

Die Hämopyrrollaktamurie – Ursachen, Folgen und Symptome

Birgitt Theuerkauf

Die Hämopyrrollaktamurie (HPU) ist eine angeborene oder erworbene Stoffwechselstörung, die mit einer fehlerhaften Häm-Synthese einhergeht: Statt Häm wird Koproporphyrinogen 1 synthetisiert. Dies ist entweder genetisch bedingt oder aber es liegt eine Enzymblockade vor, die etwa durch Xenobiotika oder Schwermetalle verursacht sein kann. Auch eine Kombination wäre denkbar. Die Hämopyrrollaktamurie führt zu einem Mangel an Häm, das nicht nur als Bestandteil des Hämoglobins wichtige Funktionen im Organismus übernimmt. Die fehlerhafte Häm-Synthese bedingt unter anderem auch einen niedrigen intrazellulären Adenosintriphosphat (ATP)-Wert und sollte entsprechend behandelt werden.

Die HPU geht regelmäßig mit einem Verlust an Vitamin B₆ (P-5'-P) und Zink einher, oft ist auch Magnesium, seltener sind Chrom, Molybdän und Mangan betroffen, da letztere an das Pyrrol gekoppelt mit dem Urin ausgeschieden werden. Mittels einer 24-Stunden-Sammelurin-Messung können diese Pyrrole als HPL-Komplexe (5-OH-Hämopyrrollactam-Zink-Komplex) gemessen werden. Dabei wird unter Stressbedingungen mehr Koproporphyrinogen 1 produziert. Die Hämopyrrollaktamurie ist in der Literatur auch unter dem geschichtlich älteren Namen *Kryptopyrrolurie* oder *Malvaria* bekannt. Fälschlicherweise galt der *mauve factor* (Malvaria), der bei schizophrenen Patienten in den 1970er-Jahren von Pfeiffer, Hoffer und Kollegen vermehrt nachgewiesen werden konnte, jahrelang als Kryptopyrrol. In Wirklichkeit handelt es sich jedoch um die Verbindung Hämopyrrol bzw. Hydroxyhämopyrrol-2-1 (HPL)^{8,11,12,15}. Die fehlerhafte Hämsynthese führt zu einem Defizit an echtem Häm, das Bestandteil aller P450-Cytochrome (insgesamt 57) sowie Hämoglobin- und Myoglobinbestandteil ist.

Folgen und Symptome

Bei einer HPU steht Stoffwechsel-Häm als Co-Faktor für zahlreiche Reaktionen nicht mehr in ausreichendem Maße zur Verfügung. Unter anderem können dann aus Häm und Apoprotein kein oder nur noch wenig Cytochrom b und c hergestellt werden. Das sind die Komplexe III und IV in der Atmungskette, um ATP herzustellen. Eine der Folgen einer unbehandelten HPU ist also ein stetig fallender ATP-Wert intrazellulär. Eine weitere Konsequenz ist eine geringere Bereitstellung von Cystathionin und damit Cystein, denn der erste Umwandelungsschritt vom Homocystein zum Cystathionin ist Häm-abhängig, beide Schritte wiederum sind P-5'-P-abhängig (Abb. 2). Wird nicht genügend Cystein hergestellt, so ist auch die Glutathion-, Sulfat- und Taurin-Synthese beeinträchtigt. Das sind Stoffe, die für unsere körpereigene Entgiftung wichtig sind. Insbesondere Glutathion ist als Zell- und Mitochondrienschutz elementar notwendig.

