

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin I  
(Schwerpunkt: Gastroenterologie,  
Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie und  
Geriatric)

**Sonographische Befunde im Vergleich zu anderen  
Befunden bei Patienten mit Porphyrie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Kurth, Nicolas**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Fröhlich  
2. Berichterstatter: Professor Dr. L. Zender

Tag der Disputation: 07.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	6
Abbildungsverzeichnis .....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	8
1. Einleitung .....	9
1.1 Akute Porphyrien.....	10
1.1.1 Charakteristik der Subtypen.....	10
1.1.2 Pathophysiologie .....	12
1.1.3 Symptomatik.....	14
1.1.4 Diagnostik.....	15
1.1.5 Therapie .....	17
1.1.6 Langzeitfolgen .....	19
1.2 Chronisch kutane Porphyrien .....	20
1.2.1 Charakteristik der Subtypen.....	20
1.2.2 Pathophysiologie .....	22
1.2.3 Symptomatik.....	23
1.2.4 Diagnostik.....	25
1.2.5 Therapie .....	27
1.2.6 Langzeitfolgen .....	29
1.3 Sonomorphologische Auffälligkeiten .....	29
1.3.1 Erscheinung .....	30
1.3.2 Auftreten.....	31
1.3.4 Therapie .....	32
1.3.5 Bedeutung .....	33
1.4 Fragestellung dieser Arbeit .....	34
2. Material und Methoden.....	35
2.1 Patientengut.....	35
2.1.1 Einschlusskriterien.....	36
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	37
2.2 Erhobene Daten.....	38
2.2.1 Demographische Daten .....	39
2.2.2 Bildgebung.....	39
2.2.3 Klinik.....	39

2.2.4 Labor .....	40
2.2.5 Biopsie.....	40
2.2.6 Molekulargenetik.....	40
2.2.7 Therapie .....	40
2.3 Referenzwerte .....	41
2.4 Statistische Methoden.....	42
2.5 Literaturrecherche.....	43
3. Ergebnisse .....	44
3.1 Demographische Daten .....	44
3.1.1 Geschlechtsverteilung.....	44
3.1.2 Altersverteilung.....	46
3.1.3 Porphyriformen .....	48
3.2 Bildgebung.....	51
3.2.1 Sonographie .....	51
3.2.2 Computertomographie .....	60
3.2.3 Magnetresonanztomographie .....	66
3.2.4 Vergleichender Bildatlas .....	71
3.3 Symptomatik.....	93
3.3.1 Abdominelle Symptome .....	100
3.3.2 Neurologische Symptome.....	101
3.3.3 Hautveränderungen .....	101
3.4 Labor .....	101
3.4.1 $\delta$ -Aminolävulinsäure .....	102
3.4.2 Porphobilinogen.....	102
3.4.3 Gesamtporphyrin .....	102
3.4.4 Coproporphyrin.....	102
3.4.5 Pentacarboxyporphyrin .....	103
3.4.6 Sonstige .....	103
3.5 Biopsie.....	104
3.6 Molekulargenetik.....	104
3.7 Therapie .....	104
4. Diskussion.....	106
4.1 Studienrahmen .....	106
4.2 Epidemiologie .....	107

4.3 Bildgebung .....	110
4.3.1 Sonographie .....	110
4.3.2 Computertomographie .....	117
4.3.3 Magnetresonanztomographie .....	118
4.4 Symptomatik .....	119
4.5 Labor .....	123
4.6 Biopsie .....	125
4.7 Molekulargenetik .....	126
4.8 Therapie .....	126
4.9 Fazit .....	128
5. Zusammenfassung .....	130
6. Literaturverzeichnis .....	133
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	138

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Enzymdefekte der Porphyrien.....	12
Tabelle 2: Referenzwerte der Porphyrindifferenzierung im Urin .....	41
Tabelle 3: Referenzwerte der Porphyrindifferenzierung im EDTA-Blut .....	41
Tabelle 4: Geschlechtsverteilung gesamt .....	44
Tabelle 5: Geschlechtsverteilung nach Porphyrieunterform.....	45
Tabelle 6: Geschlechtsverteilung nach Untergruppe .....	45
Tabelle 7: Alter nach Porphyrieunterform .....	47
Tabelle 8: Anzahl Sonographien pro Patient .....	51
Tabelle 9: Kontingenztabelle Sonographie Bewertung nach Untergruppe .....	53
Tabelle 10: Art der Sonographischen Veränderungen.....	54
Tabelle 11: Kontingenztabelle Sonographische Auffälligkeiten nach Untergruppe.....	56
Tabelle 12: Kontingenztabelle Sonographische Auffälligkeiten nach Porphyrieunterform .....	57
Tabelle 13: Anzahl der Herdbefunde im Sono .....	58
Tabelle 14: Maximaler Durchmesser der Herdbefunde im Sono .....	59
Tabelle 15: CT Bewertung.....	60
Tabelle 16: Kontingenztabelle CT Bewertung nach Untergruppe .....	61
Tabelle 17: Art der CT-morphologischen Auffälligkeiten.....	61
Tabelle 18: Kontingenztabelle CT-morphologische Auffälligkeiten nach Untergruppe.....	63
Tabelle 19: Kontingenztabelle CT-morphologische Auffälligkeiten nach Porphyrieunterform .....	64
Tabelle 20: Anzahl der Herdbefunde im CT .....	64
Tabelle 21: Maximaler Durchmesser der Herdbefunde im CT .....	65
Tabelle 22: Kontingenztabelle MRT Bewertung nach Untergruppe .....	66
Tabelle 23: Kontingenztabelle MRT-morphologischer Auffälligkeiten nach Untergruppe.....	68
Tabelle 24: Kontingenztabelle MRT-morphologische Auffälligkeiten nach Porphyrieunterform .....	69
Tabelle 25: MRT Anzahl der Herdbefunde .....	69
Tabelle 26: MRT maximaler Durchmesser der Herdbefunde in mm .....	70
Tabelle 27: Übersicht PCT Patienten .....	93
Tabelle 28: Häufigkeiten der verschiedenen Symptome.....	94
Tabelle 29: Häufigkeitstabelle Therapie nach Porphyrieunterform.....	105

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: STARD Flussdiagramm .....	36
Abbildung 2: Populationsdiagramm Altersverteilung nach Geschlecht .....	46
Abbildung 3: Populationsdiagramm nach Untergruppe.....	47
Abbildung 4: Kreisdiagramm Diagnosen .....	48
Abbildung 5: Säulendiagramm Diagnosen nach Untergruppen .....	49

Abbildung 6: Kreisdiagramm Diagnosen aller gesicherten Porphyrien .....	50
Abbildung 7: Kreisdiagramm Sonographie Bewertung .....	52
Abbildung 8: Kreisdiagramm Art der sonographischen Auffälligkeiten .....	54
Abbildung 9: Histogramm der maximalen Durchmesser der Herdbefunde .....	59
Abbildung 10: Art der CT-morphologischen Auffälligkeiten.....	62
Abbildung 11: Kreisdiagramm Art der MRT-morphologischen Auffälligkeiten ..	67
Abbildung 12: Sono Leber medioclavicular längs Pat. Nr. 2 .....	72
Abbildung 13: Sono Leber substernal quer Pat. Nr. 2.....	73
Abbildung 14: MRT T1 Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 2 .....	74
Abbildung 15: MRT 2 T1 Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 2 .....	74
Abbildung 16: Sono Leber subcostaler Querschnitt + paramedianer Längsschnitt Pat. Nr. 3.....	75
Abbildung 17: Sono Oberbauchquerschnitt Pat. Nr. 5 .....	76
Abbildung 18: Sono Oberbauchquerschnitt Pat. Nr. 5 .....	77
Abbildung 19: Sono Niere und Leber Flankenschnitt rechts Pat. Nr. 5 .....	78
Abbildung 20: Sono medianer Oberbauchlängsschnitt Pat. Nr. 9 .....	79
Abbildung 21: CT Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 9 .....	80
Abbildung 22: MRT T1 Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 9 .....	81
Abbildung 23: Sono Leber Intercostalschnitt Pat. Nr. 15 .....	82
Abbildung 24: Sono paramedianer Längsschnitt und subcostaler Querschnitt Pat. Nr. 15.....	82
Abbildung 25: CT Abdomen Frontalebene Pat. Nr. 15.....	83
Abbildung 26: Sono Leber Pat. Nr. 17 .....	84
Abbildung 27: Sono medianer Oberbauchquerschnitt Pat. Nr. 19 .....	85
Abbildung 28: MRT T1 Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 19 .....	86
Abbildung 29: Sono medianer Oberbauchlängsschnitt Pat. Nr. 20 .....	87
Abbildung 30: MRT T1 Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 20 .....	88
Abbildung 31: MRT 2 T1 Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 20 .....	88
Abbildung 32: Sono paramedianer Längsschnitt Pat. Nr. 23 .....	89
Abbildung 33: Sono Flankenschnitt rechts Pat. Nr. 24.....	90
Abbildung 34: Sono paramedianer Längsschnitt Pat. Nr. 24 .....	91
Abbildung 35: Sono Flankenschnitt rechts 2 Pat. Nr. 24.....	91
Abbildung 36: CT Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 24 .....	92
Abbildung 37: Balkendiagramm Häufigkeit Symptome .....	94
Abbildung 38: Häufigkeit der Symptome nach Porphyrieunterform.....	95
Abbildung 39: Balkendiagramm Art der Symptome im Bezug zur Sonographie	97
Abbildung 40: Symptome nach Untergruppen .....	98
Abbildung 41: Balkendiagramm Häufigkeit Symptome aller Porphyriefälle.....	99
Abbildung 42: Häufigkeit der Symptome nach Porphyrieunterform aller Porphyriefälle .....	100

## Abkürzungsverzeichnis

ADH	.....	<i>Antidiuretisches Hormon</i>
AIP	.....	<i>Akut intermittierende Porphyrrie</i>
ALAS 1	.....	<i>ALA-Synthase 1</i>
ALAS2	.....	<i>Delta-Aminonolevulinat-Synthase 2</i>
CCC	.....	<i>Cholangiocelluläres Karzinom</i>
CEP	.....	<i>Kongenitale erythropoetische Protoporphyrrie</i>
CPOX	.....	<i>Coporphyrinogenoxidase</i>
CT	.....	<i>Computertomographie</i>
EMA	.....	<i>European Medicines Agency</i>
EPP	.....	<i>Erythropoetische Protoporphyrrie</i>
FECH	.....	<i>Ferrochelatase</i>
GABA	.....	<i>Gammaaminobuttersäure</i>
HCC	.....	<i>Hepatocelluläres Carcinom</i>
HCP	.....	<i>Hereditäre Koproporphyrrie</i>
HEP	.....	<i>Hepatoerythropoetische Porphyrrie</i>
HIV	.....	<i>Humanes Immundefizienz Virus</i>
HMBS	.....	<i>Hydroxymethylbilan Synthase</i>
ICD	.....	<i>International Classification of Diseases</i>
IQR	.....	<i>Interquartilrange</i>
mRNA	.....	<i>messenger ribonucleic acid</i>
MRT	.....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
NAFLD	.....	<i>non alcoholic fatty liver disease</i>
NSAR	.....	<i>Nichtsteroidale Antirheumatika</i>
PACS	.....	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PBG	.....	<i>Porphobilinogen</i>
PBG-D	.....	<i>Porphobilinogen-Desaminase</i>
PCT	.....	<i>Porphyria cutanea tarda</i>
PGC-1 $\alpha$	.....	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha</i>
PPIX	.....	<i>Protoporphyrin IX</i>
PPOX	.....	<i>Protoporphyrinogenoxidase</i>
PV	.....	<i>Porphyria variegata</i>
ROS	.....	<i>freie Sauerstoffradikale</i>
siRNA	.....	<i>small interfering ribonucleic acid</i>
Sono	.....	<i>Sonographie</i>
TRPA1	.....	<i>Transient receptor potential ankyrin 1</i>
TRPV1	.....	<i>Transient receptor potential vanilloid 1</i>
UKT	.....	<i>Universitätsklinikum Tübingen</i>
URO-D	.....	<i>Uroporphyrinogen-Decarboxylase</i>
UROS	.....	<i>Uroporphyrinogen-III-Synthase</i>
UV-B	.....	<i>Ultraviolettstrahlung</i>
$\delta$ -ALS	.....	<i><math>\delta</math>-Aminolaevulinsäure</i>

## 1. Einleitung

Porphyrien sind seltene, zumeist hereditäre Stoffwechselerkrankungen, die die Synthese der Häm-Gruppen betreffen. An der Hämbiosynthese sind acht Enzyme beteiligt, welche in verschiedenen Zwischenschritten aus Glycin und Succinyl-CoA das Häm Molekül synthetisieren. Jedes dieser Enzyme kann auf Grund einer Fehlfunktion eine Kumulation von Porphyrinen oder deren Vorläufermolekülen bewirken. Porphyrien sind also nicht nur eine Erkrankung, sondern eine Gruppe von neun verschiedenen Erkrankungen, welche durch die Fehlfunktion des jeweiligen Enzyms entstehen (Ramanujam and Anderson, 2015). Die Häufigste ist die Porphyria cutanea tarda mit einer Prävalenz 15/100000 Einwohner (Herold, 2018), während andere Porphyrien, wie die Doss-Porphyrie, bei der nur sechs Fälle weltweit dokumentiert sind, echte Raritäten sind (Edel and Mamet, 2018). Doch die Diagnosestellung gestaltet sich aus verschiedenen Gründen schwierig. Es wird angenommen, dass viele Fälle nicht diagnostiziert werden: „Allgemein dürfte die Stoffwechselerkrankung häufiger sein als angenommen wird. Wir müssen in Deutschland von einer erheblichen Dunkelziffer ausgehen“, sagte Prof. Dr. med. Jorge Frank (Universitätsklinikum Maastricht) gegenüber dem Deutschen Ärzteblatt (Vetter, 2006).

Das Häm spielt in sehr vielen Zellen des Körpers eine wichtige Rolle. So ist es nicht nur in den Erythrozyten als Teil des Hämoglobins von entscheidender Bedeutung, sondern auch als Bestandteil vieler Enzyme, darunter Cytochrome, Katalasen und Monooxygenasen. Häm ist sowohl am Transport des Sauerstoffs beteiligt, als auch an der Atmungskette und an der Biosynthese von Steroidhormonen (Edel and Mamet, 2018). „Alle Zellen, die Mitochondrien enthalten, benötigen Hämgruppen für die Biogenese der Cytochrome der Atmungskette“ (Rassow et al., 2016). 80 % der Häm Produktion findet in den erythropoetischen Zellen statt und nur 15 % in der Leber. Dies spiegelt auch eine Einteilung der Porphyrien in hepatische und erythropoetische Formen wider, wobei heute die klinisch relevantere Einteilung in akute und chronische (kutane) Porphyrien verbreiteter ist (Edel and Mamet, 2018). Bei den akuten Porphyrien zeigt sich vor allem eine Akkumulation von

$\delta$ -Aminolaevulinsäure ( $\delta$ -ALS) und Porphobilinogen (PBG), während bei den chronischen Porphyrien Porphyrine akkumulieren. Die akuten Porphyrien präsentieren sich eher mit abdominellen, neurologischen, psychiatrischen oder kardiovaskulären Symptomen, die chronischen eher mit kutanen Symptomen und Leberschädigungen, wobei keine scharfe Trennung möglich ist und einige Formen beides zeigen (Stolzel et al., 2019).

## 1.1 Akute Porphyrien

Zu den akuten Porphyrien zählen die Akut intermittierende Porphyrie (AIP), welche gleichzeitig die häufigste akute Porphyrie ist, die Hereditäre Koproporphyrinurie (HCP), die Porphyria variegata (PV) und die Doss-Porphyrie, auch  $\delta$ -ALS-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie genannt. Die Porphyria variegata und die Hereditäre Koproporphyrinurie zeigen neben abdominellen und neurologischen Symptomen auch kutane Manifestationen (Edel and Mamet, 2018).

### 1.1.1 Charakteristik der Subtypen

Die Akute intermittierende Porphyrie weist eine Inzidenz von 5/100000 auf und beruht auf einem Enzymdefekt der Porphobilinogen-Desaminase (PBG-D), auch bekannt als Hydroxymethylbilan Synthase (HMBS). Es handelt sich um eine autosomal-dominante Erbkrankheit bei der bisher etwa 400 verschiedene Mutationen des PBG-D-Gens auf Chromosom 11 (11q24) bekannt sind (Herold, 2018).

Die Hereditäre Koproporphyrinurie wird ebenfalls autosomal-dominant vererbt und beruht auf einem Enzymdefekt der Coporphyrinogenoxidase (CPOX). Sie weist eine geringe Penetranz auf (Wang and Bissell, 1993). Die Prävalenz beträgt in Dänemark 2/1000000 (Ramanujam and Anderson, 2015).

Die Prävalenz der Porphyria variegata beträgt laut einer Studie von 2013, in der 12 europäische Länder betrachtet wurden, 3,2 pro eine Million Einwohner (Elder

et al., 2013). Sie wird autosomal-dominant vererbt und beruht auf einem Enzymdefekt der Protoporphyrinogenoxidase (PPOX).

Die Doss-Porphyrie, auch als  $\delta$ -ALS-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie bekannt, ist mit sechs dokumentierten Fällen weltweit die seltenste Porphyriefform. Sie wird autosomal-rezessiv vererbt. Zugrunde liegt ihr ein Enzymdefekt der  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase.

Tabelle 1: Enzymdefekte der Porphyrien

In folgender Tabelle ist die Hämsynthese als eine Art Flussdiagramm mit unterschiedlichen Porphyrietypen und den zugehörigen Enzymdefekten abgebildet. Eigene Tabelle in Anlehnung an Herold, 2018, S.701.

Enzymdefekt	Substrat	Porphyrietyp
	Glycin + Succinyl-CoA	
δ-Aminolävulinsäure - Synthase 2	↓	X-chromosomale Protoporphyririe
	δ-Aminolävulinsäure	
δ-Aminolävulinsäure – Dehydratase	↓	Doss-Porphyririe
	Porphobilinogen (PBG)	
Porphobilinogen – Desaminase	↓	Akut intermittierende Porphyririe
	Hydroxymethylbilan	
Uroporphyrinogen-III-Synthase	↓	Kongenitale erythropoetische Porphyririe
	Uroporphirinogen III	
Uroporphyrinogen – Decarboxylase	↓	Porphyria cutanea tarda
	Koproporphyrinogen III	
Koproporphyrinogen – Oxidase	↓	Hereditäre Koproporphyririe
	Protoporphyrinogen IX	
Protoporphyrinogen – Oxidase	↓	Porphyria variegata
	Protoporphyrin IX	
Ferrochelataase	↓	Erythropoetische Protoporphyririe
	Häm	

### 1.1.2 Pathophysiologie

Die AIP, HCP und PV werden durch einen autosomal-dominant Erbgang vererbt, die zu Enzymdefekten der Porphobilinogen-Desaminase (PBG-D), der Koproporphyrinogen-Oxidase und der Protoporphyrinogen-Oxidase führen.

Ein entscheidendes Glied bei der Akkumulation von  $\delta$ -Aminolaevulinsäure ist eine gesteigerte Aktivität der ALA-Synthase 1 (ALAS 1). Die ALA Synthase 1 markiert den ersten Schritt der Häm Biosynthese. Es entsteht aus Glycin und Succinyl-CoA unter Decarboxylierung des Glycins und Freisetzung des Coenzym A,  $\delta$ -ALS. Die ALAS1 wird durch Häm im Sinne einer negativen Rückkopplung gehemmt. Da durch den Enzymdefekt eines der nachgeschalteten Enzyme in der Häm-Biosynthese weniger Häm gebildet werden kann, ist diese Hemmung vermindert (Rassow et al., 2016).

Die ALAS1 wird durch eine Induktion von Cytochrom P450 ebenfalls induziert. Dies geschieht zum Beispiel durch Medikamenteneinnahme, Rauchen und weibliche Sexualhormone. Dies sind Faktoren die einen Porphyrieschub auslösen können. Außerdem kann die ALAS1 auch direkt durch Medikamente induziert werden, zum Beispiel durch Barbiturate (Stolzel et al., 2019).

Es wird außerdem angenommen, dass die ALAS1 durch den sogenannten „Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha“ (PGC-1 $\alpha$ ) direkt induziert wird. PGC-1 $\alpha$  spielt eine wichtige Rolle im Energiemetabolismus und reguliert die hepatische Gluconeogenese. Dies wird als Erklärung für durch Fasten ausgelöste Porphyrieschübe herangezogen. Durch einen Mangel an Glucose wird die PGC-1 $\alpha$  Expression gesteigert, was wiederum die ALAS1 induziert. Glucose kommt auch zur Therapie bei Porphyrieschüben zum Einsatz (Li, 2005).

Stress und Entzündungen können über ein Akute-Phase-Protein, der Hämoxygenase 1, zu einem Abbau von Häm führen. Dies führt wiederum zur kompensatorischen Erhöhung der Synthese von Häm Vorläufern.

Es existiert die Theorie, dass  $\delta$ -ALS eine neurotoxische Wirkung hat. Diese Hypothese wird durch Tiermodelle und klinische Hinweise gestützt. Darüber hinaus scheint eine gesteigerte serotonerge Aktivität eine Rolle zu spielen (Edel and Mamet, 2018). Es wird vermutet, dass über  $\delta$ -ALS direkt oder indirekt über Gammaaminobuttersäurerezeptoren ein neurotoxischer Effekt besteht. Gammaaminobuttersäure (GABA) hat strukturelle Ähnlichkeiten zu  $\delta$ -ALS. Eine

weitere Hypothese ist, dass freie Sauerstoffradikale gebildet werden (Stein et al., 2017).

### 1.1.3 Symptomatik

Die klinische Penetranz der autosomal-dominant vererbten akuten Porphyrrien (AIP, HCP, PV) ist gering. Nur 10 – 20 % der Genträger haben eine akute Attacke in ihrem Leben. Das legen Studien nahe, welche Familien mit diesen Porphyriiformen untersuchten (Stein et al., 2017). Lediglich in Teilen Schwedens wird eine höhere klinische Penetranz beschrieben. Bei der AIP wird auch eine größere Häufigkeit und Schwere der Attacken bei Frauen beschrieben (Bylesjo et al., 2009).

Die Schwere der Attacken ist sehr unterschiedlich und kann von leichten oder moderaten abdominalen Schmerzen bis hin zum Tod des Patienten durch eine Hyponatriämie differieren. Auch die Art der Symptomatik variiert stark, sodass keine pathognomonische Symptomatik besteht. Dies erschwert die Diagnostik.

Zu den häufigen Symptomen gehören Episoden von abdominalen Schmerzen, die mit Übelkeit, Erbrechen oder Stuhlunregelmäßigkeiten, wie Verstopfung, einhergehen können. Teilweise werden auch (Muskel-)Schmerzen an anderen Lokalisierungen beschrieben, beispielsweise an den Beinen oder dem Rücken (Stein et al., 2017).

Ebenso gehören Tachykardien und Hypertension zu den möglichen Symptomen. Bei häufigeren Attacken kann die Hypertension zu einer Schädigung der Niere führen. Eine Variante des „kidney peptide transporter 2“ hat eine hohe Affinität zu  $\delta$ -ALS und vermittelt die Wiederaufnahme von  $\delta$ -ALS. Dies könnte zur Nierenschädigung beitragen. Dieser Transporter ist auch am Plexus choroideus zu finden. Dies ist eine mögliche Erklärung für neuropsychiatrische Symptome (Stolzel et al., 2019).

Mögliche neurologische Symptome sind unter anderem eine periphere Neuropathie, epileptische Anfälle und Bulbuslähmungen. Ebenso können eine Reihe psychiatrischer Symptome wie Schlafstörungen, Beeinträchtigung der

Stimmung, Angst- und Verhaltensstörungen oder Psychosen auftreten (Duque-Serrano et al., 2018).

Typischerweise beginnt die motorische Neuropathie symmetrisch an der oberen Extremität mit einer Schwäche. Eine vollständige Lähmung ist möglich. Meist ist diese reversibel. Die sensorische Neuropathie äußert sich mit neuropathischem Schmerz, Parästhesien oder Taubheit (Stein et al., 2017).

Die motorische Neuropathie kann in wenigen Fällen auch zur Atemlähmung führen. Die ebenfalls potenziell lebensgefährliche Hyponatriämie wird in Form eines Schwartz-Bartter Syndroms durch eine inadäquate Sekretion des Antidiuretischen Hormons (ADH) verursacht. Diese kann auch ein laborchemischer Hinweis auf eine Porphyrinerkrankung sein (Stolzel et al., 2019).

3 – 5 % der Patienten erleiden wiederkehrende Schübe. Meist ist dies definiert als 4 oder mehr Attacken in einem Jahr, die eine Behandlung im Krankenhaus nötig machen. Wiederkehrende Schübe treten häufiger bei Frauen und AIP auf. Gehäuft treten die Schübe in der Lutealphase des Menstruationszyklus auf. Bei der Porphyrin variegata und der Hereditäre Koproporphyrinose können sich zusätzlich photosensitive Hautläsionen zeigen (Chen et al., 2019).

#### 1.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik der akuten Porphyrinose gestaltet sich häufig schwierig und findet oft verzögert statt, da keine eindeutige Symptomatik vorliegt oder die präsentierten Symptome auch zu anderen, häufigeren Erkrankungen passen (Pischik and Kauppinen, 2015).

Eine Rolle bei der Diagnostik spielen die Laborchemie, die Gendiagnostik und Enzymassays. Der erste Schritt der Diagnostik bei einem Patienten mit dem Verdacht auf eine akute Attacke einer Porphyrinose ist meistens die Messung des PBG und der Porphyrine im Urin, wobei eine normale Konzentration bei einem akut symptomatischen Patienten eine akute Porphyrinose als Grund für die Symptomatik ausschließt. Allerdings kann die PBG

Konzentration bei der Porphyria variegata und der Hereditären Koproporphyrurie innerhalb von Tagen bis Wochen auf ein normales Niveau abfallen, sodass die Diagnose bei verzögerter Probengewinnung unter Umständen nicht gestellt werden kann (Stein et al., 2017).

Eine vierfache (Stolzel et al., 2019), beziehungsweise fünffache Erhöhung (Pischik and Kauppinen, 2015) der ALS und des PBG dienen der Identifikation von Patienten mit AIP, HCP und PV. Bei der Doss-Porphyrurie finden sich mehr als zehnfache Erhöhungen von ALS und Porphyrinen im Urin bei normalem oder nur leicht erhöhtem PBG.

Die Urinprobe sollte lichtgeschützt transportiert werden und die Konzentrationen der Porphyrinvorläufer auf die Kreatininkonzentration bezogen werden.

Um die verschiedenen Unterformen der akuten Porphyrien zu unterscheiden, können weitere Laboruntersuchungen aus dem Stuhl und Blut der Patienten durchgeführt werden. Eine Porphyrindifferenzierung aus dem Urin oder Stuhl, kann Aufschluss darüber geben, welche Häm-Vorläufer erhöht sind und damit Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Enzymdefekt liefern.

Ein Plasma Porphyrin Fluoreszenztest wird vor allem zum Ausschluss der PV genutzt. Bei einer Anregungswellenlänge von 405 nm ist bei der Porphyria variegata ein charakteristisches Spektrum von 624 – 627 nm zu finden.

Allerdings ist der Test während asymptomatischen Phasen meist negativ. Die AIP sowie die HCP haben ein Spektrum von 615 – 620 nm während einer akut symptomatischen Phase. Auch hier ist der Test in asymptomatischen Phasen meist negativ (Pischik and Kauppinen, 2015).

Eine weitere diagnostische Option ist die Messung von Enzymaktivitäten. Die Messung der Aktivität der erythrozytären Hydroxymethylbilan Synthase (HMBS) zeigt bei 84 – 95 % der Patienten mit AIP eine Reduktion der Enzymaktivität. Bei den restlichen 5 – 16 % liegt eine Variante mit normaler Enzymaktivität vor (Pischik and Kauppinen, 2015).

Es kann auch die Aktivität der Protoporphyrinogenoxidase (PPOX) oder die Coporphyrinogenoxidase (CPOX) gemessen werden, welche bei der Porphyria

variegata (PPOX), beziehungsweise der Hereditären Koproporphyrrie (CPOX), vermindert sind. Allerdings werden hierzu kernhaltige Zellen benötigt und die Methoden sind technisch anspruchsvoll und deshalb weniger weit verbreitet (Stein et al., 2017).

Eine immer wichtigere Methode ist auch die Gendiagnostik. Sie erlaubt auch asymptomatische Patienten zu identifizieren. Bei den drei autosomal-dominant vererbten Genen HMBS, PPOX und CPOX, welche die AIP, PV und HCP verursachen, gibt es jeweils viele verschiedene bereits bekannte Genvarianten. Welche davon pathologisch und welche benigne sind ist Gegenstand aktueller Forschung. Allein für das HMBS Gen sind bereits 423 Varianten bekannt (Chen et al., 2019).

#### 1.1.5 Therapie

Die Art der Therapie richtet sich primär nach der Symptomschwere der akuten Attacke. Die erste Maßnahme bei jeder Attacke und auch zur Prophylaxe von Attacken ist das Absetzen beziehungsweise Meiden von Triggerfaktoren. Einige Medikamente, wie zum Beispiel Barbiturate oder Sulfonamide, können akute Porphyrieattacken auslösen. Deshalb ist es wichtig neue Medikationen bei bekannten Porphyriepatienten stets auf Verträglichkeit zu überprüfen. Dies gilt auch für Medikamente, die zur symptomatischen Therapie der Porphyrie eingesetzt werden sollen. Ob der Gebrauch eines Medikaments bei Patienten mit Porphyrie sicher ist, lässt sich in einigen Datenbanken nachlesen - zum Beispiel [drugs-porphyria.org](http://drugs-porphyria.org). Viele Medikamente gelten als potenziell unsicher, da nicht genügend Daten vorliegen.

Auch Alkohol und Nikotinkonsum sind Triggerfaktoren und der Konsum sollte vermieden werden. Auf eine ausreichende Kohlenhydratzufuhr sollte geachtet werden.

Ebenfalls am Kohlenhydrathaushalt setzt eine Therapiemöglichkeit bei leichten und mittleren Schüben an. Mittels Glucoseinfusionen soll eine Herunterregulierung der ALAS1 erreicht werden. 300 – 500 g Glucose pro Tag

(Pischik and Kauppinen, 2015), beziehungsweise 4 – 6 g/kg Körpergewicht werden empfohlen (Herold, 2018). Allerdings können größere Volumen von 10 % Glucoselösung die Gefahr für Hyponatriämien erhöhen (Anderson et al., 2005).

Effektiver ist die intravenöse Gabe von Hämarginat. Hierdurch werden die Häm Speicher aufgefüllt, welche regulierenden Einfluss auf die ALAS1 und die Häm Synthese haben. Dabei agiert Häm als Transkriptionsfaktor, der die Expression von ALAS1 reduziert (Stolzel et al., 2019). Einige Studien legen den positiven Effekt von Hämarginat nahe (Watson et al., 1977). Die einzige Doppelblinde Kontrollstudie, die den Effekt von Hämarginat untersucht hat, hat gezeigt, dass sowohl die PBG Ausscheidung im Urin als auch die Symptomschwere abnimmt (Herrick et al., 1989).

Allerdings gibt es einige Kritikpunkte an dieser Studie, zum Beispiel die niedrige Patientenzahl mit 21 Patienten. Auch, dass das Häm oder Placebo erst frühestens 2 Tage nach Krankenhausaufnahme verabreicht wurden, wird kritisch gesehen (Pischik and Kauppinen, 2015).

Zur intravenösen Therapie mit Hämarginat werden 3 – 4 mg/kg Körpergewicht pro Tag für 4 Tage empfohlen. Der Beginn sollte so früh wie möglich erfolgen. Sollte der Beginn verzögert werden und bereits neurologische Defizite vorliegen kann eine längere Therapiedauer sinnvoll sein. Zu den bekannten unerwünschten Nebenwirkungen bei prophylaktischer Langzeitanwendung zählen Thrombophlebitiden und Eisenüberladung (Anderson et al., 2005).

Ein bereits etablierter kurativer Therapieansatz ist die Lebertransplantation. Durch die Transplantation hat der Patient wieder eine funktionierende hepatische Hämsynthese, da die transplantierte Leber über intakte Enzyme verfügt.

Durch die Lebertransplantation bei einer neunzehnjährigen AIP Patientin, konnte schnell eine normale Ausscheidung von Hämvorläufern, wie PBG und ALS, erreicht werden. Auch die Lebensqualität verbesserte sich deutlich (Soonawalla et al., 2004).

Eine Studie, die retrospektiv zehn AIP Patienten nach einer Lebertransplantation untersuchte, kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Zwei der zehn untersuchten Patienten verstarben postoperativ. Bei den acht verbleibenden Patienten sanken die Ausscheidungsraten von Hämvorläufern auf ein normales Level ab und sie zeigten keine Symptome mehr. Allerdings konnte keine Verbesserung von bereits bestehenden neurologischen Defiziten beobachtet werden. Vier der zehn Patienten entwickelten eine Leberarterienthrombose (Dowman et al., 2012).

Neuere Therapieansätze sind auf dem Gebiet der Enzyersatztherapie und Gentherapie angesiedelt. Ein Therapieansatz der Enzyersatztherapie sollte mit rekombinantem humaner Porphobilinogen-Desaminase durchgeführt werden. Es konnte gezeigt werden, dass das Enzym PBG Metaboliten im Plasma entgiften konnte, allerdings gab es keine klinische Verbesserung (Fontanellas et al., 2016).

Gentherapien für die AIP verfolgen hauptsächlich zwei Ansätze. Bei dem einen Ansatz wird versucht das mutierte Gen zu „reparieren“ (gene repair). Bei dem anderen Ansatz wird versucht die Genexpression zu blocken (gene silencing) zum Beispiel der ALAS1. Die Ansätze befinden sich momentan in der Entwicklung (Fontanellas et al., 2016).

Eine der neuesten Therapieoptionen stellt Givosiran dar. Bei Givosiran handelt es sich um eine doppelsträngige siRNA, welche die Produktion von ALAS1 mRNA in den Hepatozyten hemmt. Dies führt zu geringeren Urinspiegeln von PBG und  $\delta$ -ALS (Sardh et al., 2019). In einer Phase 3 Studie zeigte sich für eine Therapie mit Givosiran im Vergleich zu Placebo eine 74 % Reduktion der Häufigkeit der Porphyrin-Attacken sowie niedrigere Spiegel von PBG und  $\delta$ -ALS im Urin (Balwani et al., 2020).

#### 1.1.6 Langzeitfolgen

Zu den beschriebenen Langzeitfolgen gehört die arterielle Hypertension. Diese wiederum spielt eine Rolle bei der Entstehung der Niereninsuffizienz. Bei 10 -

50 % der Patienten mit AIP zeigen sich erhöhte Kreatininwerte. Man vermutet eine Pathogenese bestehend aus Hypertension, dem Gebrauch von nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) und wiederkehrenden akuten Porphyrieschüben. Biopsisch zeigt sich hauptsächlich eine tubulointerstitielle Schädigung (Pischik and Kauppinen, 2015).

Retrospektive Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von Hepatozellulären Karzinomen (HCC) bei Patienten mit AIP im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist (Kauppinen and Mustajoki, 1988).

Eine prospektive Studie in Frankreich untersuchte 650 Patienten mit akut hepatischer Porphyrie über 7 Jahre, darunter waren symptomatische und asymptomatische Patienten. Bei 7 Patienten zeigte sich ein HCC, dabei konnte keine spezielle Mutation als Risikofaktor ausgemacht werden. Verglichen mit der normalen Population zeigte sich ein 36fach erhöhtes Risiko an einem HCC zu erkranken. Deshalb erscheint ein Screening dieser Patienten sinnvoll (Andant et al., 2000).

## 1.2 Chronisch kutane Porphyrien

Zu den chronisch kutanen Porphyrien zählt die Porphyria cutanea tarda (PCT). Dies ist die häufigste aller Porphyrieerkrankungen. Die homozygote Form der familiären PCT ist die hepatoerythropoetische Porphyrie (HEP). Dazu kommen drei erythropoetische Porphyrien. Die häufigste der erythropoetischen Porphyrien ist die Erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP). Denselben Phänotyp wie die EPP zeigt die X-chromosomale Protoporphyrinurie. Die dritte Form ist die Kongenitale erythropoetische Protoporphyrinurie (KEP), auch Morbus Günther genannt (Ramanujam and Anderson, 2015).

### 1.2.1 Charakteristik der Subtypen

Die Porphyria cutanea tarda weist als häufigste Form eine Prävalenz von 15/100000 auf. Man unterscheidet drei Formen. Typ 1 ist die erworbene sporadische Form bei der keine Mutation der Uroporphyrinogen-Decarboxylase

(URO-D) vorliegt. Bei Typ 2 handelt es sich um die autosomal dominant vererbte Form mit Mutation im URO-D-Gen. Es zeigt sich keine vollständige Penetranz und es sind bereits über 65 verschiedene Mutationen bekannt. Der Typ 3 ist ebenfalls eine familiäre Form aber ohne URO-D-Mutation. Es wird ein anderer Gendefekt oder ein Umweltfaktor als Auslöser vermutet (Herold, 2018).

Sehr selten ist die hepatoerythropoetische Porphyrrie (HEP) mit ungefähr 40 dokumentierten Fällen bis 2010. Sie ist die homozygote oder compound heterozygote Form der Typ 2 PCT. Häufig zeigt sie einen früheren Beginn und schwereren Verlauf (Ramanujam and Anderson, 2015).

Eine Prävalenz von 1/100000 zeigt die EPP (Herold, 2018). Damit ist sie die dritthäufigste Porphyrrie. Sie wird autosomal-dominant vererbt und verursacht durch eine verminderte Aktivität der Ferrochelatase (Ramanujam and Anderson, 2015).

Phänotypisch gleich präsentiert sich die X-chromosomale Protoporphyrrie. Sie ist seltener als die EPP und wird durch eine gesteigerte Aktivität der erythroiden ALAS2 verursacht (Shipman and Shipman, 2015).

Die CEP wird durch eine verminderte Aktivität der Uroporphyrinogen-3-synthase verursacht. In einem Fall wurde die Erkrankung durch eine Mutation im Gen für den Transkriptionsfaktor GATA1 verursacht. Sie ist sehr selten und zeigt in Großbritannien eine Prävalenz von 3 pro 10 Millionen Einwohnern (Ramanujam and Anderson, 2015).

Im Zusammenhang mit der Porphyrrie taucht häufig der Begriff Pseudoporphyrrie auf. Die Pseudoporphyrrie ist eine bullöse Hauterkrankung, die klinisch und histologisch den Befund einer PCT imitiert, jedoch sind die Porphyrinspiegel in Blut, Urin und Stuhl normwertig. Zugrunde liegt ihr auch kein Gendefekt, sondern sie kann durch ein chronisches Nierenversagen, langjährige Hämodialyse, exzessive UVA Exposition und einige Medikamente wie Naproxen, Furosemid oder Ciprofloxacin ausgelöst werden. Die genaue Pathophysiologie ist bisher nicht bekannt (Velandar et al., 2015).

### 1.2.2 Pathophysiologie

Die PCT Typ 1 und Typ 2 zeigen beide eine verringerte Enzymaktivität der UROD. Die UROD katalysiert die Umwandlung von Uroporphyrinogen in Koproporphyrinogen. Eine weitere Verringerung, vor allem der hepatischen Enzymaktivität, kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden. Eisen ist einer der wichtigsten Faktoren. Dabei hemmt Eisen nicht direkt die UROD, sondern fördert die Umwandlung von Uroporphyrinogen in Uroporphomethen durch Cyp450 Enzyme. Uroporphomethen fungiert als Inhibitor der UROD. Dies konnte im Mausmodell gezeigt werden. Der Eisengehalt der Leber kann durch Alkoholkonsum, Hepatitis C und das HFE-Gen über eine Senkung der Aktivität von Hepsidin gesteigert werden (Stolzel et al., 2019).

Die HEP als homozygote oder compound heterozygote Form weist eine deutlich verringerte UROD Enzymaktivität auf, sodass auch hier Uroporphyrinogen akkumuliert.

Der letzte Schritt der Hämsynthese wird durch die Ferrochelatase (FECH) katalysiert, bei dem ein  $Fe^{2+}$ -Ion in den Porphyrinring des Protoporphyrins eingebaut wird. Bei der EPP besteht ein Enzymdefekt der FECH, was eine Akkumulation von Protoporphyrin IX zur Folge hat (Stolzel et al., 2019).

Protoporphyrin IX ist lipophil und lagert sich im Endothel von Blutgefäßen der Haut ab. Außerdem wird es über die Gallenflüssigkeit sezerniert (Christiansen et al., 2016). Durch den Enterohepatischen Kreislauf wird ein Teil des sezernierten Protoporphyrins wieder in der Leber aufgenommen und akkumuliert in den Hepatozyten. Eine Leberschädigung kann über den Weg einer Cholestase und der Bildung von freien Sauerstoffradikalen, die zu oxidativem Stress führen, erfolgen (Casanova-Gonzalez et al., 2010).

