

PORPHYRINE

Bedeutung – Stoffwechsel – Untersuchungsverfahren
beim gesunden und kranken Menschen

Von

DR. JOACHIM BRUGSCH

PROFESSOR AN DER HUMBOLDT-UNIVERSITÄT, BERLIN
CHEFARZT DER MEDIZINISCHEN KLINIK
DES STÄDT. KRANKENHAUSES IM FRIEDRICHSHAIN, BERLIN

2., vermehrte und verbesserte Auflage

Mit 63 Abbildungen im Text



1 9 5 9

JOHANN AMBROSIOUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der photomechanischen
Wiedergabe und Übersetzung vorbehalten.

Copyright 1952/1959 by Johann Ambrosius Barth, Leipzig

Printed in Germany

Druck von Oswald Schmidt KG, III/18/65 · Lizenz Nr. 285/125/28/59

Vorwort zur zweiten Auflage

Seit dem Erscheinen der ersten Auflage dieses Porphyrinbuches sind 7 Jahre vergangen. Es hat sich in diesen Jahren erwiesen, daß die moderne Klinik auf dem dargestellten Wege der Prüfung der Hämsynthesen durch Untersuchung des Porphyrinstoffwechsels wesentliche und beachtungswürdige Hinweise auf recht spezifische zelluläre, aber nicht nur organspezifische Schäden erhält. Dies zeigte sich uns an einem großen klinischen Beobachtungsgut und unter auch methodischer Berücksichtigung der neuesten biochemisch enzymatischen Erkenntnisse auf dem Gebiete des Porphyrinstoffwechsels und des zellulären Hämaufbaus. Dies soll gerade in bezug auf die Krankheitsgruppe der Porphyrien hier dargestellt und nachgewiesen werden. Damit war es allerdings notwendig, zu erweiterten empirisch begründeten Einteilungen auf dem Gebiet der Porphyrien und der Präporphyrien zu kommen, welche zwar über die Einteilungen von HANS GÜNTHER hinausgehen, aber ohne seine grundlegenden Arbeiten nicht denkbar gewesen wären. So bleibt es uns nur übrig, festzustellen, daß HANS GÜNTHER, für dessen Ehrung bei Lebzeiten die erste Auflage dieses Porphyrinbuches geschrieben worden ist, die hier vorliegende zweite Auflage nicht mehr erleben konnte. So muß sie denn nun nach seinem Tode zu seinem Gedenken erscheinen! Mit dem gleichen Ziele und dem gleichen Wunsche allerdings, die auch HANS GÜNTHER stets bewegt haben, dem Fortschritt der Klinik durch wissenschaftliche Erkenntnisse zu dienen.

Berlin, Januar 1959

JOACHIM BRUGSCH

Vorwort zur ersten Auflage

Ich habe mich seit vielen Jahren darum bemüht, die Untersuchung des Porphyrinstoffwechsels in die Klinik als wichtiges Hilfsmittel der Diagnostik fest einzuführen. Hierzu mußten eine ganze Reihe neuer Untersuchungsverfahren geschaffen und ausprobt werden, die vor allem der Erforschung der chemischen Konstitution dieser Verbindungen durch H. Fischer und seine Schule ihre Grundlage verdanken. Wie bedeutungsvoll die Ergebnisse derartiger Untersuchungen sind möge aus dieser kleinen Schrift hervorgehen, geben sie doch Arzt und Kliniker die Möglichkeit in den Stoffwechsel der Zell- und Bluthämine nicht zum wenigsten in Störungen ihrer Synthese auf diese Weise sich schnell und sicher einen Einblick zu verschaffen. Hinzu kommt, daß hier mit verhältnismäßig einfachen Hilfsmitteln greifbare und relativ wissenschaftlich sichere Ergebnisse gewonnen werden können, wie aus den folgenden Ausführungen hervorgehen möge. Wenn hier noch vieles zu tun übrig bleibt, so möge das vorliegende Buch doch gerade durch die Darstellung der auch für den Kliniker durchführbaren Laboratoriumstechniken die Möglichkeit an die Hand geben mit einfachen Mitteln Einblick in das Geschehen des Tetrapyrrolstoffwechsels beim gesunden und kranken Menschen zu gewinnen. In diesem Sinne wünsche ich diesem Buche weite Verbreitung zugleich aber auch als Ausdruck der Dankbarkeit für alle die, welche als Lehrer, Freunde und Schüler bewußt oder unbewußt an diesem Werke mitgewirkt haben.

Berlin, Dezember 1951

JOACHIM BRUGSCH

Inhaltsverzeichnis

I. Übersicht	1
II. Der normale Porphyrinstoffwechsel	11
III. Porphyrien	22
A. Allgemeines	22
B. Die kutanen Porphyrien	32
1. Porphyria congenita, Günthersche Krankheit (<i>P. erythropoietica</i>)	35
2. Porphyria cutanea tarda	40
C. Melanodermie-Porphyrrie	47
D. Die akute Porphyrrie (intermittierende Porphyrrie)	55
1. Der anfallauslösende Anlaß	58
2. Die Prodromalerscheinungen	59
3. Erscheinungsbilder der akuten Porphyrrie	60
a) Abdominalerscheinungen	60
b) Störungen des Nervensystems	62
c) Die porphyrische Psychose	63
d) Störungen der Muskulatur als myopathische Porphyrrie	65
e) Störungen der Gefäßfunktion	66
f) Zur Ätiologie der akuten Porphyrrie	67
4. Therapie der akuten Porphyrrie	71
E. Gemischte Porphyrien	73
F. Die latenten (okkulten) Porphyrien	74
G. Die Präporphyrien	75
H. Die toxischen Porphyrien	76
IV. Toxische Störungen des Porphyrinstoffwechsels	83
1. Störungen des Porphyrinstoffwechsels durch chemische Substanzen und physikalische Faktoren	83
2. Porphyrinvermehrung durch Verbindungen der Alkoholgruppe u. a.	94
V. Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels	99
1. Der Porphyrinstoffwechsel bei Lebererkrankungen mit Ikterus	99
2. Der Porphyrinstoffwechsel bei Lebererkrankungen ohne Ikterus	106
3. Der Porphyrinstoffwechsel bei Erkrankungen des Blutes	110
4. Porphyrinstoffwechselstörungen bei Störungen des Hämstoffwechsels außerhalb der Hämoglobinbildung	123
5. Die Bedeutung der R.E.S.-Funktion im Porphyrinstoffwechsel	124
6. Porphyrinstoffwechsel im Rahmen des Allgemeinstoffwechsels	129
7. Porphyrinstoffwechsel und Nervensystem	131
8. Endokrine Beeinflussungen des Porphyrinstoffwechsels	132
9. Der Porphyrinstoffwechsel bei Herzkreislaufstörungen und Gefäßerkrankungen	137
10. Das Verhalten des Porphyrinstoffwechsels bei Nierenerkrankungen. Der Porphyrintransport im Blut. Die Beziehungen der Porphyrine zum Knochen	138
11. Das Verhalten des Porphyrinstoffwechsels bei Tumoren	142
12. Die Störungen des Porphyrinstoffwechsels bei Erkrankungen der Haut	143

