

Die akute intermittierende Porphyrrie

Petro E. Petrides

Die Anfälle der akuten intermittierenden Porphyrrie präsentieren sich klinisch als neuroviszerale Beschwerden (zum Beispiel akutes Abdomen) oder neurologische Ausfälle, die einen tödlichen Verlauf nehmen können. Bei Patienten mit AIP ist deshalb eine Familienanalyse zur Identifikation präsymptomatischer Genträger erforderlich, die mit Notfallausweisen versorgt und ausführlich über ihre Krankheit sowie Faktoren, die Attacken auslösen können, informiert werden. Die Identifizierung von Genträgern war bisher über eine Bestimmung der PBG-D-Aktivität in Erythrozyten nicht immer möglich, ist nun aber durch die molekulare Genagnostik erleichtert worden. Diese Entwicklung stellt ein interessantes Beispiel dafür dar, wie die Molekularbiologie für die Prophylaxe in der Inneren Medizin kontinuierlich an Bedeutung gewinnt (5).

Definition und Häufigkeit

Porphyrien sind vererbare Störungen der Biosynthese von Häm (*Grafik 1*), das in acht enzymatischen Schritten aus Glycin und Succinyl-CoA gebildet wird (4, 11, 12). Jeder enzymatische Schritt kann von einem partiellen genetischen Defekt betroffen sein (*Tabelle 1*). Da die Gene aller Enzyme der Hämsynthese kloniert sind, kann die Molekularpathologie dieser Erkrankungen jetzt besser analysiert werden. Nach Verlauf und Symptomatik werden akute und chronische Porphyrien unterschieden. Die häufigste akute Porphyrie, die akute intermittierende Porphyrie (AIP), kommt durch einen partiellen Mangel an der Porphobilinogen-Desaminase zustande, die vier Moleküle PBG in ein Tetrapyrrol überführt. Sie tritt mit einer Inzidenz von 1 : 10 000 in den meisten Populationen auf, ist aber bei psychiatrischen Patienten wesentlich stärker verbreitet (1 : 500). Tatsächlich dürfte ihre

Die akute intermittierende Porphyrie (AIP) ist die häufigste akute Porphyrie. Symptomatische Patienten und asymptomatische Genträger weisen eine Reduktion der Aktivität des Enzyms Porphobilinogen-Desaminase (PBG-D) von 50 Prozent auf, die für die Porphyrinsynthese ausreicht. Akute Porphyrieattacken treten auf, wenn die Hämsynthese durch Medikamente, Alkohol oder Infektionen gesteigert wird, die PBG-Desaminase die Vorstufen aufgrund ihrer Reduktion nicht entsprechend umsetzen kann, so daß PBG akkumuliert.

Verbreitung wesentlich höher sein, da die AIP nur bei symptomatischen Patienten identifiziert wird. Die AIP manifestiert sich fast ausschließlich nach der Pubertät, Frauen werden öfter symptomatisch als Männer. Eine Reihe prominenter Menschen, unter ihnen Vincent van Gogh (9) oder König Georg III. von England, (13) sollen an der akuten Porphyrie gelitten haben.

Klinik

Auslösende Faktoren akuter Anfälle, die einige Tage, aber auch Monate dauern, sind Medikamente, Alkohol oder Infektionen. Die Anfälle präsentieren sich klinisch als akutes Abdomen oder neurologische Ausfälle, die einen letalen Verlauf nehmen können. Die Diagnose der Erkrankung bei den Patienten, die häufig über die Nothilfe gesehen werden, ist deshalb außerordentlich wichtig. Leitsymptome der akuten Porphyrie sind intermittierend (bei einzelnen

