

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 3 (1947-1948)

**Heft:** 6

**Artikel:** Leber und Porphyrin-Stoffwechsel

**Autor:** Langen, C.D. de

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-306907>

#### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

#### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

#### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 30.01.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Utrecht

## Leber und Porphyrin-Stoffwechsel

Von C. D. de Langen

Das Problem der Porphyrine wurde und wird noch in Westeuropa am intensivsten studiert. Sowohl die Schweiz als auch die Niederlande haben auf diesem Gebiete der Wissenschaft ihre Beiträge geliefert. Ich nenne von denjenigen, die sich hierbei betätigten, nur *Vannotti* und *Hijmans van den Bergh*.

Gewöhnlich wird *Hoppe-Seyler* die Ehre zuerkannt, der medizinischen Wissenschaft die erste Kenntnis vom Bestehen der Porphyrine verschafft zu haben. Aber schon 25 Jahre früher, d. h. vor ungefähr 100 Jahren, wurde von dem Utrechter Chemie-Professor *G. J. Mulder* und seinem Schüler *van Goudoever* durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Blut ein Stoff hergestellt, den er «eisenfreies rotes Hämatin» nannte. Die wirkliche Kenntnis dieser noch so mysteriösen Pigmente datiert aber erst aus den letzten 25 Jahren.

Ursprünglich wurden diese Pigmente – wenigstens jene, welche im menschlichen Organismus vorkommen – als Abbauprodukte des roten Blutfarbstoffes betrachtet; später wurde ihnen eine Funktion beim Aufbau des Hämoglobins zuerkannt, und gegenwärtig glaubt man, daß ihre Entstehung in unserem Organismus auf beide Arten möglich ist, wenn auch ihrer synthetischen Bedeutung wohl der größte Wert beigemessen wird.

Die Porphyrine sind in der Galle und in den Faeces, im Speichel, im Harn und in den roten Blutkörperchen enthalten, im Serum unter normalen Umständen dagegen nie, während sie beim mechanischen Icterus, zuweilen bei schweren Fällen von Bleivergiftung und in einigen noch recht seltenen Fällen akuter und chronischer Porphyrie auch im Serum gefunden werden können.

Dieses Nichtvorkommen oder wenigstens ihre Nichtauffindbarkeit führt bei der Erklärung der gefundenen Resultate immer wieder zu Schwierigkeiten, insbesondere im Aufspüren der Stelle, wo das Porphyrin gebildet wird.

Das Porphyrin der roten Blutkörperchen ist das Protoporphyrin, und

wie *Grotewass* in meiner Klinik nachwies, wird es von der Ätiogruppe III abgeleitet. Außer bei einigen akuten Porphyrien ist das im Harn gefundene Porphyrin immer Koproporphyrin, und nach Verarbeitung von 10000 Liter Harn normaler Personen kamen wir in Utrecht zu dem Resultat, daß etwa die Hälfte zu der Äti-I- und die andere Hälfte zur Äti-III-Modulation gehört.

In der Galle und den Faeces finden wir sowohl das Kopro- als auch das Protoporphyrin. Alle bisher untersuchten Protoporphyrine gehörten zu der IIer-Reihe, das Koproporphyrin sowohl zur Ier- als auch zur IIIer-Gruppe. Auf die anderen in den Faeces vorkommenden Porphyrine brauche ich hier nicht näher einzugehen.

Die Fragen, welche ich heute behandeln will, sind:

a) Ist im Serum doch immer Porphyrin vorhanden und finden wir es bisher nur darum nicht, weil unsere diesbezüglichen Untersuchungsmethoden noch nicht genügend ausgebaut sind, oder liegt die Ursache darin, daß das Porphyrin im Serum in einer Form vorkommt, in welcher es sich unserer Untersuchung entzieht? Falls im Serum konstant etwas Porphyrin vorkäme, würde dieser Umstand unseren Ansichten über die Rolle der Leber im Porphyrin-Stoffwechsel eine namhafte Stütze verleihen.

b) Welche klinischen und experimentellen Laboratoriumswahrnehmungen gibt es, die uns dazu bringen können, der Leber im Porphyrin-Stoffwechsel eine Zentralstelle zuzuerkennen?

Was nun die erste Frage betrifft:

Die zuerst geäußerte Ansicht, daß das Porphyrin als Leukoverbindung, also als das sogenannte Porphyrinogen, vorkommen werde, erwies sich bei näherer Untersuchung als irrig.

Nun waren uns 2 Punkte aufgefallen:

1. Bei leichtem mechanischem Icterus konnten wir das Porphyrin nicht nachweisen, bei schwereren Fällen dagegen wohl.

2. Bei leichten Bleivergiftungen fanden wir nie Porphyrin im Serum, wohl aber bei schweren Vergiftungen, zuweilen sogar in einer solchen Menge, daß schon das unvorbereitete Serum in Woodschen Licht deutlich fluoreszierte. Wir dürfen wohl schwerlich annehmen, daß das Porphyrin erst in einem gewissen Stadium des Krankseins im Serum auftritt, vielmehr erscheint es richtiger, zu vermuten, daß das Porphyrin schon in früheren Phasen anwesend ist, von uns aber erst bei einer gewissen Konzentration nachgewiesen werden kann.

Wir bekamen im Krankenhaus einen Patienten mit einer schweren akuten Bleivergiftung eingeliefert. Im Harn und ebenfalls in den roten Blutzellen fand sich viel Porphyrin. Das Serum ergab, auch wenn man es ohne Vorbehandlung vor das Woodsche Filterglas hielet, eine deutliche

Fluoreszenz; aber zu unserem großen Erstaunen wurde beim Aufarbeiten des Serums nur eine Spur Porphyrin gefunden. Dasselbe wurde auch ein paarmal bei einer Patientin mit Porphyrinämie ohne Porphyrinurie beobachtet. Hierbei mußten wir somit konstatieren, daß bei der von uns befolgten Technik – und dies war die allgemein übliche, wie sie von *Fischer* angegeben wurde – etwas haperte, da das erst deutlich wahrgenommene Porphyrin bei der Extraktion fast ganz verschwand.

