

(Mitteilung aus dem „Geneeskundig Laboratorium“ in Weltevreden [Direktor:
Dr. P. C. Flu].)

Clonorchiosis hepatis, Cirrhosis parasitaria und typisches Wachstum des Gallengangsepithels.

Von

Dr. J. Mebius.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Januar 1921.)

Einleitung.

Unter Clonorchiosis hepatis versteht man sowohl die durch eine Clonorchisart verursachte Krankheit, als das Vorkommen dieser Würmer in den Gallengängen, also einen gewissen Parasitismus, ohne daß Krankheitserscheinungen vorhanden sind.

Man findet diesen Parasitismus auch unter anderen Namen in der Literatur erwähnt. Die französischen Autoren gebrauchen den Namen distomatose hépatique (der Wurm gehört zu den Distomen). Looss bezeichnet ihn in seinem Artikel im Handbuch der Tropenkrankheiten von Mense als Opisthorchiosis (mit der Opisthorchis felineus bringt Looss die Clonorchis sinensis zu der Familie der Opisthorchidae) und wieder andere, wie Castellani und Chalmers¹⁾, nennen ihn Clonorchiosis. Weil letztere Beziehung an genauesten ausdrückt, was in einem bestimmten Fall gemeint ist, scheint sie mir die empfehlenswerteste.

Im Laufe der Jahre hat der Wurm, über dessen Parasitismus hier Näheres mitgeteilt werden soll, verschiedene Namen erhalten; er wurde von Mc Connell zuerst im Jahre 1874 in den Gallengängen eines 20jährigen Chinesen gesehen. Cobbold gab im nächsten Jahr diesem Wurm den Namen Distomum sinensis; Leuckart nannte ihn 1876 Distomum spathulatum; Baelz glaubte es im Jahre 1883 mit zwei Arten zu tun zu haben und nannte sie: Distomum hepatis endemicum s. perniciosum und Distomum innocuum, während Blanchard 1886 dem Namen Distomum japonicum den Vorzug gab. Looss stellte 1907 fest, daß dieser Wurm ein Vertreter der von ihm abgetrennten Gattung Clonorchis war und nannte ihn Clonorchis sinensis (s. S. 146).

¹⁾ Manual of Tropical Medicine 1910.

Nach dem letzten Autor kommt dieser Saugwurm in Japan, China, Korea, Tonkin, Annam, den Philippinen und Nordamerika vor.

Allerdings hat man ihn auch in Niederländ.-Ostindien einige Male gefunden. So findet sich im Museum des „Geneeskundig Laboratorium“ ein Exemplar, das von einer in Batavia ausgeführten Sektion herrührt. Kiewiet de Jonge erwähnt in seinen „Voordrachten over de tropische ziekten“ (1911, S. 114), daß man das *Distomum spathulatum* (*Clonorchis sinensis*) ziemlich häufig bei Sektionen von Chinesen finde; bei Inländern oder Europäern habe er es nicht gesehen. Dieser Autor glaubt, daß es nur als importierter Parasit bei chinesischen Kulis in Batavia vorkomme. Dr. Flu¹⁾ fand bei einer systematischen Fäcesuntersuchung von Chinesen und Inländern (941 Personen), die in verschiedenen Kampongs in Batavia wohnten, bei einer nicht näher angegebenen Anzahl Chinesen 7 mal die Eier von *Opisthorchis* (*Clonorchis sinensis*²⁾).

Ich fand unter 10, zu Batavia vorgenommenen Obduktionen von Chinesen 5 mal die *Clonorchis sinensis*. Ich werde im folgenden über diese Obduktionsfälle und die Betrachtungen, zu denen sie Veranlassung gaben, näher berichten, danach, besonders an der Hand der Literaturangaben, etwas über das klinische Bild mitteilen und schließlich die Ergebnisse der Untersuchung der Würmer und der Eier derselben einer näheren Besprechung unterziehen.

Pathologisch-anatomischer Teil.

Fall 1. Sektion Nr. 23. Es handelt sich hier um einen Chinesen, 41 Jahre alt, der bei der Aufnahme in das Städtische Krankenhaus über frequente Stuhlentleerung mit Beimengung von Blut klagte. Die Temperatur war während eines großen Teils des weiteren Krankheitsverlaufes normal. Keine Leberbeschwerden. Die klinische Diagnose lautete: *Amoebiasis*³⁾. Bei der Sektion wurde u. a. folgendes festgestellt: sehr magerer Chinese mit ergrauendem Haar, ziemlich ausgedehnte Livores, keine Ödeme, kein Ikterus, kleine Drüsen unter den Kieferwinkeln; der Bauch ist stark eingesunken, das rechte Auge ist atrophisch. Das subcutane Fett der Bauchwand ist fast ganz verschwunden; in dem kleinen Becken findet sich ein wenig klare, farblose Flüssigkeit; Appendix normal; im Mesenterium kleine, ziemlich feste

¹⁾ Mitteilungen aus dem „Geneeskundig Laboratorium“ in Weltevreden. Dritte Folge A, Teil 1 u. 2. S. 115. 1917—1918.

²⁾ Dr. Voorthuis demonstrierte in einer Kreisversammlung an der Ostküste Sumatras einige Exemplare von *Distomum lanceolatum*, welche er in den Gallengängen einer cirrhotischen Leber aufgefunden hatte. Eine nähere Beschreibung wird hiervon nicht gegeben. Geneeskundig Tijdschrift voor Nederl.-Indie 1897.

³⁾ Die Krankengeschichten dieser Fälle stellte der Direktor des Krankenhauses, Dr. Hulshoff, mir wohlwollend zur Verfügung, wofür ich ihm hier meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Drüsen; der Dickdarm fühlt sich ein wenig ödematös an. Das Diaphragma steht rechts beim oberen Rande der 5. Rippe, links im 5. Intercostalraum. Die Leber reicht bis 3 Finger unterhalb des Proc. xiphoideus, und der untere Rand des rechten Lappens befindet sich einen Finger oberhalb des rechten Rippenbogens. Sowohl auf dem rechten als auf dem linken Lappen sieht man weißgraue Flecken von eckiger Form und stellenweise etwas in die Länge gezogen; das Ganze macht einen einigermaßen marmorierten Eindruck. Diese Flecken prominieren nicht, sind etwa $\frac{1}{2}$ —1 cm lang, während die Breite um etwas geringer ist, und wenn man mit dem Finger darüber streicht, bekommt man den Eindruck, daß sich darunter kleine Höhlen in dem Lebergewebe befinden. Die Gallenblase ist stark vergrößert; sie reicht bis drei Finger unterhalb des Leberrandes. Der Ductus choledochus fühlt sich bei der Einmündung in das Duodenum ziemlich fest und verdickt an. Der Vorderrand der Leber ist scharf, während dieser beim linken Lappen durch Kapselduplikatur gebildet wird.

Diese gefleckte Leber, die stark vergrößerte Gallenblase und der sich fest anfühlende Ductus choledochus wiesen auf eine Abweichung im Lebersystem hin, und zur Orientierung wurde einer der weißgrauen Flecken auf dem rechten Leberlappen aufgeschnitten. Dadurch wurde eine kleine Höhlung geöffnet, die zum Teil mit einer braunen, schleimigen Masse angefüllt war. Mit der Spitze des Messers brachte ich daraus einen Wurm hervor, und sodann konnten noch zwei dergleichen Exemplare, 1,5 cm lang und 0,4 cm breit, zutage gefördert werden. Diese Würmer zeigten Kontraktionen.

In den Pleurahöhlen findet sich keine Flüssigkeit, die linke Lungen spitze ist mit der Brustwand verwachsen. Im Perikard 40 cem klare Flüssigkeit, der linke Ventrikel ist gut kontrahiert, der Herzmuskel rotbraun, und das Gewicht des Herzens 190 gr.

Die Lungen zeigen, außer einem geringen Emphysem und zwei erbsengroßen alten, tuberkulösen Herden, keine Abweichungen. Die Milz wiegt 190 g und zeigt geringe Hyperplasie des Bindegewebes, während sich von der Schnittfläche eine geringe Menge butige Flüssigkeit abstreichen läßt.

Die Magenschleimhaut ist geschwollen, auf den Kontraktionsfalten finden sich kleine Blutungen. Das Duodenum ist kaum gallig gefärbt, es findet sich ein einziger Wurm darin; die Papilla Vateri quillt ein wenig hervor, und im Lumen sieht man einen dunkelbraunen Punkt; bei Druck auf den Ductus choledochus kommen einige Tierchen heraus; bei Druck auf die Gallenblase kommen immer mehr Würmer zum Vorschein, 3 und 4 auf einmal, welche als Pfröpfchen zusammen durch die Papilla hindurchgedrückt werden.

Nachdem eine große Anzahl auf diese Weise entfernt worden ist, wird der Ductus choledochus aufgeschnitten, und es zeigt sich nun,

daß dieser ganz mit Würmern angefüllt ist, mutmaßlich einigen Hunderten. Der aufgeschnittene Ductus ist an der Außenseite der Darmwand 17 mm breit. Die Wand ist nicht deutlich verdickt, an der Schleimhaut lassen sich keine Blutungen oder sonstige Abweichungen nachweisen.

In dem Ductus cysticus fand sich ein einziger Parasit, in der Gallenblase etwa zehn.

Die Schleimhaut der Gallenblase zeigt keine Abweichungen, die Wand ist dünn; es fand sich viel dunkel gefärbte Galle darin.

Auch der Ductus hepaticus und seine Hauptäste waren ganz mit Würmern gefüllt.

Die Form, Größe und Konsistenz des Pankreas sind normal; beim Einschnneiden zeigt es sich, daß der Ductus pankreaticus erweitert und, ebenso wie die Seitenäste, mit Würmern gefüllt ist. Das Pankreasgewebe zeigt keine Abweichungen.

Was die Leber betrifft, so ist diese etwas kleiner als gewöhnlich und wiegt 1100 g; sie hat scharfe, atrophische Ränder, während der Rand des linken Lappens nur aus Kapselduplikatur mit dazwischensliegendem Bindegewebe besteht. Diese starke Atrophie hat hier eine Tiefe von ungefähr 2 cm erreicht. Die Konsistenz der Leber hat ein wenig zugenommen. Die Oberfläche ist glatt und zeigt die schon erwähnten, weißgrauen Flecken. Besonders an der Unterseite des linken Lappens finden sich mehrere, dort sind es aber weißgraue Bänder, welche in der Längsrichtung der Leber verlaufen; sie setzen sich in dem stark atrophischen Gebiete fort, sind fast so dick wie ein Bleistift und prominieren ein wenig. Wenn man mit dem Finger über ein solches Band fuhr, bekam man den Eindruck eines mit kleinen Partikeln gefüllten Kanals.

Die Schnittfläche der Leber ist dunkel rotbraun, die normale Zeichnung ist vorhanden, aber fein; über die ganze Schnittfläche sieht man die bis zur Griffeldicke geschwollenen Gallengänge, die stellenweise noch wieder stärkere Erweiterungen aufweisen, deren Wand verdickt ist, und woraus massenhaft Parasiten herausrollen, welche meistens durch eine gallig gefärbte schleimige Substanz zu Klumpen zusammengeklebt sind. Mutmaßlich sind in den Gallengängen einige Tausende Würmer vorhanden. Das periportale Bindegewebe um die Gallengefäße herum ist deutlich vermehrt. Die Blutgefäße zeigen keine Abweichungen. (Abb. 1.)

Der Inhalt des Dünndarms ist breiig und gallenhaltig; in dem unteren Ileum sind die Plaques nur ganz schwach zu sehen. Die Schleimhaut des Coecum, der oberen Hälfte des Kolon ascendens und des Appendix zeigt keine Abweichung. Das übrige Kolon und Rectum zeigen viele unregelmäßig, nicht gereinigte Ulcera, mit untergrabenen, nicht

aufgeworfenen Rändern. Im Rectum finden sich im Rande einiger Ulcera kleine Blutungen; zwischen vielen Geschwüren zeigen sich kleine Schleimhautbrücken; keine Polypenbildung der Schleimhaut.

Die Nieren wiegen 210 g, die Rinde ist von normaler Breite. Die Zeichnung derselben ist vorhanden. Die Kapsel ist ein wenig adhärent. Die Nebennieren und der Genitalapparat zeigen keine Abweichungen. Die Aorta ist nicht sklerotisch. Halsorgane und Gehirn sind normal.

Wenn wir unsere Befunde kurz zusammenfassen, so ergibt sich, daß sich klinisch bei diesem Patienten keine Leberbeschwerden einstellten, wohl aber Dysenterieerscheinungen auftraten. Kein Ikterus; im Bauche fand sich ein wenig klare Flüssigkeit, keine Ödeme an den



Abb. 1. Photographie. Clonorchiosis Hepatis. Schnittfläche der Leber. Fall I Sektion Nr. 23. Stark erweiterte Gallengänge, deren Wand verdickt ist und worin mutmaßlich einige Tausende Würmer vorhanden waren.

Extremitäten. Obgleich die Gallenblase stark geschwollen und der Ductus hepaticus und choledochus mit Würmern gefüllt waren, ist während der letzten Periode des Lebens keine vollständige Verschließung der Gallengefäße eingetreten.

In den erweiterten und verdickten Gallengängen der Leber fanden sich einige Tausende Würmer. Auch die Ausführungsgänge des Pankreas waren mit Würmern gefüllt.

Makroskopisch zeigte die Leber außer starker Atrophie, besonders des linken Lappens, und Erweiterung und Verdickung der Gallengänge eine geringe Vermehrung des um diese Gallengänge herum liegenden periportalen Bindegewebes.

Der Patient war stark abgemagert und machte während der Observation den Eindruck, lange krank gewesen zu sein. Als Todesursache müssen wir aber die ausgedehnte, chronische Kolitis ulcerativa annehmen, während der Einfluß, den diese ernstliche Leberkrankheit gehabt hat, sich durch die Obduktion nicht feststellen läßt.

Weil die Würmer in dem vorliegenden Fall die nämlichen sind wie in den übrigen Fällen, werde ich erst darauf zurückkommen, nachdem ich auch diese erwähnt habe.

Welche Veränderung finden wir nun bei mikroskopischer Betrachtung in dieser Leber?