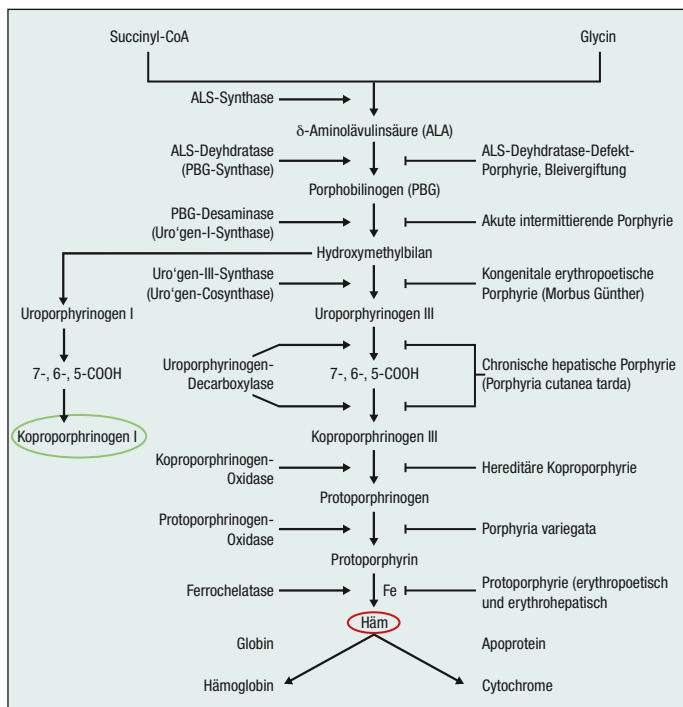


Abb. 1: Porphyrin- und Hämbiosynthese: Enzymsequenzen und Enzymstörungen bei Porphyrien⁵

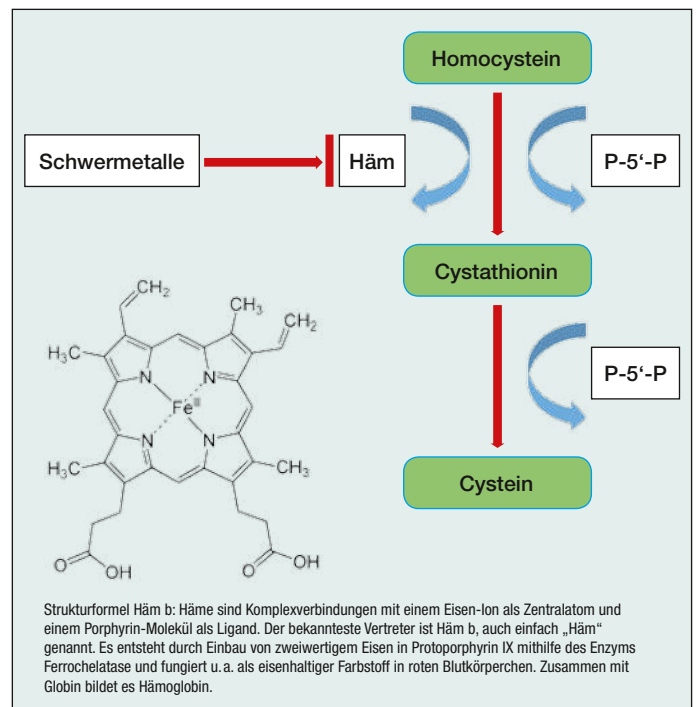


Abb. 2: Störung des Syntheseschritts von Homocystein zu Cystathionin durch Mangel an Häm

Typische Merkmale und unspezifische Anzeichen

Besonders auffällige Merkmale einer HPU sind das blasse Hautkolorit, das sog. Puppengesicht (*Chinese-Doll-Syndrom*), die Leukonychie (weiße Flecken auf den Fingernägeln) und ein Hypermobilitätssyndrom mit teilweise extremer Überstreckbarkeit der Gelenke. Häufig zeigt sich auch eine Sonnenallergie oder toxische Lichtdermatose, da die in die Haut abgelagerten Porphyrine (die nicht mit dem Urin ausgeschiedenen akkumulierten Stoffe) die Sonnenempfindlichkeit erhöhen. Hierbei lagern sich u. a. Protoporphyrin oder auch Uro- und Heptacarboxyporphyrine in der Haut ab. So absorbiert Protoporphyrin Licht der Wellenlänge 400 bis 410 Nanometer, das heißt UV-A-Strahlung und den blauen Anteil des sichtbaren Lichts. Die aufgenommene Lichtenergie gibt Protoporphyrin an das Hautgewebe ab. Es entstehen so Sauerstoffradikale, die Strukturen im Gewebe zerstören können (Stichwort: oxidativer Stress). Das Hauptsymptom ist eine akute phototoxische Reaktion auf das Sonnenlicht. Bereits wenige Minuten nach Sonnenbestrahlung schmerzt die Haut an den belichteten Stellen. Der Schmerz kann dabei sehr intensiv sein. Betroffen sind Handrücken und Gesicht, besonders Nase und Ohren, häufig auch Fußrücken und andere sonnenexponierte Körperstellen. Bei leichteren Schmerzattacken kann die Haut aber auch völlig unverändert sein. Die Symptome werden dann auch als Jucken, Brennen oder Beißen beschrieben. Bei schwereren Attacken kommt es zu Schwellungen, Rötungen und bläulich-violetten Verfärbungen oder winzigen stecknadelkopfgroßen Blutungen. Die Haut erholt sich rasch und ist völlig unauffällig, wenn sie nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt ist.^{7,13}

Ein weiteres typisches Merkmal einer HPU ist ein zu kleiner Oberkiefer (Mikrognathie) mit schiefstehenden Vorderzähnen. Häufig findet allerdings eine kieferorthopädische Korrektur in der Jugend statt, sodass sich im Erwachsenenalter keine Auffälligkeiten mehr zeigen, obwohl eine HPU vorliegt.

