

*Aus der Medizinischen Univ.-Klinik, Freiburg/Brsg.
(Direktoren: Prof. Dr. G. W. Löhr und Prof. Dr. W. Gerok)*

Transitorische Hämolyse, Hyperlipämie und unspezifische Leberveränderung bei Alkoholabusus (Zieve-Syndrom)

Von H. W. Rüdiger, K. G. Blume, H. Esselborn,
P. Glogner, H. Kaffarnik, J. Finke und G. W. Löhr

Die Symptomentrias Hämolyse, Hyperlipämie und Leberschaden bei Alkoholikern ist als *Zieve-Syndrom* bekannt. Obwohl seit der ersten ausführlichen Darstellung des Krankheitsbildes von *Zieve* 1958 [32] vor allem in der angelsächsischen Literatur zahlreiche kasuistische Mitteilungen erschienen sind [7,12,14,20,24,26,28,31,33], ist das Syndrom bei uns noch wenig bekannt und gilt daher als selten.

Es soll deshalb über vier Patienten mit *Zieve-Syndrom* berichtet werden, die innerhalb weniger Monate in unsere Beobachtung kamen. Bei dieser Gelegenheit wurde die Diagnose erstmalig gestellt, obwohl in einem Fall die typische Symptomatik seit mehreren Jahren intermittierend bestand und zu zwei stationären Krankenhausaufenthalten geführt hatte.

Kasuistik

G. H. männl., 27 Jahre (Nr. 4248/67)

Seit 1 Woche vor der Erstuntersuchung Übelkeit ohne Erbrechen, dumpfer Druck im gesamten Oberbauch, dabei flüchtiger Ikterus mit bierbraunem Urin:

Befund: 177 cm/72 kg (—11% nach *Broca*). Leber 1 Querfinger unter dem Rippenbogen, derber Rand. Gesamtleberhöhe perkutorisch 15 cm in der Medioclavicularlinie.

W. D. männl., 29 Jahre (Nr. 5814/67)

1956 erstmals dumpfe Schmerzen im mittleren Oberbauch, Inappetenz, Erbrechen, Durchfälle. 1961 Magenresektion nach *Billroth* II wegen Ulcus ventriculi. 1965 Übelkeit, morgendliches Erbrechen, Inappetenz, Gewichtsverlust. Mai 1967 gleiche Beschwerden wie 1965.

Befund: 176 cm/53 kg (—14% nach *Broca*). Ikterus. Leber 2 Querfinger, derber Rand. Leberhöhe 19 cm. Fingertremor. Beinreflexe nicht auslösbar. Muskelatrophie der unteren Extremitäten. Neurologische Diagnose: Polyneuropathie. Milzpol anstoßend. Einzelne Spinnennaevi über dem Sternum.

T. D. männl., 28 Jahre (Nr. 8409/67)

Seit 1 Jahr Inappetenz, Gewichtsverlust von 5 kg, Erbrechen nach den Mahlzeiten. Krampfartige Schmerzen im gesamten Oberbauch.

Befund: 176 cm/71 kg (—12% nach *Broca*). Ikterus. Leber und Milz nicht palpabel. Druckschmerz im mittleren und rechten Epigastrium.

F. W. männl., 29 Jahre (Nr. 5561/68)

Seit 3 Monaten Übelkeit und morgendliches Erbrechen, Druckgefühl im gesamten Oberbauch. 3–4 breiige Stühle pro Tag, Unverträglichkeit von Fett.

* Herrn Prof. Dr. H. E. Bock zum 65. Geburtstag gewidmet.

Eingegangen am 30. 7. 1969.

Befund: 165 cm/52 kg (—11% nach *Broca*). Sklerenikterus. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen, derber, indolenter glatter Rand. Gesamtleberhöhe 15 cm.

