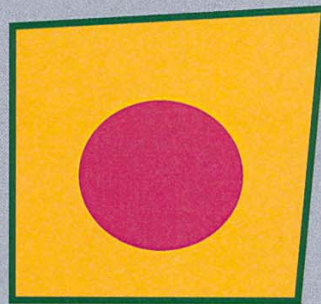


Invitation

Cell Biology of the Hepatobiliary System

Symposium for
Univ. Prof. Dr.
Jürg Graf



Division for
Cellular Pathophysiology
Department of Pathophysiology
Medical University of Vienna

October 6, 2007
Schloß Wilhelminenberg
Savoyenstraße 2
1160 Wien

We kindly request your firm acceptance until September 17, 2007
Tel 40 400-5694;
Birgit.Schwarz@meduniwien.ac.at

Guten Morgen allerseits,

Lieber Jürg, liebe Elfi,

liebe Freunde, liebe Kolleginnen und Kollegen!

Nehmen Sie mir es bitte ab: Ich freue mich. Ich freue mich, dass ich Sie hier willkommen heißen kann, und ich freue mich auch, dass mir das Privileg zu teil geworden ist, in ihrer aller Namen zu danken: Dank zu sagen, einem lieben Freund, einem lieben Kollegen, einem Wissenschaftler, einem akademischen Lehrer, für all das, was er in mehr als 40 Jahren seiner universitären Tätigkeit geleistet hat - nicht nur für sich selbst, sondern auch für uns. Um einen Vergleich aus dem bäuerlichen Leben zu nehmen, heute ist sozusagen ein „Erntedankfest“. Ich bin kein bäuerlicher Typ, Sie wissen das, aber manchmal stimmen die Vergleiche doch. Es ist eine reiche Ernte eingefahren worden in die Scheuer, wie man so sagt, und Erntedankfeste haben es an sich, dass sie nie ein Ende markieren, sondern es kommt die Ernte des nächsten Jahres und der übernächsten Jahre. Ich hoffe, dass die Ernte in dieser Reichhaltigkeit fortgesetzt werden kann.

Ich danke vor allem den beiden Veranstalterinnen, Renate und Therese, dafür, dass sie diesen Festort hier ausgewählt haben. Es ist dies ein Gebäude, das eine typisch österreichische Tradition hat, mit der man sich identifizieren kann, nicht nur mit der historischen Tradition, auch mit dem Ambiente und mit dem, was es darstellt.



1785 Einstöckiges Sommerschlösschen auf dem Predigtstuhl, Bauherr Dimitri Fürst Gallitzin,
1824 Erwerb durch Julius Fürst Montléart und Gattin Maria Christine, deren Sohn Moritz benannte
den Besitz nach seiner Frau Wilhelmine
1903 bis 1908 Errichtung eines Neubaus nach Plänen von Eduard Frauenfeld
und Ignaz Sowinsky im Neoempirestil

Sie können aus der Bildunterschrift hier die Geschichte dieses Gebäudes ein bisschen erkennen: Es wurde von einem russischen Fürsten errichtet, Dimitri Fürst Gallitzin – der „Gallitziberg“, wie man in Wien sagt, ist dann nach ihm benannt worden - und gelangte dann nicht in die Hände eines Wieners oder Österreichers, sondern eines zugewanderten Franzosen, des Fürsten Montléart – von dem kennen wir noch die „Montleartsträssen“, wie man auf wienerisch so schön sagt – und letztlich wurde es als Schloß „Wilhelminenberg“ neugestaltet in einem Stil, der in der Bildunterschrift als Neoempirestil beschrieben wird, der aber eigentlich Klassizismus ist, was sich nicht nur an der Außenfront des Gebäudes sondern auch in seiner inneren Atmosphäre widerspiegelt. Ich zeige Ihnen diese Bilder, um ein Charakteristikum des Klassizismus zu illustrieren, nämlich die „Rückkehr zu geradlinigen Formen“.