Die Patienten, welche an einer X-chromosomalen Protoporphyrinose leiden, zeigen eine gesteigerte Enzymaktivität der Erythrozyten spezifischen ALAS2. Diese wird durch C-terminale Deletionen auf dem X-Chromosom verursacht. Es wird vermehrt ALA gebildet, welches weiter verstoffwechselt wird. Der limitierende Schritt ist dann der Einbau von  $Fe^{2+}$ -Ionen durch die FECH. Wenn die Menge

des Substrats die Leistung der FECH überschreitet, kommt es zu einer Akkumulation von Protoporphyrin (Whatley et al., 2008).

Bei der CEP besteht eine verminderte Enzymaktivität der Uroporphyrinogen-III-Synthase (UROS). Dies führt zu einer Ansammlung von Hydroxymethyliban, welches nicht-enzymatisch zu Uroporphyrinogen-I umgewandelt wird. Dies wird zu dem nicht funktionalen Endprodukt Koproporphyrinogen-I metabolisiert. Durch spontane Oxidation entstehen Porphyrine, welche sich im Gewebe ablagern (Stolzel et al., 2019).

Eine Gemeinsamkeit der chronisch kutanen Porphyrien sowie der PV und HCP ist die Photosensibilität der Haut der Patienten. Dies liegt an der Akkumulation von phototoxischen Hämvorläufern in der Haut. Dabei absorbieren Porphyrine Licht, bei einem Absorptionsmaximum von 400 - 410 nm Wellenlänge (Christiansen et al., 2016).

Sie emittieren Licht mit einer Wellenlänge von etwa 620 nm Wellenlänge und verursachen Schäden an der Basalmembran und tieferen Anteilen der Dermis (Handler et al., 2017).

Wird Protoporphyrin IX (PPIX) mit Licht der Wellenlänge 400 – 410 nm bestrahlt, entstehen freie Sauerstoffradikale (ROS). Diese verursachen oxidative Zellschäden. Die TRPA1 und TRPV1 Rezeptoren an nozizeptiven Nervenendigungen vermitteln den Schmerz, der durch oxidativen Stress durch UV-Licht ausgelöst wird (Babes et al., 2016).

### 1.2.3 Symptomatik

Die Hauptsymptomatik der PCT, und in ähnlicher Form der anderen kutanen Porphyrien, ist eine erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut. Es zeigen sich typische Effloreszenzen wie Bläschen, Blasen, Erosionen und Ulzerationen. Diese treten hauptsächlich an lichtexponierten Hautarealen wie im Gesicht, an Unterarmen, Händen und Fingern auf. Außerdem heilen die Effloreszenzen meist nur langsam und hinterlassen nicht selten Narben und Milien. Auch ein jahreszeitlicher Unterschied ist zu erkennen mit einem Symptommaximum im

Sommer und Herbst. Auch eine Hyperpigmentierung und Hypertrichiose zählen zu den möglichen Symptomen (Christiansen et al., 2016).

Außerdem ist eine erhöhte Verletzlichkeit der Haut zu sehen mit Krusten und Narbenbildung. Auch gelblich weiße Plaques können auftreten, welche einer Morphea ähneln, ebenso eine narbige Alopezie (Handler et al., 2017).

Bei der PCT treten keine neuroviszeralen Symptome auf. Das ist eine Möglichkeit sie klinisch von einer PV oder HCP zu unterscheiden, welche zusätzlich zu den neuroviszeralen Symptomen ähnliche kutane Symptome zeigen können.

PCT Patienten haben häufig einige Risikofaktoren und Nebenerkrankungen, welche bei der Entstehung eine Rolle spielen könnten. Zu nennen sind Alkoholkonsum, Rauchen, HIV-Infektion, Hepatitis C Infektion, Östrogeneinnahme, HFE-Mutationen (Ramanujam and Anderson, 2015).

Die Hepatoerythropoetische Porphyrie zeigt dieselben Symptome, häufig jedoch bereits im Kindesalter und stärker, während die PCT sich meist erst im mittleren bis späten Erwachsenenalter präsentiert (Ramanujam and Anderson, 2015).

Die Symptomatik der CEP kann stark variieren. In besonders schweren Fällen kann es bereits in utero zu einem Hydrops fetalis kommen. Nach der Geburt können sich Bläschen der Haut, roter Urin, sowie eine Hämolyse mit Splenomegalie und Transfusionsbedürftigkeit zeigen. Auch Skelettfehlbildungen durch eine Expansion des Knochenmarks sind möglich. Leichtere Fälle zeigen vor allem kutane Symptome, welche stark denen der PCT ähneln.

Porphyrinablagerungen in den Zähnen können eine rot-bräunliche Färbung bewirken (Ramanujam and Anderson, 2015).

Andere kutane Symptome zeigen die EPP und die X-chromosomale Protoporphyrinurie. Auch bei ihnen besteht eine Lichtempfindlichkeit der Haut, allerdings zeigen sich hier eher Schmerz, Rötung und Schwellung der lichtexponierten Stellen. Eine Narbenbildung besteht dagegen nicht. Nach 12 bis 24 Stunden klingen die Symptome meist wieder ab. Üblicherweise zeigen

die Betroffenen Symptome ab der frühen Kindheit und für ihr ganzes Leben (Ramanujam and Anderson, 2015).

EPP Patienten können eine hypochrome, mikrozytäre Anämie entwickeln, wobei eine Eisensupplementierung zurückhaltend erfolgen sollte, da sie die Symptome verschlechtern kann. Durch die Lipophilie des Protoporphyrins und der damit einhergehenden Ausscheidung über die Galle, können Leberzirrhose und Gallensteine auftreten. Auch ein akutes Leberversagen wurde beobachtet (Christiansen et al., 2016).

#### 1.2.4 Diagnostik

Allein am Hautbefund lässt sich die Diagnose Porphyria cutanea tarda nicht stellen. Hierzu sind Messungen der Porphyrine im Urin, Stuhl und Blut nötig. Ebenfalls nicht beweisend, aber möglicherweise hinweisend, ist es eine Urinprobe des Patienten zu betrachten. Der Urin verfärbt sich von rötlich zu braun, wenn man ihn einige Zeit im Sonnenlicht stehen lässt oder etwas Essigsäure hinzufügt. Betrachtet man eine Urinprobe unter einer Wood-Licht-Lampe ist eine pinke Fluoreszenz zu beobachten. Diese Befunde sprechen für eine erhöhte Konzentration von Porphyrinen im Urin.

Um eine exakte Diagnose zu stellen, müssen Urinproben analysiert werden. Bei PCT Patienten finden sich erhöhte Spiegel von Aminolävulinsäure bei normalen Konzentrationen von PBG. Eine erhöhte Konzentration von Uroporphyrin mit einem erhöhten Verhältnis von Uroporphyrin 1 zu Uroporphyrin 3 spricht ebenfalls für eine PCT. Auch die Konzentrationen von Heptacarboxyporphyrin im Urin sowie Koproporphyrin im Stuhl sind erhöht.

Bei der hereditären Form der PCT lässt sich eine erniedrigte UROD Enzymaktivität in Erythrozyten messen. Auch Gewebeproben von Hautauffälligkeiten können analysiert werden. Eine Histologische Beurteilung kann für eine PCT sprechen, diese aber nicht von einer Pseudoporphyrie unterscheiden (Handler et al., 2017).

Natürlich kann die hereditäre Form auch mittels Genanalyse diagnostiziert werden. Es sind bereits über 108 UROD-Mutationen bei Patienten mit familiärer PCT oder HEP nachgewiesen worden. Wird eine HEP vermutet ist die Gensequenzierung die Diagnostik der Wahl. Die Differenzierung zwischen Typ 1 und Typ 2 PCT hat dagegen für den Patienten eine untergeordnete Bedeutung, da sich Behandlung und Prognose nicht unterscheiden (Ramanujam and Anderson, 2015).

Zur Diagnosestellung der CEP ist eine Familienanamnese, eine Begutachtung der Haut und eine Untersuchung der Porphyrine im Urin, Stuhl und Blut nötig. Die ALS und das PBG im Urin sind, anders als bei der PCT, üblicherweise beide im Normbereich. Erhöht ist die Konzentration von Uroporphyrin 1 im Urin, sowie Koproporphyrin im Urin und Stuhl. Auch hier kann, in Speziallaboren, die Enzymaktivität der UROS bestimmt werden oder eine Mutationsanalyse durchgeführt werden (Wenner et al., 2016).

Die Verzögerung der Vorstellung des Patienten beim Arzt bis zur Diagnosestellung ist bei der EPP von allen Porphyrinen am größten (Ramanujam and Anderson, 2015). Bei Patienten mit Hepatitis, die zusätzlich kutane Symptome präsentieren, sollte auch eine EPP abgeklärt werden (Liu et al., 2019). Die Diagnostik beruht vor allem auf den kutanen Symptomen und der Messung der Protoporphyrinspiegel in den Erythrozyten des Patienten (Christiansen et al., 2016).

Typisch für die EPP, aber auch für die X-chromosomale Protoporphyrinurie, sind erhöhte Konzentrationen von metallfreiem Protoporphyrin im Vollblut. Genannt werden Konzentrationen  $> 4.500$  nmol/L. Normwertig sind Konzentrationen  $< 89$  nmol/L. Zur Unterscheidung zwischen EPP und X-chromosomaler Protoporphyrinurie kann die Konzentration des Zink-Protoporphyrins bestimmt werden. Das Verhältnis von Zink-Protoporphyrin zu metallfreiem Protoporphyrin ist bei Patienten mit X-chromosomaler Protoporphyrinurie, mit  $>25$  %, größer als bei EPP Patienten mit bis zu 15 % (Stolzel et al., 2019). Das liegt daran, dass die FECH auch an der Bildung des Zink-Protoporphyrins beteiligt ist und die Aktivität der FECH bei Patienten mit X-chromosomaler Protoporphyrinurie nicht

eingeschränkt ist (Ramanujam and Anderson, 2015). Die Konzentration der Porphyrine im Urin ist bei EPP Patienten normal (Stolzel et al., 2019).

Auch ein „Peak“ von 634 nm bei einer plasmatischen Fluoreszenzmessung kann auf eine EPP hindeuten. Eine Gensequenzierung zur Identifizierung von Mutation im FECH-Gen oder im ALAS2-Gen können die Diagnose bei entsprechenden laborchemischen Konstellationen bestätigen. Ein Screening auf FECH Mutationen beim Partner eines Betroffenen kann helfen, das Risiko für eventuelle Nachkommen zu bestimmen.

In einer Leberbiopsie kann durch die Protoporphyrinablagerungen eine schwarze Färbung der Leber auftreten. Mikroskopisch zeigen sich Protoporphyrinablagerungen als braunes Pigment in den Gallenkanälchen und Makrophagen. Unter Wood-Licht kann eine rote Fluoreszenz auftreten. Allerdings lässt sich keine prognostische Aussage anhand der Leberbiopsie machen (Casanova-Gonzalez et al., 2010).

#### 1.2.5 Therapie

Die Therapie der PCT Typ 1 und Typ 2 gestaltet sich identisch. Auch deswegen ist eine Differenzierung nicht unbedingt notwendig (Handler et al., 2017). Als erstes sollten stets Triggerfaktoren gemieden werden. Dazu gehört es die Aufnahme von Alkohol und Östrogen zu vermeiden. Auch sollte die Haut vor der Sonne geschützt werden. Dies kann sowohl über lange Kleidung, Sonnencreme und dem Verzicht auf Aktivitäten in der Sonne geschehen (Puy et al., 2010).

Bei Patienten die zusätzlich an einer Hepatitis C leiden, kann eine antivirale Therapie auch die Symptome der Porphyrie lindern.

Auch die Reduktion der Porphyrinspiegel ist ein Behandlungsansatz. Eine Möglichkeit die Porphyrinkonzentration zu reduzieren ist es, die Eisenkonzentration zu reduzieren. Dies bietet sich vor allem bei Patienten an, die zusätzlich an einer Hämochromatose leiden (Edel and Mamet, 2018).

Ein gängiger Therapieansatz sind wiederholte Phlebotomien, um dem Körper Eisen zu entziehen. Dabei werden 450 ml Blut etwa alle zwei Wochen entnommen. Ziel ist es Serumferritinwerte unter 25 ng/ml zu erreichen. Es ist stets darauf zu achten keine mikrozytäre Anämie zu induzieren. Nach 2 - 4 Monaten wurde eine Besserung der Hautsymptome und nach 9 - 12 Monaten ein Rückgang der Porphyrine im Urin beobachtet (Handler et al., 2017).

Sind Aderlässe keine Option wird eine „low dose“ Chloroquin Therapie angewandt. Dabei werden 100 - 200 mg Chloroquin zweimal pro Woche eingesetzt. Das Antimalariamittel mobilisiert überschüssige Porphyrine aus der Leber und fördert die Ausscheidung im Urin, indem es wasserlösliche Komplexe bildet. Eine „high dose“ Chloroquintherapie sollte hingegen vermieden werden, da bei PCT Patienten Hepatitis ähnliche Symptome ausgelöst werden können (Puy et al., 2010).

Eine Remission kann nach 6 - 9 Monaten Therapie erwartet werden. Auch eine Kombination aus Phlebotomie und Chloroquin/Hydroxychloroquin kann angewendet werden.

Bei der HEP werden die gleichen Therapieansätze eingesetzt. Sie erweisen sich jedoch häufig als weniger oder nicht effektiv (Liu et al., 1993).

Die erste therapeutische Maßnahme bei der CEP ist ebenfalls Lichtschutz. Ansonsten stehen symptomatische Behandlungen zur Verfügung. Zum Beispiel eine Transfusion bei einer ausgeprägten Anämie. Eine Splenektomie kann die Häufigkeit der Transfusionsbedürftigkeit reduzieren. Der bisher einzig kurative Therapieansatz ist die allogene Knochenmarkstransplantation. Genbasierte Therapieansätze sind Gegenstand aktueller Forschungen (Puy et al., 2010).

Bei der EPP steht auch der Lichtschutz an erster Stelle. Mögliche Maßnahmen sind das Tragen von langer Kleidung mit UV-Schutz oder eine UV-B Phototherapie. Die UV-B Phototherapie soll eine Desensibilisierung gegenüber Sonnenlicht bewirken und somit die mögliche Verweildauer erhöhen. Es wird angenommen, dass der Effekt über eine Verdickung des Stratum corneum der

Epidermis und einer erhöhten Anzahl an funktionstüchtigen Melanozyten erreicht wird (Collins and Ferguson, 1995).

Afamelatonin scheint eine positive Wirkung zu haben. Als Alphamelanozyten stimulierendes Hormonanalogon kann es die Bildung photoprotektiven Melanins in der Epidermis fördern. Orales  $\beta$ -Carotin kann die Lichttoleranz bei einem Drittel der Patienten erhöhen. Zur Behandlung werden 75 – 200 mg täglich eingesetzt. Bei Rauchern besteht eine Kontraindikation (Puy et al., 2010).

Im Falle einer Leberfunktionsstörung bei EPP Patienten kommen teilweise Cholestyramin und Aktivkohle zum Einsatz. Aktivkohle bindet Protoporphyrin im Darm, während Cholestyramin die Protoporphyrinkonzentration der Leber reduziert. Ihre Wirksamkeit ist jedoch noch nicht bestätigt. Bei einem Leberversagen ist eine Transplantation die einzige definitive Therapieoption. Die Therapieansätze der X-chromosomalen Porphyrie sind identisch (Puy et al., 2010).

#### 1.2.6 Langzeitfolgen

Bei einigen PCT Patienten wurde eine Leberzirrhose festgestellt. Allerdings ist nicht geklärt, ob diese durch die PCT ausgelöst wurde. Besonders schwierig macht es der Umstand, dass einige Risikofaktoren und Auslöser für eine Typ 1 PCT ebenfalls Risikofaktoren für eine Leberzirrhose sind. Zu nennen sind hier vor allem Alkoholkonsum, Hepatitis C und die Hämochromatose. Einige Studien legen nahe, dass mehr als die Hälfte der PCT Patienten eine Geschichte mit gesteigertem Alkoholkonsum haben (Lee et al., 2010).

#### 1.3 Sonomorphologische Auffälligkeiten

Seit Ende der 1980er Jahre werden immer wieder Fälle von Patienten beschrieben, welche mit hepatischen Herdbefunden in der Abdomensonographie auffallen und an einer PCT leiden (Kersjes et al., 1988). Dabei werden die sonographischen Befunde häufig als metastasensuspект eingestuft und daraufhin weiter diagnostiziert (Barreiros et al., 2014). In den

Fallbeschreibungen stellten sich die Befunde jedoch nicht als maligne Raumforderungen heraus, sondern als fokale Mehrverfettungen. Oft wurde auch daraufhin erst die Diagnose einer Porphyrria cutanea tarda mittels laborchemischer Untersuchungen gestellt, da die Auffälligkeiten an der Leber auch ohne typische Hautbefunde auftreten. Unter Therapie der PCT waren die Befunde teilweise oder vollständig reversibel.

### 1.3.1 Erscheinung

In der Sonographie stellen die Befunde sich meist als multiple echoreiche Areale der Leber dar. In einigen Fällen werden sie als homogen echoreich beschrieben (Chevallier et al., 1998). Nicht selten besteht aber auch eine Randbetonung, sodass die Befunde als Ringstrukturen zur Darstellung kommen können. Die Herdbefunde wachsen nicht verdrängend oder infiltrierend und weisen keine gesteigerte Vaskularisierung auf (Dirks and Lutz, 2000). Auch ein Konfluieren der einzelnen Herdbefunde ist beschrieben (Flueckiger et al., 1991). Im CT ließen sich die Herdbefunde nicht immer darstellen, möglicherweise aufgrund von technischen Limitationen der damaligen CT-Geräte. Sie sind hypodens im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe. Bei Kontrastmittelgabe wird eine gleichartige Aufnahme wie beim restlichen Lebergewebe beschrieben (Dirks and Lutz, 2000). Chevallier beschrieb ebenfalls eine Kontrastmittelaufnahme der Rundherde, jedoch blieben sie hypodens im Vergleich zum unbeeinträchtigten Lebergewebe (Chevallier et al., 1998). In einem von Dirks und Lutz (2000) beschriebenen Fall sowie in dem von Takata beschriebenen Fall kamen die sonographisch entdeckten Befunde im CT und MRT nicht zur Darstellung (Takata et al., 2017).

Chevallier beschrieb in den MRT Bildern in T1 Wichtung hyperintense Läsionen und isointense Läsionen in der T2 Wichtung mit Fettsättigung (Chevallier et al., 1998).

Als makroskopisches Korrelat werden livide verfärbte Einsenkungen auf der Leberoberfläche beschrieben, die bei einer laparoskopischen Untersuchung entdeckt wurden. Unter UV-Licht wies das Gewebe in diesem Bereich eine rote

Fluoreszenz auf als Hinweis auf eine vermehrte Ablagerung von Porphyrinen (Kersjes et al., 1988).

### 1.3.2 Auftreten

Bei den meisten Veröffentlichungen zu diesem Thema handelt es sich um Einzelfallbeschreibungen. Lediglich Fengler untersuchte die Häufigkeit des Auftretens in einer Kohorte von 69 Porphyriepatienten. Er ermittelte in seiner Untersuchung eine Prävalenz von 11 % (Dirks and Lutz, 2000, Fengler et al., 1990).

Bei den Fallbeschreibungen der Patienten mit den oben beschriebenen sonographischen Auffälligkeiten handelt es sich stets um Patienten, die an einer Porphyria cutanea tarda leiden. Ein Auftreten bei Patienten anderer Porphyriepatienten, egal ob akut oder chronisch hepatisch, ist nach intensiver Literaturrecherche aktuell noch nicht beschrieben worden.

### 1.3.3 Pathophysiologie

Die genaue Ätiologie der Leberrundherde ist aktuell nicht bekannt. Es bestehen mehrere Theorien über die Entstehung. Aus einigen Leberbiopsien ist bekannt, dass eine vermehrte Porphyrinablagerung in den Bereichen der Leber besteht, welche eine rötliche Fluoreszenz aufweisen und mit denen im Ultraschall hyperechogenen Bereichen korrelieren (Dirks and Lutz, 2000). In den Biopsien zeigten sich inflammatorische Veränderungen, eine Siderose, Ablagerungen von Porphyrinkristallen und eine makrovesikuläre Steatose (Chevallier et al., 1998).

Laut einer Hypothese könnte eine Porphyrin- und Eisenablagerung im Lebergewebe zu einer Hypoxie und damit einhergehenden Stoffwechseleränderungen führen, welche wiederum zu der ungleichmäßigen Verfettung der Hepatozyten führen (Takata et al., 2017).

Auch eine fokale Andersverfettung wird in Betracht bezogen. Inwiefern die lokale Ablagerung von Porphyrinen sich auf die fokale Andersverfettung auswirken, ist noch nicht im Detail geklärt. Es wurde sowohl von einer diffusen Mehrverfettung als auch von einer fokalen Verfettung mit scharfen Grenzen berichtet (Ishida et al., 1999).

#### 1.3.4 Therapie

Einige Fallbeschreibungen legen eine vollständige Reversibilität der hyperechogenen Rundherde unter Therapie nahe. Der von Chevallier 1998 beschriebene Patient wurde angewiesen eine Alkoholabstinenz einzuhalten und wurde zusätzlich mit 100 mg Chloroquin zweimal pro Woche und wöchentlichen Aderlässen behandelt. Nach 9 Monaten zeigte sich ein normales Bild in der Sonographie und im MRT (Chevallier et al., 1998). Auch Flückiger beschrieb 1991 eine vollständige Rückbildung nach achtmonatiger Therapie mit 125 mg Chloroquin zweimal pro Woche und Umsetzen der vom Patienten eingenommenen antiepileptischen Therapie von Valproat, welches als Auslöser der Porphyrie angesehen wurde, auf Carbamazepin (Flueckiger et al., 1991). Ishida beschreibt die Zeitspanne zwischen Entdeckung der Leberrundherde und Verschwinden mit ein bis zwei Monaten bei vier verschiedenen Patienten, sogar als noch kürzer (Ishida et al., 1999).

Einen weiteren interessanten Aspekt beschrieb Takata 2017. Ein Zusammenhang zwischen PCT und Hepatitis C wird in der Literatur schon länger beschrieben. Takata beschreibt den Fall eines Patienten mit Hepatitis C, welcher sonographisch hyperechogene Leberfoci zeigte. Daraufhin wurde laborchemisch eine PCT diagnostiziert. Die Hepatitis C wurde mit einer Kombinationstherapie aus Ledipasvir und Sofosbuvir für 12 Wochen behandelt. Unter dieser Therapie war die HCV-RNA bereits nach einer Woche nicht mehr nachweisbar, außerdem waren die Ultraschallbefunde 6 Monate nach Therapiestart nicht mehr nachweisbar (Takata et al., 2017).

### 1.3.5 Bedeutung

Inwiefern die sonographische Darstellung von randbetonten echoreichen Knoten im Ultraschall einen diagnostischen Wert zur Diagnose der PCT hat, ist schwer zu sagen. Ein Grund dafür ist, dass nicht viele Studien Zahlen zur Prävalenz dieser Auffälligkeiten bei PCT Patienten geliefert haben. Ein anderer Grund ist, dass randbetonte echoreiche „Raumforderungen“ auch bei anderen Krankheitsbildern vorkommen, zum Beispiel bei der Peliosis hepatis oder bei Gallengangshamartomen (Dirks and Lutz, 2000). Es gibt keine pathognomonischen, sonographischen Befunde für die PCT (Flueckiger et al., 1991).

Häufig werden die Befunde als Lebermetastasen fehlgedeutet und daraufhin, zum Teil mehrfach, biopsiert. Lebermetastasen sind einer der häufigsten Gründe für multiple Leberläsionen und die Histologie bleibt der Goldstandard der Diagnostik für maligne Leber Raumforderungen (Rickes et al., 2001). Auch eine alkoholische Leberzirrhose kann sich mit fokalen Mehrverfettungen, welche sich echoreich im Ultraschall darstellen, präsentieren (Ishida et al., 1999).

Jedoch sollte man die Porphyria cutanea tarda als mögliche, wenn auch nicht sehr häufige, Differentialdiagnose von hyperechogenen Foci der Leber in Betracht ziehen (Flueckiger et al., 1991).

## 1.4 Fragestellung dieser Arbeit

Die Porphyrien, eine Gruppe seltener hereditärer Stoffwechselerkrankungen, stellen die behandelnden Ärzte aufgrund ihrer heterogenen, nicht pathognomonischen Symptomatik sowie ihrer teilweise sehr aufwändigen Diagnostik regelmäßig vor Probleme. Erschwerend hinzu kommt, dass außer an spezialisierten Zentren häufig wenig Erfahrung mit der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen besteht und nur wenige Labore die aufwändige laborchemische Analyse anbieten.

Diese Arbeit soll anhand retrospektiver Daten untersuchen, welche sonomorphologischen Veränderungen der Leber, in welcher Häufigkeit, bei welchen Porphyriepformen vorkommen und ob die sonographische Bildgebung einen diagnostischen Beitrag leisten kann. Folgende Fragestellungen sollen betrachtet und untersucht werden:

- Wie häufig sind die unterschiedlichen Porphyriepformen im Tübinger Patientenkollektiv (UKT) und wie wurden sie diagnostiziert?
- Sonographische Befunde:
  - Wie häufig treten fokale oder diffuse Leberveränderungen im UKT auf?
  - Wie viele Herdbefunde zeigen sich? Welchen maximalen Durchmesser haben die Herdbefunde? Stellen sie sich hypo- oder hyperechogen dar? Gibt es Nebenbefunde, welche für die sonographischen Herdbefunde ursächlich sind?
  - Welches Erscheinungsbild präsentieren etwaige Veränderungen?
  - Wie ist die Häufigkeitsverteilung bezogen auf die verschiedenen Unterformen der Porphyrie?
  - Welche histologischen Veränderungen liegen den sonographischen Veränderungen zu Grunde?
- Wie stellen sich die sonographischen Befunde dar im Vergleich zu:
  - CT
  - MRT
- Gibt es Veränderungen im Verlauf und unter Therapie?

## 2. Material und Methoden

Die zugrunde liegenden Daten dieser Arbeit wurden von der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Tübingen zur Verfügung gestellt. Die Nummer des zugrunde liegenden Ethikvotums lautet: 876/2018BO2.

Jedem Patienten am Universitätsklinikum wird eine individuelle siebenstellige Nummer zugeteilt, weiterhin als Patienten-ID bezeichnet, unter der alle ICD-10 Codes, Befunde, Dokumente und weiteres gespeichert werden.

### 2.1 Patientengut

In dieser Arbeit wurden retrospektiv alle Patienten und Patientinnen betrachtet die zwischen dem 01.01.2005 und dem 31.12.2016 am Universitätsklinikum Tübingen unter den ICD 10 Codes E80.0, E80.1 oder E80.2 codiert wurden. Dies entspricht den ICD 10 Codes für die Hereditäre erythropoetische Porphyrie (E.80.0), die Porphyria cutanea tarda (E80.1) und Sonstige Porphyrie (E.80.2).

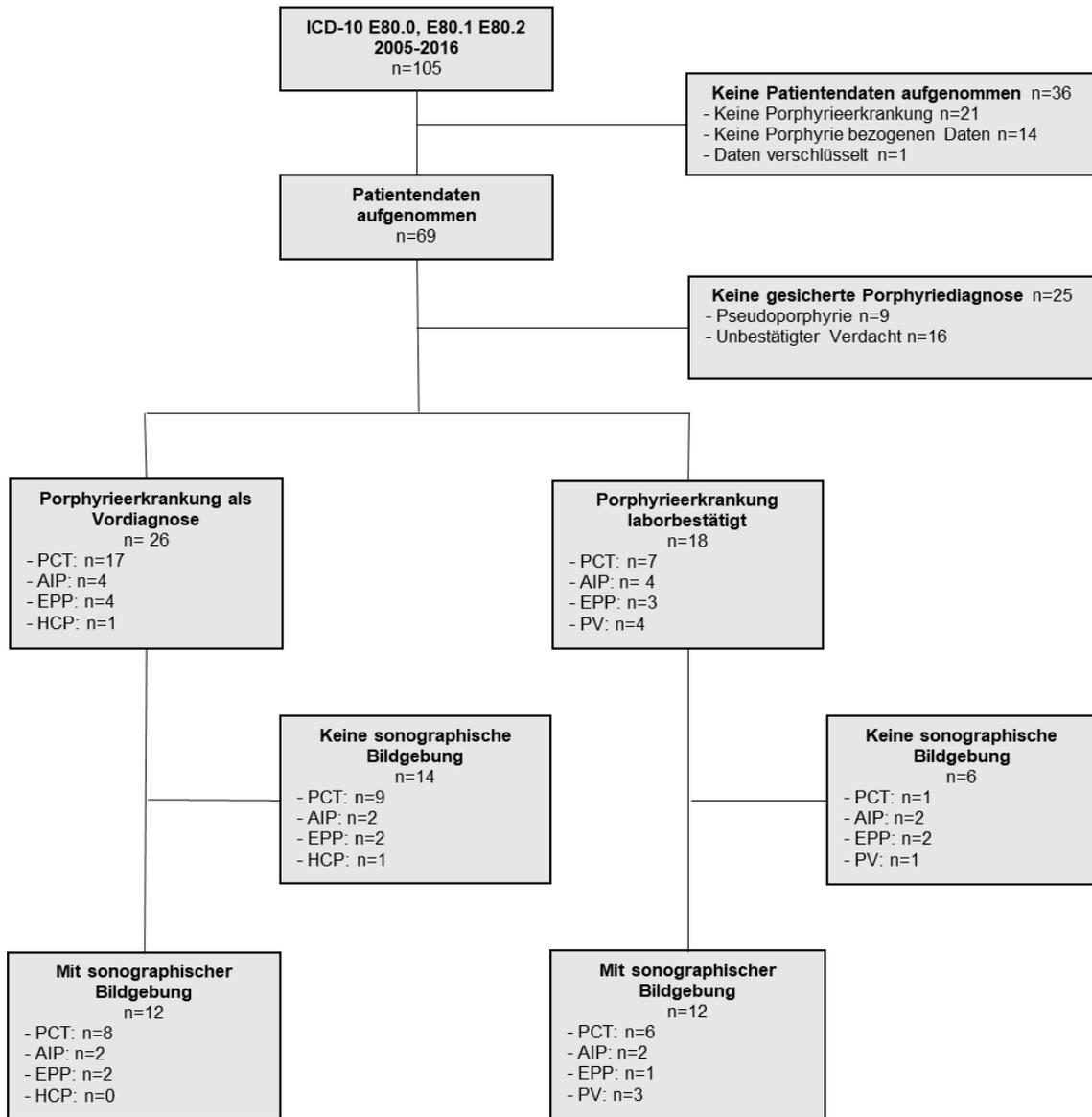


Abbildung 1: STARD Flussdiagramm

Abbildung 1 zeigt Informationen über die Patientenrekrutierung, die Ausschlussgründe und die Verteilung nach Porphyrieunterform mit der jeweiligen Patientenanzahl. Eigenen Abbildung.

### 2.1.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurde das Vorhandensein einer gesicherten Porphyriediagnose und mindestens einer auswertbaren sonographischen Bildgebung der Leber definiert.

Bei einer gesicherten Porphyriediagnose wurde unterschieden in in-domo laborgesicherte Diagnosen mit typischen oder zu einer Porphyriefform

passenden Laborwerten und in als Vordiagnose bekannte Porphyrie. Im Folgenden werden die Gruppen gemeinsam und getrennt betrachtet.

Als „laborgesicherte Porphyrie“, weiterhin kurz auch „Labor“ genannt, werden alle Patienten definiert bei denen eine Diagnose nach ICD-10 E.80.0, E80.1 oder E80.2 **und** eine Porphyrie-spezifische Laboranalyse vorliegt, welche nach Befundung durch ein spezialisiertes Labor zu einer Porphyriefform passt. Am Universitätsklinikum Tübingen ist eine Analyse und Befundung durch das MVZ Labor Volkmann in Karlsruhe üblich. Die analysierten Parameter unterscheiden sich je nach vermuteter Diagnose.

Als „aus Vordiagnose bekannte Porphyrie“, weiterhin auch kurz „Vordiagnose“ genannt, werden alle Patienten definiert, welche eine bekannte Diagnose nach ICD-10 E.80.0, E.80.1 und E80.2 in einem Arztbrief aufweisen, bei denen jedoch **keine** erneute Porphyrie-spezifische Laboranalyse durch das UKT durchgeführt wurde.

Als auswertbare sonographische Bildgebung der Leber wurde das Vorliegen einer verwertbaren Bilddatei und/oder das Vorliegen eines schriftlichen Befundes einer sonographischen Untersuchung gewertet.

Zur Darstellung der Ergebnisse und zur besseren Orientierung wurde jedem Patienten eine Nummer zwischen 1 und 24 zugewiesen. Dies erfolgte anhand der Sortierung der Patienten im Statistikprogramm. Die Nummern 1 - 12 wurden Patienten zugewiesen, welche zur „Labor“-Gruppe gehören und die Nummern 13 - 24 Patienten, die zur „Vordiagnose“-Gruppe gehören.

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten:

- ohne Erkrankung an einer bekannten Unterform der Porphyrie
- bei denen die Daten nicht eingesehen werden konnten
- bei denen keine Daten vorlagen, welche im Datenerhebungsbogen abgefragt wurden

- bei denen keine auswertbare sonographische Bildgebung der Leber vorlag (z.B. keine Sonographie durchgeführt, starke Luftüberlagerung, etc.)

## 2.2 Erhobene Daten

Die Analyse der Daten erfolgte in aufsteigender Sortierung der individuellen Patienten-ID. Der Zugang zu den Patientendaten erfolgte über das in Tübingen eingesetzte ISH SAP Programm mit Zugang zum Großteil der relevanten Dokumente und Befunde. Die sonographischen Bilder wurden über Viewpoint eingesehen. Die Laborbefunde wurden über das Lauris Programm oder über Befundberichte von externen Laboren (z.B. Labor Volkmann, Karlsruhe) eingesehen und ausgewertet.

Ein eigens zur Datenerhebung erstellter Bogen in Form eines Excel-Sheets umfasste folgende Punkte:

- Demographische Daten
- Bildgebung
  - Methode (Sonographie, CT, MRT)
  - Diffuse Leberveränderungen
  - Herdbefunde
  - Herdbefunde Anzahl
  - Herdbefund maximaler Durchmesser
  - Echogenität (bei Sono)
- Klinik
  - Abdominelle Symptome
  - Neurologische Symptome
  - Hautveränderungen
- Labor
- Biopsie
- Molekulargenetik
- Therapie

### 2.2.1 Demographische Daten

Erfasst wurden die Stammdaten der Patienten: Patienten ID, Name, Geburtstag, Datum der Erstdiagnose, ICD 10 Code und der Diagnose Text. Zur Berechnung des Alters wurde der 01.06.2021 als Referenzdatum definiert und die Differenz aus diesem Datum und dem Geburtsdatum gebildet. Zur Berechnung des Erkrankungsalters wurde die Differenz aus Datum der Erstdiagnose und dem Geburtsdatum gebildet. War lediglich das Erstdiagnosejahr bekannt wurde der 01.01. des jeweiligen Jahres angenommen.

### 2.2.2 Bildgebung

Es wurden alle in SAP und ViewPoint dokumentierten Bildgebungen erfasst, entweder als Bilddatei oder als schriftlicher Befund. Wenn es mehr als 3 Abdomen Sonographien, Computertomographien oder Magnetresonanztomographien gab, wurden 3 ausgewählt, welche den zeitlichen Verlauf der Diagnostik widerspiegeln. Erfasst wurde das Datum der Untersuchung, ob es diffuse Leberveränderungen gab, ob es fokale Leberveränderungen gab, die Anzahl der fokalen Leberveränderungen, der maximale Durchmesser der fokalen Leberveränderungen. Bezüglich der sonographischen Befunde wurde darüber hinaus dokumentiert, ob die Foci hypo- oder hyperechogen zur Darstellung kamen. Alle sonographischen Befunde wurden erneut von einem Facharzt für Innere Medizin und DEGUM-Seminarleiter nachbeurteilt.

### 2.2.3 Klinik

Bezüglich der Klinik wurde eine Einteilung zwischen abdominellen Symptomen, neurologischen Symptomen und Hautveränderungen vorgenommen. Diese Daten wurden vor allem aus der Anamnese und körperlichen Untersuchung aus den Arztbriefen erhoben. Zusätzlich wurden Laborbefunde mit einbezogen. Für jede der drei obengenannten Gruppen wurde festgehalten, ob der Patient

Symptome aus dieser Gruppe zeigte und die wörtliche Beschreibung dieser Symptome.

#### 2.2.4 Labor

Für das Porphyrie spezifische Labor wurden folgende Werte, wenn vorhanden erfasst: Kreatinin, Urinvolumen/24h,  $\delta$ -Aminolaevulinsäure im Urin in mg/24h,  $\delta$ -Aminolaevulinsäure-Konzentration im Urin, Gesamtporphyrin in  $\mu\text{g/l}$ , Coproporphyrin in  $\mu\text{g/l}$ , Pentacarboxyporphyrin in  $\mu\text{g/l}$ , Porphobilinogen im Urin in mg/24h, Porphyrine im EDTA Blut und in Einzelfällen weitere Werte wie z.B. Uroporphyrin und Heptacarboxyporphyrin. Diese Werte wurden meist aus Befunden aus externen Laboren oder aus Arztbriefen erhoben. Außerdem wurde die Befundung und Interpretation des jeweiligen Labors aus Arztbriefen und Befundberichten aus externen Labors berücksichtigt.

#### 2.2.5 Biopsie

Es wurde aus Arztbriefen erhoben, ob eine Haut- oder Leberbiopsie vorgenommen wurde und der Befundtext der histologischen Beurteilung dokumentiert.

#### 2.2.6 Molekulargenetik

Wenn ein Humangenetischer Befund vorlag, wurden etwaige Gendefekte, welche mit Hilfe von molekulargenetischen Untersuchungen festgestellt wurden, in Textform dokumentiert.

#### 2.2.7 Therapie

Aus Arztbriefen wurde recherchiert, ob eine Therapie der Porphyrie Erkrankung betrieben wurde und wenn ja, welche Präparate in welchen Dosierungen verwendet wurden beziehungsweise welche Maßnahmen oder

Verhaltensweisen, beispielsweise Lichtschutz, empfohlen wurden. Dies wurde gemeinsam mit dem jeweiligen Datum erfasst.

### 2.3 Referenzwerte

Die am UKT genutzten Referenzwerte wurden vom Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Universitätsklinikums Tübingen zu Verfügung gestellt. Außerdem wurden Referenzwerte aus den Befundberichten des Labor Volkmann aus Karlsruhe entnommen. Die jeweiligen Referenzwerte sind Tabelle 2 und 3 zu entnehmen.

*Tabelle 2: Referenzwerte der Porphyrindifferenzierung im Urin*

*In Tabelle 2 werden die häufigsten Laborwerte der Porphyrindifferenzierung im Urin angegeben. Dabei werden unterschiedliche Einheiten verwendet. In Tabelle 2 werden die Einheiten angegeben, die am UKT und durch das Labor Volkmann hauptsächlich verwendet werden. Für  $\delta$ -ALS ist auch die Einheit mg/24 h gebräuchlich. Für  $\delta$ -ALS und PBG sind auch die Einheiten mg/l möglich, wenn kein 24h Sammelurin verwendet wird, dann meist mit Angabe der Urinmenge oder in Bezug auf die Kreatininkonzentration im Urin. Eigene Tabelle.*

<b>Bezeichnung</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Dimension</b>	<b>Referenzbereich</b>
<b><math>\delta</math>-Aminolävulinsäure</b>	$\delta$ -ALS	$\mu\text{mol}/24\text{ h}$	< 49 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$
<b>Porphobilinogen</b>	PBG	$\text{mg}/24\text{ h}$	< 2 $\text{mg}/24\text{ h}$
<b>Gesamtporphyrine</b>	-	$\mu\text{g}/\text{l}$	< 150 $\mu\text{g}/\text{l}$
<b>Coproporphyrin</b>	-	$\mu\text{g}/\text{l}$	< 90 $\mu\text{g}/\text{l}$
<b>Uroporphyrin</b>	-	$\mu\text{g}/\text{l}$	< 30 $\mu\text{g}/\text{l}$
<b>Pentacarboxyporphyrin</b>	-	$\mu\text{g}/\text{l}$	< 15 $\mu\text{g}/\text{l}$
<b>Hexacarboxyporphyrin</b>	-	$\mu\text{g}/\text{l}$	< 15 $\mu\text{g}/\text{l}$
<b>Heptacarboxyporphyrin</b>	-	$\mu\text{g}/\text{l}$	< 15 $\mu\text{g}/\text{l}$

*Tabelle 3: Referenzwerte der Porphyrindifferenzierung im EDTA-Blut*

*In Tabelle 3 werden die wichtigsten Referenzwerte der Porphyriendiagnostik der Erythrozyten angegeben. Eigene Tabelle.*

<b>Bezeichnung</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Dimension</b>	<b>Referenzbereich</b>
<b>Zinkprotoporphyrin</b>	Zn-Protoporphyrin	$\mu\text{g}/\text{dl}$	3-29 $\mu\text{g}/\text{dl}$
<b>Protoporphyrin</b>	-	$\mu\text{g}/\text{dl}$	1-7 $\mu\text{g}/\text{dl}$

## 2.4 Statistische Methoden

Nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen entschieden wir uns aufgrund von Gegebenheiten der Patientenkohorte und dem retrospektiven Ansatz für ein überwiegend deskriptives Vorgehen.