Um diese und andere Erscheinungen des Porphyrins näher zu untersuchen, wofür große Materialmengen benötigt werden, wählten wir ein gesundes junges Pferd von 350 kg als Versuchsobjekt. Im Laufe des 8 Monate dauernden Versuches wurden mit dem Hafer 200 g Bleikarbonat verabfolgt. Daneben wurden alle paar Tage 2–3 Liter Blut entzogen, was so lange fortgesetzt wurde, bis der Hämoglobin gehalt und die Zahl der roten Blutzellen bis auf 45% gesunken waren. Danach wurde die Blutentziehung eingestellt, bis die normalen Werte wieder annähernd erreicht waren, worauf wir wieder eine Blutentziehungsperiode folgen ließen. Auf diese Weise erhielten wir im Laufe dieser 8 Monate eine große Menge Blut und Serum mit einer immer steigenden Menge Porphyrin, das, wie zu erwarten war, zur Modalität III gehörte. Sofort nach dem Schlachten des Pferdes wurde eine kleine Menge des sehr stark rot gefärbten aktiven Knochenmarkes verarbeitet. Es enthielt so viel Porphyrin, daß es schon ohne vorangehende Behandlung im Woodschen Licht prächtig fluoreszierte. Dieser Stoff bestand jedoch nicht ganz aus Protoporphyrin; nach unseren Berechnungen waren 80% Proto- und 20% Koproporphyrin. Dieses letztere wird von dem anwesenden Serum herrühren müssen, da in der roten Blutzelle selbst nur Protoporphyrin festzustellen war. Auch in Leber, Milz und Nieren wurde Porphyrin gefunden, aber hier das Koproporphyrin allein. Nur in der Galle wurde neben dem Kopro- auch Protoporphyrin nachgewiesen. Alle Porphyrine gehörten zu der Modalität III, dem Isomer, das mit dem Hämoglobin zusammenhängt.

In der Leber wurden  $250 \gamma$  Koproporphyrin, in der Milz  $100 \gamma$  per 100 g gefunden. Die Untersuchung der Nieren mißlang. Im Serum fanden wir in einem bestimmten Stadium des Experimentes Porphyrin. Wir haben die ganze Serummenge aufgearbeitet und fanden darin ebenfalls Koproporphyrin; aber die Gesamtmenge Serum genügte nicht, um mit Sicherheit die Anwesenheit kleiner Mengen Protoporphyrin ausschließen zu können. Wir bekamen bei der Untersuchung sogar den Eindruck, daß ein wenig Protoporphyrin vorhanden war. Auch im Harn des Pferdes wurde viel Koproporphyrin III angetroffen. Wir finden also hier im Knochenmark und in der Galle Proto- und Koproporphyrin nebenein-

ander, vielleicht auch Spuren von Protoporphyrin im Serum; aber im übrigen wies alles ausschließlich auf überwiegendes Koproporphyrin hin.

Bei der Untersuchung des Serums fiel uns nun folgendes auf:

Während bereits eine bedeutende Erhöhung des Protoporphyringehaltes des Blutes und eine ebenso große Zunahme des Koproporphyrins im Harn konstatiert wurden, blieb die Untersuchung des Serums negativ, bis bei einer stets steigenden Menge der Porphyrine in Blut und Harn auch die Untersuchung des Serums positiv ausfiel. Erst wenn das Serum unvorbehandelt schon im *Woodschen* Lichte fluoreszierte, gelang es uns, das Porphyrin aus dem Serum auszuscheiden, und letzteres nicht einmal immer. Bisweilen war schon eine leichte Fluoreszenz vorhanden, und doch fiel die weitere Untersuchung negativ aus, während auch dort, wo die Untersuchung ein positives Ergebnis hatte, der Ertrag geringer war, als wir auf Grund der schon gleich vorhandenen starken Fluoreszenz hatten erwarten dürfen.

Soweit wir das einschlägige Schrifttum verfolgen konnten, wird das Serum immer in der ursprünglichen von *H. Fischer* angegebenen Weise bearbeitet. Bei diesem Verfahren wird ein großer Teil, mitunter alles anwesende Porphyrin an das ausgeflockte Eiweiß adsorbiert. Auf verschiedene Weisen haben andere und wir nun versucht, dieses im Eiweiß vorhandene Porphyrin wieder zu lösen. Bei allen diesen Methoden gelingt es, nur einen Teil und bisweilen überhaupt nichts von dem darin vorhandenen Porphyrin wieder in Lösung zu bekommen, wodurch sich ein erheblicher Teil unserer Wahrnehmung entzieht.

Wenn auch im normalen Serum kleine Mengen oder bei Bleivergiftung und mechanischem Icterus größere Mengen vorhanden sind, so gelingt es doch nicht, sie aus dem Serum freizumachen. Erst wenn die vorhandene Menge einen bestimmten Gehalt erreicht hat, ist die Lösung wenigstens teilweise möglich.

Bei unserer ferneren Untersuchung zeigte es sich, daß alles Porphyrin gelöst und nichts an den Eiweißniederschlag adsorbiert wurde, wenn wir als Extraktionsmittel statt Äther Äthylazetat benutzten. Auf diese Weise waren wir imstande, in Sera, die wir nach dem alten Verfahren als negativ bezeichnet haben würden, die Anwesenheit von Porphyrin mit Sicherheit festzustellen. Damit ist unumstößlich bewiesen, daß ein Transport von Porphyrin via Serum stattfindet.

Soweit wir die Sachlage übersehen, erfolgt dieser Transport als Koproporphyrin, und er erreicht auch als solches die Nieren, die es bei jedem normalen Menschen in kleinen Mengen im Harn ausscheiden. Das Protoporphyrin ist allein in der Galle und in den roten Blutzellen, vielleicht in Spuren auch im Serum enthalten.

