

Wegweisende Einblicke in die Funktionsweise der Leber

Rund fünf Millionen Menschen in Deutschland leiden an Lebererkrankungen. Noch verstehen wir viele Grundfunktionen der Leber nicht ausreichend, um Erkrankungen bestmöglich zu behandeln. Ein Team am Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) konnte jetzt zeigen, dass der Transport der in der Leber gebildeten, giftigen Galle grundlegend anders erfolgt, als es die Lehrmeinung bisher vertritt: Nach der Studie fließt die Galle nicht in den Gallenkanälchen der Leber. Vielmehr steht die Flüssigkeit in diesen Kanälchen und die Gallenbestandteile breiten sich dort per Diffusion aus.

Im Alltag nehmen wir durch Nahrung, Medikamente oder Chemikalien bei der Arbeit ständig Fremdstoffe auf. Die Leber entfernt diese giftigen Stoffe aus dem Blut und wandelt sie zu weniger schädlichen Varianten um. Anschließend scheiden Leberzellen die Stoffe über die Galle in ein „Kanalsystem“ aus: Unzählige Gallenkanälchen enden in größeren Gallengängen, die sich zu Röhren vereinigen und in den Darm münden. Dorthin führen die Gallenwege auch die für die Fettverdauung wichtigen Gallensalze. Ist das Kanalsystem jedoch undicht, gelangt giftige Galle ins Gewebe. Das kann zu schweren Entzündungen führen und krank machen. Für die Therapie von Lebererkrankungen ist es daher wichtig zu verstehen, wie die Galle transportiert wird.

Ein internationales Forschungsteam um IfADo-Experte Dr. Nachiket Vartak liefert nun im Fachmagazin „Hepatology“ neue Daten. Sie haben das Potenzial, die bisherigen wissenschaftlichen Annahmen zu den Transportgrundlagen der Galle zu verändern. Mithilfe neuer bildgebender und signalverarbeitender Techniken konnten sie im Tierversuch zeigen, dass Moleküle der Galle wie auszuscheidende Fremdstoffe oder Gallensalze von den Kanälchen zu den größeren „Abflussröhren“ diffundieren – wie ein Tropfen Tinte im Wasserglas. Erst in diesen größeren Gängen wird Wasser zugeleitet und ab hier entsteht ein Fluss.

Eine überraschende Erkenntnis: Denn seit Ende der 1950er Jahre steht in allen medizinischen Lehrbüchern, dass die Galle schon in den Kanälchen fließt. Demnach würden die Gallensalze osmotisch Wasser von den Leberzellen in die Gallenkanälchen ziehen, die nur in Richtung der Gallenröhren offen sind. So entstehe ein Fluss.

Einblicke in kleinste biologische Strukturen

Direkt gemessen wurde dieser Fluss jedoch noch nie. Das liegt am winzigen Durchmesser der Gallenkanälchen, der 100 Mal kleiner ist als ein menschliches Haar. Mit herkömmlichen Methoden können die Abläufe in den Kanälchen nicht untersucht werden kann. Der IfADo-Gruppe ist es nun mithilfe von komplexen Mikroskopiemethoden und mathematischen Berechnungen gelungen, Fluoreszenzsignale für sehr kleine Geweberegionen in raschen Bilderserien zu erfassen und zu analysieren. So konnten die Forschenden genau bestimmen, wie sich Moleküle in den Gallenkanälchen bewegen. Es zeigte sich, dass es dort überhaupt keinen messbaren Fluss gibt – ein Widerspruch zur bislang gängigen Annahme.

Das Ergebnis haben sie daher mit einer unabhängigen zweiten Methode bestätigt: Mithilfe der Intravitalmikroskopie konnten sie in die intakte Leber hinein filmen und ebenfalls beobachten, wie eine diagnostische Substanz per Diffusion durch die Gallenkanälchen der Leber transportiert wird.

Diese Substanz wird erst dann in bestimmten Geweberegionen sichtbar, wenn sie lokal mit energiereichem Licht angestrahlt wird.

„Man kann sich die Gallenkanälchen wie einen Teich vorstellen, der mit einem Fluss verbunden ist. Das Wasser im Teich steht, während es im Fluss fließt. Kippt man Tinte in den Teich, gelangt diese letztlich in den Fluss. Aber sie fließt nicht dorthin, sondern diffundiert“, erklärt Nachiket Vartak, Leiter der IfADo-Forschungsgruppe „Funktionelles Imaging“.

Kontroverse über beste Behandlungsstrategie

Der scheinbar feine Unterschied zwischen Fluss oder Diffusion ist relevant, wenn es darum geht, die beste Therapiestrategie für Personen mit Lebererkrankungen wie der Fettleberentzündung zu wählen. Bisher geht man davon aus, dass es einen Fluss in den Gallenkanälen geben muss, der bei krankheitsbedingten Verengungen der Kanäle gestoppt wird. Dadurch baue sich ein Druck auf, der das Lebergewebe schädigen würde. Theoretisch sollten daher Medikamente, die den vermuteten Fluss senken, auch den vermeintlich schädigenden Druck reduzieren. Auf Basis der aktuellen IfADo-Erkenntnisse muss dieses Konzept jedoch hinterfragt werden. Denn es zielt nicht auf die tatsächliche Ursache einer Fettleberentzündung ab, so Nachiket Vartak: „Wichtiger wäre es dagegen, sich auf die molekularen Mechanismen zu konzentrieren, die dazu führen, dass Gallenwege undicht werden und so Krankheiten entstehen.“

„Unsere neuen Erkenntnisse erfordern eine wissenschaftliche Debatte in der Leberforschung, die zu einer Anpassung der Lehrmeinung an die neue Beobachtung führen wird. Es bleibt zu hoffen, dass so langfristig Fortschritte bei der Therapie von Lebererkrankungen erzielt werden“, sagt IfADo-Direktor Prof. Dr. Jan Hengstler.

Das Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) unter Rechtsträgerschaft der Forschungsgesellschaft für Arbeitsphysiologie und Arbeitsschutz e.V. 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. Zu diesem Zweck beschäftigt das IfADo rund 220 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Das Institut finanziert sich aus einer institutionellen Förderung von Bund und Land sowie aus Drittmitteln (2019 insgesamt 14,7 Mio. Euro). Das IfADo ist Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, die 96 selbstständige Einrichtungen umfasst.

Originalpublikation:

Vartak, N. et al.: Intravital dynamic and correlative imaging reveals diffusion-dominated canalicular and flow-augmented ductular bile flux. *Hepatology* 2020. [doi: 10.1002/hep.31422](https://doi.org/10.1002/hep.31422)

Die Arbeit wurde aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung im Rahmen des Projekts „Liver Systems Medicine (LiSyM)“ gefördert.