Die Häufigkeiten nominalskalierteter Variablen wurde mit Hilfe von Anzahl in Kombination mit Prozentangaben beschrieben und in Häufigkeitstabellen dargestellt. Zur graphischen Darstellung wurden Kreisdiagramme verwendet. Sollte ein Vergleich zwischen mehreren Gruppen vorgenommen werden, wurden auch hier Häufigkeitstabellen genutzt. Zur Visualisierung kamen in diesen Fällen gruppierte Balkendiagramme zum Einsatz. Um zu berechnen, ob beobachtete Unterschiede einer Variablen zwischen mehreren Gruppen signifikant waren, kam in diesen Fällen der Exakte Test nach Fisher zur Anwendung, da aufgrund von Zellenhäufigkeiten kleiner 5 der Chi-Quadrat-Test nicht angewandt werden konnte. Dabei wurde das Signifikanzniveau  $\alpha$ , den Konventionen entsprechend, auf 0,05 definiert. In diesen Fällen wurden die Kontingenztafeln abgebildet. Ergab der Exakte Test nach Fisher ein signifikantes Ergebnis wurde der  $\phi$ -Koeffizient zur Abschätzung der Korrelation berechnet. Bei Häufigkeitsverteilungen, die nicht innerhalb der gesetzten Fragestellung dieser Arbeit lagen, wurde auf die Berechnung des Signifikanzniveaus verzichtet.

Zur Auswertung intervallskalierteter Variablen wurde der Mittelwert in Kombination mit der Standardabweichung berechnet und gemeinsam mit Minimum und Maximum angegeben. Zur Visualisierung der Daten wurden Histogramme genutzt. Die Altersstruktur wurde mit Hilfe des Medians und der Interquartilrange sowie Minimum und Maximum beschrieben. Graphisch wurde die Altersstruktur im Vergleich zweier Gruppen mittels Populationsdiagramm dargestellt.

## 2.5 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde über die Plattformen Pubmed und Google scholar im Zeitraum von Januar 2019 bis Mai 2021 sowie Dezember 2021 bis März 2022 durchgeführt. Nach folgenden Schlagwörtern wurde gesucht: acute intermittend porphyria, circular liver foci, focal infiltration liver, focal fatty infiltration, givosiran, haem arginate, hepatocellular carcinoma porphyria, hyperechoic liver nodules, incidence porphyria, liver cirrhosis porphyria, liver transplantation porphyria, photosensitization in porphyrias, phototherapy porphyria, porphyrins, porphyria, porphyria cutanea tarda, porphyria diagnosis, laboratory diagnostics porphyria, porphyria therapy, review acute porphyria´s, review cutaneus porphyria, sonographic findings porphyria, sonographic liver foci, ultrasound porphyria, ultrasound rare liver disease, mri liver porphyria, ct liver porphyria, liver cysts incidence, gallstones incidence

### 3. Ergebnisse

Von anfänglich 105 Patienten konnten 24 Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden: 12 Patienten mit einer durch ein Spezial-Labor bestätigten Porphyrieerkrankung und 12 Patienten mit einer durch Vordiagnose bekannten Porphyrieerkrankung. Beide Gruppen werden im Folgenden zusammen und jeweils getrennt betrachtet, um eventuelle Unterschiede deutlich zu machen.

#### 3.1 Demographische Daten

##### 3.1.1 Geschlechtsverteilung

In der Stichprobe kommen 15 männliche Patienten (62,5 %) und 9 weibliche Patienten (37,5 %) vor. Die Geschlechtsverteilung der 24 Patienten wird in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 4).

*Tabelle 4: Geschlechtsverteilung gesamt*

*Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Geschlechtsverteilung werden in der Tabelle dargestellt. Eigene Tabelle.*

		<b>Geschlecht</b>	
		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Mann	15	62,5
	Frau	9	37,5
	Gesamt	24	100,0

Betrachtet man die Geschlechtsverteilung getrennt nach Porphyrieform zeigt sich, dass in unserer Stichprobe alle vier AIP Patienten weiblich sind. Bei der PCT hingegen besteht eine männliche Dominanz mit 12 männlichen (85,7 %) und 2 weiblichen (14,3 %) Patienten. Die Geschlechtsverteilung der EPP und PV sind in Tabelle 5 abgebildet.

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung nach Porphyrieunterform

Diese Tabelle gibt die absoluten und relativen Häufigkeiten von männlichen und weiblichen Patienten getrennt nach Porphyrieunterform wieder. Eigene Tabelle.

			<b>Geschlecht</b>				
Diagnose			Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
Akute intermittierende Porphyrie	Gültig	Frau	4	100,0	100,0	100,0	
		Erythropoetische Protoporphyrrie	Mann	2	66,7	66,7	66,7
				Frau	1	33,3	33,3
		Gesamt	3	100,0	100,0		
Porphyria cutanea tarda	Gültig	Mann	12	85,7	85,7	85,7	
			Frau	2	14,3	14,3	100,0
			Gesamt	14	100,0	100,0	
Porphyria variegata	Gültig	Mann	1	33,3	33,3	33,3	
			Frau	2	66,7	66,7	100,0
			Gesamt	3	100,0	100,0	

In der Untergruppe „Laborgesicherte Porphyrie“ waren 6 Männer und 6 Frauen (je 50 %). In der Untergruppe „Vordiagnose“ waren 9 Männer (75 %) und 3 Frauen (25 %). (Tabelle 6)

Tabelle 6: Geschlechtsverteilung nach Untergruppe

In Tabelle 6 ist die absolute und relative Häufigkeit der Geschlechtsverteilung in den beiden Untergruppen „Labor“ und „Vordiagnose“ dargestellt. Eigene Tabelle.

			<b>Geschlecht</b>			
Diagnoseweg			Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente	
Labor	Gültig	Mann	6	50,0	50,0	
			Frau	6	50,0	100,0
			Gesamt	12	100,0	
Vordiagnose	Gültig	Mann	9	75,0	75,0	
			Frau	3	25,0	100,0
			Gesamt	12	100,0	

### 3.1.2 Altersverteilung

Der Altersmedian der Gruppe zum Betrachtungszeitpunkt lag bei 63,5 Jahren mit einer Interquartilrange von 36 Jahren. Das Maximum lag bei 88 Jahren und das Minimum bei 5 Jahren. Das nachstehende Populationsdiagramm zeigt die Altersverteilung in Altersgruppen in Dekaden und nach Geschlecht getrennt (Abbildung 2).

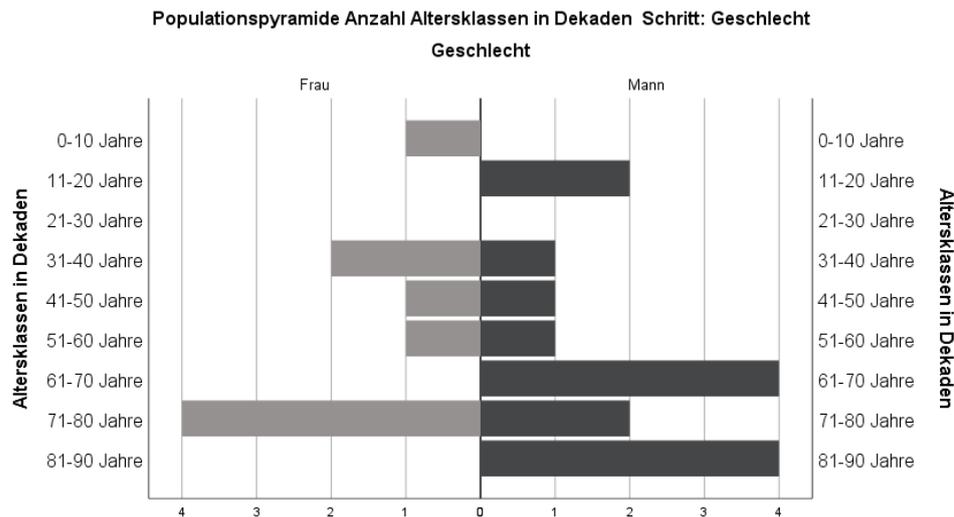


Abbildung 2: Populationsdiagramm Altersverteilung nach Geschlecht

Das Populationsdiagramm zeigt die Altersverteilung nach Geschlecht, gruppiert in Altersklassen. Eigene Abbildung.

Betrachtet man den Altersmedian der unterschiedlichen Porphyriefformen ergeben sich deutliche Unterschiede. Die älteste Gruppe stellt die AIP mit einem Altersmedian von 73 Jahren und einer IQR von 29,75 Jahren dar (n=4), gefolgt von der PCT mit einem Median von 69,5 Jahren und einer IQR von 21 Jahren (n=14). Die EPP zeigte einen Altersmedian von 34 Jahren (n=3). Den niedrigsten Altersmedian hatten die PV Patienten mit 11 Jahren (n=3). Die Mittelwerte, sowie Minima und Maxima sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Alter nach Porphyrieunterform

In dieser Tabelle sind Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung der Altersverteilung getrennt nach Porphyrieunterform abgebildet. Eigene Tabelle.

Diagnose		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Akute intermittierende Porphyrie	Alter	4	37	76	64,75	18,572
Erythropoetische Protoporphyrurie	Alter	3	19	42	31,67	11,676
Porphyria cutanea tarda	Alter	14	48	88	69,86	12,347
Porphyria variegata	Alter	3	5	39	18,33	18,148

Der Altersmedian der Untergruppe „laborgesicherte Porphyrie“ lag bei 57,5 Jahren mit einer Interquartilrange von 47 Jahren. Die Untergruppe „Vordiagnose“ hatte einen Altersmedian von 71,5 Jahren, mit einer Interquartilrange von 32 Jahren.

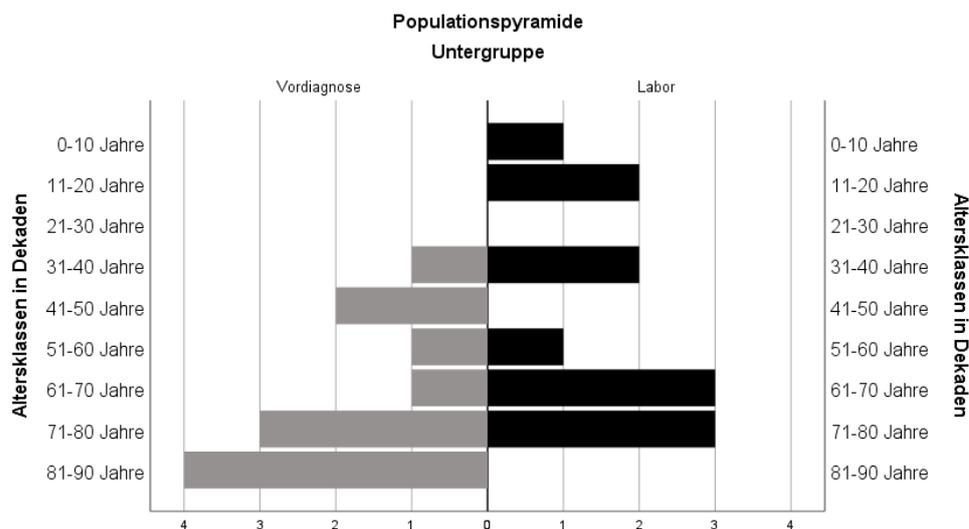


Abbildung 3: Populationsdiagramm nach Untergruppe

Das Populationsdiagramm zeigt die Altersverteilung getrennt nach Untergruppen „Vordiagnose“ oder „laborgesicherte Porphyrie“. Eigene Abbildung.

Bei 14 Patienten ist das Erstdiagnosedatum bekannt und es lässt sich ein Erkrankungsalter berechnen. Der Altersmedian bei Erstdiagnose aller vierzehn Fälle liegt bei 47,5 Jahren mit einer IQR von 31 Jahren. Das Maximum liegt bei 71 Jahren und das Minimum bei 7 Jahren.

Betrachtet man das Erkrankungsalter getrennt nach den Porphyrieunterformen, ergibt sich für die AIP eine Altersmedian von 44 Jahren (n=2), für die EPP ein Altersmedian von 13 Jahren (n=2), für die PCT ein Altersmedian von 49 Jahren mit einer IQR von 21,5 Jahren (n=9) und bei der PV war das Erstdiagnosealter lediglich bei einem Patienten bekannt und betrug 28 Jahre.

### 3.1.3 Porphyrieunterformen

Die am häufigsten diagnostizierte Porphyrie Unterform in unserer Stichprobe war die Porphyria cutanea tarda mit 14 Fällen (58,3 %). Am zweithäufigsten wurde die Akute intermittierende Porphyrie diagnostiziert mit einer absoluten Häufigkeit von 4 Fällen (16,7 %). Die Erythroetische Protoporphyrinurie und die Porphyria variegata wurden jeweils bei drei Patienten diagnostiziert, was einem Anteil von 12,5 % entspricht. Dies veranschaulicht das nachstehende Kreisdiagramm (Abbildung 4).

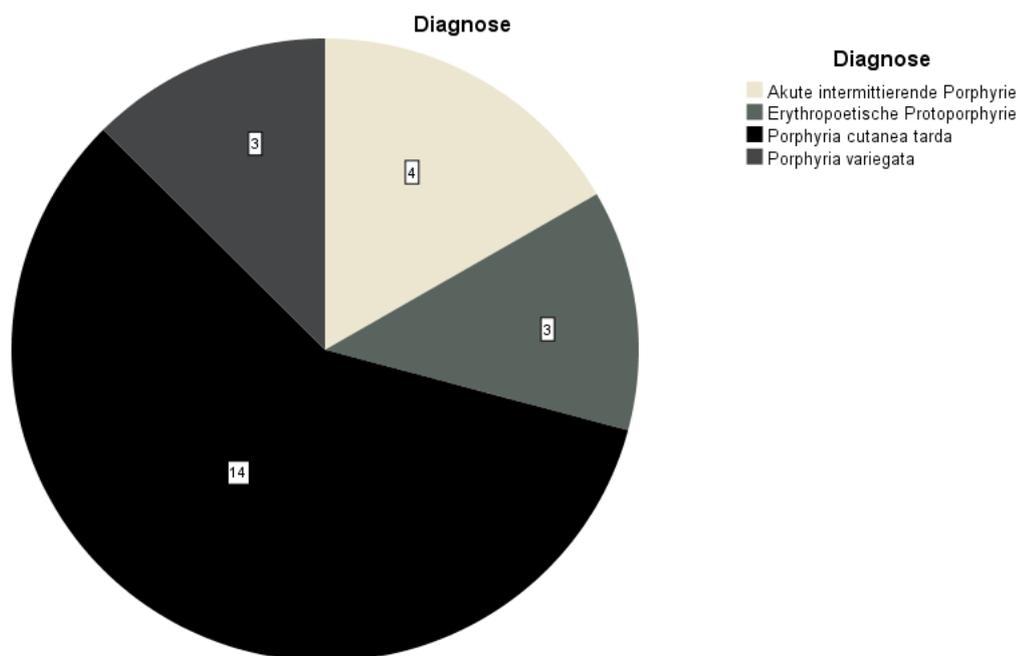


Abbildung 4: Kreisdiagramm Diagnosen

Das Kreisdiagramm zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Porphyrieformen. Die Winkelberechnung erfolgte dabei, anhand des Anteils an der Gesamtzahl von n=24 eingeschlossene Patienten. Eigene Abbildung.

Betrachtet man die Untergruppen getrennt, erkennt man, dass bei beiden Untergruppen die Porphyria cutanea tarda dominiert. Die Porphyria variegata kommt lediglich in der Untergruppe „laborgesicherte Porphyrie“ vor. Die absoluten Häufigkeiten lassen sich im folgenden Säulendiagramm ablesen (Abbildung 5). In der Untergruppe „Vordiagnose“ kommt die PCT achtmal vor (66,7 %), die EPP und die AIP kommen jeweils zweimal vor (16,7 %). In der Untergruppe „laborgesicherte Porphyrie“ kommt die PCT sechsmal vor (50 %), die Porphyria variegata dreimal (25 %), die AIP zweimal (16,7 %) und die EPP einmal (8,3 %).

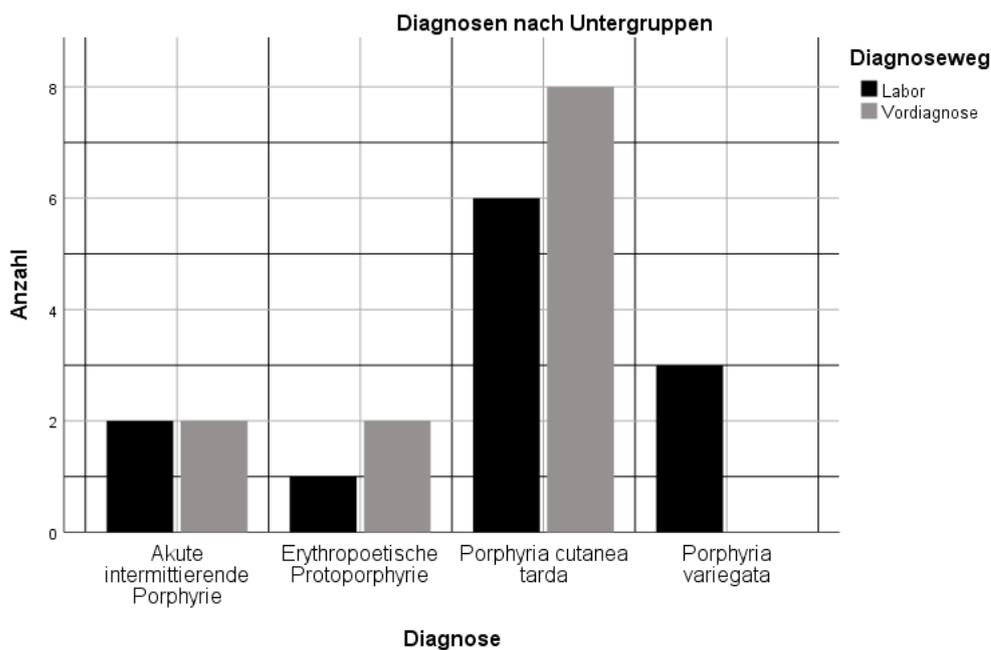


Abbildung 5: Säulendiagramm Diagnosen nach Untergruppen

In Abbildung 5 sind absoluten Häufigkeiten der unterschiedlichen Porphyrieformen als Balken abgetragen. Zum Vergleich zwischen den Untergruppen, sind immer „Labor“ und „Vordiagnose“ getrennt dargestellt. Eigene Abbildung.

Betrachtet man auch die Patienten, die wegen fehlender sonographischer Bildgebung nicht in die weitere Auswertung eingeschlossen werden konnten, ergibt sich eine Anzahl von 44 Patienten. Die PCT wurde 24 mal diagnostiziert (54,5 %), die AIP achtmal (18,2), die EPP siebenmal (15,9 %), die PV viermal (9,1 %) und die HCP einmal (2,3 %). Im folgenden Kreisdiagramm werden diese Daten visualisiert (Abbildung 6).

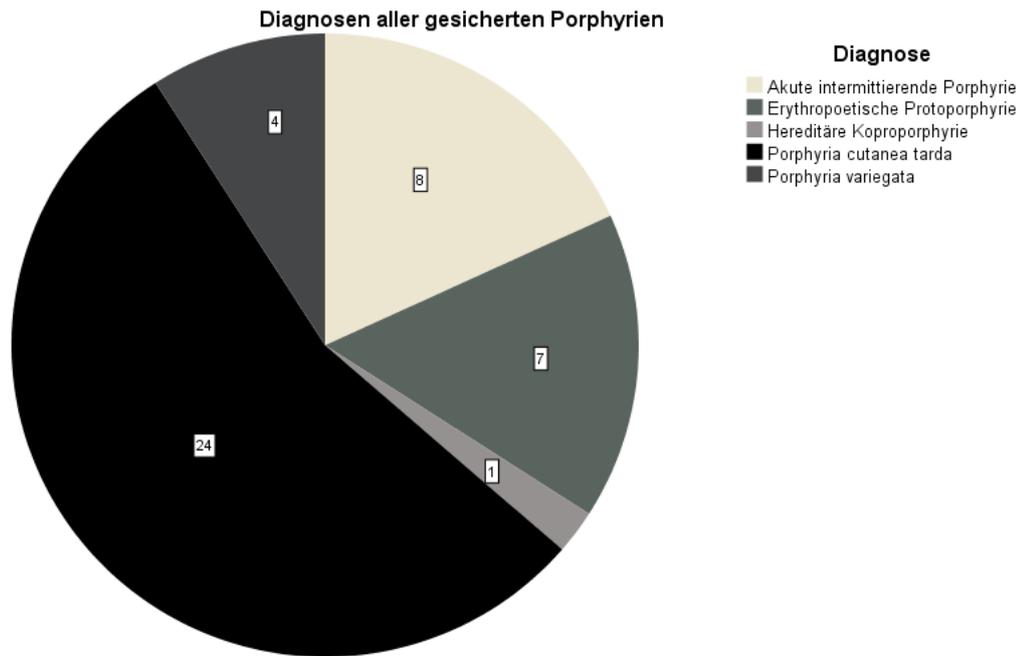


Abbildung 6: Kreisdiagramm Diagnosen aller gesicherten Porphyrien

Das Kreisdiagramm zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Porphyriefformen aller bestätigten Porphyrien (n=44). Hier sind auch die Patienten berücksichtigt, die wegen fehlender sonographischer Bildgebung nicht in die weitere Auswertung eingingen. Eigene Abbildung.

### 3.2 Bildgebung

Das Hauptziel dieser Arbeit war die Analyse von sonographischen Bildgebungen der Leber bei Porphyriepatienten und der Vergleich zu anderen Methoden der Bildgebung, wie CT oder MRT. Insgesamt standen bei den 24 eingeschlossenen Patienten 37 sonographische Bildgebungen zur Auswertung bereit. Bei vier Patienten standen 3 oder mehr sonographische Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zur Verfügung. Bei 5 Patienten lagen zwei dokumentierte Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten vor und bei 15 Patienten stand lediglich eine dokumentierte sonographische Untersuchung zur Verfügung (siehe Tabelle 8). Patienten bei denen keine Sonographie durchgeführt oder dokumentiert wurde, wurden ausgeschlossen (siehe 2.1.2. Ausschlusskriterien). Zum Vergleich lagen bei 6 Patienten CT Untersuchungen und bei 5 Patienten MRT Untersuchungen vor, davon hatten 3 Patienten eine CT und MRT Untersuchung.

*Tabelle 8: Anzahl Sonographien pro Patient*

*In Tabelle 8 wird angegeben bei wie viele Patienten eine, zwei oder mindestens drei Sonographien durchgeführt wurden. Bei Patienten bei denen mehr als drei Sonographien durchgeführt wurden, wurden drei zur genaueren Auswertung ausgewählt. Eigene Tabelle.*

Anzahl Sonographien		Häufigkeit	Prozent
Gültig	1	15	62,5
	2	5	20,8
	3	4	16,7
	Gesamt	24	100,0

#### 3.2.1 Sonographie

Bei der Auswertung der Leberultraschalluntersuchungen wurden verschiedene Aspekte beachtet. Zunächst wurde eine Unterteilung in „Unauffällige Sonographien“ und „Auffällige Sonographien“ vorgenommen. Als unauffällig gelten alle Normalbefunde. Als auffällig wurden alle Sonographien eingestuft, bei denen irgendeine Abweichung von dem erwarteten altersentsprechenden Normalbefund gesehen wurde, unabhängig davon, ob es sich hierbei um diffuse oder fokale Veränderungen des Lebergewebes, Veränderungen der

Gallengänge oder Veränderungen der Gefäßarchitektur handelte. Von den 24 eingeschlossenen Patienten zeigten 14 Patienten stets Normalbefunde (58,3 %) und 10 Patienten mindestens einen auffälligen Sonographie Befund (41,7 %). Dies ist graphisch in Abbildung 7 dargestellt. Von den 37 zur Verfügung stehenden Sonographien der Leber wurden 24 als unauffällig bewertet (64,9 %) und 13 als auffällig (35,1 %).

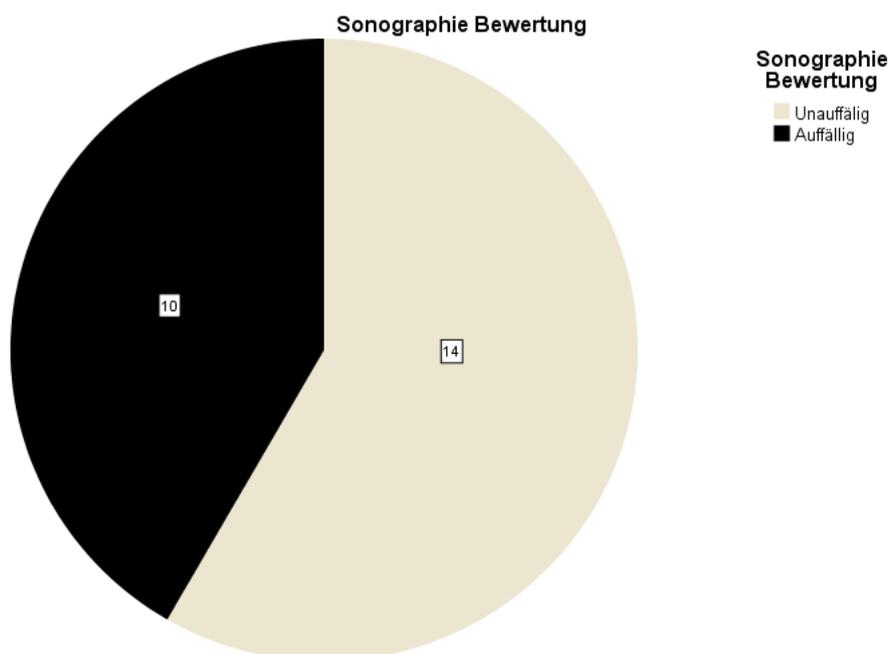


Abbildung 7: Kreisdiagramm Sonographie Bewertung

Das Kreisdiagramm stellt die Verteilung von Patienten mit mindestens einer auffälligen sonographischen Bildgebung der Leber (10) gegenüber Patienten mit stets unauffälliger sonographischer Bildgebung dar (14). Eigene Abbildung.

Auch hier wurde eine getrennte Betrachtung nach den Untergruppen vorgenommen. In der „Labor“-Gruppe standen 19 Sonographien zur Auswertung zur Verfügung, wovon 4 als auffällig (21,1 %) und 15 als unauffällig bewertet wurden (78,9 %). Bei 8 Patienten wurden alle Sonographien als unauffällig bewertet (66,7 %) und bei 4 Patienten lag mindestens eine auffällige Sonographie vor (33,3 %).

In der „Vordiagnose“-Gruppe lagen 18 Sonographien zur Auswertung vor, jeweils 9 wurden als auffällig oder unauffällig bewertet (jeweils 50 %). 6 Patienten zeigten stets unauffällige Sonographien und 6 mindestens eine auffällige (jeweils 50 %).

Es wurde mittels des Exakten Test nach Fisher ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit der Häufigkeiten der Sonographie-Bewertung, im Sinne von „auffällig“ und „unauffällig“ und der Zugehörigkeit zu einer der beiden Untergruppen „Labor“ und „Vordiagnose“ durchgeführt. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  definiert. Die Nullhypothese lautete, es besteht keine Abhängigkeit der Verteilung der sonographischen Bewertung von der Diagnoseuntergruppe. Die Alternativhypothese lautete in diesem Fall, es besteht eine Abhängigkeit. Es ergab sich ein p-Wert von 0,68, somit kann die Nullhypothese nicht verworfen werden. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 9 abgebildet.

Tabelle 9: Kontingenztabelle Sonographie Bewertung nach Untergruppe

In Tabelle 9 ist die Kontingenztabelle der Sonographie Bewertung nach Untergruppe dargestellt. Zusätzlich sind die relativen Häufigkeiten „Unauffälliger“ und „Auffälliger“ Sonographien innerhalb der Untergruppe dargestellt. Eigene Tabelle.

#### Kontingenztabelle Sonographie Bewertung nach Untergruppe

		Sonographie Bewertung		Gesamt	
		Unauffällig	Auffällig		
Diagnoseweg	Labor	Anzahl	8	4	12
		% innerhalb von Diagnoseweg	66,7%	33,3%	100,0%
Vordiagnose		Anzahl	6	6	12
		% innerhalb von Diagnoseweg	50,0%	50,0%	100,0%

Es wurde bei den auffälligen Sonographien zwischen diffusen Veränderungen und fokalen Veränderungen des Lebergewebes unterschieden, zunächst unabhängig von deren Ursache.

Insgesamt zeigten 3 Patienten diffuse Veränderungen des Lebergewebes (12,5 %) und 4 Patienten zeigten fokale Veränderungen des Lebergewebes (16,7 %). Drei Patienten zeigten sowohl diffuse als auch fokale Veränderungen des Lebergewebes (12,5 %). Und wie bereits festgestellt waren die Sonographien bei 14 Patienten unauffällig (58,3 %) und zeigten keine Veränderungen (siehe Tabelle 10). Dies ist graphisch in Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 10: Art der Sonographischen Veränderungen

In Tabelle 10 wird die absolute und relative Häufigkeit der verschiedenen sonographischen Veränderungen der Leber abgebildet, dabei wurden alle zur Auswertung herangezogenen Sonographien eines Patienten berücksichtigt. Eigene Tabelle.

### Sonographische Auffälligkeiten

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	Keine	14	58,3	58,3
	Diffuse Veränderungen	3	12,5	70,8
	Fokale Veränderungen	4	16,7	87,5
	Diffuse und fokale Veränderungen	3	12,5	100,0
	Gesamt	24	100,0	

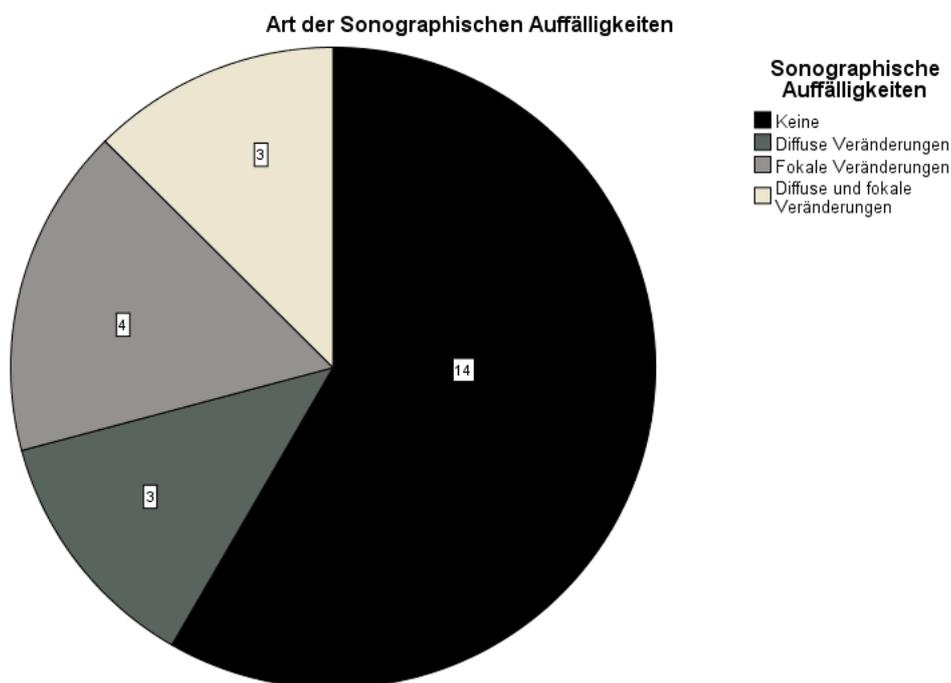


Abbildung 8: Kreisdiagramm Art der sonographischen Auffälligkeiten

In Abbildung 8 ist die Häufigkeit der unterschiedlichen sonographischen Auffälligkeiten graphisch dargestellt. Beachtet wurden hierbei alle zur Auswertung herangezogenen Sonographien. Patienten welche die gleichen sonographischen Veränderungen in mehreren Sonographien zeigten sind nur einmal abgebildet. Eigene Abbildung.

Betrachtet man die auffälligen Sonographien einzeln, so ergaben sich sechs Leber-sonographien von vier verschiedenen Patienten, welche diffuse Veränderungen zeigten. Vier Sonographien von verschiedenen Patienten zeigten fokale Veränderungen und drei Sonographien von drei verschiedenen Patienten zeigten sowohl diffuse als auch fokale Veränderungen.

Bei der nach Diagnoseweg getrennten Auswertung ergibt sich folgendes Bild. In der Gruppe „Labor“ hatten acht Patienten keine Auffälligkeiten (66,7 %), ein Patient diffuse Veränderungen (8,3 %), zwei Patienten fokale Veränderungen (16,7 %) und ein Patient sowohl diffuse als auch fokale Veränderungen (8,3 %). In der „Vordiagnosegruppe“ zeigten sechs Patienten keine Auffälligkeiten (50 %), zwei Patienten diffuse Veränderungen und zwei Patienten fokale Veränderungen. Außerdem zeigten zwei Patienten sowohl diffuse als auch fokale Veränderungen (jeweils 16,7 %). Die genaue Verteilung ist Tabelle 11 zu entnehmen.

Auch hier wurde überprüft, ob Unabhängigkeit der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen sonographischen Auffälligkeiten von der Verteilung auf die Diagnoseuntergruppen besteht. Dazu wurde der Exakte Test nach Fisher durchgeführt und ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  definiert. Die Nullhypothese lautete, die Verteilung der sonographischen Auffälligkeiten ist unabhängig von der Diagnoseuntergruppe. Die Alternativhypothese lautete, dass eine Abhängigkeit besteht. Es wurde ein p-Wert von 0,863 ermittelt, dementsprechend kann die Nullhypothese nicht verworfen werden.

Tabelle 11: Kontingenztabelle Sonographische Auffälligkeiten nach Untergruppe

In Tabelle 11 ist die Kontingenztabelle der Sonographischen Auffälligkeiten nach Untergruppe dargestellt. Zusätzlich sind die relativen Häufigkeiten „Keiner“, „Diffuser“, „Fokaler“ und „Diffuser und fokaler Veränderungen“ innerhalb der Untergruppe dargestellt. Eigene Tabelle.

### Kontingenztabelle Sonographische Auffälligkeiten nach Untergruppe

Diagnose	Labor		Sonographische Auffälligkeiten			Gesamt	
			Keine	Diffuse Veränderungen	Fokale Veränderungen		Diffuse und fokale Veränderungen
weg		Anzahl	8	1	2	1	12
		% innerhalb von Diagnoseweg	66,7%	8,3%	16,7%	8,3%	100,0%
nose	Vordiag	Anzahl	6	2	2	2	12
		% innerhalb von Diagnoseweg	50,0%	16,7%	16,7%	16,7%	100,0%

Außerdem wurde eine nach Porphyrieunterform getrennte Betrachtung der verschiedenen sonographischen Veränderungen vorgenommen. Als auffällig erwies sich, dass bei allen eingeschlossenen EPP und PV Patienten keine sonographischen Veränderungen erkennbar waren. Eine ausführliche Betrachtung ist in Tabelle 12 abgebildet. Zur Überprüfung, ob die Häufigkeitsverteilung der Art der sonographischen Auffälligkeiten unabhängig von der Häufigkeitsverteilung der Porphyrieunterformen ist, wurde der Exakte Test nach Fisher durchgeführt und ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  definiert. Die Nullhypothese lautete, die Verteilung der verschiedenen sonographischen Auffälligkeiten ist unabhängig von der Porphyrieunterform. Die Alternativhypothese lautete, die Verteilung ist abhängig von der Unterform. Es ergab sich ein p-Wert von 0,808 und somit konnte die Nullhypothese nicht verworfen werden.

Tabelle 12: Kontingenztabelle Sonographische Auffälligkeiten nach Porphyrieunterform

In Tabelle 12 ist die Kontingenztabelle der Sonographischen Auffälligkeiten nach Porphyrieunterform dargestellt. Zusätzlich sind die relativen Häufigkeiten „Keiner“, „Diffuser“, „Fokaler“ und „Diffuser und fokaler Veränderungen“ innerhalb der Porphyrieunterform dargestellt. Eigene Tabelle.

### Kontingenztabelle Sonographische Auffälligkeiten nach Porphyrieunterform

Diagnose			Sonographische Auffälligkeiten				Gesamt
			Keine	Diffuse Veränderungen	Fokale Veränderungen	Diffuse und fokale Veränderungen	
Akute intermittierende Porphyrie	Anzahl		1	1	1	1	4
	% innerhalb von Diagnose		25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	100,0%
Erythro poetische Protoporphyrurie	Anzahl		3	0	0	0	3
	% innerhalb von Diagnose		100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Porphyria cutanea tarda	Anzahl		7	2	3	2	14
	% innerhalb von Diagnose		50,0%	14,3%	21,4%	14,3%	100,0%
Porphyria variegata	Anzahl		3	0	0	0	3
	% innerhalb von Diagnose		100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%

In den 37 zur Auswertung stehenden Leberonographien zeigten sich in 7 Sonographien Herdbefunde (18,9 %), welche zu 7 verschiedenen Patienten gehören. Die Anzahl der sichtbaren Herdbefunde schwankt hierbei zwischen 1 und 10. Der Mittelwert liegt bei 3,00 mit einer Standardabweichung von 3,32. Dies wird in Tabelle 13 verdeutlicht.

*Tabelle 13: Anzahl der Herdbefunde im Sono*

*In Tabelle 13 wird die Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Herdbefunde dargestellt. Dabei wurde jede Sonographie, welche einen Herdbefund zeigt, berücksichtigt. Eigene Tabelle.*

### Statistiken

Sono Anzahl Herdbefunde

N	Gültig	7
	Fehlend	17
Mittelwert		3,0000
Median		1,0000
Std.-Abweichung		3,31662
Spannweite		9,00
Minimum		1,00
Maximum		10,00

In diesen auffälligen Sonographien wurde jeweils der größte Herdbefund in seiner maximalen Ausdehnung gemessen und in Millimetern angegeben. Der größte Herdbefund maß 93 mm, der Kleinste maß 9,5 mm. Der Mittelwert lag bei 28,2 mm mit einer Standardabweichung von 29,6 mm, siehe Tabelle 14. Die Größenverteilung ist graphisch in Abbildung 9 dargestellt. Hieraus wird ersichtlich, dass der maximale Wert deutlich von den anderen Herdbefunden abweicht. Die Betrachtung des Medians ergibt einen Wert von 18,4 mm mit einer Interquartilrange von 21 mm. Die Statistik ist in Tabelle 14 und eine graphische Darstellung in Abbildung 9 enthalten.

Tabelle 14: Maximaler Durchmesser der Herdbefunde im Sono

In Tabelle 14 wird die Größenverteilung der Maximalen Durchmesser der Herdbefunde dargestellt. Dabei wurde der jeweils größte Herdbefund in seiner maximalen Ausdehnung berücksichtigt. Eigene Tabelle.

### Statistiken

Maximaler Durchmesser der Herdbefunde

N	Gültig	7
	Fehlend	17
Mittelwert		28,157
Median		18,400
Std.-Abweichung		29,5806
Spannweite		83,5
Minimum		9,5
Maximum		93,0

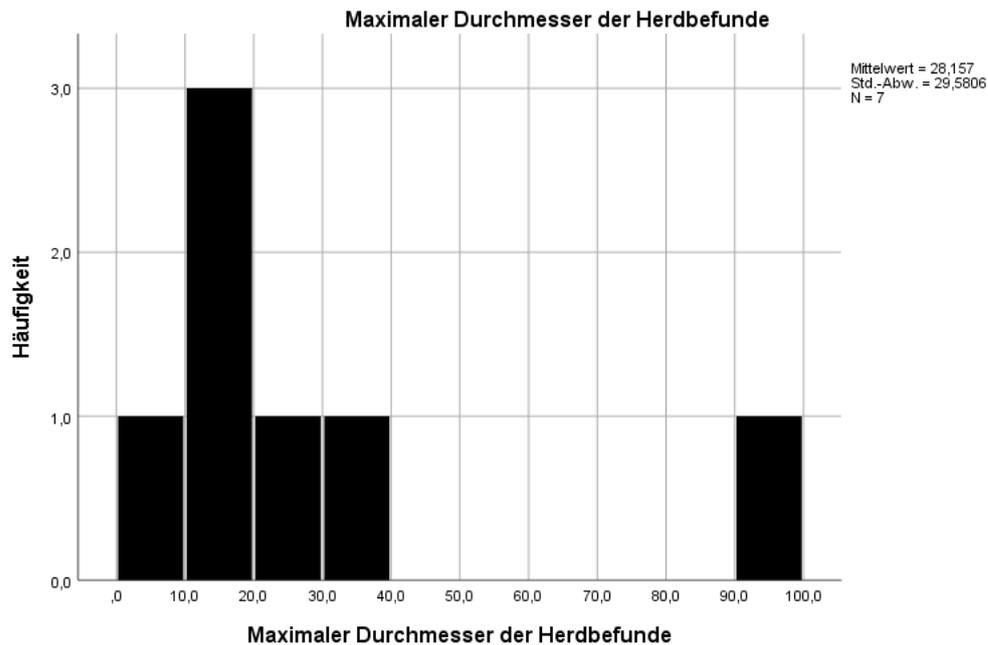


Abbildung 9: Histogramm der maximalen Durchmesser der Herdbefunde

In Abbildung 9 wird die Größenverteilung der maximalen Durchmesser graphisch dargestellt. Dabei erfolgte eine Unterteilung in Gruppen von jeweils 10mm. Eigene Abbildung.