Patienten aber auch chronisch) auftretende neurologische und psychiatrische Symptome (*siehe Textkasten „Symptome“*). Am häufigsten sind eine autonome Neuropathie, die abdominelle Koliken (akutes Abdomen), Übelkeit, Erbrechen oder Obstipation verursacht, eine Tachykardie und ein labiler Hochdruck. Motorische Lähmungen wie die der Atemmuskulatur können lebensbedrohlich werden. Neben den neuroviszeralen Beschwerden treten neuropsychiatrische Symptome wie Krampfanfälle, Koma, Angst, depressive Verstimmung, Halluzinationen, Lähmungen oder Areflexien auf (3). Obwohl die abdominellen Beschwerden die Symptomatik dominieren, kann jeder Teil des Nervensystems betroffen sein. Die neurologischen Symptome sind im allgemeinen reversibel, müssen sich aber nicht zurückbilden. Die Vielfalt der Symptome hat dazu geführt, daß diese Porphyrie auch als interdisziplinäre Erkrankung bezeichnet wird.

Pathogenese

Die Symptome der AIP werden auf eine neurologische Dysfunktion zurückgeführt, die mit Hilfe von Elektromyographie und Nervenleitgeschwindigkeitsmessung nachweisbar ist. Im histologischen Bild finden sich bei autonomen und peripheren Nerven Störungen des Aufbaus der Myelinscheide sowie eine Vakuolisierung und ein Abbau von Axonen. Die meisten Stoffe, die eine Porphyrieattacke verursachen, entziehen über eine Induktion der Synthese des Hämoproteins Cytochrom P450 Häm dem intrazellulären Hämool. Die damit verbundene Reduktion der Hämkonzentration bewirkt eine Stimulierung der δ -ALA-Synthase (des ersten Enzyms der Hämsynthese (*Grafik 1*), die vermehrt δ -Aminolävulinat bildet. Dieses wird durch die δ -ALA-Dehydratase in Porphobilinogen umgewandelt. Da die Enzym-

Medizinische Klinik und Poliklinik III (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Wilmanns), Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, München

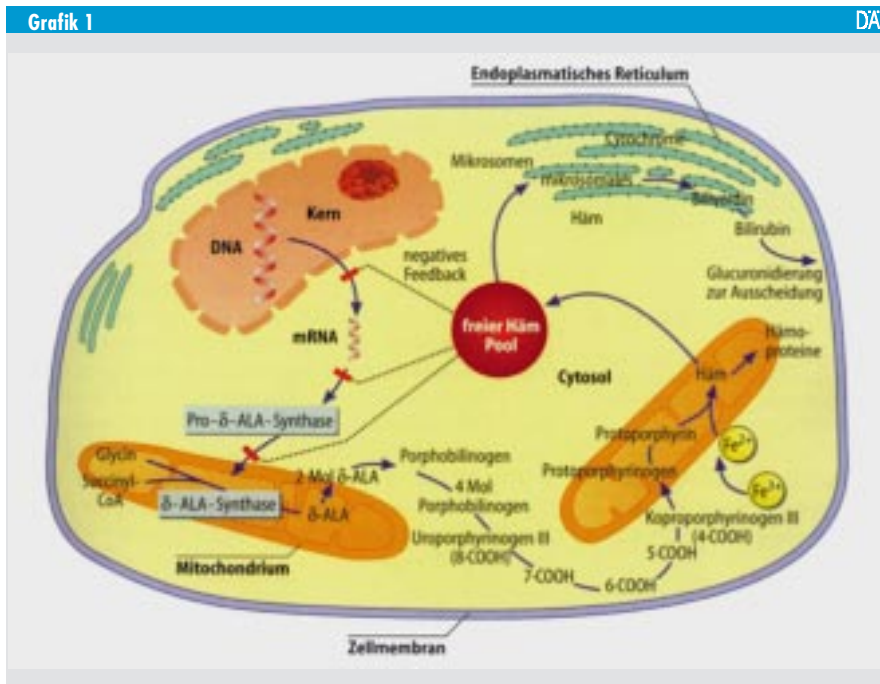
aktivität der PBG-D aufgrund einer Genmutation reduziert ist, wird PBG langsamer in Uroporphyrinogen III überführt. Dadurch kommt es zu einem Anstau und konsekutiver Überflutung des Organismus mit diesem Zwischenprodukt der Porphyrinbiosynthese.

