

HPU: Hoe Porfyriëonderzoek Uit de hand liep. Een wetenschappelijke benadering

J. HESSELS¹ en S. van AS²

Het laboratorium van het klinisch-ecologisch allergiecentrum (KEAC) in Weert presenteert hemopyrrolurie (HPU) als een aandoening die is gebaseerd op een sterk verhoogde uitscheiding van hydroxyhemopyrrollactam (HPL). De wetenschappelijke gegevens over HPL en verwante stoffen als kryptopyrrol, hemopyrrol, hydroxyhemopyrrol, die in de zeventiger jaren door tal van wetenschappers uitvoerig zijn bestudeerd, gaven echter geen enkele aanwijzing dat HPL iets met ziekte te maken heeft. Volgens het KEAC zijn de genoemde pyrrolverbindingen afkomstig van het porfyrimetabolisme (haemsynthese) en maakt de ziekte deel uit van de porfyriën. Er is echter geen enkele aantoonbare relatie met porfyriën. HPL zou vooral klachten veroorzaken door een complex te vormen met zink en vitamine B6, waardoor een tekort aan deze stoffen zou ontstaan. De stelling van het KEAC met betrekking tot de binding van HPL aan vitamine B6 en zink houdt echter geen stand, het HPL-B6-Zn complex is nog nooit aangetoond. Binding van vitamine B6 of zink aan monopyrrolen wordt nergens in de literatuur beschreven en is naar ons inzicht niet mogelijk. Daar het KEAC beweert met een zogenaamde 'HPU-test' het HPL-B6-Zn-complex te meten, uiten we sterke twijfel over de aard van de test. Dit is voor ons aanleiding een verzoek neer te leggen bij de Inspectie voor de Volksgezondheid om na te gaan of deze HPU-test voldoet aan de landelijke en Europese wetgeving (IVD-wetgeving en CE-markering). Het feit dat het KEAC op basis van deze test ook de therapie verzorgt is reden temeer voor zorgvuldig onderzoek.

Het laboratorium van het klinisch-ecologisch allergiecentrum (KEAC; hoofd: biochemicus dr. J Kamsteeg) in Weert houdt zich bezig met diagnostiek en therapie bij mensen met sterk uiteenlopende klachten. Voor diagnostiek biedt het KEAC o.a. de HPU-test aan. Chronische vermoeidheid, hypoglykemie, schildklier-aandoeningen, migraine, glutenallergieën, algemene malaise, etc zouden volgens het KEAC kunnen worden verklaard door een afwijking van de haemsynthese, ook wel porfyrie genoemd. Door een speci-

fieke stoornis in de haemsynthese zou een verhoogde uitscheiding van hemopyrrollactam (HPL) plaatsvinden. Hemopyrrol is een pyrrol, daarom heet deze aandoening ook wel pyrrolurie of hemopyrrolurie (HPU). HPL is in strikte zin geen pyrrol, maar de lactamvorm van een pyrrol. Naast een direct toxisch effect zou HPL klachten veroorzaken door een complex aan te gaan met vitamine B6 en Zn, uitscheiding in de urine zou een tekort van deze stoffen veroorzaken: "*klachten veroorzaakt door directe tekorten aan pyridoxaal-5-fosfaat (vitamine B6), zink en mangaan. Iedereen met HPU heeft meerdere van deze kenmerken: spierzwakte en verminderde spieropbouw; gewrichtsproblemen; maag- en darmklachten (als gevolg van koolhydraatintolerantie en gebrekkige eiwitvertering); hart- en vaatziekten (als gevolg van verhoogd homocysteïne); problemen rond menstruatie, zwangerschap en bevalling; suikerproblemen: hypoglykemie en eventueel later diabetes type-2 (als gevolg van koolhydraatintolerantie en verlaagde leverfunctie). Bij zeer hoge concentraties hemopyrrollactam-complex verergeren de klachten. Daarnaast kunnen nieuwe klachten ontstaan, wanneer daar aanleg voor is, zoals: bloedarmoede; vermoeidheid (als gevolg van verminderde levercapaciteit); psychiatrische aandoeningen, zoals depressie of schizofrenie; spierspasmen, epileptoïde aanvallen, stuipen, krampaanvallen (als gevolg van magnesiumtekort)*".

De schuin gedrukte teksten in dit artikel zijn overgenomen van de websites www.hputest.nl en www.keac.nl. Op deze websites wordt veel 'wetenschappelijk' materiaal gepresenteerd; een specifieke geregistreerde test zou de aandoening kunnen aantonen. Het KEAC zou dan ook bij duizenden een verhoogde HPL-uitscheiding hebben vastgesteld: "*Vanaf 1993 is bij het KEAC, uit eigen middelen, onderzoek verricht naar kryptopyrrolurie. Aan een uitgebreid klinisch onderzoek werkten ongeveer drieduizend patiënten mee. Dit onderzoek leidde in 2000 tot de ontdekking van HPU. De daadwerkelijke 'boosdoener' in de urine, een complex van verbindingen ('hemopyrrollactam-complex'), waarvan kryptopyrrol deel uitmaakt*". In deze tekst zit de kern van het probleem: in het verleden is onderzoek verricht naar de aanwezigheid van kryptopyrrol in urine en gesuggereerd dat het zou kunnen binden aan vitamine B6 en zink. Hoewel is aangetoond dat kryptopyrrol niet voorkomt in urine, kryptopyrrolurie bestaat dus niet, zijn er wereldwijd nog een aantal 'alternatieve' laboratoria, gelijkwaardig aan die van het KEAC, die kryptopyrrol zeggen

Klinisch chemicus¹, Deventer Ziekenhuis, Deventer en arts², Hilversum

Correspondentie: dr. J. Hessels, klinisch-chemisch laboratorium, Deventer Ziekenhuis, HJP Fesevurstraat 7, 7415 CM Deventer. Email: hesselsj@dz.nl.

