

# Chlorophyll und Häm: Toxische Wechselwirkungen bei subklinischer Porphyrie und Schwermetallvergiftungen

Gerald Würkner

Bei der Therapie vermuteter chronischer Schwermetallvergiftungen, beispielsweise durch Amalgam, mittels *Chlorella spp.* nach dem Therapieansatz von Dr. Klinghardt, wurde wiederholt beobachtet, dass hohe orale Gaben von Chlorophyll, wie sie in diesen populären Algenprodukten vorkommen, unter bestimmten Rahmenbedingungen toxisch sind, wobei die Symptomatik Parallelen zu Defekten im Häm-Metabolismus nahelegt. Anhand zweier unterschiedlicher Fälle wird versucht, die relevanten Faktoren einzugrenzen und in Beziehung zu bekannten Prozessen zu setzen.

Mehrere Thesen werden diskutiert, die von dem Modell geprägt sind, dass durch die chemische Ähnlichkeit von Chlorophyll und Häm deren Metabolismus unter bestimmten Bedingungen die gleichen Ressourcen belastet, wodurch bei Überlastung Porphyrinopathien entstehen.

Im Zusammenhang mit verbreiteten Schwächen und Belastungen des Häm-Metabolismus, wie durch genetische Prädispositionen und Schwermetallbelastungen, besteht der Verdacht, dass subklinische, chronische, akquirierte Porphyrien relativ weit verbreitet sind, wobei für ihren derzeit fehlenden Nachweis Parameter vorgeschlagen werden.

**Schlüsselwörter:** Chlorophyll, Häm, Porphyrie, Pyrrol, Chlorella, Schwermetallvergiftung, Quecksilber.

## Einführung

Algen wie *Chlorella spp.* (*chlorella vulgaris* und insb. *chlorella pyrenoidosa*) wird in alternativen Therapiekonzepten eine entgiftende Wirkung, durch Bindung von z.B. Schwermetallen, zugeschrieben, weshalb sie bei vermuteten, insbesondere chronischen, Schwermetallvergiftungen seit einiger Zeit vermehrt zum Einsatz gelangen. Dabei wird bei der verbreitet angewandten hochdosierten Gabe von Chlorella (Richtwert ca. 20 g pro Tag) eine unnatürlich hohe Menge an Chlorophyll eingenommen.

Bei einem Teil der Patienten führt diese hochdosierte Gabe zu Komplikationen. Aufgrund der Ähnlichkeit des beobachteten Syndroms liegt die Vermutung von porphyrinen Pathologien nahe, wobei die chemische Ähnlichkeit von Chlorophyll und Häm, beides Chelat-Komplexe, bestehend aus einem derivati-

sierten Porphyrin-Ring aus Pyrrol-Ringen mit einem Zentral-Ion, diesbezüglich einen plausiblen Ansatz liefert. Da bei derartigen Komplikationen in der Regel aber kein klinischer Nachweis einer Porphyrie anhand der herkömmlichen Parameter vorliegt, erfordert die Sachlage eine eingehendere Analyse der Stoffwechselfade dieser Porphyrin-Ring-Komplexe. Dabei wird offensichtlich, dass wesentliche Aspekte dieses Stoffwechsels als auch deren genaue pathogene Wechselwirkungen noch unbekannt sind. Es ist somit Ziel dieser Arbeit, mögliche Forschungsansätze als auch Parameter zu identifizieren, die den vermuteten Sachverhalt bestätigen könnten.

Das Modell wird von den zwei in der Folge diskutierten Fällen gestützt, die dem Autor aus direkter und persönlicher Befassung damit vertraut sind.

**Abstract**

**Chlorophyll and Heme: Toxic Interactions at Subclinical Porphyrin and Heavy Metal Poisoning**

In the treatment of suspected chronic heavy metal poisoning such as from amalgam by *Chlorella* spp. following the therapeutic approach of Dr. Klinghardt it has been repeatedly observed that high oral doses of chlorophyll, as found in this popular algae product, are toxic under certain conditions, whereby the symptoms suggest parallels with defects in heme metabolism. On the basis of two different cases an attempt is made to isolate the relevant factors and to relate them to known processes.

Several theories are discussed, characterized by the model that under certain conditions the chemical similarity of chlorophyll and heme metabolism burdens the same resources, resulting in porphyrinopathies as a consequence of overload. In connection with common weaknesses and strains of heme metabolism, such as by genetic predispositions and heavy metal contamination, it is suspected that subclinical, chronic, acquired porphyrias are relatively common so that for the current lack of detection several parameters are proposed and required.

*Key words: Chlorophyll, heme, porphyria, pyrrole, chlorella, heavy metal poisoning, mercury.*

Insgesamt muss der Zustand als schwerwiegend (konstant bettlägerig), mitunter auch kritisch, eingestuft werden. Klinisch lässt sich nichts wirklich Auffälliges beobachten, außer dass der Dopaminspiegel zeitweise unterhalb der Nachweisgrenze liegt. Bereits Jahre nach dem Absetzen der Chlorella wurde in einer Krise eine Harnprobe nach einiger Zeit an der Luft dunkelbraun.

**Fall 2**

Patient 2 (P2), 50 Jahre, männlich: Als Jugendlicher wiederholt innerhalb mehrere Jahre starke krampfartige Schmerzen im Oberbauch, vorwiegend auf kurzfristige Nahrungskarenz (verspätete Mahlzeit bzw. Ausfall einer Mahlzeit). Als junger Erwachsener Mitte 20 einige Male bierbrauner Harn ohne weitere Auffälligkeiten sowie Parästhesien in den Beinen.

Mit 32 Jahren Entwicklung eines unspezifischen Beschwerdesyndroms ohne klare Diagnose. Es ist durch einen körperlichen und geistigen Leistungseinbruch gekennzeichnet, der zu mehrmonatiger Bettlägerigkeit führt, als auch durch Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel. Symptome des Syndroms: Komplex aus Seh-, Konzentrations-, Sprach-, Wahrnehmungs- und Bewusstseinsstörungen, die in erster Linie als Überlastung der jeweiligen Bereiche selbst bei geringen Reizen charakterisiert sind, nervöse Unruhe, allgemeine muskuläre Schwäche mit Neigung zu Muskelverhärtung bzw. Verkrampfung, umfassende Parästhesie (alle Extremitäten und die gesamte Stütz Muskulatur) direkt auf Belastung, aber auch bei Ruhe, Tremor nach Belastung, Koordinationsstörungen mit Ansätzen von Lähmungen, Schmerzen/Druck im Bereich der Leber (rechter Rippenbogen), Probleme mit dem Blasenschließmuskel nach dem Urinieren, Einknicken beim Gehen, Tinnitus, Herzklopfen, Übelkeit und Magenschmerzen, zuerst Diarrhö dann Obstipation, Entzündungen im Mundraum, starker Speichelfluss, saurer Geschmack im Mund, Schweißausbrüche, entzündete Papeln auf der Haut, trockene Haut, schrumpelig eingefallene Fingerkuppen, regelmäßig zusätzlich Migräneschübe. Therapeutisch wird ausschließlich Glukoseinfusion vertragen.

Nach langsamer Besserung verschlechtert sich der Zustand einige Jahre später, im Alter von 38 Jahren, mit der bereits bekannten Symptomatik erneut, wobei durch eine hochdosierten Chlorella-Einnahme zur Schwermetallentgiftung ein erster, sich mit der Einnahme der Chlorella kontinuierlich steigender Krankheitsschub ausgelöst wird und nach einer darauffolgenden Amalgam-Entfernung ein zweiter derart schwerer Krankheitsschub einsetzt, dass zeitweise Lebensgefahr durch Atemlähmung besteht. Es treten neben dem genannten Syndrom erneut kurzzeitige Lähmungen der Extremitäten als auch zusätzlich Zonen mit Hypästhesie im Bereich der Beine auf und eine Kohlehydratverwertungsstörung.