Metaboliten der Hämsynthese wie Porphobilinogen beziehungsweise dessen Vorstufe δ -Aminolävulinat

Diagnostik

Da eine Rotverfärbung des Urins nur bei etwa 50 Prozent der Patienten mit akuter Porphyrie auftritt, ist bei klinischem Verdacht auf eine akute Porphyrie die qualitative Untersuchung des Urins auf Porphobilinogen (PBG) mit dem Schwarz-Watson-Test angezeigt. Zur Diagnosesicherung reicht eine Spontanurinpro-

die geeignete Methode zum Nachweis von Genträgern dieser Erkrankung. Die Aktivität des Enzyms ist jedoch großen Schwankungen unterworfen, so daß die Identifizierung von Genträgern nicht immer möglich ist (6). Dies ist aber von großer klinischer Bedeutung, da die akuten Attacken bedrohlich werden können. Hier sind in jüngster Zeit durch die molekulare Gendiagnostik entschei-



Subzelluläre Verteilung der enzymatischen Schritte der Porphyrinsynthese. Zunächst findet im Mitochondrium unter dem Einfluß der δ -Aminolävulinat-Synthase (δ -ALA-Synthase) die Synthese von δ -Aminolävulinat (δ -ALA) statt. Nach Übertritt in das Zytosol entsteht daraus Porphobilinogen, das durch die PBG-Desaminase in Uroporphyrinogen III überführt wird. Nach Seitenkettenmodifikation (Abspaltung von Kohlendioxid) findet der Abschluß der Porphyrinsynthese mit dem Einbau von Eisen (unter Bildung von Häm) wieder im Mitochondrium statt. Häm hemmt über verschiedene Rückkopplungswege (schwarze Rechtecke) das erste Enzym seiner Synthese (11).

oder auch ein Hämmangel werden deshalb als Ursachen für die neuropathologischen Veränderungen der akuten Porphyrien diskutiert. Ein besseres Verständnis wird von Untersuchungen an Mäusen erwartet, bei denen die Aktivität der PBG-Desaminase durch Genmanipulation (Knock-out-Mäuse) so weit reduziert ist, daß neurologische Störungen auftreten. Bei diesen Versuchstieren finden sich eine deutliche erhöhte δ -Aminolävulinat-Ausscheidung im Urin nach Gabe von Medikamenten wie Phenobarbital (eine herabgesetzte motorische Funktion) und im histologischen Bild eine axonale Neuropathie (8).

be von etwa 20 ml aus. Für Verlaufskontrollen ist die quantitative Bestimmung von PBG und δ -Aminolävulinat im 24-Stunden-Sammelurin erforderlich. Im schubfreien Intervall kann die Ausscheidung von PBG in den Urin aber normal sein. Die Differentialdiagnose von anderen Formen der akuten Porphyrie erfolgt durch die Analyse von Stuhlporphyrinen. Die Diagnose kann durch die Bestimmung der PBG-Desaminase-Aktivität im Erythrozyten gesichert werden. Da bei der AIP die meisten Personen mit klinisch latenter Erkrankung normale Urin-PBG-Werte aufweisen, ist die PBG-Desaminasebestimmung in Erythrozyten

Symptome bei der akuten intermittierenden Porphyrie (in abfallender Häufigkeit)

- ▶ Bauchschmerzen
- ▶ Tachykardie
- ▶ periphere Lähmung
- ▶ Parästhesien
- ▶ Erbrechen
- ▶ Obstipation
- ▶ Diarrhö
- ▶ Muskelschwäche
- ▶ Krämpfe
- ▶ Atemlähmung
- ▶ Mentale Symptome (Verwirrtheit, Halluzinationen)
- ▶ Hochdruck
- ▶ epileptische Anfälle
- ▶ Koma

