

Welche Mechanismen wirken bei einer Paracetamol-Vergiftung der Leber?

Vergiftungen mit Paracetamol (APAP) sind die zweithäufigste Ursache für Lebertransplantationen weltweit. Doch noch sind nicht alle Zusammenhänge bekannt, die zu einer Leberschädigung durch APAP führen. Mit Hilfe funktioneller Bildgebung untersucht das Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) daher in einem neuen Forschungsprojekt zum einen, wie eine vorübergehende Gallenstauung nach einer APAP-Vergiftung zur Leberschädigung beiträgt. Zum anderen wird erforscht, ob diese Leberschädigung durch Medikamente reduziert werden kann. Gefördert wird das Projekt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und hat eine Laufzeit von drei Jahren.

Die IfADo-Forschende haben in früheren Forschungsarbeiten bereits ein bisher unbekanntes Phänomen im Zusammenhang mit einer Leberschädigung durch APAP identifiziert: Nach der Verabreichung einer für die Leber giftigen Dosis APAP an Mäuse kommt es nach zwei bis sechs Stunden zu einem vorübergehenden Stillstand des Gallenfluss mit erhöhter Konzentration an Gallensäure im Blut und Lebergewebe. Diese starke Zunahme der Gallensäurekonzentration in den Leberzellen führt zu deren Zelltod. Eine wichtige Beobachtung dabei war, dass mittels der Substanz Myrcludex B, das die Aufnahme von Gallensäure in Leberzellen hemmt, sowohl die Anreicherung von Gallensäure als auch die durch APAP verursachte Leberschädigung stark reduziert wurde.

Basierend auf diesen Vorarbeiten wird jetzt erforscht, welche Mechanismen der vorübergehenden Gallenstauung nach einer APAP-Vergiftung genau zur Leberschädigung beitragen. Dabei soll vor allem untersucht werden, an welcher Stelle des Gallefluss APAP eine Stauung verursacht. Außerdem wird die therapeutisch sinnvolle Wirkung von Medikamenten beobachtet. Die Forschenden gehen den Fragen nach, ob mit Hilfe von Medikamenten die Leberschädigung in Folge einer APAP-Vergiftung reduziert werden kann und wenn ja, zu welchem Zeitpunkt nach Vergiftung eine Verabreichung sinnvoll ist. Abschließend wird geprüft, ob sich die in Mäusen beobachteten Mechanismen auch auf den Menschen übertragen lassen.