Wird nun im Knochenmark das Koproporphyrin, das ihm von der Leber aus zugeführt wird, in derselben Weise in Protoporphyrin umgewandelt, wie dies mit dem Eisen der Fall ist, und wird ein Teil des von der Leber an das Serum abgegebenen Koproporphyrins von den Nieren ausgeschieden? In diesem Falle würde der Aufbau der Porphyrine aus den Pyrrolringen also in der Leber stattfinden. Die andere Möglichkeit ist die, daß die Bildung des Protoporphyrins aus den Pyrrolringen im Knochenmark geschieht, und daß das in den roten Blutkörperchen anwesende Protoporphyrin von der Milz und der Leber aufgefangen, in dieser letzteren zum Teil in Koproporphyrin umgewandelt und zum Teil als Protoporphyrin in die Galle ausgeschieden wird, da wir wissen, daß beide dort anwesend sind.

Diese letztere Meinung wurde von *Hijmans van den Bergh* vertreten auf Grund der Tatsache, daß in fast allen von ihm untersuchten Fällen immer eine gleichzeitige Zunahme des Porphyringehaltes der roten Blutkörperchen und der im Harn ausgeschiedenen Menge bestand, besonders auch darum, weil beim mechanischen Icterus viel Koproporphyrin im Harn erscheint, dieses im Serum zunimmt und auch eine Zunahme des Protoporphyrins in den roten Blutkörperchen zu konstatieren ist. Daselbe sehen wir auch während des Malariaanfalles. Dies ist, wie wir selbst konstatieren konnten, auch in der Tat der Fall, aber mit einer gewissen Restriktion. Das Protoporphyrin in den roten Blutkörperchen hat beim mechanischen Icterus verhältnismäßig wenig zugenommen im Vergleich zu den Mengen, die im Serum und im Harn gefunden werden, während beim akuten Malariaanfall die Zunahme in den roten Blutzellen groß ist, im Serum mit der alten Methode keine und mit dem neuen Verfahren nur eine mäßige Zunahme festgestellt werden konnte; auch die Ausscheidung im Harn ist nicht so groß, wie sich auf Grund der in den roten Blutzellen vorhandenen Menge erwarten ließ. Auch die Tatsache, daß man bei der Polycythämie einen erhöhten Gehalt an Porphyrinen in den roten Blutzellen findet, würde für die Auffassung sprechen, daß das Porphyrin im Knochenmark gebildet wird.

Um diese beiden Möglichkeiten näher zu untersuchen, ist es von Bedeutung, zu verfolgen, was Klinik und Laboratorium uns diesbezüglich Näheres gelehrt haben.

Zwei in der Utrechter Klinik beobachtete Patienten wiesen merkwürdige Porphyrinverhältnisse auf. Der erste Patient wurde schon seinerzeit von *Hijmans van den Bergh* beschrieben. Er hatte die charakteristischen Hauterscheinungen, wie man diese bei der chronischen kongenitalen Porphyrie beobachtet. Jedoch wurde bei ihm nie ein erhöhter Gehalt an Porphyrin im Harn gefunden, und der Patient weiß auch nicht anzu-

geben, daß er dann und wann wohl einmal dunklen Harn entleert habe. Auch der Protoporphyringehalt der roten Blutkörperchen ist normal. Dagegen enthielt das Serum so viel Porphyrin, daß es schon unvorbehandelt vor dem Woodschen Filter fluoreszierte. Es erwies sich als Kopro-porphyrin. Gleichzeitig enthielt die mit der Duodenalsonde erhaltene Galle große Mengen Porphyrin. Auch die Faeces zeigten schon ohne irgendwelche Vorbehandlung vor dem Woodschen Filter eine deutliche Fluoreszenz. In den Faeces und in der Galle waren nebeneinander sowohl Kopro- als Protoporphyrin vorhanden. Es zeigte sich, daß das Kopro-porphyrin in den Faeces und in der Galle vom Ätioporphyrin I abgeleitet war, während jenes in den roten Blutkörperchen zu der IIIer-Reihe gehörte, wozu auch das Protoporphyrin der Faeces und der Galle gehören muß. Zu welcher Gruppe das Koproporphyrin des Serums gehörte, vermochten wir nicht festzustellen. Diese vermehrte Menge Porphyrin in Galle, Faeces und Serum (während der Patient auf fleisch- und chlorophyllfreie Diät gesetzt war und keine Blutungen im Magen-Darm-Kanal hatte) kann, in Anbetracht des normalen Protoporphyringehaltes der roten Blutkörperchen und des Umstandes, daß ein großer Teil des vielen Porphyrins in Galle und Faeces zur Ier-Gruppe gehörte, schwerlich mit einer vermeintlichen Herstellung oder einem vermeintlichen Abbau im Knochenmark in Zusammenhang gebracht werden, sondern deutet viel eher in die Richtung der Leber als Herstellungsorgan der Porphyrine. Hierbei würde dann die Leber Porphyrine beider Gruppen im Übermaß herstellen, wobei die Ier-Gruppe als Kopro- und die IIIer-Gruppe als Protoporphyrin ausgeschieden werden würden. Warum das im Serum anwesende Koproporphyrin nicht in den Harn überging, ist uns unerklärlich. *Hijmans van den Bergh* spricht denn auch von einer Porphyrinämie ohne Porphyrinurie. Der Patient hatte eine vergrößerte und feste, aber nicht schmerzhafte Leber. Auch die Milz war vergrößert und von fester Konsistenz.

Beim zweiten Patienten, den wir auch persönlich beobachten konnten, waren die charakteristischen Hauterscheinungen der Porphyrie ebenfalls vorhanden. Bei ihm war früher in einer anderen Klinik auch Porphyrinurie gefunden worden. Während mehr als einem Jahr war er in unserer Klinik, in dieser Zeit konnte aber nie ein erhöhter Porphyringehalt des Harnes gefunden werden. Es gab Perioden, in welchen der Protoporphyringehalt der roten Blutkörperchen deutlich erhöht war und auch das Serum fluoreszierte; danach kamen Perioden, in welchen die roten Blutkörperchen normale, sogar subnormale Mengen Protoporphyrin enthielten. Während dieser ganzen Periode enthielten Galle und Faeces große Mengen Porphyrin, gerade so wie bei dem erst beschriebenen Pa-

tienten. *Grotépass* isolierte hieraus Koproporphyrin I, Koproporphyrin III und Protoporphyrin.

