



Entgiftungsstrategien der Leber

Dr. Martin Diefenbach

MEDIZINISCHE INFORMATION

DRELUSO Pharmazeutika Dr. Elten & Sohn

Markt 5

31840 Hess. Oldendorf

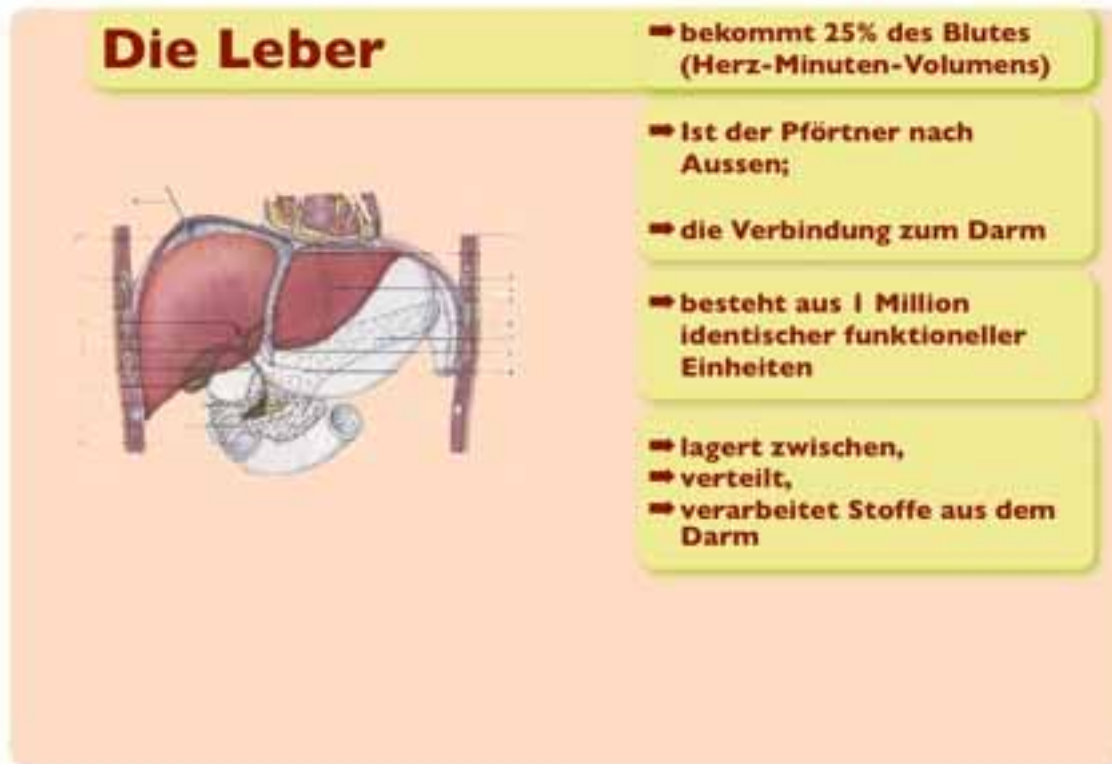
Tel.: 05152-942411

info@dreluso.de

Inhalt

Die Leber	3
Methoden zur Beurteilung der Leberfunktion	4
Entgiftung	6
Was ist Gift	6
Fremdstoffentgiftung	7
Phase I	7
Phase II	8
Abbau von Schlackenstoffen	9
Entgiftung & Regulation	10
Stoffwechselgifte: Ammoniak	11
Stoffwechselgifte: Laktat	12
Die Leber im Energiestoffwechsel	12
Leber und Gehirnleistung	14
Die Leber im Säure-Basen-Haushalt	15
Therapeutische Möglichkeiten - Übersicht	15

Die Leber



Jedes Organ ist wichtig und jedes Organ einzigartig. Die Anatomie und die Anordnung im Körper reflektieren die Funktion. Was das angeht, unterscheidet sich die Leber nicht von anderen Organen. Auch die Leber ist einzigartig und besonders. Das Spezielle an der Leber selber ist, dass hier sämtliche Stoffwechselprozesse möglich sind und auch stattfinden.