Als '**Klassizismus**' wird eine Epoche im späten 18. Jahrhundert und frühen 19. Jahrhundert bezeichnet, welche die (vor allem griechische) Klassik zu erneuern versuchte. Gegenüber dem vorangegangenen Rokoko zeichnet sich der Klassizismus durch eine **Rückkehr zu geradlinigen Formen** mit einer stärkeren Anlehnung an klassisch-antike Formen aus.

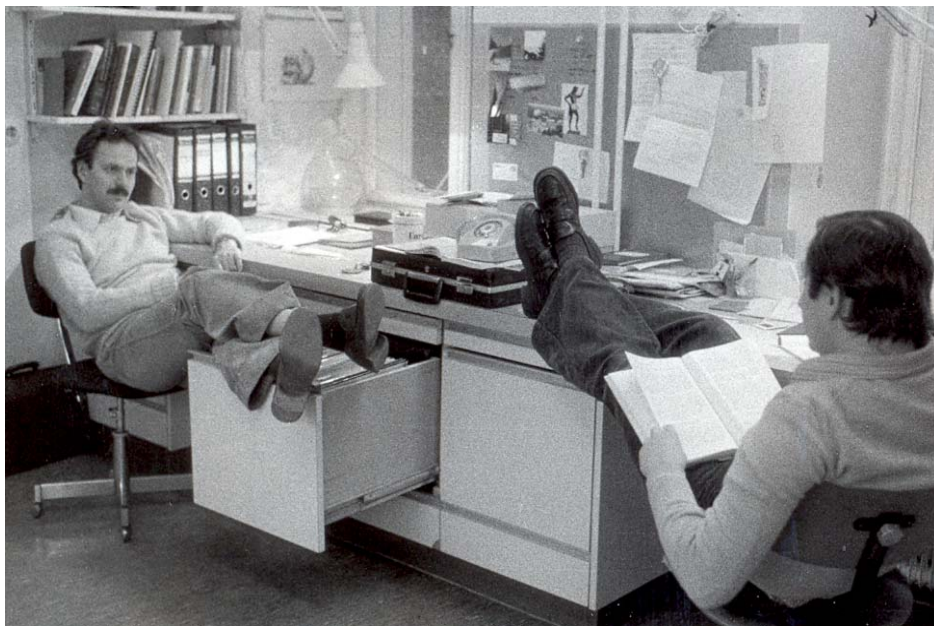
Das gibt mir das Stichwort: Die Rückkehr zu geradlinigen Formen oder die Geradlinigkeit ist es, die wir an dem – beinahe hätte ich gesagt: „Jubilar“ - an Jürg so schätzen. Die Geradlinigkeit in seinem akademischen Leben als Lehrer und auch als Wissenschaftler. Als Lehrer hab ich ihn wenig erlebt, nur einige Vorlesungen sind mir in Erinnerung, wo er ohne Hilfe von Diapositiven ganz einfach seine geradlinigen Gedanken mit der Hand mit Kreide auf die Tafel geschrieben hat. Wenn man denken kann, konsequent denken kann, so wie er denken kann, dann braucht man keine

Diapositive. Was die Geradlinigkeit im Forscherleben betrifft, so werde ich noch darauf zurückkommen.

