

derungen oder einem Carcinoma in situ (19), was erwartet werden muß, wenn die Kondylome den dysplastischen Veränderungen vorausgehen.

③ Patientinnen mit schwerer Dysplasie, Carcinoma in situ und invasivem Karzinom zeigen in einem hohen Prozentsatz zytologische Kriterien von Viruskondylomen (in der Gruppe 35jähriger Patientinnen in 37 Prozent) (27).

④ Patientinnen mit Viruskondylomen haben ein höheres Risiko für atypische Epithelveränderungen an der Zervix (4, 18–21).

So zeigten von 162 atypischen Kondylomen während einer nur bis maximal 18monatigen Verlaufsdauer 9,1 Prozent eine Progression zu schwerwiegenderen zervikalen Läsionen. Nach Meisels et al. (21) entwickeln 5 Prozent aller Viruskondylompatientinnen eine Dysplasie oder ein Carcinoma in situ.

⑤ In DNS-Messungen von Kondylomzellen konnten aneuploide Zellen gefunden werden, was als Malignitätskriterium gilt (13).

Kondylome sind zumeist eine vorübergehende Erkrankung. Sie verschwinden häufig in 6 bis 18 Monaten spontan, können jedoch auch über Jahre persistieren (18).

Patientinnen mit Kondylomen müssen aber in die Gruppe mit hohem Risiko für Zervixkarzinome eingereiht werden, da es immer wahrscheinlicher wird, daß das Warzenvirus ein menschliches Onkogen ist (17).

Kondylomveränderungen im zytologischen Bild sind eine Indikation für:

- ▶ Kolposkopie zum Zwecke der Lokalisation der Veränderungen,
- ▶ Biopsie zum Ausschluß maligner Veränderungen und
- ▶ Therapie.

Kondylome sollten kryotherapeutisch oder durch Laserstrahlen behandelt werden, wenn sie sich nicht spontan zurückbilden. Die Patientinnen sollten in Abständen von 6 Monaten zytologisch kontrolliert werden (20, 21). Gefordert werden muß aber auch die adäquate Behandlung des Sexualpartners, d. h. die Entfernung der Peniskondylome.

Literatur

- Adam, E.; Kaufmann, R. H.; Mirkovic, R. R.; Melnick, J. L.: Persistence of virus shedding in asymptomatic women after recovery from herpes genitalis, *Obstet Gynecol* **54** (1979) 171–173 – Boon, M. E.; Fox, C. H.: Simultaneous condyloma acuminatum and dysplasia of the uterine cervix, *Acta Cytologica* **25** (1981) 393–399 – Casas-Cordero, M.; Morin, C.; Roy, M.; Fortier, M.; Meisels, A.: Origin of the koilocyte in condylomata of the human cervix. Ultrastructural study, *Acta Cytologica* **25** (1981) 383–392 – Felman, Y. M.; Nikitas, J. A.: Genital herpesvirus infections, *New York State Journal of Medicine* **79** (1979) 1216–1218 – Laverty, C. R.; Russell, P.; Hills, E.; Booth, N.: The significance of non-condylomatous wart virus infection of the cervical transformation zone. A review with discussions of two illustrative cases, *Acta Cytologica* **22** (1978) 195–201 – Meisels, A.; Fortin, R.: Condylomatous lesions of the cervix and vagina, I Cytologic patterns, *Acta Cytologica* **20** (1976) 505–509 – Meisels, A.; Fortin, R.; Row, M.: Condylomatous lesions of the cervix, II Cytologic, colposcopic and histopathologic study, *Acta Cytologica* **21** (1977) 379–390 – Meisels, A.; Roy, M.; Fortier, M.; Morin, C.; Casas-Cordero, M.; Shah, K. V.; Turgeon, H.: Human papillomavirus infection of the cervix, *Acta Cytologica* **25** (1981) 7–16 – Okagaki, T.; Clark, B. A.; Brooker, D. C.; Williams, P. P.: Koilocytosis in dysplastic and reactive cervical squamous epithelium, An ultrastructural study, *Acta Cytologica* **22** (1978) 95–98 – Söltz-Szöts, J.; Fanta, D.: Herpes genitalis, *Diagnostic* **9** (1976) 186–188 – Syrjänen, K. L.; Heinonen, U.-M.; Kauraniemi, T.: Cytologic evidence of the association of condylomatous lesions with dysplastic and neoplastic changes in the uterine cervix, *Acta Cytologica* **25** (1981) 17–22 – Vesterinen, E.; Puroila, E.; Saksela, E.; Leinikki, P.: Clinical and virological findings in patients with cytologically diagnosed gynecologic herpes simplex infections, *Acta Cytologica* **21** (1977) 199–205