Es handelte sich stets um junge Männer mit leichtem Untergewicht, die wegen Oberbauchbeschwerden, Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen zur Untersuchung kamen. Ein Alkoholabusus wurde regelmäßig negiert. Erst Rücksprachen mit den Angehörigen und Hausärzten oder intensive Exploration ließen erkennen, daß ein jahrelanger Alkoholkonsum von durchschnittlich 200 g/Tag vorlag. In 3 Fällen bestand ein Ikterus, einmal eine Polyneuropathie. Fast immer war die Leber mäßig vergrößert und derb. Die übrigen Untersuchungsbefunde waren unauffällig.

Die Diagnose eines *Zieve*-Syndroms wurde aus den charakteristischen Labordaten gestellt, die wir aus Gründen der besseren Übersicht nach den wichtigsten Kriterien Leberschaden, Hämolyse und Hyperlipämie geordnet haben.

Spezielle Methodik

Bestimmungen von Gesamt-Cholesterin nach *Watson* [30], modifiziert wie in [27]. Freies Cholesterin [30], modifiziert nach [17]. Phosphatide und Triglyceride: Extraktion wie bei [10] angegeben. Lipoidphosphor: Veraschung nach [2], Bestimmung des Lipoidphosphors wie bei [3] beschrieben und Multiplikation des erhaltenen Werts mit 25. Triglyceride nach [15]. Freie Fettsäuren: Bestimmung wie bei [8].

Die Methoden zur Bestimmung der Erythrozytenenzyme, des Glutathions und der *Heinz*-Körperbildung wurden bei [29] referiert.

Die Methode zur Bestimmung der Membran-ATPase-Aktivität ist bei [9] angegeben.

Befunde	Normalwerte	G. H.		W. D.		T. D.		F. W.	
GPT	< 12 mU/ml	15	(5)	21	(6)	18	(6)	58	(11)
GOT	< 12 mU/ml	24	(10)	29	(17)	47	(8)	186	(15)
Bilirubin									
gesamt	< 1,0 mg/100 ml	0,78	(0,78)	5,0	(0,24)	5,2	(0,43)	3,8	(0,4)
direkt	—	—		3,7		3,5		2,3	
indirekt	—	—		1,3		1,7		1,5	
Alkal. Phosphatase	< 50 mU/ml	19		34		75	(22)	92	(23)
Bromthalcintest mg/100 ml n. 45')	< 0,5 mg/100 ml	0,5		2,75		0,53		4,3	(0,3)
Gesamteiweiß im Serum	< 6–8 g/100 ml	6,2		6,8		5,6		7,5	
Elektrophorese	γ-Glob. 15–23 rel. %	46/7/13/19/15 44/6/9/11/30 50/4/10/18/18 52/9/6/10/23							
Cholesterin	< 280 mg/100 ml	352	(236)	498	(209)	600	(230)	615	(253)
Hämoglobin	14–16 g/100 ml	11,5	(16,5)	9,2	(13,3)	12,2	(14,0)	14,7	(10,4)
Retikulozyten	10%	37	(9)	17	(6)	27	(10)	42	(5)
Serum-Eisen	80–120 µg/100ml	185	(119)	171	(76)	188	(79)	151	(122)
Serum-Kalium	4,0–5,5 mval/l	3,8		3,6		4,8		---	

Tab. 1: Laboratoriumsbefunde bei *Zieve*-Syndrom vor und nach klinischer Beobachtung unter Alkoholkarenz.

Ergebnisse

Leberschaden

Wie Tab. 1 zeigt, findet man eine meist leichte, jedoch deutliche Erhöhung der Serumtransaminasen, gelegentlich als einziges leberdiagnostisches Kriterium (G. H.). Mit der Schwere des Prozesses werden der Bromthaleintest, das direkte Bilirubin und die alkalische Phosphatase im Serum synchron pathologisch. Bei dem Patienten W. D., der eine γ -Globulinvermehrung aufwies, fanden sich histologisch bereits die Zeichen einer Zirrhose (Tab. 2). In 2 Fällen bestand eine leichte Hypokaliämie. Bei allen Patienten führten wir unmittelbar nach der Aufnahme eine Leberblindpunktion mit der *Menghini*-Nadel durch; das Ergebnis der histologischen Untersuchung zeigt Tab. 2*.

