

Abnormaler Verlauf der Porphyrinsynthese bei HPU-Pyrroliker:

Mehrere B6-abhängige Schritte im Stoffwechsel HPU-Pyrroliker?

HPU (2) ist eine Erscheinungsform der Krankheit Porphyrinurie (Toxic Induced Porphyrin). Hierbei werden bei Belastung, z.B. kohlehydratfreie Nahrung, Pyrrole und Porphyrine im Urin ausgeschieden. Eine dieser Pyrrole ist das HPL (Hydroxy-Hämopyrrolaktam). Dieser Stoff wird an Zink oder Mangan gebunden sowie von Pyridoxal-5-Phosphat abgeleiteten Substanzen, wie z.B. Pyridoxinsäure. Es ist eine erbliche Variante, die aus einer Störung in der Hämsynthese hervorgeht und über eine nicht-enzymatische Ringschliessung von Methylhydroxybilan zur Bildung von Coproporphyrinogen I führt.

Bei der erworbenen Form wird aus Archidonsäure (Iso-)Levuglandin gebildet. Diese Stoffe verbinden sich mit Membranen und bilden so Gewebeaddukte. Dieser Vorgang ist der Auslöser für eine Anzahl von Autoimmunerkrankungen, oft schon in sehr jungem Alter. Die am Häufigsten auftretende Autoimmunreaktion ist die Produktion von Antikörpern gegen die Schilddrüse. Der TSH sollte bei HPU immer niedriger als 2 IU/ml sein; bei einem Wert niedriger als 1 redet man von einer verringerten Fruchtbarkeit. Bei einem Wert grösser als 2.5 ist eine Untersuchung auf Antikörper gegen die Schilddrüse (TPO-AK und TAK) sinnvoll. Zumeist werden im Blut bei einem typischen Hypothyreose-Bild normale FT3 und FT4 Werte gefunden. Die Produktion von T3 und T4 in einem 24-Stunden-Urin ist ansonsten wohl oft abweichend. Gewebeaddukte werden umgewandelt in Hydroxylaktam, das die Hämsynthese hemmt. Dieses gebildete Hydroxylaktam kann an Pyridoxal-5-Phosphat-Derivate und Zink (oder bei einem Zinkdefizit Mangan oder Eisen) gebunden werden und mit dem Urin ausgeschieden werden. Neben HPL findet man Isoprostan im Urin. In der Hämsynthese findet die so genannte spontane nicht-enzymatische Umsetzung von Hydroxymethylhydroxybilan in Coproporphyrinogen I (auf Kosten der enzymatischen Bildung von Coproporphyrinogen III) in erhöhtem Maße statt. Dies ist ein Anlass zur weiteren HPL-Bildung.

Fruktose

Die Aufnahme von Fruktose (Fruchtzucker) im Darm ist durch die Wirkung des Schilddrüsenhormons und der Glukose auf den GLUT5-Transporter in der Darmwand herabgesetzt. Gleichzeitig ist die Umsetzung der aufgenommenen Fruktose in der Leber verzögert. Ein

erhöhtes Fruktose-1-Phosphat kann nachgewiesen werden. In manchen Fällen ist die Folsäure, Zink und das Eisen dadurch herabgesetzt, ebenso die Aufnahme des Tryptophans. Die im Darm stattfindende Umwandlung der Fruktose in Säuren verursacht viel Gasbildung, Blähungen und eine Reizung der Darmwand. Sekundäre allergische Reaktionen und die Produktion von Antikörpern gegen Gluten (keine Zöliakie), Kasein und das Rinderserum Albumin sind die Folge. Diese Reaktionen, die hauptsächlich bei primären Nahrungsmitteln vorkommen, erschöpfen das Immunsystem und setzen die Funktion der Nebenniere herab. Eine herabgesetzte Nebennierenfunktion, Nebennierenschwäche sind an vermehrtem Wasserlassen, niedrigem Blutdruck und ernsthafter Erschöpfung erkennbar. Die Reaktion auf Fruktose stört den Blutzuckerspiegel, wodurch ein stark wechselnder Blutzuckerspiegel auftritt.

Diese Störungen sind in 40% der Fälle allein durch die Behebung der – auf Grund der Ausscheidung von HPL entstandenen – Mangelerscheinungen zu korrigieren. Da die Mängel so erheblich sind, dass sie mit der Ernährung nicht aufzufangen sind [3], kann die Basisbehandlung mit speziellen Präparaten, die es neben dem Basispräparat auch für Kinder und empfindliche Personen mit erheblichen Muskel- oder Beckenbeschwerden oder Migräne gibt, durchgeführt werden. In anderen Fällen sollte eine Blutuntersuchung hinsichtlich der Erkrankungen wie TSH und IgA-Totalgluten und eine Fruktosamin-Bestimmung sowie eine Vollblut-Histamin-Bestimmung durchgeführt werden.

