

## **Ikterus der Leber bei chronischer Herzinsuffizienz**

**D. NOLTE**

Pathologisches Institut der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. K. LENNERT)

Eingegangen am 5. November 1965

Herzkranken zeigen im Stadium der Rechtsinsuffizienz gelegentlich eine leichte Gelbfärbung von Haut und Skleren, die EPPINGER „cyanotischen Ikterus“ genannt hat. Bis heute ist nicht geklärt, ob ein hämolytischer, ein hepatocellulärer oder ein Stauungskterus vorliegt.

Seit vor 6 Jahrzehnten EPPINGER sowie ABRAMOW und SAMOLOWICZ mit einer besonderen Gallencapillardarstellung in sieben bzw. fünf Fällen mikroskopisch Gallethromben finden konnten, sind die histologischen Leberveränderungen bei Kranken mit Herzinsuffizienz von mehreren Autoren sorgfältig studiert worden (BOLAND u. WILLIUS, GARVIN, GERLEI, KATZIN et al., KOLETZKY u. BARNEBEE, KUGEL u. LICHTMAN, WHITE, LEEVY et al., WHITE, WALLACE et al. u.a.). Nur selten wurde hierbei intrahepatisches Gallepigment nachgewiesen, obwohl eine Hyperbilirubinämie bestanden hatte.

Wir haben daher untersucht, ob vielleicht mit geeigneterer Technik, nämlich mit dem kürzlich ausführlich dargestellten Gallepigmentnachweis am Kryostat schnitt (NOLTE), häufiger in der chronischen Stauungsleber geringe Gallepigmentmengen sichtbar zu machen sind, die bei Anwendung der üblichen histologischen Verfahren dem Nachweis entgehen. Tatsächlich konnten wir in einer größeren Reihe von Präparaten Gallepigment finden. Hierüber soll in dieser Arbeit berichtet werden.

### **Material und Methoden**

Untersucht wurde Lebergewebe bei 300 Erwachsenenobduktionen. Darunter fand sich 79mal eine chronische Stauungsleber. Für die vorliegende Fragestellung waren jedoch nur 47 Fälle geeignet, da die Obduktion in den übrigen 32 Fällen außer der chronischen Stauungsleber andere Befunde ergeben hatte, die für eine intrahepatische Gallepigmentablagerung verantwortlich sein konnten (Carcinommetastasen, leukämische und lymphogranulomatöse Infiltrate, Zahnsche Infarkte, entzündliche und toxische Lebererkrankungen u.a.).

### ***Histochemischer Gallepigmentnachweis nach HALL und NOLTE***

***Prinzip.*** Oxydation des Bilirubins (gelb) zu Biliverdin (grün) durch Fouchets Reagens.

***Reagentien.*** Fouchets Reagens: 25 g Trichloressigsäure in 100 ml dest. Wasser; 10 ml 10%ige Eisen-(III)-chloridlösung

Van Gieson-Gemisch: 5 ml Säurefuchsin in 1%iger wässriger Lösung und 100 ml gesättigte Pikrinsäurelösung.

***Färbung.*** 1. 5 min in Fouchets Reagens.

2. Etwa 2 min waschen in Leitungswasser, dann kurz in dest. Wasser.

3. 5 min in van Gieson-Gemisch.

4. Sofort für einige Sekunden in 96%igen Alkohol.

5. Zweimal kurz in absoluten Alkohol.

6. Zwei- bis dreimal in Xylol.

7. Eindecken in Eukitt.

***Ergebnis.*** Leberzellen gelb, kollagenes Bindegewebe rot, Gallepigment grün.

### *Histologische Schnitt-Technik*

Um zu vermeiden, daß bei der routinemäßigen Behandlung (Fixierung, Entwässerung, Einbettung) Gallenfarbstoff aus dem Gewebe herausgelöst wird, haben wir von unfixiertem Lebergewebe 8—10  $\mu$  dicke Kryostatschnitte hergestellt und mit der genannten Methode zum Gallepigmentnachweis behandelt. Außerdem wurden die Schnitte mit Hämalaun, Hämalaun-Eosin, häufig auch mit Azur-Eosin-Methylenblau (Giemsa) und Scharlachrot-Hämalaun gefärbt. Der Beurteilung weiterer Gewebsveränderungen dienten 6  $\mu$  dicke Paraffinschnitte.

