akuten Schübe etwa 7 Tage vor Beginn der Menstruation auf und klangen nach Einsetzen der Periodenblutung wieder ab (66). Sieben Tage vor Beginn der Menstruation wird auch das Maximum der Progesteronsekretion erreicht. Versuche, die akute intermittierende Porphyrie mit Progesteron allein zu behandeln, schlugen fehl; durch Gabe von Progesteron wurden in Einzelfällen sogar akute Schübe provoziert (47). Progesteron wird in der Leber relativ rasch abgebaut, und bei Lebererkrankungen werden akute Schübe leichter ausgelöst (87). Diese Beobachtungen lassen daran denken, daß Progesteron an der Entstehung akuter Schübe bei der intermittierenden Porphyrie mitbeteiligt sein könnte. Da durch orale Kontrazeptiva die Progesteronbildung vermindert wird (5, 6, 20, 46, 51), ist denkbar, daß die Wirkung der Ovulationshemmer hiermit in Zusammenhang steht. Schwer vereinbar mit dieser Annahme ist jedoch, daß akute Schübe auch noch nach beiderseitiger Ovariectomie bzw. Röntgenkastration auftreten.

Bei vier von fünf mit Ovulationshemmern behandelten Patientinnen hatte sich bei der letzten Nachuntersuchung eine permanente Hypertonie entwickelt, im Gegensatz zu fünf unbehandelten Fällen, die sämtlich normoton geblieben waren. Zwar ist bekannt, daß es nach Ovulationshemmern zu Blutdruckanstiegen kommen kann (1-3, 8-10, 25, 32, 35, 43, 45, 54, 60, 63-65, 90, 92-94, 98), jedoch überschreiten Häufigkeit und Intensität der Blutdrucksteigerung bei unseren Patientinnen das bei gesunden Frauen beobachtete Ausmaß. Da wir das Renin-Angiotensin-System nicht untersucht haben, muß offenbleiben, ob die Abweichungen im Funktionszustand dieses Systems (1, 10, 44, 45, 54, 65, 74, 92), die – zu Recht oder nicht – als Ursache des erhöhten Blutdrucks unter oralen Antikonzeptiva angenommen werden, bei der intermittierenden Porphyrie besonders ausgeprägt sind. Nicht sehr wahrscheinlich ist, daß das durchschnittlich um 8,5 Jahre höhere Lebensalter der Frauen mit persistierendem Hochdruck für die Blutdruckdifferenz zwi-

schen ihnen und den normoton gebliebenen Fällen (187/111 vs. 123/85 mm Hg) allein ausschlaggebend ist.

In früheren Untersuchungen hatten wir bei Patienten mit intermittierender Porphyrie während der akuten Schübe eine stark vermehrte Katecholaminexkretion nachgewiesen (4, 69). Dabei bestand eine positive Korrelation zwischen der Blutdrucksteigerung und der Menge der ausgeschiedenen Katecholamine. Zwar lag auch bei den vier Patientinnen, die jetzt im klinisch erscheinungsfreien Intervall eine Hypertonie aufwiesen, die Katecholaminexkretion im Mittel höher als in der Vergleichsgruppe ohne Hypertonie, der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Außerdem lagen sämtliche Werte im Normbereich.

Eine Nierenerkrankung als mögliche Ursache der Hypertonie ist nur bei einer Patientin mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Fall 1) in Betracht zu ziehen; histologisch fand sich jedoch normales Nierengewebe. Persistierende Einschränkungen der Nierenfunktion bei langjähriger Porphyrie haben wir früher beschrieben und als toxische Nierenläsion gedeutet (67, 68). Bei den übrigen drei Patientinnen mit erhöhtem Blutdruck war die Nierenfunktion normal; es bestand kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Serumkonzentrationen von Harnstoff-N und Kreatinin, der Kreatinin-Clearance und des Phenolrot-Tests im Vergleich zu der Gruppe ohne Hypertonie. Da auch alle weiteren geprüften Parameter (Anzahl der akuten Schübe, Dauer der Erkrankung, Ausscheidung von Porphyrinen und ihren Vorstufen im Harn) nicht signifikant verschieden waren, bleibt die Ursache der Hypertonie ungeklärt.