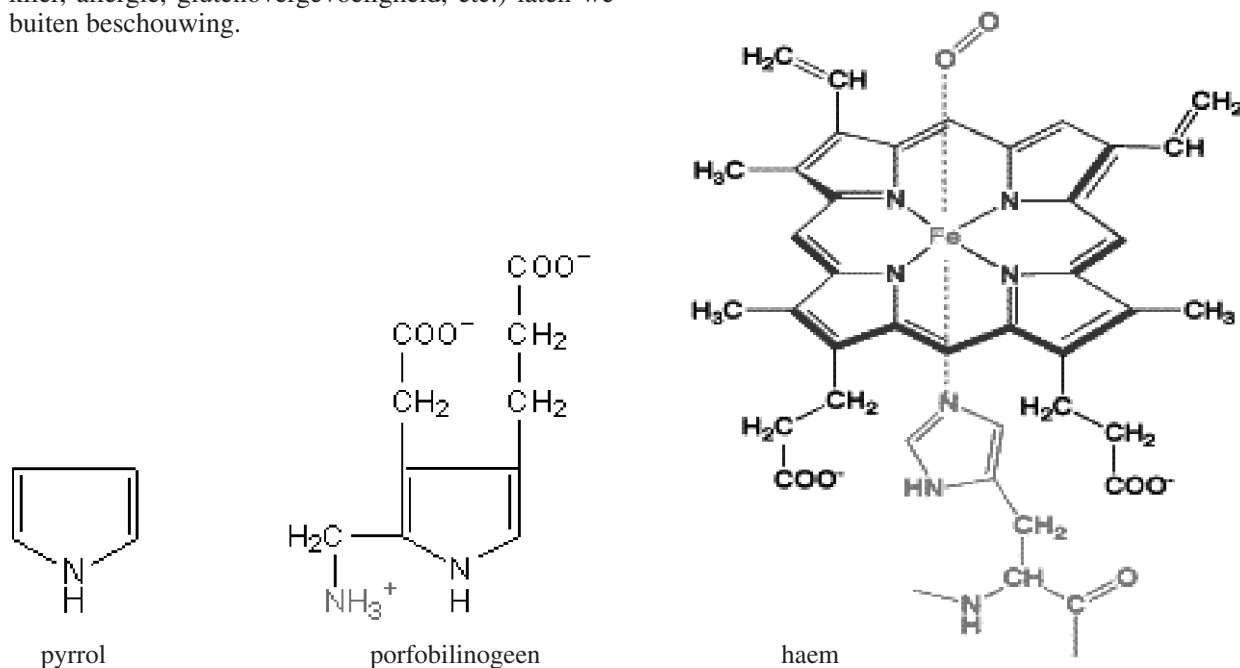
te meten. Dhr Kamsteeg heeft dit concept overgenomen, maar beweert dat hemopyrrolactam in plaats van kryptopyrrol de binding met vitamine B6 en zink aangaat, een bewering die o.i. geen stand houdt. De wetenschappelijke aanleiding voor onderzoek naar deze pyrrolen in de jaren '60, de relatie met porfyriën, de herkomst en de chemische eigenschappen van deze pyrrolen, zullen in dit artikel worden toegelicht, evenals een specifieke HPU-test waarmee het KEAC beweert het hemopyrrolactam-vitamine-B6-zinkcomplex te meten.

Naast diagnostiek wordt door het laboratorium therapie geboden in de vorm van vitaminepreparaten en mineralen. Objectieve, dubbelblinde studies naar de resultaten van de behandeling zijn niet in wetenschappelijke tijdschriften gepubliceerd. Wetenschappers en artsen in Nederland hebben HPU zeker niet met open armen ontvangen, integendeel. Dhr. Kamsteeg is uitgemaakt voor een leugenaar en de 'ziekte' wordt in reguliere kringen beschouwd als een nepziekte (1-3). Er komen regelmatig patiënten bij het laboratorium van het Deventer ziekenhuis met het verzoek porfyriëonderzoek te laten verrichten naar aanleiding van de diagnose porfyrië of HPU. Dit was aanleiding om ons in deze materie te verdiepen. Bij de eerste poging het onderwerp eigen te maken viel op dat er veel moeilijke termen worden gebruikt, termen die veel op elkaar lijken en niet nader worden gedefinieerd. Voor een website met informatie die zich richt op de leek, bevatten de teksten veel onnavolgbare redeneringen, worden er zonder enige uitleg tal van afkortingen gebruikt en zijn er veel beweringen die niet worden gestaafd door referenties.

Onderstaand zal stap voor stap de meest relevante informatie van HPU als vermeende porfyrië worden doorgenomen, te beginnen met een kort overzicht over haemsynthese en porfyrië. De onjuistheden die op de KEAC-website op klinisch-chemisch gebied staan vermeld (laboratoriumdiagnostiek voor schildklier, allergie, glutenovergevoeligheid, etc.) laten we buiten beschouwing.