Ab diesem Zeitpunkt sind selbst kleinste Mengen Chlorella von erheblich krankheitsverschlimmernder Wirkung. Der Zustand scheint insgesamt nicht reversibel und kleinste Belastungen (Überlastungen des aktuellen Zustandes) führen sofort zu einer erneuten langfristigen Verstärkung des gesamten Syndroms. Auch in diesem Fall liefern keine allgemein anerkannten klinischen Parameter einen Hinweis auf die Erkrankung.

**Fallvorstellungen**

**Fall 1**

Patient 1 (P1), 35 Jahre, männlich: Der Patient, der an Hormonstörungen leidet, ansonsten aber einen weitgehend gesunden Eindruck hinterlässt, entschließt sich ohne klare Indikation<sup>1</sup> im Alter von ca. 25 Jahren zu einer Hochdosis-Therapie mit Chlorella. Nach einiger Zeit stellen sich bei P1 schwer zu klassifizierende Symptome ein, die vor allem durch einen extremen körperlichen und geistigen Leistungseinbruch charakterisiert sind.

Trotz der Verschlechterung wird die Therapie mit Chlorella fortgesetzt. Schließlich tritt ein Ikterus auf. Als daraufhin die Dosis der Chlorella reduziert und dann ganz abgesetzt wird, erfolgt zwar eine Remission des Ikterus, aber keine Besserung des Allgemeinzustandes, sodass weitgehend Bettlägerigkeit vorliegt.

Zusätzlich treten massive Unverträglichkeitsreaktionen, insbesondere bei einer Vielzahl von Nahrungsmitteln, als auch schwere Obstipation und psychische Symptome (u.a. Angstzustände, Panikattacken) auf. Weitere Symptome: Tinnitus, Gewichtszunahme, Herzklopfen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, Probleme mit dem Blasenschließmuskel nach dem Urinieren, trockene Haut, schrumpelig eingefallene Fingerkuppen.

<sup>1</sup>) P1 hat und hatte niemals Dental-Amalgam-Füllungen, auch sonst ist keine wie immer geartete Schwermetallvergiftung bekannt

## Diskussion

Auch wenn in beiden Fällen kein klinischer Nachweis einer Porphyrie vorliegt (Urinproben negativ, bei P2 auch Stuhlprobe negativ), deutet nicht nur das gesamte Symptombild des Syndroms auf eine, insbesondere hepatische, Porphyrie, sondern auch einzelne Symptome sind nur im Zusammenhang mit einer Porphyrie bekannt.

Bekannt ist vor allem die Akute intermittierende Porphyrie (AIP), wobei häufig übersehen wird, dass das Symptombild aller hepatischen Porphyrien identisch ist.

Charakteristische Symptome der akuten hepatischen Porphyrien (akute intermittierende Porphyrien - AIP, Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrinurie - HKP und Doss-Porphyrie) sind:

- akute intermittierend einsetzende, kolikartige abdominale Schmerzen, die sich bis zur Ileus-Symptomatik verstärken können;
- Rückenschmerzen;
- Erbrechen;
- Obstipation;
- Tachykardie und Hypertonie;
- neurologische Symptome wie Muskelschwäche, Parästhesien und periphere Lähmungen, Epileptiforme Krämpfe; und
- psychische Symptome, die als Psychose oder Depression fehlgedeutet werden;
- Aufsteigende Lähmungen bis zur Tetraparese sind die häufigsten Komplikationen einer nicht erkannten und unbehandelten Porphyriekrise (nach DOSS 2009).

Da ein direkter klinischer Nachweis einer Porphyrie mit den angewandten klinischen Methoden häufig nur im akuten Schub gelingt, und bisweilen mit den bisher bekannten klinischen Verfahren offenbar überhaupt nicht möglich ist oder in Frage steht (DANIELL et al. 1997, SCHANBACHER et al. 2001), ist das Fehlen eines solchen Nachweises kein Ausschlussgrund.

In beiden Kasuistiken sind demnach pathologische Prozesse des Häm-Metabolismus beteiligt. Der Ikterus bei P1, der offensichtlich in direktem Zusammenhang mit der Pathogenese steht und unmittelbare Folge der hochdosierten Chlorella-Einnahme ist, ist diesbezüglich genauso eindeutig wie der an Luft nachdunkelnde Harn bei P1, der ein ganz klarer Hinweis auf das Vorliegen einer Porphyrie darstellt.

Bei P2 sind die krampfartigen Schmerzen im Oberbauch auf Nahrungskarenz ein ganz klares Indiz für eine Porphyrie, da Nahrungskarenz porphyrinogen ist und derartige Schmerzen im Oberbauch ein klassisches und typisches Symptom bei hepatischer Porphyrie sind. Auch der fallweise bierbraune Urin bereits vor Ausbruch des Syndroms deutet ganz klar auf Probleme im Häm-Metabolismus, er ist z.B. typisch bei erhöhtem Bilirubin im Serum. Die Ursache des offensichtlich gestörten Häm-Metabolismus ist in beiden Fällen nicht bekannt, es kann sich sowohl um eine entsprechende genetische Disposition als auch um eine pränatale oder frühe Intoxikation mit Noxen, z.B. Schwermetallen, handeln oder beides.

In beiden Fällen wurde ein stark erhöhter Hämopyrrolaktamurie (HPU)-Wert klinisch nachgewiesen, bei P2 mit höherem Abendwert. Zwar ist die pathogene Bedeutung von Hämopyrrol bzw. Kryptopyrrol im Urin noch nicht geklärt und somit strittig, nahe liegend ist aber, dass es sich dabei um Metaboliten des Häm (oder ggf. des Chlorophylls) handeln dürfte und damit ein diesbezüglich erhöhter Wert einen Bezug zu metabolischen Prozessen haben sollte.

Es besteht somit zumindest bei P2 der Verdacht, dass bereits vor Ausbruch des akuten Syndroms eine pathologische Schwäche im Häm-Metabolismus vorlag. Insgesamt liegt die Vermutung nahe, dass in beiden Fällen eine solche Schwäche des Häm-Metabolismus die Grundursache war und eine zusätzliche Belastung des Häm-Metabolismus diesen überfordert hat. Es wird die These vorgeschlagen, dass diese zusätzliche Belastung in beiden Fällen durch das Chlorophyll der Chlorella erfolgt ist, und im Fall von P2 auch noch durch die porphyrieverursachende<sup>2</sup> Wirkung des Quecksilbers (Hg) aus dem Amalgam verstärkt wurde. Dass eine genetisch bedingte Schwäche des Häm-Metabolismus die Toleranz für Hg-Intoxikationen herabsetzt, wurde bereits nachgewiesen (ECHEVERRIA et al. 2006, LI & WOODS 2009, WOODS et al. 2005, 2012).

## Chlorophyll und Häm

Chlorophylle und Häme sind Chelat-Komplexe, bestehend aus einem derivatisierten Porphyrin-Ring aus Pyrrol-Ringen und einem Zentral-Ion, welches bei Chlorophyllen ein Mg-Ion und bei Hämen ein Fe-Ion ist.

Im Gegensatz zum Porphyrin enthält das Grundgerüst der Chlorophylle einen weiteren, fünften Ring an Ring III. Beide werden noch durch ggf. unterschiedliche Seitenarme ergänzt. Die Synthese dieser Tetrapyrrole ist ein mehrstufiger Prozess, der auch verschiedene Verzweigungspunkte aufweist. Die Biosynthese geht von L-Glutamat aus und endet in einem Sirohäm-, einem Häm- und einem Chlorophyll-Zweig.