Vier der sieben Herdbefunde erschienen in der Sonographie überwiegend hyperechogen und drei hypoechogen.

### 3.2.2 Computertomographie

Bei sechs Patienten lagen CT Untersuchungen zum Vergleich vor. Auch bei den CT Untersuchungen wurde eine Einteilung in „auffällig“ und „unauffällig“ vorgenommen. Die als „auffällig“ eingestufteten CTs wurden weiter eingeteilt in „diffuse Veränderungen“ und „fokale Veränderungen“. Außerdem wurde bewertet, ob die CT Befunde kongruent zu den Sonographie Befunden waren.

Von den 6 zur Verfügung stehenden CT Untersuchungen wurden jeweils 3 (50 %) als „auffällig“ und „unauffällig“ bewertet. Bei 18 Patienten lag keine CT Untersuchung vor, siehe Tabelle 15.

*Tabelle 15: CT Bewertung*

*In Tabelle 15 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der auffälligen, unauffälligen und fehlenden CT's aufgeführt. Eigene Tabelle.*

		CT Bewertung		
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	Unauffällig	3	12,5	50,0
	Auffällig	3	12,5	50,0
	Gesamt	6	25,0	100,0
Fehlend	System	18	75,0	
Gesamt		24	100,0	

Betrachtet man die CT Untersuchungen getrennt nach Untergruppen, liegen zwei CTs in der „Labor“-Gruppe vor, von denen eine auffällig und eine unauffällig bewertet wurde. Und vier CTs liegen in der Vordiagnosegruppe vor, von denen zwei auffällig und zwei unauffällig waren, siehe Tabelle 16. Um zu untersuchen, ob die Verteilung der auffälligen und unauffälligen CTs unabhängig von der Diagnoseuntergruppe ist, wurde der Exakte Test nach Fisher mit einem definierten Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  durchgeführt. Es ergab sich ein p-Wert im zweiseitigen Signifikanztest von 1,0. Deshalb kann die Nullhypothese, dass keine Abhängigkeit besteht, nicht verworfen werden.

Tabelle 16: Kontingenztabelle CT Bewertung nach Untergruppe

In Tabelle 16 ist die Kontingenztabelle der CT Bewertung nach Untergruppe dargestellt. Zusätzlich sind die relativen Häufigkeiten „Unauffälliger“ und „Auffälliger“ CT's innerhalb der Untergruppe dargestellt. Eigene Tabelle.

### Kontingenztabelle CT Bewertung nach Untergruppe

		CT Bewertung		Gesamt	
		Unauffällig	Auffällig		
Diagnoseweg	Labor	Anzahl	1	1	2
		% innerhalb von Diagnoseweg	50,0%	50,0%	100,0%
	Vordiagnose	Anzahl	2	2	4
		% innerhalb von Diagnoseweg	50,0%	50,0%	100,0%

Es wurde auch hier zwischen diffusen und fokalen Auffälligkeiten unterschieden. Die Hälfte aller zur Verfügung stehenden CT Untersuchungen zeigten keine Auffälligkeiten (3/6). Ein Patient zeigte im CT diffuse Leberveränderungen (16,7 %) und zwei Patienten zeigten fokale Veränderungen (33,3 %). Kein Patient zeigte sowohl diffuse, als auch fokale Veränderungen. Dies ist in Tabelle 17 und Abbildung 10 veranschaulicht.

Tabelle 17: Art der CT-morphologischen Auffälligkeiten

In Tabelle 17 wird die absolute und relative Häufigkeit der verschiedenen CT-morphologischen Veränderungen der Leber abgebildet, dabei wurden alle zur Auswertung herangezogenen CTs eines Patienten berücksichtigt. Eigene Tabelle.

### CT-morphologische Auffälligkeiten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	Keine	3	12,5	50,0
	diffuse Veränderungen	1	4,2	16,7
	fokale Veränderungen	2	8,3	33,3
	Gesamt	6	25,0	100,0
Fehlend	System	18	75,0	
Gesamt		24	100,0	

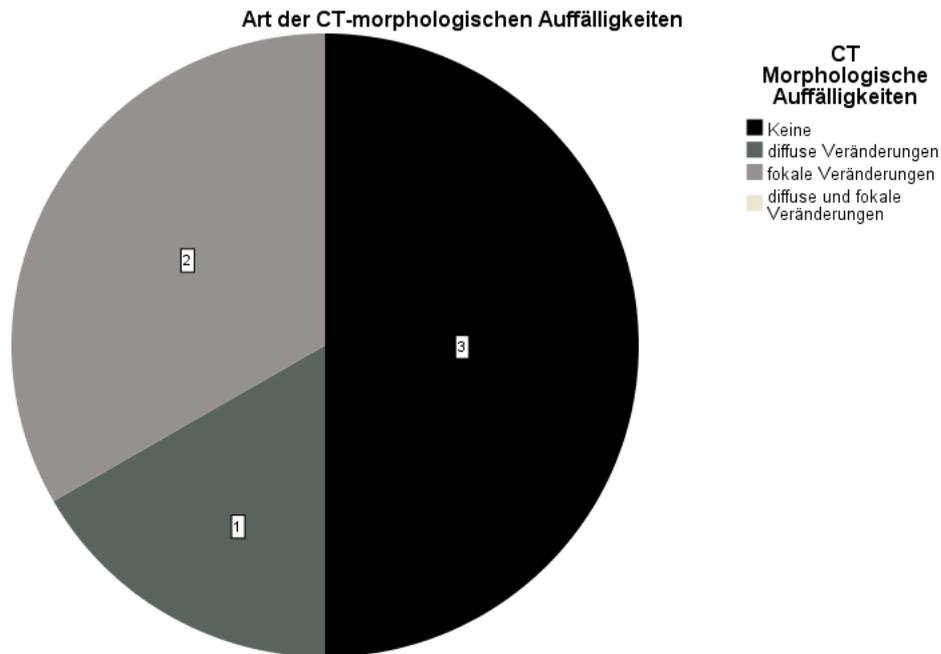


Abbildung 10: Art der CT-morphologischen Auffälligkeiten

In Abbildung 10 ist die Häufigkeit der unterschiedlichen CT-morphologischen Auffälligkeiten graphisch dargestellt. Beachtet wurden hierbei alle zur Auswertung herangezogenen CTs. Eigene Abbildung.

Betrachtet man die Art der Auffälligkeiten im CT nach Untergruppen, zeigten sich in den zwei CT Untersuchungen aus der „Labor“-Gruppe eine ohne Veränderungen (50 %) und eine mit fokalen Veränderungen (50 %). In den vier CTs aus der „Vordiagnose“-Gruppe zeigten sich in zwei (50 %) keine Veränderung und in einer CT diffuse Veränderungen und in einer CT fokale Veränderungen (je 25 %). Dies ist Tabelle 18 im Detail zu entnehmen. Auch hier wurde der Exakte Test nach Fisher durchgeführt um die Unabhängigkeit der beiden Variablen „Art der CT Morphologischen Auffälligkeiten“ und „Diagnoseuntergruppe“ zu prüfen. Es ergab sich ein p-Wert von 1,0 und dementsprechend bleibt bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  die Nullhypothese, dass beide Variablen unabhängig sind, bestehen.

Tabelle 18: Kontingenztabelle CT-morphologische Auffälligkeiten nach Untergruppe

In Tabelle 18 ist die Kontingenztabelle der CT-morphologischen Auffälligkeiten nach Untergruppe dargestellt. Zusätzlich sind die relativen Häufigkeiten „Keiner“, „Diffuser“ und „Fokaler Veränderungen“ innerhalb der Untergruppe dargestellt. Kein Patient zeigte diffuse und fokale Veränderungen. Eigene Tabelle.

### Kontingenztabelle CT-morphologische Auffälligkeiten nach Untergruppe

Diagnoseweg	Labor		CT Morphologische Auffälligkeiten			Gesamt
			Keine	diffuse Veränderungen	fokale Veränderungen	
Labor		Anzahl	1	0	1	2
		% innerhalb von Diagnoseweg	50,0%	0,0%	50,0%	100,0%
Vordiagnose		Anzahl	2	1	1	4
		% innerhalb von Diagnoseweg	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%

Außerdem wurde in Tabelle 19 eine nach Porphyrieunterform getrennte Betrachtung angestellt. Wobei lediglich bei drei AIP Patienten und bei drei PCT Patienten überhaupt eine CT durchgeführt wurde. Die Häufigkeitsverteilung bezogen auf die Porphyrieunterform ist in Tabelle 19 genau dargestellt. Um zu überprüfen, ob die Häufigkeitsverteilungen der CT morphologischen Auffälligkeiten und der Porphyrieunterformen unabhängig sind, wurde der Exakte Test nach Fisher durchgeführt und ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  definiert. Die Nullhypothese lautete, die Verteilung der verschiedenen CT morphologischen Auffälligkeiten ist unabhängig von der Porphyrieunterform. Die Alternativhypothese lautete, die Verteilung ist abhängig von der Porphyrieunterform. Es ergab sich ein p-Wert von 0,4 und somit konnte die Nullhypothese nicht verworfen werden.

Tabelle 19: Kontingenztabelle CT-morphologische Auffälligkeiten nach Porphyrieunterform

In Tabelle 19 ist die Kontingenztabelle der CT-morphologischen Auffälligkeiten nach Porphyrieunterform dargestellt. Zusätzlich sind die relativen Häufigkeiten „Keiner“, „Diffuser“ und „Fokaler Veränderungen“ innerhalb der Porphyrieform dargestellt. Kein Patient zeigte „diffuse und fokale“ Veränderungen und nur bei Patienten, die an einer AIP und PCT litten wurden CT's angefertigt. Eigene Tabelle.

### Kontingenztabelle CT-morphologische Auffälligkeiten nach Porphyrieunterform

Diagnose			CT Morphologische Auffälligkeiten			Gesamt
			Keine	diffuse Veränderungen	fokale Veränderungen	
Akute intermittierende Porphyrie	Anzahl		1	0	2	3
	% innerhalb von Diagnose		33,3%	0,0%	66,7%	100,0%
Porphyria cutanea tarda	Anzahl		2	1	0	3
	% innerhalb von Diagnose		66,7%	33,3%	0,0%	100,0%

Bei der genaueren Auswertung der fokalen Befunde, standen zwei CT Untersuchungen von zwei Patienten von insgesamt 6 CT Untersuchungen zur Verfügung. Bezüglich der Anzahl der Herdbefunde zeigte ein Patient 11 Herdbefunde und ein Patient 2 Herdbefunde, woraus sich eine Spannweite von 9, sowie ein Mittelwert von 6,5 mit einer Standardabweichung von 6,36 ergibt. Dies ist Tabelle 20 zu entnehmen.

Tabelle 20: Anzahl der Herdbefunde im CT

In Tabelle 20 wird die Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Herdbefunde dargestellt. Eigene Tabelle.

### Statistiken

CT Anzahl der Herdbefunde

N	Gültig	2
	Fehlend	22
Mittelwert		6,50
Median		6,50
Std.-Abweichung		6,364
Spannweite		9
Minimum		2
Maximum		11

Bezüglich des maximalen Durchmessers der Herdbefunde ergab sich ein Maximum von 13 mm und ein Minimum von 8 mm, woraus sich ein Mittelwert von 10,73 mm und eine Standardabweichung von 3,86 mm ergibt.

*Tabelle 21: Maximaler Durchmesser der Herdbefunde im CT*

*In Tabelle 21 wird die Größenverteilung der Maximalen Durchmesser der Herdbefunde dargestellt. Dabei wurde der jeweils größte Herdbefund in seiner maximalen Ausdehnung berücksichtigt. Eigene Tabelle.*

### **Statistiken**

CT maximaler Durchmesser der  
Herdbefunde

N	Gültig	2
	Fehlend	22
Mittelwert		10,73
Median		10,73
Std.-Abweichung		3,861
Spannweite		5
Minimum		8
Maximum		13

### 3.2.3 Magnetresonanztomographie

Bei 5 der 24 eingeschlossenen Patienten wurde eine Magnetresonanztomographie der Leber angefertigt. Von diesen 5 MRT Untersuchungen wurden vier (80 %) als auffällig eingestuft. Lediglich eine (20 %) war unauffällig. Die getrennte Betrachtung nach Untergruppen ist in Tabelle 22 dargestellt. Zur Überprüfung, ob die Verteilung „auffälliger“ und „unauffälliger“ MRTs unabhängig von der Diagnoseuntergruppe ist, wurde der Exakte Test nach Fisher angewandt. Dieser ergab einen p-Wert von 1,0 und die Nullhypothese, dass die Verteilung unabhängig ist, bleibt bestehen.

*Tabelle 22: Kontingenztabelle MRT Bewertung nach Untergruppe*

*In Tabelle 22 ist die Kontingenztabelle der MRT Bewertung nach Untergruppe dargestellt. Zusätzlich sind die relativen Häufigkeiten „Unauffälliger“ und „Auffälliger“ MRTs innerhalb der Untergruppe dargestellt. Eigene Tabelle.*

**Kontingenztabelle MRT Bewertung nach Untergruppe**

			MRT Bewertung		Gesamt
			Unauffällig	Auffällig	
Diagnoseweg	Labor	Anzahl	0	2	2
		% innerhalb von Diagnoseweg	0,0%	100,0%	100,0%
	Vordiagnose	Anzahl	1	2	3
		% innerhalb von Diagnoseweg	33,3%	66,7%	100,0%

Die Verteilung der Art der MRT morphologischen Auffälligkeiten ist im nachfolgenden Kreisdiagramm (Abbildung 11) dargestellt und zeigt, dass eine (20 %) der ausgewerteten MRT Untersuchungen keine Auffälligkeiten zeigte, eine (20 %) diffuse und fokale Auffälligkeiten zeigte und drei (60 %) fokale Auffälligkeiten zeigten.

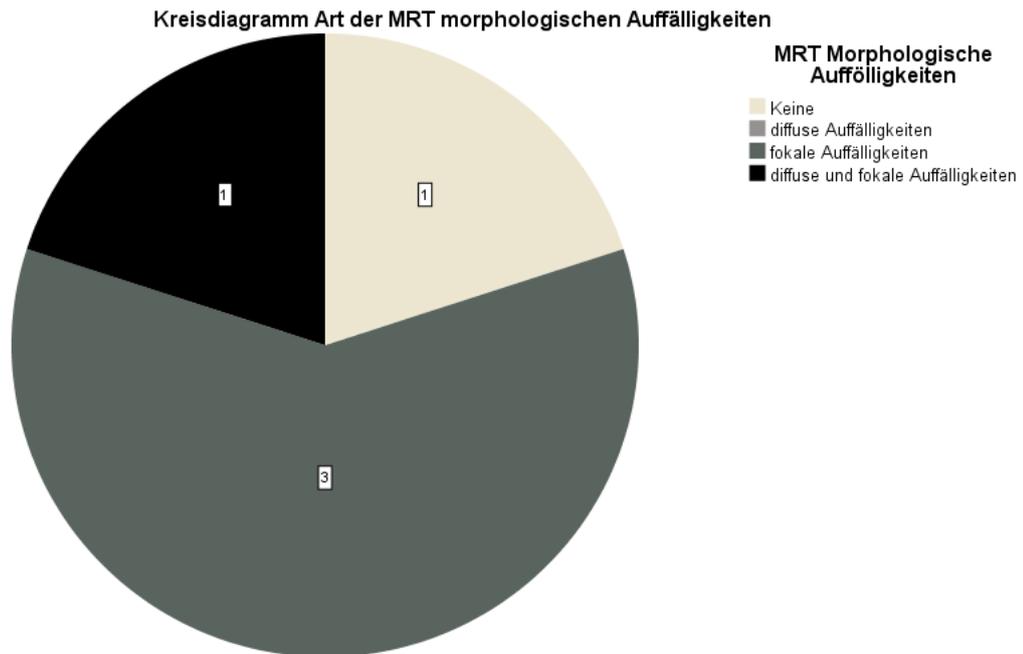


Abbildung 11: Kreisdiagramm Art der MRT-morphologischen Auffälligkeiten

In Abbildung 11 sind die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen MRT-morphologischen Auffälligkeiten graphisch dargestellt. Dabei wurden alle Patienten berücksichtigt, bei denen ein MRT durchgeführt wurde. Eigene Abbildung.

Auch hierzu wurde eine nach Untergruppen getrennte Betrachtung vorgenommen und in Tabelle 23 dargestellt. Außerdem wurde auch diese Verteilung mit dem Exakten Test nach Fisher auf eine Unabhängigkeit der Häufigkeitsverteilung der MRT morphologischen Auffälligkeiten von der Häufigkeitsverteilung der Untergruppen überprüft. Es ergab sich ein p-Wert von 1,0, sodass die Nullhypothese bestehen bleibt. Diese besagt, dass Häufigkeitsverteilungen unabhängig sind.

Tabelle 23: Kontingenztabelle MRT-morphologischer Auffälligkeiten nach Untergruppe

In Tabelle 23 ist die Kontingenztabelle der MRT-morphologischen Auffälligkeiten nach Untergruppe dargestellt. Zusätzlich sind die relativen Häufigkeiten „Keiner“, „Fokaler Veränderungen“ und „Diffuser und fokaler Auffälligkeiten“ innerhalb der Untergruppe dargestellt. Kein Patient zeigte „diffuse“ Veränderungen. Eigene Tabelle.

**Kontingenztabelle MRT-morphologischer Auffälligkeiten nach Untergruppe**

		MRT morphologische Auffälligkeiten			Gesamt	
		Keine	fokale Auffälligkeiten n	diffuse und fokale Auffälligkeiten n		
Diagnoseweg	Labor	Anzahl	0	2	0	2
		% innerhalb von Diagnoseweg	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
Vordiagnose		Anzahl	1	1	1	3
		% innerhalb von Diagnoseweg	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%

Darüber hinaus wurde eine Betrachtung getrennt nach Porphyrieuntergruppe vorgenommen, wobei lediglich bei vier AIP Patienten und bei drei PCT Patienten ein MRT angefertigt wurde. Die ausführlichen Ergebnisse sind in Tabelle 24 dargestellt. Um zu überprüfen, ob die Verteilungen der MRT morphologischen Auffälligkeiten und der Porphyrieunterform unabhängig voneinander sind, wurde der Exakte Test nach Fisher durchgeführt und ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  definiert. Die Nullhypothese lautete, die Verteilung der verschiedenen MRT morphologischen Auffälligkeiten ist unabhängig von der Porphyrieunterform. Die Alternativhypothese lautete, die Verteilung ist abhängig von der Porphyrieunterform. Es ergab sich ein p-Wert von 1,0 und somit konnte die Nullhypothese nicht verworfen werden.

Tabelle 24: Kontingenztabelle MRT-morphologische Auffälligkeiten nach Porphyrieunterform

In Tabelle 24 ist die Kontingenztabelle der MRT-morphologischen Auffälligkeiten nach Porphyrieunterform dargestellt. Zusätzlich sind die relativen Häufigkeiten „Keiner“, „Fokaler Veränderungen“ und „diffuse und fokaler Veränderungen“ innerhalb der Porphyrieform dargestellt. Kein Patient zeigte „diffuse Veränderungen“ und nur bei Patienten, die an einer AIP und PCT litten, wurden MRTs angefertigt. Eigene Tabelle.

### Kontingenztabelle MRT-morphologische Auffälligkeiten nach Porphyrieunterform

			MRT morphologische Auffälligkeiten			
			Keine	fokale Auffälligkeiten	diffuse und fokale Auffälligkeiten	Gesamt
Diagnose	Akute	Anzahl	1	1	0	2
	intermittierende Porphyrie	% innerhalb von Diagnose	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%
Porphyria cutanea tarda		Anzahl	0	2	1	3
		% innerhalb von Diagnose	0,0%	66,7%	33,3%	100,0%

Bei der anschließenden Betrachtung der fokalen Auffälligkeiten konnten vier verschiedene MRT Untersuchungen von vier verschiedenen Patienten berücksichtigt werden. Bezüglich der Anzahl der Herdbefunde ergab sich ein Mittelwert von 4,5 Herdbefunden und eine Standardabweichung von 3,87. Das Minimum lag bei 1 und das Maximum bei 10.

Tabelle 25: MRT Anzahl der Herdbefunde

In Tabelle 25 wird die Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Herdbefunde im MRT dargestellt. Eigene Tabelle.

#### Statistiken

MRT Anzahl der Herdbefunde

N	Gültig	4
	Fehlend	20
Mittelwert		4,50
Median		3,50
Std.-Abweichung		3,873
Spannweite		9
Minimum		1
Maximum		10

Bei der Betrachtung der maximalen Durchmesser der Herdbefunde ergab sich ein Mittelwert von 55,27 mm mit einer Standardabweichung von 35 mm. Das Maximum lag bei 95 mm und das Minimum bei 27 mm.

*Tabelle 26: MRT maximaler Durchmesser der Herdbefunde in mm*

*In Tabelle 26 wird die Größenverteilung der Maximalen Durchmesser der Herdbefunde dargestellt. Dabei wurde der jeweils größte Herdbefund in seiner maximalen Ausdehnung berücksichtigt. Eigene Tabelle.*

### **Statistiken**

MRT maximaler Durchmesser der  
Herdbefunde

N	Gültig	3
	Fehlend	21
Mittelwert		55,27
Median		44,07
Std.-Abweichung		35,001
Spannweite		67
Minimum		27
Maximum		95

### 3.2.4 Vergleichender Bildatlas

Im Folgenden soll eine vergleichende Darstellung der verschiedenen Bildgebungen auffälliger Kasuistiken erfolgen.

#### **Nr. 2**

Bei Patientin Nummer 2, einer 54-jährigen Patientin mit PCT lagen ein sonographischer Befund aus dem November 2014 und ein MRT Befund aus dem Februar 2015 zum Vergleich vor. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung zeigte sie keine Symptome.

Im sonographischen Befund stellten sich 10 Herdbefunde mit einem maximalen Durchmesser von 18,4 mm gyriform hypoechogen dar. Teilweise ist eine hypoechogene Randbetonung mit isoechogenem Zentrum der fokalen Veränderung zu erkennen. Überwiegend ist eine scharfe Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe gegeben. Zwei Ultraschallaufnahmen dieser Patientin sind in Abbildung 12 und Abbildung 13 zu sehen.



Abbildung 12: Sono Leber medioclavicular längs Pat. Nr. 2

In diesem Ultraschallbild des Leberparenchyms erkennt man mindestens sechs rundlich bis ovale Herdbefunde, die sich überwiegend scharf vom umliegenden Parenchym abgrenzen lassen. Die Herdbefunde zeigen ein isoechogenes Zentrum und einen hypoechogenen Randsaum. Die drei prominentesten Herdbefunde befinden sich dabei zentral und im dorsalen Bereich von S VII. Eigene Abbildung.

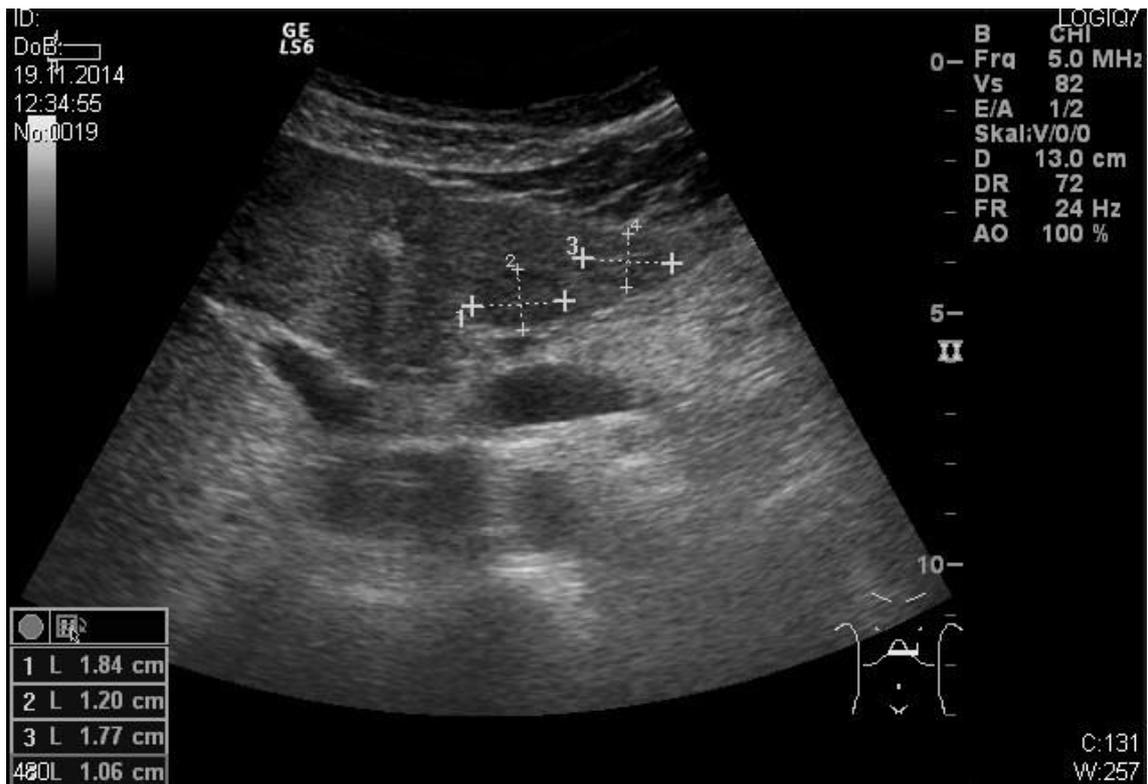


Abbildung 13: Sono Leber substernal quer Pat. Nr. 2

In diesem Ultraschallbild erkennt man im linken Leberlappen in S II zwei ovale Herdbefunde mit isoechogenem Zentrum und hypoechogenem Randsaum mit den Maßen 18,4 x 12 mm und 17,7 x 10,6 mm. Eigene Abbildung.

Auch im MRT zeigten sich multiple iso- bis hyperintense Herdbefunde. Auch hier bestand eine scharfe Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe. Allerdings wick der maximale Durchmesser des größten Herdbefundes im MRT mit einem Durchmesser von 44 mm ab. In den veränderten Arealen wurde eine Lebereisenkonzentration von 40  $\mu\text{mol/g}$  (+/- 20) bestimmt. In Abbildung 14 und 15 sind exemplarisch zwei dieser MRT Bildausschnitte zu sehen.

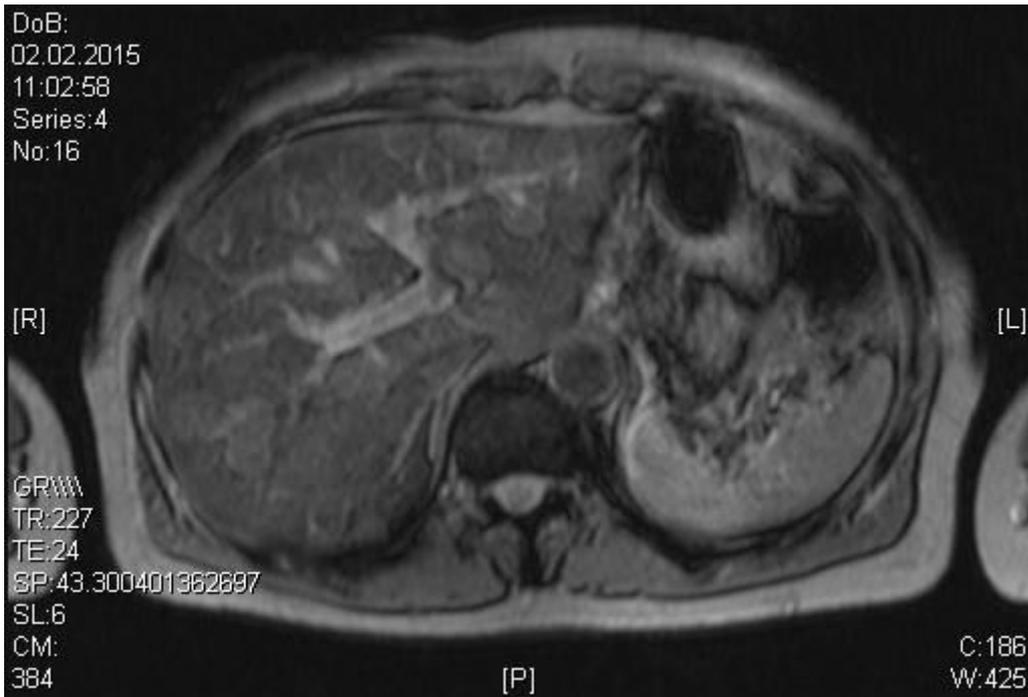


Abbildung 14: MRT T1 Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 2

*In diesem MRT Ausschnitt in T1 Wichtung erkennt man im gesamten Leberparenchym multiple, überwiegend scharf abgrenzbare Herdbefunde mit iso- bis hyperintensiven Zentrum und einem hypointensen Randsaum. Eigene Abbildung.*

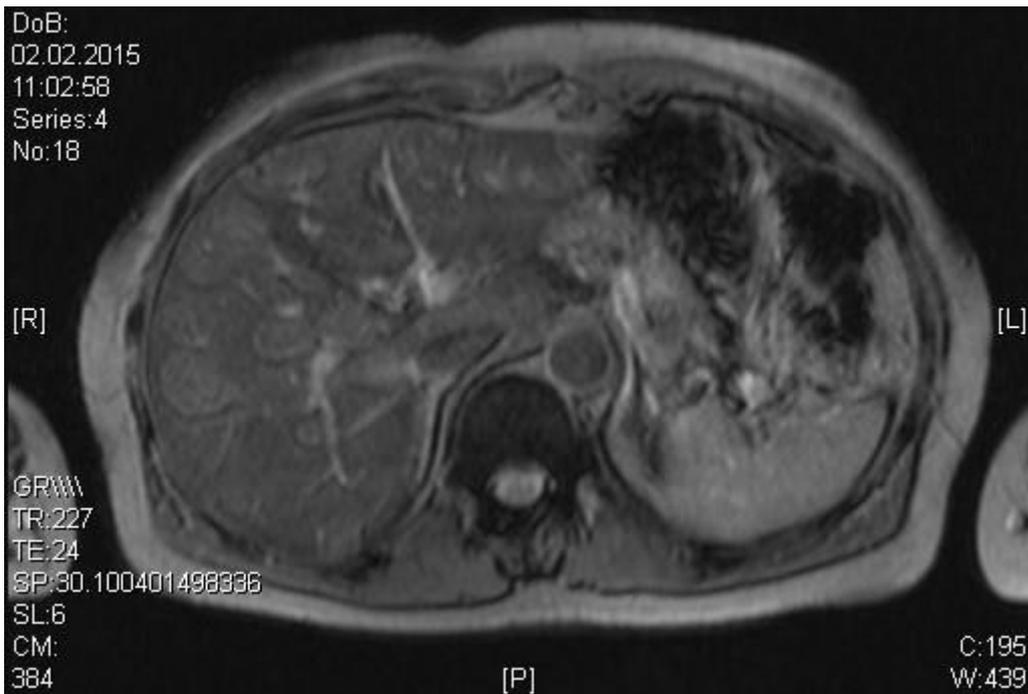


Abbildung 15: MRT 2 T1 Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 2

*In diesem MRT Ausschnitt in T1 Wichtung sind ebenfalls multiple Rundherde mit hypointensem Randsaum zu erkennen. Eigene Abbildung.*

### Nr. 3

Bei Patient Nummer 3 handelt es sich um einen 62-jährigen männlichen Patienten mit PCT. Der Patient zeigte Hautveränderungen im Sinne von Blasenbildung, Ulzerationen und narbig abheilenden Erosionen. Es lag lediglich ein sonographischer Befund aus dem August 2016 vor. Im Sonogramm zeigte sich eine 11 mm x 11 mm x 10 mm große echodichte fokale Veränderung mit Schallschatten im siebten Lebersegment einer diffus hyperechogenen Leber. Diese imponierte wie eine Verkalkung, Vernarbung oder ein Hämangiom in einer Fettleber (siehe Abbildung 16).

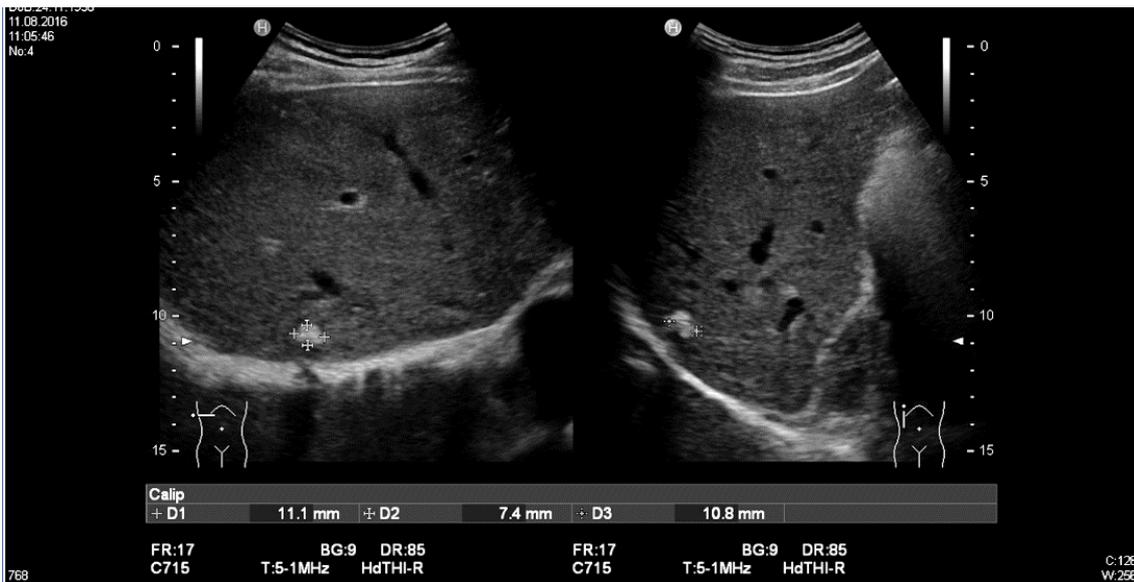


Abbildung 16: Sono Leber subcostaler Querschnitt + paramedianer Längsschnitt Pat. Nr. 3

Im dorsalen Bereich der beiden Ultraschallbilder ist ein rundlicher, echoreicher, 11,1 mm x 7,4 mm x 10,8 mm messender Rundherd sichtbar, der scharf vom umliegenden Leberparenchym abgrenzbar ist (hämangiomtypisch). Die Helligkeit des Bildes wurde nachträglich zur besseren Sichtbarkeit erhöht. Eigene Abbildung.

## Nr. 5

Lediglich eine sonographische Untersuchung aus dem Januar 2008 lag bei Patient Nummer 5 vor, einem 61-jährigen männlichen PCT Patienten. Der Patient zeigte an Händen und Nase Erosionen und Krusten mit hyperpigmentierter narbiger Abheilung.

In dieser sonographischen Untersuchung zeigten sich diffuse Veränderungen, welche dem Bild einer Leberzirrhose entsprachen (siehe Abbildung 17).

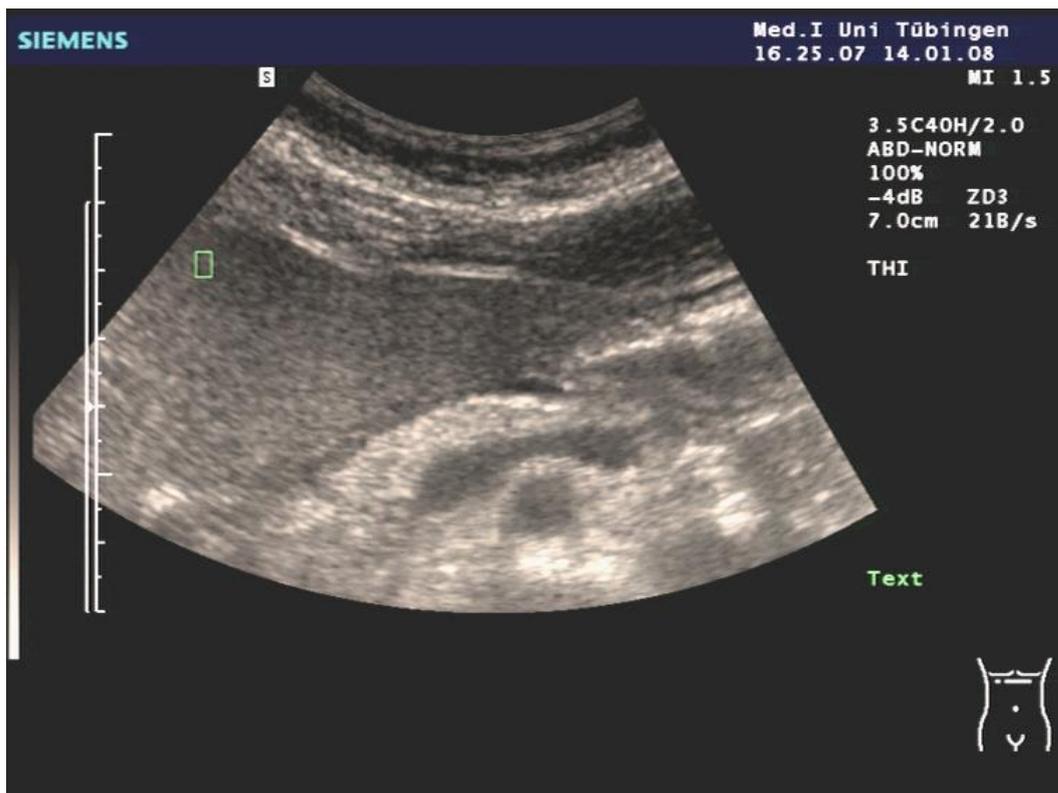


Abbildung 17: Sono Oberbauchquerschnitt Pat. Nr. 5

In diesem Ultraschall ist der linke Leberlappen, oberhalb des Pankreas und der Vena lienalis zu sehen. Eigene Abbildung.

Außerdem zeigte sich eine 12,5 mm messende Struktur in der Gallenblase mit dorsaler Schallauslöschung, ein Gallenblasenstein (siehe Abbildung 18).



Abbildung 18: Sono Oberbauchquerschnitt Pat. Nr. 5

In diesem Ultraschallbild ist diffus echoreiches Leberparenchym und die Gallenblase abgebildet. Innerhalb der Gallenblase finden sich zwei echoreiche Strukturen mit einer dorsalen Schallauslöschung (Cholezystolithiasis). Eigene Abbildung.

Ebenso erkennt man ein im Vergleich zum Nierenparenchym echodichtes Leberparenchym (siehe Abbildung 19).

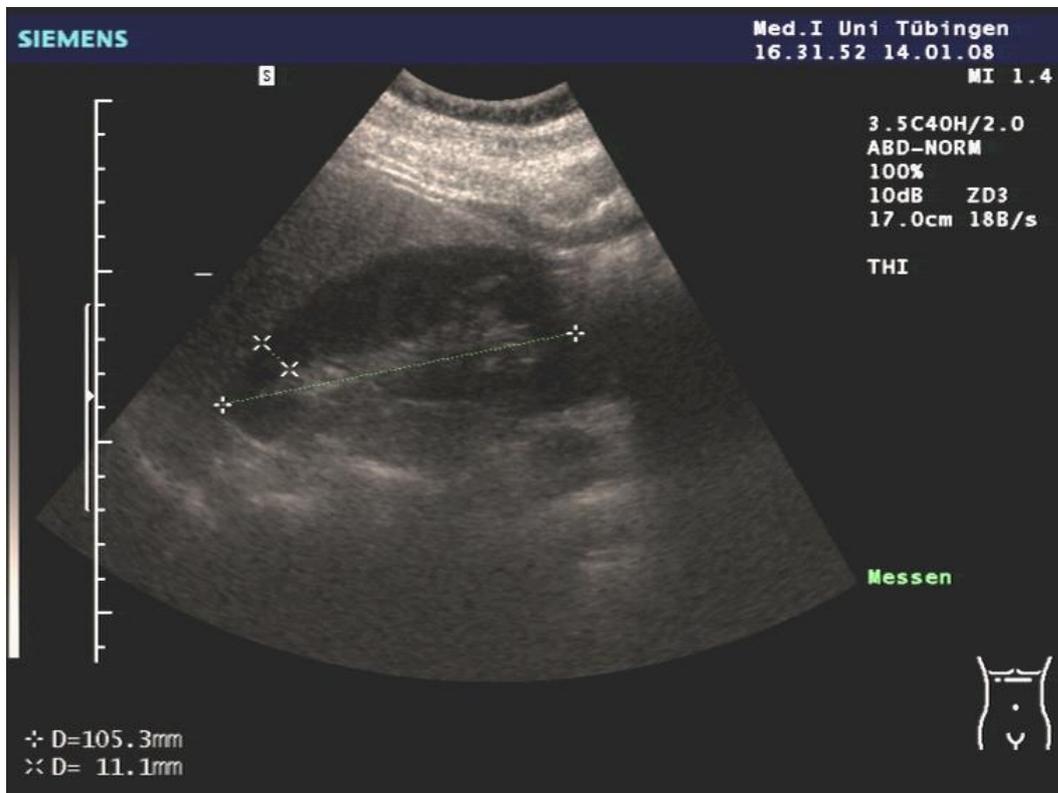


Abbildung 19: Sono Niere und Leber Flankenschnitt rechts Pat. Nr. 5

Im Zentrum des Ultraschallbildes ist die rechte Niere mit einem Längsdurchmesser von 105,3 mm und einer Parenchyndicke von 11,1 mm abgebildet. Apikal der Niere ist, im Vergleich zum Nierenparenchym, echoreiches Leberparenchym zu sehen. Eigene Abbildung.