Anschrift der Verfasser:

Professor Dr. med.
Ulrich Bettendorf

Dagmar Heerklotz

Institut für Pathologie
der Kliniken der
Landeshauptstadt Wiesbaden
Schwalbacher Straße 62
6200 Wiesbaden 1

Gastrinfreisetzung durch Begleitstoffe in alkoholischen Getränken wahrscheinlich

Ob alkoholische Getränke eine Gastrinfreisetzung bewirken können, war bislang nicht untersucht worden.

Singer, Essen, berichtete auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten über Versuche bei jungen Probanden, die an verschiedenen Tagen 250 ml Aqua dest., 250 ml Äthanol (4, 10 oder 20 Prozent), 250 ml Bier, Rotwein, Weißwein oder 125 ml Whisky als Probetrunk erhielten.

An einem anderen Tag aßen die Probanden eine Steakmahlzeit und tranken dazu entweder ¼ l Wasser oder ¼ l Weißwein.

Parallel dazu wurden Serumgastrinbestimmungen durchgeführt. Dabei konnten folgende Ergebnisse gewonnen werden:

① Das Trinken von reinem Alkohol in Konzentrationen, wie sie in Bier, Wein, Likör und Whisky vorkommen, bewirkt keine Gastrinfreisetzung bei Menschen.

② Bier, Rotwein und Weißwein (nicht aber Whisky), auf nüchternen Magen eingenommen, bewirken einen Anstieg des Serumgastrinspiegels, der etwa 75 Prozent der normalen initialen Serumgastrinantwort (100 Prozent) auf eine Mahlzeit ausmacht.

③ Die Begleitstoffe des Alkohols in Bier und Wein (z. B. biogene Amine, Kalzium) sind wahrscheinlich für die Freisetzung verantwortlich. W

(37. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, September 1982, Fellbach bei Stuttgart)

Hypertonie – Was ist neu? Was ist obsolet?

Bericht über das 3. Hauptthema des VII. Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“ vom 12. bis zum 15. Januar 1983, Köln

Neueste Erkenntnisse zur Hypertonie und deren Behandlung waren der Inhalt des dritten Hauptthemas des diesjährigen Interdisziplinären Forums der Bundesärztekammer.

Unter der Moderation von Professor H.P. Wolff, München, referierten: Professor M. Anlauf, Professor D. Bock, Professor E. Löhr, alle Essen; Professor A. Distler, Berlin, und Professor K. H. Rahn, Maastricht. Als Podiumsteilnehmer für die Diskussion mit dem Plenum geladen waren die Herren Dr. K. Norpoth, Essen, Dr. E. Thäle, Weissenborn, und Dr. U. Keil, Neuberberg.

Diagnostik

Die Diagnostik der Hypertonie bereitet keine Schwierigkeiten: nach internationaler Übereinkunft wird der Blutdruck nach dem Verschwinden der Korotkow-Geräusche beurteilt, also nicht, was vielfach üblich, beim Leiserwerden.

Der Einwand, daß bei sklerosierten Gefäßen unter Umständen dieses Kriterium nicht zu handhaben ist, wurde mit dem Hinweis darauf zurückgewiesen, daß derartige Verhältnisse wohl sehr selten sein dürften. In den wenigen zweifelhaften Fällen, in denen eine einwandfreie Druckmessung unerlässlich ist, wird man sich dann zu einer blutigen Druckmessung entschließen müssen.

Man muß sich hier wohl auch einmal vor Augen halten, daß die übliche unblutige Druckmessung hin-

sichtlich der Reproduzierbarkeit der Werte nicht überfordert wird. Es ist immerhin eine gute und zuverlässige Methode, mit der man einen aktuellen Anhaltspunkt für den Blutdruck eines Menschen erhält. Auch eine Therapiekontrolle läßt sich damit bewerkstelligen.

Ob man aber die Differenz zwischen dem rechten und linken Arm, die Diskussion um eine Korrektur der Werte auf unterschiedliche Weichteilumfänge, die erwiesenen Differenzen zwischen den von den Patienten selbst vorgenommenen Messungen und der Praxismessung sowie die ewige Diskussion um die psychische Beeinflussung der Druckmessung weiter strapazieren soll, darf bezweifelt werden.

