

Aus dem Pathologischen Institut der Karl-Marx-Universität Leipzig  
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. HOLLE)

## **Arterielle Gefäßveränderungen in der Leber unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus\***

Von

**HANSJÜRGEN ZSCHUCH**

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. Oktober 1962)

Während das Schrifttum über die Arteriosklerose der großen Gefäße und auch der inneren Organe, wie Niere oder Herzmuskel, fast unübersehbar ist, sind die Mitteilungen über Veränderungen der intrahepatischen Äste der Arteria hepatica spärlich. Sie sollen vornehmlich bei Hochdruck und nur ausnahmsweise bei allgemeiner Arteriosklerose ohne Hochdruck vorkommen (POPPER und SCHAFFNER). Aber auch beim Hochdruck ist die Leber im Gegensatz zur Niere und anderen Organen nur selten befallen (ZOLLINGER). Einzelne Fälle einer Arterio- bzw. Arteriolsklerose in der Leber wurden von KETTLER, PAPP, REITANO und SERVIDA und GEROLA beschrieben.

Im Vordergrund des Interesses steht heute der diabetische Gefäßschaden. Neben den klassischen Prädispositionsstellen, Niere und Netzhaut, über die schon länger submikroskopische Befunde vorliegen (COSSEL, LISEWSKI und MOHNIKE), wurden neuerdings auch diabetische Angiopathien in der Haut (AAGENAES und MOE) und in der Skelettmuskulatur (FUCHS und GOLDENBERG u. Mitarb.) beschrieben. In der Leber wurden Gefäßveränderungen (Gn.) häufig vermutet, jedoch nie nachgewiesen (MOHNIKE). In dem uns zugänglichen Schrifttum haben wir keine einzige Arbeit gefunden, welche diabetische Gn. in der Leber zum Gegenstand hat. Da im Rahmen einer Serienuntersuchung der Leber bei Diabetes mellitus auffällige Gn. festgestellt wurden, soll darüber im folgenden berichtet werden.

Untersucht wurden die Lebern von 100 Sektionsfällen, bei denen ein Diabetes mellitus als Haupt- oder Nebenkrankheit bekannt war, und die Lebern von 50 nichtdiabetischen Kontrollfällen.

### **Befunde**

In einem Teil der Fälle, und zwar bei 22 Diabetikern und zwei Kontrollen, waren die kleineren und mittleren Äste der Arteria hepatica deutlich verdickt (Abb. 1). Intima und Media sind nicht mehr deutlich voneinander zu trennen. Die gesamte Gefäßwand erscheint homogen, bei Hämatoxylin-Eosin rot, die faserige Struktur und die Kerne der Media sind geschwunden. Dabei ist das Lumen oft weitgehend eingeengt. Die Veränderungen sind nicht in allen Fällen gleich stark. Teilweise ist die gesamte Circumferenz des Gefäßes betroffen, teilweise nur ein Sektor (Abb. 1). Dabei entsteht der Eindruck einer „tropfenförmigen“ Durchtränkung mit hyalinen Substanzen. Quantitative Unterschiede zeigen sich auch bei der Betrachtung der Häufigkeit der Veränderung im ein-

\* Auszugsweise vorgetragen auf dem „Symposion über diabetische Angiopathie“ in Karlsburg bei Greifswald, 1.—3. 10. 62.

zelenen Schnitt: In einigen Fällen ist ein großer Teil der Arterien und Arteriolen befallen, in anderen gelingt es nur nach einigem Suchen, einzelne verdickte Gefäße zu finden. Niemals sind alle angeschnittenen Gefäße in einem Präparat betroffen.