Die zunächst vielversprechende prophylaktische Anwendung von oralen Kontrazeptiva bei der akuten intermittierenden Porphyrie wird durch die offenbar häufige Entstehung eines arteriellen Hochdrucks in Frage gestellt. In jedem Einzelfall müssen daher Vorteile und mögliche Nachteile der Gabe von Ovulationshemmern bei dieser sonst häufig letal verlaufenden Erkrankung abgewogen werden.

Die Nachprüfung unserer Beobachtungen an einer größeren Zahl von Patienten erscheint dringend geboten. Da wegen der Seltenheit der Erkrankung vielfach nur Einzelfälle beobachtet werden, die nicht publiziert werden, bitten wir alle Kollegen, uns einschlägige Beobachtungen über Patientinnen mit akuter intermittierender Porphyrie, die mit Ovulationshemmern behandelt werden oder wurden, mitzuteilen. Falls genügend brauchbares Material zusammenkommt, sind wir bereit, eine gemeinsame Publikation zu erarbeiten.

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) Bercovici, J. P., G. Collin de Hortet: Hypertension and the pill. *Lancet* 1969/II, 1300.
- (3) Bock, K. D., A. Böhle: Perakut verlaufende primäre maligne Nephrosklerose mit irreversiblen Nierenversagen und maligner Hypertonie nach Ovulationshemmern. *Dtsch. med. Wschr.* 98 (1973), 757.

- (4) Bock, K. D., P. Merguet, G. Schley, H. J. Schümann, J. G. Rausch-Stroo- mann, V. Hocevar, E. Schröder, T. Murata: Zur Pathogenese von Hypertonie und Tachykardie bei der akuten Thalliumvergiftung und bei akuter intermittierender Porphyrie. *Dtsch. med. Wschr.* 93 (1968), 2119.
- (5) Briggs, M., M. Briggs: Plasma hormone concentrations in women receiving steroid contraceptives. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlvh* 79 (1972), 946.
- (6) Bucholz, R., L. Nocke, W. Nocke: The influence of gestagens on the urinary excretion of pituitary gonadotropins, estrogens, and pregnanediol in

