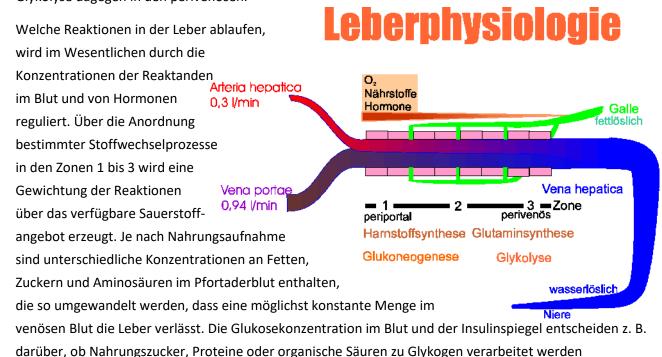


Entgiftungsstrategien der Leber

Dr. Martin Diefenbach

Mit ca. 1,5 kg Gewicht und einer Durchblutung von etwa 25% des Herzminutenvolumens ist die Leber der metabolische Motor des Menschen und dient der Versorgung aller Organe. In der Leber werden die aus dem Darm aufgenommenen Nährstoffe verarbeitet und je nach Bedarf in die Organe und Speichergewebe verteilt, sowie Stoffwechselschlacken und Toxine aufbereitet und entgiftet. Darüber hinaus ist die Leber ein Stellglied der Regulation von Säurebasenhaushalt und Elektrolythaushalt.

Die Membran zwischen Blut und Leber weist einen sehr hohen Porenanteil auf, durch welche sogar Makromoleküle wie Albumin, das in der Leber synthetisiert wird, durchtreten können. Das bedeutet auch, dass die Leberzellen für die meisten Fremdstoffe leicht zugänglich sind. In der Leber werden arterielles und Pfortaderblut über eine riesige Oberfläche an den Hepatozyten vorbei gespült. Je nach räumlicher Lage und enzymatischer Ausstattung werden Sauerstoff, Nahrung, Gifte und Hormone aus dem Blut aufgenommen und entsprechend versorgt. Bevorzugte Reaktionen, wie z. B. die Entgiftung von Ammoniak, finden in den periportalen Hepatozyten statt. Auf diese Weise kann zur Entgiftung auf ein höheres Sauerstoffangebot zurückgegriffen werden. Auch die Glukoneogenese findet in den periportalen Hepatozyten statt, die Glykolyse dagegen in den perivenösen.



Das gleiche Prinzip gilt auch für Entgiftungsreaktionen, wobei es hier darauf ankommt, die Konzentrationen der betreffenden Substanzen möglichst gering zu halten. Zu den Giften zählen alle endogenen und exogenen Substanzen, die den Stoffwechsel in bestimmten Konzentrationen beeinträchtigen. Bei vielen exogen zugeführten Giften, u.a. auch Arzneimitteln, müssen die entsprechenden Enzyme erst aktiviert oder

(gespeichert) oder über die Vena hepatica an den Körper weitergeleitet werden sollen.



sogar synthetisiert werden. Das Prinzip der Induktion von "Abwehrenzymen" ist in der Wirkung vergleichbar dem Immunsystem.