Es wird wohl jedem einleuchten, daß die Interpretierung der Wahrnehmungen bei diesen Patienten keineswegs einfach ist. Daß bei fast allen Leberkrankheiten der Porphyringehalt des Harnes erhöht ist, ist bekannt, aber dies spricht nicht ohne weiteres für die These, daß die Porphyrine dort gebildet werden sollten, sondern ebenso sehr für die Ansicht, daß die Leber sie nicht herstellt, sondern nur ausscheidet.

Daß die Leber auch bei der Porphyrinentstehung eine Rolle spielen könnte, erhellt aber aus der folgenden Untersuchung.

Bei Kaninchen, die durch Blutentnahme oder Blatabbau anämisch gemacht worden sind, sieht man nicht allein bei beiden Gruppen eine bedeutende Vermehrung des Protoporphyrins, sondern gleichzeitig treten im Serum auch merkwürdige Veränderungen auf. Von diesen Veränderungen ist für unsere Betrachtung im Zusammenhang mit dem Porphyrin die bedeutende Zunahme des Fettes im Serum die wichtigste. Bei unserer Untersuchung an den anämisch gemachten Kaninchen sahen wir nun, daß nahezu in demselben Augenblick, in welchem der Porphyringehalt der roten Blutkörperchen schnell zu steigen anfing, der Fettgehalt des Serums bis auf das Mehrfache des normalen Wertes anstieg. Dies war bei beiden Kaninchenserien völlig gleich. Ein gewisser Grad von Anämie übt also sowohl auf das Fett im Serum wie auf das Porphyrin der roten Blutkörperchen einen nahezu gleichen und gleichzeitigen Einfluß aus.

Nun war es uns bekannt, daß unter Einfluß des Sulfonals und des Trionals im Harn Porphyrin ausgeschieden wurde. Bei der Untersuchung zeigte es sich, daß dies mit einer Zunahme des Porphyrins der roten Blutkörperchen zusammenhängt. Bei näherem Studieren der Reihe der Schlafmittel sahen wir, daß auch die Barbitursäuren denselben Einfluß ausübten, daß aber Brometa, Adrenalin, Morphin und andere Opiate dies nicht tun. Noch merkwürdiger war für uns, daß mit dem Auftreten einer Zunahme des Porphyrins im künstlichen Schlaf gleichzeitig eine starke Steigung des Blutfettes beobachtet wurde. Diese doppelte Erscheinung verläuft in jeder Hinsicht gleich derjenigen der anämisch gemachten Tiere. Die Erscheinung konnte also auch ohne Anämie entstehen.

Um zu verfolgen, welcher Einfluß hierbei vom Nervensystem und der Leber ausgeübt wurde, die, wie bekannt, im Fettstoffwechsel eine Zentralstelle einnimmt, wiederholten wir dieselben Untersuchungen nochmals an Kaninchen, bei denen das Rückenmark in Höhe des 5. Thorakalwirbels durchschnitten worden war. Nun unterblieben sowohl der Effekt

auf das Porphyrin als auch jener auf die Blutfette völlig; von einer Zunahme war nichts zu spüren. Durchschneidung in Höhe des 10. Thorakalwirbels dagegen hatte keinen Einfluß; es begann die Steigung beider Stoffe ebenso wie bei den nicht operierten Kaninchen.

Vorläufig glauben wir hieraus den Schluß ziehen zu dürfen, daß vom Mittelhirn nach der Leber Nervenbahnen verlaufen, welche die Zunahme von Porphyrin und Fett regulieren helfen. War dies, was die Fette betrifft, eine Bestätigung der schon bestehenden Auffassung, daß die Leber den Fettstoffwechsel unter Einfluß von Kernen im Mittelhirn via vegetative Bahnen regulierte, so zeigte es sich hierbei, daß dies auch beim Porphyrinstoffwechsel wahrscheinlich ist.

Diese Experimente sprechen dafür, daß der Leber auch beim Porphyrinstoffwechsel eine zentrale Stellung zuerkannt werden muß.

Ferner muß ich an die Versuche *Hijmans van den Berghs* über das Verschwinden des Protoporphyrins bei Durchströmungsversuchen an der überlebenden Leber erinnern. Wenn er dem Blute, das bei der Durchströmung der Leber benutzt wurde, eine gewisse Menge Protoporphyrin zusetzte, fand er in der in dieser Zeit ausgeschiedenen Galle einen gewissen Teil dieser Porphyrinmenge wieder, aber nun nicht als Proto-, sondern als Koproporphyrin. Er zog hieraus mit Recht den Schluß, daß die Leber imstande war, das ihr zugeführte Protoporphyrin in Koproporphyrin zu verwandeln. Auch in diesem Punkte hat die Leber also eine Funktion im Porphyrinstoffwechsel. Bei einer Durchströmung der Nieren zeigte sich, daß eine solche Umwandlung nicht stattfand.

Aber noch eine andere Erscheinung trat hierbei auf. Nur ein relativ kleiner Teil des dem Blute zugesetzten Protoporphyrins kam in Koproform in die Galle. Der größte Teil des hinzugefügten Protoporphyrins verschwand völlig und war nicht mehr wiederzufinden, weder im durchströmenden Blut noch in der Leber. Es war spurlos verschwunden.

Eine ähnliche Erscheinung haben wir auch bei dem «Blei-Abzapf»-Pferde beobachtet. Es wurde schon erwähnt, daß wir dem Pferde gleich nach dem Schlachten eine kleine Menge Knochenmark entnahmen und darin sehr große Mengen Porphyrin nachweisen konnten. Wir wollten den Rest verarbeiten, nachdem die Knochen für die vollständige Untersuchung gemahlen waren. Dazu war eine gewisse Zeit erforderlich, so daß wir erst 90 Stunden nach dem Tode den Rest des Knochenmarkes verarbeiten konnten. Zu unserem großen Erstaunen mußten wir feststellen, daß das Porphyrin fast ganz verschwunden war. Welche Einflüsse für diese merkwürdige Umwandlung des Porphyrins verantwortlich zu machen sind, konnten wir nicht ermitteln. Es gelang uns nicht, den Stoff wieder aufzufinden.

Mehr als ein Jahr später machten mein Mitarbeiter *Groepass* und ich eine Beobachtung, die in dieser Sache völlig neue Perspektiven eröffnet.