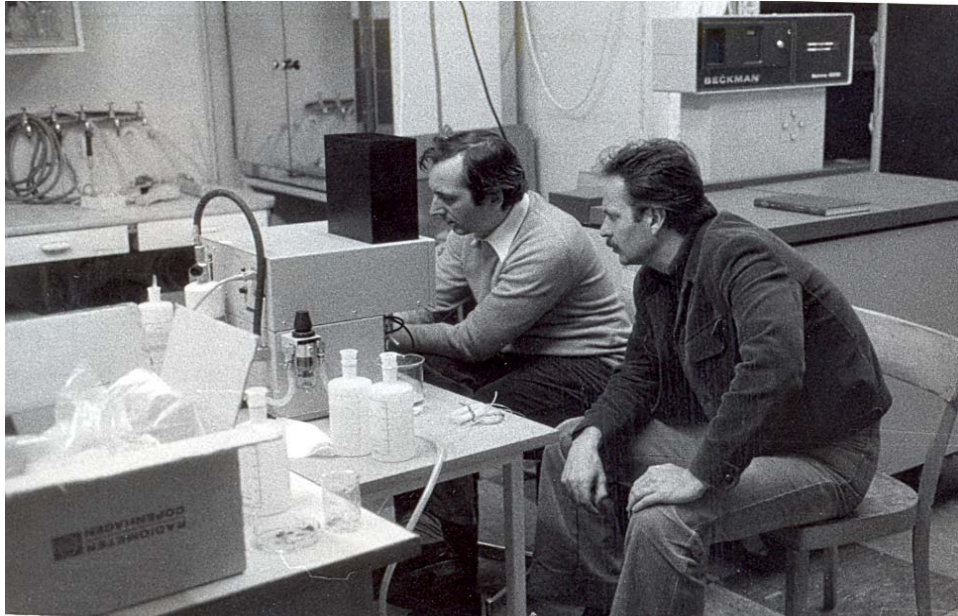
Es ist das Schloß Wilhelminenberg durch seine Atmosphäre auch ein Ort, mit dem wir uns identifizieren können, ein Ort dafür geeignet, Feste zu feiern. Das ist die heutige Medizin-Universität Wien nicht mehr. Es ist ein Platz geworden, an dem Leute das Sagen haben, die sich als Logo drei Paar verschlungene Knackwürsteln gegeben haben...

Von allen dem wollen wir heute nicht sprechen, denn ich hab' zum Jürg gesagt, ich zeig' nur ein paar alte Photos. Ich darf das Prärogativ für mich in Anspruch nehmen, Ihnen in sehr persönlicher Art meine Erfahrungen mit Jürg Graf mitzuteilen. Ich nehme an, dass sie ähnliche oder gleichartige gehabt haben.

Und so hat sich in früheren Jahren unsere Zusammenarbeit abgespielt: Die Experimente wurden vorbesprochen – das kann durchaus auch erst am späteren Nachmittag oder am Abend gewesen sein –

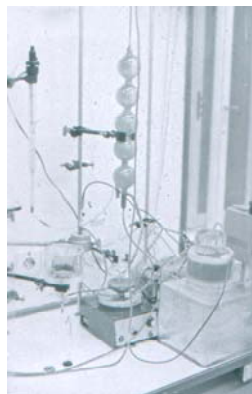


doch das Wesentliche bei der ganzen Sache ist hier zu sehen: Jürg mißt - glaub' ich – Natrium und Kalium in der Galle und ich schaue ihm zu. Das ist ganz wesentlich, und dafür bin ich dankbar, denn Jürg hat mich in die Schule seines Sehens eingeführt.



Und ich meine das wörtlich und im übertragenen Sinne - wörtlich deswegen, weil er mein Lehrer in der Histologie war, und ich im Mikroskop überhaupt nichts gesehen hab', und er mir ins Heft aufgezeichnet hat, was ich sehen sollte, und dann hab' ich's gesehen.

How it all began.....



Graf J, Kaschnitz R, Peterlik M: Advanced possibilities of perfusion technique by continuous dialysis of the perfusion medium: metabolite content and bile secretion of the isolated rat liver Res Exp Med. 1972;157:12-8.

Was wir damals wollten, war, eine vielleicht etwas eigenartige Welt- und Wissenschaftsansicht dazu benutzen, die Dinge zu erforschen. Sie sehen hier einen Monsterapparat, ein Modell einer isolierten perfundierten Leber, das wir dadurch verbessert haben, daß wir noch eine künstliche Niere angefügt haben, die es uns erlaubt hat, wirklich konstante Bedingungen zu schaffen. Das war mein Zugang zur Wissenschaft: durch Abstraktion Minimalbedingungen für das Funktionieren eines

Modells im „steady state“ zu schaffen und daraus vielleicht Rückschlüsse auf die „Wirklichkeit“ zu ziehen. Was mich Jürg gelehrt hat, war, daß das nur eine Seite der Wissenschaft ist; die andere Seite ist die, dass man nicht nur Probleme sieht, und ich war von der Chemie her gewöhnt, eine gewisse Problemlösungskapazität mitzubringen, dass man sich nicht nur den Problemen stellt, sondern dass man selbst die Probleme stellt; er hat hier Überzeugungsarbeit leisten müssen, denn ich war durch meine frühere wissenschaftliche Tätigkeit, das hab' ich nicht geglaubt, voreingenommen.