Tabelle 1 Aufgaben der Leber

Grundsätzlich sorgt die Leber über eine Konzentrationseinstellung aller Stoffe sowohl für die						
Versorgung wie auch die Entsorgung fast aller Substanzen.						
VERSORGUNG						
SPEICHERUNG	Ein Zuviel an Nährstoffen wird in der Leber (zwischen)gespeichert.					
ENTGIFTUNG	Stoffe, die Funktionen im Körper beeinträchtigen können, werden soweit abgebaut und umgewandelt, dass die Konzentration im venösen Blut (normalerweise) nicht mehr schädigend ist. Es gibt drei Haupttypen von Entgiftungsreaktionen:					
PHASE I	Oxidation	 Hydroxilierungen durch Mikrosomen der Leber (P450-System, Monooxidasen) Oxidationen (Dioxigenasen) Einführung von OH - Gruppen in aromatische Ringe und Hydroxylierung von -NH-CH3 zu -NH-CH2OH gefolgt von der Abspaltung von CH2O (oxidative Demethylierung) 				
	Reduktion Hydrolyse	Die Reduktion spielt vor allem für die Inaktivierung von Hormonen (Steroidhormone, Insulin) eine Rolle; aber auch körperfremde Stoffe, z.B. aromatische Nitroverbindungen, werden reduziert. Esterase, Amidase, Phosphatase				
PHASE II	Konjugation	- Kopplung mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure				
		 Aromatische Carbonsäuren werden häufig mit Glycin gepaart; in gleicherweise entstehen Gallensäuren. Aromatische Amine werden acetyliert auch eine Methylierung am N oder an phenolischen Hydroxylgruppen wird beobachtet Aromatische Kohlenwasserstoffe (z.B. Anthracen) werden zu Thioäther mit N-Acetylcystein entgiftet. Cysteindonator ist Glutathion 				
ENTSORGUNG	Fettlösliche Stoffe werden z.T. in Gallensalze oder über Oxidation und Konjugation zu wasserlöslichen Verbindungen umgewandelt. Wasserunlösliche Abbauprodukte werden über die Galle in den Darm abgegeben und letztendlich über den Stuhl ausgeschieden. Wasserlösliche Stoffe werden in das venöse Blut abgegeben und über die Nieren (Nierenschwelle!) aus dem Blut eliminiert.					
REGULATION	Der Elektrolythaushalt und der Säure-Basen-Haushalt werden z.B. über Proteinsynthese (Albumin), den Abbau organischer Säuren und dem Verbrauch von Bikarbonat beeinflusst.					



Entgiftung

Entgiftung kann in zweierlei funktionale Reaktionen unterschieden werden:

- Funktionalisierungsreaktionen (Phase I Reaktionen) = Anhängen bzw. Freilegung von funktionellen Gruppen.
- 2. Konjugation (Phase II Reaktionen) = Kopplung an die funktionellen Gruppen

Letztlich stehen Reaktionen im Vordergrund, die die Lipidlöslichkeit verringern. Die wichtigsten Reaktionen sind im ER (Endoplasmatisches Retikulum) lokalisiert und an "Mikrosomenmembranen" gebunden. Ihre Spezifität ist im Gegensatz zu den Enzymen des Intermediärstoffwechsels gering. Sie sind besonders geeignet, Substanzen mit unterschiedlichen Strukturen weniger lipidlöslich und damit ausscheidbar zu machen.

Tabelle 2: "Entgiftungs" - Reaktionen

Phase I Phase II Überwiegend in der Leber, aber auch in Extrahepatisch weit verbreitet bestimmten Zellen der Lunge, Niere, Gastrointestinaltrakt, Haut Konjugation mit -Pharmaka Oxidation P450 Monooxigenase, Glucuronsäure, -(Gift) Peroxidase Schwefelsäure -Reduktion P450 Carbonsäuren -Aminosäuren Esterase, Amidase, Hydrolyse Glutathion **Phosphatase**

Die Ausprägung des Fremdstoffwechsels kann individuell sehr stark variieren und hängt von unterschiedlichen Faktoren ab: Genetisch (Art, Stamm, Individuum, Alter, Geschlecht), Tageszeit, Enzyminduktion (vor allem mikrosomale Enzyme in der Leber), Enzymhemmung, Ernährung und Krankheit.

Die Enzyme können nicht entscheiden, ob ihre Substrate für den Organismus nützlich oder schädlich sind. Sie verändern deren Struktur und damit häufig auch deren Wirkung. So kann aus einer wirksamen Form eines Arzneimittels ein unwirksames Abbauprodukt entstehen, durch unwirksame Stoffe toxische Metaboliten, durch zuviel fleischliche Kost ein Übermaß an Harnsäure und letztlich Gicht.