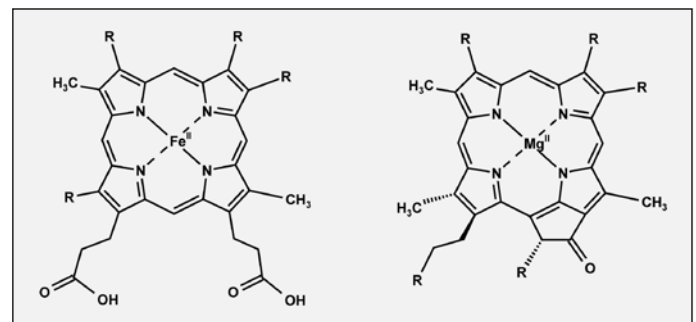


Abb. 1: links Häm, rechts Chlorophyll (zentrale Struktur, es existieren jeweils unterschiedliche Varianten für R).

2) Es wird hier und ggf. in der Folge unter gleichen Umständen ganz bewusst nicht "porphyrinogen" verwendet, um zwischen der Verursachung einer Porphyrie durch Störung des Häm-Metabolismus und der Auslösung eines Porphyrieschubes durch Anregung der Häm-Synthese durch porphyrinogene Stoffe bei vorhandener Störung des Häm-Metabolismus zu unterscheiden.

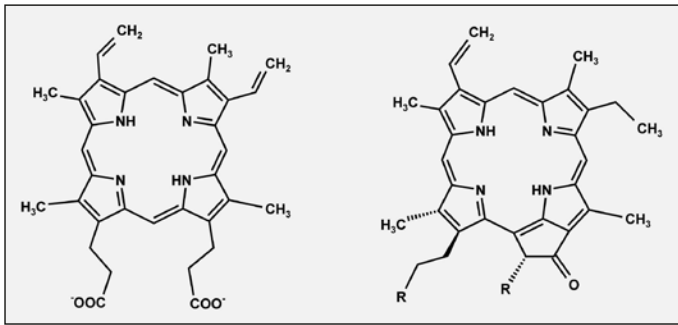


Abb. 2: links Protoporphyrin IX, rechts zentrale Struktur von Pheophorbid a.

Der Abbau erfolgt in beiden Fällen durch Dechelatase und Ringöffnung. Der Abbauprozess des Häm zu den Gallenfarbstoffen ist seit langem bekannt und erfolgt durch mehrere Schritte über Biliverdin und Bilirubin und weiter, ggf. durch Darmbakterien bis zu Dipyrollen, wobei vorrangig über Galle und Darm ausgeschieden wird, ein Teil aber über den enterohepatischen Kreislauf über den Darm wieder aufgenommen und mit dem Urin ausgeschieden wird.

Der Abbauprozess der Chlorophylle ist erst seit kurzem bekannt (HANISCH 2007) und erfolgt über mehrere Schritte zu NCCs (nonfluorescent chlorophyll catabolite). Unklarheit herrscht noch weitgehend über die Verdauung des Chlorophylls insbesondere auch im menschlichen Organismus, diesbezüglich gibt es vereinzelte erste Ansätze (FERRUZZI et al. 2001). Klar ist lediglich, dass Chlorophyll als solches nicht vom Körper aufgenommen wird, dies gilt jedoch nicht generell für seine Metaboliten. Seine photoaktiven Abbauprodukte, wie beispielsweise das häufig vorkommende Pheophorbid a, sind giftig (GALLARDO-GUERRERO et al. 2008). Die Ähnlichkeit zu den ebenfalls toxischen Porphyrinen ist offensichtlich (z.B. des photosensitiven Pheophorbid a mit Protoporphyrin IX).

Unter welchen Umständen welche dieser Metaboliten absorbiert werden und welche Dosen unbedenklich sind, ist weitgehend unklar. Bislang ist lediglich bekannt, dass unter normalen Bedingungen ein Basisschutz vor Pheophorbid a besteht (JONKER et al. 2002, ZHOU et al. 2002).

### Akkumulation der Porphyrine und Probleme beim Abbau derselben werden zu wenig beachtet

Für die Pathogenität der Porphyrinen wird gemeinhin nur eine defekte bzw. eingeschränkte Synthese des Häm verantwortlich gemacht.

Ein derartiger Defekt führt aber nur zu einem Mangel an Häm. Die Toxizität der Porphyrine kann nur dann pathogen werden, wenn diese Porphyrine nicht ausreichend ausgeschieden und/oder abgebaut werden und sich im Organismus ansammeln. Über diesen Abbau scheint aber wenig bekannt, es wird offenbar meist davon ausgegangen, dass Porphyrine generell als solche ausgeschieden werden (siehe klinische Porphyrinmessung).

Sowohl darüber als auch über eine weitere Metabolisierung dieser Porphyrine konnte keine ausreichende Literatur gefunden werden, womit unklar ist, ob und wenn ja welche Metabolite dieser Porphyrine eine eventuell auch pathogene Rolle spielen könnten. Für chronisch hepatische Porphyrinen ist aber bekannt, dass eine enzymatische Störung die Uroporphyrinogen-Decarboxylase betrifft (DOSS et al. 1980), wobei diese auch beim Abbau der Porphyrine (Uroporphyrinogen I zu Coproporphyrinogen I) wesentlich ist.

Es sind also zwei Engstellen erforderlich, damit eine Porphyrie entsteht, eine bei der Synthese und eine bei der Ausscheidung bzw. dem Abbau der überzähligen Porphyrine, wobei aber offensichtlich ist: Je größer der Defekt bei der Synthese, desto mehr Porphyrine und desto größer die Gefahr einer Überlastung des Abbaus. Dies würde auch den bislang unverstandenen Umstand erklären, warum nur bei einigen Menschen mit einer genetischen Prädisposition für eine Porphyrie die Krankheit ausbricht und bei den anderen nicht: Weil bei diesen anderen der zweite Faktor, eine zweite Dysfunktion im Bereich des Abbaus, fehlt.

### Zentrale Kernthese 1:

Wenn nun weitere porphyrinähnliche Substanzen oder deren Metaboliten, wie die des Chlorophylls, über den Darm aufgenommen werden, dann ist es wahrscheinlich, dass diese über den selben Pfad abgebaut werden wie die gleichartigen körpereigenen Pyrrolverbindungen, oder zumindest die gleichen Ressourcen belasten. Dafür spricht nicht nur die chemische Ähnlichkeit, sondern auch, dass es sich bei beiden um sehr alte, ursprüngliche und elementare Moleküle des Lebens handelt (siehe dazu Metabolismus des Häm und des Chlorophylls in Abb. 3). Unter normalen und gesunden Umständen ist dies völlig unproblematisch, da nur wenige Porphyrine abgebaut werden müssen und nur geringe Mengen Chlorophyll über die Nahrung aufgenommen werden und damit dessen Metabolite keinen toxischen Schwellenwert überschreiten.

Wenn aber ggf. eine latente, schwache Porphyrie vorliegt, ist der Abbau der Porphyrine bereits am Limit ausgelastet. Wird dieser Prozess nun durch große Mengen Chlorophyll-Metabolite, die über den Darm aufgenommen werden, zusätzlich belastet, wird diese Engstelle im Abbau dieser verwandten Substanzen relevant und ein toxischer Schwellenwert wird überschritten, eine Porphyrie, oder eine porphyrine oder porphyrinogene Pathologie, wird ausgelöst. Welche Stufen der Synthese bzw. des Abbaus oder der Katalyse diesbezüglich relevant sind, muss vorerst offengelassen werden.