Lege artis ist die wenigstens an drei unabhängigen Daten in einer Doppelmessung vorgenommene Bestimmung des Blutdrucks. So empfiehlt es auch die Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e. V., deren Empfehlungen hinsichtlich der Diagnose und Behandlung nach wie vor voll gültig sind. Im Zweifelsfall gilt immer der niedrigere Wert und, soweit es die Therapie anbelangt, wenigstens: die größten Gefahren drohen durch die abrupte und zu rasche Senkung eines hohen Blutdrucks.

Die intensive Aufklärung der Öffentlichkeit über den Bluthochdruck und seine Gefahren scheint bereits Früchte zu zeigen: wenigstens in der Münchner Hochdruckstudie hat sich gezeigt, daß der Bekanntheitsgrad eines beste-

henden Bluthochdrucks bei den Frauen mit 76 Prozent veranschlagt werden darf, bei den Männern allerdings erst mit 60 Prozent. Immerhin sind die Werte gegenüber früheren Untersuchungen angestiegen. Je höher der diastolische Druckwert ist, desto genauer wissen die Patienten Bescheid.

Auch hinsichtlich der weiteren, eingehenderen Diagnostik kann man getrost den Empfehlungen der „Liga“ folgen:

► Neben den einschlägigen klinisch-chemischen Parametern spielt die Urographie nach wie vor die größte Rolle; die Sonographie ist demgegenüber von untergeordneter Bedeutung.

► Kein Bedarf besteht übrigens für die Isotopen-Nierendagnostik.

► Eingehenderer diagnostischer Untersuchungen bedürfen die gar nicht so seltenen Fälle der stenotisierten Arterien, die, wenn sie im Bereich der Nieren auftreten, eine Arteriographie erfordern. Sie kann in einigen Fällen mit der sogenannten perkutanen transluminalen Dilatierung einer eingengten Nierenarterie verbunden werden.

Bislang bedurfte diese Komplikation einer operativen Maßnahme mit einer Letalität von immerhin 5 Prozent.

Es muß sich herausstellen, ob die bisherigen Erfahrungen des Essener Klinikums einen bleibenden Erfolg verheißen. Zumindest sind die vorliegenden Ergebnisse erfolgversprechend: 80 Prozent erfolgreich; 20 Prozent mit Komplikationen, von denen nur 7 Prozent eine weitere chirurgische Intervention erforderlich machten.

Grenzwert-Hypertonie

Die sogenannte Grenzwert-Hypertonie wird zunehmend entspannter beurteilt. Es gibt mittlerweile Erfahrungen darüber, daß bei fast

VII. Interdisziplinäres Forum: Hypertonie

der Hälfte der Patienten mit einer sogenannten Grenzwert-Hypertonie – diastolischer Druck ≤ 95 , systolischer Druck 140 bis 160 mmHg – sich diese innerhalb von drei Jahren spontan normalisiert!

Wichtig ist, daß der Patient regelmäßig kontrolliert wird und dann, wenn es sich als nötig erweist, einer weiteren eingehenden Diagnostik und der anschließenden Behandlung zugeführt werden kann. Hier besteht offensichtlich ein organisatorisches Problem:

- ▷ der Patient darf sich nicht selbst überlassen bleiben,
- ▷ der Besuchstermin beim Arzt muß immer mit einem definitiven Datum festgelegt werden

▶ also nicht: „Schauen Sie mal gelegentlich wieder bei mir vorbei!“

Es ist sonst zu schwer, sich die Mitarbeit des Patienten zu erhalten, wenn nicht von Anfang an eine lückenlose Betreuung sichergestellt ist.

In diesem Zusammenhang ist es überlegenswert, ob die Druckmessung qua Selbstbedienung nicht überhaupt in der Praxis organisiert werden kann.

Medikamentöse Behandlung

Im ersten Stadium der Hypertonie wird die Therapie mit einem Beta-Blocker oder einem Saluretikum begonnen. Im zweiten Stadium werden beide Prinzipien miteinander kombiniert, und im dritten wird ein gefäßerweiterndes Mittel, Prazosin (Minipress®) oder Clonidin (z. B. Catapresan®) zusätzlich zu dem β -Blocker und dem Saluretikum gegeben.

Es ist augenfällig, daß die Therapie des Hochdrucks auf eine Kombinationstherapie hinausläuft.

Trotz des immer wieder aufscheinenden Purismus bei der Bevorzu-

gung der Monotherapie muß man unumwunden feststellen, daß die Kooperativität der Patienten dann am besten gewährleistet ist, wenn auch die Therapie mit mehreren Arzneistoffen durch eine Tablette oder ein Dragee pro Tag sichergestellt werden kann.

