

¹Dr. Dr.med.C. Muss
Ernährungsmediziner (DGEM)
Immunologische Schwerpunktpraxis
Bahnhofstr.18 1/2
86150 Augsburg
drclausmuss@aol.com

Leberentgiftung mit Orthomolekularer Medizin

EINFÜHRUNG

Die Leber stellt das Hauptorgan der Entgiftung von Xenobiotika (Fremdstoffe) und Endobiotika (Eigenstoffwechselprodukte) dar. Weiterhin werden Hormone und verschiedene Makronährstoffe durch die Leber metabolisiert. Störungen des Hormonhaushaltes sind daher nicht selten auch durch Einschränkungen im Leberstoffwechsel bedingt. Die Leberstoffwechselstörung führt auch zu einer zentralen Veränderung im Metabolismus. Viele gesundheitliche Störungen die mit einer latent metabolische Azidose assoziiert sind resultieren ebenfalls aus einer verzögerten Umwandlung organischer und somit nichtflüchtiger Säuren.

Eine gestörte Leberfunktion zeigt sich nicht erst durch einen Anstieg der Transaminasen! In diesem Stadium ist die Leberdegeneration mit Freisetzung intrazellulärer Transaminasen eskaliert.

Wie ist eine latente Leberentgiftungsstörung zu diagnostizieren und welche Mikronährstoffe verbessern möglicherweise eine Detoxifikationsschwäche? Neue Untersuchungsmöglichkeiten aus dem Labor stehen hierfür nun für eine gezielte Diagnose zur Verfügung. Eine gründliche Labordiagnostik ist die beste Basis für eine gezielte Prophylaxe und erfolgreiche Therapie mit Mikronährstoffen.

Diagnose einer hepatogenen Detoxifikationsinsuffizienz

1. Bestimmung des Bilirubins im Serum

Bilirubin entsteht als wasserlösliches Abbauprodukt des Hämoglobins und wird an Albumin gebunden zur Leber transportiert. Dort erfolgt die Veresterung zu

¹ Dr.Dr.med.C.Muss Diagnose der Leberentgiftungsstörung in der Orthomolekularen Medizin

wasserlöslichem konjugiertem Bilirubin. Nach Sekretion des konjugierten Bilirubins über die Gallenwege in den Darm findet dort der weitere Abbau über Urobilinogen zu Sterkobilin statt. Bei komplettem Gallengangverschluss ist der Stuhl hell gelb. Bei Behinderung der Gallenpassage oder bei Leberschäden gelangt konjugiertes Bilirubin ins Blut und wird renal ausgeschieden. Intrahepatische Stoffwechselstörungen als Folge eines Leberparenchymschadens zeigen sich auch manchmal durch eine Erhöhung des Bilirubins (z.B. Morbus Meulengracht). Der posthepatische Ikterus entsteht durch passagere Störung des Gallengangflusses.

2. Bestimmung der Transaminasen GOT und GPT ausreichend?

Die Glutamat Oxalacetat Transaminase (GOT oder ASAT= Aspartataminotransferase) kommt überwiegend in der Leber vor. Die GOT liegt zu 30% gelöst im Zytoplasma und zu 70% an mitochondriale Strukturen gebunden vor. Die HWZ beträgt 17 h. Die Untersuchung wird im Serum und Heparin-Plasma durchgeführt. Starke Erhöhungen der ASAT (GOT) kommen bei einer akuten Virushepatitis und bei toxischen Leberschädigungen vor. Mittelgradig erhöhte GOT- Werte liegen dagegen bei einer chronischen Virushepatitis oder aber auch bei chronischer Autoimmunhepatitis und auch beim Herzinfarkt. Nur mäßig erhöhte GOT Werte liegen dabei bei Lebertumoren, Lebermetastasen, Leberschädigung durch Medikamente, Cholangitis, Myokarditis und Lungenembolie vor. Die GOT ist damit kein spezifischer Parameter zur Diagnose des Leberschadens.

Auch die Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT oder ALAT= Alaninaminotransferase) ist dazu nur im begrenztem Umfang geeignet. Sie kommt neben der Leber in Herz- und Skelettmuskulatur vor. Die GPT ist hauptsächlich im Zytoplasma der Leberparenchymzellen lokalisiert. Die HWZ beträgt 47 h. Die Untersuchung wird im Serum und Heparin-Plasma durchgeführt. Falsch hohe Werte ergeben sich übrigens bei Orthostase und längerer venöser Stauung.