VI. Technik der klinischen Porphyrinbestimmung	148
1. Bestimmungsverfahren für Porphyrine	150
a) Die Farbe und Absorptionsspektren	150
b) Rotfluoreszenz	152
2. Löslichkeit von freien Porphyrinverbindungen	155
3. Schmelzpunktbestimmungen und Isomerenerkennung	155
4. Die Salzsäurezahl	156
5. Alkalische Trennung	156
6. Chromatographische Verfahren	157
7. Gewinnungsverfahren von Porphyrinen	160
8. Die Gewinnung von Porphyrinen aus biologischem Material	161
9. Quantitative Gewinnungsmethoden	164
10. Verfahren nach Sallet-Fischer zur Gewinnung ätherlöslicher Harnporphyrine einschließlich Chromogenen	164
11. Auftrennung der Harnporphyrine	165
12. Stuhlporphyringewinnung	166
13. Gallenporphyrinbestimmung	170
14. Die Bestimmung von Porphyrin aus Lebergewebe und Duodenalsaft	170
15. Gewinnung des freien Porphyringehaltes der Erythrozyten	171
16. Die Bestimmung von Serum-Porphyrin	173
17. Quantitative Gewinnungsverfahren für Uroporphyrin	174
18. Quantitative Bestimmung von Uroporphyrinvorstufen	176
19. Berechnung des Porphyringehaltes in Lösungen	178
20. Auftrennung und quantitative Berechnung von Gemischen ätherlöslicher Por- phyrine	180
21. Auswertung der fluorometrischen Ergebnisse	185
22. Quantitative Auftrennungen von Porphyringemischen mit Hilfe der Chromato- graphie	186
23. Präparative Gewinnung von Häminen und Porphyrinen	187
24. Vorschrift zur Umkristallisation von Protohämin	187
25. Darstellung von Protoporphyrin	187
26. Darstellung von Mesoporphyrin	192
27. Trennung der Mesoporphyrinisomeren I und IX	192
28. Darstellung von Deuteroporphyrin	192
29. Trennung von Deuteroporphyrin IX (Deuterohämin) und Mesoporphyrin IX (Mesohämin)	192
30. Kristallisation von Koproporphyrin I und III	193
31. Uroporphyrinkristallisation	194
32. Hämatoporphyrin	197
33. Metall-Komplexsalzporphyrine	198
34. Formeln von Porphyrinverbindungen	199
VII. Schrifttum	203
VIII. Sachverzeichnis	203

I. Übersicht

Die Untersuchungen des Porphyrinstoffwechsels haben in den letzten Jahren in Kliniken und Laboratorien des In- und Auslandes mehr und mehr den ihnen gebührenden Platz in der Diagnostik erhalten. (RIMINGTON [479, 480], J. SUNDERMANN und SUNDERMANN [589], H. M. MUIR [426], C. J. WATSON [629], R. A. ALDRICH, LABBE und TALMANN [4], BINGOLD und STICH [44], STICH [572], BANSI und SCHWARTING [14]).

Der Verfasser dieses vor allem eigene Erfahrungen schildernden Porphyrinbuches hat es sich zum Ziel gesetzt, die wichtigen Ergebnisse der klinischen Porphyrinforschung nicht nur für einen kleinen Kreis von speziell Interessierten zu behandeln, sondern ganz allgemein der deutschen Klinik und den Ärzten verständlich und auswertbar zu machen. Hierzu gehörte die Schaffung und Erprobung einfacher, für Klinik und auch für Ärzte brauchbarer Verfahren.

Die Schaffung derartiger Arbeitsweisen ist für klinischen und ärztlichen Gebrauch heute gelungen und diese sind zudem genügend gesichert, um weitgehend die Ansprüche auf Spezifität zu erfüllen. Sie sind in den letzten Jahren weiter verbessert worden. Ihre klinische Verwendung hat uns ein großes Erfahrungsgut vermittelt, das die Grundlage der folgenden Ausführungen bilden wird.

Die Verfahren wurden auf den Grundlagen der bisher bekannten chemischen Körper und ihrer Eigenschaften entwickelt und sind nur möglich gewesen durch das Lebenswerk vieler Forscher und Kliniker, nicht zuletzt aber HANS FISCHERS [225, 201, 203], das zur Aufklärung der Porphyrinstrukturen und ihrer Beziehungen zu anderen Pyrrolverbindungen und Pyrrolfarbstoffen führte und für dessen Ehrung auch diese Schrift einen kleinen Beitrag darstellt.

Biochemische Untersuchungen und vor allem Isotopenanwendungen haben uns auf dem Gebiete der Porphyrinforschung eine Fülle von neuen Erkenntnissen gebracht, welche klinische Berücksichtigung erfordern. Die für die Klinik brauchbaren Untersuchungsverfahren konnten erst auf diesen Grundlagen entwickelt und erprobt werden. Ein eigener Abschnitt dieses Buches ist ihnen gewidmet. Es wird beweisen, daß die Porphyrinbestimmung, wenn sie sachgemäß ausgeführt wird, vielen anderen klinischen Untersuchungsverfahren an Spezifität nicht nur ebenbürtig, sondern geradezu überlegen ist – dies gilt vor allem für den Vergleich mit der Urobilinogenbestimmung durch Zusatz von Paramethylaminobenzaldehyd oder gar den Fluoreszenznachweis des Urobilins als Zinksalz, welche ja für die Erkennung der Störungen des Blutfarbstoffwechsels und der Leberfunktion im allgemeinen gebräuchlich sind.