- Metabolische Krisen
- Mitochondriale und neuronale Schäden durch ROS¹
- Reduzierte Entgiftungskapazität der Phase I (mangelnde Cytochrom P450-Synthese, später auch der Phase II (mangelnde Synthese von Glutathion, Sulfit/Sulfat und Taurin)
- Gesteigerte NO-Produktion²/Verbrauch von Vitamin B₁₂^{9,10,14}
- Zinkkonzentration im Vollblut deutlich vermindert
- ATP-Mangel (sekundäre Mitochondriopathie, mangelnde Cytochrom b- und c-Synthese)
- Hormon-Mangel (Progesteron, Cortisol), mangelnde Cholesterin-Monooxygenase-Synthase (Cyp11A1)
- Gallensäurenmangel (mangelnde 7-alpha-Hydroxylase (Cyp7A1) mit der Folge von Gallensteinbildung wegen eines erhöhten lithogenen Indexes)
- Neurotransmitter-Mangel (Serotonin, Melatonin, Dopamin) aufgrund des Vitamin B₆-Verlustes

Tab. 1: Weitere mögliche Folgen einer HPU

HPU-Patienten beklagen übermäßig häufig Striae, Hämatome ohne Trauma, Augenränder/Unterlidödeme, Stress-Intoleranzen, Licht-, Geräusch- und Geruchsempfindlichkeit. Auch leiden sie vielfach an Allergien, Neurodermitis, Juckreiz, Hautirritationen, Ödemen, Psoriasis, Asthma, Reizdarm und Darmkoliken sowie Migräne oder Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Tinnitus und haben – eine interessante Auffälligkeit – selten eine Traumerinnerung.

HPU ist zudem oft mit Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis und primär biliärer Zirrhose (PBC) assoziiert. Die Patienten entwickeln gehäuft ADS/ADHS, chronische Infektionen (mykotisch, viral und bakteriell), Arthralgien/Arthritiden, Gelenksbeschwerden und Diabetes mellitus sowie Übergewicht. Es kann zur Anämie und Erschöpfung bis hin zum Chronischen Erschöpfungssyndrom (CFS) kommen. HPU-Frauen leiden häufig an Endometriose und Prämenstruellem Syndrom (PMS), später besteht die Gefahr einer Unfruchtbarkeit. Vor allem sind aber die psychischen Auffälligkeiten wie Depressionen, Psychosen, Angststörungen, Autismus und Stimmungsschwankungen von Bedeutung. Durch die chronische Radikalbelastung kann eine mögliche Spätfolge die Entstehung von Tumoren sein.^{8,15}

Diagnostik

Alle Porphyrinen sind Hämsynthesestörungen. Sie können durch Schwermetalle oder durch Xenobiotika ausgelöst werden. Es gibt auch verschiedene genetische Störungen, bei denen bestimmte porphyrinogene Substanzen metabolische Krisen auslösen können. Dazu zählt zum Beispiel die chronische hepatische Porphyrinurie. Die Regulation der Häm-Biosynthese erfolgt durch negative Rückkopplung des Enzyms d-Aminolävulinsäure-Synthase (ALA-S) (Abb. 1). Hohe Konzentrationen an freiem Häm inhibieren die katalytische Aktivität der ALA-S. Umgekehrt führt ein Häm-Mangel zur Induktion und Aktivitätssteigerung.