Als Jürg mit der Goldman- und der Nernst-Gleichung gekommen ist, hab' ich ihm gesagt: „Das gilt alles nur in idealen Lösungen, und mit der Galle sind wir wirklich weit von idealen Lösungen entfernt – und überhaupt: Elektrophysiologie in physiologischen Lösungen, das ist etwas, was ich überhaupt nicht akzeptiert habe, da kommt nichts heraus et cetera...“ Er hat nicht locker gelassen, und hat mich langsam aber sicher dazu gebracht, dass ich doch akzeptiert habe, dass man die Gültigkeit der Nernst-Gleichung gegenüber der perfundierten Rattenleber überprüfen kann.

ISOLATED LIVER PERFUSION AND ITS APPLICATIONS
RAVEN PRESS, NEW YORK, 1973

MECHANISM OF BILE FORMATION IN
THE ISOLATED PERFUSED RAT LIVER:
INFLUENCE OF CHANGES
IN THE IONIC COMPOSITION OF
THE PERFUSION MEDIUM

J. Graf, P. Korn, and M. Peterlik

Institute of General and Experimental Pathology, University of Vienna, Vienna, Austria

This will attempt to elucidate the mechanism of bile-salt independent bile formation as it occurs in the isolated perfused rat liver (Boyer and Klatskin, 1970). Our interest has been focused mainly on the transport of the ions Na^+ , K^+ , and Cl^- across the sinusoidal membrane of the liver cell and on the relation between this transport and bile flow.

Results from other authors about the distribution of these ions in rat liver, their relative permeabilities, and the observed transmembrane resting potentials are listed in Table 1. As shown by Schanne and Coraboeuf (1966) and by Williams, Withrow, and Woodbury (1971), the resting potential of liver can be calculated by the Goldman equation

$$RP = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_o}$$

by use of the values listed in the table.

The Na^+ and K^+ gradients are maintained by the activity of a Na^+ - K^+ -activated ATPase as detected by ion transport studies (Elskov and van Rossum, 1963; Judah and Ahmed, 1965) and the enzyme activity of a plasma membrane fraction (Emmelot and Bos, 1962).

The current for each ion across the cell membrane depends on its driving force, in the case of Na^+ on $(E_{Na} - RP)$, where $E_{Na} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i}$ (Nernst equation). By altering the membrane potential and/or the gradients of single ions, we expected to get some information about their influence on bile flow. Therefore, sudden changes in the ionic composition of the perfusion medium were applied, which had been shown to serve

271

Das war der Anstoß zu einer Reihe von Experimenten, die zum Großteil dann auch publiziert wurden, die dazu geführt haben, daß wir den transzellulären Natriumtransport und natriumabhängige Transportmechanismen von Gallensäuren als erste beschrieben haben - mit Dietmair und Gasser zusammen, und so doch ein Stück Aufklärungsarbeit leisten konnten, wie ein Blick in die „berühmte“ Arbeit aus 1976 zeigt, die nach meiner Rückkehr aus Amerika im American Journal of Physiology erschienen ist und die unser beider kombiniertes Weltbild wiedergibt.