Mehrere Stellen wurden untersucht. Ein mit Sudan III gefärbter Gefrierschnitt ergab folgendes Bild:

Der Schnitt ist, mit kleiner Vergrößerung betrachtet, von blaßgelber Färbung, welche sich als die Farbe der Leberzellbalken erweist. Bei Betrachtung mit dem starken Trockensystem zeigen sich in den Leberzellen unregelmäßige, blaßgelbe Körnchen; sie sind nicht rund und nicht schön organgelb gefärbt. Fett wird in den Leberzellen nicht gefunden. Die Capillaren zwischen den Leberbalken sind weit und stark mit Blut gefüllt. Außerdem findet sich zwischen den Zellbalken ein unterbrochenes Netzwerk von Anhäufungen feinkörnigen, braunschwarzen bis fast schwarzen Pigments. Bei dieser Vergrößerung ist nicht deutlich zu sehen, ob es sich in Zellen befindet, aber die Anhäufungen deuten wohl darauf hin. Mit Objektiv A und Okular 2 (von Zeiß) und bei Anwendung polarisierten Lichtes zeigt es sich, daß dieses schwarze Pigment doppelbrechend ist, die blaßgelben, unregelmäßigen Körnchen in den Leberzellen jedoch nicht. Mit einem stärkern Trockensystem ist diese Doppelbrechung nicht oder doch kaum wahrnehmbar. Mit dem Immersionssystem betrachtet ist sie sehr schön. Jetzt ist auch deutlich zu sehen, daß das schwarze Pigment in Zellen aufgenommen ist. Die Form derselben wechselt sehr stark, ist bisweilen rund, bei andern länglich und sogar sehr lang, zuweilen auch eckig. Auch die Größe dieser Zellen variiert. Es ist nun zugleich deutlich, daß diese Zellen die Endothelien der Capillaren sind, welche im Vergleich zu den nichtpigmenthaltigen stark an Größe zugenommen haben. Die rundlichen sind wohl zum Teil Querdurchschnitte, die länglichen sind der Länge nach getroffen worden. Der Diameter der runden Durchschnitte ist ungefähr $10\ \mu$; die Längsschnitte erreichen oft $50\ \mu$.

Es handelt sich hier also offenbar um in den Endothelien der Capillaren befindliches Malariapigment¹⁾.

Die Malariapigmentkörner sind nicht rund, sondern haben eine sehr unregelmäßige Form, einige haben $1-1\frac{1}{2}\ \mu$ im Durchmesser, die kleinsten messen $\frac{1}{2}-\frac{1}{4}\ \mu$ und sind noch gerade als solche zu erkennen.

Die Leberzellen zeigen bei Immersionsvergrößerung an den Rändern manchmal einen Stich ins Grüne; die ganze Zelle ist weiter von blaßgelber Färbung, nicht homogen, und in derselben finden sich mehr gelbbraun gefärbte, unregelmäßige Massen, welche nicht doppelbrechend sind.

¹⁾ Schaudinn hat schon 1903 (Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt **19**, 192) darauf hingewiesen, daß das Malariapigment doppelbrechend ist. Man findet dies in den verschiedenen protozoologischen Werken erwähnt. Diese Doppelbrechung, welche für die Diagnostik äußerst wichtig ist, bleibt, wie aus obigem hervorgeht, bestehen, nachdem es in andere Körperzellen aufgenommen worden ist. In der pathologisch-anatomischen Literatur ist dies offenbar noch wenig durchgedrungen, wenigstens fand ich es in den Lehrbüchern von Aschoff (1919), Kaufmann (1911), Schmaus-Herxheimer (1915), Orth (Pathol.-anatomische Diagnostik 1909), MacCallum (1918) nicht erwähnt. Auch Ziemann weist in seiner Monographie über Malaria in Menses Handbuch der Tropenkrankheiten (1918) bei der Besprechung der pathologischen Anatomie nicht darauf hin.

Bei Behandlung mit gelbem Blutlaugensalz und Salzsäure färbt sich ein Teil des intra-cellularen Pigments hellblau, was auf Hämosiderin schließen läßt, während der Rest (der sich mit Sudan blaßgelb färbt) das Lipofuscin ist.

Von der Bindegewebsverteilung und den Gallengängen gibt der mit Hämatein-Eosin gefärbte Gefrierschnitt ein deutliches Bild.

Mit dem starken Trockensystem sehen wir, daß eine deutliche Kernfärbung auf der ganzen Schnittfläche vorhanden ist. Die Capillaren zwischen den Leberzellbalken sind stark gefüllt und breit; sie sind fast ebenso breit wie die Leberzellbalken, welche den Eindruck machen, etwas schmäler zu sein als gewöhnlich. In einigen Leberzellen läßt sich ein wenig diffus braunes, nicht deutlich an den Polen der Kerne lokalisiertes Pigment erkennen. Zwischen den Leberzellbalken liegen in kleinen Zwischenräumen die Anhäufungen von Malariapigment. Die Kapsel ist ein wenig verdickt. Unter derselben zeigen sich in geringer Entfernung voneinander kleine Inselchen von Bindegewebe, welche ein Blutgefäß umschließen. Um die Äste der V. portae herum, neben denen ein Gallengang und ein Arterienast liegen, findet sich gleichfalls immer ein kleines Inselchen von zellreichem Bindegewebe, in dem mehrere kleine Gallengänge und einige Lymphocyten vorhanden sind. Eine deutliche Abgrenzung zwischen der Wand des Pfortaderzweigs und dem umliegenden Bindegewebe ist nicht zu erkennen. In diesem Bindegewebe findet sich auch ziemlich viel körniges, nicht so sehr angehäuft, als vielmehr diffus zerstreut liegendes Malariapigment.

In diesem Schnitt zeigen sich u. a. 2 Inselchen periportalen Bindegewebes, in denen ein sehr stark erweiterter Gallengang mit verdickter Wand liegt. In einem derselben ist der Durchschnitt eines Wurmes zu erkennen. In dem mit Sudan gefärbten Schnitt, füllte dieser das ganze Lumen aus und lag unmittelbar den Epithelien an. Wir können an der Wand dieses erweiterten Gallengangs zwei Schichten unterscheiden, die äußere, die etwas dünner ist, ist kernärmer und besteht aus fibrillärem Bindegewebe; die innere ist kernreich und besteht aus zellreichem, fibrillärem Bindegewebe, in dem mehrere den Drüsenschläuchen ähnlich sehende Röhren liegen, größtenteils mit einem deutlichen Lumen und von einschichtigem, hohem, auf einer Membrana propria stehendem Zylinderepithel bekleidet. Diese Epithelröhren liegen stellenweise dicht aneinander, so daß nur eine dünne Schicht Bindegewebe sich dazwischen befindet. Das Oberflächenepithel des Gallengangs ist nicht vorhanden. Zwischen dem Gallengang und der Kapsel der Leber befindet sich eine kleine lymphocytäre Infiltrationszone.

Außerhalb der beschriebenen äußern Schicht des Gallengangs findet sich noch eine ziemlich dicke, gefäßreiche Bindegewebsschicht, welche mehrere Lymphocyten und viele kleine Gallengänge enthält. Nach der Seite des Lebergewebes hin (vorhin wurde ein Gallengang unter der Kapsel beschrieben) zeigen sich in dem umliegenden, lymphocytär infiltrierten Bindegewebe große Venen mit einer sehr dicken Wand. Mit einem großen und einigen kleinern, um die Verzweigung der Vena portae herumliegenden Bindegewebsausläufern setzt sich dieser Herd in das Lebergewebe fort. In diesen Bindegewebsausläufern finden wir Arterien und kleine Gallengänge, nebst mehreren Durchschnitten sehr feiner Gallenkanälchen, während viele Lymphocyten in diesem kernreichen Bindegewebe vorhanden sind.

Der andere erweiterte und dickwandige Gallengang verhält sich in der nämlichen Weise. Darin finden wir eine sehr starke Entwicklung von Epithelschläuchen in der innern Schicht; auch in der äußern Schicht sind einige vorhanden. Es zeigt sich eine lymphocytäre Infiltration des umliegenden Bindegewebes, das sich mit großen Ausläufern längs der Portaverzweigung zwischen das Lebergewebe fortsetzt.

Eine Vena hepatica zeigt eine ziemlich dicke Wand. Die Venae centrales sind weit; einige zeigen eine deutliche Wandverdickung, von welcher stellenweise ein wenig Bindegewebe ausstrahlt.

Wenn wir Obiges zusammenfassen, so zeigt es sich, daß keine Verfettung der Leberzellen vorliegt. Es findet sich viel Malaripigment in den Endothelien der weiten Capillaren zwischen den Leberzellbalken; neben braunem, atrophischem Pigment enthalten die Leberzellen Hämosiderin. Es zeigt sich eine Vermehrung des periportalen Bindegewebes, welches lymphocytär infiltriert ist und viele kleine Gallengänge enthält. Einige Gallengänge sind stark erweitert und haben eine verdickte Wand; in der innern Schicht hat Entwicklung von Epithelschläuchen stattgefunden. Eine Vena hepatica und einige Venae centrales zeigen eine verdickte Wand, während letztere stellenweise von Bindegewebswucherung umgeben sind.

Mikroskopie der Paraffinschnitte. Mit Hämatein-Eosin gefärbtes Stück des rechten Lappens.

Objekt I, Schnitt I. Mit kleiner Vergrößerung (20 mal) sieht man im Zentrum einen sehr weiten Gallengang mit verhältnismäßig nur wenig verdickter Wand, in der sich Clonorchisdurchschnitte finden. Das periportale Gewebe ist auf dem ganzen Schnitt etwas vermehrt.

Mit etwas stärkerer Vergrößerung zeigt es sich, daß das Epithel des Gallengangs abgestoßen ist; es liegt zwischen den Wurmdurchschnitten. Man sieht im Lumen außerdem viel Wurmeier. An der Wand des Gallengangs kann man zwei Schichten unterscheiden; eine innere dickere, in der sich mehrere Quer- und Längsschnitte von Schläuchen finden, welche von einschichtigem, hohem Zylinderepithel, dessen Kerne an der Basis liegen, bekleidet sind und ein deutliches Lumen umschließen. Diese Schläuche enthalten kein Sekretionsprodukt. Sie sehen fast aus wie Durchschnitte kleiner Gallengänge; das Epithel ist aber höher, und das Protoplasma ist nur wenig intensiv gefärbt (letzteres ist aber nicht immer der Fall). Der Kern ist stark gefärbt und länglich oval, wenn er der Länge nach getroffen worden ist; er nimmt dann ungefähr ein Drittel von der Länge der Epithelzelle ein. In diesem Schnitt hängt das Epithel dieser Schläuche, das der Form nach mit dem Gallengangsepithel übereinstimmt, nicht mit dem Oberflächenepithel zusammen (dies ist nicht mehr vorhanden). Diese Epithelschläuche sind nicht verzweigt. Das Bindegewebe der Gallengangwand ist fibrillär gebaut, mäßig kernreich; die Kerne sind langgestreckt oval. Besonders in der äußeren dünnen Schicht, welche gleichsam eine Abschließung um die die Schläuche enthaltende innere Schicht bildet, finden sich ziemlich viel Lymphocyten, welche nicht in so großer Menge in der inneren vorkommen.

Außerhalb dieser äußeren Schicht finden wir noch eine dünne Schicht Bindegewebe, das ebenfalls ziemlich stark lymphocytär infiltriert ist. Hierin zeigen sich auch einige ziemlich große, dünnwandige Venen. Eine Atrophie der angrenzenden Leberzellen, infolge der Bindegewebsentwicklung, ist nicht zu erkennen. Unmittelbar dem Lebergewebe anliegend, also außerhalb der Gallengangwand, lassen sich einige zum größten Teil eine deutliche Embryoentwicklung zeigende Clonorchiseier erkennen; innerhalb der hellgrünen Schalwand sieht man eine schwächere grüne Farbe (dies ist die Innenfläche der Schale), worin sich ein ovaler Körper befindet, der an dem einen Pole scharf, an dem andern stumpf ist. Der Embryo ist durch Eosin rot gefärbt, während man im Zentrum einen dunkelblauen Flecken erblickt und über den stumpfen Pol ein durch Hämatein gefärbtes Köppchen vorhanden ist. Die Eier liegen offenbar in Lymphspalten.

In dem Bindegewebe, das den Gallengang umgibt, liegen auch einige kleine Gallengänge (Zellen weniger hoch und ein nicht so weites Lumen umschließend

als die Schläuche in der Wand). Mit einigen kleinen, weite Gefäße enthaltenden Ausläufern setzt sich dieser Herd in das umliegende Lebergewebe fort.

Die Leberzellen sowie die Kerne sind gut gefärbt. Die Capillaren zwischen den Balken sind weit, ungefähr ebenso breit wie die Leberzellen; in den Capillarendothelien sieht man große Mengen körnigen, braunschwarzen Pigments. Das periportale Bindegewebe ist stellenweise nur wenig vermehrt. An andern Stellen finden wir es in größerer Menge, worin ziemlich viel Lymphocyten bald als Herde, bald mehr verbreitet liegen. Stellenweise werden auch einige Leberzellen von diesem Bindegewebe umgeben und abgetrennt.

Auch ohne daß an einem bestimmten Orte Gallengänge vorhanden sind, welche Veränderungen aufweisen, ist eine periportale Bindegewebsvermehrung durch diesen ganzen Schnitt zu erkennen.

Um einige *Venae centrales* herum findet sich etwas mehr Bindegewebe als normal; bei den meisten ist dies aber nicht der Fall.

In andern Schnitten treten noch einige Besonderheiten deutlich hervor, z. B. in Schnitt 8, Objekt I.

Die diffuse periportale Bindegewebswucherung präsentiert sich genau so, wie vorhin schon beschrieben wurde. Die Kapsel ist kaum verdickt; unter derselben einige in die Leber eindringende Bindegewebsherde. Die erweiterten Gallengänge mit Clonorchisdurchschnitten lassen wieder deutlich erkennen, daß die innere Schicht mit Epithelschläuchen durchwuchert ist, welche bei der äußern Schicht aufhören. Außerhalb derselben ist das periphere Bindegewebe lymphocytär infiltriert. Überall ist das periportale Bindegewebe, sogar um die kleinsten Zweige herum, neben denen sich außerdem kleine Gallengänge befinden, ein wenig vermehrt. Dies erweckt den Eindruck, daß es hier mehr Portaverzweigungen gebe als normal; sie treten nun deutlicher hervor.