Die diagnostische Sensitivität dieser Bestimmungen beträgt 83%, die diagnostische Spezifität gegenüber Gesunden 98% und gegenüber Nicht-Leberkranken 84%.

3. Pankreasdiagnostik

Nach Alkoholabusus und Gallenwegserkrankungen, seltener bei Hypertriglycerinämie oder postinfektiös, kann eine Pankreatitis (Lipase, Amylase) auftreten. Bei biliärer Pankreatitis sind dann auch die γ -GT, GPT und GOT erhöht. Bei chronischer Pankreatitis folgt häufig eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Diese kann mit geringer Sensitivität durch die Fettausscheidung im Stuhl oder besser durch die mangelnde Pankreas-Elastase 1- Exkretion in Stuhlproben bestimmt werden.

4. Leberfunktionstest

Latente Störungen des Leberstoffwechsels werden häufig mit diesen konventionellen Untersuchungen im Labor nicht detektiert. Eine Hilfe bietet hier die Untersuchung auf die verschiedenen Entgiftungsstufen (Leberfunktionstest) in

der Leber. Der Leberfunktionstest dient dazu, das die Entgiftungsabläufe der Leber phasenspezifisch zu bestimmen.

Die Leber verfügt über zwei Hauptmechanismen, Fremdstoffe zu eliminieren. Fremdstoffe sind häufig lipophiler Natur, so daß ihre Eliminierung über den Blutstrom als wässrige Phase problematisch ist. In der Leber werden die betreffenden Substanzen daher chemisch umgebaut. Dies geschieht durch Oxidation in der Phase 1 oder durch Konjugation in der Reaktionsphase 2. Diese beiden Schritte führen dazu, daß lipophile Fremdstoffe polar umstrukturiert werden und über die Galle und Niere als wasserlösliche Substanzen ausgeschieden werden können. In diesem Prozess münden sowohl Xenobiotika (Fremdstoffe) als auch Endobiotika (toxische Substanzen, die endogen gebildet werden).

Phase 1

Die Reaktionen der Phase 1 erfolgen an verschiedenen mikrosomalen Enzymketten, die als MFO-Enzymkomplex (Cytochrom P450 mixed function oxidase) bezeichnet werden. Diese Enzyme sind im endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten lokalisiert. Ihre wichtigste Funktion ist die Oxidation von Umwelttoxinen und Nahrungsbestandteilen, -Zusätzen und Medikamenten. Eine Fremdstoffbelastung führt zur Enzyminduktion. Dies erlaubt dem Organismus zunächst einen Schutz gegenüber zahlreichen toxischen Chemikalien. Als Folge dieser oxidativen Prozesse werden jedoch freie Sauerstoffradikale generiert, die ebenfalls toxische Wirkungen entfalten können und u.a. mutagen, atherogen oder immunsuppressiv wirken können.

Test Durchführung:

Oral aufgenommenes Coffein wird innerhalb 0,5-1,5 h resorbiert und in der Leber durch sogenannte mischfunktionelle Enzyme metabolisiert. Die Aktivitätsbestimmung der an dieser Entgiftung beteiligten Cytochrom P450 Isoenzyme erlaubt einen Rückschluß auf die Detoxifikationskapazität der Phase 1 und 2 im Urin. Die Hauptakteure der Leberentgiftung sind Cytochrom P 450 Enzyme (CYP 1 A2 und CYP 2 A6) sowie die Xanthinoxidase (Phase I) und die N-Acetyltransferase (Phase II). Für diesen Test wird nach 24 h Coffeinabstinenz (auch Cola, Schokolade, Tee, Grapefruitsaft, Broccoli, Blumen- und Rosenkohl, Kraut und Brunnenkresse) 1 Tasse Kaffee oder 2 Tassen schwarzer Tee (bei Kindern 1 Dose Cola 330 ml) getrunken. 5 Stunden nach Coffeineinnahme muß der Urin in einem Spezialröhrchen mit 100 mg Ascorbinsäure abgegeben werden. Das Labor wertet die Probe aus und gibt ein detailliertes Ergebnis über die Aktivität des Leberstoffwechsels bei der Entgiftung.