Die zweite Frage, was man mit den Ergebnissen dieser Befunde anfangen soll, wird das weitere Thema dieser Schrift sein. Damit kommen wir zum eigentlichen Problem dieses Porphyrinbuches. Welchen Sinn hat es überhaupt für Klinik und Arzt, sich mit der Untersuchung auf Porphyrine zu befassen?

Ein Teil der Bedeutung der Untersuchungen auf Porphyrine geht schon aus der Geschichte der Porphyrinforschung hervor – aus der Aufdeckung nämlich der Beziehung, welche zwischen Blutfarbstoff und der Entdeckung von Porphyrinen selbst besteht.

1841 behandelt SCHERER [500] Blutfarbstoff mit Schwefelsäure. Hierbei entsteht Porphyrin, worunter wir eine Reihe von Farbstoffen verstehen, welche als Grundlage ihrer

Struktur ein Tetrapyrrolosystem, den Porphin-Ring, besitzen. MULDER [427] erhielt 1844 durch Einwirken von konzentrierter Schwefelsäure auf Hämatin „eisenfreies Hämatin“. Diesem Porphyrin wurde seiner Herkunft entsprechend der Name Hämatoporphyrin gegeben. Diesen Ausdruck verwendete HOPPE-SEYLER, welcher zudem bereits 1877 sehr genau die Bedingungen der Entstehung von Porphyrin aus Blutfarbstoff durch Säure erkannte. Doch ist das durch Säure aus Hämoglobin entstehende Porphyrin Protoporphyrin und nur zum geringen Bruchteil Hämatoporphyrin. HOPPE-SEYLER [309, 310] stellte bereits fest, daß der Blutfarbstoff nicht nur durch starke Säuren wie konzentrierte Schwefelsäure oder durch rauchende Salzsäure beim Erhitzen auf 160° des Eisens beraubt wird, sondern daß dies schon in schwach saurer alkoholischer Lösung bei Anwesenheit von Zink, Zinn usw. bei Siedetemperatur geschieht, wobei Hämochromogen als Zwischenstufe auftritt.

Damit hatte HOPPE-SEYLER bereits sehr klar die Bedingungen erkannt, welche zur Porphyrinbildung aus Blut durch Säureeinwirkung führen.

Bekanntlich kommt es durch Säureeinwirkung auf den roten Blutfarbstoff zuerst zur Abspaltung des Eiweißanteils Globin von dem Riesenmolekül, wobei die Farbstoffgruppe als „Häm“ abgespalten wird. Dieses „Häm“ wird bei Anwesenheit von N-haltigen Basen zum „Hämochromogen“, da „Häm“ außerordentlich unbeständig ist. Dieses „Häm“ geht aber durch Säuren schnell seines Eisens verlustig und wird damit zum Porphyrin, und zwar vor allem zu einem Porphyrin, welchem H. FISCHER, da es als erstes Porphyrin aus Blut entsteht, den Namen Protoporphyrin gab.

Führt man Eisen in dieses Protoporphyrin ein, so wird das „Häm“ wiedergebildet und wir haben damit die Farbstoffgruppe des Blut- und Muskelfarbstoffes, welcher, entsprechend ihrem Wesen als Eisenkomplexsalz des Protoporphyrins, der Name Protohäm gebührt.

Damit haben wir bereits zwei grundlegende Erkenntnisse für die Beziehung von Porphyrinen zu Hämen ganz allgemein gewonnen.

- I. Durch Entzug des Eisens aus den Hämen läßt sich ohne weiteres jedes Häm in das entsprechende Porphyrin umwandeln.
- II. Durch Einführung von Eisen in die Porphyrine können die ihnen entsprechenden Häme gewonnen werden.

Dieser theoretischen Erkenntnis scheinen praktische Befunde zu widersprechen. Machen wir folgenden Versuch:

Wir nehmen eine mit Wasser verdünnte Blutlösung, welche Oxyhämoglobin enthält und gießen sie in eine größere Menge Säure, z. B. 25% Salzsäure. So entsteht praktisch, d. h. spektroskopisch nachweisbar kein Protoporphyrin, das man eigentlich erwarten sollte, da ja Hämoglobin eigentlich aus „Häm“, d. h. „Protohäm“ und Globin besteht, durch die Säure aber das Globin abgespalten wird und nunmehr alle Voraussetzungen zur Protoporphyrinbildung gegeben sein sollten. Im Gegenteil, es kommt zur Bildung von Hämin entsprechend dem Vorgang, der sich bei der Hämoglobinbestimmung nach SAHLI [496] abspielt. Schuld an dem Nichtauftreten des Protoporphyrins ist Anwesenheit von Sauerstoff bei der Säurespaltung; dieser ist Ursache, daß im normalen Hämoglobin vorliegendes zweiwertiges (Ferro) Eisen des unbeständigen „Häms“, in die beständige Ferri-Form des „Hämins“ übergeführt wird. Soll aber die Herausnahme des Eisens aus dem Hämin gelingen, so geschieht dies nur nach Rück-Reduktion des Hämins zur Ferrostufe, zum Häm bzw. Hämchromogen, wie dies schon HOPPE-SEYLER [309, 310] beschrieb. Demnach kann aus Oxyhämoglobin bei Anwesenheit von Sauerstoff durch Säuren keine ins Gewicht fallende Menge Protoporphyrins erhalten werden, sondern nur aus reduziertem Hämoglobin und unter O₂-Abschluß bis zur

durchgeführten Entfernung des Eisens aus dem Porphyrin-Ferro-Komplexsalz. Protoporphyrin erhält man daher leicht „aus sauerstoffreiem Blut oder Hämoglobin von Mensch, Pferd und Rind“ (FISCHER-ORTH [225]).