Tabelle 3: Einfluss der Biotransformation auf die Wirkung (Forth et al., 1992)

	Ausgangsverbindu	ng ⇒ Metabolit
Metaboliten sind weniger wirksam oder unwirksam	Barbiturate Meprobamat Phenothiazin	Hvdroxvbarbiturate Hydroxymeprobama Phenothiazinsulfoxio
Metaboliten sind ebenfalls wirksam	Phenylbutazon Aminophenazon Codein Diazepam Methylphenobarbital Imipramin	Oxyphenbutazon Aminoantipyrin Morphin Oxazepam Phenobarbital Desipramin
Erst der Metabolit ist wirksam	Parathion Cyclophosphamid Sulfachrysoidin	Paraoxon Spaltprodukt Sulfanilamid



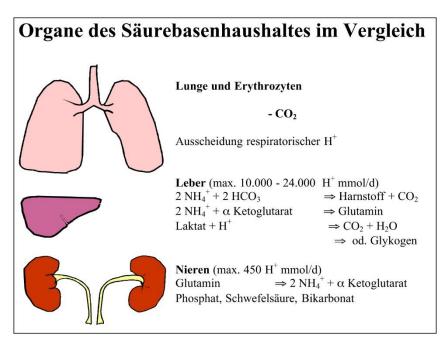
Nicht allein die Leber, auch Darmbakterien können einen erheblichen Anteil am Fremdstoffumsatz haben. Dieser hängt besonders vom Alter, Nahrung und Krankheit ab. Aufgrund der anaeroben Bedingungen stehen Reduktionen im Vordergrund. Außerdem sind Konjugatspaltungen durch ß-Glucuronidasen und Sulfatasen wichtig, weil dabei weniger hydrophile Stoffe erzeugt und rückresorbiert werden können.

Entgiftung & Regulation

Jede biochemische Reaktion in der Leber steht über kurze oder lange Verbindungen in Wechselwirkungen mit anderen Reaktionen der Leber. Auf diese Weise kann, gewollt oder ungewollt, eine andere Reaktion beeinflusst werden.

- > Die Entgiftung über die mikrosomale Oxidation produziert Radikale, die antioxidative Substanzspiegel reduzieren.
- ➤ Bei Lebererkrankungen kann der "First Pass" von Arzneimitteln (u.a. Clomethiazol, Labetalol, Metroprolol, Nifedipin, Pentazocin, Pethidin, Propranolol, Verapamil) reduziert sein, so dass es bei geringeren Konzentrationen zu höheren Wirkstoffspiegeln kommen kann.
- ➢ Bei chronischem Alkoholabusus entsteht zunächst eine Fettleber, aus der sich eine Leberzirrhose entwickeln kann. Da die Ethanoloxidation NAD benötigt, wird der NAD/NADH-Quotient beeinflusst, was die Fettsäuremobilisierung einschränkt. Alkoholabusus führt damit zu einer physiologischen Verringerung der NAD-Konzentration und hemmt bzw. verlangsamt alle anderen Reaktionen, die auf eine bestimmte NAD-Konzentration angewiesen sind.

Wie eng Regulation und Entgiftung zusammenstehen wird auch am Beispiel der Ammoniakentgiftung deutlich. Abhängig von der Bikarbonatkonzentration im Blut, welche eng mit dem pH-Wert korreliert, wird Ammoniak unterschiedlich entsorgt. Ist die Bikarbonatkonzentration ausreichend, wird Harnstoff synthetisiert. Bei geringerer Bikarbonatkonzentration wird Bikarbonat eingespart und Ammoniak als Glutamin in die Nieren transportiert, wo es direkt als Ammoniak ausgeschieden wird.





Bedingt durch den Abbau organischer Säuren ist die Leber sogar das wichtigste Organ zur Regulation des Säure-Basen-Haushaltes. Insbesondere die Milchsäure ist ein endogenes "Gift", das u.a. den Energiestoffwechsel der Zelle beeinträchtigt. Immer, wenn im Stoffwechsel mehr Sauerstoff benötigt als angeliefert wird (sei es bei besonderen Belastungen, stark zehrenden Erkrankungen oder hypoxischen Zuständen), wird Milchsäure in den Zellen gebildet. Dadurch sinkt der intrazelluläre pH-Wert. In der Sportmedizin als periphere Ermüdung bekannt nehmen die Zellen weniger Sauerstoff auf und sind weniger leistungsfähig. Um den zellulären Stoffwechsel zu normalisieren muss die Milchsäure in die Leber transportiert und dort abgebaut werden. Durch den Milchsäureabbau entsteht CO₂ oder wieder Glukose, die entweder als Glykogen gespeichert oder zur Versorgung der Organe in das Blut abgegeben wird.