Die Reaktionen der Phase 2 laufen durch Kopplung exogener Substanzen mit den polaren Molekülen Glutathion, Sulfat, Glycin, Cystein oder Glucuronsäure ab. Durch diesen Kopplungsschritt werden lipophile Fremdstoffe wasserlöslich und über die Niere ausgeschieden. Adäquate Konzentrationen der polaren Moleküle sind für eine effektive Detoxifikationskapazität daher entscheidend. Die im Urin gemessenen Metabolite sind repräsentativ für diese Stoffwechselphase 1 und 2 und erlauben einen Rückschluss auf die möglicherweise vorliegende Störung des Leberstoffwechsels.

Genetische Polymorphismen der Entgiftungsenzyme

Xenobiotika werden vom körpereigenen Entgiftungssystem modifiziert und ausgeschieden. An dieser Detoxifikation sind verschiedener Enzymsysteme beteiligt, die zur Folge einer genetischen Determination einer interindividuellen Expression unterlegen sind.

Die Cytochrom P450 IA1 (CYPIA1) wird nicht permanent in den Leberzellen gebildet. Die Bildung des Enzyms in hepatischen und auch extrahepatischen Geweben wird durch Substrate von CYPIA1 induziert. Dieses Isoenzym spielt eine entscheidende Rolle bei der Entgiftung von Benzpyrenen und polyzyklischen Aromaten. Diese Substanzgruppen treten in großen Mengen beim Rauchen, beim Braten von rotem Fleisch, bei chemischen Herstellungsprozessen auf und sind in organischen Lösungsmitteln, künstlichen Farbstoffen, Pestiziden und Lacken.

Der genetische Polymorphismus des auf dem Chromosom 15 liegenden Phase I-Enzyms betrifft eine Basentransposition von T->C an der Nukleinsäureposition 6235 im nicht-translatierbaren Bereich des Exons 7. Da durch diese Punktionsmutation eine Schnittstelle für die Restriktionsendonuklease MSPI entsteht, spricht man vom MSP-I-Polymorphismus. Wie verschiedene Studien zeigen konnten, wirkt sich die Mutation auf eine erhöhte CYPIA-Aktivität aus. Es können daher bei einem MSP-I-Polymorphismus die entstandenen Zwischenprodukte der Phase II-Enzyme zu karzinogenen DNA-Addukten metabolisiert werden. Durch Wechselwirkung mit der genomischen DNA können Schäden am Erbgut hervorgerufen werden. Damit steigt das Risiko an Krebs zu erkranken. Ein weiterer Polymorphismus, der zu einer stärkeren Induzierbarkeit des Phase I-Enzyms führt, betrifft den Basenaustausch 4889 A->G ebenfalls im Exon 7 des CYPIA1-Gens, der einen Aminosäurewechsel von Isoleucin nach Valin im katalytischen Zentrum des Enzyms zur Folge hat. Dieser Polymorphismus wird m2 bezeichnet. Der m3-Polymorphismus betrifft eine Mutation 65996 T->C und kommt nur in Afrika vor. Der m4-Polymorphismus ist charakterisiert durch eine Mutation 4887 C->A, die zu einem Basenaustausch von Thyreonin mit Asparagin führt.

Das Cytochrom P450 IID6 (CYPIID6) ist auf dem Chromosomen 22 lokalisiert. Hier sind Punktmutationen, Insertion und Deletionen und Genduplikationen möglich, die sich in einer gänzlich fehlenden Enzymaktivität oder ultraschnellen Metabolisierung äußern. Rund 25% aller Arzneimittel werden auf dem Hauptstoffwechselweg durch das CYPIID6 metabolisiert. Während eine schnelle Metabolisierung zum Therapiehindernis beiträgt, führen Einschränkung in der Aktivität dieses Enzyms zu multiplen Arzneimittelnebenwirkungen.

Weitere Isoenzyme Cytochrom P450 IIC9 und Cytochrom P450 IIC 19 und Cytochrom P450 II E1 führen ebenfalls zur Arzneimittelunverträglichkeit.

Der genetische Polymorphismus der Glutathion-S-Transferase-Enzyme ist für die Phase II der Detoxifikation entscheidend. Für die in der Leber gebildete GST Klasse mu gibt es verschiedene Allelformen. Menschen mit dem homozygoten 0/0 Polymorphismus sind bei starker Belastung mit Karzinogenen vermehrt krebgefährdet. Auch die N-acetyltransferase weist mehrere Genallele auf. Man unterscheidet 4 verschiedene Polymorphismen. Bei Europäern tritt der

M1-Polymorphismus am häufigsten auf. Langsame Acetylierer erkranken statistisch häufiger an Lungen- und Blasenkebs. Auch für das Mammacarcinom ist eine erhöhte Disposition unter Langsamacetylierern bekannt. Schnelle Acetylierer besitzen dagegen eine höhere Toleranzschwelle gegenüber den aromatischen Schadstoffen bei Lungen-, Blasen-, und Mammacarcinomen.