- women in the postmenopause and during the menstrual cycle. *Int. J. Fertil.* 9 (1964), 231.
- (7) Cargille, C. M., G. T. Ross: Oral contraceptives and follicle-stimulating hormone. *Lancet* 1968/1, 924.
- (8) Chernick, B. A.: Blood pressure and body weight changes during oral contraceptive treatment. *Canad. med. Ass. J.* 99 (1968), 593.
- (9) Chidell, M. P.: Oral contraceptives and blood pressure. *Practitioner* 205 (1970), 58.
- (10) Crane, M. G., J. J. Harris, W. Winsor III: Hypertension, oral contraceptive agents, and conjugated estrogens. *Ann. intern. Med.* 74 (1971), 13.
- (11) Daume, E., R. Kaiser: Different influence on the excretions of gonadotrophins and oestrogens in women of oestrogen progestational combinations in graduated doses. *Acta endocr. (Kbh.)* 119 (1967), 159.
- (12) Dean, G.: *The Porphyrias* (Pitman: London 1963).
- (13) Dean, G.: Oral contraceptives in porphyria variegata. *S. Afr. med. J.* 39 (1965), 278.
- (14) Dörken, H.: Zur Klinik der akuten Porphyrie. *Z. klin. Med.* 50 (1953), 260.
- (15) Doss, M.: Analytical and preparative thin-layer chromatography of porphyrin methyl esters. *Z. klin. Chem.* 8 (1970), 197.
- (16) Doss, M., A. Schmidt: Quantitative Bestimmung von δ -Aminolävulinäure und Porphobilinogen im Urin mit Ionenaustauschchromatographie-Fertigsäulen. *Z. klin. Chem.* 9 (1971), 99.
- (17) Doss, M., A. Schmidt: Rapid determination of urinary total porphyrins by ion exchange chromatography. *Z. klin. Chem.* 9 (1971), 415.
- (18) Dowdle, E. B., P. Mustard, L. Eales: δ -Aminolävulinic acid synthetase activity in normal and porphyric human livers. *S. Afr. med. J.* 41 (1967), 1093.
- (19) Dowdle, E., P. Mustard, N. Spong, L. Eales: The metabolism of [5-C¹⁴] δ -aminolävulinic acid in normal and porphyric human subjects. *Clin. Sci.* 34 (1968), 233.
- (20) Elstein, M., P. G. Briston, M. Jenkins, D. Kirk, H. Miller: Effects of a low-oestrogen oral contraceptive on urinary excretion of luteinizing hormone and ovarian steroids. *Brit. med. J.* 1974/1, 11.
- (21) Göretzlehner, G., H. Wilken: Das Verhalten der LH-Ausscheidung im ovariellen Zyklus und unter Therapie mit verschiedenen Östrogen-Gestagen-Kombinationen. *Endokrinologie* 60 (1972), 302.
- (22) Goldberg, A., M. R. Moore, A. D. Beattie, P. E. Hall, J. McCallum, J. K. Grant: Excessive urinary excretion of certain porphyrinogenic steroids in human acute intermittent porphyria. *Lancet* 1969/1, 115.
- (23) Goldberg, A., C. Rimington: Diseases of Porphyrin Metabolism (C. C. Thomas: Springfield/Ill. 1962).
- (24) Goldzieher, J. W., J. W. Kleber, L. E. Moses, R. P. Rathmacher: A cross-sectional study of plasma FSH and LH levels in women using sequential, combination or injectable steroid contraceptives over long periods of time. *Contraception* 2 (1970), 225.
- (25) Goodlin, R. C., V. Waechter: Oral contraceptives and blood-pressure. *Lancet* 1969/1, 1262.
- (26) Granick, S.: Porphyrin biosynthesis, porphyria diseases, and induced enzyme synthesis in chemical porphyria. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 25 (1962), 53.
- (27) Granick, S.: The induction in vitro of the synthesis of δ -aminolävulinic acid synthetase in chemical porphyria. A response to certain drugs, sex hormones, and foreign chemicals. *J. biol. Chem.* 241 (1966), 1359.
- (28) Granick, S., A. Kappas: Steroid induction of porphyrin synthesis in liver cell culture. *J. biol. Chem.* 242 (1967), 4587.
- (29) Greenblatt, R. B., V. B. Mahesh: Pituitary-ovarian relationships. *Metabolism* 14 (1965), 320.
- (30) Haeger-Aronsen, B.: Various types of porphyria in Sweden. *S. Afr. J. Lab. clin. Med.* 9 (1963), 288.
- (31) Haller, J.: *Ovulationshemmung durch Hormone* (Thieme: Stuttgart 1968).
- (32) Harris, P. W. R.: Malignant hypertension associated with oral contraceptives. *Lancet* 1969/II, 466.
- (33) Heilmeyer, L.: Die Porphyria acuta intermittens und ihre biochemische Pathogenese. *Münch. med. Wschr.* 111 (1969), 905.
- (34) Heilmeyer, L., E. Clotten: Zur biochemische Pathogenese der Porphyria acuta intermittens. *Klin. Wschr.* 47 (1969), 71.
- (35) Hofmann, W.-D., H. E. Renschler: Blutdruckverhalten nach Ovulationshemmern. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 31 (1971), 159.
- (36) Hopmann, R.: Akute intermittierende ovulozyklische Porphyrie und ihre Behandlung. *Dtsch. med. Wschr.* 93 (1968), 76.