Wir haben schon darauf hingewiesen, daß *Hijmans van den Bergh* bei Leberdurchströmungen nachweisen konnte, daß das Protoporphyrin von der Leber in Koproporphyrin verwandelt wurde. *Groepass* hat damals *in vitro* untersucht, welchen Einfluß Lebergewebe auf Porphyrin ausübt. Dabei trat keine Umwandlung des Protoporphyrins in Koproporphyrin auf; aber wohl sahen wir wieder, daß ein großer Teil des Porphyrins schnell verschwand.

Die bei diesen Versuchen entstandenen Emulsionen waren außerordentlich schwer weiterzuverarbeiten, da kein klares Filtrat erhältlich war.

Wir benutzten dann einen aus der Leber gepreßten klaren Saft. Es zeigte sich uns nun schon bald, daß im Lebersaft ein Stoff vorkam, der eine eigentümliche Reaktion mit Porphyrin aufwies. Wir wollen diesem Stoff, von welchem *Groepass* in meiner Klinik vorläufig erst einige Eigenschaften festzustellen vermochte, in unserer Darlegung den Namen X-Stoff geben. Fügt man bei einer Temperatur von 37° oder noch etwas mehr zu einer schwach alkalischen Lösung ( $\frac{1}{10}$  normaler Natronlauge) von Porphyrin einen schwach alkalischen Leberextrakt hinzu (mit Uroporphyrin verläuft die Reaktion am schnellsten), dann sieht man nach kurzer Zeit eine merkwürdige Erscheinung. Die schöne rote Farbe des Porphyrins verschwindet und geht in eine Farbe über, die am meisten jener des normalen Harnes ähnelt. Erwärmen und Hinzufügen von Ammoniumchlorid oder Ammoniak beschleunigt diese Reaktion in bedeutendem Maße. Wenn man nun die Lösung vor der ultravioletten Lampe betrachtet, sieht man, daß auch die rote Fluoreszenz verschwindet. Ebenfalls verschwindet das vierbändige Porphyrin-Spektrum. Bei Spektroskopie nimmt man ein anderes, sehr deutlich zweibändiges Spektrum wahr. Es ist also eine neue Verbindung entstanden, welche die bekannten Porphyrineigenschaften nicht mehr besitzt. Fügt man nun Essigsäure hinzu, dann kehrt die Fluoreszenz nicht zurück; diese neue Verbindung kann man in essigsaurem Milieu mit Acetylacetat ausschütteln. Das Porphyrin ist mit einer andern uns unbekannten Substanz, dem X-Stoff, in Bindung übergegangen, aus welchem es durch starke Salzsäure wieder befreit werden kann. Fügt man starke Salzsäure hinzu, dann erscheint sofort die rote Fluoreszenz, und wir sehen das zweibändige Spektrum wieder in das ursprüngliche vierbändige übergehen. Das Porphyrin und der X-Stoff sind also nun wieder getrennt.

Diese komplexe Verbindung zwischen dem Porphyrin und dem X-

Stoff entsteht also in schwach alkalischem Milieu, bleibt bestehen in essigsaurem Milieu und wird durch Salzsäure wieder gespalten. In dieser Verbindung mit dem X-Stoff aus der Leber ist also das Porphyrin mit unseren gewöhnlichen Untersuchungsmethoden nicht zu finden.

Welches ist nun dieser unbekannte Stoff, und woher kommt er?

Es zeigte sich uns nun schon bald, daß nicht allein die selbstbereiteten Leberpräparate wirksam waren, sondern auch die im Handel befindlichen Fabrikpräparate. Anfangs glaubte mein Mitarbeiter *Grotépass* hiermit eine zuverlässige Testmethode gefunden zu haben, das in Leberpräparaten vorhandene antiperizöse Prinzip zu bestimmen. Bei fortgesetzter Untersuchung erwies sich diese Hoffnung jedoch als trügerisch. Es zeigte sich nämlich, daß außerordentlich gut gereinigte Präparate der Firma Organon keinen X-Stoff mehr enthielten, obgleich sie klinisch bei der perniziösen Anämie gut wirksam waren. Auf Grund der Tatsache, daß zwischen dem Magensaft und dem antiperzösen Stoff eine Korrelation besteht, untersuchten wir 185 Magensaft. Bei Anwesenheit von Salzsäure war die Reaktion immer positiv.

Magensaft ohne freie Salzsäure kann positiv, aber auch negativ reagieren. Magensaft von Patienten mit perniziöser Anämie enthielt den X-Stoff nie. Ob die An- oder vielleicht richtiger die Abwesenheit dieses Stoffes im Magensaft diagnostische Bedeutung hat, können wir bisher nicht beurteilen. Wir untersuchten nun, ob der X-Stoff auch in anderem biologischem Material vorkommen kann, und wählten für diese Untersuchung zuerst den Harn normaler, dann jenen kranker Menschen. Im normalen Harn kommt dieser X-Stoff immer in kleinen Konzentrationen vor. Bei einigen Patienten fehlte er mitunter zeitweilig, war später aber wieder vorhanden.

Im Harn von Patienten mit perniziöser Anämie konnten wir den X-Stoff nie finden.

Durch Untersuchung bei uns selbst konnte nachgewiesen werden, daß unter Einfluß von Leberpräparaten per os die Konzentration dieses X-Stoffes im Harn deutlich zunimmt.

Wie verlockend es auch ist, auf diesen X-Stoff weiter einzugehen, so werde ich doch wieder zu meinem Thema im engeren Sinne zurückkehren müssen.

Hauptsache für unsere Betrachtungen in diesem Augenblick ist, daß im Körper, und zwar speziell in der Leber, ein Stoff vorkommt, der mit Porphyrin eine Bindung eingehen kann, wodurch dieses Porphyrin seine Reaktionseigenschaften wie die Fluoreszenz z.B. verliert und ein anderes Spektrum auftritt. Meine Untersuchungen haben es ferner auch wahrscheinlich gemacht, daß dieser X-Stoff im Blutserum anwesend ist. Das

Problem des Porphyrintransportes im Serum wird auch, dies berücksichtigend, näher studiert werden müssen.