Die mit dem genetischen Polymorphismus einhergehende Detoxifikationschwäche fordert eine adäquate Versorgung mit Supplementen. Eine vermehrte Versorgung mit Mikronährstoffen ist notwendig, um den bei der Detoxifikation entstehenden Radikalstress auszugleichen. Die Analyse des oxidativen Stresses und der quantifizierbaren Antioxidantien wie Selen und Vitamin C ist unter der Kenntnis einer unterschiedlich genetisch bedingter Schadstoffempfindlichkeit äußerst wichtig. Eine ausgeglichene Versorgung mit Mikronährstoffen mag das genetisch bedingte Risiko dabei einschränken.

Therapeutische Überlegungen zur Supplementierung im Rahmen der Ausleitung

Die Dosis der Supplementierung mit Bausteinen aus der Orthomolekularen Medizin hat sich nach *individuellen* Erfordernissen des Patienten zu richten. Diese können durch valide Laborparameter quantifiziert werden. Dazu bietet sich u.a. die Bestimmung der *Totalen Antioxidativen Kapazität, der intrazellulären Glutathionversorgung* sowie die Aktivität *glutathionassoziierte Enzyme* (z.B. Glutathionperoxidase (GPX), Glutathion-S-Transferase (GST), Glutathionreduktase (GR)) neben dem intrazellulären Selen Spiegel an (Tab.1). Diese Laborparameter sollten noch *vor* der zahnärztlichen Materialentfernung und *vor* der Einleitung chelatierender Maßnahmen rekrutiert werden, um das weitere Vorgehen mit verlässlichen Verlaufsparemter abstimmen zu können.

Tabelle 1: Valide Parameter des oxidativen Stresses bei Schwermetallausleitungen

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Totale antioxidative Kapazität• Intrazelluläres Glutathion• Aktivität glutathionassoziierte Enzyme wie z.B. Glutathionperoxidase, Glutathion-S-Transferase, Glutathionreduktase• Selenstatus im Vollblut |
|---|

Für die Selensupplementierung sind entsprechende Präparate (z.B. Natriumselenit bzw. organisch gebundene Selenpräparate) verfügbar. Bei der Glutathionsupplementierung müssen allerdings gewisse Bedingungen beachtet werden. Glutathion hat ein sehr hohes Redoxpotential und ist ein hervorragendes Reduktionsmittel, dass in Gegenwart anderer Antioxidantien relativ leicht oxidiert wird.

Als dominierendes Antioxidans besitzt das Tripeptid γ -Glutamylzisteinglycin (**reduziertes Glutathion**, GSH;) durch seine Sulfhydrylgruppe des Zysteinrestes eine ausgeprägte Elektronendonator-Kapazität, woraus ein hohes Redoxpotential des Thiolaustauschsystems (reduziertes Glutathion und Glutathiondisulfid, GSSG) resultiert.

Tabelle 2: Bedeutung der Aminosäuren bei den Ausleitungstherapien

- Anteil am Glutathionaufbau. Dadurch Regulation des oxidativen Stresses und Bereitstellung notwendiger Transportmechanismen in der Zelle für Schwermetalle
- Anteil am Aufbau von Transportenzymen (z.B. Metalloproteine und Selenoprotein P) im Blut für Schwermetalle

Die Ausleitung mit AS-Supplementen ist per oral möglich, weil Transportmoleküle die Resorption im Intestinum sicher stellen (Silk 1985). Die Gabe der Aminosäuren L-Glutamin, Glycin sowie der basischen AS L-Arginin, Lysin und den schwefelhaltigen AS L-Methionin, sowie L-Zystein und Taurin in Dosen von jeweils 0,5-3 g wird gut vertragen und kann zur individuellen Rezeptur bei Umweltbelastungen empfohlen werden. Bei metabolischer Azidose, Hyperurikämie, Oxal- und Zysteinsteinen, Homozysteinurie und schweren Leberstörungen sollte Methionin nur vorsichtig supplementiert werden. Die Supplemente sollten mit Vitamin B6, B12 und Folsäure zu ergänzt werden, um eine Anreicherung des atherogenen Homocysteins zu vermeiden (Roth 2002).