- (37) Huber, F. B.: Porphyrie und Schwangerschaft. *Schweiz. med. Wschr.* 96 (1966), 818.
- (38) Huber, F. B.: Schwangerschaft und orale hormonelle Kontrazeptiva bei Porphyriekranken. *Schweiz. med. Wschr.* 97 (1967), 1498.
- (39) Kappas, A.: Studies in endocrine pharmacology. Biologic actions of some natural steroids on the liver. *New Engl. J. Med.* 278 (1968), 378.
- (40) Kaufmann, L., H. S. Marver: Biochemical defects in two types of human hepatic porphyria. *New Engl. J. Med.* 283 (1970), 954.
- (41) Keith, N. M., H. P. Wagener, N. W. Barker: Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Amer. J. med. Sci.* 197 (1939), 332.
- (42) Kern, G.: *Gynäkologie* (Thieme: Stuttgart 1970).
- (43) Kunin, C. M., R. C. McCormack, J. R. Abernathy: Oral contraceptives and blood pressure. *Arch. intern. Med.* 123 (1969), 362.
- (44) Laragh, J. H.: Oral contraceptives and hypertensive disease: a cybernetic overview. *Circulation* 42 (1970), 983.
- (45) Laragh, J. H., J. E. Sealey, J. G. G. Ledingham, M. A. Newton: Oral contraceptives: renin, aldosterone, and high blood pressure. *J. Amer. med. Ass.* 201 (1967), 918.
- (46) Lauritzen, Ch.: Die wichtigsten Wirkungen der Östrogene und Gestagene. *Therapiewoche* 23 (1973), 473.
- (47) Levit, E. J., J. H. Nodine, W. H. Perloff: Progesterone-induced porphyria. *Amer. J. Med.* 22 (1957), 831.
- (48) Mauzerall, D., S. Granick: The occurrence and determination of δ -aminolävulinic acid and porphobilinogen in urine. *J. biol. Chem.* 219 (1956), 435.
- (49) Meyer, U. A., R. Schmid: Hereditary hepatic porphyrias. *Fed. Proc.* 32 (1973), 1649.
- (50) Meyer, U. A., L. J. Strand, M. Doss, A. C. Rees, H. S. Marver: Intermittent acute porphyria. Demonstration of a genetic defect in porphobilinogen metabolism. *New Engl. J. Med.* 286 (1972), 1277.
- (51) Mishell, D. R., I. H. Thorneycroft, R. M. Nakamura, Y. Nagata, S. G. Stone: Serum estradiol in women ingesting combination oral contraceptive steroids. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 114 (1972), 923.
- (52) Miyagi, K., R. Cardinal, J. Bossenmaier, C. J. Watson: The serum porphobilinogen and hepatic porphobilinogen deaminase in normal and porphyric individuals. *J. Lab. clin. Med.* 78 (1971), 683.
- (53) Nakao, K., O. Wada, T. Kitamura, K. Uono: Activity of amino-lävulinic acid synthetase in normal and porphyric human livers. *Nature (Lond.)* 210 (1966), 838.
- (54) Newton, M. A., J. E. Sealey, J. G. G. Ledingham, J. H. Laragh: High blood pressure and oral contraceptives. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 101 (1968), 1037.
- (55) Orr, A. H., M. Estein: Luteinizing hormone levels in plasma and urine in women during normal menstrual cycles and in women taking combined contraceptives or chlormadinone acetate. *J. Endocr.* 43 (1969), 617.
- (56) Perloth, M. G., H. S. Marver, D. P. Tschudy: Oral contraceptive agents and the management of acute intermittent porphyria. *J. Amer. med. Ass.* 194 (1965), 1037.
- (57) Perloth, M. G., D. P. Tschudy, H. S. Marver, C. W. Berard, R. F. Zeigel, M. Recheigl, A. Collins: Acute intermittent porphyria. New morphologic and biochemical findings. *Amer. J. Med.* 41 (1966), 149.
- (58) Rausch-Stroomann, J. G., G. Schley, V. Hocevar: Akute intermittierende Porphyrie und Hormone. Zur Frage der Behandlung mit Ovulationshemmern. *Med. Welt (Stuttg.)* 21 N. F. (1970), 836.
- (59) Redeker, A. G.: The effect of the administration of oestrogens on acute porphyria. *S. Afr. J. Lab. clin. Med.* 9 (1963), 302.
- (60) Renschler, H. E., W. D. Hofmann: Arterieller Blutdruckanstieg unter Ovulationshemmern. *Med. Welt (Stuttg.)* 21 N. F. (1970), 1849.
- (61) Rifkind, A. B., P. N. Gilette, Ch. S. Song, A. Kappas: Induction of hepatic δ -aminolävulinic acid synthetase by oral contraceptive steroids. *J. clin. Endocr.* 30 (1970), 330.
- (62) Rimington, C., F. De Matteis: Oral contraceptives and acute intermittent porphyria. *Lancet* 1965/1, 270.
- (63) Roserberg, M.: Factors in oral contraception, related to hypertension. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 104 (1969), 1221.
- (64) Russell, R. P., M. A. Sullivan: The pill and hypertension. *Johns Hopk. med. J.* 127 (1970), 287.
- (65) Saruta, T., G. A. Saade, N. M. Kaplan: A possible mechanism for hypertension induced by oral contraceptives. *Arch. intern. Med.* 126 (1970), 621.