Auf diese Weise erhält man bei Eingießen von unverdünntem Blut unter Luftabschluß in 25% HCl ohne weiteres zum Nachweis genügende Mengen Protoporphyrins, wenn dieses Blut viel reduziertes Hämoglobin enthält, demnach vor allem aus stark zyanotischem Venenblut sowie aus Leichenblut, jedoch nicht aus dem Arterienblut des Gesunden. Hieraus geht ohne weiteres hervor, wie leicht sekundär Protoporphyrin aus Organen oder Geweben, etwa Knochenmark, bei Luftabwesenheit oder Gegenwart von reduzierenden Substanzen, biologisch bei Fäulnis- und autolytischen Prozessen entsteht, wenn Blutfarbstoff zugegen ist, ein Verfahren der Organextraktion mit Mineralsäuren, wie dies früher durchaus üblich war, z. B. Leber- oder Knochenextraktion mit 25% Salzsäure zur Bestimmung von freien Porphyrinen ist daher nicht verwertbar. Aber selbst wenn man das reduzierte Hämoglobin vorher durch O₂-Zuführung in Oxyhämoglobin überführen wollte, würde bei dem bekannten Verlauf der O₂-Dissoziationskurve immer noch ein, wenn auch sehr kleiner Prozentsatz reduzierten Hämoglobins nicht oxydiert übrig bleiben, welcher die Bildung einer wenn auch ganz kleinen Menge Protoporphyrins bei Einwirkung von Säuren auf Blutlösungen ergeben muß und hier dürfte auch eine Quelle des Entstehens, wenigstens eines Teiles des „leicht abspaltbaren Bluteisens“ nach BARKAN [15, 16] zu suchen sein. Bekanntlich besteht dieses Verfahren BARKANS darin, verdünnte Blutlösungen in 0,4% HCl einzutragen und die Zunahme des Eisengehaltes zu bestimmen.

Als erstmalig die Beobachtung des Entstehens von Porphyrin aus Blut auch den Klinikern bekannt geworden war, bezeichnete man dieses hierbei entstandene Porphyringemisch, welches in der Hauptmenge aus Protoporphyrin und nur zu einem Teil aus Hämatoporphyrin bestand, durchweg als Hämatoporphyrin, da man noch nicht Einzelporphyrine zu erkennen noch zu bestimmen vermochte.

Wenn man jedoch nach NENCKI [432] ein Eisessig-Bromwasserstoffgemisch auf Häm einwirken läßt, entsteht ein Porphyrin, welches chemisch echtes Hämatoporphyrin darstellt und sich vom Protoporphyrin deutlich unterscheidet und auch klinisch unterschieden werden muß, zumal es im Gegensatz zum Protoporphyrin beim Menschen unphysiologisch und weitaus giftiger ist als die beim Gesunden gebildeten und nachweisbar auftretenden Porphyrinverbindungen.

Die erste Synthese des Protohämins als Teilstück des Hämoglobins wurde von H. FISCHER durchgeführt. Hierbei ging er im Prinzip so vor, daß er als erstes Porphyrin Deuteroporphyrin aufbaute und dieses durch Azetylierung über die entsprechenden Hämine in Diazetyldeteroporphyrin verwandelte. Diazetyldeteroporphyrin wurde dann in Hämatoporphyrin übergeführt und schließlich Protoporphyrin aus letzterem erhalten. Interessanterweise wird das bisher für unphysiologisch gehaltene Hämatoporphyrin oder sein entsprechendes Häm anscheinend von verschiedenen Chlorella-Varianten auf natürlichem Wege gebildet (ALTMANN, K. J. BRUCE und SALOMON [6], L. BOGORAD und GRANICK [49], S. GRANICK, BOGORAD und JAFFÉ [259]).

Ein Beweis, daß auch bei der Bildung des menschlichen Hämoglobins Hämatoporphyrin bedeutungsvoll ist, liegt jedoch bisher nicht vor. War den älteren Forschern, vor allem Klinikern, der Zusammenhang zwischen Blutfarbstoff und Porphyrinen, wie geschildert, als entscheidend für das Vorkommen von Porphyrinen erschienen, konnte es doch nicht verborgen bleiben, daß nicht nur das Hämoglobin Häminträger beim Menschen ist. Außer dem Myoglobin, welches ja ebenfalls ein Protohäm IX besitzt, sind es die Eisen enthaltenden Oxydationsfermente, wie das O₂ übertragende Ferment WARBURGS die Cytochromreihe a, b, c als Warburg-Keilin-System, Katalase und

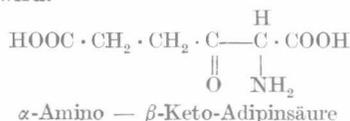
schließlich Peroxydasen. Von diesen ist das Protohämin IX im Cytochrom c, Cytochrom b, in Katalase und Peroxydasen enthalten. Dagegen ist das dem Cytochrom a oder dem O₂ übertragenden Ferment WARBURGS entsprechende Hämin bzw. Porphyrin bis heute strukturmäßig nicht bekannt. Man weiß lediglich, daß es vom gewöhnlichen Protohämin IX Abweichungen zeigt; man spricht von einem Rhodoporphyrin-Typ.

Schon H. FISCHER [225, 226] konnte nachweisen, daß es in der Natur ein „Spirographis Hämin“ im Blutfarbstoff Chlorocruorin der Borstenwürmer gibt, welches durch den Besitz einer Formaldehydgruppe in einem Pyrrolring statt der Vinylgruppe des Protohämins IX gekennzeichnet ist. H. FISCHER hat diese Verbindung synthetisch dargestellt und mit aus biologisch gewonnenem die Übereinstimmung nachgewiesen. Demnach ist es klar, daß Porphyrine nicht nur Beziehungen zum Hämoglobin haben, sondern daß sie durch ihre Verbindung mit den Zellhäminen für jede Zelle bedeutungsvoll sein müssen, welche sich Eisen enthaltender Oxydationsfermente zur Oxydation bedient. Da die Zellen des menschlichen Organismus dies im allgemeinen kennzeichnen, so ist die Fähigkeit zur Häm- und Porphyrinsynthese eine allgemeine zelluläre Fähigkeit und von größter Bedeutung für viele oxydative Zellfunktionen.