Medikamente, die Porphyrieattacken auslösen können*

- ▶ Barbiturate (zum Beispiel Luminaletten)
- ▶ Carbamazepin (zum Beispiel Tegretal)
- ▶ Diclofenac (zum Beispiel Voltaren)
- ▶ Phenytoin (zum Beispiel Zentropil)
- ▶ Griseofulvin (zum Beispiel Flucin)
- ▶ Meprobamat (zum Beispiel Visano)
- ▶ Phenylbutazon (zum Beispiel Ambene)
- ▶ Sulfonamid-Antibiotika
- ▶ Valproinsäure (zum Beispiel Ergenyl)

* eine ausführliche Zusammenstellung findet sich in der Roten Liste 1997, Editio Cantor, Aulendorf, im Anhang auf Seite 479-480

dende Fortschritte erzielt worden. Das Gen für die PBG-Gendiagnostik liegt beim Menschen auf dem langen Arm von Chromosom 11 (11q24). Es ist wie die aller anderen Enzyme der Porphyrinbiosynthese zwischenzeitlich kloniert worden und damit einer molekularen Analyse zugänglich geworden. Das Gen umfaßt 10 000 Basenpaare (10 kb) und enthält 15 Exons (proteinkodierende Regio-

wendet wird. Wo die Ablesung eines Gens beginnt, wird durch den Promotor bestimmt. Für das PBG-Desaminasegen existieren zwei Promotoren: Der Promotor I, der „vor“ dem Exon 1 (flankierende 5'Region) liegt, ist in allen Geweben aktiv und führt zur Bildung einer Vorstufen-mRNA, aus der nicht nur die Introns 1 bis 14, sondern auch Exon 2 durch Spleißen entfernt werden. Der Promotor II, der

gen PBG-Desaminase ebenfalls die Information für das Exon 2. Somit werden gewebespezifisch zwei Enzymproteine gebildet, die sich durch den Besitz der in Exon 1 enthaltenen Information (17 Aminosäuren) voneinander unterscheiden (ein Gen → zwei Isoenzyme). Die Enzyme sind wahrscheinlich unterschiedlich regulierbar, was für die spezifischen Bedingungen der Häm synthese im Kno-

Tabelle 1
Enzymatische Defekte, die akute und chronische Porphyrien verursachen (11)

Porphyrie	Substrat	Enzym (Genlocus)	Häufigkeit	Vererbungsmodus	Photosensibilisierung	neurologische Symptomatik	
						neuroviszeral	neuro-psychiatrisch
δ-ALA-Dehydratase-Mangel (ADM)	δ-Aminolävulinat ↓	ALA-Dehydratase (Chromosom 9)	extrem selten	rezessiv	-	+	+
akute intermittierende Porphyrie (AIP)	Porphobilinogen ↓	PBG-Desaminase (Chromosom 11q24)	häufig 10/100 000	dominant	-	+	+
kongenitale erythropoetische Porphyrie (KEP)	Hydroxymethylbilan ↓	Uroporphyrinogen-III-Co-Synthase (Chromosom 10q25)	sehr selten	rezessiv	+	-	-
Porphyria cutanea tarda (PCT)	Uroporphyrinogen III ↓	Uroporphyrinogen-Decarboxylase (Chromosom 1p34)	häufig	dominant	+	-	-
hepatoerythropoetische Porphyrie (HPP)	Koproporphyrinogen ↓		?	dominant	+	-	-
hereditäre Koproporphyrinurie (HKP)	Protoporphyrinogen ↓	Koproporphyrinogen-III-Oxidase (Chromosom 9)	unbekannt	dominant	+	+	+
Porphyria variegata (PV)	Protoporphyrin ↓	Protoporphyrinogen-Oxidase (Chromosom 1q23)	in Südafrika 3/1 000	dominant	+	+	+
Protoporphyrinurie (PP)	Häm ↓	Ferrochelatase (Chromosom 18q21)	relativ häufig	dominant	+	-	-