Schnitt 10 zeigt, daß das größtenteils abgestoßene Oberflächenepithel stellenweise mit den Schläuchen in der Wand zusammenhängt und sich unmittelbar in diese fortsetzt. Einige Schläuche zeigen eine dichotomische Verzweigung.

Die großen Venen liegen peripher von dem Gallengang; sie sind nach außen gedrückt; zwischen ihnen und den Leberzellen findet sich nur wenig lymphocytär infiltriertes Bindegewebe, mit ziemlich viel Gallengängen und Capillaren.

Mit kleinen Ausläufern dringt das Bindegewebe stellenweise zwischen die Leberzellen; meistens liegen Gefäße in demselben (periportales Bindegewebe). Eine deutliche Atrophie der angrenzenden Leberzellen ist nicht zu erkennen; einige werden durch das Bindegewebe abgetrennt.

In Schnitt 14 ist auch die Wand der *Venae hepaticae* ein wenig verdickt; nur wenige *Venae centrales* zeigen Wandverdickung.

Auch vom Rande des rechten Lappens wird ein Stück mikroskopisiert. Wir finden darin dasselbe Bild, wie vorhin beschrieben wurde. Die periportale Bindegewebswucherung zeigt sich hier sehr schön in Schnitt 1, Objekt 2. Von einem Bindegewebsherd, der einen erweiterten und dickwandigen Gallengang umgibt, geht ein der Länge nach getroffener, ziemlich großer Pfortaderzweig aus. Dieser ist von einem dicken, lymphocytär infiltrierten Bindegewebsmantel umgeben, in dem sich einige kleine Arterien und Venen finden. Es handelt sich hier also um eine typische, periportale Bindegewebsvermehrung, und dieses Bild stimmt mit den Querschnitten der periportalen Inselchen vollständig überein. Dieses Bindegewebe liegt um den Portazweig herum und setzt sich stellenweise unregelmäßig ein wenig zwischen das Lebergewebe fort, so daß Gruppen Leberzellen abgetrennt werden.

Von dem mikroskopischen Bilde der übrigen bei diesem Patienten gefundenen Abweichungen werde ich nur folgendes mitteilen.

Pankreas, Schnitt 4, Objekt 1. In einem erweiterten und dickwandigen Nebenzweig des Ductus pancreaticus liegt ein Wurmdurchschnitt; in dem fibrillären Bindegewebe der Wand Capillaren und einige Drüsenschläuche, welche nur in den äußern Schichten vorhanden sind; das Epithel ist abgestoßen. Es ist also nicht wahrscheinlich, daß diese Drüsenschläuche mit dem Oberflächenepithel im Zusammenhang stehen; sie liegen in den tiefern, und am reichlichsten in den dem Pankreasgewebe anliegenden Schichten¹⁾. Auch um die Gefäße im Interstitium des Pankreas herum zeigt sich eine geringe Bindegewebsvermehrung. An den Pankreaszellen sind keine Abweichungen zu erkennen. Zwischen den Drüsenschläuchen findet sich ziemlich viel Malariapigment.

In den Schnitten des Ulcus im Rectum lassen sich keine Amöben nachweisen.

In den Nieren zeigt sich herdweise eine geringe Bindegewebsvermehrung mit einigen fibrösen Glomeruli, nebst ziemlich viel hyalinen Zylindern in den Harnkanälchen.

In den Herzmuskelzellen ist ziemlich viel braunes atrophisches Pigment vorhanden. Um einen, zum Teil verkalkten, käsigen Herd in der Lunge herum finden sich einzelne fibröse Tuberkel, in denen sich einige Riesenzellen zeigen.

Wenn wir die in dieser Leber nachgewiesenen mikroskopischen Veränderungen näher ins Auge fassen, so zeigt es sich, daß neben den Veränderungen der Gallengänge eine periportale Bindegewebsvermehrung vorhanden ist.

Die Gallengangveränderung betrifft sowohl das Epithel als das Bindegewebe desselben. Das Epithel ist einschichtig geblieben, aber während es unter normalen Umständen in den intrahepatischen Gallengängen keine Einstülpungen oder Krypten in der Wand bildet, sind diese hier wohl, und zwar in reichlichem Maße, entstanden. Dies betrifft die Gänge, welche sich infolge des Vorhandenseins der Würmer erweitert und eine dickere Wandung bekommen haben. Es handelt sich hier also um ein reaktives Wachstum des Epithels, das offenbar aktiv in die Wand eingedrungen ist, weil sich zwischen den Epithelschläuchen oft nur wenig Bindegewebe findet; in dem vorliegenden Fall waren in den untersuchten Partien keine ins Lumen prominierenden polypenartigen Bindegewebsmassen vorhanden. Wäre letzteres immer der Fall, dann könnte man ja denken, daß das wuchernde Bindegewebe das Epithel passiv in die Wand gedrängt hätte.

Diese Epithelwucherungen werden von einigen Autoren, u. a. Katsurada²⁾ und Rindfleisch³⁾, Gallengangsdrüsen genannt; Askanazy⁴⁾ bezeichnet sie als drüsige Epithelsprossen. Es scheint mir

¹⁾ Askanazy (s. später) fand in einem Fall, wo gleichfalls Saugwürmer in den Pankreasgängen vorhanden waren, drüsenschlauchartige Wucherungen in der Wand, welche er dergleichen Veränderungen in den Gallengängen völlig gleichstellt.

²⁾ Katsurada, Beitrag zur Kenntnis des *Distomum spathulatum*. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **28**. 1900.

³⁾ Rindfleisch, Über die Infektion des Menschen mit *Distomum felineum*. Zeitschr. f. klin. Med. **69**. 1910.

⁴⁾ Askanazy, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. 3. Tagung. 1900.

aber nicht richtig, sie als Gallengangsdrüsen zu betrachten. Die Schläuche sind alle leer, und ein Sekretionsprodukt dieser Epithelzellen konnte ich nicht nachweisen, auch Becherzellen sind nicht vorhanden. Wie aus der Beschreibung hervorgeht, finden sich diese Schläuche hauptsächlich in den innern Bindegewebsschichten des Gallengangs, dringen nicht durch die ganze Wand hindurch und sind verhältnismäßig kurz. Es scheint mir deshalb rationeller, von Epithelkrypten zu sprechen.

Diese Epithelkrypten entstehen durch Zellenwucherung des Gallengangsepithels und stehen mit diesem noch in direktem Zusammenhang. Sie sind als kleine Gallengänge gebaut und bestehen aus einschichtigem Zylinderepithel und Membrana propria. Wir müssen also wohl annehmen, daß die Gallengangsepithelien, wenn sie unter gewissen Umständen, wie durch das Vorhandensein von Saugwürmern, zur Wucherung gelangen, imstande sind, die Form der Epithelschläuche anzunehmen¹⁾. Dies ist eine sehr typische Form von Epithelwachstum, und weil wir immer dasselbe Bild in den verschiedenen zur Untersuchung gelangten Leberpartien finden, dürfen wir angesichts eines so regelmäßigen Bildes sicherlich nicht von einem willkürlichen Wachstum des Epithels sprechen.

Vielmehr müssen wir für die Entstehung desselben das Vorhandensein gewisser regulierender Momente, einer gewissen Eigenschaft, voraussetzen.

Es ist meines Erachtens schwerlich anzunehmen, daß solch eine Eigenschaft, durch welche sich ein typisches Epithelwachstum entwickeln kann, neu entstehen könnte und in dem vorliegenden Fall infolge der pathologischen Einwirkung der Würmer zustande gekommen wäre. Vielmehr glaube ich hier an eine schon bestehende, jedoch unter normalen Umständen latent bleibende Eigenschaft denken zu müssen, welche sich äußerte, als sich das Epithel als eine Reaktion auf die Einwirkung der Würmer vermehrte²⁾.

Unter normalen Umständen findet zwar immer eine sogenannte physiologische Regeneration statt, wie aus dem Vorhandensein von

¹⁾ Man findet diese Bildung von Epithelkrypten in der Gallengangswand gleichfalls bei der Distomiasis (*Distomum hepaticum* und *Dist. lanceolatum*) von Rind und Schaf (Hutyra und Marek, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere, Bd. 2. 1913) und bei der Opisthorchiosis (*Opisthorchis felinus*) der Katze.

²⁾ Eine einigermaßen ähnliche Erscheinung findet man bei der Erosion an der Portio vaginalis. „Das Zylinderepithel der Cervixschleimhaut wuchert dabei über die Portio und behält seine Neigung zur Bildung drüsenartiger Einstülpungen.“ Es sind hier aber keine latenten Eigenschaften, welche sich manifestieren, sondern wir sehen, wie das neugebildete Epithel die Eigenschaft der Mutterzellen, in einem bestimmten Verbande zu wachsen, behalten hat. Nach P. C. T. van der Hoeven in: Treub. Lehrbuch der Gynäkologie, 5. Aufl. 1910, S. 309.

Kernteilungsfiguren hervorgeht¹⁾, aber hierbei kommt es nicht zum Tiefenwachstum in der Form von Epithelkrypten.

Obige Erscheinung, daß durch bestimmte Faktoren meistens latent bleibende Eigenschaften zum Ausdruck gelangen, steht allerdings nicht vereinzelt da. So können junge Bindegewebszellen, bevor sie ihre normale Entwicklung vollendet haben, unter bestimmten Umständen knochige oder knorpelige Zwischensubstanz bilden. Wir müssen darin den Ausdruck einer Eigenschaft sehen, welche ursprünglich dem Mesenchym, aus dem sich u. a. das Bindegewebe entwickelte, eigen war. Diese unter normalen Umständen latent bleibende Eigenschaft ist offenbar noch in den Bindegewebszellen vorhanden²⁾.

Während der Entwicklung des Lebersystems differenzierte sich aus bestimmten Zellen Gallengangsepithel, das als solches kleine Epithelschläuche bildete. Diese Zellen hatten also die Eigenschaft, ihre Abkömmlinge solche Verbände bilden zu lassen. Dieselbe Eigenschaft ist also offenbar, aber latent, noch in dem Gallengangsepithel vorhanden, weil auch dies noch imstande ist, bei Wucherung seine Abkömmlinge in Form solcher Verbände auftreten zu lassen.

Dies sind zwar nicht zwei analoge Erscheinungen, die Bildung von Epithelkrypten durch das Gallengangsepithel und die Bildung einer knöchigen oder knorpeligen Zwischensubstanz durch junge Bindegewebszellen; beide aber, sowohl der vollkommen differenzierte Nachkömmling des Entoderms (die Gallengangsepithelzelle) als das zur vollständigen Entwicklung gelangte Derivat des Mesenchyms (das Bindegewebe) sind imstande, unter bestimmten Umständen Bildungen zu erzeugen, welche während der Entwicklung aus noch nicht vollkommen differenziertem Endoterm — bzw. Mesenchymgewebe entstanden. In beiden Zellformen finden wir also Eigenschaften bewahrt, die normal nicht mehr zum Ausdruck gelangen, unter normalen Umständen latent bleiben.

Meiner Meinung nach ist diese Darstellung, welche die Bildung von Epithelkrypten aus dem Gallengangsepithel für möglich hält, dadurch, daß latent vorhandene Eigenschaften ihre Tätigkeit entfalten, auch mit anderen Erscheinungen in Übereinstimmung. Erscheint nicht das Gallengangscarcinom oft als Adenocarcinom, in welchem die neugebildeten Zellen Verbände von Epithelschläuchen bilden? Welches die Ursache dieses Wachstums des Epithels und der anderen Modifikationen beim Gallengangscarcinom auch sein möge, dieses Wachstum zu bestimmten Verbänden, welches wir auch in der Meta-

¹⁾ D. von Hanseemann, Descendenz und Pathologie. S. 36. 1909.

²⁾ J. Mebius, Über heterotope Knochenbildung anlässlich dieser Bildung in Bauchnarben. Inaug.-Diss. Amsterdam 1918.

stase finden, läßt sich durch die Annahme der oben erwähnten, latent vorhandenen Eigenschaften bereits erklären.

Nach dieser Anschauung ist also das typische Wachstum des Gallengangscarcinoms in Form von Epithelschläuchen von latent vorhandenen Eigenschaften in der Zelle abhängig, und diese treten auch schon bei der gutartigen Epithelwucherung in die Erscheinung.

Aber wenn diese latente Eigenschaft vorhanden ist, so dürfen wir auch bei den bei anderen Prozessen vorkommenden Wucherungen des Gallengangsepithels, wie z. B. bei chronischer Entzündung oder durch die irritierende Wirkung eines Gallensteins, bisweilen die Epithelkrypten erwarten. Ich hatte noch nicht Gelegenheit, einen derartigen Fall zu untersuchen. Die mir bekannten Lehrbücher der pathologischen Anatomie erwähnen es nicht.

Mit Bezug auf die Gallenblase (mit den intrahepatischen Gallengängen eng verwandt, aber genetisch nicht ganz damit übereinstimmend) fand ich aber wohl einige Angaben in dieser Richtung in der Literatur.

So sagt Kaufmann¹⁾: In der Wandung steinhaltiger Gallenblasen, die nicht durch schwere Entzündungen gänzlich zerstört sind, fanden Aschoff und Otten auffallend reichliches Auftreten Luschkascher Gänge.“

MacCallum²⁾ äußert sich bei der Besprechung der chronischen recurrierenden Cholecystitis folgendermaßen: „The remnants of mucosa are thrown up into relief, and attempts at repair on the part of the epithelium results in the formation of distorted, glandlike structures, or even complicated, adenomalike masses.“

Wenn man obige Darstellung als richtig annimmt, so kann man also daraus schließen, daß die typische Formation des wuchernden Epithels durch die Eigenschaften dieser Epithelien hervorgerufen wird, während das Wachstum als Reaktion auf das Vorhandensein der Würmer zustande kommt.