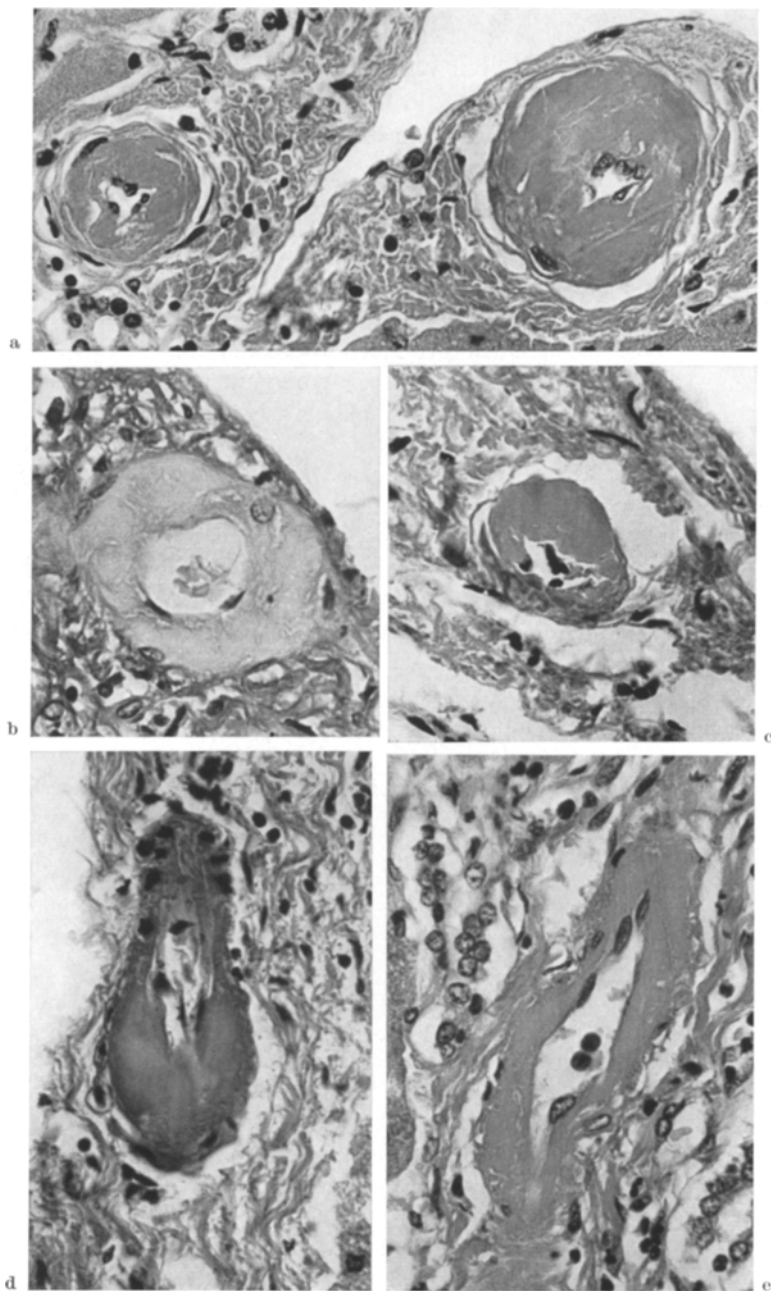


Abb. 1. a Hämatoxylin-Eosin: vollständige Verdickung der Wand von Leberarteriolen; Diabetiker. b van Gieson: Aufhebung der Faserstruktur der Gefäßwand; Diabetiker. c u. d Hämatoxylin-Eosin: partielle Gefäßwandverdickung; Diabetiker. e Hämatoxylin-Eosin: Verdickung der Arteriolenwand bei 49jähriger Nichtdiabetikerin. 441 ×

Das erklärt vielleicht, weshalb die Veränderungen bei der heutzutage häufig durchgeführten Leberpunktion nicht gesehen und beschrieben worden sind.

Neben dieser „Hyalinisierung“ fanden sich in 5 von den 17 histochemisch näher untersuchten Diabetesfällen mehr oder weniger deutliche Hypertrophien der Media, wobei reichlich elastische Fasern nachgewiesen werden konnten, zum Teil in Form einer ausgesprochenen lamellären Elastose der Intima (Abb. 2). Es ist bemerkenswert, daß die „Hyalinisierung“ ausschließlich an kleineren Arteriolen und gelegentlich auch mittleren Gefäßen auftrat, während die Mediahypertrophie und besonders Elastose vorwiegend im Bereiche der mittleren und vor allem der größeren Gefäße zu finden war.