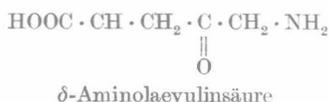
In andere Richtung als auf die der Beziehung zwischen Porphyrinen und Blutfarbstoff wiesen zudem Beobachtungen, welche das selbständige Vorkommen von Porphyrinen in der Natur als Pigmente feststellten. Das Turazin ist ein Kupfersalz des Uroporphyrins und ein Federfarbstoff der Helmvögel. Ooporphyrin findet sich oft in den Schalen von im Freien brütenden Vögeln (H. FISCHER und KÖGL [217, 218, 219]). Es ist Protoporphyrin IX. Die Bildung derartiger Farbstoffe findet im Lumen des Eileiters statt. Porphyrine sind zudem ganz allgemein in der Natur weit verbreitet. Bakterien bilden Porphyrine; aus Kulturfiltraten von Coryne-Bakterien diphtheriae kann Koproporphyrin III gewonnen werden. Von H. FISCHER und Mitarbeitern wurden in Erbsen, Mais, Brennesseln, Kartoffeln, Blättern, Hafer, Hefe, Malz und Trebern Porphyrine festgestellt (H. FISCHER und ORTH [225]). Es findet sich als Koproporphyrin und Uroporphyrin in Muschelschalen [252, 253]. HANS FISCHER gelang es nicht nur, die Strukturformeln der natürlichen Porphyrine aufzuklären, sondern es war ihm auch möglich, erstmalig das Protoporphyrin IX und nach Eisen-einführung das Protohämin IX des Hämoglobins im Reagensglas aus kleinsten Bausteinen aufzubauen. HANS FISCHER konnte zudem bereits feststellen, daß Glykokoll mit Acetessigaldehyd sowohl wie mit seinem Acetal zu einem Pyrrol kondensiert (H. FISCHER und E. FINK [208]). So schrieb er „physiologisch scheint uns diese Synthese auch von großem Interesse zu sein, denn es steht fest, daß der Organismus, auch der höhere, die Synthese des Blutfarbstoffes und damit der Pyrrolkerne ohne Schwierigkeit innerhalb kürzester Zeit vollziehen kann und man könnte sich wohl vorstellen, daß im Organismus die Synthese der Pyrrolkerne auf analoge Weise herbeigeführt wird.“ Tatsächlich ist diese Anschauung H. FISCHERS aufs glänzendste durch die neueste Isotopentechnik bewiesen worden. Essigsäure, Glykokoll sowie aktives Succinat kann von der Zelle zum Aufbau eines biologischen Pyrrols, des Porphobilinogens, verwendet werden. Porphobilinogen ist damit ein Pyrrol, welches als biologischer Porphyrinvorläufer von größter Bedeutung ist [48, 663]. Porphobilinogen wurde erstmalig im Harn bei Kranken mit akuter Porphyrie von WALDENSTRÖM [626] sicher nachgewiesen und später analytisch und synthetisch von RIMINGTON und WESTALL [663] dargestellt.

Sieht man sich die Strukturformel des Porphobilinogens an, so ist es deutlich, daß aus ihm leicht Uroporphyrin entstehen kann, da es als Pyrrol zwei COOH-Gruppen enthält, so daß durch Zusammentritt von 4 Molekülen Porphobilinogen ein Molekül Uroporphyrin mit 8 COOH-Gruppen gebildet wird. Die Aufklärung der biologischen

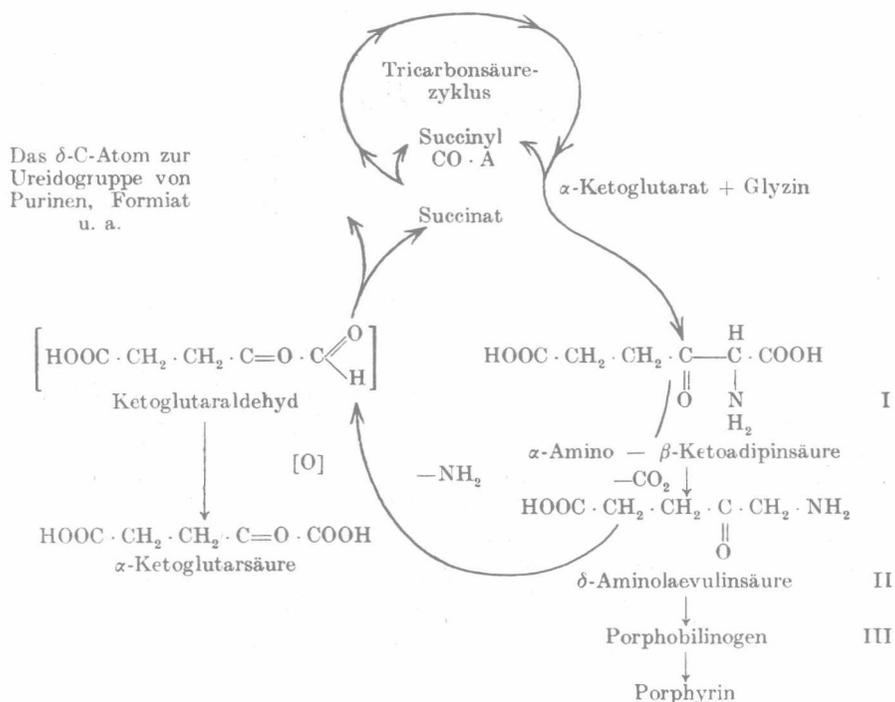
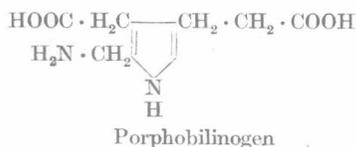
Bildung des Porphobilinogens ist jedoch erst mit Hilfe der Isotopentechnik möglich geworden. Sie hat erwiesen, daß aus dem Zitronensäurezyklus aktives Succinat entsteht und unter Heranziehung von Glykokoll Porphobilinogen entsprechend beifolgender Abbildung nach SHEMIN [543] gebildet wird. Demnach wäre der Weg zum Porphobilinogen derart, daß zuerst aus Succinat-Coenzym A mit Glykokoll α -Amino- β -Keto adipinsäure gebildet wird.



Diese geht durch Decarboxylierung in δ -Aminolaevulinsäure über.



Aus 2 Molen δ -Aminolaevulinsäure wird dann Porphobilinogen kondensiert.

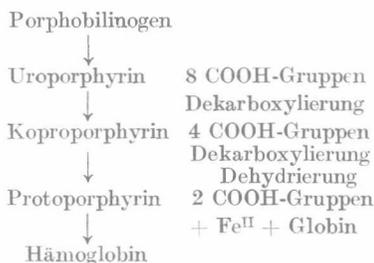


Der Succinat-Glykokollzyklus und seine Beziehung zur Pyrrolsynthese nach D. SHEMIN, RUSSEL und ABRAMSKY [543].