Ouabain-mediated sodium uptake and bile formation
by isolated perfused rat liver *Am. J. Physiol.* 230:876-885, 1976

JUERG GRAF AND MEINRAD PETERLIK
Institut fuer Allgemeine und Experimentelle Pathologie, University of Vienna, Austria

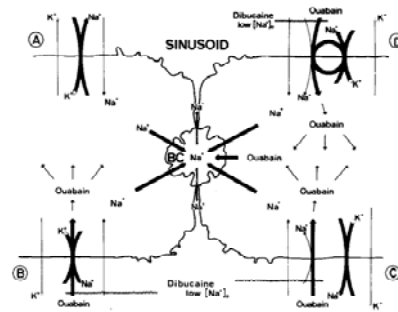


FIG. 10. Possible interference of ouabain transport with transcellular sodium movements. Figure shows 2 adjacent liver cells with a bile canaliculus (BD) and simplified schemes of electrolyte fluxes across sinusoidal and canalicular membrane. Active transport pathways are indicated by broad arrows. A: steady-state passive Na⁺ and K⁺ fluxes compensated by opposite movements through ion pump (Na⁺-K⁺-ATPase). B: active transport of ouabain into cell by Na⁺-K⁺-ATPase complex causes inhibition of ion pump. C: cotransport of sodium and ouabain results in a net influx of sodium. D: competition of a ouabain-Na⁺ carrier with Na⁺-K⁺-ATPase for a common high-energy intermediate leads to inhibition of coupled Na⁺-K⁺ transport. Inhibition of Na⁺ fluxes and ouabain uptake by dibucaine and low extracellular sodium is shown by wavy line. Influence of ouabain on sodium movements as shown at B-D stimulates extrusion of sodium into bile canaliculus (BC).

Ich habe meine Rückkehr aus Amerika erwähnt. Man wird das Bild, das ich Ihnen jetzt zeige, nur verstehen, wenn man weiß, dass Jürg schon - und hier kommen wir wieder auf die Geradlinigkeit zurück - schon sehr früh seinen eigenen Weg gegangen ist. Ich habe das eine Zeit lang nicht verstanden, weil ich mir im jugendlichen Überschwang vorgestellt hatte: „Na hurra, jetzt arbeiten wir miteinander und sind erfolgreich, und das geht die nächsten zehn Jahre so weiter....“ Aber er war da schon klüger als ich, und ich muss heute retrospektiv dankbar dafür sein, dass er die anfangs bittere Erkenntnis mir ermöglicht hat, daß man sich selbst überlegen muss, wohin man geht und was man macht.



Und dieses Bild wurde aufgenommen bei unserer Habilitation, die schon zu zwei unterschiedlichen Themen stattgefunden hat. Ich glaube, dieses Bild zeigt ganz gut, dass jeder, auch als Wissenschaftler letztlich auf sich selbst gestellt ist und - wenn ich diese leeren Sitzreihen anschau - sogar einsam ist. Dies ist eine Einsamkeit, die notwendig ist, die produktiv ist - wir sind ja dadurch auch habilitiert worden, jeder mit einem anderen Thema, da darf man ja auch sagen: die durchaus fruchtbar ist.

Ich zeige ihnen das nächste Bild zu einem Vergleich:



Es sind zwei Bäume, die nebeneinander an einer Mauer wachsen - das ist das alte Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie. Für die Farbgebung, bitt'schön, kann ich nichts – es gibt keine schwarzen Bäume - ich hab' keine gefunden, die für uns passen würden. So sind wir eine Zeit nebeneinander gewachsen, bis wir uns dann selbständig gemacht haben.....

.....und es sind zwei starke Stämme aus dem gleichen Grund gewachsen.



Was ich damit sagen will, ist, dass es nicht notwendig ist, zusammenzuwachsen, es ist notwendig „zusammen zu wachsen“ - und wofür ich dankbar bin, dass wir

aneinander wachsen durften. So ist das Aneinanderwachsen auch mit dem gegenseitigen Austausch von Ideen verbunden und ich darf hier nur als Beispiel zeigen, dass auch zu der Zeit wo ich mich längst nicht mehr mit Natrium- und Kaliumtransport beschäftigt habe, besonders durch die Zusammenarbeit mit Renate Fuchs und Theres Thalhammer, es immer wieder möglich war zu gemeinsamen Erkenntnissen zu gelangen, bis zum Schluss die Arbeit unserer indischen Kollegin Mary Chirayath zu einer der meist zitierten Arbeiten zumindest in meiner Sammlung geworden ist..