Haemsynthese en porfyrië

Pyrrol is een eenvoudige ring met een stikstof atoom en twee dubbele bindingen. Porfobilinogeen (PBG) is de pyrrolverbinding die als basis dient voor synthese van het porfyriëskelet en haem (figuur 1 en 2). PBG wordt gevormd uit dimerisatie van δ -aminolevulinezuur (d-ALA), de tweede stap in de haemsynthese (figuur 2). Haem wordt opgebouwd in 8 verschillende enzymstappen, waarbij niet alle tussenproducten (PBG, uro-, hexa-, hepta-, copro- en proto porfyriëogeen) eindigen in het haemmolecuul. Een klein deel wordt uitgescheiden in de urine. Het eindproduct in de porfyriësynthese is protoporfyrine IX (PP), dat in staat is ijzer te binden. Dit ijzerbevattend PP heet haem en kan worden ingebouwd in een eiwit onder vorming van hemoglobine. Porfyriëachtige structuren omvatten een groep stoffen die in alle levende organismen worden gevonden. Porfyrië is een ziekte die bij de mens wordt veroorzaakt doordat een van de laatste zeven enzymen in de haemsynthese onvoldoende functioneert of afwezig is (figuur 2). Bij een enzymtekort stapelen zich extra tussenproducten en stijgt de concentratie in het lichaam en de urine. Bij acute intermitterende porfyrië (AIP), hereditaire coproporfyrine (HCP) en porfyria variegata (PV) is sprake van stapeling van d-ALA en PBG, voornamelijk in de acute fase van de ziekte. Als groep worden dit ook wel de acute porfyrië genoemd. Patiënten presenteren zich met acute buikklachten en neurologische verschijnselen en soms met huidafwijkingen (HCP en PV). Bij congenitale erythropoëtische porfyrië (CEP), porfyria cutanea tarda (PCT) en erythropoëtische protoporfyrine (EPP), is sprake van uro-, copro- en/of protoporfyrinestapeling en patiënten presenteren zich met huidafwijkingen. Ze worden als groep 'niet-acute cutane porfyrië' genoemd. Er zijn mensen die met deze ziekte worden geboren, maar aangeboren porfyrië ziet men slechts zelden: prevalentie voor PCT en AIP ca 1:25.000 en voor de andere < 1:250.000.

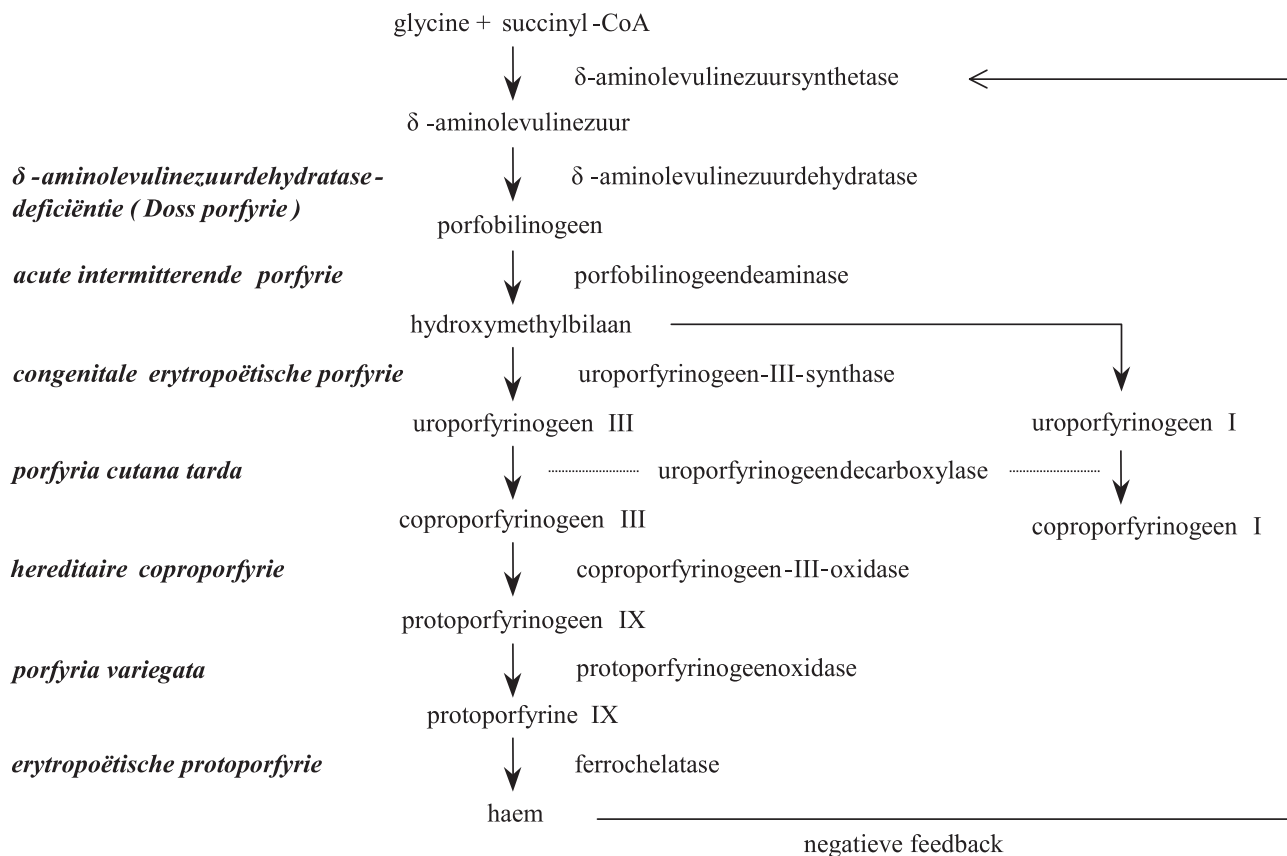


Figuur 1. Het porfyriëskelet van haem bestaat uit 4 pyrrolringen. Porfobilinogeen is de voorloper voor de haemsynthese.

HPU als porfyrie

Tijdens een nascholing voor de artsenvereniging voor biologische en natuurlijke geneeswijzen (ABNG-2000) in februari 2005 verzekerde Kamsteeg de aanwezigheid dat “HPU voornamelijk ontstaat door een gebrek van uroporfyrinogeen-III-cosynthase. Doordat deze stap te langzaam verloopt wordt extra uroporfyrinogeen I en coproporfyrinogeen I gevormd”. Het zou gaan om een aangeboren vorm van porfyrie. Deze biochemische beschrijving past echter bij de uiterst zeldzame aangeboren CEP, een ziekte met de kenmerkende verschijnselen van zonlichtovergevoeligheid, osteodystrofie, hemolytische anemie en splenomegalie. Dit beeld komt echter niet overeen met de klinische beschrijving van HPU. Door een gebrek aan uroporfyrinogeen-III-synthase zou een verhoging ontstaan van de nevenproducten coproporfyrinogeen I, uroporfyrinogeen I en HPL. Indien men overigens altijd coproporfyrine I (het in-vitro-oxidatieproduct van coproporfyrinogeen I) vindt bij HPU, dient de vraag zich aan wat de meerwaarde is van HPL en waarom bepaling van coproporfyrine I niet afdoende zou zijn. Dit onderzoek kan namelijk regulier plaatsvinden. Hoewel het niet direct gezegd wordt, wordt op de site van het KEAC gesuggereerd dat de gecombineerde uitscheiding van HPL en coproporfyrine I een internationaal erkend ziektebeeld omvat. HPU lijkt volgens het KEAC officieel te vallen onder porfyriën: “HPU behoort tot de porfyriën. Porfyriën worden wel