Histologischer Befund	G. H.	W. D.	T. D.	F. W.
Fett	++++ grobtröpfig, diffus	++++ mittel-grob- tröpfig, diffus	+++ mittel-grob- tröpfig, herd- förmig	+
unspezif. entzündl. Veränderungen	++	++	++	++
Cholestase	+	+	+	+
zirrh. Umbau	∅	+	∅	∅
größere herdförmige Nekrosen	∅	∅	∅	∅

Tab. 2: Histologisches Ergebnis der Leberpunktion bei den Patienten mit *Zieve*-Syndrom.

Übereinstimmend fand sich meist eine stärkere Leberzellverfettung mit den Zeichen einer unspezifischen Entzündung sowie eine leichte Cholestase. Im Falle W. D. waren klinisch auch eine Splenomegalie und Spinnennaevi nachweisbar.

	Normalwerte	W. D.	G. H.	T. D.	F. W.
Hämoglobin	16 g%	12,6	11,5	12,2	14,7
Erythrozyten	$5 \times 10^6/\text{mm}^2$	3,9	3,2	3,05	3,2
HbE	30–34 pg	32,0	35,9	30,0	44,0
Retikulozyten	10‰	6–17	9–37	10–27	5–58
Ery-Durchm.	7,4 μ	7,4	7,2	7,2	7,8
Osmotische Resistenz	0,46–0,32	0,52–0,42	0,56–0,42	0,62–0,42	0,56–0,30
Sternalmark R/W	20–35/100	73/100	57/100	137/100	91/100
Erythropoet. Reifungszahl	140 \pm 30	187	187	181	188

Tab. 3: Zusammenstellung der wichtigsten hämatologischen Befunde der vier Patienten mit *Zieve*-Syndrom.

* Herrn Prof. Dr. P. Gedik, Direktor des Path. Institutes der Universität Marburg, sei für die freundliche Überlassung der histologischen Befunde herzlich gedankt.

Hämolyse

Im Vordergrund stehen eine mäßige, normo- leicht hyperchrome Anämie mit Retikulozytose. Im Sternalmark war das Verhältnis roter zu weißer Vorstufen (R/W) als Ausdruck der gesteigerten Erythropoese erhöht. Im Gegensatz zu anderen Untersuchern [20] war in unseren Fällen die osmotische Resistenz der Erythrozyten mäßig erniedrigt. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Befunden von *Zieve* [32] und von *Oldershausen* [24].

Leukozytenzahl, Differentialblutbild, Thrombozyten und Granulopoese waren stets unauffällig, der *Coombs*-Test negativ. Im Fall F.W. lag als Besonderheit zusätzlich eine Makrozytose vor. Megaloblasten fehlten im Knochenmark.

	Normalwerte	W. D. G. H. T. D. F. W.
Hexokinase	1,7 ± 0,3 U/10 ¹¹ Ery.	2,2 1,8 1,7 2,4
Glucose-6-phosphat-dehydrogenase	17,1 ± 2,1 U/10 ¹¹ Ery.	16,9 24,0 17,2 23,4
Glucose-6-P-Glukonat-Dehydrogenase	7,7 ± 0,8 U/10 ¹¹ Ery.	12,2 17,0 13,2 18,5
Glutathion-Reduktase	10,3 ± 1,9 U/10 ¹¹ Ery.	10,4 13,7 12,1 12,9
Fruktose-6-P-Kinase	17,7 ± 2,2 U/10 ¹¹ Ery.	16,4 24,2 24,3 20,8
Triose-P-Isomerase	2870 ± 118 U/10 ¹¹ Ery.	2540 3590 3100 3850
3-P-Glyceromutase	75,2 ± 10,9 U/10 ¹¹ Ery.	59,3 102,8 86,9 85,3
Pyruvatkinase	42,7 ± 11,2 U/10 ¹¹ Ery.	30,6 30,1 62,4 31,7
ATP	15,4 ± 2,1 µMol/10 ¹¹ Ery.	17,5 8,3 11,2 16,9
Heinzkörper-Bildung	< 10% mit 4 HK	16 30 12 8
GSH-Stabilität	Abfall < 23%	7,3 8,8 0 19,2
Mg ²⁺ -ATPase	33,1 ± 3,8 U/10 ¹¹ Ery.	26,3 32,5 39,6 35,1
Membran-ATPase	7,5 ± 3,0 U/10 ¹³ Membr.	4,1 6,1 9,8 6,9
Kalium in den Ery.	88,5 ± 5,1 mval/l Ery susp.	77,2 — 86,0 80,0
Natrium in den Ery.	17,4 ± 3,3 mval/l Ery susp.	25,2 — 22,6 22,4

