

Bericht zur Konferenz: „Porphyrins and Porphyrins“ Rotterdam 2007

Jasmin Barman

Die Porphyrien sind eine Gruppe sehr seltener, angeborener Blutbildungsstörungen, die grob in zwei Klassen unterteilt werden: Nicht-akute Porphyrien (EPP, CEP und PCT *) betreffen hauptsächlich die Haut (Lichtempfindlichkeit), akute Porphyrien (AIP, PV, HCP und ADP *) äußern sich in plötzlichen Attacken, die mit starken Bauschmerzen, Lähmungserscheinungen und Verwirrung einhergehen können.

Vom 29. April bis 3. Mai 2007 fand in Rotterdam eines der größten Spezialistentreffen zum Themenkreis der Porphyrien statt. Die Tagung war mit ca. 200 Experten aus der ganzen Welt sehr gut besucht, auch Vertreter der Patientengruppen von Norwegen, Dänemark, Italien und den Niederlanden (und Deutschland) waren anwesend. Peder Sorensen von der dänischen Porphyrie- Vereinigung ist mit dem eigenen, sehr beeindruckenden Auto angereist, das er Interessierten gezeigt hat: Alle Fenster sind für seine an EPP erkrankte Tochter komplett mit gelber Folie beklebt, die den blauen Anteil im Sonnenlicht (Hauptauslöser der EPP-Symptome) filtert. Die Tagungsteilnehmer aus den Porphyrie- Zentren in Dresden, Karlsruhe, Marburg und Chemnitz haben auf dem Kongress von der Existenz der deutschen Porphyrie-Selbsthilfegruppe (Selbsthilfe EPP e.V.) erfahren und wollen nun ihre Patienten informieren. Mit Herrn Ismail Kurt aus Ankara haben wir einen Ansprechpartner für türkischsprachige Porphyrie- Patienten aus Deutschland gewonnen. Die Tagung war hochinteressant und bot die Möglichkeit zu vielen Einzelgesprächen bei Tee und Snacks. Leider waren Wetter und Klima nicht so ideal, Sonne + Wind + Meer im Mai... die Architekturstadt Rotterdam ist bei Nacht sehr reizvoll ;-)

Das wissenschaftliche Programm umfasste viele Neuigkeiten zu den Grundlagen der verschiedenen Porphyrie- Formen, zum Beispiel neu beschriebene Veränderungen des

*
EPP: Erythropoetische Protoporphyrinurie
CEP: Congenitale erythropoetische Porphyrie (Morbus Günther)
PCT: Porphyria cutanea tarda
AIP: Akut intermittierende Porphyrie
PV : Porphyria Variegata
HCP: Hereditäre Koproporphyrinurie
ADP: ALA- Dehydratase Deficiency (Mangel) Porphyrie

Erbgutes und welche Auswirkungen sie auf den Verlauf der Erkrankung nehmen [S02-3], aber auch Ansätze und erste Erfahrungen zu neuen Therapieformen. Einige der Vorträge, die interessante Aspekte hauptsächlich zur EPP, aber auch zu den akuten Porphyrinen beinhalten, sollen hier kurz vorgestellt werden. Die Codierung entspricht dem Aufbau des Programms der Tagung. Im Bericht soll Fachchinesisch so weit wie möglich vermieden werden, und vielleicht tragen die kurzen Begriffserklärungen im Anschluss etwas zur Orientierung bei. Da ich selbst Neuling auf dem Gebiet bin kann ich natürlich keine Garantie für die Richtigkeit meiner Zusammenfassung der Tagung geben. Ich freue mich auf eure Fragen und Anregungen! ¹

Hintergrund: Der erste Tagungsabschnitt leitete ein in die Herstellung des **roten Blutfarbstoffs (Häm-Gruppe**, s. Abbildung 2), der aus einfachen Vorstufen über 8 Schritte bei der Reifung der roten Blutkörperchen im Knochenmark produziert wird. Je nachdem, welches der Enzyme (Katalysatoren) nicht richtig funktioniert (aufgrund einer Mutation oder Vergiftung) reichert sich das jeweilige Zwischenprodukt in den roten Blutzellen, in Plasma, Leber, Haut oder anderen Geweben ab und verursacht die spezifischen Symptome der jeweiligen Porphyrinose.