ingedeeld op grond van hun klinisch beeld in acuut en niet-acuut. HPU behoort duidelijk tot de niet-acute groep. In deze groep is het porfobilinogeen-deaminase verhoogd. Tot nu toe is dit bij HPU nog niet onderzocht”. Het KEAC wekt de suggestie dat HPU geregistreerd is door de WHO: “Het Klinisch Ecologisch Allergie Centrum ontdekte dat de uitscheiding van hemopyrrolactam in combinatie met een verhoogde coproporfyrinogeen I een biomarker is voor een toxische belasting, soms wel aangeduid met oxidatieve stress. Deze ontdekking is in overeenstemming met de recentste internationale inzichten op het gebied van pyrrolurie. Porfyrieën worden in de door de WHO (World Health Organisation) uitgegeven internationale classificatie van ziekten (International Classification of Diseases; ICD 9) onder nummer 277.1 genoemd”. Dit is volstrekt onjuist en misleidend; HPU is geen cutane porfyrie en alleen de in figuur 2 genoemde porfyriën zijn door de WHO geregistreerd. Verder zijn toxische belasting en oxidatieve stress twee heel verschillende zaken, en genoemde stoffen hebben hier niets mee van doen. Tenslotte is het onjuist te stellen dat bij niet-acute porfyriën PBG-deaminase verhoogd is. ALA-synthase en niet PBG-deaminase is het regulerende enzym en wordt geïnduceerd bij haemtekort (figuur 2) en door tal van medicijnen en toxische stoffen. De conclusie uit bovenstaande is dat HPU niets met een porfyrie van doen heeft.



Figuur 2. Haemsynthese (zie ook Beukeveld en Wolters (4)). Schuin gedrukt de porfyrie behorend bij een tekort in het daarnaast genoemde enzym. De omzetting van hydroxymethylbilaan naar uroporfyrinogeen I vindt niet-enzymatisch plaats.

Terminologie en structuurformules

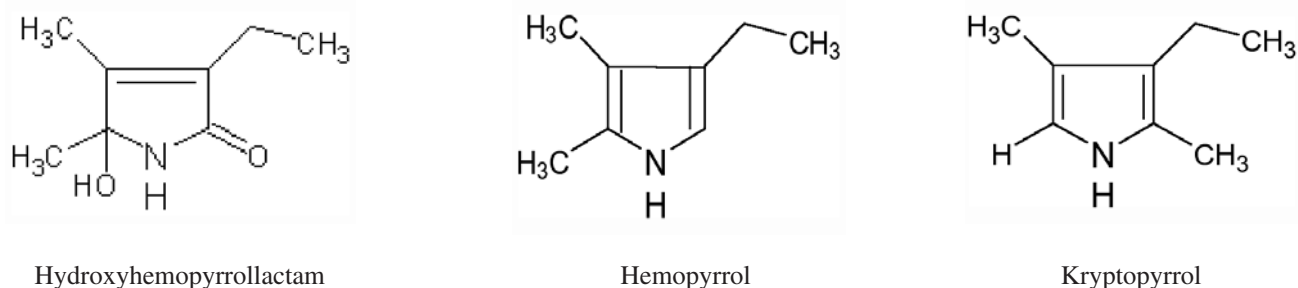
Critici hebben al eerder vastgesteld dat HPU helemaal niet voorkomt in de zoekmachine van PubMed. Van der Meer et al. (3) komen dan ook tot de conclusie dat HPL geen ziekte veroorzaakt, omdat er wereldwijd geen informatie beschikbaar is over deze stof. De op de website genoemde stoffen bestaan echter wel, ook al zijn zij inderdaad alles behalve populair, ze komen voor in oude chemieboeken (5) of in meer dan 30 jaar oude publicaties over porfyrië-onderzoek (6-29).

De verwarring begint bij het uitslagformulier van het KEAC waarop twee chemische namen worden gebruikt voor dezelfde stof: hydroxyhemopyrrolone-2-one en hydroxy-2,3-dimethylpyrrolidine-5-one. Op de website wordt deze stof ook wel hydroxyhemopyrrolactam genoemd en in de literatuur wordt deze stof afgekort met OH-HPL (6). De term pyrrolactam is een minder gebruikelijke taalvariant van pyrrolin-2-one. Daar dhr. Kamsteeg ervoor kiest consequent te spreken over hemopyrrolactam waar hij hydroxyhemopyrrolactam bedoelt, afgekort met HPL, zullen we deze afkorting verder in de tekst ook gebruiken. Het gebruik van minstens vier verschillende ingewikkelde namen voor één stof maakt het voor een leek volstrekt onbegrijpelijk. Ook claimt het KEAC dat HPL een complex is dat ook kryptopyrrol bevat, iets wat volstrekt onnavolgbaar is: *“De daadwerkelijke ‘boosdoener’ in de urine is een complex van verbindingen (‘hemopyrrolactamcomplex’), waarvan kryptopyrrol deel uitmaakt”*.