Tab. 4: Übersicht über die biochemischen Erythrozytenbefunde.

Tab. 4 enthält zusätzliche Daten über den biochemischen Status der Erythrozyten unserer Patienten. Daraus geht hervor, daß die *Heinz*-Körperbildung, Glutathion- und Kaliumgehalt der Erythrozyten im Normbereich liegen. Lediglich die Natriumkonzentrationen waren leicht erhöht (1–2 σ). Die Enzym-

Lipidstatus	Normalwerte	G. H.	W. D.	T. D.	F. W.
Cholesterin ges.	223 ± 36	352	498	600	615
Cholesterin frei	69 ± 19	133	174	343	199
Phosphatide	223 ± 36	551	312	1180	1250
Triglyceride	112 ± 23	460	477	2670	436
Freie Fettsäuren	0,315 ± 0,153	0,702	—	0,568	0,600

Tab. 5: Serumlipide bei nüchternen Patienten mit *Zieve*-Syndrom.
Zahlenangaben bis auf freie Fettsäuren (mval/l) in mg/100 ml.

aktivitäten waren entsprechend einer verjüngten Erythrozytenpopulation allgemein erhöht.

Hyperlipämie

Schon das milchige Serum nach Blutentnahme bei nüchternen Patienten kann im Zusammenhang mit den übrigen klinischen und anamnestischen Befunden auf ein *Zieve*-Syndrom hindeuten. Wie Tab. 5 zeigt, sind fast regelmäßig alle Lipidfraktionen im Serum erhöht. Im Einzelfall kann jedoch auch mal eine Fraktion normal oder nur mäßig erhöht sein [19,24].

Bei fast allen Zuständen mit Lipidvermehrungen im Serum verhalten sich die Phosphatide und das Cholesterin annähernd parallel. Beim *Zieve*-Syndrom sind dagegen als Folge der Cholestase die Phosphatide meist stärker erhöht. Dieses Lipidmuster zeigen 3 von 4 Patienten. Nimmt der Leberschaden zu, kann es zu einem Abfall der Serumphosphatide kommen; ein Bild, welches der Patient W. D. erkennen läßt.

Alle Patienten wurden ohne Therapie unter strenger Kontrolle und Alkoholkarenz 3–4 Wochen stationär beobachtet. In allen Fällen sahen wir schon nach wenigen Tagen eine eindrucksvolle klinische Besserung: Oberbauchbeschwerden und Erbrechen hörten auf, es kam zu einer deutlichen Gewichtszunahme. Nach Ablauf von 3 Wochen lagen die Laborwerte, wie Tab. 1 zeigt (in Klammern gesetzte Daten) fast ausnahmslos im Normbereich. Somit erübrigt sich eine medikamentöse Behandlung.