Bei der **Erythropoetischen Protoporphyrinose (EPP)** ist der letzte Schritt des Aufbaus gestört, „unser“ Enzym, die **Ferrochelatase**, hat eine herabgesetzte Aktivität, wodurch zu wenig Eisen in das ringförmige Trägermolekül (das **Protoporphyrin**, s. Abbildung 1) eingebaut wird. Das vollständige Endprodukt (Häm) wird aber u.a. als Sauerstofftransporter im Körper benötigt. Daher „stellt“ der Körper über Rückkopplungsmechanismen in der Zelle den Mangel fest und „fordert“ mehr roten Blutfarbstoff an, ohne dass der Bedarf wegen der zu geringen Einbaurate des Eisens gedeckt werden kann. Es wird viel mehr Häm-Vorläuferprodukt (Protoporphyrin) hergestellt als verwertet werden kann, der Überschuss reichert sich in den roten Blutzellen an. Bei Belichtung des Protoporphyrins reagiert dieses mit Sauerstoff, wodurch aggressiver Sauerstoff (Freie Radikale) entsteht, der die Zellhüllen schädigt. Das freie Protoporphyrin kann nun aus den roten Blutzellen austreten, lagert sich in die Wände der Blutgefäße ein und verursacht über die weitere Bildung von Freien Radikalen die für EPP typischen Symptome.

¹ j.barman@epp-deutschland.de

Eisenstoffwechsel: Die Regelmechanismen für den Aufbau des Blutfarbstoffes können verschiedene Ebenen betreffen, nicht nur die Menge an Häm- Vorläufersubstanzen, sondern z.B. auch die Aufnahme und Verteilung des Eisens in den verschiedenen Eisenspeichern des Körpers. Die französische Arbeitsgruppe um Said Lyoumi hat die Verteilung und Aufnahme des Eisens an EPP- erkrankten Mäusen untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass ein Eisenmangel bei **EPP** verschiedene Ursachen haben kann, die vor der Verschreibung von zusätzlichen Eisenpräparaten abgeklärt werden sollten [S01-5].

Vitamin D: Eine Posterpräsentation aus Großbritannien befasste sich mit den Auswirkungen des Lichtvermeidungsverhaltens von **EPP**- Betroffenen: Die UV-Strahlung des Sonnenlichts wandelt Vorstufen von Vitamin D in der Haut in die aktive Form um. Vitamin D spielt u.a. eine Rolle beim Knochenaufbau, in Niere, Darm und Immunsystem. Im Winter und bei Lichtvermeidung kann es zu Mangelzuständen kommen. Die Arbeitsgruppe um Alex Holme untersuchte 201 EPP- Patienten und konnten bei 126 Personen einen Mangel an Vitamin D feststellen. Je stärker die Lichtunverträglichkeit ausgeprägt war desto wahrscheinlicher war ein Mangelzustand bei den untersuchten Personen. Die Vitamin D-Versorgung sollte bei EPP- Patienten also beobachtet und gegebenenfalls unterstützt werden, allerdings sollte die Aufnahme immer unter ärztlicher Kontrolle stattfinden, da sich Vitamin D als fettlösliche Substanz im Körper einlagert und bei zu hoher Dosierung negative Nebeneffekte hat [P03].

Potentiell neues EPP- Symptom: Im Rahmen einer groß angelegten Studie an Familien mit **EPP** in England und Wales sind 5 Familien aufgefallen, deren Mitglieder eine saisonale Keratoderma aufweisen: In den Sommermonaten verdickt und schält sich die Haut der Handinnenflächen und Fußsohlen. Da nur relativ wenige Patienten dieses Phänomen zeigen ist es nicht klar ob es sich um ein Symptom der EPP handelt oder um das zufällige Zusammentreffen von zwei unabhängigen Erscheinungen [P12].

Notfallpässe: Auf einem norwegischen Poster wurde über die ersten Erfahrungen mit Notfallpässen für Patienten verschiedener Porphyriepformen berichtet: Die kreditkartengroßen Ausweise enthalten eine Kurzinformation zu der jeweiligen Porphyrie mit Angaben darüber, was im Notfall zu beachten ist. Die Karten sind in englisch und norwegisch beschriftet und enthalten zudem Kontaktadressen zu nationalen Porphyrie- Zentren, die Informationen zu den verschiedenen Porphyriepformen bereitstellen. Es wurden Patienten mit **akuten Porphyrien** zu

