

Entgiftungsstrategien der Leber

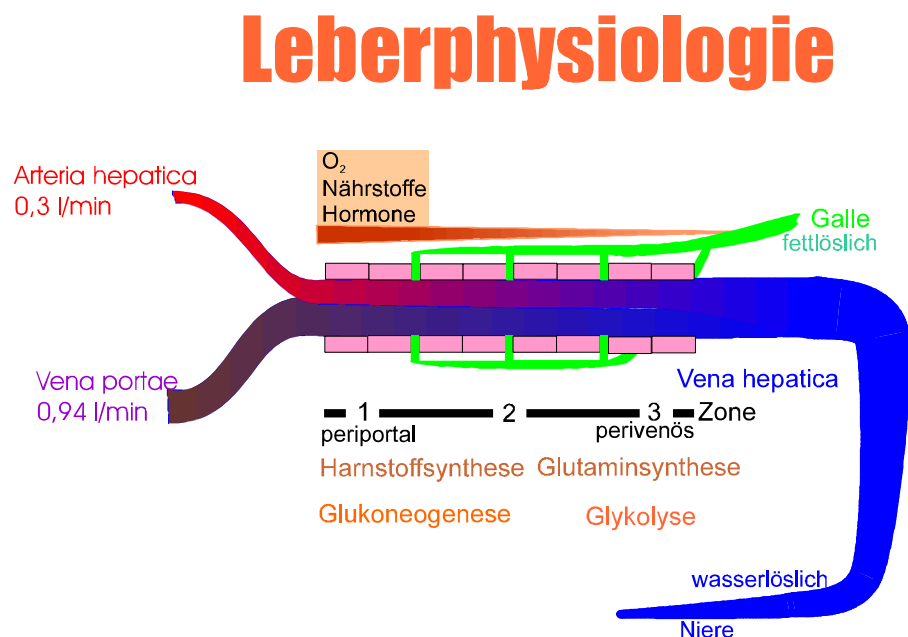
Mit ca. 1,5 kg Gewicht und einer Durchblutung von etwa 25% des Herzminutenvolumens ist die Leber der metabolische Motor des Menschen und dient der Versorgung aller Organe. In der Leber werden die aus dem Darm aufgenommenen Nährstoffe verarbeitet und je nach Bedarf in die Organe und Speichergewebe verteilt, 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 periportal Hepatozyten statt. Auf diese Weise kann zur Entgiftung auf ein höheres Sauerstoffangebot zurückgegriffen werden. Auch die Glukoneogenese findet in den periportal Hepatozyten statt, die Glykolyse dagegen in den perivenösen.

Welche Reaktionen in der Leber ablaufen, wird im wesentlichen durch die Konzentrationen der Reaktanden im Blut und von Hormonen reguliert. Über die Anordnung bestimmter Stoffwechselprozesse in den Zonen 1 bis 3 wird eine Gewichtung der Reaktionen über das verfügbare Sauerstoffangebot erzeugt. Je nach Nahrungsaufnahme sind unterschiedliche

Konzentrationen an Fetten, Zuckern und Aminosäuren im Pfortaderblut enthalten, die so umgewandelt werden, dass eine möglichst konstante Menge im venösen Blut die Leber verlässt. Die Glukosekonzentration im Blut und der Insulinspiegel entscheiden z. B. darüber, ob Nahrungszucker, Proteine oder organische Säuren zu Glykogen verarbeitet werden (gespeichert) oder über die Vena hepatica an den Körper weitergeleitet werden sollen.

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 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	Nährstoffe werden - auch bei unterschiedlichem Verbrauch und Angebot - auf ein relativ gleich bleibendes Niveau im venösen Blut eingestellt (z. B. Fette, Aminosäuren, Proteine, Zucker).	
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 <ul style="list-style-type: none"> - 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	Die Reduktion spielt vor allem für die Inaktivierung von Hormonen (Steroidhormone, Insulin) eine Rolle; aber auch körperfremde Stoffe, z.B. aromatische Nitroverbindungen, werden reduziert.
	Hydrolyse	Esterase, Amidase, Phosphatase
PHASE II	Konjugation <ul style="list-style-type: none"> - Kopplung mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure - Aromatische Carbonsäuren werden häufig mit Glycin gepaart; in gleicher Weise entstehen Gallensäuren. - Aromatische Amine werden acetyliert. - auch eine Methylierung am N oder an phenolischen Hydroxylgruppen wird beobachtet - Aromatische Kohlenwasserstoffe (z.B. Anthracen) werden zu Thioäthern mit N-Acetylcystein entgiftet. Cysteindonorator 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.	