In begin jaren zestig is veel structuuronderzoek gedaan naar porfyrië, bilirubine, bilirubineafbraakproducten en galkleurstoffen (5). Toen zijn vele dipyrrolen en monopyrrolen, waaronder kryptopyrrol (2,4-dimethyl-3-ethylpyrrol), gekarakteriseerd en beschreven als in-vitro-afbraakproducten van bilirubine. Het idee heeft toen geleefd dat deze potentieel toxische monopyrrolen ook gevormd zouden kunnen worden in vivo, als nevenproduct van de haemsynthese en de oorzaak zouden kunnen zijn van de gastro-intestinale, neurologische en psychiatrische verschijnselen die voorkomen bij patiënten met AIP en bij patiënten met diverse psychiatrische aandoeningen (7-13). Meerdere publicaties over kryptopyrrol, in vooraanstaande tijdschriften zoals Nature, geven het belang aan van dit onderzoek in die tijd. De structuurformules van HPL, kryptopyrrol en isomeer hemopyrrol zijn weergegeven in figuur 3.

De ‘mauve factor’

In 1901 heeft Paul Ehrlich (14) ontdekt dat p-dimethylbenzaldehyde in sterk zuur milieu (Ehrlich-reagens) een paars-roze kleur geeft in sommige pathologische urines. Thomas (15) beschreef in 1907 dat alle pyrrolen met een vrije α -koolstof (het waterstofgebonden koolstofatoom in de pyrrolring direct naast het stikstofatoom) zoals ook PBG, deze benzaldehydereactie kunnen aangaan. Naast de PBG kunnen ook urobilinogeen, indolen, tryptofaan, sulfonamides, p-aminosalicylzuur en vele andere medicijnen een kleur geven. Verschillende pyrrolverbindingen geven verschillende variaties van lichtblauw tot paars-roze kleuren. In de kleurenwereld wordt paars-roze ook wel met ‘mauve’ aangeduid en in begin jaren '60 is de term ‘mauve factor’ in de literatuur geïntroduceerd als een specifiek paars-roze verkleuring van urines van psychiatrische patiënten na reactie met Ehrlich-reagens (8-10). Enige tijd later werd kryptopyrrol geïdentificeerd als ‘mauve factor’ (11-13). Men gebruikte hiervoor echter onbetrouwbare analysemethoden. Gendler *et al.* (16) en Jacobson *et al.* (17) hebben halverwege de jaren '70 via extractie gevolgd door analyse met gaschromatografie-massaspectrometrie (GCMS) aangetoond dat kryptopyrrol en hemopyrrol helemaal niet voorkomen in urine. Er werd geen hemopyrrol of kryptopyrrol gevonden bij 17 controles, 29 schizofrenen en 6 AIP-patiënten (16). Dit onderzoek was, gebaseerd op een wetenschappelijk betrouwbare methode en andere wetenschappers hebben deze resultaten geaccepteerd. Nu kryptopyrrol niet meer relevant was, zou het voor de hand liggen dat hiermee het onderzoek naar pyrrolurie zou worden gestopt. Echter de zoektocht naar een pyrrol als mogelijke oorzaak voor de neurologische en psychiatrische klachten bij AIP en schizofrene patiënten bleef voortduren. Midden jaren '70 publiceerde Irvine (18) dat niet kryptopyrrol, maar het oxidatieproduct 4-ethyl-5-hydroxy-3,5-dimethyl-delta³-pyrroline-2-one ofwel hydroxykryptopyrrolactam (OH-KPL) in de urine aantoonbaar was. Kort daarna werd aangetoond dat niet het oxidatieproduct van kryptopyrrol maar van hemopyrrol in urine aantoonbaar was, namelijk 3-ethyl-5-hydroxy-4,5-dimethyl-delta³-pyrroline-2-one ofwel hydroxyhemopyrrolactam (OH-HPL) (19, 20). Dit zou gezien moeten worden als de werkelijke ‘mauve factor’. Dhr. Kamsteeg noemt dit HPL.



Figuur 3. De chemische structuren van hydroxyhemopyrrolactam (HPL), hemopyrrol en kryptopyrrol.

HPL blijkt verhoogd te zijn bij een deel van de patiënten met AIP en psychiatrische aandoeningen (20, 21, 22). HPL blijkt, wanneer toegediend in hoge dosering, in staat tot inductie van δ -ALA-synthase en verhoogde porfyriene-excretie bij ratten (23-25). Toediening van HPL bij ratten en cavia's levert echter nauwelijks gedragsveranderingen op en het farmacologisch effect is zeer gering (26-28). Deze auteurs concludeerden dat HPL geen causale rol speelt in psychiatrie en porfyrie. Gorchein (29) heeft onderzoek gedaan bij patiënten naar een mogelijk oorzakelijk verband tussen HPL en ziekte. Hij deed onderzoek naar HPL in de urine bij schizofrene patiënten, die waren opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis, en AIP-patiënten. Hij nam als controlegroep patiënten uit een niet-psychiatrisch ziekenhuis. Zijn conclusie luidt: "urine content of HPL is unlikely to be causally related to schizophrenia or to the clinical manifestations of AIP". Hiermee kan in de wetenschappelijke literatuur het onderzoek naar monopyrrolen (kryptopyrrol en HPL) als afgerond worden beschouwd. Er is na 1990 niets meer over gepubliceerd.

Ondanks het feit dat HPL geen klinische relevantie heeft kan gespeculeerd worden over de oorsprong van deze stof. HPL is een lactam, een pyrrolin-2-one, een stof die in strikte zin niet tot de pyrrolen behoort en mogelijk samenhangt met een ander metabolisme. Ook tal van medicijnen hebben een lactamstructuur. Er zijn sterke aanwijzingen (30) dat HPL door darmbacteriën wordt geproduceerd. Na darmdecontaminatie met antibiotica verdwijnt HPL uit de urine (29). HPL zou een bacterieel afbraakproduct kunnen zijn van PBG of urobiline, maar vorming via afbraak van proline of putrescine is niet uitgesloten. Het feit dat HPL geen vinyl- maar een ethylzijketen aan de pyrroling heeft, ondersteunt de veronderstelling van microbiële omzetting. Dit naar analogie van de microbiële omzetting van bilirubine (vinylzijketen) in urobiline (ethylzijketen) in de darm. De suggestie van dhr. Kamsteeg dat HPL ook gevormd wordt uit vetten en eiwitten onder invloed van oxidatieve stress is dus onterecht: "*HPL blijkt derhalve ook afkomstig te zijn van oxidatieve beschadiging van vetten en eiwitten. Recent onderzoek toont een correlatie aan tussen HPL enerzijds en glutathion, GSH-peroxidase, lipoperoxide, isoprostane en apoptose-spiegels anderzijds*". Wellicht was het de bedoeling om op deze manier aansluiting te vinden bij de maatschappelijke hype van oxidatieve stress en verkoop van anti-oxidanten.