Nutzung und Mitführen des Passes befragt. Die akuten Porphyrrien zeichnen sich durch spontane Attacken aus, die durch den sprunghaften Anstieg verschiedener Vorläuferprodukte des roten Blutfarbstoffs ausgelöst werden und mit extremen Bauchschmerzen, Zuständen von Verwirrtheit und Lähmung einhergehen können. Ausgelöst werden die Attacken durch Faktoren wie Stress, körpereigene Hormone oder verminderte Nahrungsaufnahme, aber auch durch eine Vielzahl an Medikamenten und Schmerzmitteln. Falsch behandelt oder unerkant können die Attacken schweren Schaden anrichten und in extremen Fällen auch tödlich enden. Der Ausweis kann daher lebensrettend wirken und wurde von Patienten vor allem eingesetzt, um medizinisches Personal über die Diagnose zu informieren oder um sich der Verträglichkeit verschiedener Medikamente zu vergewissern [P02].

Zu den Erfahrungen mit **EPP**- Patienten machte das Team um Joerdil Haugen keine Angaben, allerdings kann ein Notfallpass auch hier sinnvoll sein, da ein Schutz vor der Sonnenlicht oder starken OP-Lampen im Notfall wichtig sein kann.

Schutzfolie: Bei bis zu 5% der **EPP**- Betroffenen kommt es zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktionen. Ist die Leber schwer geschädigt, kann sie das Protoporphyrin nicht mehr in genügendem Maße ausscheiden und es kommt zu einer zusätzlich gesteigerten Lichtempfindlichkeit. Dies sollte beim Ersatz der Leber durch ein Spenderorgan beachtet werden. Die Lampen im OP-Saal sind normalerweise sehr hell und enthalten einen großen Anteil an blauem Licht, dem Hauptauslöser der Symptome bei EPP. Die Arbeitsgruppe um Staffan Wahlin aus Stockholm hat daher verschiedene Filterfolien auf ihre Sicherheit beim Einsatz solcher OPs, aber auch die Lichtquellen bei alltäglichen medizinischen Eingriffen (Endoskopien, Zahnarzt etc.) getestet: Normale EPP- Patienten benötigen keinen besonderen Schutz bei alltäglichen Eingriffen. Bei EPP mit schwerer Leberbeteiligung und Lebertransplantationen allerdings sollte eine Folie vor den intensiven Lichtquellen verwendet werden, die die Wellenlängen unter 460 Nanometer blockiert: Blaues und violette sichtbares Licht sowie UV-Strahlung sollten herausgefiltert werden. Von den getesteten Filtern zeigte eine Folie namens „EPP-Y“ die beste Schutzwirkung [S07-3].

Atle Brun aus Norwegen, der an der Erforschung der optimalen Schutzfolie beteiligt war, hat sich freundlicherweise bereit erklärt uns ein Stück dieser Folie zukommen zu lassen. Sie wurde unter anderem auch schon beim Skifahren getestet, wo sie eine sehr gute Schutzwirkung zeigte!

Therapie in Testphase: Eine neue Strategie zur Behandlung der **EPP** wurde durch die Gruppe um Elisabeth Minder aus Zürich getestet: Die hormonelle Anregung der Pigmentbildung (Eumelanin) der Haut führt zu einer leichten Bräunung und verstärkt den Eigenschutz gegenüber dem sichtbaren Anteil des Sonnenlichts. Vorgestellt wurde die Phase II Studie, bei der wenige Testpersonen (alle mit EPP) die hormonähnliche Substanz verabreicht bekamen. Die ersten Ergebnisse waren so gut, dass die europaweite Phase III –Studie, bei der mehr Teilnehmer erforderlich sind, schon früher starten kann. [S05-1]

Knochenmarktransplantation: Ein schwerer Verlauf mit drohendem Leberversagen kommt bei ca. 5 % der **EPP**- Patienten vor. In diesem Fall wird die Leber durch ein Spenderorgan ersetzt. Der eigentliche „Fehler“ befindet sich aber im Knochenmark, wo die Blutzellen gebildet werden. In schweren Fällen wird daher versucht, die EPP über eine Knochenmarktransplantation zu behandeln. Die Gruppe um Steffan Wahlin und Pauline Harper, Stockholm, stellte die Behandlung eines Patienten vor, die durch die Transplantation nun keine EPP- Symptome mehr aufweist. Nach wie vor ist eine Knochenmark - transplantation aber mit vielen Risiken verbunden und wird daher nur in ganz schweren Fällen angewandt [S07-1].