[Fuchs R, Graf J, Peterlik M.](#) Effects of 1 alpha,25-dihydroxycholecalciferol on sodium-ion translocation across chick intestinal brush-border membrane. *Biochem J.* 1985;230(2):441-9.

[Fuchs R, Thalhammer T, Peterlik M, Graf J.](#) Electrical and molecular coupling between sodium and proton fluxes in basolateral membrane vesicles of rat liver. *Pflugers Arch.* 1986 Apr;406(4):430-2.

[Thalhammer T, Peterlik M, Graf J.](#) Membrane potential measurements in isolated rat liver plasma membrane vesicles: effect of transmembrane ion concentration gradients. *Biochim Biophys Acta.* 1989 Mar 13;979(3):371-4

[Chirayath MV, Gajdzik L, Hulla W, Graf J, Cross HS, Peterlik M.](#) Vitamin D increases tight-junction conductance and paracellular Ca²⁺ transport in Caco-2 cell cultures. *Am J Physiol.* 1998 Feb;274(2 Pt 1):G389-96.

Dieser Austausch war sicher nicht einseitig, sondern ist nach vielen Seiten gegangen. Das ist der Grund, warum wir heute hier sind. Das Programm zeigt Ihnen schon eine Auswahl aus einer Vielzahl von Mitarbeitern, Kollegen und Freunden, denen Jürg einiges zu verdanken hat, und die, vor allen Dingen, Jürg noch mehr zu verdanken haben.

....more than 35 years later

Cell Biology of the Hepatobiliary System

Symposium for Univ. Prof. Dr. Jürg Graf

Division for Cellular Pathophysiology
Department of Pathophysiology
Medical University of Vienna

October 6, 2007

Chair: Meinrad Peterlik

9:00 Meinrad Peterlik: Opening Address

9:10 James Boyer, Director Liver Center, Yale Univ., New Haven
Bile canalicular secretion – tales from Vienna and Yale

9:50 Meinrad Peterlik, Dept. Pathophysiol., Med. Univ. Vienna
Role of bile acid secretion in human colorectal Cancer

10:10 Coffe break

10:40 Michael Trauner, Internal Medicine, Med. Univ. Graz
Lessons from the toxic bile concept for the pathogenesis and treatment of cholestatic liver diseases

11:20 Dieter Häussinger, Dept. Gastroenterology, Heinrich-Heine Univ., Düsseldorf
Osmosensing and osmosignaling in the liver

12:00 Lunch

Chair: Michael Trauner

13:15 Rudolf Gasser, Internal Medicine, Med. Univ. Innsbruck
Cholestasis and metabolic bone disease - a clinical review

13:55 Michael Roden, Intern. Med., Hanuschkrankenhaus, Vienna
Regulation of hepatic glucose metabolism

14:35 Robert Henderson, Dept. Pharmacology, Univ. Cambridge
Membranes and proteins - electrophysiology and beyond

15:15 Coffe Break

15:45 Akos Szembery, Dept. Physiol., Semmelweis Univ., Budapest
Role of Ca²⁺-activated ion transport in the treatment of cystic fibrosis

16:25 Wolfgang Jessner, Dept. Gastroenterol., Med. Univ. Innsbruck
Water permeation in hepatocytes and hepatocytes couplets

16:45 Jürgen Messner, Dept. Pathophysiol., Med. Univ. Vienna
A distension-contraction reflex in bile canalicular motility

17:05 Theresa Thalhammer, Dept. Pathophysiol., Med. Univ. Vienna
Metabolic liver disease: potential new therapeutic targets

17:25 Renate Fuchs, Dept. Pathophysiol., Med. Univ. Vienna
Cholestasis and biliary secretion of fluid-phase marker

Und damit bin ich an und für sich schon am Ende meiner privaten Äußerungen. Ihre Äußerungen werden dann in der Vortragsreihe kommen....

So bleibt mir – auch in Ihrem Namen - nichts anderes zu sagen als....

Danke, Jürg!

Thank you, Jürg!