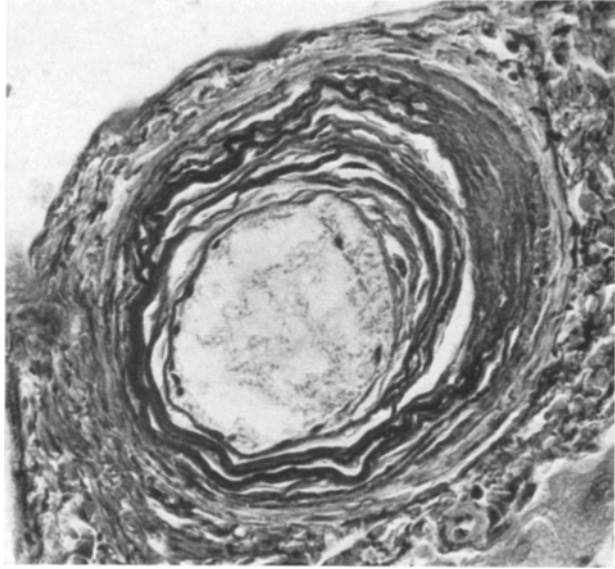


Abb. 2. Elastica-van Gieson. Lamelläre Intimaelastose. 441 ×

An den Wänden der Sinusoide und an den Venen verschiedener Größenordnung konnten keine auffälligen Veränderungen festgestellt werden. Auch das Leberparenchym zeigte keine mit den Gn. im Zusammenhang stehenden pathologischen Veränderungen, insbesondere keine Zellatrophien, Sklerosierungen und Narbenbildungen oder Hyperplasie der Gitterfasern.

Das färberische und histochemische Verhalten der „hyalinisierten“ Gefäße war folgendes:

Van Gieson: fast immer intensive Gelbfärbung, gelegentlich leicht rötlicher Schimmer, dies aber vorwiegend in Fällen mit Mediahypertrophie.

Elastica-van Gieson: die elastischen Fasern sind vermindert oder fehlen.

Azan: eine intensive Rotfärbung herrscht vor, daneben einzelne blaue Fasern und nur in einem Fall ausgesprochene Blaufärbung.

Gomori: die homogenen Bezirke enthalten keine Silberfasern, nur diffuse schwarze Silberpartikel.

PAS-Reaktion: in allen Fällen stark positiv, auch bei Acetylierung mit Verseifung.

Eisenbindungsreaktion nach HALE: meist einfach positiv.

Alcianblau: meist schwach positiv.

Astrablau: immer negativ.

Bestsche Carminfärbung: in den alkoholfixierten Fällen schwach positiv.

Weigertsche Fibrinfärbung: nur in sechs Fällen sehr schwach bis einfach positiv.

Fibrinfärbung nach MALLORY: immer negativ.

Ninhydrin-Schiff-Reaktion: immer schwach bis einfach positiv.

Tyrosinnachweis nach MILLON: immer negativ.

Plasma-reaktion nach FEULGEN: immer negativ.

Sudan III: nur in sechs Fällen schwach bis einfach positiv.

Scharlachrot: fast immer positiv von wechselnder Stärke.

Sudan-Schwarz-B: in zehn Fällen verschieden stark positiv.  
 Nilblausulfat: in sieben Fällen schwach bis deutlich positiv, nur Blau-, keine Violett-färbung.

Freies Cholesterin: immer negativ.

Gesamtcholesterin: in drei Fällen schwach positiv.

Perameisensäure-Leukofuchsin-Reaktion: immer negativ.

Kupfer-Phthalocyanin-Reaktion: immer negativ.

Toluidinblau: keine bzw. nur in einem Fall angedeutete Metachromasie.

Doppelbrechende Substanzen konnten nicht nachgewiesen werden.