Allein über den Abbau organischer Säuren kann die Leber 50fach mehr Protonen eliminieren als die Nieren! Eine Leistung der Leber, die leider oft vergessen wird.

Diagnostik

Die Vielseitigkeit der Leber führt leider auch dazu, dass eine Überlastung oder ein Ungleichgewicht nur schwer erkannt wird. Die üblichen "Leberwerte" sagen nur sehr wenig über die tatsächliche Beanspruchung der Leber aus. Die Referenzbereiche sind so weit gefasst und schwierig zu interpretieren, dass erst eine starke Leberbeschädigung entdeckt werden kann. Außerdem gibt jeder Test immer nur einen kleinen Teil der Funktion und das auch nur zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt wieder. Praktisch dienen Leberwertbestimmungen fast ausschließlich der Prognose, wann eine Lebertransplantation notwendig wird.

Im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen ist eine starke Belastung oder auch eine leichte Einschränkung der Leber praktisch nicht nachweisbar. Die Folgen sind vielschichtig: Auf der einen Seite ist der Nachweis der Wirksamkeit zur Zulassung eines "Leberpräparates" sehr schwierig zu führen und oftmals Glücksache, auf der anderen Seite fehlen schlüssige Methoden zur Dokumentation des Behandlungserfolges.

Wie viele komplexe Dinge, die sich wissenschaftlich nur schwer fassen lassen, hat die Leber in der Medizin sicher nicht die Bedeutung, die ihr eigentlich zustehen würde. Nicht nur bei Leberschädigungen und Lebererkrankungen, sondern auch bei anderen Erkrankungen, die den Stoffwechsel beeinflussen, sollte die Leber besondere Beachtung finden. Dass bedeutet natürlich nicht, dass alle möglichen Lebertests bei jeder Erkrankung durchgeführt werden müssten. Es soll heißen, dass man jeweils berücksichtigt, dass manche Arzneimittel und endogene Toxine den Leberstoffwechsel belasten und dass insbesondere chronische Erkrankungen die Leber beeinträchtigen. Ein wichtiger Hinweis auf die starke Belastung der Leber sind z. B. Müdigkeit, Leistungsschwäche, die begleitend mit einer Vielzahl an Erkrankungen einhergehen. Aber auch Flatulenz und Meteorismus sowie Hautausschläge mit Juckreiz können Hinweise auf eine stark beanspruchte Leber sein. In der Naturheilkunde ist die Leber eines der wichtigsten Organe. Bei chronischen Erkrankungen wird die Leberfunktion meistens unterstützt.



Tabelle 4: "Leberwerte"

Methoden zur Beurteilung der Leberfunktion Invasive Techniken wie Laparoskopie und Biopsie Nichtinvasive bildgebende Verfahren Serologische Methoden Laborchemische Analysen Charakteristika der wichtigsten Leberenzyme (nach Classen, Siewert; Gastroenterologische Diagnostik, Leberintegrität Abk. Enzym Bevorzugte **Bevorzugte Lokalisation** Mittlere Norm-Lokalisation innerhalb der Leberläppchen Hwz im bereich innerhalb der Serum Hepatozyten Aspartataminotransferase **AST** 1/3 Keine 47 h < (Glutamat-Oxalacetat-(GOT) Zytoplasma (gleichmäßige Verteilung) 18 Transaminase) 2/3 [U/I Alaninaminotransferase Zytoplasma 17 h ALT Periportal < (GPT) (Zone 1 nach Rappaport) 22 (Glutamat-Pyruvat-[U/I Transaminase) Alkalische Phosphatase AΡ Zellmembran Keine, jedoch bei Cholesta-3 - 7 d < 170 se Enzymfreisetzung auch [I/U] aus Gallengangsepithelien γ-Glutamyltransferase (γν-GT Zellmembran 3 - 4 d Keine < Glutamyltranspeptidase) 28 Perizentral = perivenös < 4 Glutamatdehydrogenase GLDH Mitochondrien 3 - 4 d [U/ (Zone 3 nach Rappaport) CHE 18 h 2-7,4 Cholinesterase Zytoplasma keine [kU/I]Sekretionsleistung der Leber Bilirubin Gesamtbilirubin z.B. 0,1 - 1,2 µmol/l im Serum Gerinnungsfaktoren Quickwert 12-15 h Faktor V Faktor VII 2 - 5 h 19 d Albumin **Entgiftungskapazitätstests** Radioaktive Messung des ¹⁴CO2 in der Aminopyridin-Cytochrom P450 - mikrosomale Metabolisierungskapazität Atemtest Atemluft nach Gabe von Aminopyridin Coffeinbestimmung Coffeinkonzentration im Speichel Mikrosomale Demethylierung Galaktose-Elimination Serumkonzentrationsbestimmung oder Phosphorylierung im Zytoplasma radioaktive Messung in der Atemluft MEGX-Test Lidocainabbau (1 mg/kg) zu Mo-Cytochrom P450 - mikrosomale Metabolisierungskapazität noethylglycinxylidid Serumgallensäuren-Radioimmunologische oder