Mythos: Zum Schluss eine kleine Enttäuschung für alle, die sich schon blaublütig gesehen hatten: Georg III litt vermutlich an vielem, aber an keiner der **akuten Porphyrrien**! Eine genaue Analyse der Aufzeichnungen u.a. seines Leibarztes durch Timothy Peters und David Wilkinson (London) zeigt, dass die Symptome doch zu sehr abweichen von den Begleiterscheinungen einer Porphyrrie. Besonders kuriose Detail ist dabei die Farbe seines Urins, die in mehreren Quellen als blau beschrieben wird. Bei den akuten Formen der Porphyrrien kommt es manchmal zu einer Rotfärbung des Urins, wenn dieser dem Sauerstoff der Luft ausgesetzt ist. Die blaue Farbe geht vermutlich auf die Behandlung von Georg III mit Enzian- Extrakten zurück [S12-4].

Auch wenn wir wohl ab jetzt auf diese prominente feudale Unterstützung verzichten müssen, so sind wir trotzdem Träger einer seltenen und spannenden Genvariante (wer kann schon von sich behaupten, er wäre erythro - poetisch? ;-)

Die Autorin dankt Frau Prof. Minder für die Unterstützung!

Fachbegriffe:

Biosynthese = Herstellung durch die Zelle, den Körper. Dabei werden Atome oder Moleküle durch Biokatalysatoren (Enzyme) miteinander verknüpft oder voneinander getrennt, um ein bestimmtes Endprodukt herzustellen.

DNA (oder deutsch: DNS) = steht für den Zungenbrecher **Desoxyribonukleinsäure** (englisch: **deoxyribonucleic acid**). Sie ist Träger des Erbgutes und ist wendeltreppenförmig aus vier hintereinander aufgereihten Bausteinen (den Basen A, T, C und G) aufgebaut, die u.a. die Informationen zum Aufbau der Eiweißstoffe des Körpers enthalten. Die DNA befindet sich zum größten Teil in den Kernen der Zellen und besteht beim Menschen aus 46 Einheiten, den Chromosomen (z.B. dem X und Y-Chromosom).

Enzyme = Eiweiße, die als Biokatalysatoren wirken. Sie führen die chemischen Reaktionen im Körper aus.

Erythropoetisch = griechisch: erythro bedeutet „rot“, poiesis -, „die Bildung, Herstellung“. Unser Defekt betrifft also die Bildung der roten Blutzellen, die sich aus Stammzellen im Knochenmark abspalten und dort heranreifen. Ein anderer Begriff für „Rote Blutzellen“ ist „Erythrozyten“ (Zytos = Zelle).

Ferrochelatase = Achstes und letztes Enzym (Biokatalysator) bei der Herstellung des roten Blutfarbstoffs. Die Ferrochelatase fügt Eisenatome in den Protoporphyrinring ein. Sie ist das Enzym, das bei der EPP vermindert aktiv ist.

Freie Radikale = Atome oder Moleküle, die überschüssige Ladung besitzen und damit im Körper, wenn sie unkontrolliert sind, Schaden anrichten können. Antioxidantien (zB. Vitamine, Betacaroten etc.) wirken den Freien Radikalen entgegen.

Häm (Abb. 2) =: Roter Blutfarbstoff, entsteht aus Protoporphyrin + Eisen. Das Häm liegt in den roten Blutkörperchen an einen Trägereiweißstoff (das Hämoglobin) gebunden vor und transportiert den Sauerstoff im Körper.

Mutation = Veränderung im Erbgut. Die Information, wie ein Eiweißstoff aufgebaut werden soll, ist im Erbgut (der DNA) abgelegt. Das wendeltreppenartige DNA-Molekül besteht aus vier verschiedenen, hintereinander aufgereihten Bausteinen (den Basen A, T, C und G). Jeweils drei dieser DNA- Bausteine bilden ein „Codewort“, das für einen Eiweiß- Baustein steht. Die Zelle kann diesen Code entschlüsseln und in Eiweiße umsetzen (z.B. in die Ferrochelatase). Wird z.B. ein DNA-Baustein in der Information verändert (Mutation), kann das die Zusammensetzung der Eiweiße verändern und ihre Funktion einschränken.