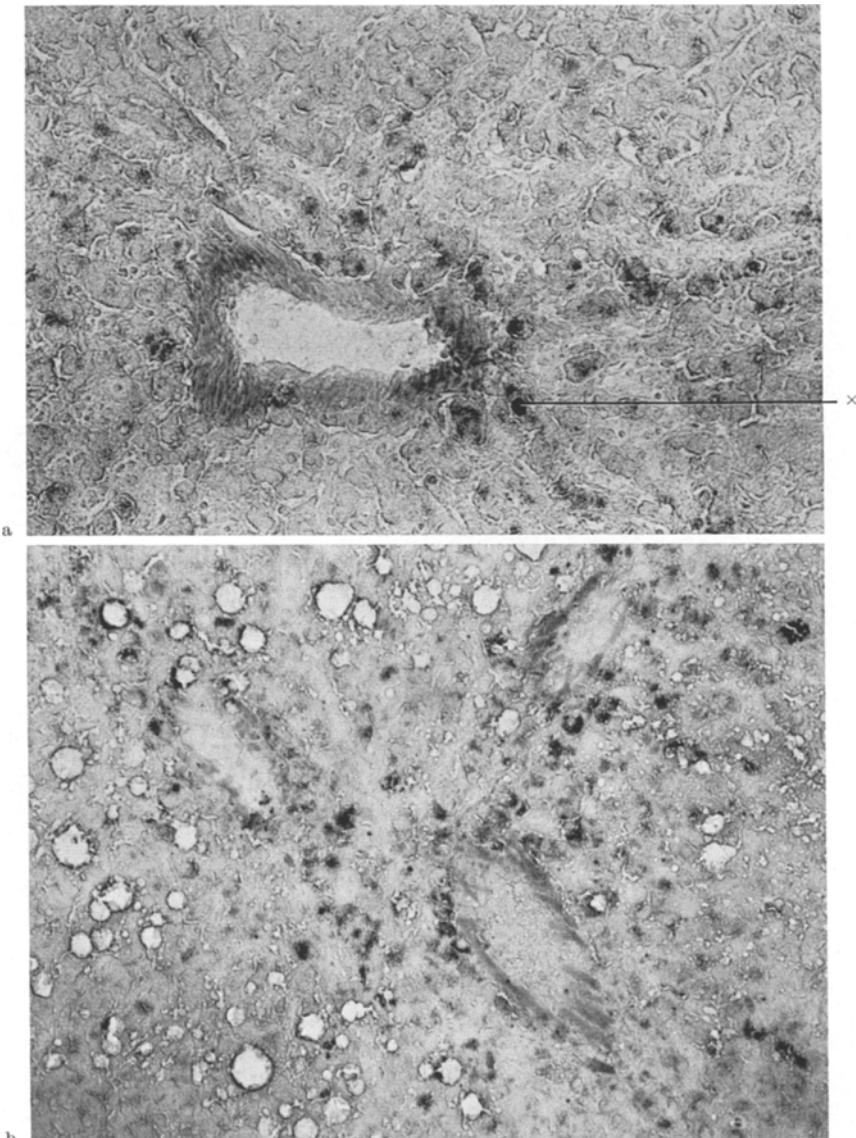


Abb. 1 a u. b. Bilirubinnachweis am unfixierten Kryostatschnitt bei chronischer Stauungsleber mittleren Grades. Erweiterung der Zentralvenen, Dissoziation und Atrophie der acinozentralen Leberzellen (in 1 b auch Verfettung). Jeweils im Läppchenzentrum feinkörniges intracelluläres Gallepigment, bei  $\times$  ein Cylinder. Bilirubinreaktion nach HALL. Vergr. je 120mal

### Ergebnisse

Unter 47 Fällen mit chronischer Stauungsleber ließ sich mit der histochemischen Bilirubindarstellung im unfixierten Kryostatschnitt 22mal (46,8 %), im Paraffinschnitt sechsmal (12,8 %) ein Ikterus der Leber nachweisen.