nen), die durch 14 Introns (nichtkodierende Regionen) unterbrochen werden. Durch einen als Spleißen bezeichneten Vorgang werden aus der Vorstufe der mRNA die Introns entfernt, so daß die mRNA entsteht, die für die Biosynthese des Proteins an den Ribosomen (Translation) ver-

im Intron 1 liegt, ist nur in Erythroblasten aktiv und führt zur Bildung einer Vorstufen-mRNA, der das Exon 1 fehlt. Wie die fertige mRNA am Ribosom translatiert wird, wird durch sogenannte Startcodons (AUG) bestimmt: Da das erste AUG-Codon erst im Exon 3 auftritt, fehlt der ferti-

chenmark und in der Leber von Bedeutung ist. Durch diesen komplexen Aufbau spielt auch eine Rolle, in welchem Bereich des Gens Mutationen auftreten. Mutationsanalysen bei Patienten mit AIP haben gezeigt, daß über 60 verschiedene Mutationen im PBG-Desaminase-Gen auftreten

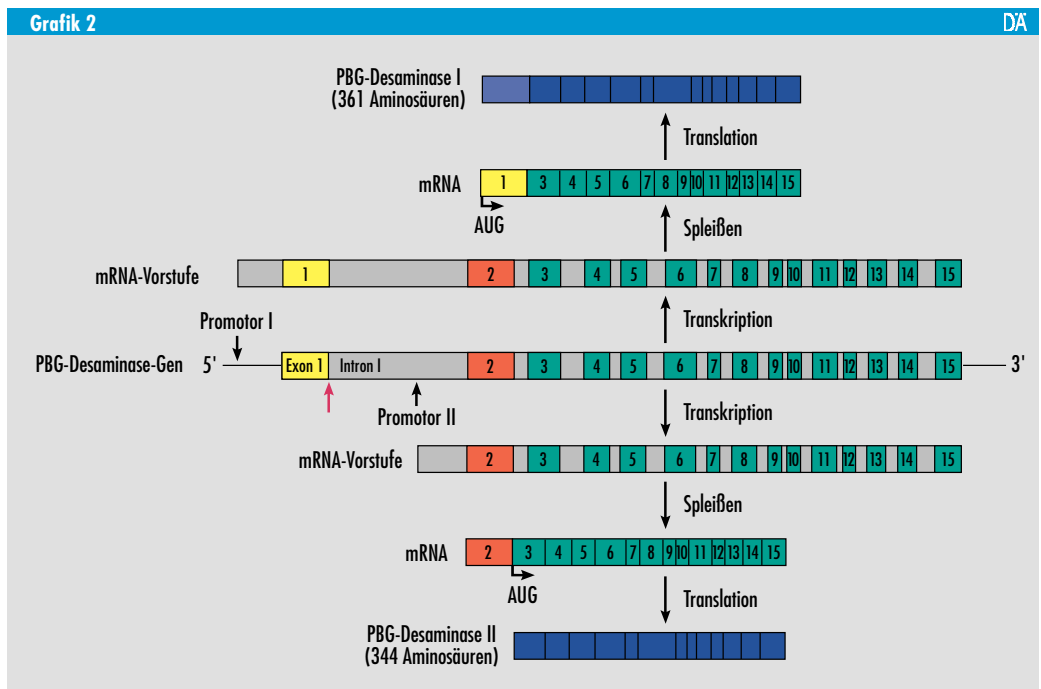
können. Mutationen im Exon 1 und Intron 1 führen nur zu Konsequenzen im ubiquitären Isoenzym I, aber nicht im Erythroblastenenzym. Mutationen im Exon 2 besitzen weder für das eine noch das andere Enzym Folgen, da das Exon in beiden fehlt. Mutationen in den Exons 3 bis 15 beziehungsweise den Introns 3 bis 14 betreffen dagegen beide Enzyme.