### Ergänzende Kernthese 2:

Es ist unumstritten, dass Pb (Blei) porphyrieverursachend ist und eine akquirierte hepatische Porphyrie auslöst. Warren hat bewiesen, dass dies dadurch erfolgt, dass Zn (Zink) in den relevanten Enzymen durch Pb ersetzt wird, wodurch der Enzymdefekt entsteht (WARREN et al. 1998). Aus der Fachliteratur ist bekannt, dass die Toxizität von Hg (Quecksilber) teilweise ähnlich wie die

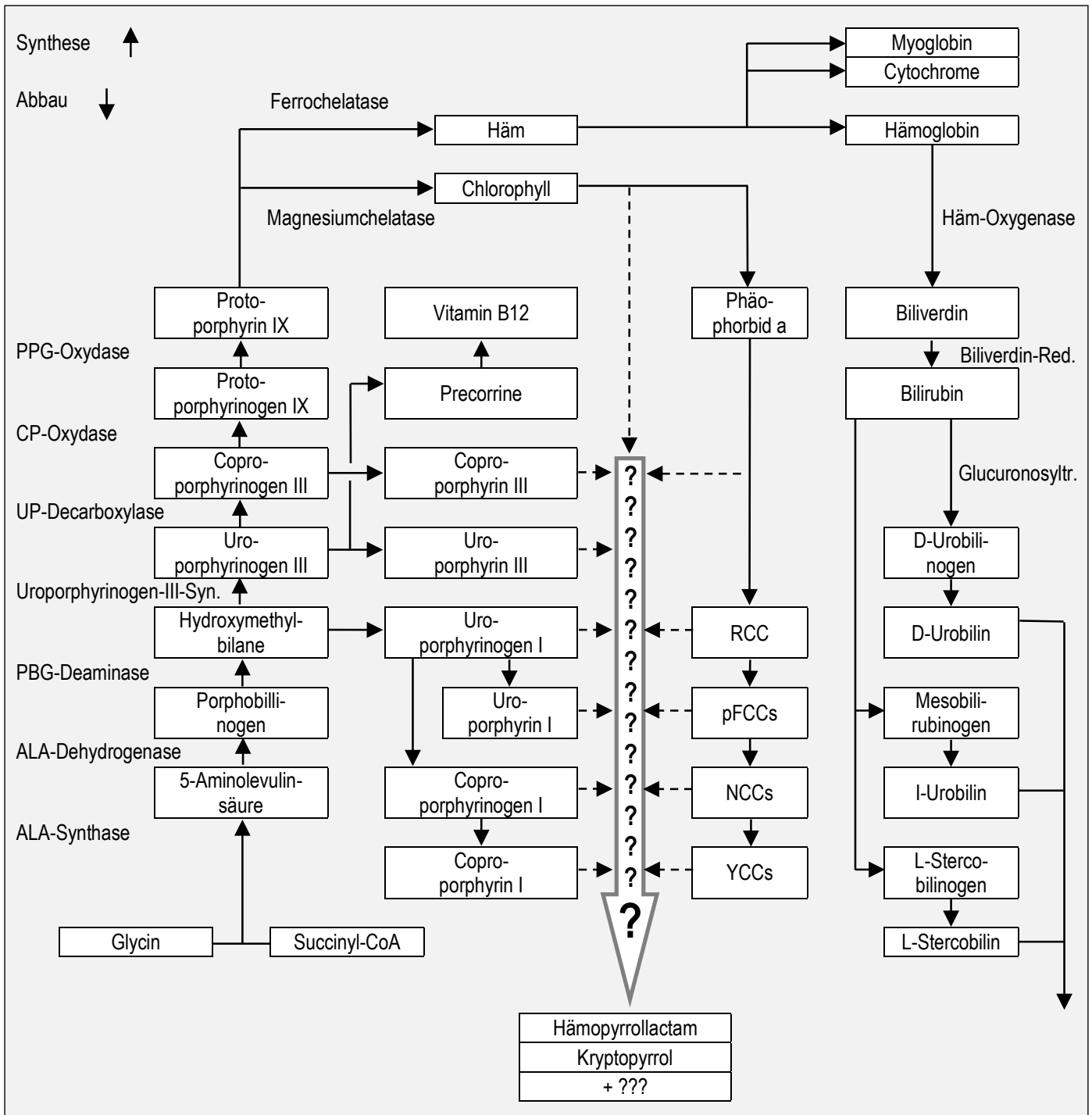


Abb. 3: Metabolismus des Häm und Chlorophyll (vereinfachte Darstellung), der große Pfeil mit den Fragezeichen in der Mitte symbolisiert die Frage, was mit diesen Porphyrinen geschieht, ob sie alle immer unverändert ausgeschieden werden, oder ob sie nicht, bzw. ggf. wo und wie, weiter abgebaut werden, gegebenenfalls zu Hämopyrrolactam, Kryptopyrrol oder einer anderen Pyrrolverbindung.

des Pb ist und jedenfalls unter anderem auch darin begründet liegt, dass Hg und Zn-Ionen konkurrieren. Demzufolge ist es nicht nur logisch anzunehmen, dass Hg ebenfalls eine Porphyrie auslösen kann, sondern dies ist auch etablierter Wissensstand (FOWLER 2001) spätestens seit 1987 (FOWLER et al. 1987), der wiederholt bestätigt wurde (GONZALEZ-RAMIREZ et al. 1995). Auch im Tierversuch an Ratten wurde nachgewiesen, dass

Methylquecksilber Porphyrien verursacht (PINGREE et al. 2001, WOODS & SOUTHERN 1989, WOODS et al. 1991).

In Anbetracht dieser Umstände ist davon auszugehen, dass Amalgamfüllungen einen Beitrag zur Pathogenese porphyriener oder porphyrinogener Pathologien leisten, wofür auch eine Reihe von Daten sprechen (GEIER et al. 2011, WOODS et al.



**HPU/KPU (Hämopyrrolactamurie, Kryptopyrrolurie)**

Hämopyrrolaktam bzw. Kryptopyrrol und vergleichbare Pyrrolverbindungen waren wiederholt Gegenstand intensiver Kontroversen, ihre Bedeutung ist genauso umstritten wie die Nachweisverfahren. Einen Überblick über die Kontroverse liefert das deutsche Gesundheitsblatt (PRZYREMBEL et al. 2007). Obwohl die bundesdeutsche Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“ darin zu dem Schluss gelangt, dass "Untersuchungen zur Diagnose der Pyrrolurie beim gegenwärtigen Stand der Wissenschaft nicht empfohlen werden können", kann auch diese das Phänomen an sich nicht leugnen, ohne aber erkennbares weiteres Interesse an folgenden relevanten und signifikanten Sachverhalten zu zeigen:

Bei Patienten mit Enzymdefekten der Hämsynthese ist die Ausscheidung von (Hämo/Krypto-) Pyrrolen beschrieben worden, vor allem in der akuten Erkrankungsphase (BRODIE et al. 1976, GORCHEIN 1980, HUSZAK et al. 1972, IRVINE & WETTERBERG 1972, MOORE et al. 1980). Die Gabe von Kryptopyrrol erhöhte die Porphyrin-Ausscheidung im Urin der Ratte (BRODIE et al. 1976, MOORE & GRAHAM 1980). Und die Zugabe von Hämopyrrol und Hämopyrrol-Lactam zu einer Bakterienkultur führte zur vermehrten Bildung von Porphyrin (DURKÓ et al. 1975).

Eine Reihe von Autoren hat aufgrund markanter Daten die Vermutung geäußert oder ist zu dem Schluss gelangt, dass dem Phänomen MCS (multiple chemical sensitivity) eine Porphyrie zugrunde liegt, die durch eine Exposition gegenüber Chemikalien ausgelöst wird (BAKER 1994, MASCHEWSKY 1996, MATTHEWS 1998, SILBERGELD 1987a, 1987b, ZIEM & MCTAMNEY 1997), wobei auch auf fehlende, sensible klinischen Nachweisverfahren verwiesen wird (DANIELL et al. 1997). Ebenso gibt es Anhaltspunkte für eine Verbindung zwischen abnormem Porphyrin-Metabolismus und CFS (chronic fatigue syndrom) (DOWNEY 1992, 1994, 1996, MIKIROVA et al. 2002).