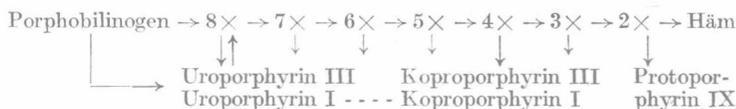
δ -Aminolaevulinsäure als Vorläufer des biologischen Häms und der biologischen Porphyrine (NEUBERGER A. und SCOTT [437], E. DRESEL und J. E. FALK [168], D. SHEMIN und RUSSEL [543]) wird durch ein Ferment, die δ -Aminolaevulinsäure-Dehydrase (GIBSON [251]) in Porphobilinogen umgewandelt. Zur Bestimmung der Aktivität des Fermentes wurde von GIBSON der Umstand verwendet, daß bei Ablauf der Reaktion im Vakuum das entstandene Porphobilinogen nicht weiter im Stoffwechsel umgesetzt wird.

Es zeigte sich, daß dieses Ferment in der Natur weit verbreitet ist. DRESEL und FALK [168, 169] wiesen es zuerst in Vogelythrozyten nach, es wurde aber auch in einer ganzen Reihe von Säugetiergeweben sowie in Bakterien, wie *Bact. cadaveris* und *Corynebact. diphtheriae* festgestellt. Lediglich in Hefezellen konnte es nicht gefunden werden. Kaninchenleber zeigte eine weitaus größere Fermentaktivität als Nierengewebe oder Knochenmark. Bei experimenteller Sedormid (Allylisopropylacetylcarbamid) Porphyrrie stieg die Fermentaktivität in der Leber und in der Niere auf über das Doppelte an. Bei experimenteller Anämie (Phenylhydrazin) wurde die Aktivität in der Milz und im strömenden Blut (Retikulozyten) verstärkt gefunden. Das Ferment scheint SH-Gruppen zu enthalten. Es wird durch Cystin und Glutathion verstärkt, durch Jodazetat und Chloromercuribenzoat als SH-Inhibitoren gehemmt.

Schema I der Dekarboxylierung „freier“ Porphyrine (nach ERIKSEN [181, 182]) zur Hämbildung.



Schema II der Hämbildung nach ELISABETH J. B. DRESEL [170].



Wie aus der Beziehung des Succinat-Glykokollzyklus zu ersehen ist, stellt sich die Pyrrolsynthese gewissermaßen als eine Art Abzweigung des Succinatzyklus dar, wobei der Succinat-Glykokollzyklus zur Bildung von Ureidogruppen der Purine und für das β -Kohlenstoffatom von Serin, für Methylgruppen und zur Bildung von Ameisensäure in der Form führt, daß vom Aminoketon δ Aminolaevulinsäure das δ -Kohlenstoffatom hierfür Verwendung findet. Dieses δ -C-Atom stammt aber vom α -C-Atom des Glykokolls, so daß wir hier einen Weg vor uns haben, auf dem Glykokoll in CO₂ umgewandelt wird, denn einmal wird die ursprüngliche COOH-Gruppe des Glyzins bei der Dekarboxylierung der α -Amino-Ketoadipinsäure zu δ -Aminolaevulinsäure zu CO₂ und zweitens nach der Umwandlung der δ -Aminolaevulinsäure zur α -Ketoglutaraldehyd bzw. der α -Ketoglutarensäure wird diese zu Succinat dekarboxyliert (SHEMIN, D. McELROY und GLASS [541]).

Dieser Succinat-Glykokollzyklus erweist aber die enge Verknüpfung der Porphyrinsynthese mit dem Zitronensäurezyklus und es ist eine eigenartige klinische

Erfahrung, daß die echten Porphyrine zum Diabetes mellitus erhebliche Beziehungen zeigen, wobei auf die scheinbar häufige Störung des Zitronensäurezyklus beim Diabetes mellitus hinzuweisen wäre.

Man kann sich, wie gezeigt, leicht vorstellen, daß bei Zusammentreffen von vier Molekülen Porphobilinogen sich Uroporphyrin als ein 8 COOH-Gruppen enthaltendes Porphyrin bildet. Aus dem 8 COOH-Gruppen enthaltenden Uroporphyrin würde dann durch allmähliche Dekarboxylierung über 7, 6, 5, 4, 3, 2 COOH-Gruppen enthaltene Porphyrine schließlich Protoporphyrin nach Dehydrierung entstehen. Von diesen Zwischenporphyrinen ist das 4 COOH-Gruppen enthaltende Koproporphyrin ein seit langem bekanntes, biologisch verbreitetes, auch beim gesunden und kranken Menschen vorkommendes Porphyrin, das HANS FISCHER bereits synthetisch und analytisch dargestellt [204, 225] hat. Andere „Zwischen“porphyrine mit 3, 5, 7 COOH-Gruppen sind beim Menschen vor allem bei Porphyrinen isoliert oder chromatographisch, papierelektrophoretisch erschlossen worden (MACGREGOR, G. ALASTAIR, NICHOLAS und RIMINGTON [385]). Diese biologische „Decarboxylierungstheorie“ der Porphyrine wird noch heute von verschiedenen Forschern vertreten, obwohl einige Befunde gerade auch der Isotopentechnik aber auch klinische Erfahrung gegen das Auftreten freier Porphyrine bei der biologischen Decarboxylierung der Porphyrine sprechen. Der eine Einwand von seiten der Isotopentechniker ist der, daß bei Hämolysaten, welche imstande sind, aus mit Isotopen markiertem Porphobilinogen Protoporphyrin aufzubauen, der Zusatz von Uroporphyrin oder Koproporphyrin, welche mit Isotopen markiert sind, nicht zur Bildung von Isotopen-Protoporphyrin führt. Zugewetztes Uroporphyrin und Koproporphyrin werden demnach nicht zur Synthese verwendet. Ferner ist es möglich, nachzuweisen, daß außer Porphobilinogen sowohl Uroporphyrin wie auch Koproporphyrin aus Chromogenen, demnach Vorstufen von Porphyrinen, entstehen können, welche klinisch berücksichtigt werden können und müssen. Einer derartigen Vorstellung wird derzeit am besten DRESELS [170] Formulierung der Protoporphyrinbildung aus Vorstufen der Porphyrine gerecht, wobei sie die Ansicht vertritt, daß freie Porphyrine gewissermaßen „Endzustände“ darstellen (siehe S. 6).

