



Die hepatische Entgiftung

Die Leber hat im Körper eine zentrale Aufgabe im Bereich der Entgiftung (Biotransformation). Sie verändert körpereigene (sog. Endobiotika wie z. B. Bilirubin, Steroidhormone) und körperfremde Substanzen (sog. Xenobiotika wie z. B. Alkohol, Medikamente) im Rahmen der Biotransformation so, dass sie leichter, d. h. möglichst biologisch inaktiv und wasserlöslich, ausgeschieden werden können. Die Biotransformation lässt sich in zwei Phasen unterteilen (▣ **Abb. 1**; [1, 2]).

Ziel der Phase I ist es, die funktionellen Gruppen, d. h. die reaktiven Stellen des zu eliminierenden Moleküls, zu verändern. Dies geschieht am häufigsten durch Oxidationsreaktionen. Zuständige Enzyme sind Monooxygenasen, die zum Cytochrom-P₄₅₀-System gehören. Monooxygenasen spalten molekularen Sauerstoff (O₂), wobei ein O-Atom im Endprodukt und das an-

dere O-Atom im Wassermolekül H₂O auftaucht. Die für die O₂-Spaltung nötigen Elektronen werden von NADPH/H⁺ geliefert. Je nach Grundstruktur des zu eliminierenden Moleküls werden drei Oxidationsreaktionen unterschieden (Hydroxylierung, Suloxylierung, N-Oxidation), wobei Hydroxylierungen am wichtigsten sind (▣ **Abb. 2**). Es gibt zahlreiche Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme, die in 12 Cytochrom-P₄₅₀-Genfamilien eingeteilt werden können. Für die Biotransformation von Xenobiotika wie Arzneimitteln sind v. a. die Cytochrom-P₄₅₀-Genfamilien 1–3 zuständig (CYP1, CYP2, CYP3). Aus diesen Genfamilien sind die Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 am wichtigsten. Zu beachten ist, dass etwa 40 % des Cytochrom-P₄₅₀-vermittelten Arzneimittelmetabolismus durch Enzyme katalysiert wird, die genetische Polymorphismen aufweisen. Die Enzyme der Phase I der Biotransforma-

tion können durch Substrate induziert werden. Dadurch wird das auslösende Agens schneller abgebaut, was grundsätzlich wünschenswert ist. Allerdings kann es dadurch einerseits zur Gewöhnung an Arzneimittel kommen und andererseits können andere (endo- und/oder exogene) Moleküle auch schneller abgebaut werden, sodass deren Wirkung „verpufft“. ▣ **Tab. 1** zeigt Beispiele für Substrate, Inhibitoren und Induktoren der Enzyme CYP3A4 und CYP2D6.

Ziel der Phase II ist es, die modifizierten („gefügig gemachten“) Moleküle aus Phase I an polare Substanzen zu koppeln, damit sie über die Nieren oder via Galle über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden werden können. Für die Kopplung werden meist Glukuronsäure, Schwefelsäure und Aminosäuren (v. a. Glycin, Glutamin, Taurin) verwendet. Eine Konjugation mit Glutathion und Acetat ist aber auch möglich. Die an diesen