Auch gibt es Hinweise, dass Porphyrien viel häufiger seien, als bis dahin angenommen (BAKER 1994, DOWNEY 1996, 2001, ZIEM & MCTAMNEY 1997). Letzteres wurde aber von anderer Seite in Frage gestellt, indem deren Grundlage als zu eng interpretierte Labordaten gewertet wurden (HAHN & BONKOVSKY 1997, MATTERN & TEFFERI 1999, MCDONAGH & BISSELL 1998), womit das Thema vorerst vom Tisch schien.

Die Frage, ob Pyrrole eine Intoxikationspsychose auslösen können, wurde in Tierversuchen untersucht. Die Verabreichung hoher Dosen von Kryptopyrrol an Ratten führte zu Ataxie, Hyperventilation, Bewegungsarmut und Katalapsie sowie EEG-Veränderungen, die Ähnlichkeiten mit den hypersynchronen EEG-Mustern nach Einnahme halluzinatorischer Stoffe aufwiesen (WALKER 1975). Pharmakologische Untersuchungen zu neurologischen Wirkungen von Kryptopyrrol und seiner Oxidationsprodukte (Lactame) wurden in Nagetieren durchgeführt. Die Befunde sprachen dafür, dass die Substanzen zentral depressiv wirken (WETTERBERG & FORMGREN 1976).

Es drängt sich der Eindruck auf, dass im Bereich der Porphyrine und Pyrrole, deren toxischer Pathologien als auch der Porphyrien ganz allgemein, noch erhebliche Forschungsdefizite bestehen.

Kasten: Die Kontroverse zur Pyrrolurie legt erhebliche Forschungsdefizite offen.

1993, 2009). Eine nachträgliche Analyse bei P2 bestätigt diese Schlussfolgerung. Die Krankheitsschübe korrelieren eindeutig mit Zahnarztbesuchen, wobei dem ersten schwachen Schub Mitte 20, mit den Parästhesien in den Beinen, das Legen einiger Zahnfüllungen vorausging. Dem zweiten, schweren Schub im Alter von 32 ging ein extrem umfangreicher Einsatz von Amalgam in relativ kurzer Zeit (vier sog. "Straßen" = alle Backenzähne, mit zusätzlich 2 Amalgam-Kronen) voraus. Der dritte Schub kann als unmittelbare Folge der Entfernung dieses Amalgams aus 3 Quadranten angesehen werden (die Sanierung des vierten Quadranten konnte in Anbetracht des kritischen Zustandes des Patienten nicht mehr durchgeführt werden).

Dass es sich bei P2 dabei eindeutig um eine chronische Hg-Vergiftung handelte, kann auch daran erkannt werden, dass wiederholt, insbesondere aber nach dem Legen der „Amalgam-Straßen“, permanenter starker Speichelfluss als auch Zahnfleischschwund auftrat. Aus den historischen Therapieversuchen mit Quecksilber gegen Syphilis ist bekannt und umfassend dokumentiert, dass starker Speichelfluss eine Folge einer Hg-Intoxikation ist.

*„Speichelfluss, Zahnfleischschwund und die anderen Symptome wurden ... als Zeichen einer Heilung gedeutet: Der Körper entledigte sich »schlechter Säfte« durch Erbrechen und Salivation. Tatsächlich waren die geschilderten Symptome aber Ausdruck einer Quecksilbervergiftung...“* (HELMSTÄDTER 2010).

Vor der Amalgam-Entfernung wurde bei P2 auch klinisch eine Hg-Intoxikation festgestellt (Hg/H.n. DMPS 82,0 ug/l bzw. 104,1 ug/g Kreatinin)<sup>3</sup>. Bei einer Muskelbiopsie (M. vastus lat.) bei P2 wurden atrophe u. elongierte Fasern vorgefunden, dies entspricht den Erwartungen bei chronischer Hg-Intoxikation gemäß bekannter Ergebnisse (TORRES et al. 2000).

Diese zwei Kernthesen würden auch einen weiteren Erklärungsansatz für die positive Wirkung von Chlorophyll, bei, insbesondere chronischen, Schwermetallvergiftungen liefern. Wenn

3) Der Wert mag verglichen mit der Symptomatik eher niedrig erscheinen, es ist aber zu berücksichtigen, dass Hg-Vergiftungen zu Entgiftungsenzym- und Nierenfunktionsstörungen führen, wodurch auch eine Messung nach DMPS nicht wirklich geeignet ist, über die Schwere einer entsprechenden Intoxikation Auskunft zu geben. Es gibt Hinweise, dass diese Werte verkehrt proportional zu den Beschwerden sind (MUTTER 2008).

Chlorophyll zusätzlich in hohen Dosen oral aufgenommen wird, würde nach diesem Modell durch die vergleichsweise hohe Aufnahme von dessen Metaboliten über den Darm deren weitere Metabolisierung zwangsläufig auch den Abbau bzw. die Katalyse der Porphyrine trainieren und damit mit anregen. Da durch Schwermetalle (Pb, Hg) eine hepatische Porphyrie akquiriert werden kann, ist die Kapazität des Abbaus bzw. der Katalyse der Porphyrine in diesem Zusammenhang von hoher Relevanz, und eine erhöhte Kapazität dieses Abbaus bzw. dieser Katalyse, ausgelöst durch dieses Chlorophyll-Training, könnte somit von entscheidender therapeutischer Bedeutung bei derartigen Intoxikationen sein. Allerdings setzt dieses Szenario einen gesunden Häm-Metabolismus voraus. Liegen z.B. genetisch bedingte Schwächen im Häm-Metabolismus vor, dann kann dieser natürlich nicht entsprechend trainiert werden, da er ggf. schon am Limit belastet ist. Somit führt jede zusätzliche Belastung in diesem Bereich nicht zu einer Erhöhung von dessen Funktion, sondern zu dessen Überlastung, und damit zur akquirierten Porphyrie. So könnte die Pathogenese in den beiden oben dargestellten Fällen plausibel interpretiert werden.

Als Indikator, ob der vermutete Abbau der Porphyrine bereits am Limit belastet ist, wird die Messung der Pyrrole (Hämopyrrolaktam, Kryptopyrrol) im Urin vorgeschlagen. Ob dieser Ansatz tragfähig ist, können erst klinische Studien klären, aber der Verdacht, dass es sich bei diesen vorerst unklaren und umstrittenen Parametern um einen Indikator für einen überlasteten Häm-Metabolismus handelt, scheint naheliegend und gerechtfertigt (siehe dazu Abb. 3 sowie Kasten HPU/KPU).

Weitere Aspekte des Krankheitsgeschehens lassen sich wie folgt einordnen: Die toxischen Folgen einer hepatischen Porphyrie werden traditionell primär im Bereich neuronaler Schäden, sowohl neuroviszeral als auch neuropsychiatrisch, gesehen. Bei den beobachteten Fällen deutet das Geschehen aber zusätzlich auf einen pathogenen Stoffwechsel, wobei Belastungen jeweils einen reaktiven Stoffwechsel auslösen. Vermutet wird diesbezüglich u.a. eine akquirierte Mitochondropathie als Folge der toxischen Porphyrin-Metaboliten, dies könnte einige Symptome des Syndroms hinreichend erklären. Dieser Ansatz ist nicht etabliert und stützt sich teilweise auf Arbeiten von Kuklinski (KUKLINSKI *oJ*) sowie Beobachtungen von Fowler (FOWLER & WOODS 1977) im Zusammenhang mit Hg, ist aber in jedem Fall naheliegend, da die Synthese des Häm am Anfang und am Ende in den Mitochondrien erfolgt (LÖFFLER et al. 2007) und die Symptome der Porphyrien durch eine Ansammlung der Porphyrine in den verschiedenen Organen resp. deren Zellen/Mitochondrien erfolgen könnten. Gestützt wird dieser Ansatz von klinischen Daten bei P2, bei dem eine Messung von JC-1 Mitochondrial Membrane Potential<sup>4</sup> eine extrem stark reduzierte Mitochondrienaktivität von 58,6 % weit außerhalb jedes klinischen Referenzbereiches (Referenzbereich 100-90 %, Normalwert

100-95 %) ergab.<sup>5</sup> Probleme in den Mitochondrien könnten bei Porphyrien aber auch als Folge eines Hämangels für mitochondriale Cytochrome erklärt werden.