Basierend auf den klinischen Symptomen können die verschiedenen Porphyrinen in akute und nicht-akute Formen eingeteilt werden. Meist sind die Symptome unspezifisch. Insbesondere die akuten Porphyrinen manifestieren sich mit lebensbedrohlichen akuten neurologischen Attacken und bedürfen einer sofortigen Behandlung. Derartige Attacken werden durch porphyrinogene Medikamente, aber auch durch Hormone, Alkohol und chronische Infektionen ausgelöst.^{3,4,6}

Die Diagnose einer HPU wird durch die Messung von 5-OH-Hämopyrrolactam-Zink-Komplex in einem 24-Stunden-Sammelurin gestellt. Die Messung von 2,4-Dimethyl-3-Ethylpyrrol kann falsche negative Ergebnisse beinhalten, da es sich bei diesem sogenannten KPU-Test um eine Morgenurin-Messung handelt. Bei der in der Nacht in der Blase gesammelten Urinmenge liegt bei dem Patienten meist wenig Stress vor, er schläft in aller Regel. Auch kann der Test durch Einnahme von Vitamin B₆, Biotin oder Multivitaminpräparate, eine stressfreie Zeit, die Periode, Einnahme von Antibiotika oder Alkoholkonsum am Testtag (bzw. am Abend zuvor) verfälscht werden. Sehr schwer betroffene HPU-Patienten können möglicherweise nicht erfasst werden, wenn der Körper bereits elementar an bioaktivem Vitamin B₆ (P-5'-P) verarmt ist (Abb. 3).

Patient	Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum/Geschlecht	Institut für Medizinische Diagnostik Labor Berlin-Potsdam MVZ GbR Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-322 E-Mail info@imd-berlin.de
		1997/FR	
Eingang 16.12.15	Ausgang 23.12.15	END-BEFUND	
<p>Bioaktive Vitaminanalytik</p> <p>Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv Vitamin-abhängiger Indikatorenbakterien.</p> <p>Vitamin B1 bioaktiv 1.EDTA Blut 38.9 µg/l > 39.8 Vitamin B2 bioaktiv 1.S. 184 µg/l > 85.4 Vitamin B6 bioaktiv 1.S. <0.9 µg/l > 10.1</p> <p>Die Vitamine B1 und B6 liegen funktionell auf niedrigem Niveau. Beim Vitamin B2 zeigt sich kein Hinweis auf einen Mangel an Bioaktivität</p> <p>Dieser Befund wurde freigegeben von Herrn Dr. med. V. von Baehr</p> <p>Berlin, den 23.12.15 18:30</p>			

Abb. 3: Auszug aus vitaminanalytischem Befund einer HPU-Patientin; Vitamin B₆ ist deutlich vermindert. Diese Untersuchung bezieht sich auf alle 8 bioaktiven Vitamin B₆ Metabolite. Bei einem Mangel liegt dann eine HPU vor, wenn Vitamin B₆ im Serum gemessen, unauffällig oder sogar erhöht ist.

Therapie

Die Therapie der HPU besteht bei einer rein genetisch bedingten Form in der Supplementierung von aktiviertem Vitamin B₆ (P-5'-P), Zink, Magnesium, Kupfer, Mangan, Molybdän je nach Vollblutanalyse. P-5'-P sollte nicht alleine gegeben werden, da es durch den wieder funktionierenden Stoffwechsel dann auch zu einem vermehrten Verbrauch anderer B-Vitamine und Folsäure kommt. Idealerweise beginnt man mit der Gabe eines aktivierten B-Komplexes und gibt nach 2–4 Wochen sukzessive mehr P-5'-P dazu. Wichtig in diesem Zusammenhang ist eine potenzielle Giftung des Patienten über ein vermehrtes Anfluten von toxischen Metaboliten aus der Phase I der körpereigenen Entgiftung. Generell gilt: Je älter ein HPU-Patient ist, desto mehr Gifte wurden in seinem Körper akkumuliert, da die HPU mit einer reduzierten Entgiftungskapazität der Phase I (mangelnde Cytochrom P450-Synthese), später auch der Phase II (mangelnde Synthese von Glutathion, Sulfit/Sulfat und Taurin) einhergeht. Es ist deshalb notwendig, zunächst eine Vorbehandlung zur Verbesserung der Phase II und III der körpereigenen Entgiftung zu etablieren, bevor mit der Therapie der HPU begonnen wird. Dazu wird ein Binde-mittel wie etwa Bio-Chlorella eingesetzt, um die Rückresorption der nun bald vermehrt ausgeschiedenen Toxine zu unterbinden. Eine geeignete Dosis liegt bei 3 × 5 g zu den Mahlzeiten.

Um die Phase II optimal zu unterstützen, erhält der Patient alle Bausteine der Glutathion-Synthese (jeweils 1 Messlöffel Taurin, Glycin und Glutamin) sowie Methylsulfonylmethan morgens und abends. Alle Pulver können zusammen in einem Glas Wasser aufgelöst getrunken werden. Wird der Patient so vorbereitet, kommt es zu keinen negativen Effekten, wenn mit der Supplementierung von P-5'-P begonnen wird.