Die Behandlung besteht aus der Gabe dieser Spezialpräparate für mindestens 4 Monate. Die ersten drei Wochen sollte die Gabe einer Kapsel jeden zweiten Tag, danach jeden Tag erfolgen. Durch ergänzende Blutuntersuchungen kann bei Menschen mit unklaren Gesundheitsbeschwerden mehr Klarheit über den Status der Erkrankung erzielt werden, wodurch eine genauere und schnellere Behandlung eingeleitet werden kann. Typische Symptome von Menschen mit HPU, die deren Belastbarkeit beeinflussen, sind eine Hypermobilität der Gelenke, Beckeninstabilität, vorangegangene traumatische Verletzungen (Schleudertrauma), Konzentrationsschwächen, Licht-, Geräusch- und Schmerzüberempfindlichkeiten.



Dr. rer. nat. John Kamsteeg

Vitamin-B6-Mangel-Symptome

Der Mangel an Vitamin B6, Pyridoxin erzeugt eine Anämie vom hypochromen Typ mit hohem Serums-Eisen, erythroblastische Hyperplasie des Knochenmarks. Durch die gestörte Zink- und Eisenaufnahme aus dem Darm findet man hier oft einen niedrigen Eisen- und Ferritinwert. Aus anderen Patientengruppen meldet man allgemeine Siderose. Als Siderosen bezeichnet man Erkrankungen, bei denen Salze des Eisens im Organismus abgelagert werden (Eisenspeicherkrankheiten). Der Eisengehalt des Körpers kann bei Siderosen bis zum Zehnfachen des Normwertes ansteigen. Sekundäre Siderosen kommen nach chronischer Zufuhr überhöhter Eisenmengen vor, beispielsweise bei chronischer Überdosierung oraler Eisenpräparate oder nach jahrelanger Transfusionsbehandlung von hämolytischen Anämien und bei Patienten mit alkoholtoxischen Leberschäden. Bemerkenswert ist das nur bei einigen HPU-Patienten der Eisenwert ansteigt. Bei den meisten Patienten ist er innerhalb des Referenzwertes oder sogar niedriger. Bei diesen Patienten wurden keine Fruktose-Intoleranz nachgewiesen.

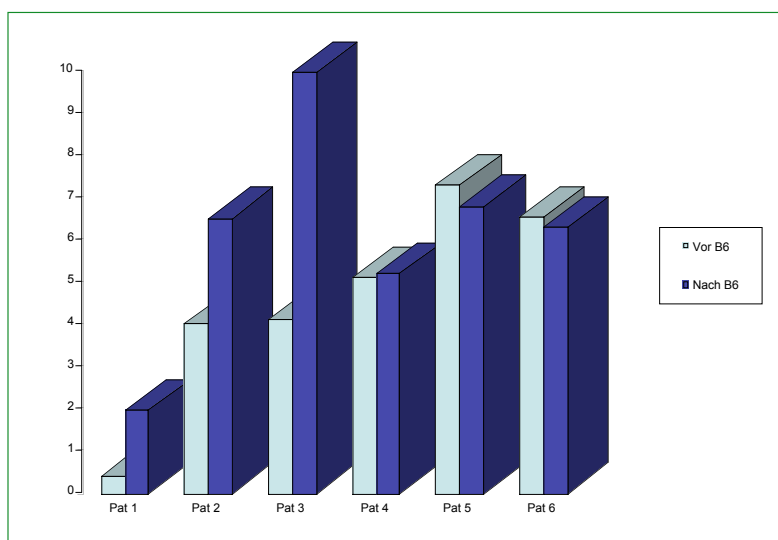


Abb. 1 Bei dem HPU-Patienten (Pat. 4-6) mit Anämien, welche auf Vitamin B6-Behandlung refraktär waren, verlief die Porphyrinsynthese (angedeutet als ng Porphyrin) vor und nach Pyridoxal-5-Phosphat-Zusatz nahezu gleich. Bei den drei B6-sensiblen HPU-Patienten (Pat. 1-3) mit Anämien dagegen wurde die Porphyrinsynthese durch Zusatz von Pyridoxal-5-Phosphat wesentlich verbessert.

Dieser Anämietyp entspricht also nicht in allen Symptomen dem Typ einer reinen sideroachrestischen Anämie. Bekannt ist, dass ein Teil der Menschen mit dieser Form von Anämie sehr gut auf die Gabe von Vitamin B6 reagieren. Innerhalb der Pyrrolurie ist bekannt, dass sich 40% der Patienten ohne weitere Hilfe auf die Basistherapie verbessert. Weitere 40% verbessern sich, wenn begleitende Krankheiten wie z.B. Hashimoto, Allergie behandelt wurden. Die Verbesserung findet normal erst ab vier Monaten statt, aber es gibt Patienten die sehr schnell auf die Gabe

von Depyrrol® reagieren und ein chronisches Krankheitsbild, manchmal mit gravierenden psychischen Symptomen, in einigen Wochen hinter sich lassen. Es ist bisher noch nicht möglich gewesen, etwa auf Grund des Blutbildes, des Knochenmarkbildes, der Porphyrin- oder Eisenstoffwechselbefunde vorauszusagen, ob der vorliegende Fall auf eine B6-Therapie schnell ansprechen wird oder nicht. Diese Fälle sind aber selten.