Die Serumbilirubinwerte waren nur von wenigen Patienten bekannt. In den drei Fällen mit geringer Hyperbilirubinämie fiel auch der histologische Bilirubin-nachweis positiv aus. Bis auf zwei Fälle ließ sich an der Leiche keine Verfärbung der Skleren erkennen, während im Lebergewebsschnitt Gallepigment zu finden war. Im Vergleich zu anderen Ikterusformen ist das Ausmaß der intrahepatischen Gallepigmentablagerung jedoch beim kardialen Ikterus sehr gering (Abb. 1). Innerhalb der atrophierten Leberzellen um die Zentralvenen herum liegt fein- und grobkörniges, gelegentlich homogenes, goldgelbes bis zeisig-gelbes Pigment (20 Fälle). Es ist ohne Spezialfärbung nur sehr schwer von Lipofuscin zu unterscheiden, das ebenfalls bevorzugt in den Läppchenzentren abgelagert und bei chronischer Blutstauung in besonders reichem Maße vorhanden sein kann. Neben dem intracellulären Gallepigment fallen vereinzelt in den Acinuszentren kleine, meist blasser, goldgelbe bis olivgrüne Gallecyylinder auf (17 Fälle). Wenn die chronische Stauung bereits zu ausgedehnten zentralen Leberzellnekrosen mit Gerüstkollaps und Blutseen geführt hat, findet man die Gallethromben nicht in der Nähe der Zentralvenen, sondern in den etwas peripheren gelegenen Läppchenbezirken, wo die Leberzellen noch nicht untergegangen sind. Makrophagen, die oft in großer Zahl innerhalb der zentralen Blutseen auffallen, enthalten phagocytierte Lipofuscin-Körnchen, aber kein Gallepigment.

Je ausgeprägter die morphologischen Veränderungen der chronischen Stauungsleber sind, um so eher kann man histologisch Gallepigment nachweisen (Abb. 2). Das ergab sich nach Einteilung unserer 47 Fälle in drei Schweregrade:

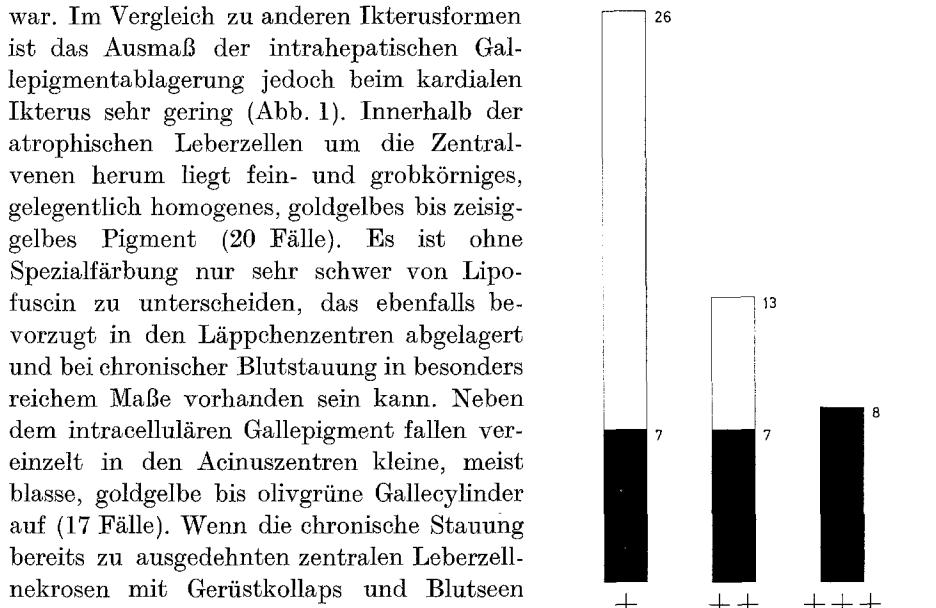


Abb. 2. Graphische Darstellung der Häufigkeit intrahepatischer Gallepigmentablagerungen bei verschiedenen Schweregraden der chronischen Blutstauung (Einzelheiten siehe Text). Der dunkle Teil der Säulen gibt jeweils den Anteil positiver Bilirubinnachweise wieder

auffallen, enthalten phagocytierte Lipofuscin-Körnchen, aber kein Gallepigment.

+ Mäßig starke Atrophie der Leberzellbalken in den Läppchenzentren.

++ Starke Atrophie bzw. Dissoziation der acinozentralen Leberzellen, Stauungsstraßen, Kollagenisierung der Gitterfasern.

+++ Ausgedehnte acinozentrale Leberzelluntergänge mit Gerüstkollaps und Ausbildung großer Blutseen. Kollagenisierung der Gitterfasern.