Eine weitere interessante Charakteristik ist, dass die Krankheitschübe jeweils nach Belastungen auftreten, wobei die kritische Auslösemarke während der Belastung selbst häufig nicht wahrgenommen wird. Zusätzlich besteht bei den Patienten der Eindruck, dass jeweils die Regionen, die belastet wurden, anschließend besonders beeinträchtigt sind, und das langfristig. Dies deutet darauf hin, dass es sich bei dem pathogenen Grundprozess um eine Reaktion auf einen Stoffwechsel handelt. Das Modell der Porphyrie fügt sich da schlüssig ein, da Belastungen des Stoffwechsels, insbesondere bei Stoffwechseldefiziten, die Häm-Synthese zwangsläufig anregen, und eine solche Anregung bei der vermuteten Porphyrie natürlich pathogen ist.

## Relevanz

Auf den ersten Blick scheint die Bedeutung dieses Sachverhaltes nicht besonders groß, da Porphyrien nach vorherrschender Meinung nur sehr selten auftreten. Tatsächlich ist die genetisch bedingte Prävalenz aktuell aber unbekannt. Wenn man zusätzlich berücksichtigt, dass schwach ausgeprägte ggf. chronische Störungen des Häm-Metabolismus unter Umständen nicht nachgewiesen werden können, und wie weit einzelne Faktoren dieses Zusammenspiels verbreitet sind - wie die Anwendung von Amalgam in der Zahnmedizin mit regional bis über 90 %, die Anwendung von Chlorella zur korrespondierenden Entgiftung und die Prävalenz von HPU oder KPU, die nach aktuellen Erhebungen bei zumindest 5% liegt - dann scheint dieses Szenario einige Aufmerksamkeit zu rechtfertigen, denn eine Reihe chronischer Erkrankungen, die bislang nicht ausreichend interpretiert werden können, könnten schwach ausgeprägte Formen eines derartigen Syndroms sein (Parästhesien in den Beinen, unerklärlicher Leistungsabfall, Überlastungssyndrom, Depressionen, Angststörungen, CFS und MCS, Obstipation und Reizdarm, u.v.m.).

Tatsächlich existieren klare Hinweise, dass es sich bei diesem Szenario um ein erheblich verbreitetes handelt. So stellte Morton mithilfe von empfindlichen Blutzell-Porphyrin-Enzymtest fest, dass Porphyrinopathien (Störungen des Porphyrin-Stoffwechsels) entgegen der vorherrschenden Meinung sehr häufig auftreten, mit einer generellen Prävalenz von 1:20, bei Frauen höher mit 1:10, und dass Porphyrien entgegen der klassischen Auffassung vorwiegend eher milde und chronische Verläufe haben können (MORTON 1997). Außerdem stellte er fest, dass es sich zumindest bei einigen der Fälle von MCS um Fälle von chronischer Porphyrie handeln müsste (DUEHRING 1999, MORTON 1997).

4) Apoptosis is a cellular process involving a genetically programmed series of events leading to the death of a cell. During this process, several key events occur in mitochondria, including the release of caspase activators such as cytochrome c, changes in electron transport, and loss of mitochondrial transmembrane potential ( $\Delta\Psi_m$ ). For this reason,  $\Delta\Psi_m$  is an important parameter of mitochondrial function and has been used as an indicator of healthy cells. Siehe dazu u.a. die Arbeiten von Andrea Cossarizza, Department of Biomedical Sciences, University of Modena School of Medicine, via Campi 287, 41100 Modena, Italy

5) gemessen bei Dr. med. B. Schütz, [<http://biovis.de/>, letzter Zugriff: 9.10.2014] durch accuri cytometer

## Thesen bzw. Forschungsansätze

Es wird aufgrund von Beobachtungen an Patienten eine Wechselwirkung zwischen dem Häm-Metabolismus und dem Abbau des Chlorophylls in Folge von dessen Verdauung vermutet, welche bei einer Vorschädigung des Häm-Metabolismus zu dessen Überlastung und damit zu einer akquirierten Porphyrie führen kann.

**These 1:** Aufgrund ihrer chemischen Ähnlichkeit belasten der Abbau bzw. die Katalyse der Porphyrine und des Chlorophylls die gleichen Ressourcen. Liegt bereits eine Schwäche im Häm-Metabolismus vor (latente Porphyrie), besteht somit durch eine zusätzliche hohe Chlorophyll-Belastung wie durch Chlorella die Gefahr der Auslösung einer Porphyrie. Übliche Mengen Chlorophyll, wie sie mit normaler Nahrung aufgenommen werden, scheinen unbedenklich.

**These 2:** Dieses Szenario ist insbesondere dann als kritisch zu werten, wenn eine genetische Schwäche des Häm-Metabolismus vorliegt, und wenn weitere porphyrieverursachende Substanzen wie die Schwermetalle Pb und Hg beteiligt sind, was häufig der Fall ist, da Chlorophyll bei genau diesen chronischen Intoxikationen therapeutisch angewandt wird.

**These 3:** Die Pathogenität einer auch niederschweligen, aber chronischen, Hg-Intoxikation liegt u.a. in der Verdrängung des Zink und damit in der Auslösung einer in der Regel schwachen aber chronischen hepatischen Porphyrie als Folge einer Enzymschwäche, vergleichbar einer chronischen Pb-Intoxikation.

**These 4:** Die Pathogenität der, u.U. auch schwachen, chronischen Porphyrie entsteht durch eine Summierung der Schäden der toxischen Substanzen (Porphyrine bzw. ggf. deren Metaboliten), wodurch unter Umständen auch nach herkömmlichen Methoden nicht als klinisch kritisch eingestufte Werte in den Ausscheidungen bei bereits vorhandener hoher Schadensbelastung kritisch sein können, bzw. ein Nachweis mit herkömmlichen Methoden gar nicht möglich ist. Welcher Art diese Schäden sind, ist unklar, es deutet aber aus den Beobachtungen ein Verdacht in die Richtung, dass es sich um eine Schädigung der Mitochondrien, beispielsweise durch Ansammlung von pathogenen Pyrrolverbindungen (Porphyrine bzw. ggf. deren Metaboliten) handeln könnte. Ein klinischer Nachweis dieser Akkumulation in den Zellen bzw. Mitochondrien könnte Aufschluss liefern und relevanter diagnostischer Parameter werden. Als erster Schritt wird vorgeschlagen, Hautzellen der Extremitäten zu untersuchen, da der Stoffwechsel der Haut nur gering beeinflussbar ist, Porphyrien meist auch Hautsymptome zeigen und Proben leicht entnommen werden können. Eine mögliche Korrelation derartiger Parameter mit einer JC-1 Mitochondrial Membrane Potential-Messung, bzw. ggf. anderen Mitochondrien-Funktionstests, sollte geprüft werden.

**These 5:** Korrespondierend mit These 4 ist generell zu hinterfragen, ob eine Messung von Porphyrinen in den Ausscheidungen immer der richtige Parameter sein kann, um Porphyrien oder Porphyrinopathien nachzuweisen, da ja logisch betrachtet nicht nur die defekte Synthese, sondern dazu der fehlende Abbau und damit ggf. auch die damit zwangsweise verknüpfte fehlende Ausscheidung die Pathologie verursacht. Ein echter Nachweis

und damit auch eine eindeutige Korrelation kann somit nur nach o. g. Verfahren erfolgen, die erst zu entwickeln sind.