Wie bereits erwähnt, fanden sich unter 50 nichtdiabetischen Kontrollen zwei Fälle mit gleichen morphologischen Befunden an den Gefäßen (Abb. 1). Allerdings waren die Veränderungen nicht so stark wie bei manchen Diabetikern. Der Ausfall der Bindegewebs- und Kohlenhydratfärbungen entsprach dem oben mitgeteilten Verhalten der Diabetesfälle. Die Fettfärbungen verliefen, bis auf eine sehr schwache Nilblau-Reaktion, negativ. Es handelte sich um folgende Fälle:

1. S.-Nr. 1183/62: 49jährige Frau mit pyelogenen Schrumpfnieren und renaler Hypertension. Tod infolge postoperativen Lungenkollapses und Peritonitis im Anschluß an eine Magenresektion wegen Ulcus.

2. S.-Nr. 761/62: 88jährige Frau mit einem senilen Marasmus und allgemeiner Arteriosklerose. Außerdem bestand ein Ulcus duodeni. Tod infolge Bronchopneumonie.

Um die Pathogenese der gefundenen Gn. deuten zu können, wurden einige statistische Beziehungen aufgestellt. Die Befunde konnten in 22% der Diabetiker und nur in 4% der Nichtdiabetiker nachgewiesen werden. Weiter ergab sich:

1. 21 = 95,4% der Fälle mit Gn. hatten gleichzeitig eine allgemeine Arteriosklerose, im Gegensatz zu 53 = 67,9% der Diabetiker ohne Gn. in der Leber. Die Differenz konnte mit der sog. „2 × 2-Tafel“ einschließlich Yatescher Korrektur gesichert werden, wobei sich ein Wert für  $\chi^2$  von 5,3 berechnen ließ, also Signifikanz für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% besteht.

2. Arteriosklerose der Nieren: bei 13 = 59,0% der Fälle mit Gn. und bei 34 = 43,5% der Fälle ohne Gn. vorhanden.  $\chi^2 = 1,6$ .

3. Hypertension: bei 13 = 59,0% der Fälle mit Gn. und bei 39 = 50,0% der Fälle ohne Gn.  $\chi^2 = 0,5$ .

4. Diabetische Angiopathie der Nieren und der Netzhaut: bei 9 = 40,9% der Fälle mit Gn. und bei 16 = 20,5% der Fälle ohne Gn.  $\chi^2 = 3,80$ , also gerade eben keine Signifikanz (bei Signifikanz für Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% ist  $\chi^2 = 3,84$ !).

5. Diabetesdauer (nicht in allen Fällen genau bekannt): eine längere Diabetesdauer von über 10 Jahren ist häufiger bei den Fällen mit Gn. (6 von 17 Fällen = 35,2%) als bei den Fällen ohne Gn. (11 von 68 Fällen = 16,1%). Eine kürzere Diabetesdauer von unter 10 Jahren ist bei den Fällen ohne Gn. häufiger (83,8%) als bei den Fällen mit Gn. (64,7%).  $\chi^2 = 3,1$ .

### Besprechung

Es lassen sich zwei Typen von Veränderungen an den intrahepatischen Ästen der Arteria hepatica unterscheiden, die einzeln oder gemeinsam vorkommen:

I. Eine „Hyalinisierung“ der gesamten Gefäßwand mit Lichtungseinengung, vorwiegend kleinerer Arteriolen nach Art einer fibrinoiden Nekrose und

II. eine Mediahypertrophie und lamelläre Elastose der Intima vorwiegend größerer Gefäße.

Die Veränderung II entspricht Befunden, die bei der Hypertension geläufig sind (STAEMMLER, ZOLLINGER). In 5 von den 17 histochemisch näher untersuchten Lebern der Diabetiker waren die Befunde I und II gleichzeitig nachweisbar. Bei diesen fünf Fällen handelte es sich um vier Patienten, die klinisch oder anatomisch einen Hochdruck hatten. Der fünfte Fall betraf eine 76jährige

Frau, die wegen eines toxischen Exanthems in dermatologisch-stationärer Behandlung war. Die Sektion ergab eine schwere allgemeine Arteriosklerose und einen akuten Myokardinfarkt. Obwohl der Blutdruck nur 150/80 mm Hg betrug, konnte eine dekompensierte Hypertension nicht ausgeschlossen werden, da frühere Blutdruckwerte nicht bekannt waren. Die Befunde vom Typ II lassen sich also zwanglos als Folge einer Hypertension deuten.