Aus Abb. 2 geht hervor, daß das Auftreten eines Ikterus bei Patienten mit Herzinsuffizienz vom Ausmaß der chronischen Leberstauung abhängt.

Geschlecht und Alter der Kranken spielen keine wesentliche Rolle (s. Tabelle). Hingegen ist von Bedeutung, ob die hämodynamische Ursache der vermehrten Rechtsherzbelastung innerhalb oder jenseits des kleinen Kreislaufs zu suchen ist.

Tabelle. Häufigkeit des Gallepigmentnachweises im eigenen Untersuchungsgut

	Positiver Gallepigmentnachweis	Negativer Gallepigmentnachweis	Insgesamt
Zahl der Fälle:			
Kryostatschnitt	22 (46,8%)	25 (53,2%)	47 (100%)
Paraffinschnitt	6 (12,8%)	41 (87,2%)	
Geschlechtsverteilung	16 männl. 6 weibl.	15 männl. 10 weibl.	31 männl. 16 weibl.
Altersdurchschnitt	71 Jahre (47—99 Jahre)	65 Jahre (38—79 Jahre)	68 Jahre (38—99 Jahre)
Ursache der Rechtsinsuffizienz:			
Primäre Lungenerkrankung (ohne chronische Stauungslungen)	14	21	35
Primäre Erkrankung des linken Herzens (Klappen, Myokard) mit chronischen Stauungslungen	8	4	12
Hämorrhagische Lungeninfarkte	6	3	9
Bronchopneumonie	4	12	16

Bei primären Erkrankungen des linken Herzens, die mit chronischen Stauungslungen einhergehen (Mitralklappenfehler, chronische Linkssuffizienz) und schließlich zur Rechtsinsuffizienz führen können, läßt sich in der meist schwer gestauten Leber häufiger ein Ikterus nachweisen als bei chronischer Herzinsuffizienz infolge einer primären Lungenerkrankung. Da durch die Stauung im kleinen Kreislauf eine wesentliche Voraussetzung für die Ausbildung hämorrhagischer Lungeninfarkte geschaffen ist, kommt ein Ikterus in der chronischen Stauungsleber auch etwas häufiger vor, wenn gleichzeitig hämorrhagische Lungeninfarkte zu finden sind. Schließlich zeigt die Tabelle, daß eine Bronchopneumonie, die bei Herzkranken oft terminal auftritt und durch toxische Leberzellenschädigung einen Ikterus auslösen könnte, zur Erklärung der kardialen Gelbsucht nicht in Frage kommt.

### Diskussion

Ein geringer Ikterus bei Herzkranken im Stadium der Insuffizienz ist von zahlreichen Autoren beschrieben worden (BOLAND u. WILLIUS, CHÁVEZ et al., ERNSTENE, GARVIN, GERLEI, KATZIN et al., KISFALVI u. FONYÓDI, KOLETZKY u. BARNEBEE, KUGEL u. LICHTMAN, OERTEL, WHITE et al.). Er tritt bei schwerer Rechtsinsuffizienz auf (KISFALVI u. FONYÓDI) und gilt als bedrohliches Zeichen (PARKER u. FELDER). Klinische Befunde weisen auf den hepatogenen Ursprung dieser Ikterusform hin.

In früheren Untersuchungen haben wir zeigen können, daß sich geringe intrahepatische Gallepigmentablagerungen häufig dem Nachweis entziehen, wenn man sich der üblichen histologischen Schnitt-Technik bedient. Darin liegt der Grund, warum die meisten Untersucher in der chronischen Stauungsleber mikroskopisch kein Gallepigment finden konnten. Mit entsprechender Technik (Bilirubinnachweis am unfixierten Kryostatschnitt) läßt sich jedoch bei fast jedem zweiten Falle mit chronischer Stauungsleber ein geringer Ikterus nachweisen.

Worauf ist die intrahepatische Gallenfarbstoffablagerung zurückzuführen?