Hoewel tot 1990 HPL als 'mauve factor' werd geduid (28) werd al in 1968 door Ellman (31) aangetoond dat de 'mauve spot' een artefact was en zeer waarschijnlijk veroorzaakt wordt door een metaboliet van de fenothiazinemedicijngroep. Een verhoogde mauveuitscheiding zou het gevolg zijn van medicatie. Dit onderzoek is mogelijk lange tijd over het hoofd gezien. In 1980 werd deze gedachte ondersteund door Gorchein (29), hij onderzocht de urine van 146 psychiatrische patiënten die allen meerdere medicijnen van de fenothiazinegroep gebruikten. De urines vertoonden een paars-roze verkleuring met Ehrlich-reagens onafhankelijk van de HPL-concentratie: de

'mauve factor' is zeer waarschijnlijk een fenothiazine-metaboliet.

Uit bovenstaande kan geconcludeerd worden dat kryptopyrrol en hemopyrrol niet voorkomen in urine. HPL is wel aantoonbaar in urine, maar heeft geen klinische betekenis. De ziekte HPU bestaat niet. De 'mauve factor' is zeer waarschijnlijk een artefact van medicijngebruik.

Gorchein, een wetenschapper die meer dan 60 publicaties in toonaangevende tijdschriften op zijn naam heeft staan, vindt dat HPL en zijn naam ten onrechte met elkaar in verband worden gebracht. Het idee dat Kamsteeg en Gorchein op een lijn zitten wordt geheel ten onrechte gesuggereerd. Naast Gorchein worden ook Irvine, Moore, Gendler en Rapoport als referentie gebruikt voor het HPU-verhaal, terwijl deze auteurs er geen enkele waarde aan hechten.

Oorsprong van de HPL-informatie

Het kryptopyrrolconcept is een eigen leven gaan leiden in het 'alternatieve circuit'. Met name Pfeiffer is actief geweest in het promoten van (krypto)pyrrolurie: "*Pyroluria (originally known as malvaria) is a genetic condition resulting in an abnormality in hemoglobin synthesis. People with pyroluria produce excess amounts of a byproduct from hemoglobin synthesis, called OHHPL (hydroxyhemopyrrolin-2-one). In these people an excess amount of pyrrole is found in the urine. The most accurate test for pyroluria directly measures urinary pyrrole's.*" "*Pyroluria is a form of schizophrenic porphyria, similar to acute intermittent porphyria where both pyrroles and porphyrins are excreted in the urine in excess.*" (Carl Pfeiffer PhD, MD, 1983). Dit is te lezen op de website van Nutritional Healing. Vergelijkbare informatie is te vinden op andere websites:

www.doctoryourself.com/hoffer_krypto.html;

www.nutritional-healing.com.au/content/home.php;

www.latitudes.org/forums/index.php?showtopic=658;

www.nmrc.ca;

www.hriptc.org/HRI.html.

Door contact op te nemen met de laboratoria achter deze sites hebben we enig inzicht gekregen in hun bepalingen. Al deze laboratoria beweren kryptopyrrol te meten, soms met Ehrlich-reagens. Slechts één laboratorium meldt dat er geen kwantitatieve methode mogelijk is omdat de standaard voor kalibratie ontbreekt. Alle sites citeren dezelfde achterhaalde theorieën en gebruiken dezelfde terminologie zoals mauve, pyrrolurie en HPU. Kortom, wereldwijd zijn er een aantal laboratoria, die vergelijkbare testen aanbieden gebaseerd op achterhaalde concepten en/of die stoffen denken te meten die niet in urine voorkomen.

Vitamine B6 en zink

Pfeiffer heeft in 1973 geopperd dat kryptopyrrol zou kunnen binden aan pyridoxal-5-fosfaat (vitamine B6) en zink en zo door uitscheiding via de urine een vitamine-B6- en zinktekort zou kunnen veroorzaken (32, 33). De diagnose kryptopyrrolurie resulteert vandaag de dag nog steeds in een "megavitamine- en mineralenbehandeling", ondanks het feit dat kryptopyrrol niet voorkomt in urine. Dit laatste is wellicht bij

Kamsteeg bekend en vormt misschien de reden dat hij nu stelt dat niet kryptopyrrol maar HPL een binding aangaat met vitamine B6 en zink en zo tekorten veroorzaakt. Echter, voor binding van vitamine B6 met kryptopyrrol noch met HPL bestaat wetenschappelijke aanwijzing, het complex is nooit met massaspectrometrie, NMR of IR-spectroscopie aangetoond en er is geen enkele wetenschappelijke publicatie over verschenen, in tegenstelling tot wat dhr. Kamsteeg op zijn site beweert: “Door Kamsteeg werd eind negentiger jaren vastgesteld dat het HPL in een complexvorm wordt uitgescheiden, gecomplexeerd aan pyridoxaal-5-fosfaat en zink. In samenwerking met het Universitair Research Center Wageningen werd de structuur vastgesteld “. De uitscheiding van dit complex in urine en de bijbehorende ziekte noemt hij, zoals we al in de inleiding hebben vermeld, hemopyrrolurie (HPU): “HPU is in feite de nieuwe naam voor de stofwisselingsziekte kryptopyrrolurie, in de internationale literatuur ook wel bekend als de ‘mauve factor’”.

