

Geen verband tussen zogeheten 'hemopyrrolactamurie' en vermoeidheid bij gymnasiasten

A.Konijnenberg, M.P.T.Megens en P.M.W.Willems

Zie ook de artikelen op bl. 2813 en 2816.

Doel. Nagaan of er een verband is tussen de uitslag van een urinetest op hemopyrrolactam (HPL) en subjectieve vermoeidheid bij een groep middelbare scholieren.

Opzet. Transversaal en descriptief.

Methode. Van 75 Nijmeegse gymnasiasten (43 jongens en 32 meisjes in de leeftijd van 16-18 jaar) werd urine verzameld en werd het HPL-complex gemeten in het Klinisch Ecologisch Allergie Centrum (KEAC) te Weert. Tevens werd hun vermoeidheid gemeten met de 'Verkorte vermoeidheidsvragenlijst'. De drempelwaarde voor vermoeidheid werd gesteld op 21 punten.

Resultaten. Bij 22 van de deelnemers (29%), namelijk bij 15 jongens (35%) en 7 meisjes (22%), werd een hoge concentratie HPL-complex aangetoond. Van de deelnemers hadden 19 (25%) een vermoeidheidscore > 21: 16 jongens (37%) en 3 meisjes (9%). Er was geen statistisch verband tussen een verhoogde concentratie HPL-complex en de vermoeidheidsscore.

Conclusie. De bevindingen geven geen steun aan een verband tussen vermoeidheid en toegenomen HPL-uitscheiding in de urine.

Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:2838-40

Eerder werd in het Tijdschrift geschreven over de controverse aandoening hemopyrrolactamurie (HPU).¹⁻³ Door de directeur van het Klinisch Ecologisch Allergie Centrum (KEAC) te Weert, dr.J.Kamsteeg, wordt HPU gepresenteerd als een aandoening die met name bij vrouwen en meisjes leidt tot lichamelijke klachten.⁴ Volgens Kamsteeg ontstaan deze klachten door een tekort aan Zn²⁺, Mn²⁺ en pyridoxal-5-fosfaat als gevolg van een verhoogde uitscheiding van het hemopyrrolactam (HPL). HPL wordt in het KEAC bepaald met de aldaar ontwikkelde test: de HPU-testkit. Een hoge waarde van HPL-complex in de urine ($\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$) wordt als diagnostisch criterium voor HPU beschouwd. HPU zou onder meer leiden tot vermoeidheidsklachten.

Op grond van metingen met deze test schat het KEAC dat er bij 10% van de meisjes en vrouwen en 1% van de jongens en mannen een hoge concentratie HPL-complex aangetoond kan worden.⁴ Door Van der Meer et al. werd twijfel geuit aan het bestaan van HPU en aan het verband van de bevindingen in de urine en klachten.¹ Gestimuleerd door deze controverse rond HPU onderzochten wij in 2005, in het kader van ons profielwerkstuk ten behoeve van het eindexamen vwo aan het Stedelijk Gymnasium te Nijmegen, de prevalentie van een hoge concentratie HPL-complex in de

urine van jongeren. Tevens gingen wij na of jongeren met een hoge HPL-complex-uitslag meer vermoeidheid rapporteerden.

MATERIAAL EN METHODEN

Aan 107 leerlingen van het Stedelijk Gymnasium Nijmegen (leeftijd: 16-18 jaar) werd gevraagd of zij mee wilden doen aan het onderzoek: 100 stemden in. Redenen om niet deel te nemen waren: het eng of raar vinden om urine in te leveren en angst voor de uitslag 'HPU'. Leerlingen die voedingssupplementen of medicijnen gebruikten, werden uitgesloten van deelname (n = 25), zodat de onderzoeksgroep bestond uit 75 leerlingen (43 jongens en 32 meisjes).

De deelnemers dienden 'mid-stream'-urine in te leveren. De urinemonsters werden gecodeerd naar het KEAC gestuurd om de concentratie HPL-complex te bepalen. Het KEAC leverde ons de exacte waarde van de uitscheiding van HPL-complex in $\mu\text{mol/l}$ urine.

Vermoeidheid onder de leerlingen werd onderzocht met behulp van de 'Verkorte vermoeidheidsvragenlijst'; de score loopt van 4 (niet vermoeid) tot 28 (extreem vermoeid).⁵

Bij de analyse van de resultaten werd nagegaan of leerlingen met een hoge concentratie HPL-complex hogere vermoeidheidsscores hadden dan leerlingen met een lage concentratie; dit werd statistisch getoetst met behulp van de U-toets van Mann en Whitney. De drempelwaarde voor vermoeidheid werd gesteld op 21 punten.

Stedelijk Gymnasium Nijmegen, Nijmegen.