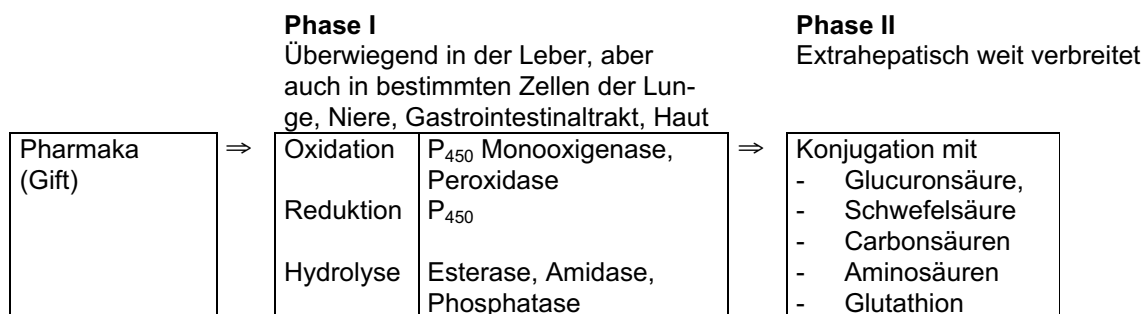
Entgiftung

Entgiftung kann in zweierlei funktionale Reaktionen unterschieden werden:

1. 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



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)

	Ausgangsverbindung	⇒	Metabolit
Metaboliten sind weniger wirksam oder unwirksam	Barbiturate		Hydroxybarbiturate
	Meprobamat		Hydroxymeprobamat
	Phenothiazin		Phenothiazinsulfoxid
Metaboliten sind ebenfalls wirksam	Phenylbutazon		Oxyphenbutazon
	Aminophenazon		Aminoantipyrin
	Codein		Morphin
	Diazepam		Oxazepam
	Methylphenobarbital		Phenobarbital
	Imipramin		Desipramin
Erst der Metabolit ist wirksam	Parathion		Paraoxon
	Cyclophosphamid		Spaltprodukt
	Sulfachrysoidin		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 β -Glucuronidasen und Sulfatasen wichtig, weil dabei weniger hydrophile Stoffe erzeugt und rückresorbiert werden können.

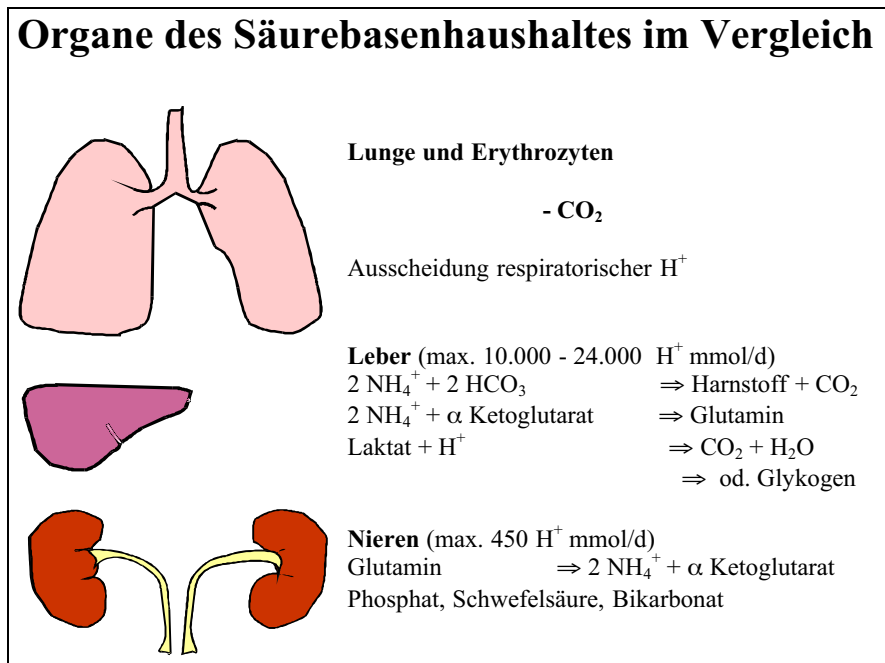
Entgiftung & Regulation

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, Metoprolol, 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 ein-