## Nr. 9

Es handelt sich bei dieser Patientin um eine 76-jährige AIP Patientin. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung litt die Patientin an einem diffusen Druckschmerz im Unterbauch, krampfartigen Oberbauchschmerzen, morgendlichem Erbrechen und rötlichem Urin. Zur Auswertung lagen drei Sonographien aus dem Oktober 2010, Januar 2013 und dem April 2015 sowie ein CT aus dem November 2010 und ein MRT aus dem Dezember 2017 vor.

Während sich in den Ultraschalluntersuchungen aus 2010 und 2013 keine Auffälligkeiten darstellten, zeigte sich im Sono 2015 eine scharf begrenzte, homogen echofreie, 13 mm messende Veränderung, die dem typischen Bild einer Leberzyste entsprach (siehe Abbildung 20).

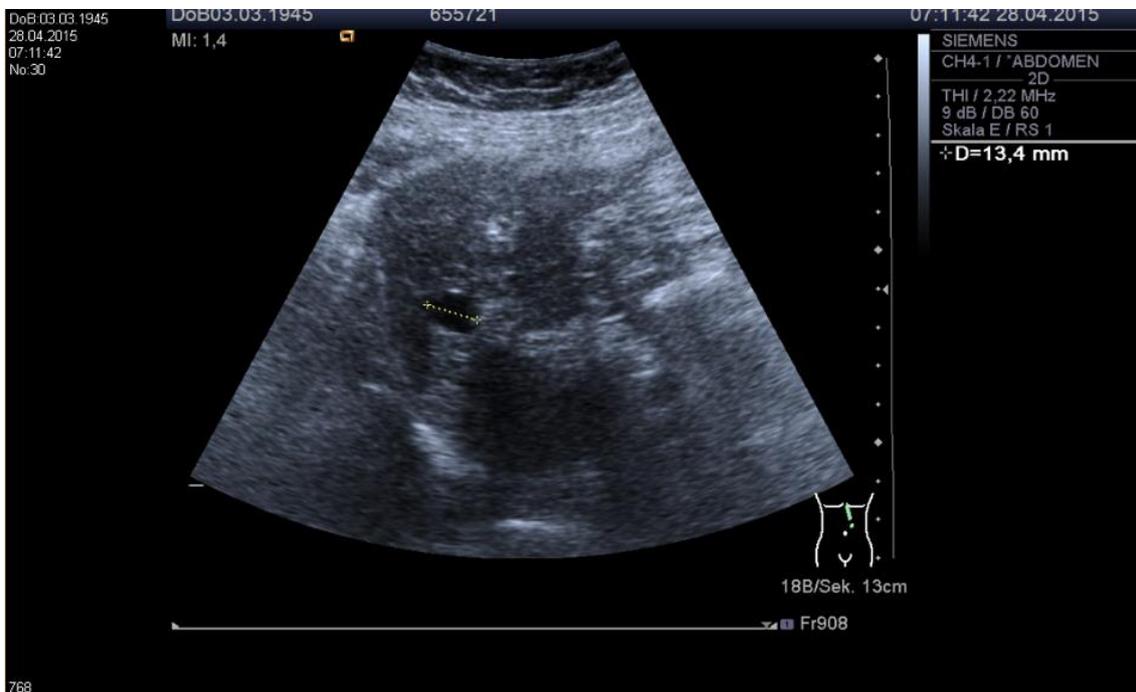


Abbildung 20: Sono medianer Oberbauchlängsschnitt Pat. Nr. 9

In diesem Ultraschallbild mäßiger Qualität zeigt sich im Lebergewebe eine runde, echofreie, im Durchmesser 13,4 mm messende Struktur mit dorsaler Schallverstärkung.

Eine Abweichung der CT und Sonographiebefunde zeigte sich in Bezug auf die Anzahl der erkennbaren Herdbefunde. In dem 2010 angefertigten CT zeigten sich 11, größtenteils sehr kleine, hypodense Veränderungen. Der Maximale Durchmesser der größten fokalen Veränderungen stimmte mit 13 mm überein. Auch diese fokalen Veränderungen entsprachen dem Bild von Zysten (siehe Abbildung 21).

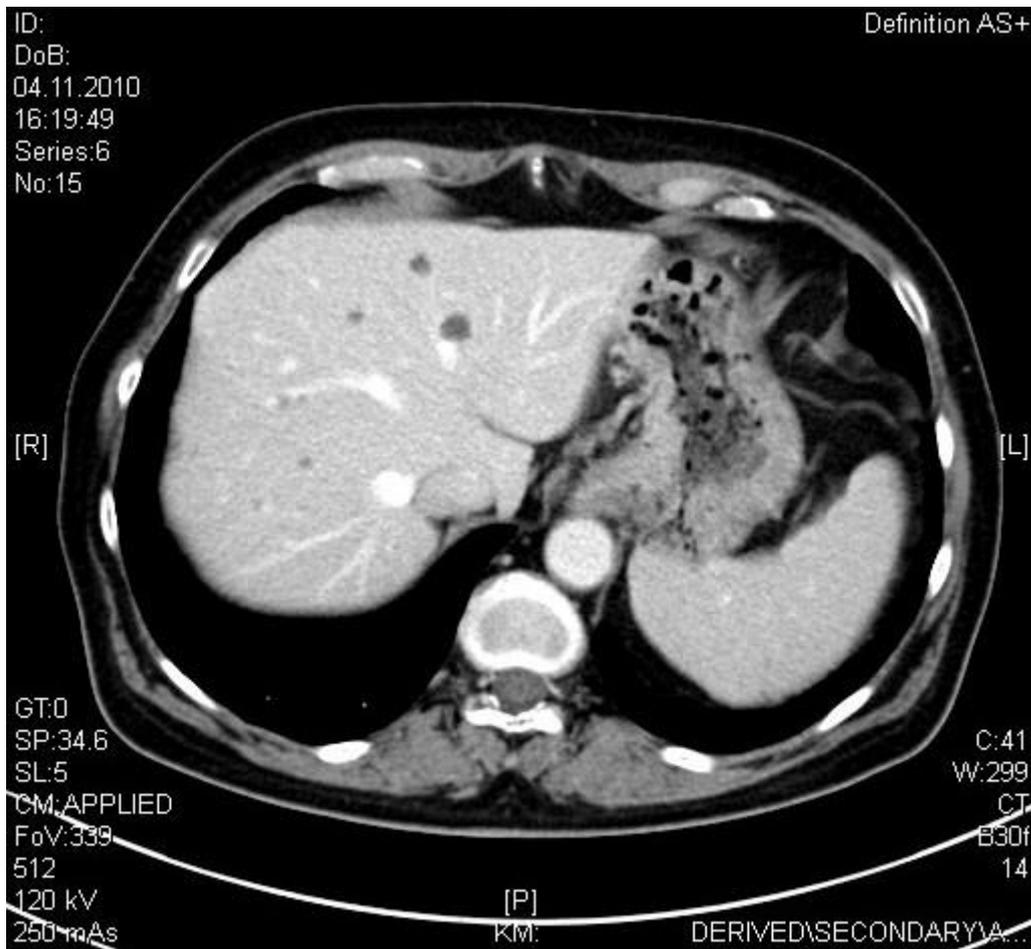


Abbildung 21: CT Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 9

In diesem CT Ausschnitt mit Kontrastmittel zeigen sich mindestens vier hypodense rundliche Strukturen im Leberparenchym. Eigene Abbildung.

Im MRT wurden 4 zystische Herdbefunde identifiziert. Der maximale Durchmesser wurde auch hier, wie im Sono und CT, mit 13 mm angegeben und ist zentral im Leberparenchym in Abbildung 22 zu sehen.

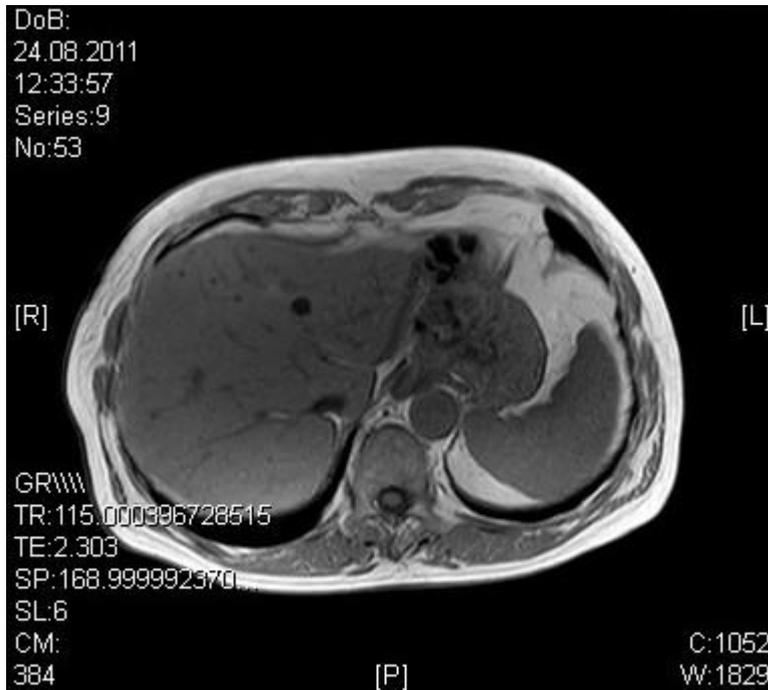


Abbildung 22: MRT T1 Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 9

*In diesem MRT Ausschnitt in T1 Wichtung zeigt sich im ventralen Bereich des Leberparenchyms eine hypointense, rundliche Struktur. Eigene Abbildung.*

## Nr. 15

Bei diesem Patienten handelt es sich um einen 60 Jahre alten, männlichen Patienten mit einer PCT und nebenbefundlich einer Hepatitis C. Er litt an Aszites und Bauchschmerzen sowie an Erosionen und Plaques an beiden Handrücken. Es lagen Ultraschalluntersuchungen aus dem März 2018 und zwei aus dem August 2018 vor, außerdem ein CT aus dem Juli 2018.

In allen drei sonographischen Befunden zeigte sich ein diffuser feinknotiger Umbau der Leberarchitektur, welcher dem Bild einer zirrhotischen Leber entsprach (siehe Abbildung 23 und 24).

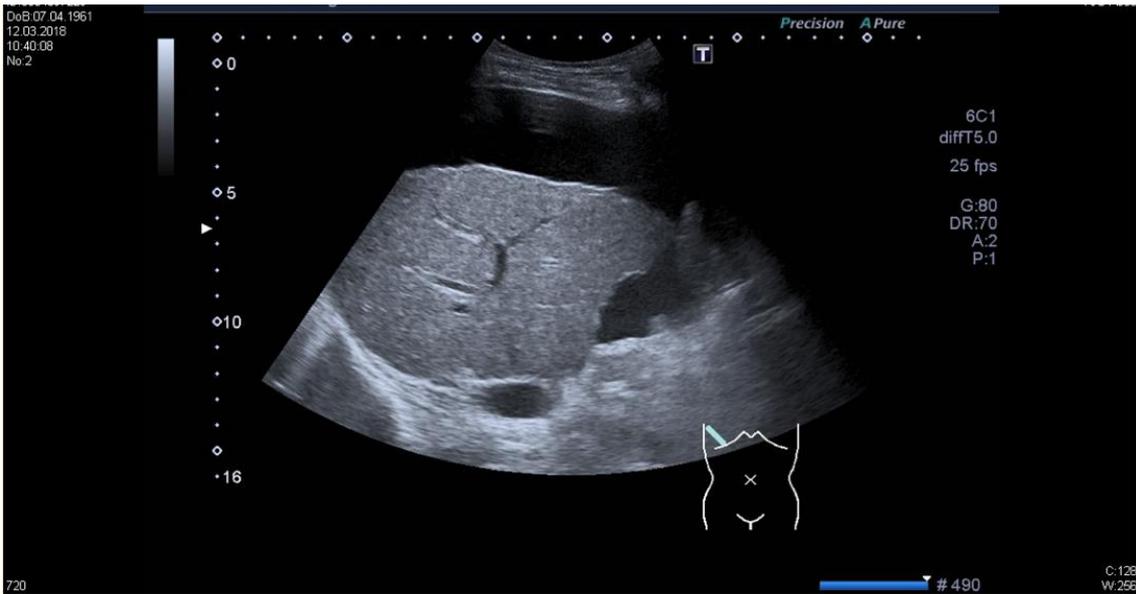


Abbildung 23: Sono Leber Intercostalschnitt Pat. Nr. 15

In diesem Ultraschallbild erkennt man die feinknotige Leberoberfläche einer Schrumpfleber und einen knotigen Parenchymbau mit periportal Fibrose. Die gesamte Leber ist umgeben von reichlich Aszites und zeigt einen verplumpten kaudalen Randwinkel. Eigene Abbildung.

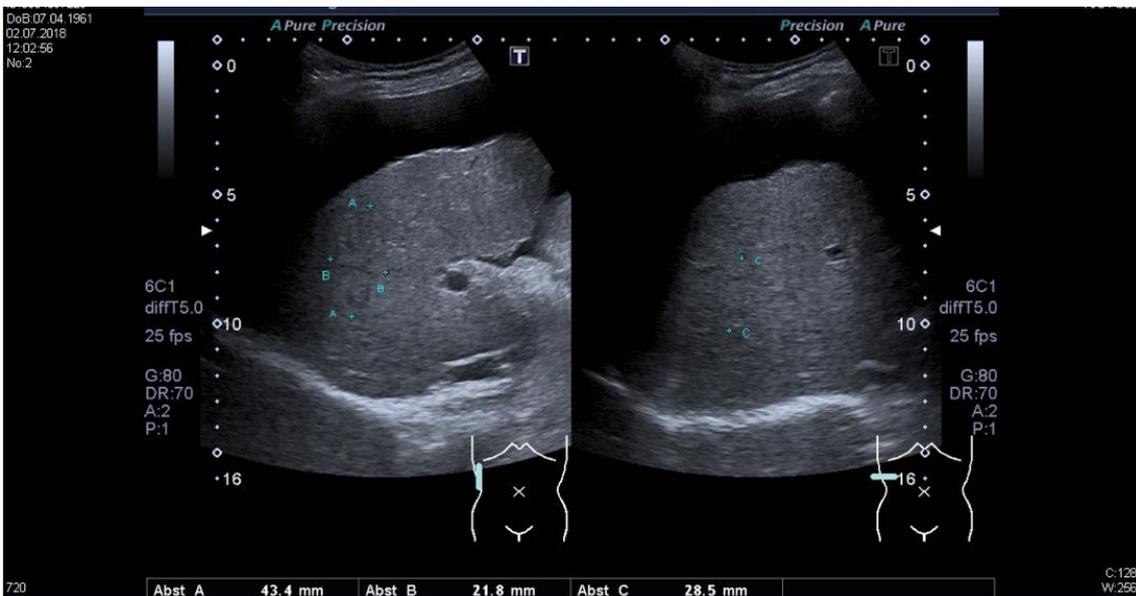


Abbildung 24: Sono paramedianer Längsschnitt und subcostaler Querschnitt Pat. Nr. 15

In diesen beiden Ultraschallbildern zeigt sich eine knotig umgebaute Schrumpfleber mit höckeriger Leberoberfläche umgeben von reichlich Aszites. Eigene Abbildung

Auch im CT zeigte sich eine zirrhotische Leber mit hyperdensem Parenchym, einer höckerigen Leberoberfläche umgeben von reichlich Aszites (siehe Abbildung 25).

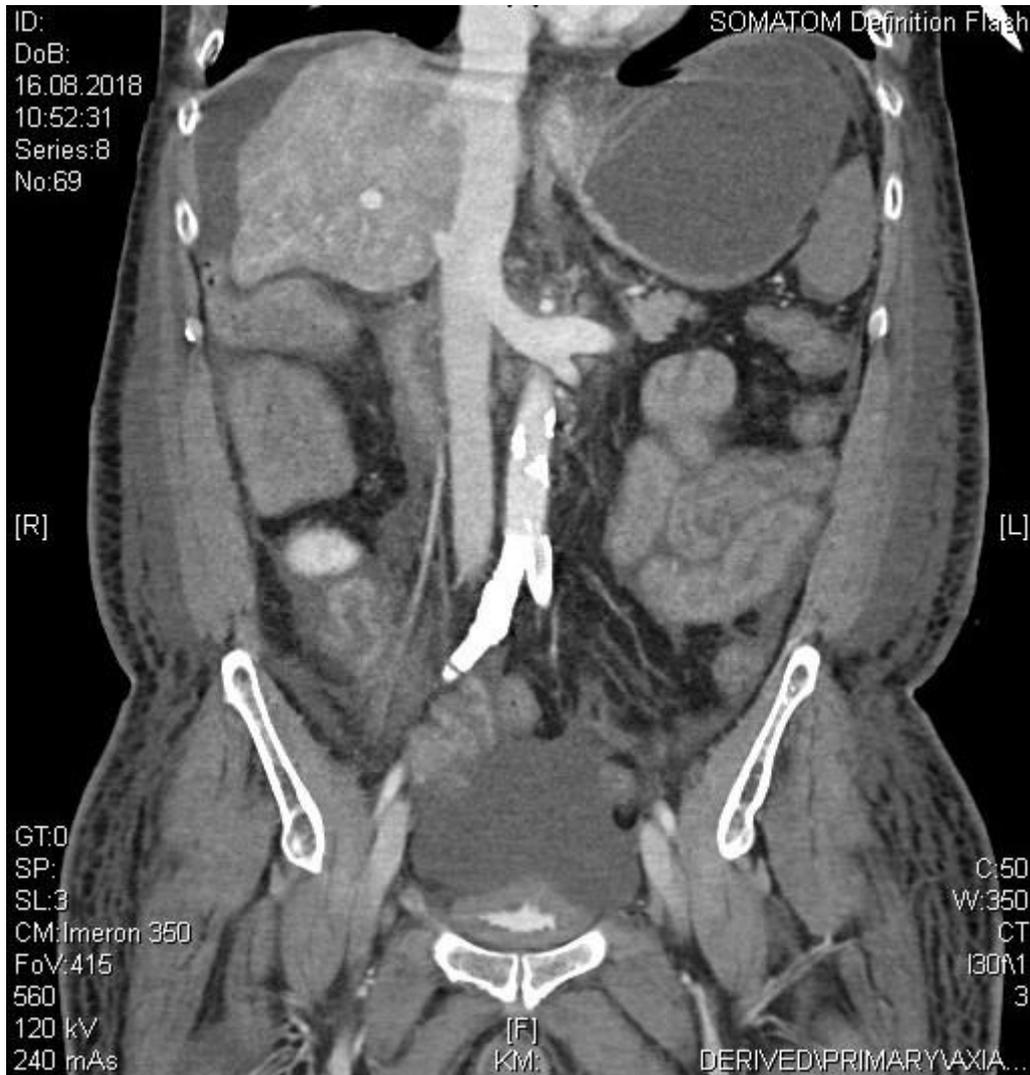


Abbildung 25: CT Abdomen Frontalebene Pat. Nr. 15

In diesem CT Ausschnitt mit Kontrastmittel zeigt sich ein hyperdenses Leberparenchym, eine höckerige Leberoberfläche und reichlich Aszites. Eigene Abbildung.

## Nr. 17

Dieser männliche Patient ist 85 Jahre alt aus der „Vordiagnose“-Gruppe mit einer PCT. Es wurde lediglich eine sonographische Untersuchung im August 2012 dokumentiert. Zum Zeitpunkt der Betrachtung war dieser Patient symptomfrei.

Im Ultraschallbild zeigten sich vier hyperechogene Strukturen, welche im ursprünglichen Befundbericht den Gallenwegen zugeordnet wurden. Diese hatten einen maximalen Durchmesser von 9,5 mm. Einer dieser Rundherde weist zusätzlich einen hyperechogenen Randsaum, ein isoechogenes Zentrum und eine klare Abgrenzbarkeit vom umliegenden Gewebe auf. Die anderen Rundherde erscheinen weniger scharf abgrenzbar.

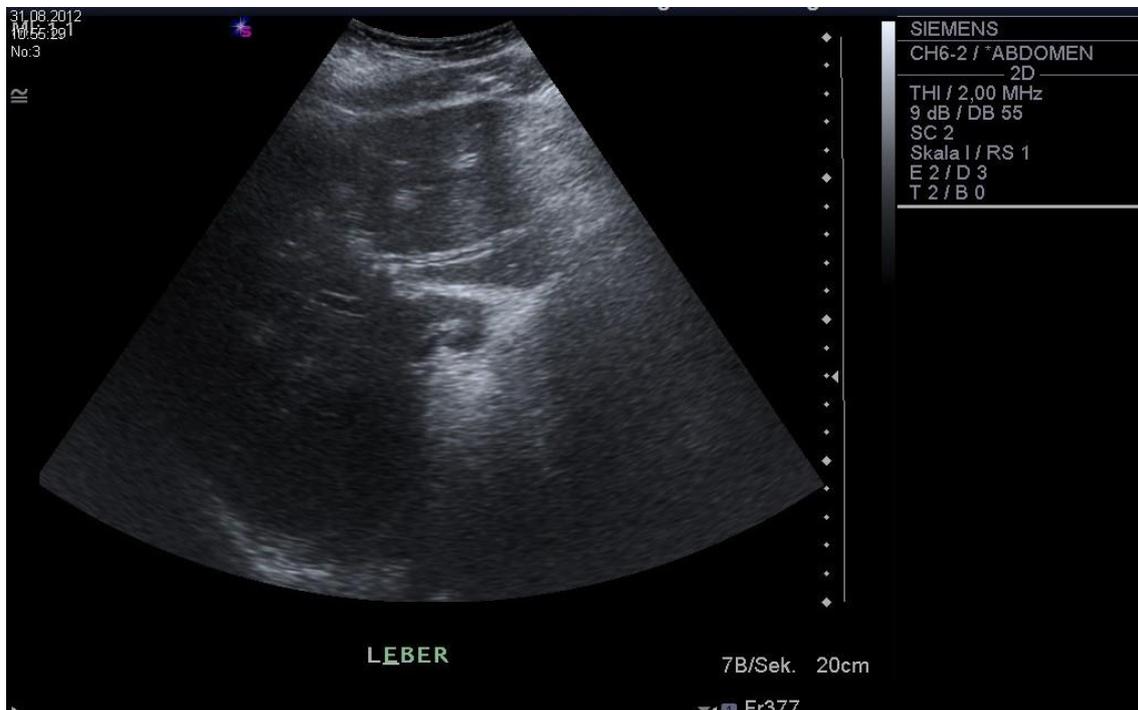


Abbildung 26: Sono Leber Pat. Nr. 17

*In diesem Ultraschallbild der Leber mit eingeschränkter Qualität und ohne Angabe der Schnittebene, stellen sich im ventralen Anteil des Leberparenchyms drei echoreiche, rundliche Strukturen dar sowie prominente echodichte periportale Strukturen. Eigene Abbildung.*

## Nr. 19

Bei Patient Nr. 19 handelt es sich um einen 71-jährigen Mann mit einer PCT. Der Patient zeigte keine Symptome. Es standen 3 Ultraschalluntersuchungen aus Dezember 2006, August 2011 und März 2019 zur Verfügung, außerdem ein CT aus Mai 2011 und ein MRT aus März 2006. Eine ebenfalls 2006 durchgeführte Leberbiopsie stellte die Diagnose einer Hepatitis C.

In der im Dezember 2006 angefertigten Sonographie zeigte der Patient drei fokale Veränderungen mit einem maximalen Durchmesser von 32 mm. Unter anderem eine hyperechogene 15,4 mm messende Struktur in Lebersegment 4. Sie zeigte einen teils unscharf begrenzten echoarmen Randsaum. Im Nachgang wurden die Raumforderungen als HCC identifiziert.



Abbildung 27: Sono medianer Oberbauchquerschnitt Pat. Nr. 19

In diesem Oberbauchquerschnitt ist im Lebersegment IV eine echodichte, 15,4 mm x 12,6 mm messende Raumforderung mit, teils unscharf begrenztem echoarmen Randsaum zu sehen. Unterhalb des Lebergewebes ist der Konfluens zwischen Vena portae und Vena lienalis angeschnitten. Eigene Abbildung.

Die beiden später durchgeführten Ultraschalluntersuchungen zeigten eine unauffällige Leber, nachdem eine Lebertransplantation im Jahre 2007 durchgeführt wurde.

Das MRT stammt ebenfalls aus der Zeit vor der Transplantation und bestätigt das Vorkommen von drei Herdbefunden. Als maximaler Durchmesser der hyperintensiven, randbetonten Raumforderung wurden 27 mm ermittelt. Ein Bildausschnitt aus der MR Untersuchung ist in Abbildung 28 zu sehen.



Abbildung 28: MRT T1 Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 19

*In diesem Ausschnitt eines MRTs in T1 Wichtung sind innerhalb des Leberparenchyms zwei hyperintense Raumforderungen erkennbar. Bei der größeren Raumforderung, im Lebersegment IV, ist eine deutliche Randbetonung und ein isointenses Zentrum erkennbar. Auch die kleinere Raumforderung zeigt eine inhomogene Intensität. Eigene Abbildung.*

Die 2011 durchgeführte CT Untersuchung der transplantierten Leber zeigte keinen auffälligen Befund.

## Nr. 20

Dieser 65-jährige männliche Patient mit einer PCT und Alkoholabusus zeigte keine Symptome. Zur Auswertung lag eine Sonographie und ein MRT aus dem Januar 2006 vor.

In der Sonographie zeigte sich ein echodichter Leberherd mit den Ausmaßen von 67 x 57 x 93 mm im IV Lebersegment in einer diffus veränderten, zirrhotischen Leber (Abbildung 29). Dieser Herdbefund wurde im Nachgang als Cholangiocelluläres Karzinom (CCC) identifiziert.



Abbildung 29: Sono medianer Oberbauchlängsschnitt Pat. Nr. 20

In diesem Ultraschallbild eingeschränkter Qualität erkennt man innerhalb des Leberparenchyms eine unscharf begrenzte, inhomogen hyperechogene Raumforderung mit den Ausmaßen von 67,7mm x 56,9mm. Eigene Abbildung.

Im MRT zeigte sich ein teilweise unscharf begrenzter, hypointenser Herdbefund mit einem maximalen Durchmesser von 95 mm im Segment IV einer diffus veränderten Leber (Abbildung 30 und 31).

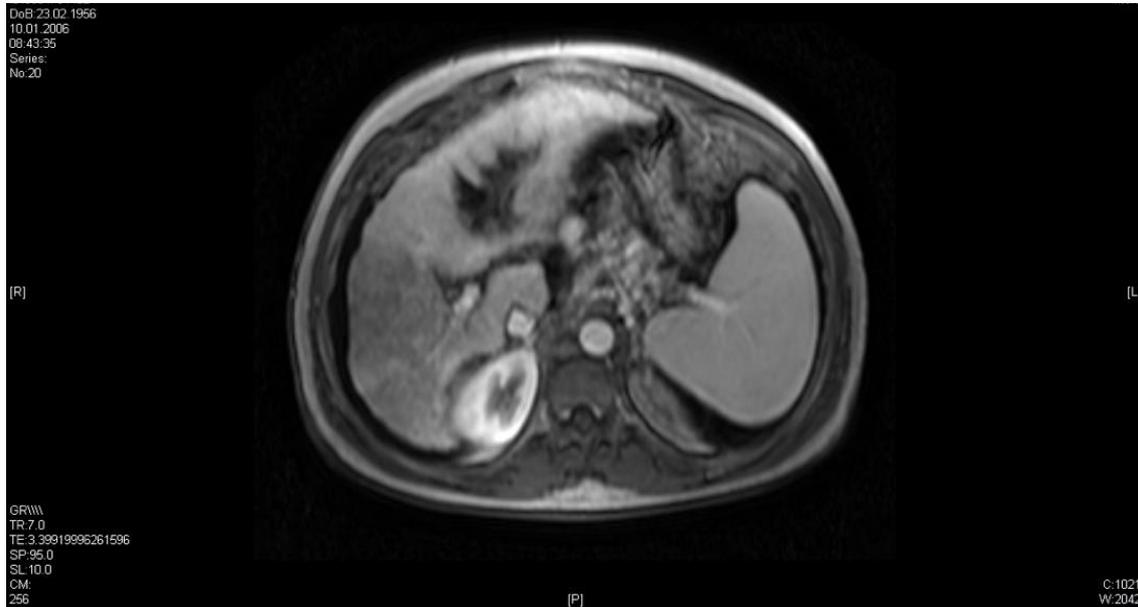


Abbildung 30: MRT T1 Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 20

In diesem MRT Ausschnitt in T1 Wichtung imponiert eine große, unscharf begrenzte, zentral hypointense Raumforderung im Leberparenchym. Der linke Leberlappen sowie angrenzende Teile des rechten Leberlappens stellen sich hyperintens dar. Eigene Abbildung.

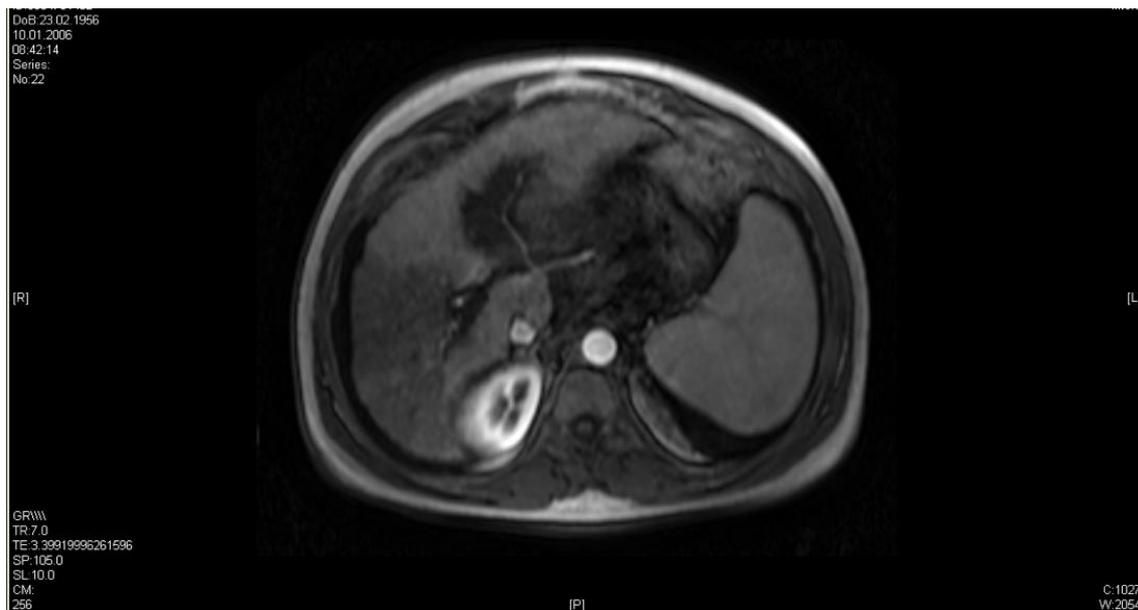


Abbildung 31: MRT 2 T1 Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 20

In diesem MRT Ausschnitt in T1 Wichtung mit Kontrastmittel zeigt sich eine große Raumforderung innerhalb des Leberparenchym. Sie stellt sich hypointens zum umgebenden Parenchym dar. Ein versorgendes Gefäß ist deutlich kontrastiert. Eigene Abbildung.

### Nr. 23

72-jährige symptomfreie, weibliche Patientin mit einer AIP und einem Sigmakarzinom. Es lag jeweils eine Sonographie, ein CT und ein MRT zur Auswertung vor.

Im Ultraschall aus dem Oktober 2012 war eine diffus echoreiche Leber im Sinne einer Steatosis hepatis mit einem abgerundetem kaudalen Randwinkel zu erkennen (siehe Abbildung 32).

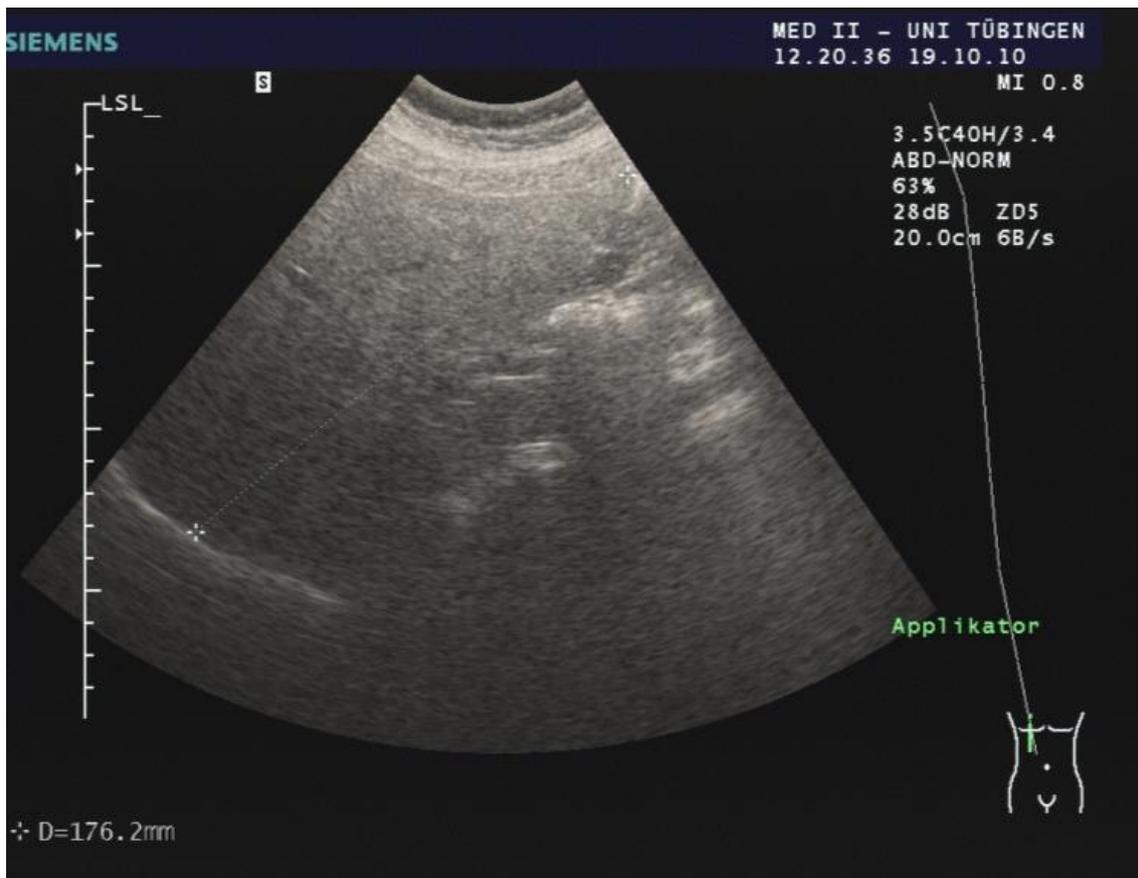


Abbildung 32: Sono paramedianer Längsschnitt Pat. Nr. 23

*In diesem Ultraschallbild eingeschränkter Qualität erkennt man diffus echodichtes Leberparenchym und einer Schallabschwächung fern des Schallkopfes. Außerdem ist ein abgerundeter kaudaler Randwinkel zu erkennen. Eigene Abbildung.*

Das CT aus dem Dezember 2013, sowie das MRT aus dem Januar 2014 zeigten keinen pathologischen Befund.

## Nr. 24

Diese 74-jährige Patientin mit einer AIP zeigte beim Zeitpunkt der Betrachtung keine Symptome. Zur Auswertung lagen zwei Ultraschalluntersuchungen aus April 2009, sowie eine CT Untersuchung aus März 2009 vor.

In beiden Sonographien zeigte sich ein diffus inhomogenes Leberparenchym, dem Bild einer Leberzirrhose entsprechend (siehe Abbildung 33 und 34). In der Untersuchung vom 07.04.2009 zeigte sich zusätzlich ein 2 cm messender fokaler Herdbefund, der sich zentral hypoechogen darstellt und eine hyperechogene Randbetonung zeigt (siehe Abbildung 35).

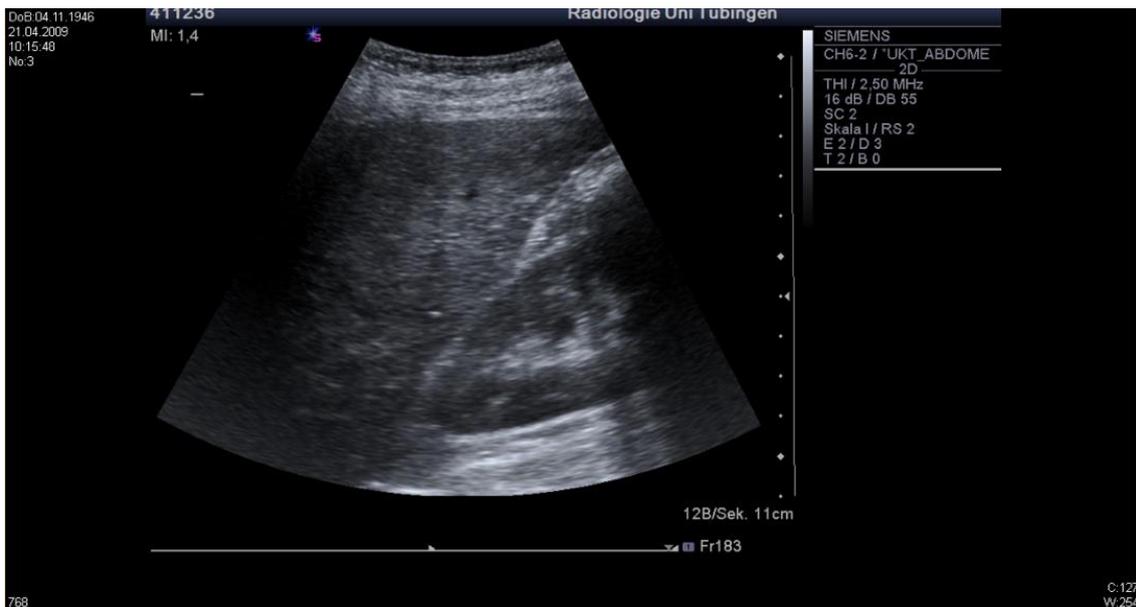


Abbildung 33: Sono Flankenschnitt rechts Pat. Nr. 24

*In dieser sonographischen Darstellung sind die rechte Niere sowie die Leber abgebildet. Das Leberparenchym ist diffus inhomogen. Die Leber ist überwiegend glatt berandet. Eigene Abbildung.*

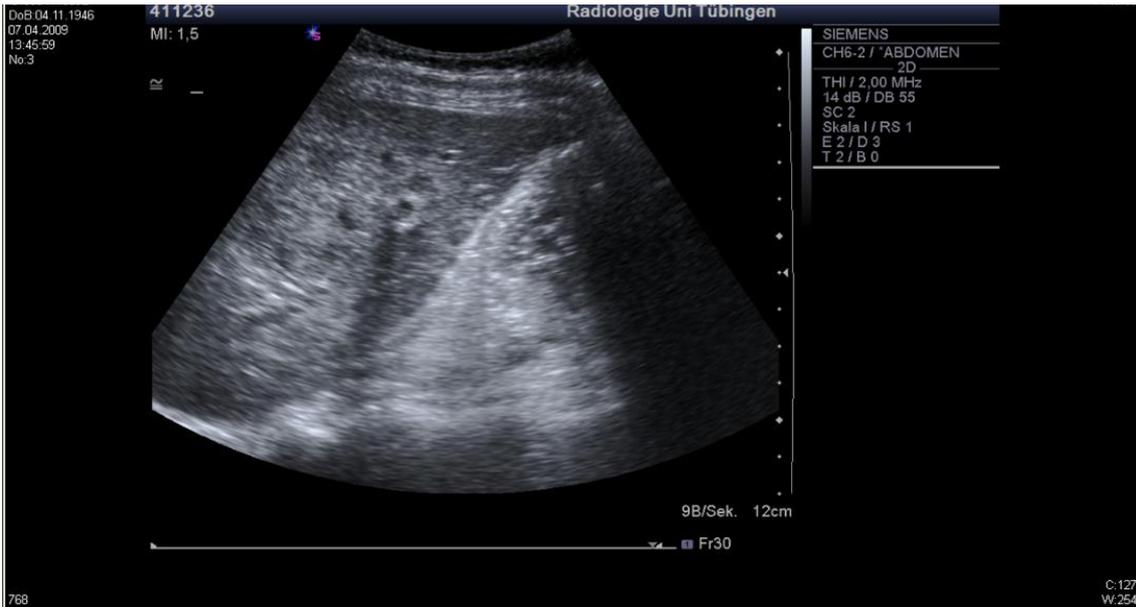


Abbildung 34: Sono paramedianer Längsschnitt Pat. Nr. 24

In diesem Ultraschallbild ist deutlich inhomogenes Leberparenchym zu sehen. In den dorsalen Anteilen imponieren echodichtere Anteile. Die Leber ist glatt berandet und zeigt einen spitz zulaufenden kaudalen Randwinkel. Eigene Abbildung.