Die meisten bisher identifizierten Mutationen sind für Porphyriefamilien typisch und werden deshalb auch als private Mutationen bezeichnet. Zwei Mutationen kommen dagegen häufiger vor: Die Mutation in Position 198 im Exon 10, durch die aus einem Tryptophanrest ein Kettenabbruchsignal wird, wurde bei einer Analyse von 35 AIP-Patienten in Schweden bei allen Probanden nachgewiesen (1). Ähnliches gilt für die Mutation in Position 116 (Arginin → Tryptophan) im Exon 8, die häufig bei holländischen AIP-Patienten vorkommt. Aufgrund der Fülle der bisher bekannt gewordenen Mutationen und der Tatsache, daß in Zukunft noch weitere identifiziert werden, ist die Mutationsanalyse bei AIP-Patienten gegenwärtig noch mit einem hohen technischen Aufwand verbunden: Für das Screening auf Mutationen müssen bestimmte DNA-Abschnitte mit der Polymerasekettenreaktion amplifiziert und dann mit Verfahren wie der RFLP (Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus), DGGE (denaturie-

rende Gradienten-Gelelektrophorese) oder SSCP (Einzelstrang-Konformations-Analyse) untersucht werden. Findet sich ein Hinweis auf das Vorliegen einer Mutation, so wird diese anschließend mit der DNA-Sequenzierung identifiziert. Mit einem solchen Ansatz kann ein hoher Prozentsatz an Mutationen nachgewie-

nem Patienten identifiziert, so kann anschließend eine Familienanalyse zur Identifizierung von Genträgern durchgeführt werden.

Dies soll an einer Familie mit 18 Mitgliedern einer Patientin mit AIP erläutert werden, bei der im Jahre 1987 eine akute Porphyrie als Ursache eines lebensbedrohlichen Komats

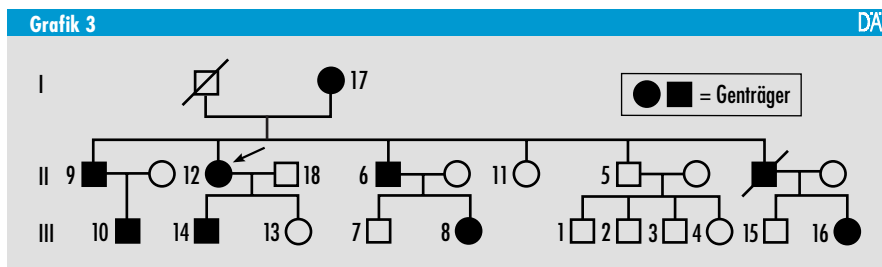


Bildung von zwei Isoenzymen durch gewebespezifische Promotoren: Das PBG-D-Gen enthält 15 Exons (grün beziehungsweise gelb/orange) und 14 Introns (blau). Je nach Aktivität des Promotors werden unterschiedliche Vorstufen-mRNA gebildet, aus denen durch Spleißen fertige mRNA entstehen. Diese führen zur Synthese der ubiquitären PBG-Desaminase I und der nur in Erythroblasten vorkommenden PBG-Desaminase II (ein Gen → zwei Isoenzyme).

sen werden, wie wir kürzlich bei Patienten mit einer anderen genetischen Erkrankung (M. Gaucher) belegen konnten (7). Es ist anzunehmen, daß die Weiterentwicklung dieser Methoden in Zukunft die schnelle Mutationsanalyse auch bei Erkrankungen, denen eine ausgeprägte molekulare Heterogenität zugrundeliegt, erlauben wird. Ist nun die Mutation bei ei-