Besprechung

Die hier dargestellten Fälle zeigen, daß die Diagnose eines *Zieve*-Syndroms vorwiegend auf Laboratoriumsbefunden beruht und daß klinisch-anamnestische Daten höchstens Hinweise geben können. Ein Alkoholabusus wird zudem meistens geleugnet, obwohl diese Fragen zur Erhebung der Routineanamnese gehören. Lebervergrößerung und Subikterus bei jungen Männern, die seit längerer Zeit über Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchbeschwerden klagen, sind nahezu pathognomonisch, besonders dann, wenn das milchige Serum bei der Blutsenkung auffällt. „Leberschäden“, die sich in der Klinik spontan und auffallend bessern, sind weiterhin auf das Vorliegen eines *Zieve*-Syndroms verdächtig. Dieses charakteristische Verhalten hatten schon *Zieve* und *Hill* [33] zur Annahme veranlaßt, es handele sich nicht um eine selbständige Krankheit, sondern um ein Vorstadium der Alkoholzirrhose. Aus den Krankengeschichten geht hervor, daß Hyperlipämie, Transaminaseerhöhung und Retikulozytose (bzw. Steigerung der Erythropoese im Sternalmark) labordiagnostische Frühsymptome sind, während Ikterus, Bromthaleinretention und Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase nicht obligat sind.

Über die Ursache der Hyperlipämie herrscht noch keine einheitliche Auffassung. Neben einer vermehrten Triglyceridsynthese in der Leber als Folge der alkoholspezifischen Stoffwechsellage [6,21,23] werden eine Begleitpankreatitis [1,19] und eine erniedrigte Lipoproteinlipase-Aktivität im Serum

[18] diskutiert. Auch eine gesteigerte Lipolyse im Fettgewebe wäre möglich, wofür die erhöhten Plasmawerte der freien Fettsäuren sprechen könnten.

Für die Hämolyse werden unter anderem eine Stase der Erythrozyten in der pathologisch veränderten Leber [11] oder eine Hyperlysolezithinämie bei hepatopankreatischer Schädigung verantwortlich gemacht [13]. Erythro- und ferrokinetische Untersuchungen mit Radioisotopen [5,24] scheinen gegen eine lienale oder hepatale extravasale Hämolyse zu sprechen. Auch wird eine Hyperlysolezithinämie nicht immer angetroffen [4]. Nach eigener Auffassung kann man jedoch an dem Befund einer verminderten osmotischen Resistenz nicht vorübergehen, die auf Membranveränderungen hinweist.

Gegen eine Abhängigkeit der Hämolyse von der Hyperlipämie spricht die Mitteilung, daß sich unter Alkoholkarenz die Hyperlipämie rascher normalisierte, als die Anämie [24], daß sich ferner in einzelnen Fällen die Anämie noch verstärkte, obgleich die Serumlipide bereits abgefallen waren ([20] und Tab. 1, Patient F. W.). Außerdem weisen Patienten mit essentieller Hyperlipämie meist normale hämatologische Befunde auf [24].

Zu erwähnen ist noch eine in mehreren Fällen beschriebene erhöhte *Figlu*-Ausscheidung, die als Folge eines Folsäuremangels oder eines erhöhten Folsäurebedarfs gedeutet wird [16,25]. Eine einheitliche Ursache aller Symptome durch toxische Alkoholschädigung von Leber und Knochenmark wird bei [24] diskutiert.

Abschließend ist zu bemerken, daß die Ursache der Einzelsymptome ebenso wie der innere Zusammenhang zwischen Leberschaden, Hämolyse und Hyperlipämie immer noch hypothetisch ist.

Zusammenfassung

Innerhalb weniger Monate wurden in der poliklinischen Ambulanz vier Patienten mit einem *Zieve*-Syndrom beobachtet. In allen Fällen handelte es sich um junge Männer mit Oberbauchbeschwerden, Erbrechen und Gewichtsverlust bei Alkoholabusus. Die Labordaten werden nach den entscheidenden diagnostischen Kriterien Leberschaden, Hämolyse, Hyperlipämie und Spontانبesserung nach Alkoholkarenz dargestellt. Die Ergebnisse werden diskutiert und die ätiologischen Probleme referiert.

Summary

Within a few months we observed four patients with *Zieve's*-Syndrome. All were young men with upper abdominal pain, vomiting, weight loss, and alcoholism. The laboratory data were correlated to the significant diagnostic criteria of liver disease, hemolysis, hyperlipemia, and spontaneous improvement after the patients abstained from alcohol. The results and the etiological problems are discussed.