Literatur

Arndt,K., Albers,T.: Handbuch Protein und Aminosäuren. Novagenics Verlag, Arnsberg (2001).

Arnold, B.: Diagnose und Therapie von Schwermetallbelastungen. Erfahrungsheilkunde (5) 276-275 (1997).

Bieger, W.P.: Oxidativer Streß durch Quecksilberverbindungen. Zt. Umweltmedizin (6) 93-97 (1998).

Bieger, W.P., Noppeney, H., Mayer,W., von Baehr, R.: Immuntoxikologie der Dentalmetalle. Zt. Umw. Med.(4) 232-238 (1997).

Frank, I, Bieger, W.P.: Immuntoxikologie chronischer Quecksilberbelastungen Zt. Umw. Med.(2) 94-100 (2000).

Muss,C.: Dentallegierungen und Immunsystem: Fördern Edelmetalle aus zahnärztlichen Legierungen den intestinalen Candida-Befall durch suppressive Wirkung auf das darmassoziierte Immunsystem? Arzt Zahnarzt und Naturheilverfahren (4) 36-38 (2000a)

Muss, C., Krank durch dentale Werkstoffe- Phobie oder Gefahr? Untersuchungen zur immunsuppressive Wirkung von Dentallegierungen unter Verwendung von Recall-Antigenen- eine Praxis-Studie Arzt Zahnarzt und Naturheilverfahren (3) 18-23 (2000b).

Muss, C.,Arnold, B., Schütz, B.: Praxisrelevante Immundiagnostik bei Patienten mit erhöhten Candidakeimzahlen im Stuhl. Zt. Umw. Med.(2) 106-110 (2000a).

Muss, C., Drasch, G., Roider, G., Arnold, B.: Fördern Edelmetalle aus zahnärztlichen Legierungen den intestinalen Candida-Befall durch suppressive Wirkung auf das darmassoziierte Immunsystem? Zt. Umw. Med. (8) 34 173-175 (2000b).

Muss, C., Drasch, G., Roider, G., Arnold, B.: Untersuchungen zur immun suppressive Wirkung von Dentallegierungen unter Verwendung von Recall-Antigenen-eine Praxis-Studie (8) Zt. Umw. Med. (8) 35 228-233 (2000c).

Muss, C.: Therapiestrategien bei Patienten mit Schwermetallbelastungen. Zt. Erfahrungsheilkunde 50 (10) 656-660. Zt. Erfahrungsheilkunde 50 (10) 656-660 (2001).

Ohlenschläger, G.: Das Cytochrom p450-System, die Glutathion-S-Transferasen und die Metallothioneine: Drei wichtige Entgiftungssysteme des Menschen und ihre optimierende Beeinflussbarkeit durch orthomolekulare Substanzen. Zt. Umw. Med. (4) 19 242-250 (1997).

Prang, N.S. : von Baehr, V., Bieger, W.P.: Erhöhte genetische Suszeptibilität gegenüber Umweltgiften bei schadstoffbelasteten Patienten mit chronischem Erschöpfungssyndrom. Zt. Umw. Med. (9) 38 38-45 (2001).

Roth, E. : Immunologische Wirkungen von Aminosäuren. Abstract vom Kongress für Ernährungsmedizin Berlin. S. 1-7. (2002).

Silk, DBA: Protein digestion and amino acid and peptide absorption. Proceedings of the Nutrition Society 44: 63-72 (1985).

Schäfer, A. Kägi, J.H.R: Metallothioneins. In Ernest Merian. Metals and Their Copounds in the Environment. Occurrence, Analysis and Biological Relevance. VCH Verlagsgesellschaft GmbH (1991).

WASSERMANN, O.: GESUNDHEITSSTÖRUNGEN DURCH EINWIRKUNGEN VON SUBSTANZEN IN SUBTOXISCHEN KONZENTRATIONEN. Z. UMW. MED. 6 (2) 86-89 (1998).

Yoneda, S., Suzuki, K.T.: Equimolar Hg-Se Complex Binds to Selenoprotein P. Biochem. Biophys. res.com. (231) 7-11 (1997).

Yoneda, S., Sasakura, C., Suzuki, K.T.: Binding sites for the equimolar (Hg-Se) unit complex comprise cationic and anionic centers in selenoprotein P. Metal ions in Biology and Medicine: 5 (85-88) (1998)

Dr. Dr.med.C:Muss
Bahnhofstr.18 1/2
86150 Augsburg
Fax.: 0821-511630
drclausmuss@ol.com