Bei Menschen wird das Pyridoxal-5-Phosphat allein in die Porphyrinsynthese nach der Stufe der Delta-Aminolävulinsäure eingreifen. Nach unseren bisherigen Kenntnissen beschleunigt Vitamin B6 oder Pyridoxal-5-Phosphat nur den ersten Schritt der Porphyrinsynthese, nämlich die Bildung von Delta-Aminolävulinsäure aus Glycin und Succinyl-CoA.

Bei Gesunden und gesunden HPU-Patienten (HPU ohne Anämie; Hämoglobin niedrignormal) verlief die Porphyrinsynthese vor und nach P5P-Gabe nahezu völlig gleich. Bei den drei HPU-Patienten mit sideroachrestischen Anämie (HPU mit Anämie, Eisen erhöht) und den drei HPU-Patienten mit normaler Anämie, welche auf Pyridoxal-5-Phosphat refraktär war, wurde dagegen die vorher stark verringerte Porphyrinsynthese durch Zusatz von Pyridoxal-5-Phosphat deutlich wesentlich verbessert.

Die Inkubation von Erythrozyten unter Vorlage von Delta-Aminolävulinen und die Messung der nach 2 Stunden gebildeten Porphyrine und ihrer Vorstufen ist ein brauchbarer Test um die Patienten zu selektieren, die auf eine P5P-Gabe ansprechen sollten. In einzelnen Fällen sieht man, dass nicht nur der erste Schritt von der Delta-Aminolävulinsäure zum Porphobilinogen, sondern auch der nächste Schritt vom Porphobilinogen zum Uroporphyrin stark aktiviert wird. Es ist möglich, dass die Aktivierung des letzten Schritts nur eine Folge der Aktivierung des ersten Schritts ist, durch Zuführung einer grösseren Substratmenge. Der allererste Schritt der Hämsynthese kann an den peripheren Erythrozyten nicht geprüft werden, da diese keine Mitochondrien mehr besitzen. L. Heilmeyer [1] beschrieb aber in seinem Artikel „In-vitro-Testung B6-sensibler Anämien“ 1961, dass durch die Zugabe von Pyridoxal-5-Phosphat zur Inkubation in vitro eine Aktivierung des zweiten Schritts ohne Aktivierung des ersten geschehen ist. Die Umsetzung von Porphobilinogen zu Uroporphyrin wurde beschleunigt, während die Umsetzung von Delta-Aminolävulinsäure zu Porphobilinogen unverändert war.

Wir haben das einige Male bestätigen können. Normalerweise wird das Enzym Hydroxymethylbilan-Synthase (Porphobilinogen deaminase) in Anwesenheit von Pyridoxal-5-Phosphat den grössten Teil seiner Aktivität

verlieren, weil es die Lysin-Residuen des Eiweisses verändert. Andere Untersucher erklären aber, dass während der Synthese von Hydroxybilan der erste Unit-Hydroxybilan-Kovalant an das Enzym gebunden wird und das P-5-P kein Einfluss mehr hat.

Wir haben die Anzeichen dafür, dass die Affinität von Pyridoxal-5-Phosphat für das Enzym Delta-Aminolävulinsäure-Synthase bei HPU-Pyrroluriepatienten viel höher ist als bei nicht-Pyrrolurikern. Für das Enzym Pyridoxalkinase ist bewiesen worden, dass es in HPU-Pyrrolurikern einen 8-mal höheren Km-Wert hat als bei gesunden nicht-Pyrrolurikern [4].

Dr. rer. nat. John Kamsteeg
KEAC Klinisch Ecologisch Allergie Centrum
Zoomweg 44
6006 TW Weert (Altweeterheide)/Niederlande
T +31-(0)495-452190
F +31-(0)495-451473
info@keac.nl
www.keac.de

Literatur

- [1] Heilmeyer, L. *In-vitro-Testung B6-sensibler Anämien. Blut* 16(1967), 1.
- [2] Kamsteeg, J. *HPU und dann...? Beschwerden und Erkrankungen infolge von „Pyrrolurie“*. KEAC-Weert, 2005, 195.
- [3] Kamsteeg, J. *HPU - Eine angeborene Porphyrinopathie. Zeitschrift für Umweltmedizin* 10 (2002), 134.
- [4] McGinnis, W. *Urinary pyrrole (Mauve Factor): Metric for oxidative stress in behavioral disorders. The Linus Pauling Institute Annual Meeting in Portland, Oregon 21-24 mai 2003*.
- [5] Hart, GJ, Leeper F.J und Battersby AR. *Modification of Hydroxymethylbilan synthase (Porphobilinogen deaminase) by pyridoxal-5'-phosphate. Demonstration of an essential lysine residue*.