diagnostiziert worden war (10). Bei dieser Patientin lag die PBG-Desaminase-Aktivität im Erythrozyten im Normbereich. Dies wies auf das Vorliegen einer seltenen, bisher nur bei einzelnen Familien in Holland und Skandinavien (Finnland und Schweden) beschriebenen Variante hin, bei der verschiedene Mutationen im Übergang von Exon 1 zu Intron 1 dazu führen, daß nur die Bildung des ubiquitären (Reduktion auf 50 Prozent Enzymaktivität), aber nicht des Erythrozyten-Enzyms betroffen ist (2). Diese Mutation stört den Spleißvorgang, so daß das Enzym nicht mehr gebildet werden kann. PCR-Amplifizierung und Sequenzierung dieser Region des Gens unserer Patientin zeigten, daß auch bei ihr eine derartige Mutation vorliegt (G → A-Transition im Nukleotid 1 von In-

diagnostiziert worden war (10). Bei dieser Patientin lag die PBG-Desaminase-Aktivität im Erythrozyten im Normbereich. Dies wies auf das Vorliegen einer seltenen, bisher nur bei einzelnen Familien in Holland und Skandinavien (Finnland und Schweden) beschriebenen Variante hin, bei der verschiedene Mutationen im Übergang von Exon 1 zu Intron 1 dazu führen, daß nur die Bildung des ubiquitären (Reduktion auf 50 Prozent Enzymaktivität), aber nicht des Erythrozyten-Enzyms betroffen ist (2). Diese Mutation stört den Spleißvorgang, so daß das Enzym nicht mehr gebildet werden kann. PCR-Amplifizierung und Sequenzierung dieser Region des Gens unserer Patientin zeigten, daß auch bei ihr eine derartige Mutation vorliegt (G → A-Transition im Nukleotid 1 von In-



Stammbaum der Familie der Patientin (Pfeil) mit akuter intermittierender Porphyrie (die Zahlen beziehen sich auf die Abbildung). Ich danke M. Ismaïr für die Unterstützung bei der Gestaltung der Grafiken 2 und 3.

tron 1, roter Pfeil in *Grafik 2*). Zur Familienanalyse haben wir Lymphozyten aus dem Blut von 18 Familienmitgliedern gewonnen, aus denen anschließend DNA isoliert wurde und der Abschnitt des PBG-Desaminase-Gens, der diese Mutation enthält (oder auch nicht), durch die Polymerasekettenreaktion (PCR)

gen zeit ihres Lebens asymptomatisch bleiben, ist noch unklar. Drei wesentliche Faktoren können Porphyrilanfälle hervorrufen: Medikamente (*siehe Textkasten „Medikamente“*), endokrine Umstellungen Menarche, Menopause, Einnahme von Sexualhormonen), Kalorienmangel (zum Beispiel Beginn einer Null-

Therapie

Entscheidend sind die Identifikation der Noxe, die die akute Attacke provoziert hat, und deren sofortiges Absetzen. Akute Porphyrieattacken werden durch Gabe von Glukose behandelt, das die δ -ALA-Synthase hemmt (sogenannter Glukoseeffekt). Spricht der Patient nicht ausreichend auf Glukose an, so ist die Gabe von Häm-Arginat (Normosang, seit kurzem in Deutschland vertrieben) angezeigt. Durch die Zufuhr von Häm wird das erste Enzym der Hämsynthese und damit die Bildung von PBG gehemmt. Bei Patienten mit Hyponatriämie ist eine vorsichtige Natriumsubstitution notwendig. Schmerzen, die häufig auftreten und schwer sein können, werden durch Pethidin behandelt, schweres Erbrechen mit Ondansetron. Wenn Tachykardie oder Hochdruck therapiepflichtig werden, ist die Gabe von Propranolol angezeigt.