Mit ca. 1,5 kg Gewicht und einer Durchblutung von etwa $\frac{1}{4}$ 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 Säure-Basenhaushalt und Elektrolythaushalt und beeinflusst über die Gallensäuren die Fettresorption aus dem Darm.

Die Leber ist „Pforte“ direkt an der Grenze nach aussen und der vorgeschaltete Darm ein formal externer Bioreaktor, der vom Körper gesteuert wird. Über Exkretion und Resorption wird das Milieu im Darm und der Aufschluss der Nahrung kontrolliert. Die freigesetzten Nährstoffe gelangen über die Pfortader in die Leber.

Nicht allein die Ernährung bestimmt, wie wir mit allen erforderlichen und essentiellen Bestandteilen versorgt werden; es ist von ebenso großer Bedeutung, dass die Darmflora und die Sekrete des Darmes die Nahrung in der gewünschten Weise aufschließen und verfügbar machen. Ein schlecht durchbluteter Darm ist sauerstoffarm und gibt den anaeroben Darmbakterien Vorteile, die für einen überwiegenden reduktiven Stoffwechsel stehen. Entsprechend verschieden sind die freigesetzten Stoffwechselprodukte, welche in die Leber gelangen.

Über die Exkretion der Galle nimmt die Leber Einfluss auf die Darmbesiedelung und die Fettresorption.

<p>Versorgung Fettresorption (Gallensäuren) Zucker Aminosäuren</p>	<p>Speicherung Zucker (Glykogenspeicher) Fett (Triglyceridspeicher)</p>
<p>Entsorgung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stoffe werden chemisch um(ab)gebaut • <u>Fettlösliche</u> Stoffe werden z.T. in Gallensalze umgewandelt. Über die Gallengänge werden sie in den Darm abgegeben und letztendlich über den Stuhl ausgeschieden. • <u>Wasserlösliche</u> Stoffe "Abfälle" werden in das venöse Blut abgegeben und über die <u>Nieren</u> (Nierenschwelle) aus dem Blut eliminiert. 	
<p>Regulation</p> <p>Der Elektrolythaushalt und der Säure-Basen-Haushalt werden u. a. über</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinsynthese (Albumin), den • Abbau organischer Säuren und dem Verbrauch von Bikarbonat beeinflusst. <p>Nährstoffe werden auch bei unterschiedlichem Verbrauch und Angebot auf ein relativ gleich bleibendes Niveau im venösen Blut eingestellt (Fette, Aminosäuren, Proteine, Zucker).</p>	

Methoden zur Beurteilung der Leberfunktion

Im Gegensatz zur Bestimmung von Kreatinin und Harnstoffstickstoff bei Niereninsuffizienz lassen sich die Funktionen der Leber nicht mit einem einfach quantifizierbaren Test erfassen. Es gibt Tests mit Aussagen zur Leberintegrität: Anhand der Aktivität von Leberenzymen im Blutplasma kann man auf Zerstörungen von Leberzellen schließen. Die Sekretionsleistung der Leber lässt sich ebenfalls bestimmen, wobei diese Messwerte immer nur einen bestimmten Zeitabschnitt einer Kinetik darstellen. Die Halbwertszeit des Albumins liegt bei fast drei Wochen, so dass kurzfristige Änderungen nicht erfasst werden. Um die aktuelle Kapazität des fremdstoffabbauenden Enzymsystems zu testen gibt es spezielle Tests. Die Aussagekraft solcher Tests wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass die Entgiftungsleistung der Leber individuell verschieden ist und solche Testsysteme deshalb keine absoluten Aussagen erlauben.

Invasive Techniken wie Laparoskopie und Biopsie	Serologische Methoden
Nichtinvasive, bildgebende Verfahren	Laborchemische Analysen

Leberintegrität					
Charakteristika der wichtigsten Leberenzyme (nach Classen, Siewert; Gastroenterologische Diagnostik, Schattauer, 1993)					
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]

Die Vielseitigkeit der Leber führt dazu, dass eine Überlastung oder ein Ungleichgewicht methodisch nur schwer zu fassen ist und meist übersehen 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, ob oder wann eine Lebertransplantation notwendig wird.