Sicher ist es, daß dieser Stoff hauptsächlich in der Leber vorkommt und daß er bei der perniziösen Anämie wenigstens im Magensaft und im Harn fehlt.

Die Tatsache, daß Leberextrakte *in vitro* eine Veränderung von Porphyrin herbeiführen können, wies uns den Weg, auch *in vivo* nach derartigen Umwandlungen zu suchen.

Wir hatten gefunden, daß die beiden Bänder der Komplexverbindung bei 576 und 544 lagen.

Daß diese Komplexverbindung auch *in vivo* vorkommt, beweist eine Mitteilung von *Abrahams, Gavery und MacLangan* im «British Medical Journal» vom August 1947. Es betraf einen Fall akuter Porphyrie bei einer 34jährigen Patientin. Da der Harn nicht dunkel war, wurde anfangs nicht an Porphyrin gedacht. Diese Möglichkeit wurde erst am 18. Tage nach der Aufnahme ins Krankenhaus erwogen. Der Harn war «faintly pink», und die Autoren fanden darin ein zweibänderiges Spektrum von einem Stoff, den sie ein «metallo-porphyrin» nennen. Durch starke Salzsäure ging dieses zweibändige Spektrum in das bekannte zweibändige saure Spektrum des Koproporphyrins über, das nach Hinzufügung von Acetat und Äther extrahiert werden konnte, und es erschien das vierbändige Spektrum. Als Wellenlängen des zweibändigen Spektrums fanden sie 577 und 541. Dies muß also wohl dieselbe Komplexverbindung gewesen sein. Obgleich die tägliche Koproporphyrinausscheidung im Harn zwischen 4 und 13 mg lag, geben die Autoren an, daß der Harn gewöhnlich normale Farbe hatte, aber beim Stehen wohl eine etwas rotbraune Farbe annahm.

In der Literatur findet man dann und wann die Bemerkung, daß Leberextrakte bei akuten Porphyrien günstig wirken sollen und daß sie eine Abnahme des Porphyringehaltes des Harnes bewirken.

Wie bekannt, findet man im Harn und Blut einer gesunden Person nur Spuren von Porphyrin. Aus diesem Grunde ist eine gesunde Person zur Untersuchung nicht geeignet; denn es würde zu viel Arbeit und Zeit erfordern, eine genügende Menge Porphyrin für genaue spektroskopische Untersuchung zusammenzubringen.

Patienten mit Bleivergiftung, die 20-30mal mehr Porphyrin ausscheiden als normale Personen, würden hierfür ein geeignetes Objekt darstellen.

Der Zufall fügte es, daß in einem kurzen Zeitraum drei Patienten mit einer akuten Bleivergiftung in unserer Klinik waren. Diese Patienten erwiesen sich für eine Untersuchung besonders geeignet. Um quantitativ

möglichst genaue Resultate zu erhalten, wurde täglich der gesamte in 24 Stunden ausgeschiedene Harn aufgearbeitet.

Die exakte Laboratoriumsuntersuchung erfolgte durch meinen Assistenten, den Chemiker Dr. *Grotpass*, der früher bei *Hans Fischer* eine besondere Ausbildung in der Methode der Porphyrinuntersuchungen genossen hatte.

Der Gehalt an Koproporphyrin betrug bei zwei Patienten etwa 2,2 bis 2,3 mg je Tagesportion Harn, während im Harn des dritten Patienten täglich eine Koproporphyrinmenge von etwa 3,0-3,1 mg gemessen wurde.

Dem ersten Patienten wurden nun täglich 5 cm<sup>3</sup> Leberextrakt intramuskulär eingespritzt. In dem Harn, der am Tage nach der Einspritzung entleert wurde, konnte noch keine Veränderung wahrgenommen werden, weder was die Menge noch was die spektralanalytischen Eigenschaften des Porphyrins betrifft. Im Harn von Bleipatienten kommt immer ein wenig des oben beschriebenen X-Stoffes vor. Am zweiten Tage und danach am dritten nahm die Menge des X-Stoffes zu, und es wurde spektroskopisch ein Strich gefunden, den wir noch nie wahrgenommen hatten. Es gelang *Grotpass*, diesen Stoff so gut wie möglich von dem Koproporphyrin zu trennen, und es ergab sich nun auf Grund spektroskopischer Messungen als wahrscheinlich, daß das durch Leberextrakte *in vivo* im Harn erschienene Pigment ein Spektrum von 6 Bändern hat, von denen der Strich bei 645 besonders charakteristisch ist.

Bei den beiden anderen Patienten mit Bleivergiftung konnte derselbe Stoff nach Einspritzung mit Leberextrakten gefunden werden.

Durch spektro-kolorimetrische Bestimmung, d.h. durch das Messen der Intensität des charakteristischen Striches bei 645, konnte die Menge des ausgeschiedenen X-Stoffes ziemlich genau bestimmt werden. Umgekehrt kann man aus der Intensität des Striches bei 645 ziemlich genau berechnen, wieviel Leberextrakt eingespritzt worden war. Wir haben diese Untersuchungen monatelang an drei Patienten angestellt, und es hat sich uns gezeigt, daß unser Chemiker im Laboratorium unabhängig von dem behandelnden Arzt messen konnte, welche Mengen Extrakt der letztere seinen Patienten verabfolgt hatte.

Danach drängte sich die folgende Frage auf: Wie steht es nun um dieses Verhältnis und die Ausscheidung dieses Pigmentes bei Patienten mit perniziöser Anämie? Auch bei diesen Patienten findet man einen erhöhten Koproporphyringehalt im Harn (10mal so viel wie normalerweise). Hier blieb alles negativ; weder vor noch nach der Leberverabfolgung, noch nach Verabreichung in sehr großen Dosen haben wir jemals diesen X-Stoff im Harn nachweisen können.

Während dies alles uns lehrt, daß kein Zweifel darüber besteht, daß der

Leber im Porphyrinstoffwechsel ein bedeutsamer Platz zugewiesen werden muß, ist es doch höchst beachtenswert, daß auch der Pathologische Anatom uns berichtet, daß bei den akuten und chronischen Fällen von Porphyrie, die tödlich verlaufen, immer ernste Lebererkrankungen gefunden werden.