**These 6:** Liegt ein gesunder Häm-Metabolismus vor, kann dieser mit Chlorophyll trainiert werden, womit allfällige Belastungen des Häm-Metabolismus durch die Schwermetalle Pb und Hg therapeutisch teilweise ausgeglichen werden können.

**These 7:** Ob der Häm-Metabolismus bereits grenzwertig belastet ist und damit ein therapeutischer Einsatz von Chlorophyll indiziert oder kontraindiziert ist, lässt sich an den Pyrrolwerten im Urin (Hämopyrrolaktam, Kryptopyrrol) ablesen. Dazu wäre abzuklären, ob diesbezüglich eine Korrelation zu den Enzymtests nach Morton vorliegt, bzw. sobald verfügbar eine Korrelation zur Akkumulation von pathogenen Pyrrolverbindungen in den Zellen bzw. ggf. Mitochondrien.

Zusätzlich wird angeregt zu prüfen, ob eine Korrelation zwischen der Anzahl von Amalgamfüllungen einer Person und einer reduzierten Mitochondrienaktivität, gemessen durch JC-1 Mitochondrial Membrane Potential, besteht.

## Schlussbetrachtung

Porphyrien und porphyrienen Pathologien wird weder in der medizinischen Forschung noch im klinischen Alltag besondere Beachtung geschenkt. Dies scheint schwer verständlich, wenn man die fundamentale Bedeutung des Häm-Metabolismus im Organismus als auch das bereits sehr alte Wissen über die Pathogenität eines defekten Häm-Metabolismus (Bleivergiftung) bedenkt. Gerade die kumulative Schwermetallbelastung der letzten Jahrzehnte wie beispielsweise durch Quecksilber aus Zahnfüllstoffen und Blei aus der Umwelt scheint bei genetisch entsprechend disponierten Personen den Organismus mitunter zu überlasten, wodurch Porphyrien ausgelöst werden, die durch ihren chronischen Verlauf bezüglich der etablierten Parameter aber subklinisch und damit unerkannt bleiben. Bei einer Reihe sogenannter „Wohlstandserkrankungen“ drängt sich der Verdacht auf einen derartigen Zusammenhang auf, wodurch Porphyrien bzw. Porphyrinopathien wesentlich weiter verbreitet wären als bisher angenommen. Durch die beobachtete Wechselwirkung des Chlorophylls mit dem Häm-Metabolismus wurde die Aufmerksamkeit des Autors darauf gelenkt, und eine Analyse der Sachlage zwang eine Beschäftigung mit dem Thema geradezu auf, denn die in der Folge daraus abgeleiteten Thesen scheinen bei einer Bestätigung von erheblicher Relevanz.

Eine Überprüfung dieser Thesen scheint in Anbetracht der beobachteten Szenarien daher dringend geraten, insbesondere auch die Entwicklung eines Nachweises der Akkumulation pathogener Pyrrolverbindungen in den Zellen bzw. deren Folgen, wozu der Autor hiermit anregen möchte.



**Kontakt:**

Mag. Gerald Würkner  
privat  
2551 Enzesfeld-Lindabrunn  
Österreich/Austria  
E-Mail: g.wuerkner /at/ web.de

**Nachweise**

BAKER, G. P. (1994): Porphyria and MCS overlap symptoms: Another chemical connection, *Our Toxic Times* 5(8): 1, 3-5.

BRODIE, M.J., GRAHAM, D.J., THOMPSON, G.G., MOORE, M.R., GOLDBERG, A. (1976): The porphyrinogenic effects of kryptopyrrole in the rat and the occurrence of urinary kryptopyrrole in human hereditary hepatic porphyria, *Clin Sci Mol Med* 50(5): 431-434.

DANIELL, W. E., STOCKBRIDGE, H. L., LABBE, R. F. et al. (1997): Environmental chemical exposures and disturbances of heme synthesis, *Environmental health perspectives* 105(Suppl 1): 37-53.

DOSS, M., TIEPERMANN, R. V., LOOK, D. et al. (1980): Hereditäre und nicht-hereditäre Form der chronischen hepatischen Porphyrie: Unterschiedliches Verhalten der Uroporphyrinogen-Decarboxylase in Leber und Erythrozyten, *Klinische Wochenschrift* 58(24): 1347-1356.

DOSS, M. (2009): Akute hepatische Porphyrien, *Klinik, Diagnose und Therapie*, online-Publikation [<http://www.porphyrie.de/akut.html>], Zugriff: 24.06.2014.

DOWNEY, D. (1992): Fatigue syndromes: new thoughts and reinterpretation of previous data, *Med Hypotheses* 39(2): 185-190.

DOWNEY, D. (1994): Fatigue syndromes revisited: the possible role of porphyrins, *Med Hypotheses* 42(5): 285-290.

DOWNEY, D. (1996): Porphyria: a new perspective, *Med Hypotheses* 46(4): 378-382.

DOWNEY, D. (2001): Porphyria: the road not traveled, *Med Hypotheses* 56(1): 73-76.

DUEHRING, C. (1999): Understanding and Testing For Chemical-Induced Porphyrinopathies in MCS Patients, An Interview with William E. Morton, M.D., Dr. P.H., *Our Toxic Times*, Vol. 10(9), Issue 111: 1-6.

DURKÓ, I., BEREK, I., HUSZÁK, I. (1975): Effects of kryptopyrrole on porphyrin synthesis in *Bacillus subtilis* 168, *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 356(11): 1679-1684.

ECHEVERRIA, D., WOODS, J.S., HEYER, N.J. et al. (2006): The association between a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase, dental mercury exposure, and neurobehavioral response in humans, *Neurotoxicology and Teratology* 28(1): 39-48.

FERRUZZI, M.G., FAILLA, M.L., SCHWARTZ, S.J. (2001): Assessment of Degradation and Intestinal Cell Uptake of Carotenoids and Chlorophyll Derivatives from Spinach Puree Using an In Vitro Digestion and Caco-2 Human Cell Model, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 49(4): 2082-2089.

FOWLER, B.A. (2001): Porphyrinurias induced by mercury and other metals, *Toxicological Sciences* 61(2): 197-198.

FOWLER, B.A., OSKARSSON, A., WOODS, J.S. (1987): Metal- and Metalloid-Induced Porphyrinurias Relationships to Cell Injury, *Annals of the New York Academy of Sciences* 514(1): 172-182.

FOWLER, B.A., WOODS, J.S. (1977): Ultrastructural and biochemical changes in renal mitochondria during chronic oral methyl mercury exposure: The relationship to renal function, *Experimental and Molecular Pathology* 27(3): 403-412.

GALLARDO-GUERRERO, L., GANDUL-ROJAS, B., MÍNGUEZ-MOSQUERA, M.I. (2008): Digestive stability, micellization, and uptake by Caco-2 human intestinal cell of chlorophyll derivatives from different preparations of pea (*Pisum sativum* L.), *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56(18): 8379-8386.

GEIER, D.A., CARMODY, T., KERN, J.K., KING, P.G., GEIER, M.R. (2011): A significant relationship between mercury exposure from dental amalgams and urinary porphyrins: a further assessment of the Casa Pia children's dental amalgam trial, *Biometals* 24(2): 215-224.

GONZALEZ-RAMIREZ, D., MAIORINO, R.M., ZUNIGA-CHARLES, M.Z. et al. (1995): Sodium 2,3-dimercaptopropionate-1-sulfonate challenge test for mercury in humans: II. Urinary mercury, porphyrins and neurobehavioral, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 272(1): 264-274.

GORCHEIN, A. (1980): Urine concentration of 3-ethyl-5-hydroxy-4,5-dimethyl-delta 3-pyrroline-2-one ('mauve factor') is not causally related to schizophrenia or to acute intermittent porphyria, *Clin Sci (Lond)* 58(6): 469-476.