Sekretionsleistung der Leber				
Bilirubin		Gesamtbilirubin z.B. 0,1 - 1,2 μmol/l im Serum		
Gerinnungsfaktoren	Quickwert			
	Faktor V		12-15 h	
	Faktor VII		2 - 5 h	
Albumin			19 d	

Es ist die Vielseitigkeit, die das Organ Leber so besonders macht. Die Leber zu unterstützen kann daher ein sinnvoller Ansatz bei einer Vielzahl von Erkrankungen sein.

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 Monoethylglyncinylidid	Cytochrom P ₄₅₀ - mikrosomale Metabolisierungskapazität
Serumgallensäurenbestimmung	Radioimmunologische oder enzymatische Messung	

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.

Entgiftung

Was ist Gift

Nach üblichem Verständnis sind Gifte die Stoffe, die bereits in geringen Dosen zu Schäden führen, und deren Schaden ihren Nutzen übersteigt. Je nach chemischem Charakter oder dem Aufnahmeweg unterscheidet man verschiedene Gifte.

Aber auch nützliche Substanzen können Gifte sein; - zur falschen Zeit, - in der falschen Dosis, - am falschen Ort.

Als giftig in diesem Sinne kann auch das Fehlen von notwendigen Substanzen betrachtet werden. Mit diesem Hintergrund kann man die Entgiftungsaufgabe der Leber generell als das Einstellen der notwendigen Konzentrationen von Stoffen verstehen. Dann gehören auch der Zucker- und Fettstoffwechsel wie der Harnstoffzyklus zur Entgiftung. Und genau das ist die Aufgabe der Leber, für die richtigen Konzentrationen im Blut zur Versorgung und Entsorgung der anderen Organe und Körperzellen zu sorgen.



Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, braucht die Leber eine sehr umfangreiche biochemische Ausstattung und die Möglichkeit, Stoffe zu lagern und zu speichern.

Fremdstoffentgiftung

Bei der Fremdstoffentgiftung 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.

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

Damit Enzyme Reaktionen katalysieren können, müssen Substrat und Enzym wie Schlüssel und Schloss zusammenpassen. Die kontrollierte Entgiftung von Fremdstoffen ist eine Besonderheit der Leber und findet in zwei Phasen statt:

Phase I

In einem ersten Schritt produziert die Leber enzymatisch reaktive Verbindungen (Sauerstoffradikale) aus Sauerstoff oder Wasser (Oxidasen, Hydroxylasen, Cytochrom P₄₅₀). Das passiert in einem Kompartiment der Zelle (Mikrosomen), von dem die Leber bekannte Stoffe fern hält. In diesem, Phase I genannten Schritt, gelangen funktionelle Gruppen, z.B. Alkohole, Ketone oder Säuren, unkontrolliert an die bisher unbekanntes Stoffe.



Phase II

Diese so angehängten funktionellen Gruppen reichen aus, um in einem zweiten Schritt (Phase II) wasserlösliche Stoffe wie z.B. die Glucuronsäure oder Schwefelsäure enzymatisch anzuhängen. So verändert sind diese Fremdstoffe wasserlöslich und werden über den Blutkreislauf in die Nieren überführt, wo sie dann ausgeschieden werden.

Dieses fremdstoffabbauende Entgiftungssystem der Leber ist induzierbar. Beispielsweise bei Barbituraten kommt es aus diesem Grund zur Gewöhnung. Die Enzymaktivitäten werden aber auch schon durch Nahrungsgewohnheiten beeinflusst, so dass die Aktivität bei Kaffeetrinkern anders ist als bei Nicht-Kaffeetrinkern.

Giftung - Entgiftung

Die Enzyme wissen nicht, 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.

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 Dosen zu höheren Wirkstoffspiegeln kommen kann.

Die Leber entgiftet

Fremdstoffabbauendes Enzymsystem

exogene Gifte	An funktionelle Gruppen -OH, =O, -O
Phase I: Aktivierung	Enzymatisch
Phase II: Konjugation	wasserlösliche Substanzen

Bekanntes Verbindungen

- 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 werden beobachtet.
- Aromatische Kohlenwasserstoffe (z.B. Anthracen) werden zu Thioether mit N-Acetylcystein entgiftet.
- Cysteindonorat an Glutathion.

exogene Gifte (Fremdstoffe)		
	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
	Sulfachrysoin	Sulfanilamid

Nicht allein die Leber, auch Darmbakterien können einen erheblichen Anteil am Fremdstoffumsatz haben.