Ein bestimmtes Moment als Ursache dieses Wachstums anzunehmen, scheint mir nicht möglich; vielmehr muß man an verschiedene Ursachen denken, wie die mechanische Wirkung, wodurch auch die Erweiterung der kleinern Gallengänge, zu Stande kommt, das Sichbewegen längs des Epithels, die Wirkung der Saugmünder, wonen außer dem die Reizung der Stoffwechselprodukte der Würmer in Betracht kommt.

Aber außer dieser Epithelwucherung zeigen die Gallengänge eine mehr oder weniger starke Bindegewebsverdickung ihrer Wandung. Akute Entzündungserscheinungen sind nicht vorhanden.

¹⁾ Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 6. Aufl. Bd. I, S. 630.

²⁾ W. G. MacCallum, A text-book of Pathology. 1918, S. 393.

Diese Bindegewebswucherung hat sich jedoch nicht auf die Wandung der Gallengänge beschränkt; auch das umliegende periportale Bindegewebe ist vermehrt, nicht nur um die größeren Gallengänge, sondern die ganze Glissonsche Scheide hat den Einfluß von dem Vorhandensein der Würmer erfahren und läßt eine Zunahme erkennen. Dieses Bindegewebe ist zugleich lymphocytär infiltriert und zeigt viele neugebildete Gallengänge.

Ob diese lymphocytäre Infiltration nur von dem Vorhandensein der Würmer abhängig ist, oder ob hierbei auch nicht mehr nachweisbare sekundäre Infektion eine Rolle gespielt hat, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen.

Stellenweise dringt das periportale Bindegewebe ein wenig zwischen die Leberzellen, so daß Zellkomplexe abgetrennt werden.

Weiter zeigen einige Venae centrales eine geringe Verdickung ihrer Wandung.

In den Leberzellen findet sich neben Lipofuscin außerdem Hämosiderin, während in den Endothelzellen der Capillaren ziemlich viel Malariapigment vorhanden ist.

Bei der Beurteilung der oben erwähnten Erscheinungen müssen wir also mit der Tatsache rechnen, daß wir es mit einer Malarialeber zu tun haben.

Es ist in dieser Leber stellenweise (besonders im linken Lappen) starke Druckatrophie vorhanden, aber ohne nähere Angaben dürfen wir meines Erachtens die allgemeine braune Pigmentierung nicht als die Folge des Vorhandenseins der Würmer betrachten.

Fall 2. Sektion Nr. 39, betrifft einen Chinesen, etwa 35 Jahre alt, der über Parese der linken Körperhälfte klagte, während außerdem eine Stenose und Insuffizienz der Mitralklappe festgestellt wurde. Keine Leberbeschwerden.

Bei der Sektion wurde ein guter Ernährungszustand konstatiert, keine Ödeme, kein Ikterus; im Bauche fand sich 600 ccm klare Flüssigkeit; auch in den Pleurahöhlen war ein geringes Quantum vorhanden.

Es lag eine klassische Stenose und Insuffizienz der Mitralklappe vor, Stauungsorgane, starkes Ödem der Gallenblasenwand, während in der rechten Hemisphäre ein mehr als faustgroßer Erweichungsherd vermutlich infolge einer fortgesetzten Thrombose der kleinen Äste der Art. cerebri media dextra, vorhanden war.

Die Leber ist ungefähr von normaler Größe, fühlt sich etwas fester als gewöhnlich an; die Kapsel ist glatt, abgesehen von einigen kleinen Bindegewebsverdickungen und einer kleinen Einschnürung auf dem rechten Lappen. An der Unterseite des verhältnismäßig kleinen linken Lappens zeigen sich einige grauweiße Bindegewebsbänder; beim Einschneiden zeigt sich, daß diese zum Teil Venen enthielten, zum Teil

wurden sie durch deutlich verdickte, kleine Gallengänge verursacht. Auch die Schnittfläche erweckte den Eindruck, daß die Gallengänge etwas verdickt waren. Nach längerem Massieren von der Leberperipherie her gelang es, aus einem der Gänge der Schnittfläche eine Clonorchis auszudrücken; danach konnte ich noch aus den verdickten Gallengängen an der Unterseite des linken Lappens zwei Würmer herausbringen.

Die Leberzeichnung zeigte ein wenig erweiterte Venae centrales infolge der Stauung (erstes Stadium); der Ductus choledochus und hepaticus waren ganz normal und enthielten keine Würmer.

Fassen wir das oben Gesagte zusammen, so ergibt sich, daß das klinische Bild und der Ascites aus der Gehirnerweichung und der Herzaffektion erklärt werden müssen.

Die Leber zeigt, außer den verdickten Gallengängen an der Unterseite, welche uns veranlaßten, nach den Würmern zu suchen, und den Stauungserscheinungen, keine bedeutenden Veränderungen.

Da auch das klinische Verhalten nicht auf eine Störung in der Leberfunktion hinwies, haben in dem vorliegenden Fall die nur spärlich vorhandenen Würmer offenbar keine Störungen herbeigeführt.

Was finden wir nun bei mikroskopischer Untersuchung dieser Leber?

Linker Lappen. — Gefrierschnitt. — Färbung Sudan III.

Bei Betrachtung mit sehr kleiner Vergrößerung (20 mal) ergibt sich, daß das Lebergewebe ein wenig diffus gelblich gefärbt ist, und zwar am stärksten in der intermediären Zone, wo es eine orangerote Tinktion angenommen hat. Weiter erkennt man in dem ganzen Schnitt überall kleine grauviolette Bindegewebsherde, unter denen drei größere, welche mehrere große Gänge enthalten.

Die großen Herde entsenden stellenweise unregelmäßige Fortsätze in die Umgebung; die Mehrzahl der kleineren Herde zeigt eine unregelmäßige Form; mehrere aber liegen konzentrisch um ein Gefäß herum.

Bei kleiner Vergrößerung (54 mal) erscheinen die Capillaren ungefähr ebenso breit wie die Leberzellbalken, während die stärkste Verfettung weder unmittelbar an die Venae centrales, noch unmittelbar an das Portasystem grenzt. Die Leberzellen grenzen nicht direkt an die Vena centralis; es liegen einige Bindegewebszellen dazwischen. Stellenweise erblickt man zwischen einigen kranzweise geordneten Leberzellen einen kleinen Gallenthrombus. Zwischen den Leberzellbalken findet sich mäßig viel schwarzes, körniges doppeltbrechendes Pigment (Malaria-pigment). Das Fett erscheint als einigermaßen unregelmäßige orangefarbene Scheibchen, welche, außer in der äußersten peripheren Zone, in der ganzen Leberzelle liegen.

Einige Venae centrales zeigen einen etwas dickeren Bindegewebsmantel, als oben beschrieben wurde. Die Äste der V. portae haben gleichfalls eine ziemlich dicke Wandung.

Das periportale Bindegewebe ist überall stark vermehrt; es setzt sich mit unregelmäßigen Ausläufern zwischen das Lebergewebe fort. Es besteht aus sehr zellreichem Bindegewebe mit ovalen, etwas langgestreckten Kernen, vielen Capillaren und kleinen Gallengängen und ist ein wenig lymphocytär infiltriert. In den größeren Portaherden liegen einige weite Gallengänge mit einschichtigem Zylinderepithel.

Das Bindegewebe, das die Wand des Gallengangs bildet, ist weniger zellreich als das umliegende, sowohl was Bindegewebskerne als Lymphocyten betrifft. Diese Wand ist ziemlich dick.

Linker Lappen. — Gefrierschnitt. — Färbung mit Hämatein-Eosin.

Was die Verteilung des Bindegewebes betrifft, weist dieser Schnitt dieselben Verhältnisse auf als der mit Sudan gefärbte. Die dickwandigen Gefäße in der Portaverzweigung sind etwas deutlicher, die Gallengänge treten etwas schärfer hervor. Um einige Venae centrales liegt etwas mehr Bindegewebe als normal, stellenweise sogar ziemlich viel und auch in den Längsschnitten ist dies deutlich. Es ist auffallend, daß in der an diese Bindegewebsmäntelchen der Venae centrales grenzenden Zone mehrere Leberzellen ziemlich viel grünliches Gallenpigment in sich aufgenommen haben. (In dem Sudanschnitt waren Gallenthromben vorhanden.) Die Kapsel ist etwas verdickt; stellenweise finden sich kleine Bindegewebsherde darunter.

Paraffinschnitt, mit Hämatein-Eosin gefärbt.

Schnitt A.—I. Das periportale Bindegewebe ist deutlich vermehrt. Es fallen auch mehr periportale Äste als normal auf. Dieses Bindegewebe ist ziemlich stark lymphocytär infiltriert und enthält viele kleine, zum Teil dickwandige Gallengänge.

Das Lebergewebe färbt sich gut, weite Capillaren, schwarzes Pigment in geringen Mengen zwischen den Leberzellbalken.

Im Zentrum ein großer Bindegewebsherd mit Ausläufern nach verschiedenen Richtungen. Hierin viele Durchschnitte kleiner Nerven, mehrere kleine dickwandige Arterien, eine große Vena mit nur wenig verdickter Wand, und ein weiter Gallengang mit sehr dicker Wand, welche einige polypenartige Bindegewebswucherungen in das Lumen erkennen läßt. Die Wand dieses Gallengangs ist dadurch zu erkennen, daß sie mehr Bindegewebskerne enthält als das periportale Bindegewebe. Letzteres zeigt lymphocytäre Infiltration, in diesem Schnitt am stärksten in der Umgebung der kleinen Gallengänge. In dem Gallengang viel abgestoßenes hohes Zylinderepithel, die Kerne an der Basis der Zellen liegend; in der Wand des Gallengangs einige Durchschnitte von nicht mit dem Lumen zusammenhängenden Epithelschläuchen und viele Capillaren; keine lymphocytäre Infiltration in der Wand. In den aus infiltriertem, zellreichem Bindegewebe bestehenden Ausläufern dieses Herdes finden sich kleine Gallengänge.

Stellenweise um die Venae centrales ein wenig Bindegewebsvermehrung. Die Wand einer großen Vena hepatica ist kaum dicker als normal.

Schnitt B.—I. zeigt im allgemeinen dieselben Verhältnisse als A. Um einige Venae centrales ein ziemlich ausgedehntes Bindegewebsgebilde; in diesem Bindegewebe liegen mehrere kleine stark ikterische Leberzellen.

Zwei große Herde finden sich in diesem Schnitt. In dem untern liegen eine sehr weite Vena, deren eigentliche Wand nicht deutlich verdickt ist, und zwei mäßig weite Gallengänge mit einer ungemein dicken Wand. Diese Wand besteht aus kernreichem fibrösem Bindegewebe, in dem sich viele Capillaren und einige Durchschnitte von Epithelschläuchen finden; in beiden zeigt sich viel abgestoßenes Epithel. Weiter sieht man in diesem Bindegewebsherd viele kleine Arterien, Nerven und Venen. Namentlich am Rande kleine Gallengänge und ziemlich viel Lymphocyten. Mit Ausläufern setzt er sich in verschiedenen Richtungen in das Lebergewebe fort. Die diesem Herde anliegenden Leberzellen sind nicht deutlich atrophisch. An einer Stelle ist eine geringe Menge von Leberzellen in das Bindegewebe aufgenommen.

In dem andern Herde ist ein sehr dickwandiger Gallengang getroffen worden; in der Wand viele Durchschnitte von Epithelschläuchen, welche zum Teil mit dem

Lumen des Gallengangs zusammenhängen. Auch hier sehen wir stellenweise das Bindegewebe der Wand als stumpfe Polypen in das Lumen prominieren, und dazwischen geht das Epithel in die Tiefe. Um den Gallengang liegt ein kernärmeres Bindegewebe; in dem kernreichen Bindegewebe der Wand finden sich die Durchschnitte der Epithelschläuche, deren Lumen nichts enthält, und die aus einschichtigem, hohem Zylinderepithel bestehen. In dem periportalen Bindegewebe finden sich außerdem stellenweise ziemlich viel epitheliale Zellen, die mehr oder weniger den atrophischen Leberzellen ähneln, aber sich nicht mit Sicherheit als solche erkennen lassen.

Kurz zusammengefaßt finden wir bei mikroskopischer Untersuchung also folgende Veränderungen: mäßige Stauung mit Verfettung, besonders in der intermediären Zone; einige Gallenthromben sind vorhanden und um einige Venae centrales Atrophie der Leberzellen mit galliger Imbibition; ein wenig Malariapigment in den Endothelien zwischen den Leberzellbalken; weiter starke Erweiterung und Wandverdickung der Gallengänge, mit Epithelwucherung in der Wand in Form von Epithelkrypten. Das Bindegewebe der Wand reicht stellenweise als stumpfe Polypen in das Lumen hinein und zwischen diesen erstreckt sich das Epithel in die Tiefe; um diese Gallengänge starke Bindegewebswucherung mit Ausläufern zwischen dem Lebergewebe, während einige kleinen Leberzellanhäufungen abgetrennt werden; das periportale Bindegewebe ist ziemlich stark vermehrt, enthält mehrere kleine Gallengänge und ist mehr oder weniger stark lymphocytär infiltriert.

Die Wand der Porta- und Hepaticaäste ist nicht deutlich verdickt. Es ist eine geringe Vermehrung des Bindegewebes um die Venae centrales vorhanden, um einige aber kaum erkennbar.

Bei der Beurteilung obiger Befunde sind drei pathologische Vorgänge zu berücksichtigen, nämlich venöse Stauung, Ablagerung von Malariapigment und das Vorhandensein der *Clonorchis sinensis*. Eine Folge der Stauung ist die Verfettung, vermutlich auch die Entwicklung von Bindegewebe um die Venae centrales und die damit zusammenhängenden ikterischen Erscheinungen. Das Malariapigment ist nur in geringer Menge vorhanden, und ihm können keine weitere Veränderungen in Rechnung gestellt werden.

Es bleiben dann noch folgende, durch das Vorhandensein der Würmer verursachte Veränderungen übrig:

1. die Erweiterung und Wandverdickung der Gallengänge, deren Epithel in der verdickten Wand Krypten gebildet hat;
2. die starke periportale, stellenweise einige Leberzellen umschließende Bindegewebsvermehrung; in diesem Bindegewebe mehrere neugebildeten Gallengänge und lymphocytäre Infiltration.