Schwieriger sind die Veränderungen vom Typ I pathogenetisch einzuordnen. Da die Gefäße bei van Gieson ausgesprochen gelb und bei Azan vorwiegend rot angefärbt sind, liegt sicher keine einfache Arteriolsklerose vor, bei der eine Vermehrung der kollagenen Fasern und eine van Gieson-rote Hyalinisierung zu erwarten wäre. Auch konnten keine sklerotischen Veränderungen des Leberparenchyms gefunden werden. Dies entspricht auch nicht den Befunden italienischer Autoren, die bei der Arteriolsklerose der Leber ein hartes und verkleinertes Organ und histologisch eine Narbenbildung und Hyperplasie der Gitterfasern feststellten (PAPP, REITANO). Das histologische Bild einer van Gieson-gelben und azanroten „fibrinoiden“ Nekrose der Gefäßwand mit Schwund der elastischen und argyrophilen Fasern entspricht eher einer malignen Nephrosklerose oder der von ZOLLINGER beschriebenen experimentellen hypertensiven Arteriopathie, wobei der Autor keine Beteiligung der Lebergefäße erwähnte. Obwohl die Fibrinfärbung nur in einigen Fällen schwach positiv war, möchten wir auf Grund des Ausfalles der van Gieson- und Azan-Färbung annehmen, daß es sich um eine Durchtränkung der Gefäßwand mit eiweißreicher Flüssigkeit und Mischung mit der Grundsubstanz handelt. Da einerseits die PAS-Reaktion stark positiv, andererseits die Eisenbindungsreaktion nach HALE aber nur einfach positiv und die Alcianblaufärbung schwach positiv ausfielen, handelt es sich bei den abgelagerten Substanzen um Mucopolysaccharide mit nur geringem Gehalt an sauren Mucopolysacchariden. Auch bei der experimentellen hypertensiven Arteriopathie ZOLLINGERS war die PAS-Reaktion positiv. Es könnte sich also bei den von uns festgestellten Veränderungen um Ausdruck einer Hypertension an den kleineren Arteriolen handeln. Dieser Deutung widerspricht aber die Tatsache, daß von den 22 Fällen mit Gn. neun keinen Hochdruck hatten.

Die verschiedenen Fettfärbungen fielen — in unterschiedlicher Stärke — meist positiv aus, insbesondere handelt es sich um Neutralfette, wenig saure Lipide (Nilblausulfat!) und vereinzelt und wenig Cholesterin. Dies entspricht nicht den Mitteilungen von RANDEATH und DIEZEL, die in der Gefäßwand des Diabetikers einen hohen Gehalt an Phosphorlipoiden und Cholesterin feststellten. Allerdings betraf dies nur die Aorta.

Auf Grund des Ausfalls der angestellten Reaktionen handelt es sich bei den in der Arteriolenwand abgelagerten Massen um eine Mischung von Eiweißkörpern, vorwiegend neutralen Mucopolysacchariden und verschiedenen Fettsubstanzen.

Abgesehen von der fast negativen Fibrinfärbung und der negativen Perameisensäure-Leukofuchsin- und der Kupfer-Phthalocyanin-Reaktion verhalten sich die verdickten Leberarteriolen histochemisch wie die von GEILER beschriebenen „fibrinoiden Veränderungen“ bei der diabetischen Glomerulosklerose. Auch er stellte ein „Eiweiß-Kohlenhydrat-Lipoidgemisch“ fest.

Nach allen diesen Erörterungen können zwei kausale Faktoren für die Pathogenese der Gn. vermutet werden: die Hypertension und der Diabetes mellitus. Zur Klärung dieser Frage geben die statistischen Beziehungen einen Hinweis.