Dieser hängt besonders von Alter, Nahrung und Krankheit ab. Aufgrund der anaeroben Bedingungen stehen Reduktionen im Vordergrund. Außerdem sind Konjugatspaltungen durch β -Glucuronidasen und Sulfatasen wichtig, weil dadurch weniger hydrophile Stoffe erzeugt werden, die dann leichter rückresorbiert werden können.

Die Entgiftung über die mikrosomale Oxidation produziert Radikale, und senkt dadurch antioxidative Substanzspiegel.



Abbau von Schlackenstoffen

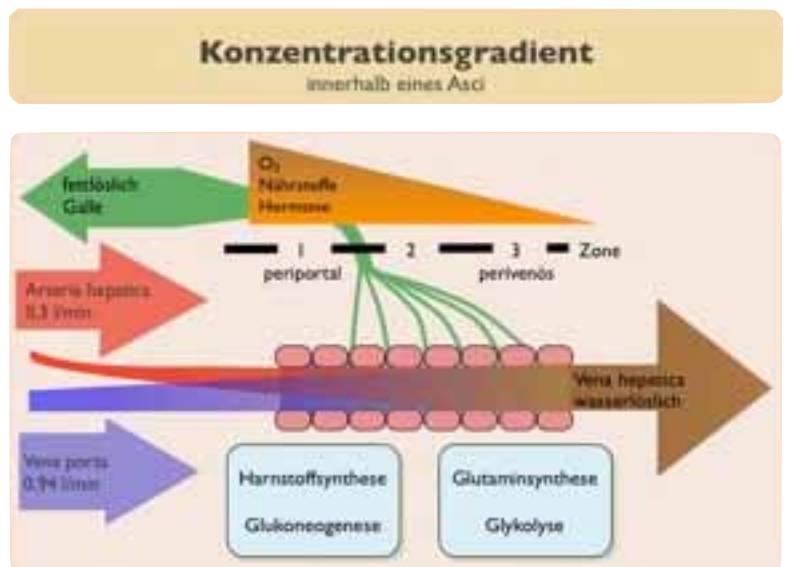
Bei Lebererkrankungen findet sich aber selten ein Überschuss an fremden Toxinen im Blut, sondern oft notwendige Stoffe, z.B. Ammoniak, in zu hoher Konzentration.

In der Leber werden arterielles und Pfortaderblut über die riesige Oberfläche der Hepatozyten, die in vielen, gleich aufgebauten funktionellen Einheiten angeordnet sind, vorbei gespült.

Durch diesen anatomischen Aufbau innerhalb der Leberläppchen wird auch die Funktion der Leberzellen bestimmt.

Im sauerstoffreichen, periportalen Bereich finden vor allem oxidative Reaktionen statt, im perivenösen, sauerstoffarmen Bereich dagegen überwiegend reduktive Reaktionen. Ausnahme davon ist die Fremdstoffentgiftung, die überwiegend in den perivenösen Zellen stattfindet - sozusagen nachdem die Entgiftung von bekannten Stoffen bereits erfolgt ist. Entsprechend dieser räumlichen Lage und der enzymatischen Ausstattung werden Sauerstoff, Nahrung, Gifte und Hormone aus dem Blut aufgenommen und von spezialisierten Leberzellen verarbeitet.

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 Fet-



ten, 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.

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.

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 nämlich 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.

Oder es kann sich durch zuviel fleischliche Kost ein Übermaß an Harnsäure bilden, die sich in den Gelenken ablagert und letztlich Gicht verursacht.



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. Deshalb riecht der Urin bei starker Azidose ammoniakalisch.

Die Entgiftung von Ammoniak, finden in den periportalen Hepatozyten statt. Hier ist der Sauerstoffgehalt höher und es steht mehr Energie zur Verfügung. Auch die Glukoneogenese, in der die anaerob gebildete Milchsäure abgebaut wird, findet in den periportalen Hepatozyten statt, die Glykolyse dagegen in den perivenösen.