- (66) Schley, G., M. Anlauf, K. D. Bock: Zur Klinik der akuten intermittierenden Porphyrie. Beobachtungen bei 17 Fällen mit 49 akuten Schüben. *Med. Klin., im Druck.*
- (67) Schley, G., K. D. Bock, E. R. Debusmann, V. Hocevar, P. Merguet, D. Paar, J. G. Rausch-Stroomann: Untersuchungen über die Nierenfunktion bei der akuten intermittierenden Porphyrie. *Klin. Wschr.* 48 (1970), 616.
- (68) Schley, G., K. D. Bock, V. Heimsoth, V. Hocevar, J. G. Rausch-Stroomann: Die Nierenfunktion bei der akuten intermittierenden Porphyrie. In: Ammon, R., U. Ritter (Hrsg.): *Aktuelle Berichte aus dem Gebiet der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten* (Thieme: Stuttgart 1971), 223.
- (69) Schley, G., K. D. Bock, V. Hocevar, P. Merguet, J. G. Rausch-Stroomann, E. Schröder, H. J. Schümann: Hochdruck und Tachykardie bei der akuten intermittierenden Porphyrie. *Klin. Wschr.* 48 (1970), 36.
- (70) Schley, G., A. Kapp, K. D. Bock: Verlaufsbeobachtung behandelte maligner Hypertonien. (In Vorbereitung.)
- (71) Schmid, R.: Porphyria. In: Beeson, P. B., W. McDermott (Ed.): *Cecil-Loeb Textbook of Medicine* (Saunders: Philadelphia-London 1967).
- (72) Schmid, R., S. Schwartz, C. J. Watson: *Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Porphyrien*. *Acta haemat. (Basel)* 10 (1953), 150.
- (73) Schneider, W., J. Spona, K. Matt: Effekt der Teilkomponenten eines Antikonzeptivums auf die Zyklusfunktion. *Med. Klin.* 68 (1973), 510.
- (74) 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.
- (75) Spona, J., W. Schneider, K. Matt: Auswirkungen eines Antikonzeptivums auf die periphere und zentrale Zyklusfunktion. *Med. Klin.* 68 (1973), 505.
- (76) Stein, J. A., D. P. Tschudy: Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine (Baltimore)* 49 (1970), 1.
- (77) Stevens, V. C., N. Vorys, P. K. Besch, R. D. Barry: The effects of a new oral contraceptive on gonadotropin excretion. *Metabolism* 14 (1965), 327.
- (78) Stich, W.: Neue Ergebnisse über Porphyrinstoffwechsel und Porphyrikrankheiten. *Klin. Wschr.* 37 (1959), 681.
- (79) Strand, L. J., B. F. Felsher, A. G. Redeker, H. S. Marver: Heme biosynthesis in intermittent acute porphyria. Decreased hepatic conversion of porphobilinogen to porphyrins and increased δ -aminolävulinic acid synthetase activity. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 67 (1970), 1315.
- (80) Strand, L. J., B. F. Felsher, A. G. Redeker, H. S. Marver: Intermittent acute porphyria (IAP). New evidence for a basic defect in uroporphyrinogen synthetase (URO-S). *J. clin. Invest.* 50 (1971), 89 a (Abstract).
- (81) Sveinsson, S. L., C. Rimington, H. D. Barnes: Complete porphyrin analysis of pathological urines. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 1 (1949), 2.
- (82) Sweeney, V. P., M. A. Pathak, A. K. Asbury: Acute intermittent porphyria. Increased ALA-synthetase activity during an acute attack. *Brain* 93 (1970), 369.
- (83) Taymor, M. L., L. A. Levesque: Levels of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and plasma progesterin during microdose chlormadinone treatment. *Fertil. and Steril.* 22 (1971), 1.
- (84) Tenhaeff, D.: *Immunochemische LH-Bestimmungen unter Behandlung mit oralen und Depot-Kontrazeptiva*. *Arch. Gynäk.* 211 (1971), 232.
- (85) Theologides, A., B. J. Kennedy, C. J. Watson: A study of the urinary porphyrins and porphyrin precursors in patients with malignant disease receiving diethylstilbestrol. *Metabolism* 13 (1964), 391.
- (86) Tschudy, D. P., M. G. Perloth, H. S. Marver, A. Collins, G. Hunter, M. Recheigl: Acute intermittent porphyria. The first overproduction disease* localized to a specific enzyme. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 53 (1965), 841.
- (87) Vannotti, A.: *Porphyrie und Porphyrikrankheiten* (Springer: Berlin 1937).
- (88) Waldenström, J.: Studien über Porphyrie. *Acta med. Scand., Suppl.* 82 (1937), 67.
- (89) Waldenström, J.: The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Amer. J. Med.* 22 (1957), 758.
- (90) Walters, W. A., Y. L. Lim: Cardiovascular dynamics in women receiving oral contraceptive therapy. *Lancet* 1969/II, 879.
- (91) Watson, C. J., W. Runge, I. Bossenmaier: Increased urinary porphobilinogen and uroporphyrin after administration of stilboestrol in a case of latent porphyria. *Metabolism* 11 (1962), 1129.