Fall 3. Sektion Nr. 46. Der dritte Patient, bei dem ich die Würmer fand, war ein stark abgemagerter und anämischer Chinese, 35 Jahre

alt, dessen Stuhl laut der Krankengeschichte sehr viel Amöben enthielt, während sich im Blute Tertianparasiten fanden.

Die Temperatur blieb während der Pflege normal. Der Patient klagte nicht über die Leber.

Der Obduktionsbericht erwähnt u. a. folgendes: Keine Ödeme, kein Ikterus, kein Ascites. Der Herzmuskel ist blaß und trübe; die Lungen zeigen keine Abweichungen.

Die Milz ist etwas vergrößert und auf der Schnittfläche von rot-schwarzer Färbung; das Pankreas zeigt keine Abweichungen. Die Nieren sind blaß und trübe und im Rindengewebe deutlich gelb gefärbt.

Das Duodenum und Jejunum zeigen keine Abweichungen. Das Ileum ist sehr dünn und sieht atrophisch aus; im untern Teil sind die lymphoiden Plaques kaum erkennbar. Das Coecum ist ganz ulceriert, ebenfalls multiple pfenniggroße und größere unregelmäßige Ulcera mit gereinigtem Boden, stellenweise mit ein wenig Schleim bedeckt, durch das ganze Ko'on und Rectum.

Einige größere Ulcera erstrecken sich sogar bis an die Serosa; die Wand des Ko'ons ist auch weiter sehr dünn.

Die Leber ist etwas zu klein, der Vorderrand, besonders der des linken Lappens, scharf; die Kapsel glatt, nicht verdickt; zwischen Diaphragma und rechtem Lappen ein hühnereigroßer, gelbweißen Eiter enthaltender Absceß.

An der Unterseite des linken Lappens verläuft ein ungefähr 4 cm langer und 3 mm breiter Strang; beim Einschneiden zeigt sich, daß dies ein verdickter Gallengang ist, aus dem sich ziemlich viel dicke, braungelbe Galle herauspressen läßt, aber keine Würmer. Neben diesem ziemlich dicken Strang befand sich ein weiterer, etwas dünnerer Bindegewebsstrang; auch hier hatten wir es mit einem verdickten Gallengang zu tun, aber auch daraus ließen sich keine Würmer ausdrücken.

Der Ductus choledochus erwies sich beim Aufschneiden als normal. Als der Ductus hepaticus aufgeschnitten wurde, fanden sich hierin, noch gerade in der Leber, fünf Clonorchiswürmer, und bei Druck auf die Leber kamen noch fünf heraus. Der Ductus selbst zeigte keine Abweichungen.

Die Schnittfläche der Leber war glatt, von dunkelbrauner, ins Schwarze spielender Farbe, während eine feine Zeichnung vorhanden war. Die Gallengänge waren auf der ganzen Schnittfläche stark verdickt; am deutlichsten war dies im linken Lappen wahrnehmbar, wo die Gänge dichter nebeneinander lagen. Aus einigen derselben kamen bei Druck Würmer hervor. Auch das um die Gallengänge liegende periportale Bindegewebe war vermehrt. Der schon erwähnte Absceß stand nicht mit den Gallengängen in Zusammenhang; in einem Schnitt der Wand waren Amöben vorhanden. Das Gewicht der Leber samt Pankreas und Duodenum betrug 1220 g.

Die Gallenblase enthielt ziemlich viel braungelbe Galle, es fanden sich keine Würmer darin, die Schleimhaut ließ keine Abweichungen erkennen.

Bei mikroskopischer Betrachtung eines Tropfens Galle zeigten sich darin mehrere, mit kleiner Vergrößerung deutlich wahrnehmbare Clonorchiseier.

Bei meiner Untersuchung hat sich herausgestellt, daß das Vorhandensein der Eier in der Galle als ein bequemes Diagnostikum für das Vorhandensein von Trematoden in den Gallenwegen angewandt werden kann. Ich habe dies bei Katzen untersucht. Ein ziemlich häufig bei diesen vorkommender Parasit ist die *Opisthorchis felinus*, ein Saugwurm, der fast halb so lang ist wie die *Clonorchis sinensis* und sich außerdem von letzterer durch den Bau des Testikelapparats unterscheidet. In Batavia fand ich diese *Opisthorchis* bei 60 Katzen 25 mal, unter diesen befanden sich 23 erwachsene Exemplare, während 12 derselben diese Saugwürmer in den Gallengängen beherbergten. Sie kommt meistens in geringer Zahl vor und bisweilen gelingt es erst nach längerem Suchen im Ductus choledochus oder in den intrahepatischen Gallengängen, eine zu finden. Wenn man einen ziemlich großen Tropfen Galle auf einem Objektglas ausbreitet, findet man, bei dem Vorhandensein der Würmer, mit kleiner Vergrößerung sehr leicht die Eier, welche große Ähnlichkeit mit denen der *Clonorchis* zeigen (s. S. 47). In einigen Fällen fand ich die Eier in der Galle, ohne daß es mir gelang, die Würmer in den Gallengängen nachzuweisen. Das Umgekehrte sah ich noch nicht.

Bei einem in diese Reihe nicht mehr aufgenommenen Sektionsfall eines Chinesen (Sektion Nr. 74) konnte ich nach genauer Untersuchung keine Würmer finden, während sich nachher bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte, daß die Eier vorhanden waren.

Es kommt also offenbar vor, daß die Würmer in so geringer Zahl in den intrahepatischen Gallengängen vorhanden sind, daß man sie auch bei genauer Untersuchung nicht immer findet. Um auf das Fehlen der Würmer schließen zu dürfen, muß also die mikroskopische Untersuchung der Galle stattgefunden haben.

Wenn wir diesen Fall zusammenfassen, so ergibt sich, daß die klinischen Erscheinungen ihre Erklärung in der vorhandenen Darmabweichung und der Malaria finden.

Es fanden sich ziemlich viel Clonorchiswürmer in den Gallengängen, welche bedeutende Veränderungen in der Leber herbeiführten, nämlich eine Erweiterung und Wandverdickung der intrahepatischen Gallengänge und periportale Bindegewebswucherung.

Während des Lebens stellten sich beim Patienten keine Leberbeschwerden ein; kein Ascites, keine Ödeme, kein Ikterus.

Bei mikroskopischer Untersuchung der Leber finden wir folgendes: Linker Lappen, Gefrierschnitt, Hämatein-Eosinfärbung. Im Zentrum findet sich ein

stark erweiterter und dickwandiger Gallengang, viele Epithelschläuche in der Wand, viele ins Lumen des Gallengangs prominierende Bindegewebswülste. Dieses Bindegewebe ist kernreich und in hohem Maße braun pigmentiert. Um den Gallengang liegt ein ziemlich großer Bindegewebsherd, der geringe lymphocytäre Infiltration aufweist und mehrere kleine Gallengänge enthält. Diese Gallengänge in dem periportalen Bindegewebe hängen nicht mit den Epithelschläuchen in der Gallengangswand zusammen.

Das periportale Bindegewebe ist auf dem ganzen Schnitt vermehrt; hierdurch treten die Portaverzweigungen überall deutlich hervor, und so entsteht ein deutliches Strukturbild der Leber. Es ist in geringem Maße lymphocytär infiltriert und enthält kleine Gallengänge.

Das Bindegewebe um die Venae centrales ist nicht vermehrt; um diese Venae sind die Capillaren etwas weiter als um die Portaäste. Besonders in den Leberzellen um die Venae centrales findet sich ziemlich viel braunes, feinkörniges Pigment. Sehr viel Malariapigment (doppeltbrechend) zwischen den Leberzellbalken, wo es sich in den stark vergrößerten Capillarendothelien befindet.

Dasselbe Bild zeigt der Gefrierschnitt einer Partie aus dem Zentrum des rechten Lappens.

Ein solcher vom linken Lappen mit Sudan III gefärbt zeigt die Leberzellen größtenteils zentral blaßgelblich gefärbt, jedoch nicht diffus, sondern unregelmäßig mit kleinen Körnchen und Scheibchen. Keine Verfettung. Das Malariapigment ist sehr schön in den Capillarendothelien zu sehen und doppeltbrechend. Ein Schnitt aus dem Zentrum des rechten Lappens, ebenfalls mit Sudan III gefärbt, ergibt dasselbe Bild.

Paraffinschnitt: Es wurde ein Stück des linken Lappens mikroskopisiert, in dem sich ein verdickter Gallengang befand. Bei Betrachtung mit der kleinsten Vergrößerung (20 mal) zeigt es sich, daß das Epithel in der Wand dieses Gallengangs Krypten gebildet hat; die Wand ist stark verdickt und das Lumen erweitert. Eine innere und eine äußere Zone ist an diesem Gallengang nicht zu erkennen; zwar finden sich die Epithelschläuche am reichlichsten in den innern Schichten, aber sie lassen sich durch die ganze Gallengangswand nachweisen. Sie setzen sich nicht weiter fort. Um diesen Gallengang Bindegewebsvermehrung, in welcher sich kleine Venen, Arterien, Nerven und einige kleine, dickwandige Gallengänge finden. Das periportale Bindegewebe ist auf dem ganzen Schnitt vermehrt; bei stärkerer Vergrößerung sehen wir, daß eine geringe lymphocytäre Infiltration und kleine Gallengänge darin vorhanden sind. Auch einige Zentralvenen haben eine verdickte Wand, ohne daß jedoch eine Ausstrahlung des Bindegewebes zu erkennen ist. Viele Zentralvenen sind weiter als normal. Die Capillaren zwischen den Leberzellbalken sind, besonders in den zentralen Zonen, fast ebenso breit wie die Zellbalken; in den Endothelzellen sehr viel Malariapigment. Namentlich um die Zentralvenen findet sich, als unregelmäßige Masse in den Leberzellen liegend, viel braunes Pigment, welches sich mit gelbem Blutlaugensalz und Salzsäure nicht blau färbt. Eine Atrophie der dem großen Bindegewebsherd anliegenden Leberzellen ist nicht deutlich zu erkennen. Die Leberkapsel ist ein wenig verdickt.

Das Epithel des Gallengangs ist abgestoßen. Die Epithelkrypten in der Wand hängen zum Teil mit dem Lumen zusammen; das Epithel der Krypten ist einschichtig, hochzylindrisch.

Wir finden diese Kryptenbildung nicht in den kleinen, dickwandigen Gallengängen, sondern vor allem in denen, welche neben starker Wandverdickung auch Erweiterung aufweisen, so daß es den Eindruck macht, als ob mit der Erweiterung ein Wachstum des Epithels in die Tiefe verbunden sei.

Resumieren wir die mikroskopischen Befunde, so ergibt sich folgendes :

1. Wandverdickung und Erweiterung der Gallengänge, mit Kryptenbildung in der Wand durch das bekleidende Epithel.

2. Vermehrung des periportalen Bindegewebes, nicht nur um die ziemlich großen Gallengänge, sondern diffus durch die ganze Leber. Dieses Bindegewebe zeigt geringe lymphocytäre Infiltration und enthält kleine Gallengänge.

3. Mehrere Venae centrales sind ziemlich weit; einige zeigen, und zwar nicht immer mit der Erweiterung verbunden, Verdickung ihrer Wand. Es scheint mir keineswegs unmöglich, daß dies eine Folge der Malaria ist.

Es liegt keine Verfettung der Leberzellen vor; wohl findet sich viel braunes Pigment in denselben, während sehr viel Malariapigment vorhanden ist.

Fall 4, Sektion Nr. 52. Dies betrifft einen 47 Jahre alten, aus Klenteng (Viertel in Batavia) stammenden Chinesen. Letzteres ist deshalb von Interesse, weil die Krankengeschichten der vorigen Patienten nicht erwähnen, wo die Person geboren ist.

Kiewiet de Jonge¹⁾ glaubt nämlich, daß die Clonorchiosis (Distomatosis) nur importiert bei chinesischen Kulis vorkomme. Ich habe noch keinen Chinesen seziert, von dem mit Sicherheit bekannt war, daß er Ostindien niemals verlassen hatte. Der verhältnismäßig hohe Prozentsatz der Infizierten (welcher bei späteren Sektionen bestätigt wurde) und der oben erwähnte Umstand veranlassen mich zu der Annahme, daß es keineswegs unmöglich ist, daß wir es nicht immer mit einem importierten Parasiten zu tun haben. Die mutmaßliche Lebensdauer der Würmer (s. S. 50) weist, in Erwägung des Obenerwähnten, auch darauf hin.

Dieser Chineser war ein starker Opiumraucher, bei dem sich während der letzten Zeit seines Lebens Symptome von Opiumvergiftung zeigten. Es waren keine Erscheinungen vorhanden, welche auf eine Leberkrankheit hindeuteten.

Bei der Sektion ergab sich u. a. folgendes: Stark abgemagert; keine Ödeme, kein Ikterus; Ptosis des Magens und des Kolon transversum, kein Ascites; die Leber reicht bis zwei Finger unterhalb des rechten Rippenbogens und bis $1\frac{1}{2}$ Handbreite unterhalb des Proc. xiphoideus. In der rechten Lunge lobulär-pneumonische Herde, die linke Lunge zeigt Emphysema bullosum; die Milz wiegt 220 g, von der Schnittfläche läßt sich nur ein wenig blutige Flüssigkeit abstreichen.

Im Magen und Duodenum findet sich eine schmutzigbraune, flüssige Masse. Im Duodenum sind vier Clonorchiswürmer vorhanden. Beim Aufschneiden des Ductus choledochus zeigen sich drei Würmer in

¹⁾ Kiewiet de Jonge, Voordrachten over de tropische ziekten van den Oost-Indischen Archipel 1911, S. 113 u. 114.

demselben; diese sind, ebenso wie die im Duodenum, braunschwarz gefärbt, sehr schlaff, zeigen keine Kontraktionen, der Uterus schimmert wie ein heller, gelblicher Flecken durch, der Rand ist fein gekerbt.

Der Ductus choledochus ist aufgeschnitten außerhalb der Darmwand 25 mm breit. Das Pankreas ist normal entwickelt, zeigt keine Abweichungen.