Ich werde nicht versuchen, noch weitere Gebiete des Problems des Porphyrinstoffwechsels mit Ihnen zu durchkreuzen. Ich glaube, daß dieser Rundgang in diesem noch so unbekannten und mysteriösen Gebiet bereits hohe Anforderungen an Ihre Aufmerksamkeit gestellt hat.

Ich möchte meinen Vortrag damit schließen, indem ich die Worte wiederhole, mit welchen mein unvergeßlicher Lehrer, Prof. *Hijmans van den Bergh*, vor nunmehr 16 Jahren einen Vortrag über dasselbe Thema schloß:

«Diese Untersuchungen des Porphyrins, von denen ich Ihnen einige Resultate, teils aus eigener Klinik, mitgeteilt habe, sind zweifellos noch sehr unvollständig und sehr unzusammenhängend. Doch glaubte ich, daß es gerechtfertigt sei, einen Augenblick Ihre Aufmerksamkeit hierauf hinzulenken. Denn diese Stoffe gehören fraglos zu den sehr wichtigen Bausteinen, deren die Natur sich bedient. Sie bilden einen bedeutsamen Bestandteil des Hämoglobins, des Pigmentes, das unsere Gewebe mit Sauerstoff versorgt, des Chlorophylls, das unsere Pflanzen und Tiere fördert und auch für den Menschen die Energie des Sonnenlichtes auf-fängt, um unsere Nahrung, den notwendigen Lebensbrennstoff, daraus zu bereiten. Aber auch in allen anderen pflanzlichen und tierischen Zellen, die weder Hämoglobin noch Chlorophyll enthalten, kommen sie vor. Zu dem *Keilinschen Cytochrom* und dem *Warburgschen Atemferment* stehen sie in enger Beziehung. Es scheint mir gerechtfertigt, daß auch der Kliniker solchen Urstoffen seine Aufmerksamkeit schenkt, wenn auch vorläufig der Vorteil, den die Praxis daraus ziehen kann, noch nicht groß ist. Es hat sich immer gezeigt, daß Untersuchungen, die anfangs nur theoretische Bedeutung zu haben schienen, nach einiger Zeit auch anfingen, Früchte für die Klinik zu zeitigen.»

### *Zusammenfassung*

Das Studium der Porphyrine hat sich speziell in Westeuropa entwickelt. Die Schweiz und auch Holland haben Beiträge geliefert. Ursprünglich wurden die Porphyrine als Abbauprodukte des Hämoglobins betrachtet. Später fanden sich immer mehr Anzeichen, welche darauf hinwiesen, daß diese Substanz eine Rolle bei der Synthese des Hämoglobins spielt. Bei diesen Untersuchungen wie auch bei anderen Prozessen der Assimilation

und Dissimilation tritt die Bedeutung der Leber in immer größerem Maße hervor.

Auf Grund der an Versuchstieren erhaltenen Ergebnisse glaubt der Autor demonstrieren zu können, daß die Leber bei der Bildung von Protoporphyrin in den Erythrocyten eine bedeutende Rolle spielt.

Es ist ein wenig schwierig, sich vorzustellen, daß die Leber einen zentralen Platz im Porphyrin-Kreislauf einnimmt, angesichts der Tatsache, daß Porphyrin nur in seltenen Fällen im Serum nachgewiesen werden kann, höchstens bei den schweren Formen von Porphyrie, wobei der Weg des Transports noch zu erklären bleibt. Dank verbesserter Methoden ist es uns jedoch gelungen, die Anwesenheit von Porphyrin im Serum nachzuweisen. Außerdem ist daran zu erinnern, daß das Porphyrin sich mit einer anderen Substanz kombinieren kann, wodurch es seine porphyrinischen Eigenschaften verliert, solange es Bestandteil dieser Verbindung ist. Sobald diese auseinanderfällt, erscheinen die porphyrinischen Eigenschaften wieder.

Diese bisher unbekannte Substanz, deren Eigenschaften nur teilweise bekannt waren, trifft man besonders in der durch Auspressen der Leber erhaltenen Flüssigkeit an. Sie fehlt bei Kranken mit perniziöser Anämie. Die zwei Abarten des Porphyrins der Serie I und III, so wie man sie im Urin findet, stammen höchstwahrscheinlich aus der Leber. Ob die Leber selbst Porphyrin bildet oder ob sie diese Substanz aus der Nahrung empfängt, konnte noch nicht festgestellt werden. Wahrscheinlich ist sowohl die eine als auch die andere Vermutung zulässig, und beide Phänomene vollziehen sich in unserem Organismus, zum mindesten, was das Ätioporphyrin III anbetrifft. Da der Darm Ätioporphyrin I enthält und da ungefähr die Hälfte der Porphyrine, welche sich im normalen Urin finden, gleichfalls zur ersten Serie gehören, muß man annehmen, daß die Leber auch eine Rolle im Stoffwechsel der ersten Serie spielt.

Abschließend haben wir uns die Frage vorgelegt, ob die alte Konzeption von *Hans Fischer*, gemäß welcher das Porphyrin auch in einem gewissen Verhältnis zum Myoglobulin steht, nicht von neuem unsere Aufmerksamkeit verdiente, und zwar in dem Sinne, daß das Porphyrin der dritten Gruppe mit Hämoglobin und die Porphyrine der ersten Gruppe mit Myoglobulin in Verbindung stehen.

#### Résumé

C'est en Europe occidentale que l'étude des porphyrines s'est développée. La Suisse aussi bien que la Hollande y ont contribué. Originaiement les porphyrines étaient considérées comme des produits de la décomposition de l'hémoglobine; plus tard on a trouvé toujours plus d'indices

qui attribuaient à cette substance un rôle dans la synthèse de l'hémoglobine. Dans ces expériences, l'importance du foie s'accentuait de plus en plus comme cela a été le cas et dans une mesure de plus en plus grande pour tous les autres processus possibles de l'assimilation et de la désassimilation.

En se basant sur des expériences faites sur des animaux, l'auteur croit pouvoir démontrer que le foie joue un rôle considérable dans la formation de la protoporphyrine des globules rouges.