HAHN, M., BONKOVSKY, H.L. (1997): Multiple chemical sensitivity syndrome and porphyria. A note of caution and concern, *Arch Intern Med* 157(3): 281-285.

HANISCH, C. (2007): Mehr als nur „Chlorophyll-Müll“, *Angewandte Chemie* 119: 8854-9957.

HELMSTÄDTER, A. (2010): 100 Jahre Salvarsan - Chemisch auf Erreger zielen, *Pharmazeutische Zeitung* 51/52: 14-21 [<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/jahrgangspdf/2010/HEFT51-52.pdf>], Zugriff: 9.10.2014.

HUSZÁK, I., DURKO, I., KARSAI, K. (1972): Experimental data to the pathogenesis of cryptopyrrole excretion in schizophrenia I., *Acta Physiol Acad Sci Hung* 42 (1): 79-86.

IRVINE, D.G., WETTERBERG, L. (1972): Kryptopyrrole-like substance in acute intermittent porphyria, *The Lancet* 300(7788): 1201.

JONKER, J.W., BUITELAAR, M., WAGENAAR, E. et al. (2002): The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99(24): 15649-15654.

KUKLINSKI, B. (o.J): Kryptopyrrolurie, nitrosativer Stress und Mitochondriopathie, Web-Publikation [[http://www.kpu-berlin.de/For\\_Neu\\_Kuklinski\\_1\\_Kryptopyrrolurie\\_nitrosativer\\_Stress\\_und\\_Mitochondriopathie.html](http://www.kpu-berlin.de/For_Neu_Kuklinski_1_Kryptopyrrolurie_nitrosativer_Stress_und_Mitochondriopathie.html)], letzter Zugriff: 22.9.2014.

LI, T., WOODS, J.S. (2009): Cloning, Expression, and Biochemical Properties of CPOX4, a Genetic Variant of Coproporphyrinogen Oxidase that Affects Susceptibility to Mercury Toxicity in Humans, *Toxicological sciences* 109(2): 228-236.

LÖFFLER, G., PETRIDES, P.E., HEINRICH, P.C. (2007): *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer: 1.

MASCHEWSKY, W. (1996): MCS und Porphyrinopathien, *Zeitschrift für Umweltmedizin* 3: 102-106.

MATTERN, S.E., TEFFERI, A. (1999): Acute porphyria: the cost of suspicion, *Am J Med* 107(6): 621-623.

MATTHEWS, B.L. (1998): Porphyria, cytochrome P-450, and toxic exposure in: *Defining multiple chemical sensitivity*, Jefferson, North Carolina: McFarland & Company: 31-58.

MCDONAGH, A.F., BISSELL, D.M. (1998): Porphyria and Porphyrinology-The Past Fifteen Years, *Semin Liver Dis* 18(1): 3-15.

MIKIROVA, N., RIORDAN, H.D., RILLEMA, P. (2002): Detection of the Level of Energy Metabolism in Patients with Chronic Fatigue Syndrome by Fluorescence Emission from Serum, *Journal of Orthomolecular Medicine* 17(4): 197-208.

MOORE, M.R., GRAHAM D.J. (1980): Monopyrroles in porphyria, psychosis and lead exposure, *International Journal of Biochemistry* 12(5-6): 827-832.

MORTON, W.E (1997): Redefinition of abnormal susceptibility to environmental chemicals, in: JOHNSON, B.L., XINTARA, C., ANDREWS, J.S. (eds.): *Proc 2nd Internat. Congress on Hazardous Waste: Impacts on Human and Ecological Health*. Princeton Scient. Publ., Princeton, NJ: 320-327.

MUTTER, J. (2008): Ist Amalgam unschädlich? Stellungnahme zur „Münchener Amalgamstudie“, *umwelt medizin gesellschaft* 21(3): 224-229.

PINGREE, S.D., SIMMONDS, P.L., RUMMEL, K.T., WOODS, J.S. (2001): Quantitative evaluation of urinary porphyrins as a measure of kidney mercury content and mercury body burden during prolonged methylmercury exposure in rats, *Toxicological Sciences* 61(2): 234-240.

PRZYREMBEL, H., SCHWENK, M., BEYER A. et al. (2007): Die (Krypto-)Pyrrolurie in der Umweltmedizin: eine valide Diagnose? Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“, *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 50: 1324-1330.

SCHANBACHER, C.F., VANNESS, E.R., DAOUD, M.S. et al. (2001): Pseudoporphyria: a clinical and biochemical study of 20 patients, *Mayo Clinic Proceedings* 76(5): 488-492.

SILBERGELD, E.K. (1987a): Porphyrins as indicators of chemical injury and exposure, *Annals of the New York Academy of Sciences* 514(1): 170-171.

SILBERGELD, E.K. (1987b): Role of Altered Heme Synthesis in Chemical Injury to the Nervous System, *Annals of the New York Academy of Sciences* 514(1): 297-308.

Torres, S.H., Nadorfy López, E., Finol, H. et al. (2000): Skeletal muscle abnormalities associated with occupational exposure to mercury vapours, *Histology and Histopathology* 15(3): 673-682.

WALKER, J.L. (1975): Neurological and behavioral toxicity of kryptopyrrole in the rat, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 3(2): 243-250.

WARREN, M.J., COOPER, J.B., WOOD, S.P., SHOOLING-JORDAN, P.M. (1998): Lead poisoning, haem synthesis and 5-aminolaevulinic acid dehydratase, *Trends in Biochemical Sciences* 23(6): 217-221.

WETTERBERG, L., FORMGREN, B. (1976): Pharmacological and biochemical properties of kryptopyrrole and its oxidation products possibly related to acute intermittent porphyria, *Annals of Clinical Research* 8(Suppl 17): 162-167.

WOODS, J.S., BOWERS, M.A., DAVIS H.A. (1991): Urinary porphyrin profiles as biomarkers of trace metal exposure and toxicity: studies on urinary porphyrin excretion patterns in rats during prolonged exposure to methyl mercury, *Toxicology and Applied Pharmacology* 110(3): 464-476.

WOODS, J.S., ECHEVERRIA, D., HEYER, N.J. et al. (2005): The association between genetic polymorphisms of coproporphyrinogen oxidase and an atypical porphyrinogenic response to mercury exposure in humans, *Toxicology and Applied Pharmacology* 206(2): 113-120.

WOODS, J.S., HEYER, N.J., ECHEVERRIA, D. et al. (2012): Modification of neurobehavioral effects of mercury by a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase in children, *Neurotoxicology and Teratology* 34(5): 513-521.

WOODS, J.S., MARTIN, M.D., LEROUX, B.G. et al. (2009): Urinary porphyrin excretion in children with mercury amalgam treatment: findings from the Casa Pia Children's Dental Amalgam Trial, *Journal of Toxicology and Environmental Health* 72(14): 891-896.

WOODS, J.S., MARTIN, M.D., NALEWAY, C.A., ECHEVERRIA, D. (1993): Urinary porphyrin profiles as a biomarker of mercury exposure: studies on dentists with occupational exposure to mercury vapor, *Journal of Toxicology and Environmental Health* 40(2-3): 235-246.

WOODS, J.S., SOUTHERN M.R. (1989): Studies on the etiology of trace metal-induced porphyria: effects of porphyrinogenic metals on coproporphyrinogen oxidase in rat liver and kidney, *Toxicology and Applied Pharmacology* 97(1): 183-190.

ZHOU, S., MORRIS, J.J., BARNES, Y. et al. (2002): Bcrp1 gene expression is required for normal numbers of side population stem cells in mice, and confers relative protection to mitoxantrone in hematopoietic cells in vivo, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99(19): 12339-12344.

ZIEM, G., MCTAMNEY J. (1997): Profile of patients with chemical injury and sensitivity, *Environmental Health Perspectives* 105(Suppl 2): 417-436.