Stoffwechselgifte: Ammoniak

Der Ammoniakstoffwechsel betrifft vor allem fünf Organe: Darm, Niere, Muskel, Leber und Gehirn. Ammoniak ist einerseits für Synthesen von wichtigen Cofaktoren und als Bausteinen für Makromoleküle notwendig (Purine, Pyrimidine, Porphyrine, Kreatin, Aminosucker). Andererseits ist es hoch toxisch und muss entgiftet werden. Als stärkste Base im Stoffwechsel beeinflusst es den pH-Wert und damit die Enzymaktivitäten. Beim physiologischen pH-Wert beträgt das Verhältnis von Säure (Ammoniumion = NH_4^+), zur konjugierten Base (Ammoniak = NH_3), etwa 99:1 (pK-Wert = 9,1). Sobald der pH-Wert steigt ändert sich das Verhältnis von Ammoniak und Ammoniumion zugunsten des Ammoniaks.

Als Ammoniak (NH_3) ist es ein unpolares Gas und kann über Diffusion über die Zellmembranen in die Zellen gelangen. Als positiv geladenes Ammoniumion (NH_4^+) kann es aber über Kaliumkanäle transportiert werden und steht in direkter Konkurrenz zu Kalium. Damit nimmt Ammoniak auch Einfluss auf das Membranpotential u.a. von Nervenzellen.

Ammoniak wird vor allem im Darm durch bakteriellen Abbau von Amininen, Aminosäuren, Purinen und Harnstoff gebildet. Harnstoff ist ein Ammoniaklieferant, der in der Leber gebildet wird, in den Darm gelangt und von der bakteriellen Urease wieder zu Ammoniak und Kohlendioxid gespalten wird. Enterozyten bauen auch Glutamin zu Glutamat und Ammoniak durch die Glutaminase ab. Aus dem Darm gelangt das Ammoniak über den Portalkreislauf in die Leber. Nur kleinere NH_3 -Mengen im systemischen Blutkreislauf entstammen Gehirn, Muskeln und Nieren.

Da beide Molekülformen (NH_4^+ und NH_3) immer im Gleichgewicht miteinander stehen, sind unter physiologischen Bedingungen beide Molekülformen vorhanden. Auch wenn der größte Teil des Ammoniaks im Darm aufgrund des nur leicht alkalischen pH-Wertes als geladenes Molekül vorliegt, so gelangt immer noch ein kleiner Teil als ungeladenes Molekül in die Portalvene und wird im Darm sofort aus Ammonium ersetzt.

Aus dem Darm gelangt Ammoniak über die Portalvene in die Leber. Hier wird es zu einem großen Teil im Harnstoffzyklus zu Harnstoff abgebaut. Die Synthese von Harnstoff ist ein energieaufwendiger Prozess. Aus diesem Grund findet man die Enzyme des Harnstoffzyklus vorwiegend in den periportalen Hepatozyten, wo der Sauerstoffgehalt und damit die zu Verfügung stehende Energie am höchsten ist.

Pro Molekül Harnstoff sind 4 Moleküle ATP erforderlich. Bei einer durchschnittlichen Tagesproduktion von 30 g sind das 0,5 Mol. Die Harnstoffsynthese kann bei eiweißreicher Ernährung aber

auch den dreifachen Wert erreichen (1,5 Mol/d). Damit nimmt dieser Stoffwechselweg im Energieverbrauch den ersten Rang ein. Hier findet sich die Erklärung für die Verwendung bestimmter proteinreicher, fett- und kohlenhydratarmer Diäten zur Körpergewichtsreduktion ("Hollywood-Diät"). Der Zweck besteht in der Erhöhung des Energieaufwandes für die Harnstoffsynthese zu Lasten körpereigener Fettreserven.

Stoffwechselgifte: Laktat

Ein anderer energiezehrende Prozess der Leber ist der Abbau von Milchsäure (Laktat) in der Gluconeogenese. Auch dieser Prozess findet in den periportalen Hepatozyten statt und bildet in Ruhe ca. 0,5-1 Mol Glucose pro Tag. Bei sportlicher Belastung und hohen Laktatkonzentrationen im Blut, kann sich dieser Wert vervielfachen.