Die Leber ist etwas kleiner als normal, der Vorderrand ist scharf, der Rand des linken Lappens wird durch Kapselduplikatur gebildet. Die Oberfläche ist glatt, die Kapsel ist stellenweise etwas verdickt. An der untern Fläche des linken Lappens, und zwar in dem dorsalen Teil desselben, zeigen sich einige verdickte, grauweiße Stränge, und beim Einschnneiden zeigt sich, daß dies verdickte Gallengänge sind. Aus einem derselben läßt sich eine Clonorchis, wie sie oben beschrieben wurde, ausdrücken. Die Leber ist etwas fester als normal und zeigt auf der Schnittfläche eine feine Zeichnung. Die Farbe des Lebergewebes ist bräunlich, die Gallengänge sind sowohl im rechten als im linken Lappen verdickt und erweitert (bis zu Stecknadelkopfgroße). Das umgebende Bindegewebe ist deutlich vermehrt. Es lassen sich leicht einige Würmer herausdrücken. Das Gewicht der Leber samt Pankreas und Duodenum ist 1240 g. Beim Aufschneiden des Ductus hepaticus, so weit wie möglich in die Leber hinein, finden sich hierin noch etwa zehn Würmer.

Die Gallenblase ist mäßig gefüllt; die Galle ist braun gefärbt, die Schleimhaut zeigt keine Abweichungen; es finden sich keine Würmer darin.

Bei mikroskopischer Untersuchung zeigen sich in der Galle viele Eier.

Bei einem neuen Längsschnitt durch die Leber, mehr nach dem Vorderrand hin, erscheinen die Gallengänge auf der Schnittfläche stark erweitert. Sie zeigen eine dicke Wand, und einige haben sogar ein Lumen von der Größe eines Griffels. Das periportale Bindegewebe ist etwas vermehrt und enthält an mehreren Stellen außerdem bei genauerer Betrachtung viele stecknadelkopfgroße Gallengänge mit sehr dicker Wand. In einigen derselben findet sich ein durchgeschnittener, das ganze Lumen ausfüllender Wurm, der offenbar dem Epithel unmittelbar anliegt.

Die übrigen Organe zeigen keine besonderen Abweichungen.

Wenn wir diesen Fall zusammenfassen, so ergibt sich, daß dieser ziemlich alte Chinese an lobulärer Pneumonie gestorben ist. Während der Krankheit zeigten sich keine auf die Leber bezüglichen Symptome.

Die Gallengänge ließen ziemlich starke Erweiterung und Verdickung ihrer Wand erkennen, während mehrere Clonorchiswürmer vorhanden waren. Auch ließ sich eine periportale Bindegewebsvermehrung feststellen.

Aber außer diesen anatomischen Abweichungen in der Leber konnten keine krankhaften, durch die Würmer verursachten Erscheinungen nachgewiesen werden; die braune Atrophie ließ sich genügend durch das Alter des Patienten erklären.

Mikroskopisch finden wir in der Leber folgendes: Paraffinschnitt, Unterseite des linken Lappens; Hämatein-Eosin, Schnitt 2. Bei sehr kleiner Vergrößerung (20 mal) erkennt man in einer Insel periportalen Bindegewebes einen großen, sehr dickwandigen und weiten Gallengang, drei kleinere und außerdem noch mehrere ganz kleine Gallengänge. In dieser dicken Wand des weiten Gallengangs ist eine starke Entwicklung von Epithelschläuchen vorhanden. Mit unregelmäßigen, stumpfen Ausläufern erstreckt sich das umliegende Bindegewebe in die Umgebung. Auf dem ganzen Schnitt sieht man das vermehrte Portabindegewebe in kleinen Inselchen zwischen dem gut gefärbten Lebergewebe liegen.

Bei etwas stärkerer Vergrößerung (54 mal) erscheint die Kapsel etwas verdickt; dieses Bindegewebe hängt in kleinen Zwischenräumen mit dem Portabindegewebe zusammen und ist ein wenig lymphocytär infiltriert. Dieser Schnitt umfaßt den Vorderrand des linken Lappens, in welchem sich fast bis an den Rand ein ziemlich dicker Portabindegewebsstrang erstreckt, der eine Vena und kleine Gallengänge enthält; es ist stark infiltriertes, zellreiches, fibrilläres Bindegewebe, deren Kerne länglich-oval sind.

Dasselbe Bild bietet das auf der ganzen Schnittfläche um die Durchschnitte der Portaverzweigungen liegende Bindegewebe.

Wenn wir zunächst eine große Vena hepatica betrachten, so läßt diese eine ziemlich dicke Wand erkennen, aber eine Scheide infiltrierten Bindegewebes ist nicht vorhanden. Die Venae centrales sind dadurch, daß die Portaverzweigung stärker hervortritt, ganz deutlich zu sehen. Sie zeigen eine dickere Bindegewebswand als normal, welche außerdem einige Lymphocyten enthält. Von dieser Wand erstrecken sich keine deutlichen Bindegewebszüge in die Umgebung.

Bei starker Vergrößerung (225 mal) zeigt sich, daß die Leberzellen ein braunes Pigment enthalten, während zwischen den Leberzellbalken stellenweise ein wenig braunschwarzes Malariapigment vorhanden ist. Das Epithel des großen Gallenganges ist abgestoßen und der innere Rand ist infolge geringer Wulstbildung des Bindegewebes grob gekerbt. Zwischen dem abgestoßenen Epithel finden sich ziemlich viel rote Blutkörperchen. In der Wand des Gallengangs sind mehrere Capillaren vorhanden, und zwischen den zentral liegenden Bindegewebszellen finden sich auch ziemlich viel außerhalb der Capillaren liegende rote Blutkörperchen. Sehr viele und schöne Epithelschläuche lassen sich in der Bindegewebswand erkennen. Das Bindegewebe derselben ist sehr kernreich, enthält länglich-ovale Kerne, ist fibrillär gebaut und in geringem Maße lymphocytär infiltriert. Die sehr kleinen, aber dennoch eine dicke Wand zeigenden kleinen Gallengänge haben einschichtiges, hohes Zylinderepithel; die größeren haben dies auch, aber zugleich hat in der Wand derselben Epithelkryptenbildung stattgefunden. (Abb. 2.)

Es hat also den Anschein, als ob die Epithelwucherung nur in den für die Würmer zugänglich gewordenen Gallengängen aufträte.

Die übrigen Schnitte dieser Partie bieten dasselbe Aussehen.

Ein Stück aus dem rechten Lappen (A) sieht, was Gallengänge und periportale Bindegewebswucherung betrifft, genau so aus; die Verdickung der Wand der Venae centrales tritt hier nicht so deutlich hervor.

Ein anderes Stück des rechten Lappens (B) bietet ebenfalls dasselbe Aussehen. Die lymphocytäre Infiltration ist manchmal stärker um die Venen und Arterien als um die Gallengänge.

Ein Gefrierschnitt, linker Lappen, Sudanfärbung, zeigt folgendes:

Bei 20 maliger Vergrößerung erscheint das periportale Bindegewebe auf dem ganzen Schnitt vermehrt. In demselben findet sich ein großer Herd, der einige weite Gefäße enthält. Das Lebergewebe ist blaßgelblich, das Bindegewebe hellviolett.

Bei stärkerer Vergrößerung erscheint das periportale Bindegewebe ein wenig lymphocytär infiltriert, während sich in demselben einige kleine Gallengänge finden.

Die Venae centrales sind fast alle von ein wenig Bindegewebe umgeben. In den diesem Bindegewebe anliegenden Zellen zeigen sich viele unregelmäßige Körnchen und Scheibchen von blaßgelber Färbung (Lipofuscin). Ziemlich weite

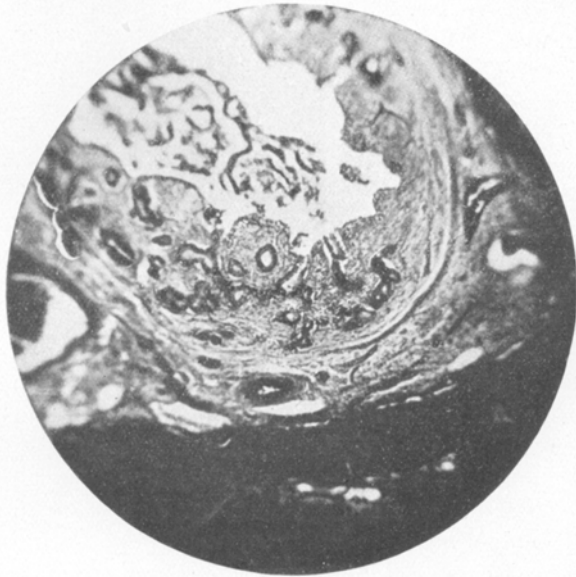


Abb. 2. Mikrophotographie eines dickwandigen Gallenganges. Fall IV Sektion Nr. 52. Sehr viele und schöne Epithelkrypten lassen sich in der Bindegewebswand erkennen. Das Bindegewebe derselben ist sehr kernreich und in geringem Maße lymphocytär infiltriert.

Capillaren finden sich zwischen den Zellbalken; in den Endothelzellen derselben ist ein wenig Malaripigment vorhanden.

Es liegt keine Verfettung der Leberzellen vor.

In dem großen Bindegewebsherd findet sich ein sehr weiter Pfortaderzweig, um den einige Bindegewebsvermehrung vorhanden ist, welche kleine Venen, Arterien und sehr dickwandige, kleine Gallengänge enthält. Einer derselben ist ziemlich groß, zeigt einige Wulstbildung des Bindegewebes nach dem Lumen hin, aber keine Epithelschläuche in der Wand; das Epithel ist abgestoßen. Die übrigen, zum Teil mit Hämatein-Eosin gefärbten Gefrierschnitte zeigen keine weiteren Besonderheiten. Das Pigment in den Leberzellen ergibt mit gelbem Blutlaugensalz und Salzsäure keine Bildung von Berlinerblau.

Zusammenfassend finden wir also in diesen Schnitten: Wandverdickung und Erweiterung der größeren und kleinere Gallengänge, mit Epithelwucherung zu Krypten in den größeren. Es ist eine Ver-

mehrung des periportalen Bindegewebes vorhanden, welches lymphocytär infiltriert ist. In dem linken Lappen deutlich Wandverdickung der Venae centrales. Es läßt sich keine Bindegewebswucherung um eine Vena hepatica nachweisen. Neben brauner Pigmentierung der Leberzellen zeigt sich ein wenig Malariapigment in den Capillarendothelien zwischen den Leberzellbalken. Auch in diesem Fall finden wir also wieder Wandverdickung der Venae centrales; im Zusammenhang hiermit sei darauf hingewiesen, daß sich in dieser Leber nur wenig Malariapigment findet.

Fall 5, Sektion Nr. 33. Dieser Fall, der letzte dieser Reihe, ist sehr wichtig, weil ich hierbei die Würmer als die indirekte Todesursache des Wirtes betrachte. Zwei Monate vor der Aufnahme in das Städtische Krankenhaus hatte dieser etwa 34 Jahre alte Chinese eine gelblichere Hautfarbe bekommen und einen Monat später auch geschwollene Beine und einen aufgetriebenen Leib; während der letzten Zeit frequente, mit Schmerzen im Unterleib verbundene, Stuhlentleerung.

Bei der Aufnahme bestand ein intensiver Ikterus mit starken Ödemen an den Beinen und Ascites. Die Temperatur blieb während des ganzen Krankheitsverlaufes normal. Die Ödeme besserten sich während der Pflege, der Ikterus nahm zu. Herz und Lungen zeigten keine Abweichungen. Die Milz war ziemlich stark vergrößert, Palpation der Leber nicht möglich. Während der letzten Woche des Lebens frequente Stuhlentleerung (einer schäumenden, graugelben, breiigen Masse), während der Patient über Leibschmerzen klagte.

Bei Bauchpunktion wurde eine stark blutige Flüssigkeit entleert, während die letzten Tage vor dem Tode kleine Blutungen an den Beinen und Zahnfleischblutungen auftraten.

Die klinische Diagnose lautete auf Lebereirrhose oder malignen Tumor.

Bei der Sektion ergab sich u. a. folgendes: Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand; intensiver Ikterus, infolgedessen die ganze Haut gelblichgrün gefärbt war, es zeigten sich keine Ödeme mehr, auf Bauchwand und Schenkeln keine erweiterten Venen zu sehen; an den Unterbeinen, wie auch zwischen den Schulterblättern, kleine subcutanen Blutungen und eine ausgedehnte subcutane und intramuskuläre Blutung auf der Brust.

In der Bauchhöhle fand sich 5 l Flüssigkeit, welche wie verdünntes Blut aussah. Längs der großen Kurvatur des Magens ist die Serosa, ebenso wie das Mesenterium des Kolons und Jejunums, stark blutig gefärbt; beim Durchschneiden sieht das Mesenterium ödematös und blutdurchtränkt aus. Das Jejunum und der Dickdarm sind ziemlich stark ödematös. Es lassen sich keine Erscheinungen von Peritonitis nachweisen. Die Milz reicht bis zwei Finger unterhalb des Rippenbogens, die Leber überragt den rechten Bogen drei Finger breit.

In den Pleurahöhlen findet sich ein geringes Quantum blutiger Flüssigkeit (links 200 ccm). Der Herzmuskel ist schlaff, blaß und trübe; das Gewicht des Herzens ist 230 g. Die Lungen zeigen keine bedeutenden Abweichungen. Die Milz ist stark vergrößert, wiegt 620 g, ist von etwas schlaffer Konsistenz, von der Schnittfläche läßt sich ein wenig blutige Flüssigkeit abstreichen, das Trabekelsystem ist etwas verdickt. Die Darmschleimhaut, besonders die des Jejunums und Kolons, ist ödematös.

Pankreas, Magen, Duodenum, Leber und Kolon transversum wurden zusammen entfernt, nachdem erst genau untersucht worden war, ob auch Abweichungen an diesen Organen oder den Blutgefäßen derselben zu erkennen seien; abgesehen von den erwähnten subserösen Blutungen wurde nichts anderes gefunden als an einigen Stellen im Schwanz des Pankreas eine sehr geringe Fettnekrose. Dergleichen Stellen fanden sich auch in geringer Zahl in der Insertionslinie des Mesenteriums des Kolon sigmoideum; in dem großen Netz fand ich sie nicht, auch nicht in anderem Fettgewebe.