De voorgestelde structuurformule op zijn website is chemisch gezien zeer onwaarschijnlijk, omdat voor de reactie met pyridoxaalfosfaat, net als met benzaldehyde uit het Ehrlich-reagens, een vrij α -koolstofatoom nodig is en deze is afwezig bij HPL (figuur 3). De binding van Zn^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} en Co^{2+} aan tetrapyrrolen, met name protoporfyrine, is veelvuldig beschreven, maar de binding van deze kationen aan monopyrrolen of monopyrrol-vitamine B6 in de vorm van een chelaat is nooit beschreven en chemisch gezien ook zeer onwaarschijnlijk. Immers, binding van Zn in chelaatvorm kan alleen in de vorm van een pentadentaat- (in haem) of tetradentaatcomplex (in hemoglobine) (figuur 1) en daarvoor zijn in het door dhr. Kamsteeg voorgestelde complex te weinig bindingsplaatsen beschikbaar.

Bij patiënten met aandoeningen die genoemd worden op de KEAC-website, zoals (verborgene) glutenallergie, schildklier-aandoeningen, gebruik van anti-conceptie, kan een vitamine-B6-tekort optreden. Het mag duidelijk zijn dat dit niet veroorzaakt wordt door uitscheiding van HPL-complex. Uit bovenstaande kan geconcludeerd worden dat er geen enkel wetenschappelijk bewijs is voor een HPL-vitamine-B6-Zn-complex en geïnduceerde vitamine-B6- en zinkdeficiëntie. De structuurformule is niet gebaseerd op een bestaande substantie, maar op een theoretisch ontwerp.

HPU-Test

De diagnose HPU is gebaseerd op een HPU-test. Het KEAC garandeert dat dit een geregistreerde test is waarmee op een specifieke wijze HPL wordt aangetoond. Een ®(‘registered trade mark’)-teken zegt echter niets over de kwaliteit van de test, maar alleen iets over naamsregistratie en patent op de naam. Naast een ‘specifieke HPU-test’ voert het KEAC blijkbaar ook nog de ‘kryptopyrroltest’ uit: “HPU-Ruin test® draagt een ® teken. Alleen ‘hydroxy-hemopyrrol pyridoxaal-5-fosfaat zink chelaat complex’ wordt hiermee gemeten.” “Tests that resemble the HPU-test are the total pyrrol test or the krypto-pyrroltest. These tests normally are less expensive, because the deter-

mination of total pyrrols is much easier. The KEAC-Kryptopyrrol test is €7,50”.

Alle laboratoriumtesten die commercieel gebruikt worden als in-vitro-diagnosticum (IVD) volgens artikel 1 van het IVD-besluit van 22 juni 2001, Stb 385, gebaseerd op de Europese richtlijn 98/79/EG, moeten voldoen aan strenge Europese regels. Dit houdt ondermeer in dat er een CE-markering nodig is en dat standaarden en kalibratiemateriaal voor het hydroxyhemopyrrol-pyridoxaal-5-fosfaat-zinkchelaatcomplex traceerbaar moeten zijn. Het bezit van dit complex als chemische stof is immers noodzakelijk voor het standaardiseren van de test.

De uitslagen van HPL werden jarenlang uitgedrukt in nanomol/liter (nmol/l). Zonder uitleg is vorig jaar de eenheid nmol/l verlaten en wordt de uitslag nu in micromol/l (μ mol/l) gerapporteerd. De inleiding van de wetenschappelijke verantwoording op de site luidt: “Bij een groot deel van de ruim 4000 patiënten met meer dan 1.0 μ mol/l hemopyrrolactamcomplex in de urine ...etc.” De HPU-vragenlijst vermeldt: “Alleen die HPU-ers, welke een positieve testuitslag hadden (>1 nmol/l) worden gevraagd mee te doen aan het onderzoek”. Dit is temeer een aanwijzing dat de test niet is gestandaardiseerd en niet aan de IVD-richtlijnen voldoet; het is immers niet mogelijk om van een gecertificeerde test de eenheid met een factor 1000 te verhogen.

Conclusie

Met deze literatuurstudie hebben we aangetoond dat veel van wat op de KEAC-website staat onjuist en/of misleidend is. Het heeft ons veel tijd gekost om de oorsprong van deze concepten te achterhalen en te begrijpen. Het is te begrijpen dat sommige artsen deze testen hebben aangevraagd in een poging om chronisch zieke patiënten te helpen. Voor patiënten is het volstrekt onmogelijk het HPU-verhaal te doorzien en zij zullen dan ook goedgelovig de HPU-diagnose accepteren en de vitaminepreparaten van het KEAC aanschaffen. Het is zelfs begrijpelijk dat sommigen zich beter voelen door gebruik van vitamine B6, daar tal van klachten door een tekort aan deze vitamine kunnen worden veroorzaakt. Het is noodzakelijk te begrijpen dat patiënten met een verhoogde B6-behoefte nauwkeurig moeten worden onderzocht; zij mogen niet met een zogenaamde HPU-diagnose worden afgescheept. Er is een verzoek ingediend bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg om na te gaan of de HPU-test voldoet aan de Europese IVD-richtlijnen.

Literatuur

1. Smeenk J. Een onbekende vrouwenziekte. HP/De Tijd. 19 juli 2000.
2. Bugel P. Nieuwe kwak. Het Parool. 29 juli 2000.
3. Meer JW van der, Kerkhof R van de, The GK, Boers GH. Hemopyrrolactamuria (HPU); from spots to pseudo-disease. Ned Tijdschr Geneesk 2003; 147: 1720-1721.
4. Beukeveld GJJ, Wolthers BG. Laboratoriumdiagnostiek bij porfyrieën: stoornissen in de haemsynthese Ned Tijdschr Klin Chem 1997; 22: 3-14.
5. With TK. Bile Pigments. Chemical, biological and clinical aspects. Ch 1. The chemistry of bile pigments pp 1-87. Academic Press, NY and London. 1968.