Laktat ist ein wichtiges Biomolekül, das bei der anaeroben Glykolyse im Zellplasma entsteht. Als Base der Milchsäure steht es mit dieser im Gleichgewicht. Bei physiologischem pH-Wert liegt die Milchsäure zu 99% als Laktat, dem geladenen Anion vor. Im Unterschied zu Ammoniak ist es relativ sauer und polar und kann Membranen nicht via Diffusion passieren. Laktat wird in den Erythrozyten ständig gebildet, weil diese keine Mitochondrien besitzen und nur über die anaerobe Glykolyse Energie freisetzen können. Da der Körper ständig Milchsäure produziert, findet man im Blut eine normale Laktatkonzentration von etwa 1 mMol/l ($\pm 0,8$).

Laktat wird in anderen Zellen immer dann gebildet, wenn die mitochondriale Energieausbeute durch Oxidation gering ist. Das ist u.a. bei Tumorzellen der Fall, bei Durchblutungsstörungen und bei intensiver sportlicher Belastung.

Auch bei Patienten mit akutem Leberversagen findet man häufig eine Hyperlaktatämie, sowohl aufgrund einer Erhöhung der Laktatbildung wie auch durch die Abnahme der Laktatclearance in Folge der Leberfunktionsstörung.

Neuere Studien haben gezeigt, dass Laktat im arteriellen Blut ein früher prognostischer Marker für das Überleben von Patienten mit akutem Leberversagen sein kann. Hohe Laktat-Konzentrationen sind Hinweise sowohl auf die Schwere der Leberverletzung als auch Hinweise auf ein anschließendes Multiorganversagen.

Die Leber im Energiestoffwechsel

Während einer sportlichen Belastung stammt der bedeutendste Anteil des Laktates aus der Skelettmuskulatur. Bei Laufsportarten wird Laktat gebildet, wenn die Muskelzellen schnell ATP benötigen und die Synthese via oxidativer Phosphorylierung zu langsam ist. Die Energiebildungsrate aus Muskelglykogen beträgt bei der Glykolyse nämlich 2,35 mmol/min, bei der mitochondrialen ATP Bildung nur ein Drittel, nämlich 0,85-1,14 mmol/min. Die Fettverbrennung ist zwar wesentlich effizienter, aber noch langsamer. Hier beträgt die Energiebildungsrate nur 0,40 mmol/min.

Parallel zum Laktatanstieg steigt auch der Sauerstoffpartialdruck im venösen Blut. Dies deutet darauf hin, dass die laktazide Zellen nicht in der Lage sind, den angebotenen Sauerstoff aufzunehmen und nicht arterieller Sauerstoffmangel die primäre Ursache für den Laktatanstieg bei dieser Art Übung ist.

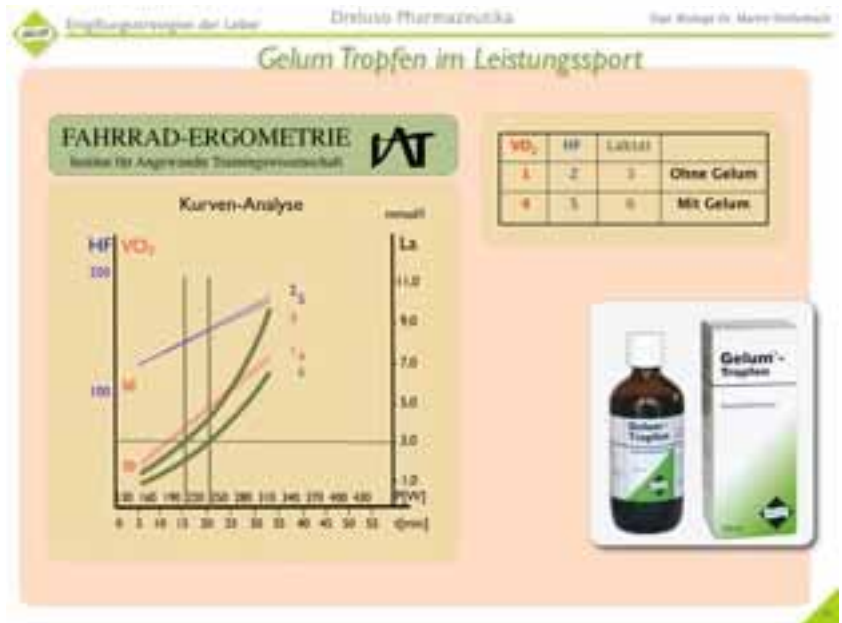
Anders ist es bei statischen Kraftsportarten. Hier entsteht ein Sauerstoffmangel, da die Gefäße während der Muskelkontraktion verengt sind.