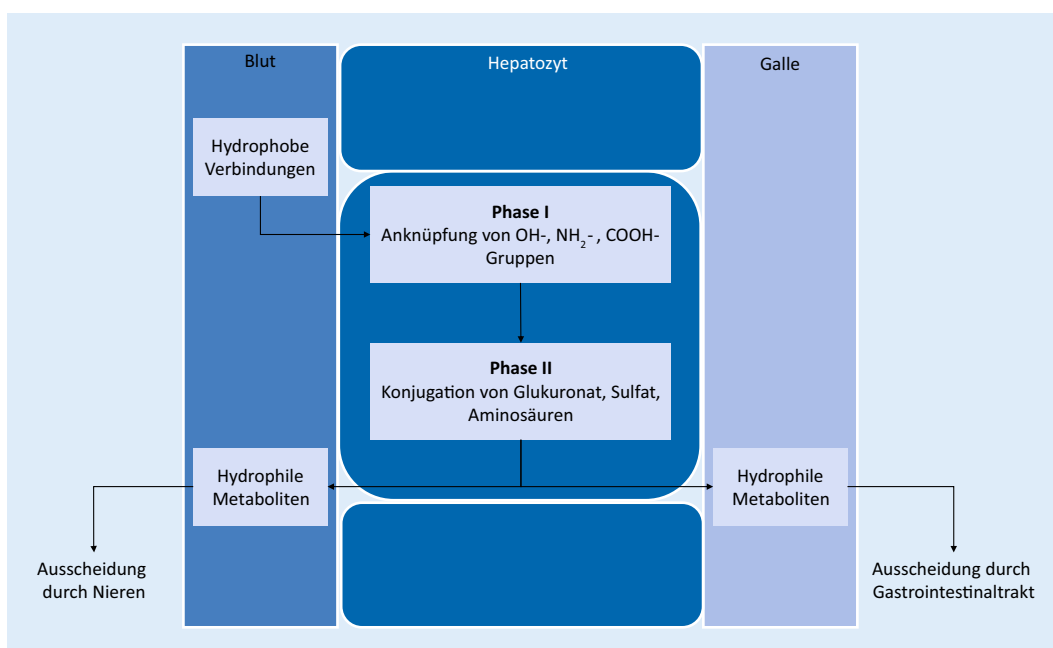


Abb. 1 ◀ Mehrstufige Biotransformation in der Leber. Abkürzungen: OH Hydroxygruppe, NH₂ Aminogruppe, COOH Carboxygruppe

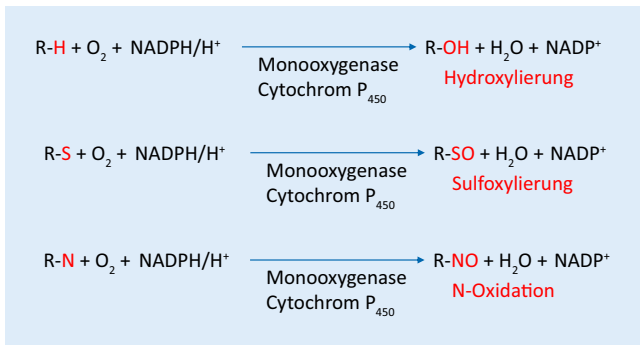


Abb. 2 ◀ Oxidationsreaktionen. Abkürzungen: *H* Wasserstoffatom, *H₂O* Wasser, *N* Stickstoffatom, *NADPH* Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat, *O₂* Sauerstoff, *R* Rest, *S* Schwefelatom

Literatur

- Horn F (2015) Biochemie des Menschen, 6. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Heinrich PC, Müller M, Grave L (Hrsg) (2014) Löffler/ Petrides Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg
- Indiana University. School of Medicine Cytochrome P450 drug interaction table. <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Tab. 1 Cytochrom-P₄₅₀-Medikamenteninteraktion, nicht abschliessend (Modifiziert nach [3])

	Enzym CYP3A4	Enzym CYP2D6
Substrate (Bsp.)	Diazepam, Atorvastatin, Estradiol, Progesteron, Testosteron, Hydrokortison, Tamoxifen, Zolpidem	Paroxetin, Fluoxetin, Tamoxifen, Tramadol, Metoclopramid
Inhibitoren (Bsp.)	Grapefruitsaft, Gestoden, Fluconazol	Paroxetin, Fluoxetin, Ranitidin, Metoclopramid
Induktoren (Bsp.)	Johanniskraut, Glukokortikoide	Dexamethason

Reaktionen beteiligten Enzyme heissen Transferasen.

Während der Umwandlung eines Moleküls in Phase I und II können Verbindungen mit biologischer Wirkung entstehen (sog. Giftungsreaktion). Das kann gewünscht und unerwünscht sein. So werden einige Arzneimittel durch die Biotransformation erst wirksam (z. B. Tamoxifen), wohingegen andere toxisch oder karzinogen (z. B. Paracetamol) werden können.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass 1) die Leber zentrales Organ im Entgiftungsprozess unseres Körpers ist, 2) die Cytochrom-P₄₅₀-Genfamilien 1–3 für die Entgiftung von Arzneimittel zuständig sind und 3) Polymedikation unvorhersehbare Folgen haben kann, was 4) durch in der Bevölkerung häufig auftretende CYP-Polymorphismen noch verstärkt werden kann.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Petra Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Inselspital Friedbühlstrasse 19, 3010 Bern, Schweiz
petra.stute@insel.ch

Funding. Open access funding provided by University of Bern

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Stute gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von der Autorin keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.