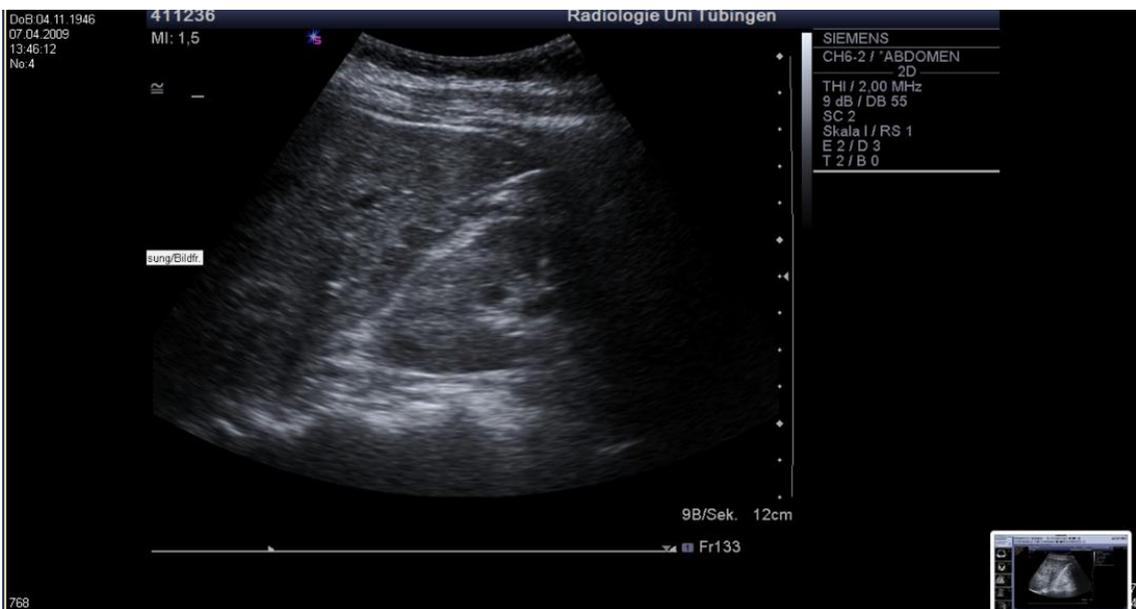


Abbildung 35: Sono Flankenschnitt rechts 2 Pat. Nr. 24

In diesem Ultraschallbild sind Leberparenchym sowie die rechte Niere abgebildet. Das Leberparenchym ist inhomogen isoechogen im Vergleich zur Niere. Außerdem sind mehrere hypoechogene fokale Befunde zu sehen. Sie haben etwa einen Durchmesser von 10 mm. Einer der Herdbefunde in S VII zeigt eine hyperechogene Randbetonung. Eigene Abbildung.

Im CT zeigten sich hingegen zwei Herdbefunde mit einem maximalen Durchmesser von acht Millimetern. Ein Herdbefund stellt sich hyperintens dar, ein weiterer hypointens.

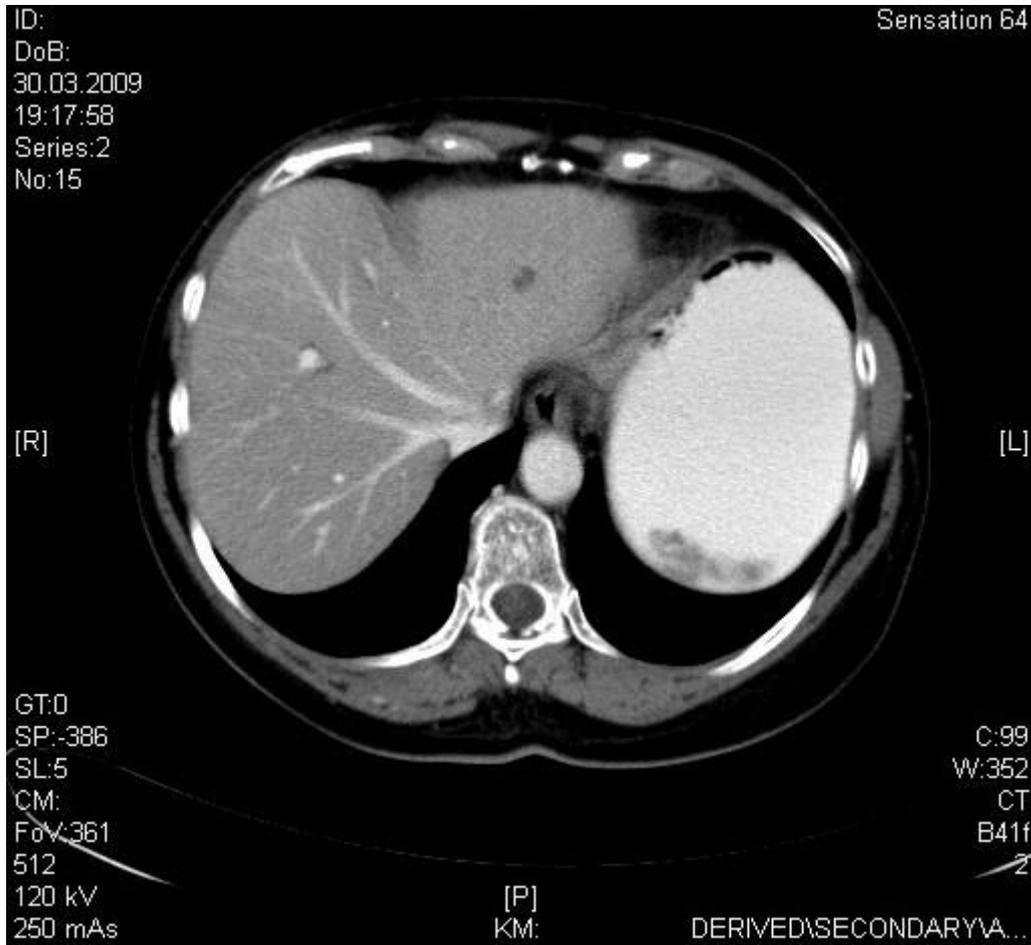


Abbildung 36: CT Oberbauch Horizontalebene Pat. Nr. 24

*In diesem CT Ausschnitt mit Kontrastmittel aus dem Bereich des Oberbauchs, sind zwei Herdbefunde zu erkennen. Ein hypodenser Herdbefund im linken Leberlappen und ein hyperdenser Herdbefund im rechten Leberlappen. Eigene Abbildung.*

Um einen Überblick über alle PCT Patienten zu bekommen, wurde eine Tabelle erstellt, in der alle PCT Patienten im Hinblick auf sonographische Veränderungen, Symptome und Laborwerte betrachtet wurden.

Tabelle 27: Übersicht PCT Patienten

In Tabelle 27 wurden alle PCT betrachtet. Dabei beziehen sich Herdbefund und Diffus (für Diffuse Veränderungen) ausschließlich auf die Sonographische Bildgebung. Neurologie, Abdominell und Haut steht jeweils für die drei definierten Symptomkomplexe Neurologische Symptome, Abdominelle Symptome und Hautveränderungen. Die Laborwerte wurde aus Platzgründen ohne Einheit angegeben. Alle PBG-Werte sind in mg/24 h, alle d-ALS Werte in  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$  und alle Gesamtporphyrin Werte in  $\mu\text{g}/\text{l}$  angegeben. ✓ = vorhanden; ✗ = nicht vorhanden; / = fehlender Wert. Eigene Tabelle.

Patient	Herdbefund	Diffus	Neurologie	Abdominell	Haut	PBG	d-ALS	Gesamtporphyrin
Nr. 2	✓	✗	✗	✗	✗	/	7,63	154,7
Nr. 3	✓	✓	✗	✗	✓	/	30,3	/
Nr. 4	✗	✗	✓	✗	✓	2,6	/	5425,0
Nr. 5	✗	✓	✗	✗	✓	3,2	53,38	1436,0
Nr. 6	✗	✗	✓	✗	✓	2,3	40,42	1359,0
Nr. 7	✗	✗	✗	✗	✓	1,0	35,08	1629,2
Nr. 15	✗	✓	✗	✓	✓	/	/	/
Nr. 16	✗	✗	✗	✗	✓	/	/	/
Nr. 17	✓	✗	✗	✗	✗	/	/	/
Nr. 18	✗	✗	✗	✗	✓	/	/	/
Nr. 19	✓	✗	✗	✗	✗	/	/	/
Nr. 20	✓	✓	✗	✗	✗	/	/	/
Nr. 21	✗	✗	✗	✗	✓	/	/	/
Nr. 22	✗	✗	✗	✗	✓	/	/	/

### 3.3 Symptomatik

Im Rahmen der Datenerhebung wurde festgehalten, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Betrachtung Symptome zeigten oder nicht. Zur Vereinfachung wurden die unterschiedlichen porphyrieassoziierten Symptome in Hautveränderungen, abdominelle Symptome und neurologische Symptome eingeteilt.

33 % (8/24) der Patienten zeigten zum Betrachtungszeitpunkt keine Symptome. Mit 62,5 % (15/24) am häufigsten zeigten die Patienten Hautveränderungen. Neurologische Symptome zeigten 16,7 % (4/24), diese Patienten hatten alle gleichzeitig Hautveränderungen. Abdominelle Symptome zeigten sich bei lediglich 8,3 % (2/24), einer dieser Patienten zeigte zusätzlich Hautsymptome. Dies ist in Tabelle 28 und Abbildung 37 dargestellt.

Tabelle 28: Häufigkeiten der verschiedenen Symptome

In Tabelle 28 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten des Vorkommens keiner Symptome, neurologischer Symptome, abdomineller Symptome und Hautveränderungen. Dabei ist es möglich, dass ein Patient Symptome aus mehreren Kategorien zeigt. Eigene Tabelle.

### Häufigkeiten der verschiedenen Symptome

		Antworten N	Prozent der Fälle
Art der Symptome <sup>a</sup>	Abdominelle Symptome	2	8,3%
	Neurologische Symptome	4	16,7%
	Hautveränderungen	15	62,5%
	Keine Symptome	8	33,3%
Gesamt		29	120,8%

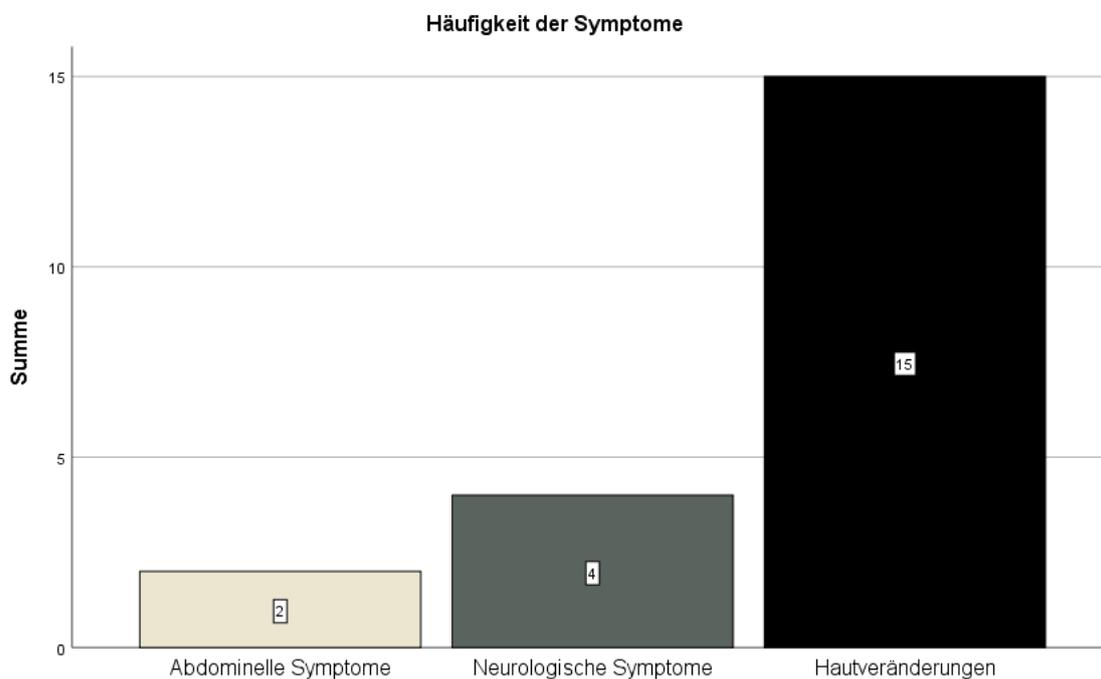


Abbildung 37: Balkendiagramm Häufigkeit Symptome

Das Balkendiagramm zeigt wie oft die unterschiedlichen Symptome vorkamen. Darunter befinden sich auch Patienten, die Symptome aus zwei Symptomkomplexen zeigten. Die Patienten, die keine Symptome hatten, sind dagegen nicht mit abgetragen. Eigene Abbildung.

Im Anschluss wurde das Auftreten der Symptome nach der jeweiligen Unterform betrachtet. Bei der PCT zeigten sich Symptome aus allen unterschiedenen Symptomkomplexen. Von den 14 eingeschlossenen PCT Patienten hatten 28,6 % (4/14) keine Symptome. 71,4 % (10/14) zeigten

Hautveränderungen, wobei hiervon ein Patient zusätzlich abdominelle Symptome hatte und zwei Patienten zusätzlich neurologische Symptome. Bei der AIP zeigten 75 % (3/4) zum Beobachtungszeitpunkt keine Symptome, lediglich bei einem Patienten lagen abdominelle Beschwerden vor. 66 % (2/3) der betrachteten EPP Patienten zeigten Hautveränderungen, ein Patient hatte keine Symptome. Bei der PV hatten alle Patienten Hautveränderungen (3/3), bei zwei Patienten traten zusätzlich neurologische Symptome auf.

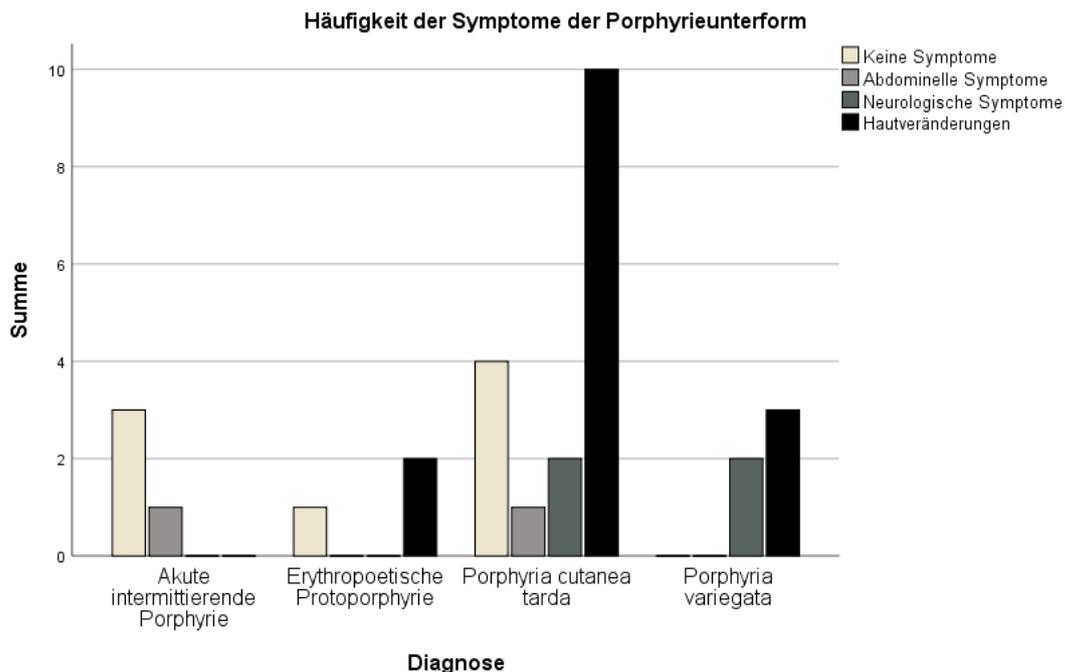


Abbildung 38: Häufigkeit der Symptome nach Porphyrieunterform

Das Balkendiagramm zeigt die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Symptome, aufgeteilt nach Porphyrieunterform. Einzelne Patienten zeigten Symptome aus verschiedenen Symptomkomplexen und sind dadurch mehrfach abgebildet. Eigene Abbildung.

Um die Frage zu beantworten, ob das Auftreten von neurologischen, abdominellen oder kutanen Symptomen mit dem Auftreten von Auffälligkeiten in der Bildgebung korreliert, wurde ein gruppiertes Balkendiagramm erstellt. Hierbei fällt auf, dass alle Patienten, welche abdominelle Symptome zeigten, auch Auffälligkeiten in der Sonographie aufwiesen (vergleiche Fälle Nr. 9 und Nr. 15 im Vergleichenden Bildatlas). Alle Patienten, die neurologische Symptome zeigten, hatten unauffällige sonographische Bildgebungen. Vergleiche hierzu Abbildung 39. Um zu überprüfen, ob die jeweiligen Häufigkeitsverteilungen des Auftretens von Symptomen aus den

Symptomkomplexen unabhängig von der Häufigkeitsverteilung der Sonographiebewertung sind, wurde der Exakte Test nach Fisher durchgeführt. In Bezug auf abdominelle Symptome lag der p-Wert bei 0,163. Dementsprechend konnte die Nullhypothese, dass das Vorkommen von abdominellen Symptomen und das Auftreten einer auffälligen Sonographie unabhängig voneinander sind, nicht verworfen werden. Bei der Betrachtung neurologischer Symptome ergab sich ein p-Wert von 0,114, sodass bei einem definierten Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  die Nullhypothese bestehen bleibt. Die Nullhypothese lautete in diesem Fall, die Häufigkeitsverteilung neurologischer Symptome ist unabhängig von der Häufigkeitsverteilung der Sonographie-Bewertung. Für die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen sonographischen Veränderungen und dem Auftreten von Hautveränderungen ergab sich ein p-Wert von 0,01 im Exakten Test nach Fisher. Bei einem definierten Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  führt dies zur Ablehnung der Nullhypothese, dass die Verteilungen unabhängig sind und zur Annahme der Alternativhypothese, dass die Häufigkeitsverteilungen der Sonographiebewertung und Hautveränderungen abhängig sind. Bei der Überprüfung der Unabhängigkeit zwischen Sonographie-Bewertung und keinen Symptomen ergab sich im Exakten Test nach Fisher ein p-Wert von 0,032, sodass in diesem Fall ebenfalls die Nullhypothese verworfen werden kann und Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von sonographischen Veränderungen und dem Auftreten von keinen Symptomen anzunehmen ist. Um den Grad der Korrelation abschätzen zu können, wurde für diese dichotomen Variablen der  $\phi$ -Koeffizient (Phi-Koeffizient) berechnet. Bezüglich des Zusammenhangs von dem Auftreten einer auffälligen Sonographie und dem Auftreten von Hautveränderungen hatte  $\phi$  einen Wert von -0,567. Bezüglich des Zusammenhangs zwischen auffälliger Sonographie und dem Auftreten von keinen Symptomen betrug  $\phi=0,478$ .

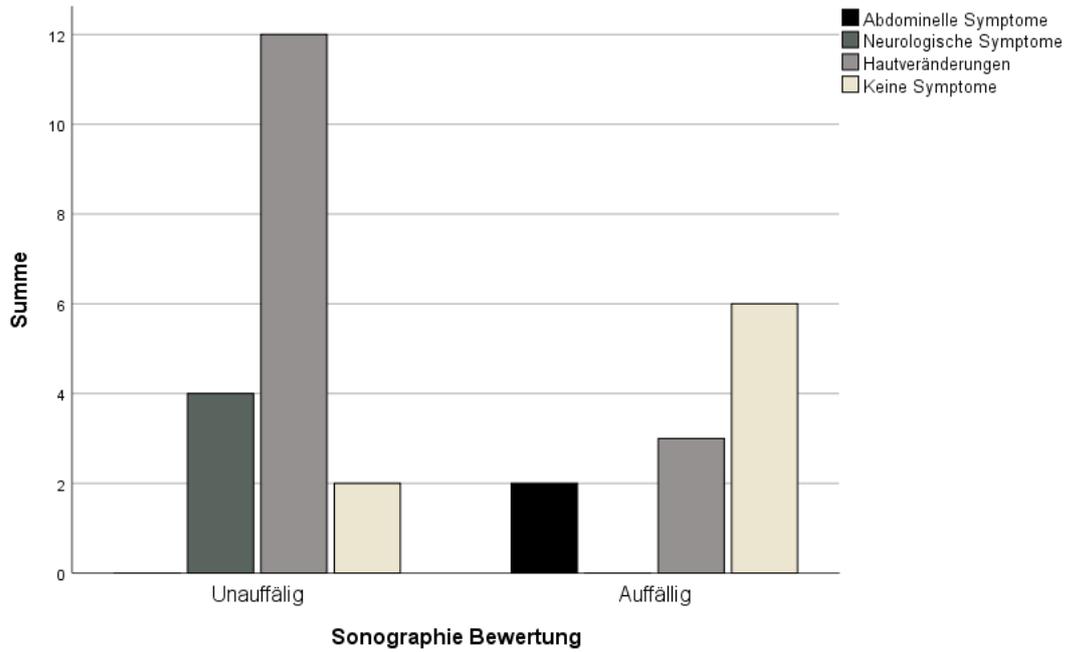


Abbildung 39: Balkendiagramm Art der Symptome im Bezug zur Sonographie

Dieses gruppierte Balkendiagramm stellt den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Symptomen und Veränderungen in der Sonographie dar. Einige Patienten zeigten Symptome aus verschiedenen Kategorien. Eigene Abbildung.

Getrennt betrachtet, finden sich in der „laborgesicherte Porphyrie“-Gruppe 2 von 12 Patienten ohne Symptome. Ausschließlich abdominelle Symptome zeigte eine Patientin mit einer AIP. Die restlichen 9 von 12 Patienten zeigten Hautveränderungen, wobei zusätzlich 4 dieser Patienten neurologische Symptome zeigten. In der „Vordiagnose“ Gruppe zeigten 50 % (6/12) der Patienten keine Symptome und 50 % Hautveränderungen. Einer dieser Patienten mit Hautveränderungen zeigte zusätzlich abdominelle Symptome. Eine graphische Darstellung der absoluten Häufigkeiten findet sich in Abbildung 40.

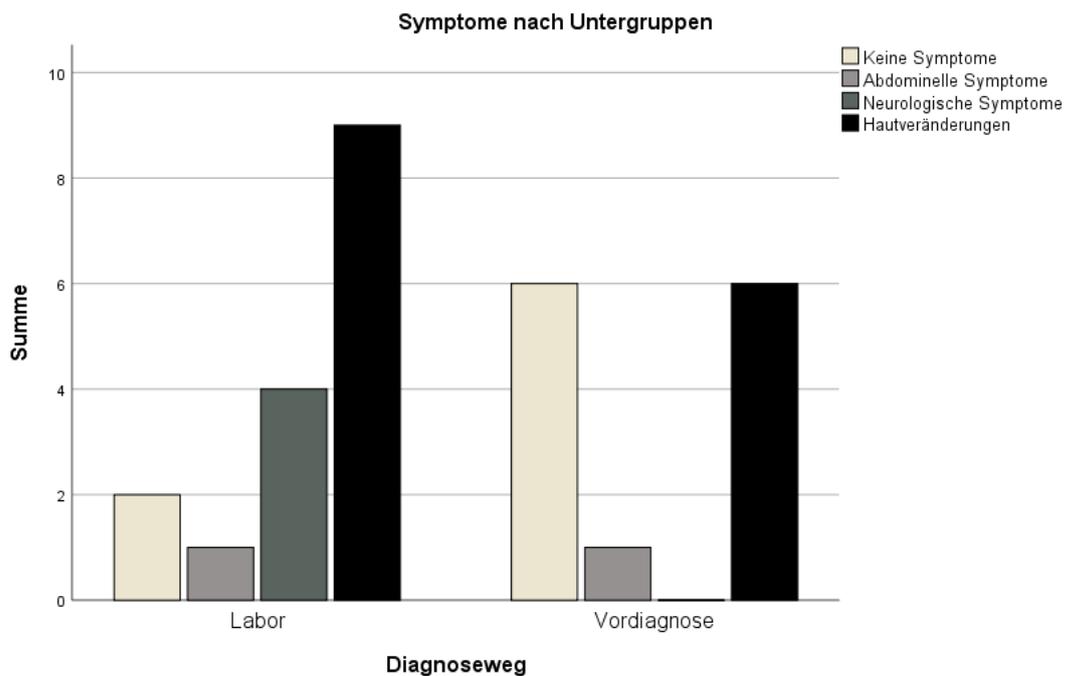


Abbildung 40: Symptome nach Untergruppen

Abbildung 40 zeigt die absoluten Häufigkeiten des Vorkommens der verschiedenen Symptomkomplexe. Einige Patienten zeigten Symptome die zwei verschiedenen Komplexen zugeordnet wurden. Eigene Abbildung.

Werden alle Patienten mit gesicherter Porphyrieeerkrankung betrachtet, inklusive der Patienten, bei denen keine sonographische Bildgebung erfolgte, zeigten 22,7 % (10/44) keine Symptome zum Betrachtungszeitpunkt. 63,6 % (28/44) der Patienten zeigten Hautveränderungen. Von diesen 28 Patienten zeigten 2 Patienten zusätzlich abdominelle Symptome und 4 Patienten zusätzlich neurologische Symptome. 15,9 % (7/44) zeigten Neurologische Symptome, von diesen 7 Patienten zeigten 4 zusätzlich Hautveränderungen und 1 Patient

abdominelle Symptome. Abdominelle Symptome wurden bei 13,6 % (6/44) der Patienten beobachtet, zwei zeigten zusätzlich Hautveränderungen und einer zeigte abdominelle Symptome.

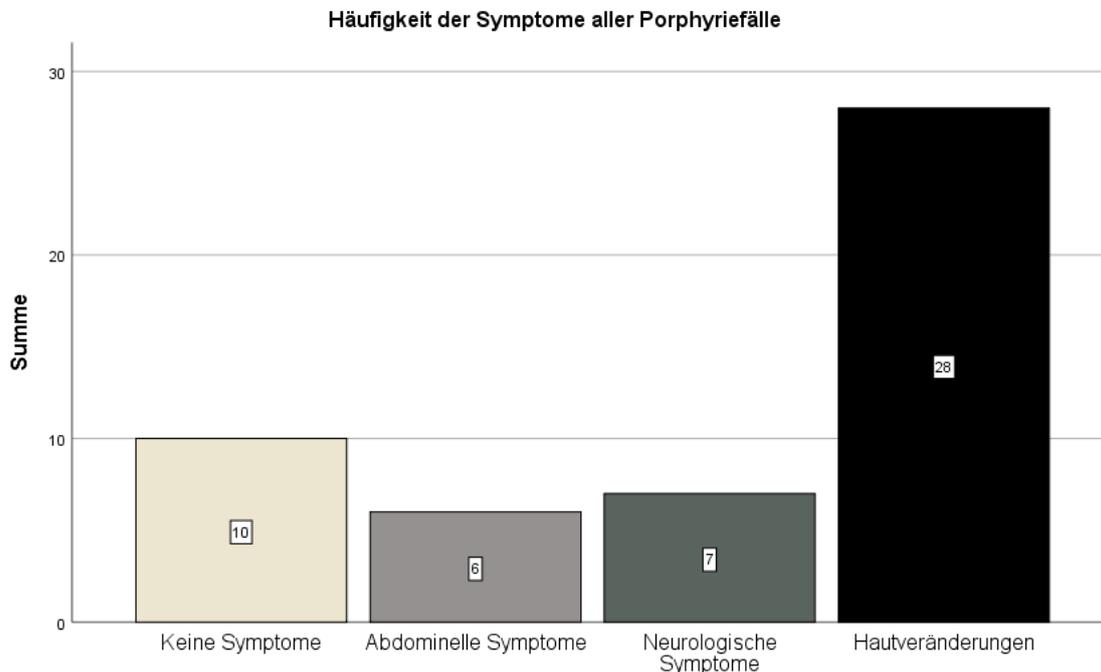


Abbildung 41: Balkendiagramm Häufigkeit Symptome aller Porphyriefälle

*In Abbildung 41 werden die absoluten Häufigkeiten des Vorkommens der Symptomkomplexe bei allen Porphyriefällen, inklusive derer, bei denen keine sonographische Bildgebung erfolgte, dargestellt. Einige Patienten zeigten Symptome aus zwei Komplexen. Eigene Abbildung*

Auch hier wurde das Auftreten der verschiedenen Symptome nach Porphyrieunterform betrachtet. 24 Patienten litten an einer PCT, von denen 20,8 % (5/24) zum Beobachtungszeitpunkt keine Symptome zeigten. Am häufigsten kamen Hautveränderungen vor, nämlich bei 75 % (18/24). Von diesen 18 Patienten zeigten zwei zusätzlich neurologische und ein Patient zusätzlich abdominelle Symptome. Ein PCT-Patient zeigte ausschließlich abdominelle Symptome. Auch bei der AIP kamen Symptome aus allen Komplexen vor. 37,5 % (3/8) der AIP Patienten hatten keine Symptome. Abdominelle Symptome kamen ebenfalls bei 3 Patienten vor, wovon ein Patient zusätzlich neurologische Symptome zeigte. Jeweils ein Patient zeigte ausschließlich neurologische und abdominelle Symptome. Bei den 7 EPP Patienten zeigten 6 Patienten Hautveränderungen und ein Patient zusätzlich abdominelle Symptome. Ein EPP Patient hatte keinerlei Symptome.

3 von 4 PV Patienten hatten Hautveränderung, davon hatten zwei Patienten zusätzlich neurologische Symptome, ein Patient hatte keine Symptome. Insgesamt ein Patient litt an einer hereditären Koproporphyrurie. Dieser Patient zeigte neurologische Symptome. In Abbildung 42 lassen sich die absoluten Häufigkeiten ablesen.

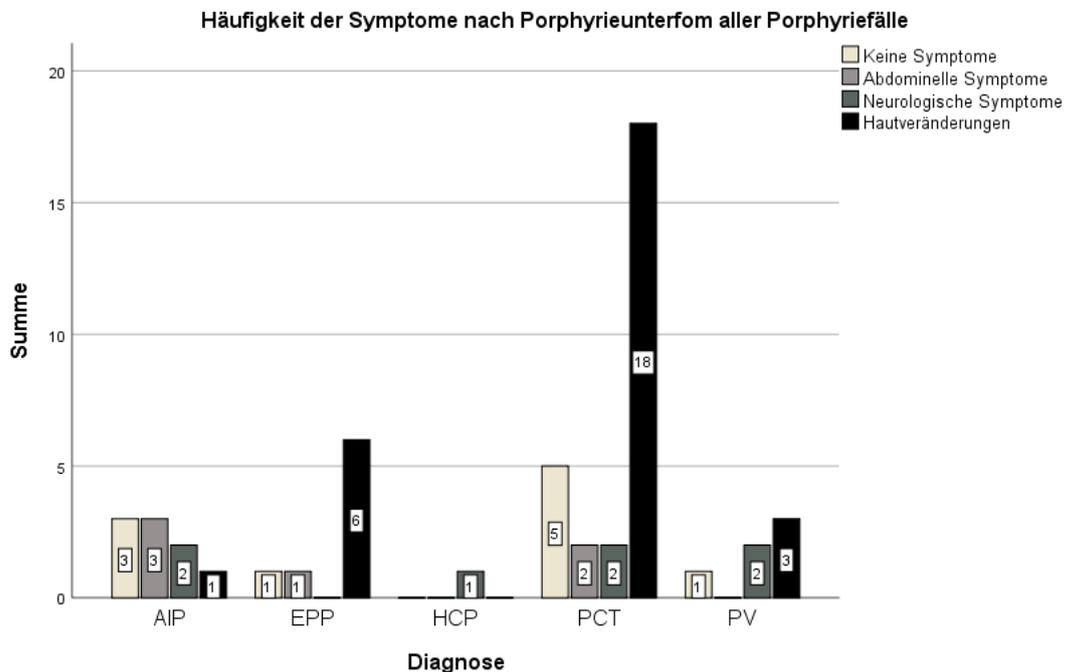


Abbildung 42: Häufigkeit der Symptome nach Porphyrieunterform aller Porphyriefälle

In diesem Balkendiagramm sind die absoluten Häufigkeiten des Vorkommens der verschiedenen Symptomkomplexe aufgeteilt auf die genaue Porphyriediagnose abgetragen. Hierbei wurden auch die Patienten berücksichtigt, bei denen keine sonographische Bildgebung erfolgte. Einige Patienten zeigten Symptome aus mehreren Symptomkomplexen. Eigene Abbildung.

### 3.3.1 Abdominelle Symptome

An abdominalen Symptomen litten zum Betrachtungszeitpunkt zwei Patienten. Ein Patient mit AIP klagte über einen diffusen Druckschmerz im Unterbauch sowie über krampfartige Oberbauchbeschwerden. Außerdem fielen morgendliches Erbrechen sowie ein rötlicher Urin auf.

Der andere Patient litt an einer PCT. Auch bei diesem Patienten traten diffuse abdominale Schmerzen auf. Zusätzlich zeigte sich Aszites und eine Leberzirrhose.

### 3.3.2 Neurologische Symptome

Bei vier Patienten zeigten sich neurologische Symptome. Zwei davon litten an einer PV, jeweils ein weiblicher und ein männlicher Patient. Beide litten an einer globalen Entwicklungsstörung beziehungsweise an einer psychomotorischen Retardierung, außerdem war bei beiden eine Epilepsie mit tonisch klonischen Krampfanfällen bekannt.

Die beiden anderen waren PCT Patienten, ebenfalls ein Mann und eine Frau. Bei der Patientin präsentierte sich eine Lidheberschwäche. Der andere Patient zeigte rechts betonte Paresen und Tetanien der Arm- und Beinmuskulatur. Ein Apoplex war als Vordiagnose bekannt, jedoch konnte anhand der Unterlagen nicht sicher differenziert werden, ob dieser die Ursache für die neurologische Symptomatik war oder nicht. Es ist allerdings möglich, dass diese Symptomatik die Folge des ischämischen Insults war.

### 3.3.3 Hautveränderungen

Am häufigsten zeigten sich Hautveränderungen, bei 15 Patienten war das der Fall. Die häufigsten Lokalisationen waren sonnenexponierte Hautstellen wie die Handrücken, Unterarme und das Gesicht, insbesondere die nasale Region. Weniger häufig betroffen waren die abdominelle Haut und die Füße. Bei beiden EPP Patienten mit Hautsymptomen wurde ein Juckreiz oder eine direkte Verschlechterung des Hautbefunds nach Sonnenexposition berichtet. Die am häufigsten beschriebenen Primär-Effloreszenzen waren Blasen und erythematöse Plaques. Oft beschriebene Sekundär-Effloreszenzen waren Erosionen und Ulzerationen, welche eine narbige Abheilung mit hyperpigmentierten Hautarealen zeigten.

## 3.4 Labor

Eine porphyriespezifische Laboranalyse wurde nur bei einem Teil der eingeschlossenen Patienten durchgeführt, außerdem sind nicht bei jedem dieser Patienten dieselben Werte bestimmt worden.

#### 3.4.1 d-Aminolävulinsäure

Der Wert der d-Aminolävulinsäure im 24-h-Sammelurin wurde bei 8 Patienten bestimmt. Der Mittelwert liegt bei 33,27  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$  mit einer Standardabweichung von 22,1  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ . Das Maximum liegt bei 71,3  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$  und das Minimum bei 6,7  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ . Ein Wert unter 49  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$  gilt als normwertig, dies ist bei 6 Patienten der Fall.

#### 3.4.2 Porphobilinogen

Der Wert des Porphobilinogens im 24-h-Sammelurin wurde bei 7 Patienten bestimmt. Der Mittelwert liegt bei 2,87  $\text{mg}/24\text{ h}$  mit einer Standardabweichung von 2,19  $\text{mg}/24\text{ h}$ . Das Maximum liegt bei 7,4  $\text{mg}/24\text{ h}$  und das Minimum bei 0,8  $\text{mg}/24\text{ h}$ , wobei der kleinste Wert mit  $> 0,8\text{ mg}/24\text{ h}$  angegeben wurde. Ein Wert unter 2  $\text{mg}/24\text{ h}$  gilt als normwertig, dies ist bei 2 Patienten der Fall.

#### 3.4.3 Gesamtporphyrin

Eine Bestimmung der Gesamtporphyrine im Urin wurde bei 8 Patienten durchgeführt. Der Mittelwert lag bei 1577,83  $\mu\text{g}/\text{l}$  mit einer Standardabweichung von 1726,31  $\mu\text{g}/\text{l}$ . Das Maximum lag bei 5425  $\mu\text{g}/\text{l}$  und das Minimum bei 117,9  $\mu\text{g}/\text{l}$ . Ein Wert unter 150  $\mu\text{g}/\text{l}$  gilt als normwertig, dies ist bei einem Patienten der Fall.

#### 3.4.4 Coproporphyrin

Das Coproporphyrin wurde bei 7 Patienten im Urin bestimmt. Der Mittelwert lag bei 288,86  $\mu\text{g}/\text{l}$  mit einer Standardabweichung von 524,35  $\mu\text{g}/\text{l}$ . Das Maximum lag bei 1474  $\mu\text{g}/\text{l}$  und das Minimum bei 30  $\mu\text{g}/\text{l}$ . Ein Wert unter 90  $\mu\text{g}/\text{l}$  gilt als normwertig, das war bei drei Patienten der Fall.

#### 3.4.5 Pentacarboxyporphyrin

Das Pentacarboxyporphyrin wurde bei sechs Patienten bestimmt. Bei vier Patienten lag der ermittelte Wert unter dem Referenzwert von 15 µg/l und wurde lediglich als >15 µg/l angegeben. Ein Patient zeigte Werte von 214 µg/l und ein Weiterer 92 µg/l.

#### 3.4.6 Sonstige

Einige Werte wurden lediglich bei einzelnen Patienten bestimmt. Bei einem Patient wurden noch weitere Porphyrine im Urin spezifiziert, darunter das Uroporphyrin mit 4078 µg/l (Norm <30 µg/l), das Heptacarboxyporphyrin mit 26,4 µg/l (Norm <15 µg/l), das Hexacarboxyporphyrin mit 181 µg/l (Norm <15 µg/l) und das Pentacarboxyporphyrin mit 179 µg/l (Norm <15 µg/l).

Bei einem anderen Patienten wurde das Zinkprotoporphyrin mit 41 µg/dl (Norm 3 - 29 µg/dl) und das Protoporphyrin mit 704 mg/dl (Norm 1 - 7 µg/dl) im EDTA-Blut bestimmt.

### 3.5 Biopsie

Bei keinem der eingeschlossenen Patienten wurde eine Biopsie der Haut durchgeführt oder dokumentiert. Bei einem Patienten (Nr. 19 im Vergleichenden Bildatlas) wurde eine Biopsie der Leber durchgeführt. Die histologische Untersuchung zeigte unauffälliges Leberparenchym ohne Zeichen einer Fibrose oder Zirrhose, jedoch konnte in der Biopsie eine Hepatitis C nachgewiesen werden.

### 3.6 Molekulargenetik

Eine Molekulargenetische Untersuchung wurde bei 2 von 24 Patienten durchgeführt. Bei diesen beiden Patienten handelt es sich um Geschwister, beide mit einer Porphyria variegata. Beide zeigten eine homozygote Variante im Gen der Protoporphyrinogenoxidase. Es handelt sich um eine c.164A>C für p.GLU55Ala Mutation, welche als wahrscheinlich pathogen eingestuft wird.

### 3.7 Therapie

Von den 24 eingeschlossenen Patienten wurde bei 12 Patienten zu einem Zeitpunkt im betrachteten Zeitraum eine Therapie durchgeführt. Am häufigsten wurde hierbei Lichtschutz als Therapieform verordnet, nämlich bei 5 Personen. Dies wurde in Form von Sonnencreme mit Lichtschutzfaktor sowie die Vermeidung von Sonnenexposition empfohlen. Von diesen 5 Personen litt jeweils eine an einer EPP und PCT sowie drei an einer PV. Bei dem PCT Patienten wurde zusätzlich Diprosone-Creme, ein kortikosteroidhaltiges Präparat, zur zweimal täglichen topischen Anwendung verordnet.

Bei drei anderen PCT Patienten wurde die perorale Einnahme von Hydroxychloroquin, beziehungsweise Chloroquin verordnet. Bei drei anderen, ebenfalls PCT Patienten, wurden Aderlässe als Therapieoption angewandt. Bei einem dieser Patienten wurde zusätzlich die topische Anwendung Betamethason- und Triclosancreme verordnet.