Der größte Teil des Laktats wird durch Glukoneogenese in der Leber wieder abgebaut, aber auch Skelettmuskulatur, das Herz und die Nieren sind dazu in der Lage. Dieser Vorgang hat eine negative Energiebilanz, da bei der Glykolyse und Laktatbildung weniger ATP gebildet wird als die Glukoneogenese zur Synthese von Glukose aus Laktat benötigt.

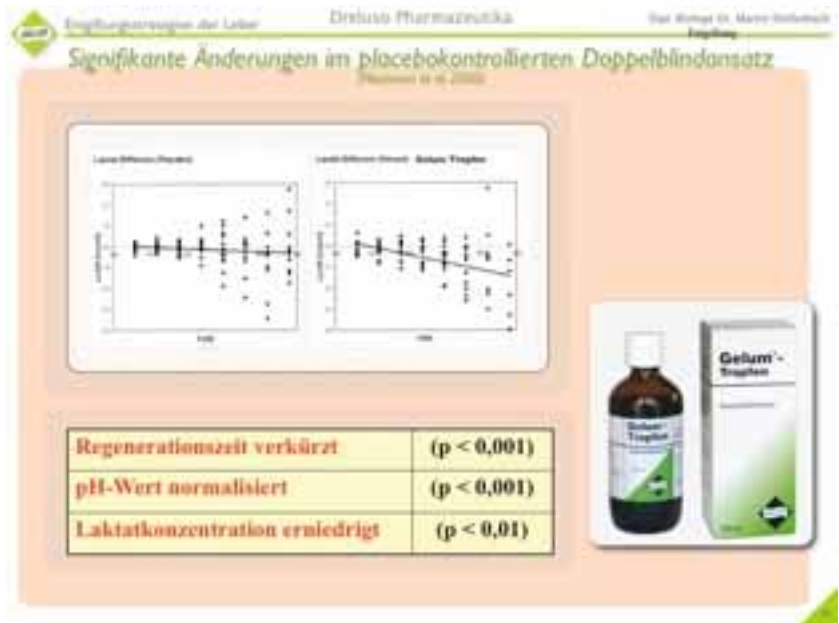
Der exponentielle Anstieg von Laktat mit der Trainingsintensität kann durch die hepatische Laktat-Aufnahme beeinflusst werden. Nielsen et al. zeigten 2007, dass während längerer Belastung bei einer arteriellen Laktatkonzentration von $2,0 \pm 0,2$ mM, das Bein etwa $3,0 \pm 1,8$ mmol / min Laktat abgab, was vierfach höher als die Laktataufnahme der Leber war ($0,7 \pm 0,3$ mmol / min). Während erschöpfender Übung erreichte die arterielle Laktatkonzentration $6,0 \pm 1,1$ mM, weil das Bein mit etwa $8,9 \pm 2,7$ mmol / min deutlich mehr Laktat abgab, als die Leber ($1,1 \pm 0,6$ mmol / min) aufnehmen konnte.

Die Anwendung eines Lebertherapeutikums (Gelum Tropfen), welches Ammoniak im Darm bindet und so die Leber entlastet (Neumann et al., 2000), führte bei gleicher Leistung zu einem geringeren Laktatanstieg im Blut.

Vermutlich führte die Senkung der Ammoniakmenge aus dem Darm zu einer Entlastung der Leber und verbesserte damit die Kapazität für andere energiezehrende Stoffwechselwege der Leber.



Die nebenstehende Abbildung zeigt die Differenzen der Laktatkonzentration im Blut von Leistungssportlern bei Vergleich zweier erschöpfender Stufenbelastungstests. In der Gelum Gruppe zeigt sich ein signifikant erniedrigter Laktatwert bei gleicher Belastung. Hier zeigte sich, wie die Bindung und Entsorgung von Ammoniak über den Darm den Abbau von Laktat verbessern konnte.