Dementsprechend wird nach Therapieprinzipien gesucht, deren Halbwertszeit eine derartige Zufuhr zuläßt, und obendrein nach Stoffen, die miteinander kombiniert verabreicht werden können.

In der medikamentösen Behandlung der Hypertonie sind drei Neuheiten zu verzeichnen: Captopril (Lopirin®), Minoxidil und die Kalzium-Antagonisten.

① Captopril: Dabei handelt es sich um den ersten stabilen Hemmstoff des „angiotensin-converting“ Enzyms (Kininase II).

Entsprechend dem Wirkungsmechanismus, der eine Hemmung der Reninbildung vermuten ließ, ging man zunächst davon aus, daß Captopril vornehmlich bei den Typen des renovaskulären Hochdrucks wirksam ist, die durch eine gesteigerte Renin-Aktivität im Plasma ausgezeichnet sind. Allerdings erwies sich Captopril als bald sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen auch bei Formen der essentiellen Hypertonie als wirksam, die nicht von einer gesteigerten Renin-Aktivität im Plasma begleitet sind.

Die Eliminations-Halbwertszeit von Captopril wird mit zwei Stunden veranschlagt, die Wirkungsdauer mit 8 bis 12 Stunden.

Der Häufigkeit nach geordnet sind folgende unerwünschte Wirkungen aufgetreten:

- ▶ Exanthem,
- ▶ Geschmacksverlust,
- ▶ Proteinurie,
- ▶ Leukozytopenie.

Die Nebenwirkungen sind glücklicherweise selten, sie verlangen aber eine sorgfältige Beobachtung der Patienten. Man tut gut daran, Captopril gewissermaßen in Reserve zu halten und erst dann einzusetzen, wenn mit der normalen Therapie keine befriedigende Einstellung der Hypertonie erzielt werden kann. Entsprechend dem Wirkungsmechanismus liegt es nahe, daß bei gesteigerter Renin-Aktivität und der daraus folgenden gesteigerten Aldosteronwirkung leicht eine Hyperkalämie resultiert, der mit einem Saluretikum begegnet werden kann.

② Minoxidil kann als Vasodilatator bezeichnet werden. Seine Eliminations-Halbwertszeit beträgt 3 Stunden, die Wirkungsdauer allerdings 24 Stunden.

Durch die starke vasodilatatorische Wirkung bedingt, kommt es oft zu reflektorischen Herzfrequenz-Steigerungen, die durch Kombination mit einem β -Blocker gut beherrscht werden können. Die unerwünschte Hypertrichose wird von den Männern leichter ertragen als von den Frauen. Eine seltene Nebenwirkung ist der Perikard-Erguß.

Auch für Minoxidil gilt, was für das Captopril schon ausgeführt wurde: es ist dort eine Bereicherung, wo die normale Stufentherapie keinen Erfolg hat.

③ Kalzium-Antagonisten, beispielsweise Verapamil (Cardibellin®, Isoptin®) oder Nifedipin (Adalat®), sind in der Bundesrepublik Deutschland vor allem als Pharmaka zur Behandlung pektanginöser Beschwerden bekannt geworden.

Heute werden Kalzium-Antagonisten, vornehmlich aufgrund von Erfahrungen in den Vereinigten Staaten, als Pharmaka zur Behandlung der Hypertonie propagiert. Die nächste Generation von Kalzium-Antagonisten ist derzeit auf dem Prüfstand, es wird nicht allzu lange auf sich warten lassen, bis ihr Ein-

VII. Interdisziplinäres Forum: Hypertonie

satz auch in der Bundesrepublik weiter verbreitet sein wird.

Gegenwärtig sollte man auch Kalzium-Antagonisten als Arzneistoffe betrachten, die dann einzusetzen sind, wenn man mit den bisher bewährten Verfahren keinen Erfolg hat. Sie sind nicht frei von Nebenwirkungen:

► Verapamil verursacht nicht nur gastrointestinale Störungen; es kann zu bradykarden Herzrhythmusstörungen kommen, die eine therapeutische Anwendung zur Behandlung der Hypertonie unmöglich machen.

► Unter Nifedipin ist es zu Potenzstörungen, Herzinsuffizienz und, wohl infolge einer zu starken Senkung des peripheren Widerstandes und einem daraus abzuleitenden „steal-Phänomen“, zu Angina-pectoris-Anfällen gekommen. Nifedipin ist allerdings mit gutem Erfolg bei Hochdruck-Krisen angewendet worden.