Hr.A.Konijnenberg (thans: student Moleculaire Levenswetenschappen, Radboud Universiteit Nijmegen, Nijmegen) en mw.M.P.T.Megens (thans: student Bedrijfswetenschappen, Radboud Universiteit Nijmegen, Nijmegen), leerlingen; hr.dr.P.M.W.Willems, docent biologie.

Correspondentieadres: hr.A.Konijnenberg, De Helster 46, 6661 AJ Elst (abby87@gmail.com).

RESULTATEN

Bij 22 van de deelnemers (29%), 15 jongens (35%) en 7 meisjes (22%), werd een hoge concentratie HPL-complex gevonden (tabel). De verschillen tussen jongens en meisjes waren statistisch niet significant (χ^2 -toets; $p = 0,221$).

Van de deelnemers hadden 19 (29%) een vermoeidheidscore > 21: 16 jongens (37%) en 3 meisjes (9%). Deelnemers met een hoge concentratie HPL-complex hadden geen significant hogere vermoeidheidscores dan leeftijdgenoten met een lage concentratie ($p = 0,403$). De verschillen in vermoeidheidscores tussen jongens en meisjes waren evenmin statistisch significant ($p = 0,185$), ook niet tussen meisjes met een hoge en een lage concentratie HPL-complex ($p = 0,185$).

BESCHOUWING

In dit beperkte onderzoek bij middelbare scholieren vonden wij een vrij groot aantal personen met een verhoogde concentratie HPL-complex in de urine (29%; zie de tabel). Dergelijke concentraties zouden volgens het KEAC passen bij de diagnose 'HPU' en een verklaring vormen voor klachten. In ons onderzoek vonden wij geen verband tussen vermoeidheid en een hoge concentratie HPL-complex.

Onze bevinding dat maar liefst 35% van de jongens en 22% van de meisjes hemopyrrolactamurie zou hebben, wijkt sterk af van de gegevens van Kamsteeg, die erop duiden dat slechts 1% van de mannen en 10% van de vrouwen een hoge uitscheiding van HPL-complex heeft.⁴ Vooral het hoge percentage jongens met een hoge uitscheiding is in het licht van de gegevens van Kamsteeg opvallend. De discrepanties tussen deze bevindingen en de normgegevens van Kamsteeg kunnen in ieder geval niet worden verklaard door een verschil in bepalingmethode; Kamsteeg was zo vriendelijk de metingen voor ons uit te voeren (kosteloos). Er werd gebruikgemaakt van door hem geleverde buisjes, die ook voor de commercieel beschikbare meting van het KEAC worden gebruikt (www.keac.nl). Onregelmatigheden bij de monsternamen hebben zich zover na te gaan niet voorgedaan.

De meest voor de hand liggende verklaring voor onze bevindingen is dat de test niet betrouwbaar is. Hiervoor wordt steun gevonden in de recente grondige en kritische beschouwing van Hessels en Van As.⁶ Zij geven aan dat de onderbouwing voor de meting ontbreekt en dat de voorgestelde structuurformule op de KEAC-website en de vermeende vorming van het HPL-complex chemisch zeer onwaarschijnlijk zijn. De test is niet gecertificeerd en voldoet niet aan de Europese regelgeving. Ook spreken zij hun verwondering erover uit dat een positieve testuitslag sinds 2005 wordt gerapporteerd als meer dan 1 micromolair, waar dit voorheen 1 nanomolair was – een verschil van een factor 1000.⁶

Gegevens van 75 leerlingen die deelnamen aan een onderzoek naar het verband tussen hemopyrrolactamurie en vermoeidheid

	jongen (n = 43)	meisje (n = 32)	totaal (n = 75)
leeftijd in jaren; gemiddelde (SD)	17 (0,56)	17 (0,43)	17 (1,95)
vermoeidheidsscore;* gemiddelde (SD)	18,6 (3,01)	17 (3,27)	18 (3,2)
HPL-complex in urine			
≥ 1,0 μmol/l; n (%)	15 (35)	7 (22)	22 (29)
vermoeidheidsscore;* gemiddelde (SD)	18,0 (3,7)	15,6 (3,4)	17,23 (2,3)
< 1,0 μmol/l; n (%)	28 (65)	25 (78)	53 (71)
vermoeidheidsscore;* gemiddelde (SD)	18,9 (2,6)	17,3 (3,3)	18,17 (2,5)

HPL = hemopyrrolactam.

