

## Cholestase: Riss in Lebermembran lässt Galle abfließen

**Die Galle ist eine der giftigsten Körperflüssigkeiten. Bei Lebererkrankungen kann sie sich anstauen und im schlimmsten Fall zum Organversagen führen. Warum die Leber den Gallenstau aber meist glimpflich übersteht, war bislang unklar. IfADo-Forschende konnten zusammen mit internationalen Experten zeigen, dass sich die Leber eines Tricks bedient: Über einen Riss in der Zellmembran strömt die Galle in Leberzellen. Das tötet zwar die betroffene Zelle, schädigt aber auch die Membran zum Blutgefäß. So kann die Galle ins Blut abfließen. Im Endeffekt sterben nur wenige Zellen, das Organ wird aber gerettet. Die Studie wurde im US-Fachjournal „Hepatology“ veröffentlicht.**

Mithilfe der Galle können Fette verdaut werden, die wir mit der Nahrung aufnehmen. Außerdem werden über die Galle viele Fremdstoffe wie Medikamente wieder ausgeschieden. Damit die in der Leber produzierte Galle ihren Aufgaben nachkommen kann, muss sie im Körper zirkulieren. Im Verlauf von Leberkrankheiten, durch genetische Defekte oder Gallensteine kann es jedoch zum Stau der Gallenflüssigkeit kommen, der sogenannten Cholestase. Dabei gelangt die giftige Flüssigkeit von den Kanälchen zwischen den Leberzellen ins Gewebe und Leberzellen sterben ab. Das begünstigt die Entstehung weiterer Krankheiten. Bekannt ist zudem, dass die Konzentration von Gallensalzen im Verlauf einer Cholestase im Blut steigt.

### **Zwei-Photonen-Mikroskopie ermöglicht Einblicke in Echtzeit**

Welche Mechanismen diesen Veränderungen zugrunde liegen, wird aber noch diskutiert. So ist auch unklar, warum als Folge des Gallenstaus in der Regel nur wenige Leberzellen sterben. Forschende des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) haben mit einem Team von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus fünf Ländern nun erstmals die Prozesse während einer Cholestase mithilfe eines Zwei-Photonen-Mikroskops untersucht. Mit diesem speziellen Fluoreszenzmikroskop ist es im Gegensatz zu konventionellen Techniken möglich, Prozesse in lebenden Geweben abzubilden, die sehr schnell ablaufen, ohne dabei die Zellen zu schädigen.

In der Studie haben die Forschenden die Leberzellen von Mäusen mit Cholestase und zum Vergleich von gesunden Mäusen unter dem Mikroskop analysiert. Für die Dauer der Untersuchungen standen die Tiere unter Narkose. Ihnen wurde mit Fluoreszenzfarbstoffen markierte Gallensäure gespritzt, deren Fluss man so nachverfolgen kann. Drei Wochen lang wurden mehrere Videoaufnahmen gemacht.

### **Schutzmechanismus: Rückfluss der Galle in die Blutgefäße**

Die Mikroskopaufnahmen sowie die Ergebnisse weiterer Untersuchungen des Gewebes und der Galle konnten zeigen, dass die Membran von Leberzellen in der akuten Cholestase-Phase einreißt. In der Folge strömt die in den Kanälchen angestaute Galle ein und tötet die Zelle. Gleichzeitig wird die gegenüberliegende Membran zu den Blutgefäßen geschädigt, wodurch die Galle weiter ins Blut fließen kann.

„Durch den Riss und die Verbindung zu den Blutgefäßen kann die angestaute Galle abgeleitet werden. Da die Leber sich bis zu einem gewissen Grad regenerieren kann, nimmt sie den Tod einiger Zellen in Kauf, um sich vor einem kompletten Organversagen zu schützen“, erklärt Dr.

Ahmed Ghallab, einer der IfADo-Autoren.

Nach rund drei Wochen zeigte sich, dass die Leberzellen keine Galle mehr aus dem Blut aufnehmen. Als Folge stieg jedoch die Konzentration der Gallenflüssigkeit im Blut und in den Nieren an, die ein wichtiges Ausscheidungsorgan sind. Welche Auswirkungen der Anstieg für die Nieren hat, soll in einer Folgestudie untersucht werden. Die Ergebnisse der aktuellen Grundlagenstudie zeigen auf, was während einer akuten Cholestase passiert. Sie können dazu beitragen, therapeutische Ansätze zu verbessern. So stellen die Ergebnisse den Nutzen von Medikamenten in Frage, die den Riss in der Lebermembran verhindern sollen.

### **Zwei-Photonen-Mikroskopie:**

Die Zwei-Photonen-Mikroskopie ist eine Technik, mit der lebende, intakte Organe untersucht werden können. Diese Möglichkeit ist prinzipiell bereits durch MRT oder Ultraschall bekannt. Die Auflösung der Zwei-Photonen-Mikroskopie ist jedoch deutlich besser (bis zu 200 nm): So können Strukturen untersucht werden, die viel kleiner sind als einzelne Zellen.

### **Zur Studie:**

Beteiligt an der vorgestellten Studie waren Arbeitsgruppen aus Deutschland, Ägypten, USA, Frankreich und den Niederlanden. Federführend war das Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund in Kooperation mit der Universität Maastricht. Die Studie wurde aus Mitteln der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gegründeten Forschungsinitiative „Forschungsnetz Systemmedizin der Leber – LiSyM (Liver Systems Medicine)“ sowie weiteren Mitteln des BMBF und der EU gefördert.

Das IfADo – Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund erforscht die Potenziale und Risiken moderner Arbeit auf lebens- und verhaltenswissenschaftlicher Grundlage. Aus den Ergebnissen werden Prinzipien der leistungs- und gesundheitsförderlichen Gestaltung der Arbeitswelt abgeleitet. Das IfADo hat mehr als 220 Mitarbeiter/innen aus naturwissenschaftlichen und technischen Disziplinen. Das Institut ist Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, die 93 selbstständige Einrichtungen umfasst. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 19.100 Personen, darunter 9.900 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler.

### **Originalpublikation:**

Ghallab, A., Hofmann, U., Sezgin, S., Vartak, N., Hassan, R., Zaza, A., Godoy, P., Schneider, K., Guenther, G., Ahmed, Y., Abbas, A., Keitel, V., Kuepfer, L., Dooley, S., Lammert, F., Trautwein, C., Spitteller, M., Drasdo, D., Hofmann, A., Jansen, P., Hengstler, J., Reif, R. (2018): Bile micro-infarcts in cholestasis are initiated by rupture of the apical hepatocyte membrane and cause shunting of bile to sinusoidal blood. In: *Hepatology*. doi: 10.1002/hep.30213