Wenn wir bei den eigenartigen Krankheitsbildern der Porphyrinen des Menschen die Bildung und Ausscheidung großer Mengen Uroporphyrin als kennzeichnend nachweisen können, so handelt es sich demnach hier um Störungen der Hämsynthesen, welche nach allem, was wir bisher wissen, als Fermentblockierungen anzusprechen sind. Wir verdanken demnach HANS FISCHER die erste Synthese des Protoporphyrins und damit die Möglichkeit, das natürliche Protohäm künstlich aufzubauen. Darüber hinaus hat H. FISCHER und seine Schule die Struktur der natürlichen Porphyrine erstmalig dadurch aufklären können, daß er die „Chemie des Pyrrols“ [225] als Grundlage dieser Erkenntnisse ausgebaut und erforscht und dargestellt hat. Er stellte demnach fest, daß alle Porphyrine den vier Pyrrol enthaltenden Porphinring als Grundlage besitzen und dieser die Grundlage für das Protohäm des menschlichen Blutfarbstoffs bildet. Von den eisenhaltigen zellulären Oxydationsfermenten der Natur und des Menschen sind Zytochrome, O₂ übertragendes Ferment, aber auch Katalase und Peroxydasen in ihren prosthetischen Gruppen ebenfalls Eisen enthaltende Porphyrinabkömmlinge. Selbst Chlorophylle lassen sich als Abkömmlinge des Porphyrins verstehen. Damit ist der Phorbid bzw. Chlorinring der Chlorophylle, wie H. FISCHER stets betonte, entwicklungsgeschichtlich ein Abkömmling des phylogenetisch älteren Porphyrinringes. Tatsächlich läßt sich auch im Reagenzglas dieser natürliche Übergang der Porphyrine in Chlorine leicht nachahmen. H. FISCHER hat bei der Synthese der Porphyrine, ausgehend vom Pyrrol, zuerst zweikernige Pyrrole als Pyrrromethane bzw. Pyrrromethene dargestellt. Durch Zusammenfügen von zwei Molekülen derartiger zweikerniger Pyrrol-

systeme erhielt er dann erstmalig ein Porphyrin. H. FISCHER [225] schrieb selbst, daß er das Gelingen der ersten Porphyrinsynthese „auf recht überraschendem Wege“ gefunden habe. Es gelang [216], ausgehend vom Kryptopyrrol, ein Pyrromethen zu erhalten, welches durch Bromierung in Ätioporphyrin I übergeführt wurde. Damit hatte H. FISCHER den Schlüssel zur Synthese der Porphyrine und damit auch zu ihrer Strukturaufklärung in Händen. H. FISCHER konnte dann feststellen, daß Koproporphyrin I. Isomere, welches vier Propionsäureradikale und vier Methylgruppen enthielt, die Anordnung der Seitenketten „symmetrisch“ aufwies, es entsprach damit nach Dekarboxylierung dem Ätioporphyrin I (Tetraäthyl-Tetramethylporphin). Es ließ sich aber zeigen, daß dieses Einsetzen der Seitenketten am Koproporphyrin ebenso wie im Ätioporphyrin in vierfach verschiedener Weise denkbar und möglich war. Diese Verschiedenheit bedingt die vier Isomeren des Ätio- bzw. Koproporphyrins. H. FISCHER hat alle vier Isomeren synthetisch dargestellt und hat nachgewiesen, daß in der Natur und auch im menschlichen Stoffwechsel ein Dualismus der Porphyrine besteht; es werden die I-Isomere des Koproporphyrins und Uroporphyrin I als in den Seitenketten totalsymmetrische Verbindungen gebildet, umgesetzt und auch ausgeschieden. Neben der I-Isomere ist jedoch eine weitere, die III-Isomere beim Koproporphyrin und dem Uroporphyrin bekannt. Dagegen sind Verbindungen der II- oder IV-Isomerenreihe niemals biologisch gefunden worden. Diese Befunde sind seit den früheren Darstellungen H. FISCHERS immer wieder bestätigt worden und wir müssen die Lehre vom Dualismus der Porphyrine in der Natur weiterhin als fest begründet annehmen. Dagegen hat H. FISCHER bei den natürlichen Häminen nur Abkömmlinge der III-Isomere nachweisen können. Hämine der I-Isomere, welche man künstlich verhältnismäßig leicht darstellen kann, sind in der Natur biologisch unbekannt. Auch diese Lehre ist in der Folge niemals erschüttert worden und bildet eine Grundlage unseres heutigen Wissens. Andererseits ergab sich schon hieraus, daß jedes Auftreten der I. Isomere der Porphyrine im Stoffwechsel des Menschen und der Tiere, nach Ausschluß exogener Zufuhr, von vornherein nur als Ausdruck der „Synthese“ aufgefaßt werden konnte. Über die biologische Bedeutung der Verbindungen der I. Isomere war und ist man sich jedoch strittig; jedenfalls eines ist sicher, sie können nicht als für den Aufbau der Hämin enthaltenden biologisch wichtigen Verbindungen Verwendung finden, sie werden daher als nutzlos ausgeschieden, soweit sie der Organismus nicht zerstören kann.

Damit kommen wir zu einer für das Verständnis der Bedeutung der Porphyrine sehr wesentlichen Feststellung in bezug auf ihre Entstehung. Porphyrine kommen biologisch demnach in zwei Isomeren I und III zur Beobachtung und sind auch derart im menschlichen Stoffwechsel nachweisbar. Ihr Auftreten kann für die I-Isomere nur als Aufbaubestandteil verstanden werden, während die Porphyrine der III-Isomere sowohl als „Aufbau“ wie als „Abbau“ Verbindungen vorstellbar sind. Ferner ist es nicht berechtigt, die Porphyrinfragen nur etwa als Ausdruck von Bildungsstörungen des Hämoglobins aufzufassen oder gar anzunehmen, daß diese Ausdruck von Blutfarbstoffzerfall im Organismus seien. Gerade die Forschungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß Erythrozyten aber auch Hämolyse-Porphyrine bilden. So ist vor allem mit Isotopentechnik nachgewiesen worden, daß δ -Aminoläevulinsäurezusatz schließlich Protoporphyrin IX und Protohäm IX ergibt. Die moderne Porphyrinforschung vertritt deshalb – im Gegensatz zur älteren Klinik – die Auffassung, daß Porphyrine gewöhnlich Erzeugnisse der Hämsynthesen und ihrer Störungen sind. Trotzdem muß darauf hingewiesen werden, daß damit ältere Befunde der enteralen Porphyrinbildung nicht widerlegt worden sind. Die Befunde SCHUMMS [522, 523, 524, 525, 526, 527], PAPENDIECKS [454], KÄMMERERS [322, 323] des bakteriellen Abbaus von Hämoglobin zu