Liegt die Ursache in einer Schwermetall- oder Xenobiotikabelastung, sollte ein Expositionsstopp (etwa Amalgamentfernung, Schimmelpilz- oder Holzschutzmittelanierung) eingeleitet werden. Entsprechende Ausleitungsmaßnahmen sollten dann zusätzlich zur HPU-Therapie begonnen werden.

- etwa 300 enzymatische Reaktionen sind P-5'-P-abhängig
- Umwandlung von Vitamin B₆ zu P-5'-P benötigt Vitamin B₂, Magnesium, Zink und ATP
- Zink- und Magnesiumresorption sind P-5'-P -abhängig
- Zink-Rezeptoren sind P-5'-P -abhängig
- Steroidhormonrezeptoren sind P-5'-P -abhängig
- Hormonsynthese ist P-5'-P -abhängig
- Häm- und Cytochrom P450-Synthese ist P-5'-P -abhängig
- Hämoglobin- und Myoglobinsynthese ist P-5'-P -abhängig
- Neurotransmittersynthese ist P-5'-P -abhängig (Serotonin, Dopamin, GABA, Noradrenalin)
- Histaminabbau ist P-5'-P -abhängig
- Glutathionsynthese ist P-5'-P -abhängig
- Magensäuresynthese ist P-5'-P -abhängig
- Glutaminoxalacetat-Transaminase ist P-5'-P -abhängig
- Myelinscheiden der peripheren Nerven benötigen P-5'-P
- P-5'-P ist notwendig für den Transporter GLUT5 (Fructoseaufnahme)

Tab. 2: Bedeutung von P-5'-P im Organismus

Autorin:
 Dr. med. Birgitt Theuerkauf, Ärztin für Naturheilverfahren
 E-Mail: birgitt.theuerkauf@gmx.de

Literatur

- 1 Ames BN, Atamna H, Killilea DW: Mineral and vitamin deficiencies can accelerate the mitochondrial decay of aging. *Mol Aspects Med.* 2005; 26(4-5):363-378
- 2 Atamna H, Killilea DW, Killilea AN, Ames BN: Heme deficiency may be a factor in the mitochondrial and neuronal decay of aging. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2002; 99(23):14807-14812
- 3 Bickers DR, Frank J: The porphyrias. In: Freedberg IM, Eisen AZ et al.: *Dermatology in general medicine.* New York, McGraw Hill Medical Publishing Division 2003; 1435–1466
- 4 Borchard-Tuch: Gefährlicher Stopp der Häm-Synthese. *Pharmazeutische Zeitung online,* Ausgabe 20/2011
- 5 Buddecke E: *Pathobiochemie.* de Gruyter, Berlin, New York 1978, 233
- 6 Frank J: Porphyrien. In: Schölmerich J: *Medizinische Therapie in Klinik und Praxis.* Berlin, Springer-Verlag 2003, 465–473
- 7 Gutiérrez, Poblete P: Diagnostik und Therapie der Porphyrien: Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(18): A-1250 / B-1030 / C-998
- 8 Kampsteeg J: HPU und dann...? *Kerkrade: KEAC,* 2012
- 9 Kuklinski B.: Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses, 1. Mitteilung: Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen. *OM & Ernährung* 124, 2008, F2 – F21
- 10 Kuklinski B.: Praxisrelevanz des nitrosativen Stresses, 2. Mitteilung: Therapie internistischer Erkrankungen. *OM & Ernährung* 125, 2008, F2 – F17
- 11 McGinnis W, Audhya T, Walsh W et al.: Discerning the mauve factor, part 1. *Alter Ther Health Med,* 2008 Mar-Apr; 14(2):40-50
- 12 McGinnis WR, Audhya T, Walsh WJ et al.: Discerning the mauve factor, part 2. *Altern Ther Health, Med.* 2008, May-Jun; 14(3):56-62
- 13 Minder E: Porphyrien im Kindesalter. *Paediatrica* 2010 (5): Vol. 21: 60-62
- 14 Pall ML: Cobalamin Used in Chronic Fatigue Syndrome Therapy Is a Nitric Oxide Scavenger. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome,* 2000 8:2, 39-44
- 15 Ritter T, Baumeister-Jesch L: Stoffwechselstörung HPU, Kirchner bei Freiburg: VAK Verlags GmbH, 2015, 13-36