EPPINGER hat der bei vielen Herzfehlern beobachteten (MEAKINS), wahrscheinlich durch die Blutstase bedingten intravasalen Hämolyse eine auslösende Rolle zugeschrieben. Die von den Leberzellen gebildete Galle soll dadurch in ihrer Zusammensetzung so verändert werden, daß Gallethromben entstehen, die wiederum ein Abflußhindernis im Gallenkapillarsystem bilden und den Ikterus verstärken. Andere Autoren (KUGEL u. LICHTMAN, PARKER u. FELDER, WHITE et al.) halten den kardialen Ikterus für die Folge einer Blutresorption aus chronischen Stauungslungen bzw. hämorrhagischen Lungeninfarkten. MAUGERI hat im Tierexperiment nachweisen können, daß nach wiederholten Injektionen von Blut in die Luftwege und die Lungenalveolen eine Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blut eintritt. Unsere Untersuchungen haben in Übereinstimmung mit GERLEI sowie KISFALVI u. FONYÓDI keine eindeutigen Hinweise dafür ergeben, daß ein derartiger Mechanismus für die Erklärung des „cyanotischen Ikterus“ von Bedeutung ist. Zwar kommt in der chronischen Stauungsleber besonders häufig ein Ikterus vor, wenn gleichzeitig chronische Stauungslungen ohne oder mit hämorrhagischen Infarkten vorliegen. Der Typ der Gallepigmentablagerung entspricht jedoch ganz demjenigen bei chronischer Rechtsinsuffizienz *ohne* Stauung im kleinen Kreislauf. Morphologische Zeichen eines hämolytischen Geschehens (Hämosiderinablagerungen in den Zellen des RES und in den Harnkanälchenepithelien) sind hingegen nicht nachzuweisen.

Unsere Beobachtungen sprechen dafür, daß der kardiale Ikterus hepatischen Ursprungs ist. Während BOLAND u. WILLIUS, EPPINGER u. KATZIN et al. keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der histologischen Leberveränderungen und der klinischen Beobachtung einer Gelbsucht ermittelten konnten, fanden wir intrahepatisches Gallepigment um so häufiger, je schwerer die Auswirkungen der Zirkulationsstörung auf das Lebergewebe waren.

Dadurch werden die Beziehungen zwischen kardialem Ikterus und chronischen Stauungslungen verständlich. Die chronische Rechtsinsuffizienz führt dabei regelmäßig zu hochgradigen Veränderungen des Leberparenchym, während bei chronischer Rechtsinsuffizienz *ohne* Lungenstauung auch leichtere Formen der Stauungsleber beobachtet werden, die noch keinen Ikterus hervorrufen.

Untersuchungen von GERLEI über morphologische Pankreasveränderungen bei kardialem Ikterus scheinen die alte Virchowsche Theorie zu bestätigen, daß die Gelbsucht der Herzkranken auf eine Galleabflußstörung durch die hyperämische und geschwollene Schleimhaut der Gallengänge und der Vaterschen Papille zurückzuführen ist. Unsere Untersuchungen sprechen jedoch gegen das Vorliegen eines reinen Stauungskterus. Das intracelluläre Gallepigment zeigt im Kryostatschnitt meist eine gelbe Eigenfarbe, während die Gallecyylinder nur schwach grünlich erscheinen. Ein derartiger Befund weist am ehesten auf einen hepatocellulären (parenchymatösen) Ikterus hin.

Auf Grund neuerer elektronenoptischer Untersuchungen hält BIAVA die Ablagerung von intracellulärem Gallepigment für einen besonderen Typ der degenerativen Leberzellveränderung, die er cholemorphische Degeneration nennt. Die in der chronischen Stauungsleber nachweisbaren Pigmentgranula innerhalb der am meisten geschädigten acinozentralen Leberzellen sind wahrscheinlich Zeichen einer hypoxämisch bedingten degenerativen Zellveränderung.

### Zusammenfassung

Bei 22 von 47 Fällen mit chronischer Stauungsleber konnte im unfixierten Kryostatschnitt ein geringer Ikterus der Leber nachgewiesen werden. Er fand sich um so häufiger, je schwerer die Auswirkungen der Zirkulationsstörung auf das Lebergewebe waren. Nach dem Typ der Gallepigmentablagerung ist die Gelbsucht der Herzkranken ein hepatocellulärer (parenchymatöser) Ikterus.

## Jaundice of the Liver in Chronic Congestive Heart Failure

## Summary

Among 47 autopsied cases with chronic vascular congestion of the liver, a mild icterus of the liver could be detected histologically in 22 cases by examining cryostat sections of unfixed liver. The icterus increased as the effects of the circulatory disturbances on the liver became worse. The type of bile-pigment deposition found in the liver indicates that the jaundice in congestive heart failure is of hepatogenic (parenchymatous) origin.