Protoporphyrin, Deuteroporphyrin und von anderen noch nicht näher bekannten Porphyrinen als Ausdruck exogen-enteraler Porphyrinbildung bleiben unverändert gültig und sind schon von H. FISCHER grundlegend dargestellt worden. Dagegen muß für die körpereigenen Porphyrine die Auffassung der vorzugsweisen Syntheseentstehung als am besten unseren heutigen Kenntnissen entsprechend bezeichnet werden. Weiterhin muß festgestellt werden, daß die Bildung der Porphyrine eine Fähigkeit aller Sauerstoff verwertenden Zellen im menschlichen Organismus ist. Demnach ist die Hämoglobinbildung nur ein Spezialfall der Hämsynthese, da Fe-haltige Oxydationsfermente, wie das WARBURG-KEILINSCH System, Katalase und Peroxydase Porphyrine enthalten. Somit muß von vornherein damit gerechnet werden, daß eine Störung der Hämsynthese auf der Stufe der Porphyrine auch außerhalb der Hämoglobinbildung erfolgen kann. Tatsächlich spielt diese Überlegung eine grundlegende Rolle für das Verständnis des Auftretens von Porphyrinen etwa bei Porphyrien. SCHMID, WATSON und SCHWARTZ [502] haben darauf hingewiesen, daß bei Porphyrien ein Mangel an Katalase – welche bekanntlich Protohäm als prosthetische Gruppe enthält – in der Leber bei kutanen Spät-Porphyrien neben freiem Uroporphyrin nachweisbar sei, sie haben deshalb die erworbenen Porphyrien als „Porphyria hepatica“ bezeichnet. Damit könnte es scheinen, als sei die Leberschädigung die Ursache aller Erkrankungsformen an Porphyrie mit Ausnahme solcher, welche als Porphyra congenita die Hämoglobinsynthese treffen. Tatsächlich sind menschliche und tierische Porphyrien kennzeichnende Beispiele für Hämsynthesestörungen. Es muß aber daran erinnert werden, daß Hämsynthesestörungen nicht nur „hepatisch“ oder im Knochenmark am Erythroblasten entstehen und gegebenenfalls zum klinischen Problem werden, sondern diese Störungen ähnlich wie die Hämochromatose auch andere Zellbezirke und Organe treffen können. Demnach ist es für die Störungen des Porphyrinstoffwechsels klinisch notwendig, außer dem Nachweis der Organbeteiligung, welche bei der kutanen Spätporphyrie außer der Leber auch die Haut betrifft, in deren Blasen sich verhältnismäßig leicht Porphyrin nachweisen läßt, die Störstufen und den Bereich der Hämsynthesestörungen im Einzelfall zu bestimmen. Dies ist um so bedeutungsvoller, als für einzelne Stufen der Hämsynthesen bereits der Beweis erbracht ist, daß sie durch Tätigkeit von Zellfermenten erreicht werden. Derart haben GIBSON, NEUBERGER und SCOTT [253] bereits 1954 ein Ferment aus der Leber isoliert, welches δ -Aminolaevulinsäure in Porphobilinogen umwandelt. Ebenso haben GRANICK und VAN DEN SCHRIECK [260] diese Umwandlung mit Meerschweinchenlebersuspension beschrieben. Das Auftreten vor allem endogen gebildeter Porphyrine ist demnach klinisch deshalb so bedeutungsvoll, weil wir hierbei einen Einblick nicht allein in die Störung der Hämsynthesen erhalten, sondern weil unsere technischen Bestimmungsmöglichkeiten es bereits erlauben, die Störstufe und den Bereich der Hämsyntheseschädigung festzustellen. Daß die Leberzelle leicht oder vorzugsweise erkrankt, dürfte an dem großen Hämbedarf der Leberzellen als Ausdruck ihrer vielfachen Tätigkeit im Stoffwechsel liegen, aber wohl auch in der Tatsache, daß die Leberzelle infolge der speziellen Funktion im Stoffwechsel Schädigungen von seiten des Magen-Darmkanals, aber auch auf dem Blutwege, besonders leicht ausgesetzt ist und damit leichter und schneller erkranken kann, als etwa andere Organe.

Wenn wir daher das Auftreten von Störungen des Porphyrinstoffwechsels im Verlauf vieler Erkrankungen und Organschädigungen beobachten und sie hier vor allem gemäß eigener Erfahrungen schildern werden, so ist es notwendig, festzustellen, erstens, welche Abweichungen vom Normalverhalten liegen vor und zweitens, sind sie von bestimmender Ursache für die weiteren krankhaften Veränderungen, welche wir an Organen oder Organfunktionen finden. Oder aber sind diese Veränderungen des Porphyrinstoffwechsels, welche wir bei krankhaften Zuständen im menschlichen Orga-

nismus nachweisen, lediglich als sekundär zu werten und demnach eher als diagnostische Hinweise und symptomatisch bedeutungsvoll.

Entsprechend werden wir daher im folgenden zuerst das Normalverhalten des menschlichen Porphyrinstoffwechsels schildern und im Anschluß hieran die Porphyrien, bei denen wir eine so erhebliche Störung des Porphyrinstoffwechsels nachweisen, daß hier zum mindesten die Störung der Hämsynthesen mit allen ihren Folgen als von größter Bedeutung für die Schädigung oxydativer zellulärer Funktionen angenommen werden muß. Die Krankheitsbilder der Porphyrien zeigen außerdem, daß exogene Faktoren eine sehr bedeutungsvolle Rolle für die Entstehung von Porphyrien haben können und klinisch ist es schon lange bekannt, daß toxische Störungen des Porphyrinstoffwechsels klinisch bestimmend werden können. Es sei hier auf die Bleivergiftung hingewiesen. Erst letzthin ist zudem die experimentelle Erzeugung von Porphyrien ein wichtiges Kapitel der klinischen Porphyrieforschung geworden.