Es handelt sich sicher nicht um einen für Diabetes spezifischen Befund, da auch Stoffwechselgesunde betroffen sein können. In unserem Material sind beim Zuckerkranken die Veränderungen jedoch  $5\frac{1}{2}$ mal häufiger als beim Nichtdiabetiker. Für einen Einfluß der Stoffwechselerkrankung spricht auch die positive Syntropie zur diabetischen Angiopathie der Niere und Netzhaut und zur längeren Diabetesdauer. (Die fehlende Signifikanz erklärt sich durch die kleinen Fallzahlen; immerhin sind die Differenzen der Relativzahlen zum Teil beträchtlich.) Dagegen könnte die positive Syntropie zur allgemeinen Arteriosklerose und Hypertension sprechen. Es ist aber zu bedenken, daß auch nach eigenen Untersuchungen die Arteriosklerose in jeder Form beim Diabetiker häufiger und schwerer vorkommt als beim Stoffwechselgesunden. Auch der Hochdruck soll bei der Zuckerkrankheit häufiger vorkommen (BELL, BOAS), was nicht unwidersprochen geblieben ist (CRASSIUS und POULIKAKOS). Für einen Einfluß des Diabetes spricht auch, daß die Arteriolosklerose bzw. -nekrose beim Hochdruck im Gegensatz zu anderen Organen in der Leber ausgesprochen selten vorkommt (POPPER und SCHAFFNER, STAEMMLER, ZOLLINGER), während in unserem Material  $\frac{1}{4}$  aller hypertensiven Diabetiker Gn. in der Leber hatte. Die Häufigkeit der Arteriolenekrose soll mit zunehmendem Alter zugunsten der Arteriosklerose abnehmen (ZOLLINGER). Bei unseren 22 Diabetikern handelte es sich aber ausschließlich um alte Menschen von 61—77 Lebensjahren, so daß auch diese Tatsache gegen einen alleinigen Einfluß des Hochdrucks spricht.

Daher möchten wir mit aller gebotenen Zurückhaltung folgende Vermutung aussprechen: Da die gefundenen Gn. nicht absolut spezifisch für Diabetes mellitus und für Hochdruck sind, halten wir es für möglich, daß *beide* Faktoren, entweder einzeln oder gemeinsam, eine Rolle bei der Entstehung der Gn. vom Typ I spielen. Damit käme ihnen eine bedingte Spezifität für die Zuckerkrankheit zu.

### Zusammenfassung

Die Lebern von 100 Diabetikern und von 50 stoffwechselgesunden Kontrollfällen wurden lichtmikroskopisch und histochemisch untersucht. Bei 22 Diabetesfällen und bei zwei Kontrollen konnten Veränderungen an den kleineren und mittleren intrahepatischen Ästen der Arteria hepatica festgestellt werden, die als partielle oder totale „Hyalinisierung“ bzw. als „fibrinoide“ Nekrose der Gefäßwand imponierten. Auf Grund des Ausfalls der histochemischen Reaktionen wird angenommen, daß es sich um eine Durchtränkung der Gefäßwand mit einem Eiweiß-Kohlenhydrat-Lipoidgemisch handelt. Als kausale Faktoren kommen der Diabetes mellitus zusammen mit einer Hypertonie infrage. Daneben zeigten einzelne Fälle gleichzeitig eine Hypertrophie der Media, zum Teil mit lamellärer Intima-elastose an den größeren Gefäßen, als alleinige Folge der Hypertension.

### Arterial Changes in the Liver with Special Reference to Diabetes mellitus

#### Summary

The livers of 100 diabetics and of 50 metabolically healthy control patients were studied light-microscopically and histochemically. In 22 of the diabetics and in 2 of the controls changes could be detected in the small and middle intrahepatic branches of the hepatic artery. These changes suggested a partial or total "hyalinization" or "fibrinoid" necrosis of the vascular wall. On the basis of the histochemical reactions it is assumed, that the vascular wall had been

impregnated with a protein-carbohydrate-lipoid mixture. As causative factors, the diabetes mellitus with the hypertension come to mind. In addition, individual cases showed a hypertrophy of the media, in part with lamellar elastosis of the intima of the larger vessels; this representing a sole result of hypertension.