Literatur: 1 Albrink, M. J. and C. Klatskin: *Amer. J. Med.* 23, 26 (1957). — 2 Allen, R. J. L.: *Biochem. J.* 34, 858 (1940). — 3 Bartlett, G. R.: *J. biol. Chem.* 234, 466 (1959). — 4 Blass, J. B. and H. M. Dean: *Amer. J. Med.* 40, 283 (1966). — 5 Bock, H. E., H. F. v. Oldershausen, F. W. Aly und M. Krebs: 12. Tagg. dtsch. Ges. f. Hämatologie, Berlin 1966. — 6 Böhle, E., W. Erb und W. Siede: *Internist* 9, 247 (1968). — 7 Dalman-Ciria, M.: *Med. Clin.* 39, 310 (1962). — 8 Duncombe, W. G.: *Clin. chim. acta* 9, 122 (1964). — 9 Esselborn, H.: *Inauguraldissertation*, Tübingen 1965. — 10 Folch, J., M. Lees and D. H. Sloane-Stanley: *J. biol. Chem.* 226, 497 (1957). — 11 Frick, P. G. und J. R. Schmidt: *Klin. Wschr.* 43, 305 (1965). — 12 Fukuda, R.: *J. Jap. Soc. Intern. Med.* 52, 1495 (1964). — 13 Gadrat, J. G., K. Douste-Blazy, A. Ribet, J. P. Pascal et J. Frexinos: *Presse méd.* 75, 789 (1967). — 14 Haber, I.: *Acta gastro-enterol. belg.* 24, 251 (1961). — 15 van Handel, E. and D. B. Zilversmit: *J. Lab. Clin. Med.* 50, 152 (1957). — 16 Herbert, V.: In H. Popper and F. Schaffner: *Progress in liver disease*, Vol. 2, p. 57. Grune & Stratton, New York 1965. — 17 Hoeflmayr, J. und R. Fried: *Med. Welt* 2015 (1964). — 18 Jones, D. P. and M. S. Losowsky: *J. clin. Invest.* 42, 945 (1963). — 19 Kessel, L.: *Amer. J. Med.* 32, 747 (1962). — 20 Kuhn, D., J. Meiser, A. Wagner und G. Neuber: *Dtsch. med. Wschr.* 91, 1634 (1966). — 21 Lieber, C. S. and L. M. De Carli: *Gastroenterology* 42, 466 (1962). — 22 Losowsky, M. S., D. P. Jones, C. S. Davidson and C. S. Leber: *Amer. J. Med.* 35, 794 (1963). — 23 Nikkilä, E. A. and K. Ojala: *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 113, 814 (1963). — 24 Oldershausen, v. H. F.: In K. Beck: *Der Ikterus*, Int. Symposion Freiburg, Sept. 1967, p. 147. P. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1968. — 25 Oldershausen, v. H. F., W. Willmanns, F. W. Aly, P. Gelinsky und M. Krebs: In Markoff, N.: *Symposium on Portal Hypertension*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, im Druck. — 26 Petite, J. P.: *Presse méd.* 72, 1501 (1964). — 27 Richterich, R. und K. Lauber: *Klin. Wschr.* 40, 1252 (1962). — 28 Ström, J.: *Act. med. scand.* 174, 219 (1963). — 29 Waller, H. D., G. W. Löhr, E. Zysno, W. Gerok, D. Voss und G. Strauss: *Klin. Wschr.* 43, 413 (1965). — 30 Watson, D.: *Clin. chim. Acta* 5, 637 (1960). — 31 Whitcomb, H. C. and H. J. Job: *Rocky Mountain Med. J.* 57, 49 (1960). — 32 Zieve, L.: *Ann. int. Med.* 48, 471 (1958). — 33 Zieve, L. et E. Hill: *Rev. int. Hepat.* 11, 385 (1961). —

Anschr. d. Verf.: Dr. K. Blume, Med. Univ. Klinik, 78 Freiburg i. Br., Hugstetter Str. 55, und Dr. H. Kaffarik, 355 Marburg a. d. Lahn, Med. Univ.-Klinik, Robert-Koch-Str. 7a.