## Literatur

- ABRAMOW, S.: Beiträge zur Pathogenese des Ikterus. *Virchows Arch. path. Anat.* **181**, 201—276 (1905).
- u. A. SAMOILOWICZ: Zur Frage der normalen und pathologischen Histologie der Gallenkapillaren in Verbindung mit der Lehre von der Pathogenese des Ikterus. *Virchows Arch. path. Anat.* **176**, 199—260 (1904).
- BIAVA, C.: Studies on cholestasis. The fine structure and morphogenesis of hepatocellular and canalicular bile pigment. *Lab. Invest.* **13**, 1099—1123 (1964).
- BOLAND, E. W., and F. A. WILLIUS: Changes in the liver produced by chronic passive congestion. *Arch. intern. Med.* **62**, 723—739 (1938).
- CHÁVEZ, I., B. SEPÚLVEDA, and A. ORTEGA: The functional value of the liver in heart disease. An experimental study. *J. Amer. med. Ass.* **121**, 1276—1282 (1943).
- EFFINGER, H.: Weitere Beiträge zur Pathogenese des Ikterus. *Beitr. path. Anat.* **33**, 123—157 (1903).
- ERNSTENE, A. C.: Jaundice in heart disease. *Med. Clin. N. Amer.* **14**, 1005 (1932).
- FOUCHET, A.: Méthodes nouvelle de recherche et de dosage des pigments biliaires dans le serum sanguin. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **80**, 826—828 (1917).
- GARVIN, C. F.: Cardiac cirrhosis. *Amer. J. med. Sci.* **205**, 515—518 (1943).
- GERLEI, F.: Über die Gelbsucht bei Herzkranken. *Frankfurt. Z. Path.* **48**, 265—274 (1935).
- HALL, M. J.: A staining reaction for bilirubin in sections of tissue. *Amer. J. clin. Path.* **34**, 313—316 (1960).
- KATZIN, H. M., J. V. WALLER, and H. L. BLUMGART: "Cardiac cirrhosis" of the liver. A clinical and pathologic study. *Arch. intern. Med.* **64**, 457—470 (1939).
- KISFALVI, I., u. L. FONYÓDY: Über das Vorkommen der Hyperbilirubinämie bei der kardialen Dekompensation. *Orv. Hetil.* **106**, 1021—1023 (1965).
- KOLETSKY, S., and J. H. BARNEBEE: "Cardiac" or congestive cirrhosis. Pathologic and clinical aspects. *Amer. J. med. Sci.* **207**, 421—430 (1944).
- KUGEL, M. A., and S. S. LICHTMAN: Factors causing clinical jaundice in heart disease. *Arch. intern. Med.* **52**, 16 (1933).
- MAUGERI, S.: Die pulmogene Entstehung des Ikterus. Beitrag zur Kenntnis der extrahepatischen Bilirubinbildung. *Beitr. path. Anat.* **86**, 375—386 (1931).
- MEAKINS, J.: Intestinal and hepatic disorders in congestive circulatory failure. *J. Mich. med. Soc.* **39**, 474 (1940).
- NOLTE, D.: Technik und diagnostische Bedeutung des histologischen Gallepigmentnachweises. *Beitr. path. Anat.* (im Druck).
- OERTEL, H.: Über die bei schwerer venöser Stauung auftretenden nicht entzündlichen Lebernekrosen mit Ikterus. *Berl. klin. Wschr.* **49**, 2019 (1912).
- PARKER, J. G., and L. FELDER: Jaundice in cardiac failure without infarction. *Ann. intern. Med.* **43**, 1031—1036 (1955).
- VIRCHOW, R.: Ueber das Vorkommen und den Nachweis des hepatogenen, insbesondere des katarrhalischen Icterus. *Virchows Arch. path. Anat.* **32**, 117—125 (1865).
- WHITE, TH. J., C. M. LEEVY, A. M. BRUSCA, and A. M. GNASSI: The liver in congestive heart failure. *Amer. Heart J.* **49**, 250—257 (1955).
- R. B. WALLACE, A. M. GNASSI, N. F. KEMP, H. PRESTON, and C. M. LEEVY: Hepatic abnormalities in congestive heart failure. Needle biopsy studies. *Circulation* **3**, 501—507 (1951).

Dr. D. NOLTE  
Silikoseforschungsinstitut  
463 Bochum, Hunscheidtstr. 12