Bei einem AIP Patienten wurde im Schub eine Hämarginat und Glucose G20 Infusion angewandt.

*Tabelle 29: Häufigkeitstabelle Therapie nach Porphyrieunterform*

*In dieser Tabelle ist dargestellt bei wie vielen Patienten eine Therapie bei welcher Porphyrieform verordnet wurde.*

			<b>Therapie</b>		
Diagnose			Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Akute intermittierende Porphyrie	Gültig	Nein	3	75,0	75,0
		Ja	1	25,0	100,0
		Gesamt	4	100,0	
Erythro poetische Protoporphyrurie	Gültig	Nein	2	66,7	66,7
		Ja	1	33,3	100,0
		Gesamt	3	100,0	
Porphyria cutanea tarda	Gültig	Nein	7	50,0	50,0
		Ja	7	50,0	100,0
		Gesamt	14	100,0	
Porphyria variegata	Gültig	Ja	3	100,0	100,0

## 4. Diskussion

### 4.1 Studienrahmen

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel der retrospektiven Auswertung von Porphyrurie-Patienten im Tübinger Patientengut in den Jahren 2005 bis 2016. Besonderes Augenmerk wird auf die Auswertung von sonographischen Veränderungen der Leber und der Vergleich zu anderen Bildgebungen wie CT und MRT gelegt. Sonographische Veränderungen der Leber bei PCT Patienten werden bereits seit Ende der 1980er Jahre, vor allem in Fallstudien, beschrieben, zum Beispiel von Kersjes 1988 und Fengler 1990.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurden die Daten von 105 Patienten, die unter den ICD-10 Codes E80.0, E80.1 und E80.2 verschlüsselt wurden, analysiert. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die die im Voraus definierten Einschlusskriterien nicht oder eines der Ausschlusskriterien erfüllten. Diese sind unter 2.1.1 Einschlusskriterien und 2.1.2 Ausschlusskriterien nachzulesen. Letztendlich konnten 24 Patienten in der Auswertung berücksichtigt werden.

Alle Daten wurden retrospektiv aus dem SAP-System der Universitätsklinik Tübingen erhoben und analysiert. Dies gilt für die Anamnese, die Laborwerte und alle durchgeführten Untersuchungen.

Die gestellten Diagnosen wurden erneut kritisch überprüft und in zwei Gruppen eingeteilt. Zum einen, eine Gruppe von Patienten, deren Diagnose durch eine dokumentierte Laboruntersuchung gesichert ist und zum anderen, eine Gruppe von Patienten deren Diagnose bereits früher gestellt wurde, aber keine dokumentierte Laboruntersuchung vorliegt.

Die Auswertung der Bildgebungen von Sonographie, CT und MRT erfolgte anhand von gespeicherten Bilddateien im PACS des UKT. Somit konnten lediglich abgebildete Bereiche erneut überprüft und ausgewertet werden, was vor allem bei der Sonographie eine große Rolle spielen kann. Mögliche Veränderungen, welche in nicht abgebildeten Bereichen lagen, konnten somit nicht erfasst werden. Die erneute Auswertung der Sonographien erfolgte durch einen Facharzt für Innere Medizin und DEGUM Kursleiter.

Mögliche Probleme resultieren bereits aus dem retrospektiven Ansatz der Arbeit. Da keine strukturierte Datenerhebung anhand eines Studienprotokolls bei Aufnahme, Diagnostik und Therapie der Patienten erfolgte, waren viele Daten unvollständig. Außerdem erfolgte keine strukturierte Nachsorge zu festgelegten Zeitpunkten.

Ein weiterer problematischer Aspekt ist die geringe Fallzahl von 24 eingeschlossenen Patienten, die sich je nach betrachtetem Aspekt, aufgrund von unvollständigen Daten, noch weiter reduziert. Nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie beschränkten wir uns aus diesem Grund auf ein beschreibendes Vorgehen. Ein Grund für die geringe Fallzahl ist, dass der überwiegende Teil der Porphyrieerkrankungen zu den seltenen Erkrankungen zählt und die Prävalenz in der Bevölkerung gering ist. Außerdem ist am Universitätsklinikum Tübingen kein Porphyriezentrum ansässig, sodass keine gesteigerte Patientenrekrutierung und keine streng standardisierte Datenerhebung resultiert.

## 4.2 Epidemiologie

In unserer Stichprobe waren die männlichen Patienten mit 62,5 %, gegenüber 37,5 % bei den Frauen, etwas häufiger vertreten. In der Literatur wird bezogen auf die PCT, die häufigste Porphyriefform, von einer ausgeglichenen Geschlechtsverteilung (Horner et al., 2013) oder einer männlichen Dominanz im Verhältnis von 2 - 3:1 (Herold, 2018) ausgegangen. In der Stichprobe zeigte sich ein ausgeprägtes Übergewicht von männlichen PCT Patienten mit einem Anteil von 85,7 %, was den erwarteten Wert übersteigt. Bei der AIP, der zweithäufigsten Porphyriefform, ist eine weibliche Dominanz seit längerem beschrieben (Elder et al., 2013). Diese wird in einer Quelle mit einem Verhältnis von 4:1 angegeben (Herold, 2018). Auch in unserer Analyse zeigte sich eine deutliche weibliche Dominanz, es waren sogar alle AIP Patienten weiblich. Allerdings beschränkte sich die Anzahl von AIP Patienten auf vier Personen. Bei der EPP, der dritthäufigsten Porphyriefform, wird von einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis ausgegangen (Todd, 1994). Im betrachteten

Studienkollektiv waren zwei von drei EPP Patienten männlich. Bei der PV war das Verhältnis genau umgekehrt. Dies entspricht den gängigen Angaben aus der Literatur in der von mehr weiblichen Patienten bei der PV berichtet wird (Elder et al., 2013). Bei einem kleinen Stichprobenumfang von nur 24 Patienten lassen sich keine Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit ziehen. Die Verteilung der AIP, EPP und PV entspricht weitestgehend der erwarteten Verteilung, es ist allerdings zu beachten, dass diese Untergruppen mit einer Fallzahl von  $n=4$  (AIP), respektive  $n=3$  (EPP, PV) sehr klein waren, insofern fallen Unterschiede wie bei der EPP mit zwei Männern und einer Frau stark ins Gewicht. Überproportional vertreten waren die männlichen PCT Patienten. Diese machten zwar die größte Gruppe aus, welche mit einer Fallzahl von 14 Patienten allerdings immer noch sehr klein ist.

Die Betrachtung des Alters zum Betrachtungszeitpunkt, welcher auf den 01.06.2021 festgesetzt wurde, hat nur äußerst eingeschränkten Aussagewert, da die Erkrankungsdauern teilweise erheblich variieren. Interessanter ist die Betrachtung des Erkrankungsalters, also des Alters bei Erstdiagnose. Dieses Alter konnte in unserer Kohorte bei 14 Patienten berechnet werden, da das Erstdiagnosedatum bekannt war. Wenn lediglich das Diagnosejahr bekannt war, wurde der 01.01 des entsprechenden Jahres als Datum angenommen.

Das Medianalter bei Erstdiagnose lag Untergruppen übergreifend bei 47,5 Jahren mit einer Interquartilrange von 31 Jahren. In der Gruppe der PCT Patienten lag der Altersmedian bei 49 Jahren. Dies ist vereinbar mit einem in der Literatur publizierten Erkrankungsgipfel nach dem 40. Lebensjahr (Herold, 2018). Der Altersmedian der AIP liegt bei 44 Jahren, allerdings war lediglich von 2 Patienten das Erstdiagnosedatum bekannt. Ein Patient war zu diesem Zeitpunkt 31 Jahre alt, der andere war 57 Jahre alt. Bezüglich der AIP wird ein Erkrankungsgipfel um 30 Jahre angenommen (Elder et al., 2013). Auch bei der EPP konnte der Altersmedian des Erstdiagnosealters bei zwei Patienten berechnet werden, dieser lag bei 13 Jahren. Ein Patient war 7 Jahre alt und der Andere 19 Jahre. Ebenfalls kongruent hierzu wird eine Erstpräsentation typischerweise im Kindesalter von Horner et al beschrieben (Horner et al., 2013). Bei der Porphyria variegata konnte kein Altersmedian bei Erstdiagnose

berechnet werden, da das Erstdiagnosedatum nur bei einem Patienten bekannt war. Dieser Patient war zu diesem Zeitpunkt 28 Jahre alt. Horner et al beschreiben für die PV eine typische Erstpräsentation zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Horner et al., 2013). Zu beachten ist, dass der Zeitraum zwischen erstem Auftreten der Symptome und Diagnosestellung interindividuell und zwischen den Porphyrieunterformen äußerst unterschiedlich sein kann.

Unter den 24 eingeschlossenen Patienten kamen vier verschiedene Porphyrieformen vor. Wie in der Gesamtbevölkerung dominiert auch in unserer Kohorte die Porphyria cutanea tarda, dabei macht sie einen Anteil von 58,3 % aus. Ebenfalls kongruent zum Gesamtvorkommen stellen die AIP Patienten die zweitgrößte Gruppe dar. Sie machen einen Anteil von 16,7 % aus. Den dritten Platz nimmt, wie in der Gesamtbevölkerung die EPP ein. Allerdings teilt sie sich diesen, mit der Porphyria variegata. Beide haben jeweils einen Anteil von 12,5 %. Diese kommt laut einer Untersuchung von Elder et al in Europa seltener vor als die EPP (Elder et al., 2013).

Im Hinblick auf potenzielle Unterschiede in der Zusammensetzung der beiden Untergruppen „Labor“ und „Vordiagnose“ zeigte sich, dass der Männeranteil sowie der Altersmedian in der „Vordiagnose“-Gruppe mit 75 % und 71,5 Jahren im Vergleich zu 50 % und 57,5 Jahren deutlich höher liegt. Bezüglich des Vorkommens der Porphyrieformen fiel auf, dass alle PV Patienten in der „Labor“-Gruppe waren. Dies könnte auch schon einen ersten Grund für das jüngere Medianalter darstellen.

Werden auch die Patienten betrachtet, bei denen eine Porphyrie diagnostiziert wurde, welche aber aufgrund einer fehlenden sonographischen Bildgebung nicht in die Auswertung eingeschlossen werden konnten, ergibt sich ein sehr ähnliches Bild. Diese Kohorte umfasst 44 Patienten, bei denen 5 verschiedene Porphyrieformen vorkamen. Ebenfalls am häufigsten kam die PCT mit 54,5 % vor, gefolgt von der AIP mit 18,2 %. Entsprechend dem Vorkommen in der Gesamtbevölkerung folgte die EPP mit 15,9 % und die PV mit 9,1 % der Fälle. Ein Patient litt an einer seltenen hereditären Coproporphyrinurie, für die die

geringste Prävalenz der akuten Porphyrien angenommen wird (Wang and Bissell, 1993).

### 4.3 Bildgebung

#### 4.3.1 Sonographie

Uns standen 37 Leberultraschalluntersuchungen von 24 Patienten, welche an unterschiedlichen Porphyriepatienten leiden, zur Nachbeurteilung und Auswertung zur Verfügung. 13 von diesen 37 Sonographien, die zu 10 verschiedenen Patienten gehörten, zeigten Auffälligkeiten. Dies entspricht sonographischen Auffälligkeiten bei 41,7 % der von uns betrachteten Porphyriepatienten. Dabei kamen sonographische Veränderungen bei den unterschiedlichen Porphyriepatienten verschieden häufig vor. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von sonographischen Veränderungen und der Zugehörigkeit zu einer der Porphyriepatienten war jedoch statistisch nicht signifikant. Ein möglicher Grund hierfür ist die kleine Fallzahl.

Im Jahr 1988 wurde, unseren Informationen nach, erstmalig von fokalen Auffälligkeiten bei einer PCT Patientin im Leberultraschall von Kersjes et al berichtet. Bereits davor war bekannt, dass die PCT in einigen Fällen mit Leberzirrhose, HCC (Kersjes et al., 1988) und anderen Auffälligkeiten, wie einer diffusen Mehrverfettung (Dirks and Lutz, 2000) vergesellschaftet ist. Auch in der folgenden Zeit bis heute werden immer wieder vor allem Fallstudien veröffentlicht, in denen über Leberherdbefunde bei PCT berichtet wird. So zum Beispiel von Flückiger et al 1991, Chevallier et al 1998, Dirks und Lutz 2000, Takata et al 2017 und Naganuma et al 2019. Nur wenige Arbeiten betrachteten dabei eine größere Patientenkohorte, wie zum Beispiel Fengler 1990 mit 69 Patienten. Die Veränderungen werden meist als multiple rundliche Herdbefunde mit einer scharfen Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe und häufig einer Randbetonung beschrieben. Dabei zeigen die hepatischen Gefäße keine Auffälligkeiten. Histologisch wurde eine fokale Ablagerung von Porphyrinvorläufern festgestellt, wofür eine rötliche Fluoreszenz der biopsierten Areale spricht. Ebenso wurde eine lokale Mehrverfettung mit ballonierten

Hepatozyten und eine vermehrte Eisenablagerung beobachtet. Diese Befunde werden fortan auch als „PCT-typisch“ bezeichnet.

Zur Genese bestehen mehrere Erklärungsansätze. Laut einer Hypothese sorgen Faktoren wie Alkohol, Hepatitis C oder eine Hämochromatose zu einer verminderten Synthese von Hepsidin, was zu einer vermehrten Eisenaufnahme aus dem Darm führt. Hierdurch kommt es zu einer gesteigerten Eisenablagerung im Leberparenchym, welche im Zusammenspiel mit gesteigertem oxidativem Stress, etwa durch ROS, zu einer Bildung von Stoffen führen, welche die UROD inhibieren. Es gibt Hinweise, dass es sich dabei um Uroporphomethen handelt, welches vermutlich durch Oxidation aus Uroporphyrinogen oder Hydroxymethylbilan entsteht. Durch die Hemmung der UROD kommt es zur Anhäufung von Uroporphyrinogen und vorgeschalteten Vorläufern (Ryan Caballes, 2012). Eisen- sowie Porphyrinablagerungen könnten hypoxische und andere Stoffwechselveränderungen auslösen und damit eine vermehrte Verfettung bedingen (Takata, 2017). Weshalb aber diese Veränderungen nur fokal auftreten, bleibt unklar.

Bei sieben der vierzehn betrachteten PCT Patienten aus unserer Kohorte zeigten sich sonographische Besonderheiten. Diese Patientengruppe zeigte dabei unterschiedliche sonographische Veränderungen. Drei dieser Patienten zeigten hyperechogene, randbetonte Herdbefunde, welche in das Muster der bereits in der Literatur mit der PCT in Verbindung gebrachten Befunde passen. Das entspricht 21,4 % aller betrachteten PCT Patienten. Dabei handelt es sich um die Patienten Nr. 2, Nr. 17 und Nr. 19. Die Patientin (Nr. 2) mit den prominentesten Befunden zeigte multiple randbetonte Herdbefunde mit einem maximalen Durchmesser von 18,4 mm. Diese Herdbefunde entsprachen in ihrem Erscheinen den bereits in der Literatur beschriebenen Befunden und veranlassten die behandelnden Ärzte zu einer Porphyrieabklärung. Patient Nr.17 zeigte vier hyperechogene Herdbefunde, von denen einer eine deutliche Randbetonung und scharfe Abgrenzbarkeit vom umliegenden Gewebe zeigte. Die anderen drei zeigten keine Randbetonung und teils unscharfe Abgrenzbarkeit zum umgebenden Leberparenchym. Diese vier Befunde wurden ursprünglich den Gallenwegen zugeordnet, was in der erneuten Befundung

nicht bestätigt wurde. Der Patient Nr. 19 zeigte drei hyperintense Herdbefunde. Ein besonders auffälliger Rundherd in Lebersegment IV stellte sich hyperechogen, mit einem hypoechogenen Randsaum und teils unscharfer Abgrenzbarkeit dar. Diese Befunde stellten sich jedoch als HCC heraus, eine Differentialdiagnose zu „PCT-typischen“ Befunden. Zusätzlich bestand eine Hepatitis C, was sowohl einen Risikofaktor für ein HCC, als auch für eine PCT darstellt. Zusammen entspricht dies also einem Vorkommen bei 14,3 % (2/14) der betrachteten PCT Patienten. Jedoch ist eine Übertragung auf die Grundgesamtheit aufgrund der kleinen Kohorte nur schwer möglich. Fengler kam in seiner Untersuchung auf ein Vorkommen in 11 % der untersuchten PCT Fälle. Ein Auftreten dieser Befunde ist nicht beweisend für das Vorhandensein einer PCT, jedoch kann die Detektion dieser sonographischen Veränderung Grund für eine genauere Abklärung sein und bei der Diagnosestellung helfen. Ob und wie sich die Herdbefunde unter Therapie verändern, konnte leider nicht untersucht werden, da keine weiteren sonographischen Untersuchungen der Patienten dokumentiert sind. Auffällig war, dass die Patienten Nr. 2, Nr. 17 und Nr. 19 keinerlei Symptome zeigten (siehe Tabelle 27), welche auf eine PCT hindeuten. Dies erschwert die Interpretation der sonographischen Befunde für den Untersucher. Da lediglich bei einer der zwei PCT Patienten mit den hyperintensiven Raumforderungen ein Porphyrilabor abgenommen wurde, kann keine bestimmte Laborkonstellation mit dem Auftreten der sonographischen Veränderungen assoziiert werden.

Ebenfalls in der Literatur seit längerem beschrieben, ist eine diffuse Leberverfettung, Leberfibrose, Leberzirrhose und Siderose im Zusammenhang mit der Porphyria cutanea tarda (Lee et al., 2010). Eine gewisse Leberbeteiligung ist bei fast allen PCT Patienten anzunehmen, jedoch finden sich in der Literatur selten Häufigkeitsangaben zum Vorkommen von Steatose und Zirrhose bei PCT Patienten. Frank et al beschreiben eine Hepatosiderose bei 60 – 70 % der PCT Patienten (Frank and Poblete-Gutierrez, 2010). In unserer Kohorte trat eine Steatosis hepatis mit einem zusätzlichen hämangiomtypischen Herdbefund bei einem PCT Patienten und eine Leberzirrhose bei zwei Patienten auf, wovon einer zusätzlich an einer

Hepatitis C litt. Auch der Zusammenhang zwischen PCT und Hepatitis C ist in der Literatur bereits beschrieben. Ob das Hepatitis C Virus selbst oder eine erhöhte Eisenkonzentration sowie das vermehrte Auftreten von freien Sauerstoffradikalen die Entstehung einer PCT fördern, ist nicht abschließend bekannt (Ryan Caballes et al., 2012). Ebenfalls wird ein erhöhtes Risiko für maligne Neoplasien der Leber sowie den Gallenwegen bei PCT Patienten angenommen. Es gibt unterschiedliche Aussagen zum Grad der Risikoerhöhung. Während Kauppinen et al noch von einem 100 - 200-fach erhöhtem Risiko für die Entstehung eines HCCs berichteten (Kauppinen and Mustajoki, 1988), kommen aktuellere Studien zu geringeren Zahlen. Baravelli et al untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie alle in der „Norwegian Porphyria Registry“ registrierten PCT Patienten. Es ergab sich ein 20-fach erhöhtes Risiko für ein Hepatozelluläres Karzinom sowie ein 7-fach erhöhtes Risiko für ein cholangiozelluläres Karzinom im Vergleich zur Referenzgruppe (Baravelli et al., 2019). In unserer Kohorte traten je ein Fall eines HCCs und eines CCCs auf. Der HCC Patient litt nebenbefundlich an einer Hepatitis C. Während bei dem HCC Patienten keine begleitenden diffusen Veränderungen der Leber vorlagen, waren bei dem CCC Patienten diffuse zirrhotische Leberveränderungen sichtbar und ein Alkoholabusus bekannt. Eine alkoholische Leberzirrhose ist ein eigenständiger Risikofaktor für die CCC-Entstehung, während die Studienlage zu einem erhöhten Alkoholkonsum allein unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Risikos für die Entstehung eines CCCs ausweist (Labib et al., 2019). Ein erhöhter Alkoholkonsum ist hinlänglich als Triggerfaktor einer PCT bekannt.

Von vier Patienten die an einer akut intermittierenden Porphyrie litten, zeigten 3 Patienten mindestens eine auffällige Sonographie. Dabei zeigten sie drei unterschiedliche Pathologien und Auffälligkeiten.

In einer Studie aus 2021 untersuchten Juan Buendía-Martínez et al eine Studienpopulation von 55 Patienten aus der Gegend von Murcia in Spanien. Betrachtet wurden hierbei Patienten, die an einer latenten AIP litten (definiert als keine neuroviszeralen Attacken/Jahr), und an einer sporadischen AIP, (definiert als < 4 neuroviszeralen Attacken pro Jahr). Unter anderem wurde eine

Abdomensonographie durchgeführt, in der sich bei keinem Patienten Auffälligkeiten zeigten (Buendia-Martinez et al., 2021). Bereits seit den 1980er Jahren wird von einem vermehrten Vorkommen von HCC bei AIP Patienten berichtet. Die Absolutzahlen der HCC Patienten in den untersuchten Populationen sind meist gering, jedoch ergibt sich ein deutlich erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung an einem HCC zu erkranken. Kauppinen beschrieb ein 61-fach erhöhtes Risiko an einem HCC zu erkranken (Kauppinen and Mustajoki, 1988). Dabei wird sowohl von Fällen berichtet, denen eine Leberzirrhose vorrausging, als auch von Fällen, in denen das nicht geschah (Stewart, 2012). In einer Studie von Innala und Anderson, in der zusätzlich eine Auswertung mehrerer Studien zum Zusammenhang von AIP und HCC vorgenommen wurde, welche zusammen 104 Fälle von HCC's bei AIP Patienten betrachteten, wird von einer relativ geringen Zirrhoserate von  $30 \pm 10$  % berichtet (Innala and Andersson, 2011). In einer Längsschnittstudie aus den Vereinigten Staaten von Amerika, in der 327 Patienten mit einer akut hepatischen Porphyrie (AIP, HCP und PV) betrachtet wurden, wurden 5 Fälle eines HCC's identifiziert. Von diesen hatte kein Patienten eine Leberzirrhose, aber zwei Patienten litten an einer nicht alkoholischen Fettleber (NAFDL) (Saber et al., 2021).

Auch eine AIP-Patientin in unserer Patientenkohorte zeigte das typische Bild einer Steatosis hepatis in der Lebersonographie. Es lagen keine Hinweise für einen erhöhten Alkoholkonsum der Patientin vor, sie litt nebenbefundlich an einem Sigmakarzinom. Über die genaue Genese lässt sich keine Aussage treffen, da keine Informationen über mögliche andere alimentäre Faktoren vorlagen. Es ist jedoch möglich, dass die AIP zur Genese beigetragen hat, wobei der genaue Zusammenhang zwischen Vorliegen einer AIP und Entstehung einer Fettleber aktuell nicht bekannt ist.

Zum Betrachtungszeitpunkt klinisch symptomfrei war eine AIP-Patientin, die im Ultraschall das Bild einer Leberzirrhose zeigte. Auch bei ihr lag kein Hinweis auf einen gesteigerten Alkoholkonsum oder eine Hepatitis B oder C Infektion vor. Besonders interessant war das zusätzliche Vorhandensein eines fokalen Befundes der 2 cm maß, zentral hypoechogen war und eine hyperechogene

Randbetonung aufwies. Der Herdbefund zeigte einige Ähnlichkeiten zu den gelegentlich bei der PCT auftretenden Herdbefunden. Es erfolgte keine Biopsie, sodass nicht festgestellt werden konnte, ob es sich hierbei um einen Zirrroseknoten oder eine lokale Mehrverfettung mit Porphyrinablagerung wie bei der PCT handelt.

Eine Patientin zeigte eine echofreie fokale Veränderung im Sinne einer typischen Leberzyste ohne Krankheitswert. Für singuläre einfache Leberzysten wird ein Vorkommen von 2,5 – 18 % in der Gesamtbevölkerung angenommen (Pitchaimuthu and Duxbury, 2017) und ein Zusammenhang zur AIP ist nicht anzunehmen und nicht bekannt.

Interessanterweise fanden sich bei den EPP Patienten und bei den PV Patienten keine sonographischen Auffälligkeiten. Bezüglich der EPP wurde bereits 1983 von Eubanks et al ein gehäuftes Vorkommen von intrahepatischen und extrahepatischen Gallensteinen beschrieben, welche eine erhöhte Konzentration an wasserunlöslichem Protoporphyrin enthalten. Intrahepatische Ablagerungen könnten zu einem entzündlichen Prozess und Leberfibrose führen. Allerdings erfolgte keine Angabe bezüglich der Häufigkeit dieser potenziellen Veränderungen. Theoretisch wären diese aber durchaus im Ultraschall der Leber detektierbar (Eubanks et al., 1983). In einem Artikel beschrieben Urbanski et al und Wang & Karamchandani, unabhängig voneinander, das Vorkommen von Cholelithiasis bei 20 % der Betroffenen und eine Leberzirrhose, -insuffizienz und -versagen bei 1 – 4 % der EPP Patienten (Wang and Karamchandani, 2021), (Urbanski et al., 2016). Im Zusammenhang mit der Porphyria variegata wird von einer erhöhten Inzidenz eines HCC, insbesondere ab einem Lebensalter von 50 Jahren, berichtet (Singal and Anderson, 1993). Schneider-Yin et al beschreiben sowohl ein Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms nach vorangegangener Leberzirrhose als auch ein Auftreten bei zuvor asymptomatischen, unauffälligen Patienten. Es gibt Hinweise, dass ein bestimmter Genotyp mit der Entstehung von HCCs bei PV Patienten assoziiert ist und es wird von einem 36 bis 61-fach erhöhtem Risiko, an einem HCC zu erkranken, gesprochen (Schneider-Yin et al., 2010). Auch solche Veränderungen könnten im Ultraschall dargestellt werden.

Der Grund für die Tatsache, dass in der „Labor“-Untergruppe weniger auffällige Befunde vorlagen als in der „Vordiagnose“-Untergruppe, könnte eventuell an der Verteilung der Porphyrieunterformen innerhalb der Untergruppen liegen. Während in der „Labor“-Untergruppe alle PV Patienten waren, von denen keiner sonographische Auffälligkeiten zeigte, befanden sich in der „Vordiagnose“-Gruppe mehr PCT Patienten.

Es lässt sich also zeigen, dass in der von uns betrachteten Patientengruppe sonographische Veränderungen gehäuft vorkommen. Dabei ist auffällig, dass dies nur bei AIP und PCT Patienten der Fall ist, wobei in der Literatur auch sonographisch darstellbare Veränderungen bei der EPP und PV beschrieben wurden. Jedoch waren der Zusammenhang zwischen sonographischen Veränderungen und unterschiedlicher Porphyrieunterform in unserer Untersuchung nicht statistisch signifikant, sodass keine Übertragung auf die Grundgesamtheit vorgenommen werden kann. Der Grund für die statistisch nicht signifikanten Ergebnisse kann an der kleinen Fallzahl liegen, welche sich durch Unterteilung in Untergruppen der verschiedenen Porphyrieformen noch weiter separierte. Die detektierten Veränderungen sind überwiegend unspezifisch, aber mit der Porphyrieerkrankung in Einklang zu bringen. Allerdings lässt sich die Frage der Rolle der AIP oder PCT bei der Entstehung der Veränderungen wie Steatose, Zirrhose, HCC und CCC nicht abschließend beantworten. Es liegt aber in einigen der Fälle nahe, dass die Porphyrieerkrankung eine Rolle bei der Genese gespielt hat. Im Falle der beiden PCT Patienten (Nr. 2 und Nr. 17) mit den multiplen Leberrundherden, ist die Genese höchstwahrscheinlich auf die PCT zurückzuführen und das Erscheinungsbild entspricht dem bereits mehrfach publizierten. In einem Fall haben die sonographischen Veränderungen sogar zur Diagnosefindung beigetragen.

Das Auftreten von multiplen echoreichen, randbetonten Leberrundherden in der Sonographie, welche kein infiltrierendes Wachstum oder vermehrte Vaskularisierung aufweisen, sollte demnach auch an die Differentialdiagnose PCT denken lassen, ohne dabei andere Differentialdiagnosen zu vernachlässigen. Auch wenn diese Veränderungen bei weitem nicht bei jedem

PCT Patienten auftreten, sondern vermutlich lediglich bei etwa 10 - 15 %, kann das Auftreten als deutlicher Hinweis auf das Vorliegen einer PCT gewertet werden, jedoch ohne diese zu beweisen. Erschwerend hinzu kam, dass in den von uns betrachteten Fällen beide Patienten keine PCT typischen Symptome zum Untersuchungszeitpunkt aufwiesen, welche einen weiteren Hinweis liefern könnten. „PCT-typische“ sonographische Befunde sollten jedoch unbedingt weiter abgeklärt werden, da wie in einem unserer Fälle auch maligne Erkrankungen als Differentialdiagnosen ursächlich sein könnten.

#### 4.3.2 Computertomographie

Von unseren 24 Patienten wurde lediglich bei sechs Patienten eine CT Untersuchung durchgeführt. Die Hälfte davon zeigte auffällige Befunde, die andere Hälfte zeigte unauffällige Befunde. Die Verteilung innerhalb der beiden Untergruppen war ebenfalls 50 % auffällige Befunde und 50 % unauffällige Befunde. Es wurde lediglich bei AIP und PCT Patienten ein CT durchgeführt.

Im Großen und Ganzen bestätigten dabei die CT Untersuchungen die in der Sonographie sichtbaren Veränderungen. Dies war der Fall bei der Patientin mit den Leberzysten, wobei noch weitere kleinere zystische Formationen detektiert werden konnten und bei einem Patienten mit Leberzirrhose, welche bestätigt wurde. Bei dem AIP Patienten mit der Leberzirrhose und dem fraglich randbetonten Rundherd im Ultraschallbild hingegen, waren in der CT Untersuchung zwei Herdbefunde zu sehen, einer davon hyperdens und ein anderer hypodens. Bedauerlicherweise erfolgte keine weitere Abklärung, beziehungsweise waren die Daten unvollständig, sodass keine ätiologische Einordnung möglich ist.

Leider erfolgte auch keine CT Untersuchung der Patientin mit den multiplen randbetonten Rundherden in der Sonographie oder des Patienten mit den vier hyperechogenen Rundherden. In bereits publizierten Fallberichten wird meist von einer Darstellbarkeit dieser Rundherde im CT berichtet, lediglich bei Computertomographen älterer Bauart sei es manchmal zur Nichtdarstellbarkeit gekommen (Dirks and Lutz, 2000). Allerdings kam es auch in einem von

Naganuma et al 2019 publizierten Fallbericht zu einer Nichtdarstellbarkeit. Als Erklärungsansatz wird hierbei eine schwächere Mehrverfettung als in den beiden anderen von ihnen publizierten Fällen angenommen (Naganuma et al., 2019). Die Rundherde haben sich überwiegend hypodens zum umliegenden Parenchym dargestellt und zeigten eine Kontrastmittelaufnahme (Chevallier et al., 1998, Kersjes et al., 1988).

#### 4.3.3 Magnetresonanztomographie

Von den fünf angefertigten MRT Untersuchungen unserer Patienten waren vier auffällig und eine unauffällig. Dies könnte daran liegen, dass eine MRT Untersuchung häufiger zur weiteren Abklärung auffälliger Befunde durchgeführt wird, zum Beispiel im Anschluss an eine auffällige Sonographie zur weiteren Abklärung. Die Verteilung der auffälligen Befunde auf beide Untergruppen war ausgeglichen.

Es wurde ein MRT der Patientin mit den multiplen „PCT-typischen“ Leberrundherden angefertigt. Auch hier waren die Leberrundherde eindrücklich zu erkennen. In der T1 Wichtung stellten sich die Rundherde überwiegend iso- bis hyperintens dar und waren deutlich vom umliegenden Gewebe abzugrenzen. Diese Darstellung entspricht dem erwarteten Befund bei einer fokalen Mehrverfettung. Auch Chevallier et al beschreibt in seiner Arbeit, in der er sich auch ausführlich der Darstellung im MRT widmet, eine iso- bis hyperintense Darstellung der auffälligen Rundherde in der T1 Wichtung. Jedoch beschreibt er ein weniger eindrückliches Bild als in der Sonographie und der CT. Für die T2 Wichtung mit Fettsättigung wird ein überwiegend isointenses Erscheinungsbild beschrieben. Hierbei seien die Herdbefunde nicht scharf abgrenzbar und fleckig und entsprechen am wahrscheinlichsten Abschnitten mit einer Entzündungsreaktion (Chevallier et al., 1998). Es gibt für diesen Fall keine CT Bildgebung, sodass nicht klar ist, ob der Befund hier noch eindrücklicher gewesen wäre. Eine mögliche Erklärung für die deutliche Darstellbarkeit der Befunde im Vergleich zu den weniger eindeutigen Befunden, die von Chevallier beschrieben wurden, könnte durch eine bessere Bildqualität modernerer

Magnetresonanztomographen bedingt sein, wenn man das Publikationsjahr beachtet. Außerdem wurde eine nicht invasive, MRT basierte Lebereisenkonzentrationsbestimmung der auffälligen Abschnitte der Leber durchgeführt, diese lag bei 40  $\mu\text{mol/g}$  (+/- 20).

Bei dem anderen Patienten mit den „PCT-typischen“ sonographischen Auffälligkeiten wurde kein MRT angefertigt.

Die übrigen auffälligen MRT Befunde bestätigten die bereits sonographisch festgestellten Veränderungen überwiegend, zum Beispiel wurden die zystischen Veränderungen der Leber bei einer Patientin bestätigt, welche schon im Ultraschall und CT auffielen. Der maximale Durchmesser der größten Zyste stimmte dabei in allen Untersuchungsmethoden überein. Bei einem weiteren Patienten wurden zwei inhomogene, hyperintense Raumforderungen der Leber abgebildet, welche als HCC identifiziert wurden. Außerdem wurde bei einem anderen Patienten eine große hypointense Raumforderung in einer zirrhotischen Leber festgestellt und der Ultraschallbefund damit bestätigt. Später wurde die Diagnose eines CCC's gestellt. Es ist inzwischen möglich, die Diagnose eines HCCs in den allermeisten Fällen anhand der Bildgebung in Sonographie, CT und MRT zu stellen, sodass auf eine präoperative histologische Untersuchung oft verzichtet wird. Für das MRT wird eine Sensitivität von 77 - 90 % und eine Spezifität von 84 - 97 % berichtet (Jiang et al., 2018).

#### 4.4 Symptomatik

Bei der Datenerhebung wurden die verschiedenen Symptome in drei Symptomkomplexe eingeteilt, welche für verschiedene Porphyriformen unterschiedlich typisch sind. Dabei handelte es sich um abdominelle Symptome, neurologische Symptome und Hautveränderungen. Es sollte analysiert werden, welche Symptome wie häufig auftreten und ob sie mit auffälligen Bildgebungen der Leber korrelieren.

Am häufigsten zeigten die Patienten Hautsymptome, dies war auch bei der PCT der Fall. Bei der PCT waren 28,6 % der Patienten asymptomatisch, die restlichen 71,4 % der Patienten zeigten Hautveränderungen. Bei diesen Hautveränderungen handelte es sich vor allem um Blasen, erythematöse Plaques, Erosionen und Krusten, die hauptsächlich an sonnenexponierten Hautstellen wie Gesicht oder Händen auftraten. Teilweise zeigte sich eine narbige, hyperpigmentierte Abheilung. Damit zeigten sich die erwarteten Symptome, die typisch für die Porphyria cutanea tarda sind. Untypisch sind neurologische Symptome. Zwei unserer PCT Patienten zeigten zusätzlich zu Hautveränderungen auch neurologische Symptome. Ein männlicher Patient zeigte eine rechtsbetonte spastische Parese der Extremitäten. Dieser Patient erlitt einen ischämischen Insult in der Vorgeschichte, sodass die Symptomatik in diesem Rahmen entstanden sein kann. Genauere medizinische Dokumentationen lagen zum Apoplex leider nicht vor. Eine PCT Patientin präsentierte eine Lidheberschwäche, für die keine wahrscheinliche Differentialdiagnose bestand. Bei einem gleichzeitigen Auftreten von PCT typischen Hautveränderungen und neurologischen Symptomen, wie muskulären Schwächen ist auch an eine Porphyria variegata oder Hereditäre Coproporphyrinurie zu denken, bei denen beides auftreten kann (Edel and Mamet, 2018). Eine Porphyrindifferenzierung bestätigte jedoch bei dieser Patientin die Diagnose PCT.

Bei den AIP Patienten waren 75 % zum Zeitpunkt der Datenerhebung symptomlos. Lediglich eine Patientin zeigte abdominale Symptome im Sinne von krampfartigen Bauchschmerzen, Erbrechen, einem diffus druckschmerzhaften Abdomen und einem rötlichen Urin. Dies entspricht typischen Symptomen eines akuten Schubes. Szlendak et al beschreibt ein Auftreten von abdominalen Schmerzen bei 85 - 95 %, einer muskulären Schwäche bei 42 - 60 %, Übelkeit und Erbrechen bei 43 - 88 % der Patienten im akuten Schub (Szlendak et al., 2016). Symptomfreiheit nach einem akuten Schub, beziehungsweise zwischen zwei Schüben, ist häufig. Bei konsequentem Vermeiden von auslösenden Faktoren lassen sich weitere Schübe in vielen

Fällen vermeiden, lediglich 3 - 5 % erleiden rekurrente Attacken (Edel and Mamet, 2018).

Zwei von drei EPP Patienten zeigten Hautveränderungen, der andere war asymptomatisch. Bei einem Patienten äußerten sich die Veränderungen im Sinne eines nicht wegdrückbaren, livid roten, unscharf begrenzten Erythems beider Handrücken und Unterarme nach Sonnenexposition, bei dem anderen Patienten im Sinne von Pruritus an sonnenexponierten Stellen. Auch hierbei handelt es sich um die typischen Symptome einer EPP, bei der nach Sonnenkontakt eine unangenehme Hautrötung und Schwellung ohne Narbenbildung auftritt (Edel and Mamet, 2018).

Alle von uns betrachteten PV Patienten waren symptomatisch. Alle zeigten dabei Hautveränderungen, die denen bei der PCT entsprachen. Zusätzlich zeigten zwei Patienten neurologische Symptome. Bei diesen beiden handelte es sich um Geschwister, welche beide eine homozygote Variante im PPOX-Gen aufwiesen und mit einer globalen Entwicklungsverzögerung, mentalen Retardierung und generalisierten Krampfanfällen bereits im Kindesalter schwer betroffen waren. Die Kombination aus mentaler Retardierung, generalisierten Krampfanfällen und verzögerter Entwicklung in Verbindung mit bereits kurz nach der Geburt auftretenden Hautveränderungen, scheint dabei häufig bei homozygoten oder compound heterozygoten Genträgern aufzutreten (Hift et al., 1993). Es ist anzumerken, dass es sich in unseren Fällen um tatsächlich homozygote Varianten in PPOX Gen handelt (c.164A>C für p.GLU55Ala) und nicht um compound heterozygote Varianten. Letztendlich wurden von beiden nur sehr wenige Fälle weltweit beschrieben (Frank et al., 1998, Pinder et al., 2013). Bei heterozygoten Varianten treten die neuroviszeralen Attacken im Normalfall nach der Pubertät in wechselnder Intensität und Häufigkeit auf. Die Symptome eines Schubes können dabei identisch wie bei allen akuten Porphyriformen sein (Christiansen et al., 2016).

Bei der Überprüfung, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Symptomen und dem Auftreten von Auffälligkeiten in der Sonographie besteht, wurde zunächst ein gruppiertes Balkendiagramm erstellt - vergleiche hierzu

Abbildung 39. Zunächst fiel auf, dass die Patienten mit neurologischen Symptomen stets unauffällige Sonographien zeigten und die Patienten mit abdominellen Symptomen stets auffällige Sonographien zeigten. Bei diesen Patienten handelte es sich um Patientin Nr. 9 aus dem Vergleichenden Bildatlas, sie zeigte Leberzysten, und Patient Nr. 15, der eine Leberzirrhose und Aszites zeigte. Bei dem Signifikanztest mittels des Exakten Test nach Fisher wurde für beide fraglichen Zusammenhänge jedoch ein nicht signifikantes Ergebnis festgestellt.