Auch hier tut man gut daran, zunächst in einigen wenigen Fällen Erfahrungen zu sammeln, um dann später mit größerer Erfahrung eine entsprechende Sicherheit in der Therapie zu gewinnen.

Kann Ballast abgeworfen werden?

Was obsolet in der Hochdrucktherapie ist, geht dem Referenten schwer über die Zunge. Nach allen Erfahrungen wird man heute kein Guanethidin-Präparat (Ismelin®) mehr anwenden. Seine Wirkung ist nicht immer voraussehbar; viele Patienten klagen über orthostatische Regulationsstörungen. Man wird es wohl am besten in die Reihe der Mittel der dritten Wahl verbannen, ohne jetzt allerdings bei Patienten darauf zu verzichten, die offensichtlich gut mit diesem Mittel zurechtkommen.

Es ist auch zu überlegen, ob die vornehmlich in der Bundesrepublik weit verbreitete Anwendung von Reserpin (Serpasil®) im bisherigen Umfange notwendig sein

wird; sie scheint international nicht ganz so verbreitet zu sein. – Bemerkenswert ist die Zurückhaltung der Kliniker in Sachen Natrium. Die älteren Ärzte haben die strikte Einschränkung der Natriumzufuhr noch in den Ohren, die die Lehrer früher predigten. Nun besteht auch kein Zweifel daran, daß man durch Einschränkung der Zufuhr von Natrium eine drucksenkende Wirkung produzieren kann. Nur, die modernen Therapieprinzipien sind sehr viel wirksamer als das, was durch die Einschränkung der Natriumzufuhr erreicht wird. Obendrein werden Saluretika gegeben; daraus resultiert leicht die Gefahr der Hyponaträmie, ja, des Wirkungsverlustes der Saluretika durch die therapeutisch erzielten Natriumverluste. So gehört die Einschränkung der Zufuhr von Natrium – die übrigens ohne besonderen Aufwand gar nicht durchführbar ist, beispielsweise dann, wenn ein Patient auf Essen in Großküchen angewiesen ist – mehr in den Bereich, in dem es darum geht, bei einer Grenzwert-Hypertonie die Lebensweise zu beeinflussen.

Die Therapie der Hypertonie gehört zu den großen Leistungen der Medizin nach dem Zweiten Weltkrieg. Ein Stillstand der Entwicklung ist nicht abzusehen, die nächste Generation der gefäßerweiternden Mittel steht vor der Tür.

Zwei organisatorische Voraussetzungen für die Durchschlagskraft einer Therapie scheinen in zunehmendem Maße in den Vordergrund zu rücken: Die rasche Weitergabe neuer Prinzipien zu Diagnostik und Therapie der Hypertonie an die Ärzte und eine Aufklärung der Patienten über die neuen Möglichkeiten.

Professor Dr. med.
Wolfgang Forth
Institut für Pharmakologie
und Toxikologie
Medizinische Fakultät der
Universität München
Nußbaumstraße 26
8000 München 2

BEKANNTMACHUNG DER BUNDESÄRZTEKAMMER

DE ARZNEIMITTEL-
KOMMISSION DER
DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT
INFORMIERT:

Valproinsäure nicht in der Frühschwangerschaft verordnen!

Aufgrund von epidemiologischen Untersuchungen ergeben sich Hinweise darauf, daß bei Valproinsäure-Behandlung epileptischer Mütter in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft bei 1 Prozent der Kinder eine Spina bifida aperta auftritt*). Zwar haben die Untersuchungen methodische Schwächen, jedoch sollte bis zur endgültigen Klärung folgendes beachtet werden:

1. Es ist ratsam, eine Behandlung mit Valproinsäure bei einer schwangeren Patientin erst nach dem 1. Trimenon einer Schwangerschaft zu beginnen**).
2. Wenn Valproinsäure während der ersten drei Schwangerschaftsmonate gegeben wurde, ist es ratsam, mit einer risikoarmen Methode eine Myelomeningozele auszuschließen.

D. Janz und D. Schmidt,
FU Berlin

Handelspräparate:

Convulex® (Promonta)

Ergenyl® (Labaz)

Leptilan® (Ciba-Geigy)

Mylproin® (ICI-Pharma)

Orfiril® (Desitin)

*) Lancet, November 13, 1982, S. 1096

**) Bezüglich Alternativen siehe „Arzneiverordnung in der Praxis“ 6/82