Protoporphyrin (Abb. 1) = Ring- oder sternförmig aufgebautes Molekül (ein Molekül ist ein Gebilde aus mehreren, miteinander verbundenen Atomen). Es ist in der Lage, die Energie des Lichts aufzunehmen und an z.B. freie Sauerstoffatome abzugeben, die dadurch aggressiv im Körper reagieren. Der Namen „Protoporphyrin“ leitet sich vom Protoporphyrin ab (Proto = Vorstufe; Porphyrin = Name des ringförmigen aufgebauten Moleküls)

Abbildungen der Protoporphyrin- Struktur

N: Stickstoff
C: Kohlenstoff
H : Wasserstoff
O: Sauerstoff
Fe: Eisen

Abb. 1: Die Struktur des **Protoporphyrins** (schwarze Buchstaben und Bindungen). Als fettlösliche Substanz lagert es sich bevorzugt in Zellwände etc. ein. Das Protoporphyrin nimmt sichtbares Sonnenlicht auf und gibt es an Sauerstoffatome ab, die dadurch aggressiv reagieren.

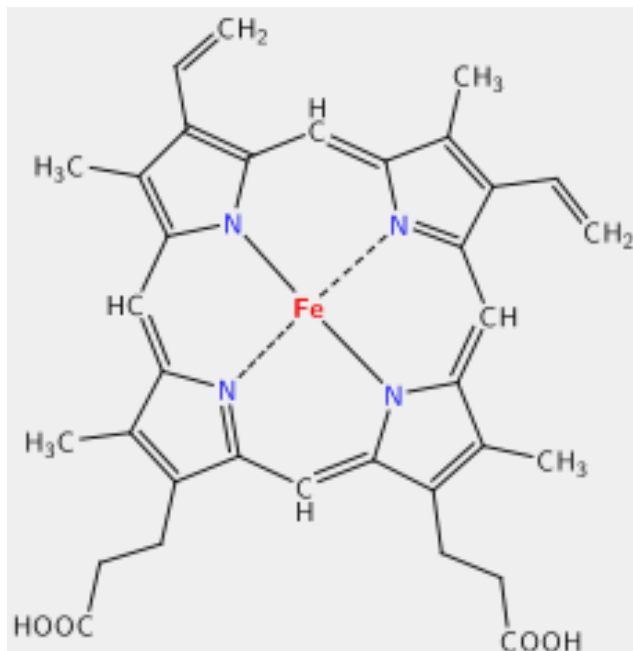
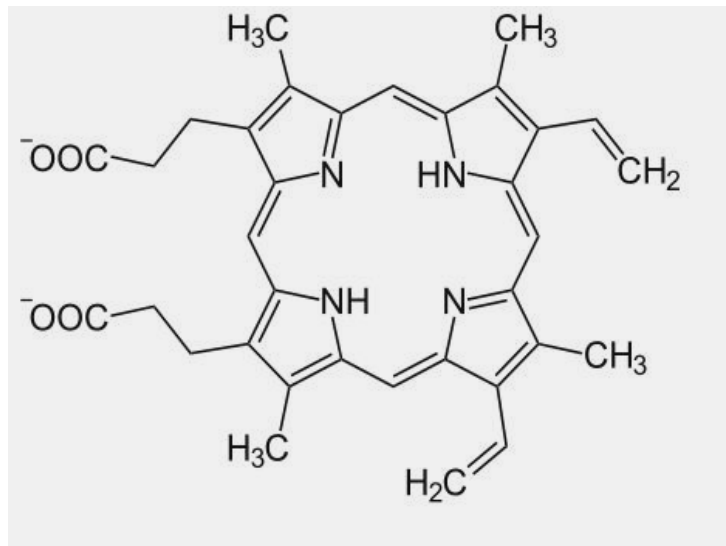


Abb. 2: Das Enzym Ferrochelatase hat ein Eisen -Ion (Fe- rot) in die Struktur des Protoporphyrins (schwarze und blaue Linien und Buchstabenabkürzungen) eingebaut. Zusammen werden sie als „Häm“- Gruppe bezeichnet. Die Häm -Gruppe ist für die rote Farbe des Blutes verantwortlich und liegt in den roten Blutkörperchen an einen Eiweißstoff gebunden vor, zusammen bilden sie das Hämoglobin. Hämoglobin transportiert den Sauerstoff aus der Luft, der zur Atmung in allen Geweben benötigt wird. Auch für andere wichtige Reaktionen im Körper wird die Häm- Gruppe benötigt.

Abbildungen: Wikipedia (<http://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker/gallery/archive1>)