6. Moore MR, Graham DJ. Monopyrroles in porphyria, psychosis and lead exposure. *Int J Biochem* 1980; 12: 827-832.
7. Irvine DG. Apparently non-indolic Ehrlich-positive substances related to mental illness. *J Neuropsychiat* 1961; 2: 292-305.
8. Irvine DG. Mauve factor and 6-sulfoxyskatole: two biochemical abnormalities associated with specific measures of psychiatric disease. *Clin Chem* 1963; 9: 444-445.
9. O'Reilly PO, Ernest M, Hughes G. The incidence of malvaria. *Br J Psychiatr* 1965; 11: 741.
10. Sohler A, Renz RH, Smith S, Kaufman J. Significance of hydroxyskatole and mauve factor excretion in schizophrenia. *Int J Neuropsychiatry* 1967; 3: 327-331.
11. Irvine DG, Bayne W, Miyashita H, Majer JR. Identification of kryptopyrrole in human urine and its relation to psychosis. *Nature* 1969; 224: 811-813.
12. Sohler A, Beck R, Noval JJ. Mauve factor re-identified as 2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole and its sedative effect on the CNS. *Nature* 1970; 228: 1318-1320.
13. Brodie MJ, Graham DJ, Thompson GG, Moore MR, Goldberg A. The porphyrinogenic effect of kryptopyrrole in the rat and the occurrence of urinary kryptopyrrole in human hereditary hepatic porphyria. *Clin Sci Mol Med* 1976; 50: 431-434.
14. Ehrlich P. *Med Woche* 1901; 1: 151-153.
15. Thomas K. Urobilinogen seine klinische bedeutung, seine chemischen eigenschaften und seine farbe reaktionen (Ehrliche aaldehyd und iegelbe diazoreaktion. Inaugural dissertation Univ. Freiburg. 1907.
16. Gendler PL, Duhan HA, Rapoport H. Hemopyrrole and kryptopyrrole are absent from the urine of schizophrenics and normal persons. *Clin Chem* 1978; 2: 230-233.
17. Jacobsen SJ, Rapoport H, Ellman GL. The nonoccurrence of hemo- and kryptopyrrole in the urine of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1975; 10: 91-93.
18. Irvine DG. Kryptopyrrole and other monopyrroles in molecular biology. *Int Rev Neurobiol* 1974; 16: 145.
19. Graham DJM. Quantitative determination of 3-ethyl-5-hydroxy-4,5-dimethyl-delta3-pyrrolin-2-one in urine using gas-liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1978; 85: 205-210.
20. Irvine DG. Hydroxy-hemopyrrolenone, not kryptopyrrole, in the urine of schizophrenics and porphyrics. *Clin Chem* 1978; 24: 2069-2670.
21. Graham DJM, Brodie MJ, McColl KEL, Moore MR, Goldberg A. Quantitation of 3-ethyl-5-hydroxy-4,5-dimethyl-delta3-pyrrolin-2-one in the urine of patients with acute intermittent porphyria. *Europ J Clin Invest* 1979; 9: 49-53.
22. Moore MR, Graham DJM. Monopyrroles in porphyria, psychosis and lead exposure. *Int J Biochem* 1980; 12: 827-832.
23. Graham DJM, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. The effect of 4-ethyl-5-hydroxy-3,5-dimethyl-delta3-pyrrolin-2-one on porphyrin synthesis in the rat. *Biochem Soc Trans* 1976; 4: 1089-1091.
24. Graham DJM, Thompson GG, Moore MR, Brodie MJ, Goldberg A. The effect of 4-ethyl-5-hydroxy-3,5-dimethyl-delta3-pyrrolin-2-one on haem metabolism in the rat [proceedings]. *Biochem Soc Trans* 1977; 5: 1468-1470.
25. Graham DJM, Thompson GG, Moore MR, Goldberg A. The effects of selected monopyrroles on various aspects of heme biosynthesis and degradation in the rat. *Arch Biochem Biophys* 1979; 197: 132-138.
26. Gorchein A, Rogers AT. The 'mauve factor' of schizophrenia and porphyria, 5-hydroxyhaemopyrrole lactam, has low pharmacological potency on guinea-pig ileum. *Experientia* 1979; 35: 1078-1079.
27. Gorchein A, Mitchell LD, Rogers AT. Pharmacological properties of kryptopyrrole and its oxidation products on isolated sciatic nerve of rat and on guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol* 1979; 65: 23-27.
28. Cutler MG, Graham DJ, Moore MR. The mauve factor of porphyria, 3-ethyl-5-hydroxy-4,5-dimethyl-delta-3-pyrrolin-2-one: effects on behaviour of rats and mice. *Pharmacol Toxicol* 1990; 66: 66-68.
29. Gorchein A. Urine concentration of 3-ethyl-5-hydroxy-4,5-dimethyl-delta 3-pyrrolin-2-one ('mauve factor') is not causally related to schizophrenia or to acute intermittent porphyria. *Clin Sci* 1980; 58: 469-476.
30. Irvine DG, Wilson DL. Oxidized Monopyrroles in Porphyric Disorders and related conditions. *Porphyryns in Human Diseases, 1st International Porphyrin Meeting, Freiburg. 1975. Karger, Basel* 1976; 217-224.
31. Ellman GL, Jones RT, Rychert RC. Mauve spot and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1968; 125: 849-851.
32. Pfeiffer CC, Iliev V. Pyrrroluria, urinary mauve factor causes double deficiency of B6 and zinc in schizophrenics. *Fed Am Soc Exp Biol Proc* 1973; 32: 276.
33. Pfeiffer CC, Audette L. Pyrrroluria-zinc and B6 deficiencies. *Int Clin Nutr Rev* 1988; 8: 107-109.