- (92) Weinberger, M. H., R. D. Collins, A. J. Dowdy, G. W. Nokes, J. A. Luetscher: Hypertension induced by oral contraceptives containing estrogen and gestagen. *Ann. intern. Med.* 71 (1969), 891.
- (93) 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.
- (94) Weir, R. J., E. Briggs, A. Mack, L. Naismith, L. Taylor, E. Wilson: Blood pressure in women taking oral contraceptives. *Brit. med. J.* 1974/1, 533.
- (95) Welland, F. H., E. S. Hellman, A. Collins, G. W. Hunter, D. P. Tschudy: Factors affecting the excretion of porphyrin precursors in patients with acute intermittent porphyria. II. The effect of ethinyl estradiol. *Metabolism* 13 (1964), 251.
- (96) Werner, U.: Verbesserte Trihydroxyindolmethode zur Bestimmung der Harnkatecholamine unter Verwendung von Fertigsäulen. (In Vorbereitung.)
- (97) Wetterberg, L.: Oral contraceptives and acute intermittent porphyria. *Lancet* 1964/II, 1178.
- (98) Woods, J. W.: Oral contraceptives and hypertension. *Lancet* 1967/II, 653.
- (99) Zimmermann, T. S., J. M. McMillan, C. J. Watson: Onset of manifestations of hepatic porphyria in relation to the influence of female sex hormones. *Arch. intern. Med.* 118 (1966), 229.
- (100) Zorn, O.: Über Porphyrie und Ovarialfunktion. *Klin. Wschr.* 17 (1938), 1576.