Therapie

bestimmung

enzymatische Messung



Für eine ganzheitliche Therapie kann die Leber auch als ein Organ verstanden werden, dass die Therapie der Erkrankung unterstützen soll (Verbesserung des Stoffwechsels/Milieus = Stärkung der Selbstheilungskräfte). Deshalb macht es immer Sinn, die Sauerstoffversorgung (Atemtechniken) und die Leberdurchblutung zu verbessern (Wärme, Hyperämisierung) und die Toxinbelastung zu verringern (Ammoniakreduktion, Ernährung, Laktatabbau).

Tabelle 5: Leberunterstützende Maßnahmen

Durchblutungsfördernde	Maßnahmen	Leberwickel Heublumensack	Sport Sauna			
Gallensafttreibende (cho Phytotherapeutika	leretische)	Artischocke Boldo Echte Engelwurz Indische Flohsamen Kurkuma (Gelbwurzel)	Löwenzahn Pfefferminze Schafgarbe Teufelskralle Wegwarte (schwach)			
Darmsanierung		Reduktion von Darmgiften				
Ernährung, Diät, Lebensf	ührung	Reduktion von "Giften" wie Alkohol, Kaffee, Zigaretten etc.				
Nahrungsergänzung		Mineralien als Bestandteil best. Enzyme: Kupfer, Eisen, Selen				
Spezifische Leberarzneimittel						
Verzweigtkettige Aminosäuren		Leucin, Valin, Isoleucin Substitution eines physiologischen Mangels in der Leber				
Mariendistel	Silybin/Silymarin = Fl Eigenschaften	Silybin/Silymarin = Flavonoidgemisch mit antioxidativen und zellprotektiven Eigenschaften				
Ornithin-Aspartat	Substrat für den Har	Substrat für den Harnstoffzyklus zur Beschleunigung des Ammoniakabbaus				
Lactulose	Ammoniakreduktion	Ammoniakreduktion durch laxierende Wirkung im Darm				
Gelum-Tropfen [®]		Kalium-Eisen-Phosphat-Citrat-Komplex Doppelnutzen!: Leberentlastung durch Bindung von Toxinen im Darm				
Zink		Substitution bei Mangel: Co-Faktor bei einigen Entgiftungsreaktionen, u.a. Alkoholdehydrogenase				
B1 u.a. B-Vitamine	B1 u.a. B-Vitamine Substitution bei Man					
Hinweis: Etherische Öle	Hinweis: Etherische Öle sind schwach leberbelastend ¹					

¹ Hinweis in der Monographie zu Eukalyptusöl: "Eukalyptusöl bewirkt eine Induktion des fremdstoffabbauenden Enzymsystems in der Leber. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann deshalb abgeschwächt und/oder verkürzt werden." Dieser Hinweis zu Nebenwirkungen des Eukalyptusöls basiert auf folgender Geschichte: Australischen Schafen wurde ein Wurmmittel gegeben, dessen Abbauprodukte für das Schaf toxisch sind. Nach dem Verzehr von Eukalyptusblättern wurde das Wurmmittel schneller abgebaut worauf viele Schafe an einer Überdosis des gebildeten Toxins verstarben. An Schafen ist diese Wirkung von Eukalyptus dokumentiert: Bei vielen anderen Stoffen ist eine vergleichbare Wirkung zu vermuten, die jedoch bisher nicht dokumentiert ist.