Il est un peu difficile d'admettre que le foie occupe une place centrale dans la circulation porphyrinique, étant donné que la porphyrine n'a été constatée que quelques rares fois dans le sérum et encore dans des cas assez graves de porphyrie, de sorte qu'il reste encore à expliquer la voie du transport. Cependant, grâce à des méthodes améliorées, nous avons pourtant réussi à démontrer la présence de la porphyrine dans le sérum. En outre, nous rappelons que la porphyrine peut se combiner avec une autre substance et perdre ses propriétés porphyriniques, tant qu'elle fait partie de ce composé. Quand celui-ci se désagrège, les propriétés porphyriniques réapparaissent.

Cette substance, inconnue jusqu'ici, dont les propriétés sont assez peu connues, se rencontre surtout dans le liquide obtenu en broyant le foie. Elle manque chez les malades d'anémie pernicieuse. Les deux modalités de porphyrine des séries I et III, telles qu'on les trouve dans l'urine, doivent bien provenir du foie. Si le foie fabrique lui-même la porphyrine ou s'il la reçoit de la nourriture, ce fait n'a pas encore pu être établi. Ce qu'il y a de plus probable c'est que l'une et l'autre supposition sont admissibles et que les deux phénomènes s'accomplissent dans notre organisme, du moins pour ce qui concerne la porphyrine de l'ætio III. Comme l'intestin contient de la porphyrine de l'ætio I et que la moitié environ des porphyrines qui se trouvent dans l'urine normale, appartiennent également à la première série, il faut bien admettre que le foie joue aussi un rôle dans le métabolisme de la première série.

Pour finir, nous nous sommes posé la question si la vieille conception de *Hans Fischer* selon laquelle la porphyrine aurait un certain rapport avec la myoglobuline ne méritait pas de nouveau notre attention en ce sens que la porphyrine du troisième groupe est connexe avec l'hémoglobuline et les porphyrines du premier groupe seraient connexes à la myoglobuline.

#### *Riassunto*

È in Europa Occidentale che lo studio delle porfirine si è sviluppato. Tanto la Svizzera che l'Olanda vi hanno contribuito.

Originariamente le porfirine erano considerate come prodotti della decomposizione dell'emoglobina; più tardi si è trovato sempre più indizi che attribuivano a questa sostanza un ruolo nella sintesi dell'emoglobina.

In queste esperienze l'importanza del fegato si accentuava sempre più come è stato il caso, e in misura sempre più grande, per tutti gli altri processi possibili dell'assimilazione e della desassimilazione.

Basandosi su delle esperienze fatte su degli animali, l'Autore crede di poter dimostrare che il fegato gioca un ruolo considerevole nella formazione della protoporfirina dei globuli rossi.

È un poco difficile ammettere che il fegato occupa un posto centrale nella circolazione porfirinica, visto che la porfirina non è stata constata che rare volte nel siero e in casi piuttosto gravi di porfiria, in maniera tale che resta ancora da spiegare la via del trasporto. Tuttavia, grazie a dei metodi migliori, noi abbiamo pertanto potuto dimostrare la presenza di porfirina nel siero. Inoltre noi ricordiamo che la porfirina può combinarsi con un'altra sostanza e perdere le sue proprietà porfiriniche mentre fa parte di questo composto.

Quando questo si disintegra ricompaiono le proprietà porfiriniche.

Questa sostanza, sconosciuta finora, di cui non si conoscono oggi che alcune proprietà, si riscontra sopra tutto nel liquido ottenuto spremendo il fegato. Essa manca nei malati di anemia perniciosa.

I due tipi di porfirina della serie I e III, come le si trovano nell'orina, devono ben provenire dal fegato. Se il fegato fabbrica lui stesso le porfirine o se egli le riceve dall'alimentazione, è fatto che non si è potuto ancora stabilire.

Quello che è più probabile, è che sia l'una che l'altra supposizione sono ammissibili e che i due fenomeni si compiono nel nostro organismo almeno per quanto concerne la porfirina del eziol III.

Dato che l'intestino contiene delle porfirine del eziol I e che la metà circa delle porfirine che si trovano nell'orina normale appartengono ugualmente alla serie I, bisogna ben ammettere che il fegato gioca anche un ruolo nel metabolismo della serie I.

### *Summary*

The study of the porphyrins has developed in Western Europe, and both Switzerland and Holland have contributed to it. Originally, the porphyrins were considered as decomposition products of haemoglobin; later, more and more indications were found that these substances play a part in the synthesis of haemoglobin. In these experiments, as in the case of all other possible processes of assimilation and disassimilation, the importance of the liver became more and more evident.

On the basis of experiments performed upon animals, the author believes that he can demonstrate that the liver plays a considerable part in the formation of the protoporphyrin of the red corpuscles.

It is a little difficult to imagine that the liver occupies a central position in the circulation of the porphyrins, in view of the fact that porphyrin can be detected in the serum only in a few rare cases, mostly in rather severe cases of porphyria, so that the mode of transport still remains to be explained. Nevertheless, thanks to improved methods, we have been able to demonstrate the presence of porphyrin in the serum. Moreover it must be remembered that porphyrin can combine with another substance and lose its porphyrinic properties as long as it remains part of this compound. As soon as the latter disintegrates, the porphyrinic properties reappear.

This hitherto unknown substance, whose properties were only little known, is found especially in the liquid obtained by expression of the liver. In diseases with pernicious anaemia it is lacking. The two types of porphyrin of series I and III, such as are found in the urine, originate very probably in the liver. It has not yet been possible to establish whether the liver manufactures the porphyrin itself or whether it receives it from the diet. It is very probable that both suppositions are correct, and that both phenomena take place in our organism, at least as far as *aetioporphyrin III* is concerned. Since the intestine contains *aetioporphyrin I*, and since approximately half the porphyrins found in normal urine also belong to the first series, it must be assumed that the liver also plays a part in the metabolism of the first series.

In conclusion, we must ask ourselves whether the old conception of *Hans Fischer*, according to which porphyrin would bear a certain relationship to myoglobin, does not merit our renewed attention, in the sense that porphyrin of the third group is connected with haemoglobin and porphyrin of the first group with myoglobin.