Privatdozent Dr. G. Schley
Innere Abteilung des Städtischen Krankenhauses
5620 Velbert, Knickmeyerstr. 11

Prof. Dr. K. D. Bock, Dr. M. Anlauf
Abteilung für Nieren- und Hochdruckkranke
der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität
4300 Essen, Hufelandstr. 55

Dtsch. med. Wschr. 101 (1976), 1907-1911
© Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Treffsicherheit von Belastungsuntersuchungen zur Erkennung von Koronarstenosen

Vergleiche zwischen Belastungs-EKG (Kletterstufe) und Koronarogramm

M. Kaltenbach, K. L. Martin und R. Hopf

Zentrum der Inneren Medizin, Abteilung für Kardiologie, Klinikum der Universität Frankfurt/Main

Bei 180 nicht ausgelesenen Patienten, die in einem bestimmten Zeitraum koronarographisch untersucht wurden, wurde das Belastungs-EKG (Kletterstufe) mit dem Koronarangiogramm (Sones-Technik) verglichen. Eine stenosierende Koronarsklerose wurde in 94% der Fälle vor der Angiographie richtig diagnostiziert. Bei 60% war dies teilweise bereits aufgrund von Infarktzeichen im Ruhe-EKG möglich, bei den übrigen 34% nur durch das Belastungs-EKG. Das Belastungs-EKG ist demnach ein wichtiges, weitgehend spezifisches Diagnostikum bei Koronarstenose.

Die Möglichkeit zur angiographischen Darstellung der Koronargefäße hat die Bedeutung der Ischämieereaktion im Belastungs-EKG als funktioneller Parameter der Koronardurchblutung eher verstärkt als gemindert. Auch die durch Fortschritte in der Bildverstärkertechnik heute mögliche Darstellung kleinster Koronargefäße, die ein noch geringeres Kaliber als die AV-Knotenarterie aufweisen, muß durch eine funktionelle Beurteilung ergänzt werden. So sollte zum Beispiel die Indikation für eine Bypass-Operation nur dann gestellt werden, wenn die funktionelle Bedeutung der im Angiogramm sichtbar gemachten Stenosen nachgewiesen ist.

Die Belastungsuntersuchung zur Ausschöpfung der Koronarreserve und Darstellung einer Ischämieereaktion im Elektrokardiogramm ist keine einfache Technik. Sie kann nicht mit der Durchführung eines Ruhe-EKG verglichen werden und darf deswegen auch nicht von vornherein ärztlichem Hilfspersonal überlassen bleiben. Heute werden nicht nur verschiedene Belastungsmethoden (Master-Treppe, Laufband, Fahrradergometer, Kletterstufe), sondern auch verschiedene Belastungsformen angewandt. Während einige Untersucher stufenförmig ansteigende Belastungen durchführen, bevorzugen andere die Belastung in einer einzigen relativ hohen Wattstufe über

etwa 6 Minuten. Grundsätzlich kommt es bei Belastungen mit dem Ziel der Ausschöpfung der Koronarreserve darauf an, die je nach dem Grad der Gefäßeinengung mehr oder weniger eingeschränkte Koronarreserve in Anspruch zu nehmen, um die ST-Senkung im Elektrokardiogramm als Symptom des akuten Durchblutungsmangels sichtbar zu machen.

Die Treffsicherheit des Belastungs-EKG wird recht unterschiedlich angegeben (14), die Sensibilität (»sensitivity« oder Sensitivität) und die Spezifität der Methode schwanken je nach Belastungsmethode, Belastungsform und Kriterien der Ischämieereaktion im Elektrokardiogramm. Um die Zuverlässigkeit der bei uns praktizierten Belastungsuntersuchung an der Kletterstufe mit individuell dosierter, submaximaler bis maximaler Belastung über 6 Minuten zu prüfen, wurden die Ergebnisse des Belastungs-EKG mit den koronararteriographischen Befunden von 180 nicht nach besonderen Kriterien ausgewählten Patienten verglichen, die im Laufe von 5 Monaten angiographiert worden waren.

Patienten und Methode

Alter, Geschlecht und Diagnose der untersuchten Patienten sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Es handelte sich nur zum Teil um

Accuracy of exercise tests in the recognition of coronary-artery stenosis. Comparison between post-exercise ECG and coronary arteriogram

Post-exercise ECGs and coronary arteriograms were compared in 180 unselected patients. Coronary-artery stenosis had been diagnosed correctly by arteriography in 94% of cases. In 60% this was also possible from the resting ECG (signs of myocardial infarction), while in the remaining 34% only the exercise ECG was positive. Post-exercise ECG changes are thus an important and largely specific means of diagnosing coronary-artery stenosis.