In der Magenschleimhaut sind einige kleine Blutungen vorhanden, welche nicht mit den subserösen zusammenhängen. Die Schleimhaut des Duodenums ist ödematös, nicht gallig gefärbt; bei Druck auf die Gallenblase kommt ein wenig eingedickte Galle aus der Papille. Magen und Duodenum sind mit einer breiigen, grauen, etwas schäumenden Masse gefüllt. Der Ductus choledochus läßt sich gut sondieren und seine Schleimhaut zeigt, wie auch die Schleimhaut des Ductus hepaticus und cysticus, keine Abweichungen. Diese großen Gallengänge sind nicht erweitert. Das Pankreas ist gut entwickelt und zeigt auf der Schnittfläche keine Abweichungen.

Die Vena portae ist leer, die Vena Cava inf. enthält flüssiges Blut. Die Arteria coeliaca und ihre Zweige sind normal. In dem peripelvären Bindegewebe der Nieren zu beiden Seiten ziemlich ausgedehnte Blutung; übrigens zeigen die Nieren, Genitalapparat, Aorta, Halsorgane und Gehirn außer ikterischer Verfärbung keine nennenswerten Besonderheiten.

Die Leber ist ungefähr von normaler Größe; sie wiegt 1340 g. Die Kapsel ist gerunzelt, und so sieht man, am deutlichsten auf dem linken Lappen, eine geringe Unebenheit; bei Palpation bekommt man ebenfalls diesen Eindruck. Die Kapsel ist etwas verdickt und von grau-grünlicher Farbe. Die Leber ist von ziemlich schlaffer Konsistenz; beim Niederlegen verliert sie ganz ihre Form, beim Durchschneiden knirscht sie nicht; die Schnittfläche ist nicht ganz glatt und zeigt eine etwas grobe Inselzeichnung, welche Inselchen grünlich gefärbt sind, während sich zwischen denselben feine, graue, schmale Bindegewebsbänder erstrecken; die Form der von letzteren begrenzten Leberinsel-

chen ist unregelmäßig; keine runden Leberparenchymkörner sind vorhanden. Die Venae hepaticae sind weit; um die Äste der Vena portae sieht man eine starke Bindegewebsvermehrung. Eine Verfettung des Lebergewebes ist makroskopisch nicht festzustellen. Die Gallenblase ist klein, sie enthält ein wenig dicke, braungüne Galle; die Schleimhaut zeigt keine Abweichungen. (Abb. 3.)

Zusammenfassend ergibt sich, daß wir es hier mit einer Leberaffektion zu tun haben, welche mit starker Stauung im Gebiete der Gallengänge (Ikterus) und der Vena portae (starkem Ascites, starkem Ödem des Darmes) verbunden ist.

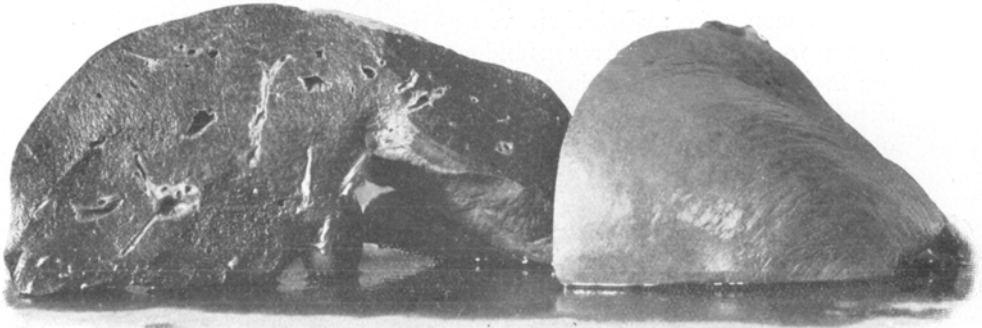


Abb. 3. Photographie. Fall V Sektion Nr. 33. Cirrhosis parasitaria (e. c. clonorchosis sinensis). Schnittfläche der Leber und Oberfläche der rechten Lappen. Man sieht die dickwandigen und erweiterten Gallengänge in dem stark vermehrten periportalen Bindegewebe. Sehr feine Stränge des Bindegewebes durchkreuzen das Lebergewebe (am schönsten im linken Lappen auf der Photo zu erkennen). Die Kapsel ist ein wenig gerunzelt.

Die Hämorrhagien im subcutanen Bindegewebe, Pectoralis major und dem subperitonealen Gewebe sind wohl als die Folge der starken Cholämie zu betrachten, welche ebenfalls als die Todesursache angesehen werden muß.

Von welcher Art ist nun diese Lebererkrankung?

Während des ganzen Krankheitsverlaufs ist kein Fieber aufgetreten; eine Entzündung der großen Gallengänge war nicht vorhanden; Tumorbildung lag nicht vor; neben einem starken Ikterus war in der nicht vergrößerten Leber deutlich Bindegewebsvermehrung zu erkennen, welche als eine, feine netzförmige Zeichnung erschien und besonders stark um die Pfortaderzweige hervortrat. Es lag also nahe, an eine atypische Laennecsche Cirrhose zu denken.

In chronologischer Reihenfolge ist dies der zweite der Clonorchisfälle, allein bei der Sektion habe ich ihn nicht sofort als solchen erkannt. Damals kannte ich noch nicht die typische Gallengangveränderung, in den großen Gallengängen waren keine Würmer vorhanden, und ich

untersuchte die Galle noch nicht mikroskopisch auf das Vorhandensein von Wurmeiern.

Als ich aber nach einiger Zeit diese Leber noch einmal genau betrachtete, erkannte ich in einigen weiten Gängen in dem stark vermehrten periportalcn Bindegewebe einen etwas länglichen, zusammengeschrumpften Körper. Ich hielt ihn für eine Clonorchis, und diese Vermutung bestätigte sich bei mikroskopischer Betrachtung. Als ich nämlich einen dieser Körper durchschnitt, ausdrückte und den Inhalt mikroskopisch untersuchte, zeigte sich, daß dieser hauptsächlich aus Clonorchiseiern bestand. In den Gallengängen dieser Leber waren also Clonorchiswürmer vorhanden, und zwar in ziemlich großer Anzahl, wie sie auf der Schnittfläche, nach Fixierung, in den Gallengängen zu sehen waren.

Bei näherer Betrachtung des Leberpräparats erschienen die Gallengänge auf der ganzen Schnittfläche erweitert und dickwandig, während das periportale Bindegewebe, wie auch schon festgestellt wurde, ziemlich stark vermehrt war. Auch an der Unterseite des linken Leberlappens fanden sich einige vom Hilus nach der Spitze des linken Lappens hin sich erstreckende Bindegewebsstränge; beim Einschnelden zeigte sich, daß sie dickwandige Gallengänge enthielten.

Es versteht sich, daß aus dem bloßen Vorhandensein dieser Würmer in den erweiterten und verdickten, in dem ziemlich stark vermehrten periportalcn Bindegewebe liegenden Gallengängen nicht geschlossen werden darf, daß diese Würmer auch die Ursache der diffusen Bindegewebswucherung sind, welche offenbar zum Ikterus geführt hat. Aber nach genauer Untersuchung des mikroskopisch-anatomischen Baues dieser Bindegewebswucherung und Vergleichung derselben mit den vorhergehenden Fällen, und nach Differenzierung mit den bekannten Lebercirrhosen glaube ich, auf Grund auch der Veröffentlichungen über ähnliche Lebererkrankungen, dies dennoch wohl als sicher annehmen zu dürfen.

Welches sind die Veränderungen, welche wir bei mikroskopischer Untersuchung finden?

Die Gefrierschnitte, welche angefertigt wurden, ohne auf mehr oder wenige verdickte Gallengänge zu achten, zeigen folgendes:

Linker Lappen (A), mit Sudan III gefärbt. Bei kleiner Vergrößerung (20mal) läßt dieser Schnitt ein sehr unregelmäßiges Bindegewebsnetzwerk sehen. Bald ist es dicker, bald viel dünner, wodurch Inselchen von sehr unregelmäßiger Form abgegrenzt werden. Die rundliche Form ist nicht vorherrschend. Sie sind größtenteils unregelmäßig oval mit ein- oder ausspringenden Partien, die ausspringenden bestehen aus Leberzellen, die einspringenden aus Bindegewebe, das mit dem umliegenden zusammenhängt. In dem Bindegewebe erblicken wir mäßig weite Gefäße mit einer mehr oder weniger dicken Wand. Das Lebergewebe ist braungrün gefärbt und zeigt stellenweise grüne Punkte; das Bindegewebe ist hellviolett.

Bei etwas stärkerer Vergrößerung (54 mal) ist Kernfärbung nicht zu sehen. Das Bindegewebe ist hellviolett gefärbt, fibrillär, keine intraacinöse Bindegewebswucherung, wie bei der Cirrhose von Hanot. Es umgrenzt die unregelmäßigen Inselchen, und in diesen Bindegewebssträngen liegen viele abgetrennte Partien Leberzellen, welche bald größer sind, bald aus nur wenigen Zellen bestehen. Die schon erwähnten grünen Punkte sind mit Galle gefüllte Capillaren, Gallenthromben, und finden sich besonders am Rande der Bindegewebswucherung, und zwar zwischen den Leberzellen oder gerade im Bindegewebe. Dadurch, daß sich im Bindegewebe soviel abgetrennte Leberzellnester finden, sind die Inselchen nicht scharf durch die Zwischenwände abgegrenzt. Die Leberzellen sind braungrün gefärbt, aber nicht gleichmäßig, bald mehr, bald weniger grün. Es ist keine Verfettung der Leberzellen zu erkennen. Bei starker Vergrößerung (225 mal) ist Kernfärbung in den Leberzellen nur undeutlich zu sehen. Letztere sind von unregelmäßiger Form; Komplexe von Leberzellbalken mit Venae centrales in der Mitte sind nicht zu erkennen. Verfettung in den Leberzellen ist nicht nachweisbar. In dem Bindegewebe erkennt man die schwachen Umrisse ovaler und runder Kerne. Kleine, unregelmäßige Leberzellen finden sich besonders an den Rändern der Bindegewebswucherung, aber auch wohl im Acinus. Auch im Bindegewebe kommen sie vor, obgleich sich hierin auch wohl größere Zellen und Zellhaufen nachweisen lassen.

Es ist keine Nekrose der Leberzellen vorhanden, wohl aber werden diese kleiner und unregelmäßig unter dem Einfluß der Bindegewebswucherung. Die schlechte Kernfärbung mag die Folge des starken Ikterus sein. Dieser Ikterus zeigt sich ganz schön in einem ungefärbten Gefrierschnitt: die Leberzellen sind von grünlicher Färbung, es zeigen sich viele Gallenthromben, und zwar hauptsächlich am Rande der Bindegewebswucherung.

Linker Lappen, Schnitt B, Sudanfärbung.

Die Kapsel ist nur wenig verdickt. Zwischen kleinen Inselchen von Leberzellen verliert sich das Bindegewebe in die Tiefe. Die Verteilung der Leberzellkomplexe ist in diesem Schnitt unregelmäßiger; es zeigen sich ziemlich große Zellkomplexe, zwischen denen sehr breite Bindegewebsstreifen liegen, welche stellenweise unregelmäßige Bindegewebsinseln bilden. In dem Bindegewebe finden sich viele abgetrennte Leberzellen und Leberzellgruppen. Unter der Kapsel ist ziemlich viel Lymphocyteninfiltrat zu erkennen. Die Verteilung der Gallenthromben ist wie in Schnitt A. Verfettung der Leberzellen ist nicht vorhanden.

Rechter Lappen, Schnitt A, Sudanfärbung.

Dieser besteht aus einem quantitativ überwiegenden Bindegewebsstroma, in dem sich mit Bezug auf Größe und Form sehr unregelmäßige Leberinseln finden; mehrere abgetrennte Zellgruppen; Verteilung der Gallenthromben wie im linken Lappen; ziemlich viel lymphocytäres Infiltrat im Bindegewebe; keine Verfettung der Leberzellen. Die Kapsel ist etwas verdickt; dieses Bindegewebe ist lymphocytär infiltriert. Die Oberfläche zeigt hier sehr feine Einziehungen, welche nicht alle mit dem Bindegewebe zwischen den darunterliegenden Leberzellkomplexen übereinstimmen; die Einziehungen liegen viel dichter aneinander.

Rechter Lappen, Schnitt B, Sudanfärbung.

Dieser bietet dasselbe Bild wie die übrigen Schnitte. Verfettung der Leberzellen ist nicht vorhanden.

Die Paraffinschnitte bieten folgendes Bild:

Unterseite des linken Lappens: mit Hämatein-Eosin gefärbt. Bei sehr kleiner Vergrößerung (20 mal) erscheint der Schnitt an einer der Längsseiten von der Kapsel begrenzt. Im Zentrum findet sich unter der Kapsel ein großer Bindegewebsherd, in welchem zwei sehr dickwandige und erweiterte Gallengänge liegen. Bindegewebsbänder setzen sich von diesem Herd zu beiden Seiten unter

die Kapsel fort, während von dem Herde 6 Bindegewebsstränge ausgehen, welche mit einem zwischen dem Lebergewebe liegenden Netzwerk zusammenhängen. Dieses Netzwerk bildet verhältnismäßig dünne Bänder, welche überall, wo sich größere Gefäße (Venen) zeigen, eine starke Verbreitung aufweisen, von der dann wieder dünne Ausläufer ausgehen (meistens drei oder vier, bisweilen aber mehr). Dadurch entsteht ein sehr unregelmäßiges Netz von Bindegewebe, das größere und kleinere Leberzellkomplexe von sehr unregelmäßiger Form in sich schließt. Dieses Netz hängt an mehreren Stellen mit der Kapsel zusammen; an diesen Stellen ist das Bindegewebe unter der Kapsel auch ziemlich stark vermehrt, während das subcapsuläre Bindegewebe an den übrigen Stellen nur geringe Vermehrung aufweist.