Für die Überprüfung des Zusammenhangs von Hautveränderungen beziehungsweise von keinen Symptomen mit dem Auftreten von sonographischen Auffälligkeiten hingegen, ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis. Daraufhin wurde für beide der  $\phi$ -Koeffizient berechnet. Hierbei beschreibt ein Wert von 0 völlige Unabhängigkeit und ein Wert von -1 oder 1 einen perfekten Zusammenhang. Für die Abhängigkeit zwischen Hautveränderungen und sonographischen Auffälligkeiten ergab sich ein  $\phi$ -Koeffizient von -0,567 und somit im Bereich eines mittleren Zusammenhangs. Patienten mit Hautveränderungen zeigten seltener sonographische Auffälligkeiten. Patienten ohne Hautveränderungen zeigten häufiger sonographische Auffälligkeiten. Unter den Patienten ohne Hautveränderungen sind alle AIP Patienten, von denen 75 % überwiegend unspezifische, sonographische Veränderungen zeigten. Unter den Patienten mit Hautveränderungen hingegen waren alle PV Patienten und zwei EPP Patienten, welche wiederum durchgehend unauffällige Sonographien zeigten. Für die Abhängigkeit zwischen keinen Symptomen und sonographischen Auffälligkeiten ergab sich ein  $\phi$ -Koeffizient von 0,478 und somit ebenfalls im Bereich eines mittleren Zusammenhangs. Patienten die keine Symptome hatten, zeigten häufiger auffällige sonographische Veränderungen. Patienten, bei denen die Frage nach keinen sonographischen Veränderungen mit nein beantwortet wurde, die also Symptome aus mindestens einem der drei Symptomkomplexe hatten, hatten seltener auffällige Sonographien. Die asymptomatischen Patienten setzten sich zusammen aus vier PCT Patienten, von denen alle auffällige Sonographien zeigten (vergleiche Nr. 2, Nr. 17, Nr. 19,

Nr. 20 im Vergleichenden Bildatlas), 3 AIP Patienten von denen 2 auffällige Sonographien zeigten (vergleiche Nr. 23 und Nr. 24 im Vergleichenden Bildatlas) und ein EPP Patient, welcher eine unauffällige Bildgebung zeigte.

Eine mögliche Erklärung für einen kausalen Zusammenhang zwischen Hautsymptomen und unauffälligen Bildgebungen und asymptomatischen Patienten und auffälligen Bildgebungen erschließt sich uns momentan nicht.

Bei der getrennten Betrachtung beider Untergruppen, zeigte sich in der „Vordiagnose“-Gruppe eine höhere Anzahl an asymptomatischen Patienten und kein Patient mit neurologischen Symptomen. Das könnte daran liegen, dass bei akut symptomatischen Patienten eher eine Labordiagnostik durchgeführt wurde.

#### 4.5 Labor

Eine Laboranalyse zur Abklärung der Porphyrie wurde nur bei einem Teil unserer Patienten durchgeführt. Auch wurden bei den meisten Patienten unterschiedliche Laborparameter bestimmt, was zur Abklärung unterschiedlicher Verdachtsdiagnosen normal ist. Bei dem Verdacht auf eine akute Porphyrie sollte zunächst eine PBG Bestimmung im Urin erfolgen. Normalerweise sind die Werte mindestens fünffach erhöht gegenüber dem Referenzwert. Grenzwert wird bei 2 mg/24 h definiert, wobei bei einer ersten Abklärung öfter auch kein 24 h-Sammelurin, sondern ein sogenannter Spot-Urin mit Angabe der Urinmenge erfolgt, um keine Zeitverzögerung in Kauf zu nehmen (Di Pierro et al., 2021). Eine fünffache Erhöhung zeigte sich bei keinem unserer Patienten, bei denen der Maximalwert bei 7,4 mg/24 h lag. Im Durchschnitt waren die Werte mit 2,87 mg/24 h nur gering erhöht. Es ist wichtig zu wissen, dass diese Proben während des Schubes gewonnen werden müssen, da vor allem bei PV und HCP die PBG Werte schnell wieder abfallen können und in asymptomatischen Phasen normale Werte vorliegen können. Außerdem wird zur Abklärung eines akuten Schubes häufig die d-ALS sowie die Gesamtporphyrine im Urin bestimmt (Pischik and Kauppinen, 2015). Dies wurde jeweils bei 8 unserer Patienten durchgeführt. Die d-ALS hatte einen Mittelwert von 33,27  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$  und lag damit unter dem Grenzwert von

49  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ , lediglich zwei Patienten zeigten leicht erhöhte Werte. Bei einem akuten Schub einer AIP, PV oder HCP ist die  $\delta$ -ALS meist deutlich, aber weniger stark als das PBG erhöht. Eine stärkere und isolierte  $\delta$ -ALS Erhöhung im Vergleich zum PBG sollte an eine Bleivergiftung oder sehr selten an eine Doss-Porphyrie denken lassen. Erhöhte  $\delta$ -ALS Spiegel bei normwertigen oder nur leicht erhöhtem PBG treten aber auch bei der PCT auf, hierbei dementsprechend nicht schubförmig (Handler et al., 2017). Die Gesamtporphyrine im Urin lagen von acht Patienten, bei denen sie bestimmt wurden, lediglich bei einem unter dem Grenzwert von  $150\ \mu\text{g}/\text{l}$ . Der Mittelwert lag bei  $1577,83\ \mu\text{g}/\text{l}$  deutlich erhöht. Die Gesamtporphyrinkonzentration im Urin ist bei nahezu allen Porphyrien in irgendeiner Form erhöht. Mittels Porphyrindifferenzierung kann eine Unterscheidung vorgenommen werden. Bei sieben Patienten wurde das Coproporphyrin differenziert und es ergab sich ein Mittelwert von  $288,86\ \mu\text{g}/\text{l}$ , der Normwert liegt bei  $<90\ \mu\text{g}/\text{l}$ . Unter den ermittelten Werten lag das Maximum mit  $1474\ \mu\text{g}/\text{l}$  deutlich über den restlichen Werten. Insgesamt waren vier Werte erhöht. Eine Erhöhung des Coproporphyrins im Urin kommt bei PV, HCP, EPP und AIP vor. Der Maximalwert wurde von einem AIP Patient erreicht, bei dem zusätzlich ein stark erhöhtes Uroporphyrin mit  $4078\ \mu\text{g}/\text{l}$  bestimmt wurde. Bei der AIP ist eine stärkere Uroporphyrinerhöhung als Coproporphyrinerhöhung typisch (Pischik and Kauppinen, 2015). Uroporphyrin wird durch die Uroporphyrinogendecarboxylase in mehreren Schritten über Hepta-, Hexa- und Pentacarboxyporphyrinogen zu Coproporphyrinogen decarboxyliert, sodass eine verminderte UROD Aktivität, wie bei der PCT, zu erhöhten Konzentrationen der Metabolite führen kann (Di Pierro et al., 2021). Hydrophobe Metabolite wie Protoporphyrinogen und teilweise auch Coproporphyrinogen können im Stuhl nachgewiesen werden.

Bei einem Patienten mit dem Verdacht auf EPP, welcher sich bestätigte, wurde gezielt Zink-Protoporphyrin und Protoporphyrin in den Erythrozyten bestimmt. Vor allem das Protoporphyrin war mit  $704\ \text{mg}/\text{dl}$  (Norm  $1 - 7\ \mu\text{g}/\text{dl}$ ) stark erhöht.

Generell lässt sich sagen, dass über eine PBG,  $\delta$ -ALS und Gesamtporphyrinbestimmung im Urin erste Hinweise auf eine

Porphyrieerkrankung geliefert werden können. Eine Porphyrindifferenzierung wird generell von nur wenigen spezialisierten Laboren durchgeführt, welche mit ihrer Expertise in die Befundung der Ergebnisse mit eingebunden werden müssen. Tabellarische Übersichten gibt es in der Literatur einige, wir nutzten die Tabelle „Major increase porphyrin levels in plasma, urine, feces, and erythrocytes“ aus dem Review „Porphyria cutanea tarda: an intriguing genetic disease and marker“ von Handler et al aus dem Jahr 2017.

#### 4.6 Biopsie

Lediglich bei einem unserer Patienten wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, dabei handelte es sich um Patient Nr. 19, welcher an einem HCC litt. In der Biopsie wurde allerdings kein hepatozelluläres Karzinom festgestellt, sondern ein histologisch unauffälliges Leberparenchym und eine Hepatitis C. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Karzinomherde bei der Probenentnahme nicht getroffen wurden. Auch in der Bildgebung gab es keinen Hinweis auf eine begleitende Fibrose oder Zirrhose. Besonders bei der Patientin Nr. 2 und Patient Nr. 17 mit den „PCT-typischen“ Rundherden, wäre eine histologische Untersuchung der betroffenen Stellen des Leberparenchyms äußerst interessant gewesen. Naganuma beschrieb eine fokale Mehrverfettung und wenig inflammatorische Infiltrate in dem biopsierten Areal (Naganuma et al., 2019). In den histopathologischen Untersuchungen der von Ishida biopsierten Patienten, zeigte sich ebenfalls eine Mehrverfettung in diesem Bereich. Zusätzlich zeigte sich eine Hämosiderinablagerung, Ballonierung der Hepatozyten und rote Fluoreszenz im ultravioletten Licht (Ishida et al., 1999). Ähnliche Befunde erbrachten auch die von Flückiger untersuchten Biopsien mit einer Mehrverfettung, Fibrose, unspezifischer Entzündungsreaktion und Siderose. Auch er stellte eine rote Fluoreszenz der Areale fest (Flueckiger et al., 1991).

#### 4.7 Molekulargenetik

Bei zwei miteinander verwandten Patienten wurde eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt. Hierbei wurde eine c.164A>C für p.GLU55Ala Mutation im PPOX Gen festgestellt. In beiden Fällen handelt es sich hierbei um bisher selten beschriebene homozygote Merkmalsträger. Die Mutation wird als wahrscheinlich pathogen eingestuft. Beide minderjährigen Patienten zeigen das klinische Bild eine homozygoten Porphyria variegata mit schweren neurologischen Symptomen. Die Eltern der Kinder waren Cousin und Cousine ersten Grades.

#### 4.8 Therapie

Bei der Hälfte der eingeschlossenen Patienten wurde im betrachteten Zeitraum eine Form der Therapie durchgeführt. Dabei wurde bei den unterschiedlichen Porphyrieunterformen unterschiedlich häufig therapiert. Am häufigsten war dies bei der Porphyria variegata der Fall, nämlich bei allen drei betrachteten Patienten wurde Lichtschutz empfohlen. Da die PV sowohl Hautsymptome, ähnlich der der PCT, als auch neuroviszerale Attacken wie bei der AIP zeigen kann, stehen ähnliche Therapieoptionen im Raum. An erster Stelle steht häufig die Prävention, wozu die Vermeidung von Sonnenexposition zum Beispiel durch angepasstes Verhalten, Tragen langer Kleidung oder Verwendung von Cremes mit Lichtschutzfaktor zählen, als auch die Vermeidung von möglichen Triggern einer neuroviszeralen Attacke, wie Alkoholkonsum, Medikamente wie Barbiturate oder ähnliches. Im Falle einer akuten neurologischen Symptomatik ist auch hier die Anwendung von Hämarginat indiziert (Stolzel et al., 2019). In zwei unserer Fälle handelte es sich jedoch um seltene homozygote Varianten einer PV in denen ein irreversibler neurologischer Schaden vorlag. In dem von uns betrachteten Zeitraum fand keine Schubtherapie statt.

Eine Therapie mit Häminarginat sowie Glukoseinfusionen wurde bei einer AIP Patientin mit akuten abdominalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen angewandt. Bei den drei anderen beobachteten AIP Patienten traten keine Symptome auf und es wurde im betrachteten Zeitraum keine spezifische

Therapie angewandt. Bei Patienten mit rekurrenten Attacken, definiert als mehr als drei Attacken pro Jahr, kann eine zyklische, prophylaktische Hämtherapie erwogen werden (Stolzel et al., 2019). SiRNA basierte Therapeutika, wie Givosiran, finden erst seit kurzem Anwendung (Balwani et al., 2020) und die Lebertransplantation als ultima ratio wurde weltweit erst wenige Male bei schwer betroffenen Patienten durchgeführt.

Bei einem von drei EPP Patienten wurde eine Therapie im Sinne von Lichtschutz verordnet. Lichtschutz ist auch bei der EPP die erste und wichtigste Therapieoption. Andere Optionen wie die orale Aufnahme von  $\beta$ -Carotin oder Afamelanotid, welches seit 2014 von der EMA bei EPP Patienten zugelassen ist, haben bei unseren Patienten keine Anwendung gefunden (Stolzel et al., 2019).

Bei der Hälfte der beobachteten PCT Patienten wurden eine oder mehrere Therapieoptionen angewendet. Auch hier hat der Lichtschutz einen hohen Stellenwert und wurde bei einem Patienten explizit verordnet. Bei jeweils drei PCT Patienten wurden die etablierten Therapieoptionen Aderlass und „low dose“ Chloroquin beziehungsweise Hydroxychloroquin angewendet. Zusätzlich kamen bei zwei Patienten antientzündliche und antiseptische Salben zur Anwendung.

Es wurde bei den Patienten mit den „PCT-typischen“ Rundherden in Ultraschall keine Therapie durchgeführt (Pat. Nr. 2 und Nr. 17 im Vergleichenden Bildatlas). Es wäre äußerst interessant gewesen, zu beobachten, ob und wie sich die Herdbefunde unter einer Therapie verändern. In der Literatur wird von einer vollständigen Rückbildung der Herdbefunde unter Therapie berichtet. Bereits Flückiger et al 1991 und Chevallier et al 1998 beschrieben ein vollständiges Verschwinden der beobachteten Herdbefunde unter Chloroquintherapie beziehungsweise der Kombination aus Phlebotomien und Chloroquintherapie nach 8 und 9 Monaten (Chevallier et al., 1998, Flueckiger et al., 1991). In den drei von Naganuma et al 2019 berichteten Fällen genügte eine Alkoholabstinenz ohne weitere medikamentöse Therapie für das Verschwinden der Rundherde (Naganuma et al., 2019). Ein weiterer

interessanter Fall wurde von Takata et al. geschildert. Hier sorgte die Therapie einer Hepatitis C mit Ledipasvir und Sofosbuvir für 12 Wochen für ein Verschwinden von multiplen, echoreichen Leberherden die vermutlich im Rahmen einer sporadischen PCT auftraten (Takata et al., 2017).

#### 4.9 Fazit

Das Tübinger Patientenkollektiv bezüglich der Porphyrieeerkrankungen entspricht der nach Literaturrecherche erwarteten Zusammensetzung. Es wurde ersichtlich, dass sonographische Veränderungen bei Porphyriepatienten häufig vorkommen, in unserer Untersuchung war das bei 41,7 % der Patienten der Fall. Dabei traten vor allem unspezifische Veränderungen auf, die bereits in der Literatur mit den verschiedenen Porphyrieformen in Verbindung gebracht wurden. Auch in unserem Patientenkollektiv kam eine PCT Patientin vor, welche multiple, hyperechogene Leberherde zeigte, für die sich keine andere Erklärung ergab. In diesem Fall führte die Entdeckung dieser sonographischen Veränderung gar erst zur Diagnosestellung der PCT durch eine laborchemische Analyse. Ein weiterer Patient zeigte Herdbefunde mit der „PCT-typischen“ Konfiguration. Bei ihm war die Diagnose PCT bereits bekannt, jedoch wurden die Herdbefunde zunächst nicht in einen Zusammenhang mit der Porphyrieeerkrankung gebracht, sondern den Gallenwegen zugeordnet, was bei einer erneuten Befundung nicht bestätigt werden konnte. Der Verdacht auf „PCT-typische“ Rundherde bestand bei einem weiteren Patienten, jedoch stellten sich diese als HCC heraus. Dies unterstreicht die Wichtigkeit, solche Herdbefunde weiter abzuklären. Seit nun schon mehreren Jahrzehnten kommt es immer wieder zur Veröffentlichung von vorwiegend Fallberichten, welche diese Veränderungen beschreiben. Große Studien wurden unserer Information nach hierzu nicht durchgeführt. Die größte Untersuchung stammt von Fengler et al., der 69 PCT Patienten untersuchte (Fengler, 1990). Solche Befunde können durchaus als PCT typisch, auch wenn bei weitem nicht pathognomonisch, beschrieben werden. Die Prävalenz scheint bei etwa 10 - 15 % der PCT Patienten zu liegen, in unserer Untersuchung kamen sie bei 14,3 % der PCT

Patienten vor. Dabei muss man bei der Übertragung auf das gesamte Patientenkollektiv die geringen Fallzahlen und retrospektiven Ansätze der bisherigen Studien beachten. Auch diese Arbeit bildet in diesen Aspekten keine Ausnahme, auch sie zeigt die typischen Schwächen einer retrospektiven Analyse mit teilweise fehlenden Daten zu einzelnen Patienten und einer geringen Patientenzahl, die sich durch Vergleich von Untergruppen teilweise noch weiter reduzierte. Aus diesem Grund wurde ein deskriptives Vorgehen gewählt. Ein weiterer möglicher Kritikpunkt könnte im häufig vorkommenden Nominalskalenniveau betrachteter Variablen liegen. Dies ist jedoch unter anderem durch die Fragestellung der Arbeit bedingt. Außerdem ist zu beachten, dass die Sonographie ein untersucherabhängiges Untersuchungsverfahren ist. Aus diesem Grund wurden alle berücksichtigten Ultraschallbilder durch einen erfahrenen Facharzt für Innere Medizin und DEGUM Seminarleiter nachbeurteilt. Unser Fazit lautet: die Entdeckung von multiplen, randbetonten, hyperechogenen Raumforderungen der Leber im Ultraschall sollte an eine mögliche PCT denken lassen, ohne dabei andere Differentialdiagnosen wie ein HCC, Lebermetastasen oder die Peliosis hepatis zu vernachlässigen.

## 5. Zusammenfassung

Diese Arbeit hatte zum Ziel, das Patientengut des Universitätsklinikums Tübingen im Hinblick auf Porphyrieerkrankungen zu untersuchen. Der Fokus lag dabei auf der Untersuchung möglicher, gegebenenfalls typischer sonographischer Veränderungen der Leber bei diesen Patienten.

Hauptfragestellungen waren: Welche Veränderungen gibt es und wie häufig kommen sie vor? In welcher Größe und welcher Anzahl kommen sie vor? Wie stellen sie sich im Vergleich im CT und MRT dar? Wie verändern sie sich im Verlauf oder unter Therapie?

Es wurde ein retrospektiver Ansatz gewählt. Hierzu wurden alle Patienten untersucht, die in den Jahren 2005 - 2016 am UKT unter den ICD 10 Codes E80.0, E80.1 und E80.2 verschlüsselt wurden. Alle verfügbaren Daten dieser Patienten wurden in einem, mithilfe eines Statistikers erstellten, Datenerhebungsbogen gesammelt. Nach Anwendung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurde eine statistische Auswertung aller eingeschlossenen Patienten vorgenommen, bei der wir uns nach erneuter statistischer Beratung auf ein deskriptives Vorgehen beschränkten.

Im von uns betrachteten Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Tübingen konnten wir vier verschiedene Porphyrieeformen beobachten beziehungsweise fünf verschiedene Formen, wenn auch Patienten mit einer gesicherten Diagnose berücksichtigt werden, die aber aufgrund einer fehlenden Ultraschalluntersuchung ausgeschlossen werden mussten. Entsprechend der in der Literatur publizierten Prävalenzen, entsprach die Verteilung der verschiedenen Porphyrieeformen der erwarteten Verteilung. Außergewöhnliche Fälle waren in diesem Kollektiv zwei miteinander verschwisterte Porphyria variegata Patienten, die zu den seltenen homozygoten Merkmalsträgern gehören und eine schwere Symptomatik zeigten. Die Diagnosefindung ist bei der Hälfte der eingeschlossenen Patienten mittels einer spezialisierten Labordiagnostik erfolgt. Bei der anderen Hälfte war die Erkrankung bereits vorbekannt und wurde nicht erneut mittels Laboranalyse verifiziert, was zu Einschränkungen bei den vorhandenen Daten bezüglich der Laborwerte führte.

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf der sonographischen Bildgebung der Leber. Bei 41,7 % der Patienten fielen in mindestens einer Ultraschalluntersuchung der Leber Abweichungen vom erwarteten Normalbefund auf. Dabei fielen bei 12,5 % aller Fälle diffuse Veränderungen, bei 16,7 % fokale Veränderungen und bei 12,5 % diffuse und fokale Veränderungen auf. Bei genauerer Betrachtung war auffällig, dass diese Veränderungen lediglich bei PCT und AIP Patienten auftraten. Dieser Zusammenhang erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant. In der Literatur ist bereits ein breites Feld an überwiegend unspezifischen Veränderungen der Leber bei Porphyriepatienten publiziert worden. Ein ebenso breites Feld konnten wir in unserem Patientenkollektiv beobachten. Als diffuse Veränderungen kamen bei unseren Patienten eine Steatosis hepatis in zwei Fällen und eine Leberzirrhose in fünf Fällen vor, teilweise lag zusätzlich ein fokaler Befund vor. Die fokalen Befunde zeigten ein noch breiteres Spektrum, es zeigte sich in jeweils einem Fall ein HCC, ein CCC, einfache Leberzysten, vermutlich ein Hämangiom (DD Vernarbung, Verkalkung) und zwei „Porphyrie-typische“ Fälle. Dabei ist der Anteil der Porphyrieekrankung an der Entstehung der jeweiligen sonographischen Veränderung schwer abzuschätzen, unter anderem, weil unabhängige Risikofaktoren bestanden.

Eine Sonderstellung nehmen multiple, randbetont hyperchogene Rundherde ein, welche seit Ende der 1980er Jahre bereits einige Male bei PCT Patienten beschrieben wurden. Wir fanden eben solche Veränderungen bei zwei von vierzehn untersuchten PCT Patienten, was einem Anteil von 14,3 % entspricht und damit mit der bereits publizierten Häufigkeit von 11 % vereinbar wäre. Bei einem weiteren Patienten bestand der Verdacht, die Rundherde stellten sich jedoch als HCC heraus. Leider wurden bei den beiden „PCT-typischen“ Patienten keine Verlaufsuntersuchungen dokumentiert oder eine Therapie durchgeführt, sodass keine Aussage zu eventuellem Progress oder Rückgang der Raumforderungen gemacht werden kann. Auch wurde keine Biopsie durchgeführt.

Eine computertomographische und magnetresonanztomographische Bildgebung wurde nur bei einer Minderheit der Patienten angefertigt und diese

bestätigten überwiegend die sonographischen Befunde, gelegentlich mit Abweichungen bei Anzahl und Größe der Befunde.

Untersucht wurde auch ein Zusammenhang zwischen Symptomen und dem Auftreten sonographischer Veränderungen. Zunächst fiel auf, dass alle Patienten mit abdominellen Symptomen auch auffällige Bildgebungen zeigten, während alle Patienten mit neurologischen Symptomen unauffällige Bildgebungen zeigten. Beide Zusammenhänge erwiesen sich jedoch als statistisch nicht signifikant. Dahingegen zeigte sich ein Zusammenhang ( $\phi$ -Koeffizient = -0,567) zwischen dem Auftreten von Hautveränderungen und unauffälligen Sonographien sowie ein Zusammenhang zwischen asymptomatischen Patienten und auffälligen Ultraschalluntersuchungen ( $\phi$ -Koeffizient = 0,478) als statistisch signifikant. Für letzteres liegt momentan keine Erklärung für einen möglichen kausalen Zusammenhang vor.

Nach Einordnung unserer Ergebnisse in den aktuellen wissenschaftlichen Stand wurden überwiegend die erwarteten Ergebnisse bestätigt. Es ist jedoch auffällig, dass überwiegend unspezifische sonographische Veränderungen bei PCT und AIP gehäuft vorkommen. Multiple, randbetonte, hyperechogene Rundherde hingegen können durchaus als PCT-typisch bezeichnet werden, wobei zu beachten ist, dass diese nicht pathognomonisch sind, sondern bei etwa 15 % auftreten und anderen Differentialdiagnosen nicht außer Acht gelassen werden dürfen. Als Differentialdiagnosen kommen, wie in einem unserer Fälle, ein HCC oder Lebermetastasen und die Peliosis hepatis in Frage. In den beiden von uns betrachteten Fällen der „PCT-typischen“ Veränderungen traten keine anderen Symptome auf, welche auf eine PCT hindeuteten.

## 6. Literaturverzeichnis

- ANDANT, C., PUY, H., BOGARD, C., FAIVRE, J., SOULE, J. C., NORDMANN, Y. & DEYBACH, J. C. 2000. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol*, 32, 933-9.
- ANDERSON, K. E., BLOOMER, J. R., BONKOVSKY, H. L., KUSHNER, J. P., PIERACH, C. A., PIMSTONE, N. R. & DESNICK, R. J. 2005. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med*, 142, 439-50.
- BABES, A., SAUER, S. K., MOPARTHI, L., KICHKO, T. I., NEACSU, C., NAMER, B., FILIPOVIC, M., ZYGMUNT, P. M., REEH, P. W. & FISCHER, M. J. 2016. Photosensitization in Porphyrias and Photodynamic Therapy Involves TRPA1 and TRPV1. *J Neurosci*, 36, 5264-78.
- BALWANI, M., SARDH, E., VENTURA, P., PEIRO, P. A., REES, D. C., STOLZEL, U., BISSELL, D. M., BONKOVSKY, H. L., WINDYGA, J., ANDERSON, K. E., PARKER, C., SILVER, S. M., KEEL, S. B., WANG, J. D., STEIN, P. E., HARPER, P., VASSILIOU, D., WANG, B., PHILLIPS, J., IVANOVA, A., LANGENDONK, J. G., KAUPPINEN, R., MINDER, E., HORIE, Y., PENZ, C., CHEN, J., LIU, S., KO, J. J., SWEETSER, M. T., GARG, P., VAISHNAW, A., KIM, J. B., SIMON, A. R., GOUYA, L. & INVESTIGATORS, E. 2020. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med*, 382, 2289-2301.
- BARAVELLI, C. M., SANDBERG, S., AARSAND, A. K. & TOLLANES, M. C. 2019. Porphyria cutanea tarda increases risk of hepatocellular carcinoma and premature death: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis*, 14, 77.
- BARREIROS, A. P., CHIOREAN, L., BRADEN, B. & DIETRICH, C. F. 2014. Ultrasound in rare diffuse liver disease. *Z Gastroenterol*, 52, 1247-56.
- BUENDIA-MARTINEZ, J., BARREDA-SANCHEZ, M., RODRIGUEZ-PENA, L., BALLESTA-MARTINEZ, M. J., LOPEZ-GONZALEZ, V., SANCHEZ-SOLER, M. J., SERRANO-ANTON, A. T., PEREZ-TOMAS, M. E., GIL-FERRER, R., AVILES-PLAZA, F., GLOVER-LOPEZ, G., CARAZO-DIAZ, C. & GUILLEN-NAVARRO, E. 2021. Health impact of acute intermittent porphyria in latent and non-recurrent attacks patients. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 106.
- BYLESJO, I., WIKBERG, A. & ANDERSSON, C. 2009. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. *Scand J Clin Lab Invest*, 69, 612-8.
- CASANOVA-GONZALEZ, M. J., TRAPERO-MARUGAN, M., JONES, E. A. & MORENO-OTERO, R. 2010. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: a concise review. *World J Gastroenterol*, 16, 4526-31.
- CHEN, B., WHATLEY, S., BADMINTON, M., AARSAND, A. K., ANDERSON, K. E., BISSELL, D. M., BONKOVSKY, H. L., CAPPELLINI, M. D., FLODERUS, Y., FRIESEMA, E. C. H., GOUYA, L., HARPER, P., KAUPPINEN, R., LOSKOVE, Y., MARTASEK, P., PHILLIPS, J. D., PUY,

- H., SANDBERG, S., SCHMITT, C., TO-FIGUERAS, J., WEISS, Y., YASUDA, M., DEYBACH, J. C. & DESNICK, R. J. 2019. International Porphyria Molecular Diagnostic Collaborative: an evidence-based database of verified pathogenic and benign variants for the porphyrias. *Genet Med*, 21, 2605-2613.
- CHEVALLIER, P., BAHADORAN, P., BUCKLEY, M. J., HEBUTERNE, X., DIAINE, B., CHEVALLIER, A. & COUSSEMENT, A. 1998. Hepatic multinodular focal fatty metamorphosis in acquired porphyria cutanea tarda. Sonographic, CT, and MRI features. *Clin Imaging*, 22, 418-21.
- CHRISTIANSEN, A. L., AAGAARD, L., KRAG, A., RASMUSSEN, L. M. & BYGUM, A. 2016. Cutaneous Porphyrias: Causes, Symptoms, Treatments and the Danish Incidence 1989-2013. *Acta Derm Venereol*, 96, 868-872.
- COLLINS, P. & FERGUSON, J. 1995. Narrow-band UVB (TL-01) phototherapy: an effective preventative treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol*, 132, 956-63.
- DI PIERRO, E., DE CANIO, M., MERCADANTE, R., SAVINO, M., GRANATA, F., TAVAZZI, D., NICOLLI, A. M., TREVISAN, A., MARCHINI, S. & FUSTINONI, S. 2021. Laboratory Diagnosis of Porphyria. *Diagnostics (Basel)*, 11, 1-24
- DIRKS, K. & LUTZ, H. 2000. [Multiple circular liver foci in chronic hepatic porphyria: two sonographic case reports]. *Ultraschall Med*, 21, 86-9.
- DOWMAN, J. K., GUNSON, B. K., MIRZA, D. F., BRAMHALL, S. R., BADMINTON, M. N., NEWSOME, P. N., SELECTION, U. K. L. & ALLOCATION WORKING, P. 2012. Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis. *Liver Transpl*, 18, 195-200.
- DUQUE-SERRANO, L., PATARROYO-RODRIGUEZ, L., GOTLIB, D. & MOLANO-ESLAVA, J. C. 2018. Psychiatric Aspects of Acute Porphyria: a Comprehensive Review. *Curr Psychiatry Rep*, 20, 5.
- EDEL, Y. & MAMET, R. 2018. Porphyria: What Is It and Who Should Be Evaluated? *Rambam Maimonides Med J*, 9.
- ELDER, G., HARPER, P., BADMINTON, M., SANDBERG, S. & DEYBACH, J.-C. 2013. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36, 849-857.
- EUBANKS, S. W., PATTERSON, J. W., MAY, D. L. & AELING, J. L. 1983. The porphyrias. *Int J Dermatol*, 22, 337-47.
- FENGLER, J. D., BINUS, R., HINTSCHE-KILGER, B. & BAUMGARTEN, R. 1990. [Significant laparoscopy and ultrasound findings in chronic hepatic porphyria]. *Leber, Magen, Darm*, 20, 232-241.
- FLUECKIGER, F., STEINER, H., LEITINGER, G., HOEDL, S. & DEU, E. 1991. Nodular focal fatty infiltration of the liver in acquired porphyria cutanea tarda. *Gastrointest Radiol*, 16, 237-9.
- FONTANELLAS, A., AVILA, M. A. & BERRAONDO, P. 2016. Emerging therapies for acute intermittent porphyria. *Expert Rev Mol Med*, 18, 1-13.
- FRANK, J., MCGRATH, J., LAM, H., GRAHAM, R. M., HAWK, J. L. & CHRISTIANO, A. M. 1998. Homozygous variegate porphyria: identification of mutations on both alleles of the protoporphyrinogen

- oxidase gene in a severely affected proband. *J Invest Dermatol*, 110, 452-5.
- FRANK, J. & POBLETE-GUTIERREZ, P. 2010. Porphyria cutanea tarda--when skin meets liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24, 735-45.
- HANDLER, N. S., HANDLER, M. Z., STEPHANY, M. P., HANDLER, G. A. & SCHWARTZ, R. A. 2017. Porphyria cutanea tarda: an intriguing genetic disease and marker. *Int J Dermatol*, 56, e106-e117.
- HEROLD, G. 2018. Innere Medizin. 701-704. In: HEROLD, G. (ed.) *Innere Medizin*. Köln: Herold.
- HERRICK, A. L., MCCOLL, K. E., MOORE, M. R., COOK, A. & GOLDBERG, A. 1989. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet*, 1, 1295-7.
- HIFT, R. J., MEISSNER, P. N., TODD, G., KIRBY, P., BILSLAND, D., COLLINS, P., FERGUSON, J. & MOORE, M. R. 1993. Homozygous variegate porphyria: an evolving clinical syndrome. *Postgrad Med J*, 69, 781-6.
- HORNER, M. E., ALIKHAN, A., TINTLE, S., TORTORELLI, S., DAVIS, D. M. & HAND, J. L. 2013. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. *Int J Dermatol*, 52, 1464-80.
- INNALA, E. & ANDERSSON, C. 2011. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden. *J Intern Med*, 269, 538-45.
- ISHIDA, H., KONNO, K., KOMATSUDA, T., NAGANUMA, H., HAMASHIMA, Y., SATO, M., ISHIDA, J. & WATANABE, S. 1999. Multinodular fatty change in the liver in patients with chronic hepatic porphyria. *Abdom Imaging*, 24, 481-3.
- JIANG, H. Y., CHEN, J., XIA, C. C., CAO, L. K., DUAN, T. & SONG, B. 2018. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis. *World J Gastroenterol*, 24, 2348-2362.
- KAUPPINEN, R. & MUSTAJOKI, P. 1988. Acute hepatic porphyria and hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, 57, 117-20.
- KERSJES, W., HARDER, T., STEUDEL, A. & HARTLAPP, J. H. 1988. [Multiple circular liver foci in latent porphyria cutanea tarda]. *Rofo*, 148, 165-8.
- LABIB, P. L., GOODCHILD, G. & PEREIRA, S. P. 2019. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*, 19, 185.
- LEE, K. G., HYUN, J. J., SEO, Y. S., KEUM, B., YIM, H. J., JEEN, Y. T., LEE, H. S., CHUN, H. J., KIM, C. D., RYU, H. S. & UM, S. H. 2010. Liver cirrhosis induced by porphyria cutanea tarda: a case report and review. *Gut Liver*, 4, 551-5.
- LI, D. 2005. PGC-1alpha: looking behind the sweet treat for porphyria. *Cell*, 122, 487-9.
- LIU, H. M., DENG, G. H., MAO, Q. & WANG, X. H. 2019. Diagnosis of erythropoietic protoporphyria with severe liver injury: A case report. *World J Gastroenterol*, 25, 880-887.
- LIU, L. U., PHILLIPS, J. & BONKOVSKY, H. 1993. Hepatoerythropoietic Porphyria. In: ADAM, M. P., ARDINGER, H. H., PAGON, R. A.,

- WALLACE, S. E., BEAN, L. J. H., STEPHENS, K. & AMEMIYA, A. (eds.) *GeneReviews*((R)). Seattle (WA). 1-11.
- NAGANUMA, H., ISHIDA, H., YOSHIDA, M., FUNAOKA, M., ITO, S. & OHYAMA, Y. 2019. Multinodular fatty change in the liver in three patients with chronic hepatic porphyria: Contribution of sonography to the diagnosis. *J Clin Ultrasound*, 47, 165-168.
- PINDER, V. A., HOLDEN, S. T., DESHPANDE, C., SIDDIQUI, A., MELLERIO, J. E., WRAIGE, E. & POWELL, A. M. 2013. Homozygous variegate porphyria presenting with developmental and language delay in childhood. *Clin Exp Dermatol*, 38, 737-40.
- PISCHIK, E. & KAUPPINEN, R. 2015. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*, 8, 201-14.
- PITCHAIMUTHU, M. & DUXBURY, M. 2017. Cystic lesions of the liver-A review. *Curr Probl Surg*, 54, 514-542.
- PUY, H., GOUYA, L. & DEYBACH, J. C. 2010. Porphyrias. *Lancet*, 375, 924-37.
- RAMANUJAM, V. S. & ANDERSON, K. E. 2015. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet*, 86, 17 20 1-17 20 26.
- RASSOW, J., HAUSER, K., NETZKER, R. & DEUTZMANN, R. (eds.) 2016. *Duale Reihe Biochemie*: Thieme. 760-765
- RICKES, S., LOCHS, H. & WERMKE, W. 2001. [Suspected liver metastases in a patient with porphyria cutanea tarda]. *Med Klin (Munich)*, 96, 414-5.
- RYAN CABALLES, F., SENDI, H. & BONKOVSKY, H. L. 2012. Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver Int*, 32, 880-93.
- SABERI, B., NAIK, H., OVERBEY, J. R., ERWIN, A. L., ANDERSON, K. E., BISSELL, D. M., BONKOVSKY, H. L., PHILLIPS, J. D., WANG, B., A, K. S., B, M. M., DESNICK, R. J. & BALWANI, M. 2021. Hepatocellular Carcinoma in Acute Hepatic Porphyrias: Results from the Longitudinal Study of the U.S. Porphyrias Consortium. *Hepatology*, 73, 1736-1746.
- SARDH, E., HARPER, P., BALWANI, M., STEIN, P., REES, D., BISSELL, D. M., DESNICK, R., PARKER, C., PHILLIPS, J., BONKOVSKY, H. L., VASSILIOU, D., PENZ, C., CHAN-DANIELS, A., HE, Q., QUERBES, W., FITZGERALD, K., KIM, J. B., GARG, P., VAISHNAW, A., SIMON, A. R. & ANDERSON, K. E. 2019. Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med*, 380, 549-558.
- SCHNEIDER-YIN, X., VAN TUYLL VAN SEROOSKERKEN, A. M., WENT, P., TYBLEWSKI, W., POBLETE-GUTIERREZ, P., MINDER, E. I. & FRANK, J. 2010. Hepatocellular carcinoma in variegate porphyria: a serious complication. *Acta Derm Venereol*, 90, 512-5.
- SHIPMAN, A. R. & SHIPMAN, K. E. 2015. X-linked dominant protoporphyria: response to "Cutaneous porphyrias part 1". *Int J Dermatol*, 54, e87-8.
- SINGAL, A. K. & ANDERSON, K. E. 1993. Variegate Porphyria. In: ADAM, M. P., ARDINGER, H. H., PAGON, R. A., WALLACE, S. E., BEAN, L. J. H., GRIPP, K. W., MIRZAA, G. M. & AMEMIYA, A. (eds.) *GeneReviews*((R)). Seattle (WA). 1082-9.
- SOONAWALLA, Z. F., ORUG, T., BADMINTON, M. N., ELDER, G. H., RHODES, J. M., BRAMHALL, S. R. & ELIAS, E. 2004. Liver

- transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet*, 363, 705-6.
- STEIN, P. E., BADMINTON, M. N. & REES, D. C. 2017. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol*, 176, 527-538.
- STEWART, M. F. 2012. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. *J Clin Pathol*, 65, 976-80.
- STOLZEL, U., DOSS, M. O. & SCHUPPAN, D. 2019. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology*, 157, 365-381 e4.
- SZLENDAK, U., BYKOWSKA, K. & LIPNIACKA, A. 2016. Clinical, Biochemical and Molecular Characteristics of the Main Types of Porphyria. *Adv Clin Exp Med*, 25, 361-8.
- TAKATA, K., SHAKADO, S., SAKAMOTO, K., FUKUDA, H., YAMAUCHI, R., FUKUDA, S., KUNIMOTO, H., UMEDA, K., TANAKA, T., YOKOYAMA, K., MORIHARA, D., TAKEYAMA, Y., IRIE, M. & SAKISAKA, S. 2017. Disappearance of multiple hyperechoic liver nodules in sporadic porphyria cutanea tarda after treatment with ledipasvir/sofosbuvir for hepatitis C. *Clin J Gastroenterol*, 10, 459-463.
- TODD, D. J. 1994. Erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol*, 131, 751-66.
- URBANSKI, U., FRANK, J. & NEUMANN, N. J. 2016. [Erythropoietic protoporphyria : Clinical manifestations, diagnosis and new therapeutic possibilities]. *Hautarzt*, 67, 211-5.
- VELANDER, M. J., THORNORSTEINSDOTTIR, S. & BYGUM, A. 2015. [Clinical review of pseudoporphyria]. *Ugeskr Laeger*, 177.
- VETTER, C. 2006. Erhebliche Dunkelziffer. *Deutsches Ärzteblatt*, 2446-2448.
- WANG, B. & BISSELL, D. M. 1993. Hereditary Coproporphyria. In: ADAM, M. P., ARDINGER, H. H., PAGON, R. A., WALLACE, S. E., BEAN, L. J. H., STEPHENS, K. & AMEMIYA, A. (eds.) *GeneReviews((R))*. Seattle (WA).
- WANG, Y. & KARAMCHANDANI, D. M. 2021. Erythropoietic protoporphyria-associated hepatopathy: expanding the spectra of brown pigments encountered in hepatic specimens. *Histopathology*, 79, 122-124.
- WATSON, C. J., PIERACH, C. A., BOSSENMAIER, I. & CARDINAL, R. 1977. Postulated deficiency of hepatic heme and repair by hematin infusions in the "inducible" hepatic porphyrias. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 74, 2118-20.
- WENNER, C., NEUMANN, N. J. & FRANK, J. 2016. [Congenital erythropoietic porphyria : An update]. *Hautarzt*, 67, 216-20.
- WHATLEY, S. D., DUCAMP, S., GOUYA, L., GRANDCHAMP, B., BEAUMONT, C., BADMINTON, M. N., ELDER, G. H., HOLME, S. A., ANSTEY, A. V., PARKER, M., CORRIGALL, A. V., MEISSNER, P. N., HIFT, R. J., MARSDEN, J. T., MA, Y., MIELI-VERGANI, G., DEYBACH, J. C. & PUY, H. 2008. C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. *Am J Hum Genet*, 83, 408-14.

## 7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Abteilung der Innere Medizin I für Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Eckhart Fröhlich durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Eckhart Fröhlich aus der Abteilung Innere Medizin I und Frau Dipl. Math., M. Sc. Inka Rösel vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

Die vollständige Datenerhebung erfolgte durch mich nach Einarbeitung durch Prof. Dr. med. Eckhart Fröhlich.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie in Person von Frau Dipl. Math., M. Sc. Inka Rösel.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen den 31.03.2022