### Literatur

- AAGENAES, Ö., and H. MOE: Light- and electron-microscopic study of skin capillaries of diabetics. *Diabetes* **10**, 253 (1961).
- BELL, E. T.: A postmortem study of 1214 diabetic subjects with special reference to the vascular lesions. *Proc. Amer. Diab. Ass.* **10**, 62 (1951).
- BOAS, E. P.: Arteriosclerosis and diabetes. *J. Mt Sinai Hosp.* **19**, 411 (1952). *Ref. Diabetes* **1**, 461 (1952).
- COSSEL, L., G. LISEWSKI u. G. MOHNKE: Elektronenmikroskopische und klinische Untersuchungen bei diabetischer Glomerulosklerose. *Klin. Wschr.* **37**, 1005 (1959).
- CRASSIUS, M., u. P. POULIKAKOS: Hypertonie und Diabetes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **187**, 110 (1941).
- FUCHS, U.: Zur Feinstruktur menschlicher Muskelkapillaren bei Diabetikern. *Vortr. a. d. Symposium über diabetische Angiopathie in Karlsburg b. Greifswald*, 1.—3. 10. 62 (im Druck).
- GEILER, G.: Histochemische Untersuchungen an den Glomerula bei diabetischer Glomerulosklerose. *Vortr. a. d. Symposium über diabetische Angiopathie in Karlsburg b. Greifswald*, 1.—3. 10. 62 (im Druck).
- GOLDENBERG, S., M. ALEX, R. A. JOSHI and H. T. BLUMENTHAL: Nonatheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus. *Diabetes* **8**, 261 (1959).
- KETTLER, L. H.: Die Leber. In E. KAUFMANN, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, hrsg. v. K. STAEMMLER. 11.—12. Aufl., Bd. II, Teil 2, S. 913. Berlin: W. de Gruyter 1958.
- MOHNKE, G.: Zur diabetischen Blutgefäßerkrankung. *Dtsch. med. Wschr.* **82**, 1904 (1957).
- Diabetische Angiopathie. *Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr.* **22**, 15 (1962).
- PAPP, C.: Die arteriosklerotische Leber. *Virchows Arch. path. Anat.* **290**, 551 (1933).
- POPPER, H., u. F. SCHAFFNER: Die Leber. *Struktur und Funktion*. Stuttgart: Georg Thieme 1961.
- RANDERATH, E., u. P. B. DIEZEL: Vergleichende histochemische Untersuchungen der Arteriosklerose bei Diabetes mellitus und ohne Diabetes mellitus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **205**, 523 (1959).
- — Morphologische Pathologie der extrarenalen Angiopathie beim Diabetes mellitus. In: *Diabetes mellitus*, hrsg. v. K. OBERDISSE u. K. JAHNKE, S. 54. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- REITANO: Zit. bei KETTLER, L. H.: Die Leber. In E. KAUFMANN, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, hrsg. v. K. STAEMMLER. 11.—12. Aufl., Bd. II, Teil 2. Berlin: W. de Gruyter 1958.
- SERVIDA, E., e A. GEROLA: Epatoscleria secundaria ad arteriopatia epatica. *Riv. Anat. pat.* **8**, 197 (1954).
- STAEMMLER, M.: Die Kreislauforgane. In E. KAUFMANN, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, hrsg. v. K. STAEMMLER, 11.—12. Aufl., Bd. I, Teil 1, S. 1. Berlin: W. de Gruyter 1955.
- ZOLLINGER, H. U.: Die hypertensive Arteriolopathie. *Schweiz. Z. allg. Path.* **22**, 262 (1959).
- ZSCHOCH, H.: Über die Häufigkeit der Arteriosklerose beim Diabetes mellitus. *Vortr. a. d. Symposium über diabetische Angiopathie in Karlsburg b. Greifswald*, 1.—3. 10. 62 (im Druck).

Oberarzt Dr. med. H. ZSCHOCH,  
Pathologisches Institut der Karl-Marx-Universität,  
Leipzig C 1, Liebigstr. 26