Der Laktatspiegel im Blut beeinflusst die Ammoniakentgiftung in der Leber. Steigt der Laktatspiegel, sinkt der

Blut-pH-Wert. Im Leistungssport kann der pH-Wert nach einem 400 m Lauf kurzfristig bis auf pH 6,8 sinken. Über die respiratorische Kompensation wird vermehrt Kohlendioxid ausgeatmet und der Bikarbonat Spiegel sinkt. Bei jeder Form der metabolischen Azidose steht der Leber deshalb weniger Bikarbonat zur Entgiftung von Ammoniak im Harnstoffzyklus zur Verfügung. Die Entgiftung erfolgt dann bevorzugt, unter Einsparung von Bikarbonat, über die Carbamylphosphat-Kinase, die bei der Glutaminsynthese zwei Ammoniak mit α -Ketoglutarat zusammenführt. Das Glutamin wird in der Niere wieder abgebaut, α -Ketoglutarat regeneriert und das Ammoniak als Ammonium-Kation über den Harn ausgeschieden. Das ist der Grund, warum der Urin bei Azidose ammoniakalisch riecht. Darüber hinaus steigt der Ammoniakspiegel während einer Belastung kontinuierlich an.

Leber und Gehirnleistung

Bei Leberfunktionsstörungen kommt es aufgrund der Hyperammonämie im Blut zur hepatischen Enzephalopathie, einer zunächst reversiblen Einschränkung der psychomotorischen und kognitiven Leistungen. Neben der Hyperammonämie findet sich im Hirn häufig eine Hyperlaktämie. Im Unterschied zum Leistungssport steigt hier zuerst der Ammoniakgehalt und verzögert danach der Laktatspiegel im Gehirn.

Ammoniak tritt in die Astrozyten ein, wo es die Osmoregulation stört. Die Zellen schwellen an, so dass ihre Funktion als Blut-Hirnschranke eingeschränkt wird. Das Ammoniumion selber stört die Ausbildung des für die Weiterleitung neuronaler Potentiale notwendigen Membranpotentials, da es mit Kalium um die Kaliumkanäle konkurriert. Derzeit ist noch nicht bekannt, auf welchem Wege der erhöhte Ammoniakspiegel im Gehirn die Laktaterhöhung verursacht.

Die Leber im Säure-Basen-Haushalt

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 der größte Teil der 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. So wird dann auch Bikarbonat wieder frei, das zuvor die H⁺-Ionen der Milchsäure gepuffert hat.

Allein über den Abbau organischer Säuren kann die Leber 50fach mehr H⁺-Ionen eliminieren als die Nieren! Eine Leistung der Leber, die leider oft übersehen wird.

Therapeutische Möglichkeiten - Übersicht

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 Praxis sicher nicht die Bedeutung die ihr eigentlich zustehen müsste. 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 bereits aus der Erfahrung heraus immer zusätzlich unterstützt.

Auch für ein gesundes Leben ist das Verständnis des Aufbaus und der Funktionen der Leber nützlich: Alles was wir essen bzw. was die Darmflora daraus macht, kommt über die Portalvene in die Leber. Perivenös sollen aber immer die richtigen Konzentrationen vorliegen. Je stärker die Schwankungen der Konzentration der über die Portalvene anflutenden Stoffen ist, desto mehr Energie benötigt die Leber, um am Ende, perivenös, die richtigen Konzentrationen einzustellen. Wenige, kleine

Mahlzeiten sollten daher gesünder als nur eine Mahlzeit am Tag sein. Auch Heilfasten führt zu relativ konstanten periportalen Konzentrationen, so dass es für die Leber leichter ist, perivenös die richtigen Konzentrationen herzustellen.

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.

Dr. Martin Diefenbach
Medizinische Information
DRELUSO Pharmazeutika
Dr. Elten & Sohn GmbH
Markt 5
31840 Hess. Oldendorf

Allgemeine leberunterstützende Therapieformen		
Durchblutungsfördernde Maßnahmen	Leberwickel Heublumensack	...Sport... Sauna ...
Gallensafttreibende (cholertische) 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 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	