gespart 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 wider. 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, Schattauer, 1993)					
Leberintegrität					
Enzym	Abk.	Bevorzugte Lokalisation innerhalb der Hepatozyten	Bevorzugte Lokalisation innerhalb der Leberläppchen	Mittlere Hwz im Serum	Normbereich
Aspartataminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)	AST (GOT)	1/3 Zytoplasma 2/3 Mitochondrien	Keine (gleichmäßige Verteilung)	47 h	< 18 [U/l]
Alaninaminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)	ALT (GPT)	Zytoplasma	Periportal (Zone 1 nach Rappaport)	17 h	< 22 [U/l]
Alkalische Phosphatase	AP	Zellmembran	Keine, jedoch bei Cholestase Enzymfreisetzung auch aus Gallengangsepithelien	3 - 7 d	< 170 [U/l]
γ -Glutamyltransferase (γ -Glutamyltranspeptidase)	γ -GT	Zellmembran	Keine	3 - 4 d	< 28 [U/l]
Glutamatdehydrogenase	GLDH	Mitochondrien	Perizentral = perivenös (Zone 3 nach Rappaport)	3 - 4 d	< 4 [U/l]
Cholinesterase	CHE	Zytoplasma	keine	18 h	2-7,4 [kU/l]
Sekretionsleistung der Leber					
Bilirubin		Gesamtbilirubin z.B. 0,1 - 1,2 μ mol/l im Serum			
Gerinnungsfaktoren	Quickwert				
	Faktor V			12-15 h	
	Faktor VII			2 - 5 h	
Albumin				19 d	
Entgiftungskapazitätstests					
Aminopyridin-Atemtest	Radioaktive Messung des $^{14}\text{CO}_2$ in der Atemluft nach Gabe von Aminopyridin		Cytochrom P ₄₅₀ - mikrosomale Metabolisierungskapazität		
Coffeinbestimmung	Coffeinkonzentration im Speichel		Mikrosomale Demethylierung		
Galaktose-Elimination	Serumkonzentrationsbestimmung oder radioaktive Messung in der Atemluft		Phosphorylierung im Zytoplasma		
MEGX-Test	Lidocainabbau (1 mg/kg) zu Monoethylglycinxyloid		Cytochrom P ₄₅₀ - mikrosomale Metabolisierungskapazität		
Serumgallensäurenbestimmung	Radioimmunologische oder enzymatische Messung				

Therapie

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 (choleretische) Phytotherapeutika	Artischocke Boldo Echte Engelwurz Indische Flohsamen Kurkuma (Gelbwurzel)	Löwenzahn Pfefferminze Schafgarbe Teufelskralle Wegwarte (schwach)
Darmsanierung	Reduktion von Darmgiften	
Ernährung, Diät, Lebensführung	Reduktion von "Giften" wie Alkohol, Kaffee, Zigaretten etc.	
Nahrungsergänzung	Mineralien als Bestandteil best. Enzyme: Kupfer, Eisen, Selen ...	
Spezifische Leberarzneimittel		
Verzweigt-kettige Aminosäuren	Leucin, Valin, Isoleucin Substitution eines physiologischen Mangels in der Leber	
Mariendistel	Silybin/Silymarin = Flavonoidgemisch mit antioxidativen und zellprotektiven Eigenschaften	
Ornithin-Aspartat	Substrat für den Harnstoffzyklus zur Beschleunigung des Ammoniakabbaus	
Lactulose	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	
B ₁ u.a. B-Vitamine	Substitution bei Mangel	
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.