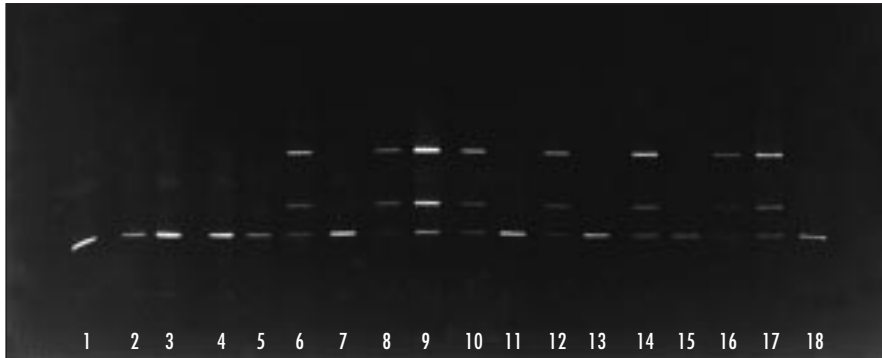


Abbildung: DGGE-Analyse einer Patientin (Nr. 12) mit akut intermittierender Porphyrrie und von 17 Familienangehörigen zur Ermittlung von Genträgern: gesunde Individuen weisen eine Bande auf, wohingegen die Patientin und bisher asymptomatische Genträger drei Banden zeigen.

amplifiziert wurde. Mit Hilfe der Gelelektrophorese mit Denaturierungsgradienten (DGGE) werden die amplifizierten Fragmente innerhalb von Stunden getrennt (*Abbildung 1*). Im Gegensatz zu Gesunden, die eine Bande aufweisen, zeigen die Patientin (Nr. 12) und sieben Genträger drei Banden. Die Patientin hat das defekte Gen von ihrer Mutter geerbt (Nr. 17), die es auch an drei Brüder der Patientin (Nr. 6 und 9 sowie einen zwischenzeitlich Verstorbenen) weitergegeben hat (*Grafik 3*). Damit ist der schnelle und eindeutige Genträger-Nachweis möglich. Mit Hilfe der klassischen biochemischen Analyse waren im Jahre 1987 zwar zwei Geschwister, nicht aber der Sohn der Patientin als Genträger identifiziert worden. Die Genträger erhalten Notfallsausweise und eine ausführliche Information über ihre Krankheit sowie über die Faktoren, die akute Attacken auslösen können.

Auslösende Faktoren

Interessanterweise entwickeln nur 10 bis 20 Prozent aller AIP-Genträger Symptome, die dann allerdings lebensbedrohlichen Charakter annehmen können. Warum die übrige

diät zur Gewichtsabnahme) und Stresssituationen wie Infekte, Operationen oder exzessiver Alkohol- oder Nikotingenuß.

Ein Teil der Medikamente wirkt über die Induktion von Cytochrom P450, dessen vermehrte Synthese Häm dem Hämopool entzieht, so daß die Hämsynthese stimuliert wird und aufgrund der reduzierten PBG-Desaminaseaktivität eine Akkumulation von PBG und δ -ALA auftritt. Der Einfluß von Stresssituationen wird möglicherweise über Zytokine vermittelt. Bei einzelnen AIP-Patienten kann die auslösende Ursache nicht ermittelt werden.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 1997; 94: A-3407-3412
[Heft 50]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über die Internetseite (<http://www.aerzteblatt.de>) erhältlich ist.

Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum Großhadern der
LMU München
Marchioninistraße 15
81377 München

Botulinumtoxin bei Achalasie

Im Jahre 1995 wurde von Pasricha die intrasphinkterische Injektion von Botulinumtoxin bei der Behandlung der Achalasie vorgeschlagen. Damit eröffnet sich eine echte Alternative zur bislang üblichen pneumatischen Dehnung. Die Autoren berichten über ihre Ergebnisse bei 55 Patienten mit manometrisch verifizierter Achalasie, die in einer Multizenterstudie prospektiv untersucht wurden. Die intrasphinkteri-

sche Injektion von 80 Einheiten Botulinumtoxin führte zu einer signifikanten Besserung der Dysphagie, die bei 60 Prozent der Patienten auch nach sechs Monaten noch nachweisbar war. w

Cuillière C, Ducrotté P, Zerbib F et al.: Achalasia: outcome of patients treated with intrasphincteric injection of botulinum toxin. *Gut* 1997; 41: 87-92.

University Hospital, Centre, Nantes, Frankreich.