*Vermoeidheid bepaald met de 'Verkorte vermoeidheidsvragenlijst'.⁵

Deze auteurs stellen verder dat de informatie van het KEAC onjuist en misleidend is.⁶ Dit geldt volgens hen niet alleen voor de klinische informatie en de classificatie van HPU, maar ook voor de biochemische achtergrond. In de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw is er veel onderzoek gedaan naar monopyrrolen in de urine, te weten kryptopyrrol en HPL, die tot die tijd aangeduid werden als de 'mauve factor'. Maar met Amerikaans onderzoek, waarin de conclusie werd getrokken dat HPL geen rol speelt bij ziekten als porfyrie en schizofrenie, kon dit onderwerp als afgerond worden beschouwd.⁷

Wanneer wij het KEAC het voordeel van de twijfel geven door aan te nemen dat bij onze scholieren inderdaad HPL of een daarop gelijkend molecuul of complex wordt gemeten, is het een interessante vraag, die ook door Hessels en Van As wordt gesteld,⁶ wat de oorsprong van de gemeten stof is. Zij stellen dat HPL een lactam is en strikt genomen geen pyrrol en refereren aan onderzoekingen die suggereren dat HPL wordt gevormd door darmbacteriën,^{7,8} bijvoorbeeld uit porfobilinogeen of urobiline, of eventueel uit proline of putrescine.⁶ In 1968 werd er reeds aangetoond dat de zogenaamde mauve factor die onder andere bij schizofrenie een rol heette te spelen, op een artefact berustte. Metabolieten van fenothiazinen, waarmee deze patiënten werden behandeld, zouden waarschijnlijk de paarsroze kleur van de urine (de 'mauve spot') veroorzaken na reactie met het zogenaamde ehrlich-reagens.^{7,9} De hoge prevalentie van verhoogde HPL-uitscheiding bij de Nijmeegse gymnasiasten kan hiermee niet worden verklaard. Gebruik van medicamenten in de onderzochte groep was uitgesloten.

Vooralsnog rest de conclusie dat de HPU-test gezien onze bevindingen niet bruikbaar is om vermoeidheid op te sporen. Voordat verder onderzoek zin heeft, zou het be-

staan van het HPL-complex eerst ondubbelzinnig moeten worden aangetoond.

De bepalingen van het HPL-complex werden uitgevoerd door dr.J.Kamsteeg (KEAC); prof.dr.J.W.M.van der Meer, internist, en prof.dr.G.Bleijenberg, klinisch psycholoog, droegen bij aan het onderzoek en gaven commentaar op het manuscript.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 12 maart 2007

Literatuur

- 1 Meer JWM van der, Kerkhof R van de, The GK, Boers GH. Hemopyrrolactamurie (HPU); van vlek naar pseudo-ziekte. Ned Tijdschr Geneesk. 2003;147:1720-1.
- 2 Kamsteeg J. Hemopyrrolactamurie (HPU); van vlek naar pseudo-ziekte [ingezonden]. Ned Tijdschr Geneesk. 2003;147:2601.
- 3 Meer JWM van der. Hemopyrrolactamurie (HPU); van vlek naar pseudo-ziekte [ingezonden]. Ned Tijdschr Geneesk. 2003;147:2601.
- 4 Kamsteeg J. HPU, en dan...? Klachten en ziekten als gevolg van 'pyrrolurie'. Weert: Klinisch Ecologisch Allergie Centrum; 2004.
- 5 Alberts M, Smets EM, Vercoulen JH, Garssen B, Bleijenberg G. 'Verkorte vermoeidheidsvragenlijst': een praktisch hulpmiddel bij het scoren van vermoeidheid. Ned Tijdschr Geneesk. 1997;141:1526-30.

- 6 Hessels J, As S van. Hoe porfyriëonderzoek uit de hand liep. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2006;31:58-64.
- 7 Gorchein A. 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). 1980;58:469-76.
- 8 Irvine DG, Wilson DL. Oxidized monopyrroles in porphyric disorders and related conditions. In: Porphyrins in human diseases. 1st International Porphyrin Meeting. Basel: Karger; 1976. p. 217-24.
- 9 Ellman GL, Jones RT, Rychert RC. Mauve spot and schizophrenia. Am J Psychiatry. 1968;125:849-51.

Abstract

No relationship between so-called 'haemopyrrolactamuria' and fatigue in secondary-school students

Objective. To determine the relationship between urinary haemopyrrolactam (HPL) and subjective fatigue in secondary-school students.

Design. Cross-sectional and descriptive.

Method. Urine samples were collected from 75 secondary-school students (43 boys and 32 girls, aged 16-18 years) in Nijmegen, the Netherlands. The samples were tested for HPL complex at the Centre for Environmental Medicine (Klinisch Ecologisch Allergie Centrum; KEAC) in Weert. Students also completed the 'Abbreviated fatigue questionnaire'. A score of 21 points was considered the threshold for fatigue.

Results. Of the 75 participants, 22 (29%) had increased HPL complex excretion, including 15 boys (35%) and 7 girls (22%). Overall, 19 (25%) had a fatigue score > 21: 16 boys (37%) and 3 girls (9%). There was no statistical relationship between increased HPL complex excretion and fatigue score.

Conclusion. These findings do not support a relationship between fatigue and increased urinary HPL complex excretion.

Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:2838-40