Bei schwacher Vergrößerung (54 mal) ergibt sich folgendes: Betrachten wir zunächst die großen Gallengänge. Die Wand der beiden ist ungemein stark verdickt. Das Oberflächenepithel ist abgestoßen. In dem einen liegt es als geschlängelte Bänder von einschichtigem, hohem Zylinderepithel. In der Wand dieses Gallengangs, besonders im zentralen Teil, liegen mehrere Durchschnitte von Epithelschläuchen, welche aus einschichtigem, hohem Zylinderepithel bestehen. Die Innenseite der Gallengangwand ist nicht regelmäßig, sondern bildet mehrere stumpfe, girlandenartige Vorsprünge in das Lumen; in diesen Vorsprüngen liegen vor allem die Epithelschläuche. In dieser Wand finden sich viele Capillaren, während die innern Schichten des Bindegewebes kernreicher sind als die peripheren. Der andere Gallengang bietet dasselbe Aussehen, aber die Vorsprünge in das Lumen sind stärker ausgesprochen, die Wand ist noch dicker und das Lumen, das viel abgestoßenes Epithel enthält, noch weiter.

Peripher von diesen Gallengängen finden wir ein stark entwickeltes, fibrilläres Bindegewebe, das sehr reich an kleinen Venen, Capillaren und Arterien ist. In einem Ausläufer unter der Kapsel liegt ein kleines Lymphocyteninfiltrat.

Die schon bei kleinerer Vergrößerung erkennbare grobe Verteilung des Bindegewebes wurde schon oben beschrieben, bei dieser Vergrößerung erscheint die Bindegewebsverteilung noch unregelmäßiger, die größeren Bänder entsenden an mehreren Stellen noch wieder dünne Ausläufer zwischen die Leberzellen; oft sind hierin auch wieder kleine Venen zu sehen, aber nicht überall.

In dieser Leber sind die Leberzellen also stark umwuchert von Bindegewebe; es finden sich größere und kleinere Komplexe von rundlicher oder sehr unregelmäßiger Form. In keinem einzigen Leberzellkomplex aber, weder im Zentrum noch am Rande, zeigt sich eine Vena centralis. Immer sind die erkennbaren Venen von viel Bindegewebe umgeben. Hieraus müssen wir also schließen, daß die Bindegewebsvermehrung nicht nur am periportalem Bindegewebe vorkommt, sondern sich auch um die Venae centrales findet. Eine allgemeine intraacinosöse Bindegewebsvermehrung, wie man sie bei der Cirrhose von Hanot findet, ist in dieser Leber nicht vorhanden.

In diesem Schnitt liegt eine sehr weite Vena hepatica; die Wand ist nicht verdickt und die Leberzellen, welche in der nächsten Umgebung noch einigermaßen zu Balken geordnet sind, liegen ihr unmittelbar an. An diese Vene stoßen aber auch 3 Bindegewebsausläufer; in zwei derselben liegen nahe bei dem großen Blutgefäß kleine Venen; der dritte besteht aus feineren Bindegewebsfasern, die einige Leberzellen umgrenzen, und in diesem liegt in einiger Entfernung ebenfalls ein kleines Blutgefäß.

Bei starker Vergrößerung (225 mal) erkennt man im Lumen des einen großen Gallengangs ein abgestoßenes, einschichtiges, hohes Zylinderepithel; es finden sich keine weißen Blutzellen in ihm. Die innere Schicht der Gallengangwand ist kernreich; hierin liegen die Epithelschläuche, welche aus einschichtigem, hohem

Zylinderepithel bestehen. In der ganzen Wand ist stellenweise ein wenig braunschwarzes, größtenteils wie in Bindegewebszellen liegendes Pigment zu erkennen. Aber man findet dies besonders viel in den Bindegewebszellen der vorspringenden Wülste im Lumen. Es ist feinkörnig, von unregelmäßiger Form und zeigt bei Betrachtung mit der Immersion Doppelbrechung im polarisierten Lichte. Dieses Bindegewebe ist sehr kernreich: die in allerhand Richtungen liegenden Kerne sind rundlichoval. In der Gallengangwand finden sich viele Capillaren; keine lymphocytäre Infiltration, außer stellenweise ein wenig in den äußern Schichten.

Das Bindegewebe unter der Kapsel ist ebenfalls ziemlich zellreich und zeigt außerdem kleine Gallengänge, viele Capillaren und geringe lymphocytäre Infiltration.

Die Verteilung des Bindegewebes in dem Schnitt wurde schon beschrieben; an den Rändern desselben werden überall Leberzellen eingeschlossen und isoliert, welche offenbar manchmal durch Atrophie zugrunde gehen. Auf der Grenze zwischen Binde- und Lebergewebe sieht man stellenweise Gallenthromben, wie schon bei den Gefrierschnitten beschrieben wurde, aber auch mehr nach dem Zentrum der Zellkomplexe hin finden sich diese, obgleich in geringerer Anzahl. Die Kerne der Leberzellen sind im allgemeinen nicht gefärbt; in einigen derselben sind sie bei genauer Betrachtung wahrnehmbar. Das Protoplasma färbt sich blaßrot, nicht homogen und enthält viel Gallenpigment. Das Fehlen der Kernfärbung wurde schon oben auf den intensiven Ikterus zurückgeführt. Auch die Kerne des Bindegewebes zwischen den Leberzellkomplexen sind schlecht gefärbt; wohl kann man es erkennen als kernreich und ziemlich stark lymphocytär infiltriert.

Die Wände der verschiedenen Venen sind kaum verdickt; sie sind aber immer von Bindegewebe umgeben. Um die Venen zeigen die Bindegewebsstränge im Vergleich zu den weiteren Ausläufern manchmal eine Verdickung, und es hat also den Anschein, als ob diese Ausläufer von dem perivascularären Bindegewebe in die Umgebung ausstrahlen.

Bei von Giesonscher Färbung erscheint die verdickte Gallengangwand ganz rot, während die Muscularis der Gefäße schön braungelb gefärbt ist.

Schnitt einer Partie von der Oberfläche des linken Lappens: Bei starker Vergrößerung finden wir hier wieder dieselben Verhältnisse wie in dem vorigen Schnitt. Keine einzige Vena centralis ohne Bindegewebsmantel ist zu sehen; auch sind diese Venen nicht immer von den Zweigen der Pfortader zu unterscheiden. Ein Schnitt des Übergangs vom Hilusbindegewebe in den linken Lappen ergibt folgendes: Es ist hierin ein großer Gallengang mit sehr dicker Wand getroffen und in dem umliegenden Bindegewebe finden sich ziemlich große Gefäße und Nerven. Dieses Bindegewebe ist gegen das Lebergewebe hin offenbar stark vermehrt, weil es viel Leberzellkomplexe abtrennt und Ausläufer zwischen diese entsendet, wie in den vorigen Schnitten beschrieben wurde. In dem Gallengang ist eine Menge braunschwarzer Galle vorhanden. In dem umgebenden Bindegewebe zwischen den Gefäßen finden sich kleine Gruppen von Gallengängen; auch sieht man einige solcher Gallengänge in den äußern Schnitten der Gallengangwand.

Bei starker Vergrößerung zeigt sich, daß in der innern Schicht einige Epithelschläuche vorhanden sind, ihr Epithel ist abgestoßen. Auch zeigen sich kleine, polypenartige Auswüchse des Bindegewebes gegen das Lumen zu, in denen sich ebenfalls solche Epithelkrypten finden. Von diesem Gallengang erstreckt sich eine mächtige Bindegewebsentwicklung gegen das Lebergewebe zu; die Kerne hierin sind besser gefärbt als in den vorigen Schnitten und von rundlich-ovaler Form. Es finden sich ziemlich viel Lymphocyten und kleine Gallengänge darin,

während wir außerdem ein Clonorchisei darin erkennen, ohne bestimmte Reaktion der Umgebung. Dieser Herd ist sehr gefäßreich und setzt sich mit breiten Bändern zwischen die Leberzellen fort, so daß wieder Zellkomplexe abgetrennt werden. In diesen Ausläufern liegen die Blutgefäße; es sind keine Venae centrales in den Zellkomplexen vorhanden. Wir finden also auch hier dieselben Verhältnisse wie in den vorigen Schnitten.

Ein Stück aus dem Zentrum des rechten Lappens ergibt folgendes Bild: Es sind in diesem Schnitt ein paar Pfortaderäste getroffen, welche von außerordentlich starker Bindegewebsvermehrung umgeben sind; daneben liegen dickwandige kleine Gallengänge, in denen keine Epithelkryptenbildung zu erkennen ist. Die hiervon ausgehende Bindegewebswucherung ist sehr stark. Auch hier sind alle Venen von Bindegewebe umgeben. Starke Abtrennung von Leberzellen, sogar so stark, daß man stellenweise von einer unregelmäßigen intraacinösen Cirrhosis sprechen könnte. Im allgemeinen hier also dieselben Befunde wie im linken Lappen.

Schnitt aus der Oberfläche des rechten Lappens: In diesem Schnitt keine größeren Gallengänge oder Venen. Unter der Kapsel zeigt sich eine geringe Bindegewebsvermehrung, welche sich mit dicht nebeneinander liegenden kleinen Strängen in die Tiefe erstreckt, und auf diesen Bändern ist die Oberfläche ein wenig eingezogen; höckerig kann man dies aber noch nicht nennen.

Ein Portazweig ist der Länge nach getroffen; das um ihn stark vermehrte Bindegewebe entsendet strahlenweise dicht nebeneinanderliegende Ausläufer zwischen das Lebergewebe. Übrigens dieselben Befunde wie in den schon besprochenen Schnitten.

Die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung lassen sich folgendermaßen zusammenfassen. Sehr starker Ikterus (Gallenpigment in den Leberzellen und Gallenthromben), Umgrenzung oder Abtrennung von Leberzellen und Leberzellkomplexen durch eine Bindegewebswucherung, welche nicht nur die Gallengänge und Portazweige, sondern auch die Venae centrales umgibt, welche alle in das neugebildete Bindegewebsystem aufgenommen sind.

Es ist eine starke Verdickung und Erweiterung der größeren Gallengänge zu erkennen, in deren Wand das Gallengangsepithel zu Epithelkrypten ausgewachsen ist.

Das Auffallende an der Bindegewebsbildung ist ihre Unregelmäßigkeit. Von einer sehr starken Wucherung um die Portaverzweigung und die Gallengänge erstrecken sich unregelmäßige, dünnere Septa und Bänder durch das Lebergewebe. In diese Ausläufer sind die Venae centrales aufgenommen. Es ist keine diffuse intraacinöse Bindegewebsbildung vorhanden. Eine Abrundung der umgrenzten Leberkomplexe ist nicht erkennbar. Besonders in der Grenzzone zwischen Bindegewebe und Lebergewebe finden sich viele Gallenthromben; besonders an dieser Stelle werden also offenbar die Gallencapillaren abgetrennt, während die starke Stauung in dem Portasystem vermutlich durch die Abtrennung der ursprünglichen Capillaren zustande kommt, welche von dem Bindegewebe, das sich nun um die Venae centrales befindet, umwuchert sind.

Verfettung der Leberzellen ist nicht festzustellen; in der Leber ist ein wenig Malariapigment vorhanden.

Die wichtigsten Abweichungen in dieser Leber sind also:

1. Wandverdickung und Erweiterung der Gallengänge, während das Epithel in der Wand Epithelkrypten bildet.
2. Sehr starke pericholangitische und periportale Bindegewebsvermehrung.
3. Starke Bindegewebsvermehrung um die Venae centrales, welche mit der periportalten Bindegewebswucherung zusammenhängt.
4. Zum Ikterus führende Umgrenzung und Abtrennung von Leberzellhaufen und Leberzellen durch das wuchernde Bindegewebe.

Wie müssen wir nun diese Lebererkrankung betrachten?

Aus der makroskopischen und mikroskopischen Beschreibung geht hervor, daß eine Bindegewebswucherung vorliegt. Wir müssen also gegenüber den bekannten Leberzirrhosen differenzieren.

Eine info'ge langer Stauung sich einstellende kardiale Cirrhose oder eine z. B. durch Verschließung eines großen Gallengangs durch Stein oder Tumor herbeigeführte biliäre Cirrhosis kommen nicht in Betracht, weil keines dieser Momente vorhanden ist.

Auf Lues oder Tuberkulose kann die Entzündung auch nicht zurückgeführt werden, weil die Leber keine diesbezüglichen Abweichungen aufweist.

Malaria kommt ebensowenig in Betracht (nur sehr wenig Pigment vorhanden).

Eine Cirrhose von Hanot ist es auch nicht, denn dabei tritt immer eine diffuse Vermehrung des Bindegewebes zwischen den Leberzellbalken und bisweilen um die einzelnen Zellen auf, was hier nicht der Fall ist.

Auch an eine Laennecsche Cirrhosis kann nicht gedacht werden. Hierbei sind mehrere Teile der Lobuli von mehr oder weniger breiten Bindegewebszügen umgeben, während sich das eingeschlossene Lebergewebe durch Pro'iferation oft abrundet. Das Ganze bietet ein ziemlich regelmäßiges Bild. Es ist außerdem Vermehrung des periportalten Bindegewebes vorhanden. Dadurch, daß einer oder mehrere Acini oder Teile derselben von Bindegewebe eingeschlossen sind, lassen sich in dem Pseudolobulus eine oder mehrere Zentralvenen erkennen, welche nicht immer von einem Bindegewebsmantel umgeben sind.

Das makroskopische Aussehen der Laennecschen Cirrhosis kann sehr stark variieren. Auch Ikterus kommt manchmal vor. Es sei also besonders auf das mikroskopische Bild hingewiesen, weil dies in unserem Fall stark von dem der Laennecschen Cirrhose abweicht. Schematisiert ergeben sich folgende mikroskopischen Unterschiede:

Laennecsche Cirrhose:

1. Bindegewebswucherung ist ziemlich regelmäßig.
2. Die stärkste Wucherung findet sich nicht um die Gallengänge.
3. Die Venae centrales sind nicht immer von Bindegewebe umgeben.
4. Hyperplasie der Leberzellen, so daß rundliche Parenchymkörner gebildet werden.
5. Verfettung der Leberzellen.

Leber Sektion Nr. 33:

1. Bindegewebswucherung ist unregelmäßig.
2. Die stärkste Wucherung findet sich um die Gallengänge.
3. Die Venae centrales sind alle von Bindegewebe umgeben.
4. Keine Hyperplasie der Leberzellen, so daß keine Abrundung zu Parenchymkörnern stattgefunden hat.
5. Keine Verfettung der Leberzellen.

Wo nun mikroskopisch dergleichen Unterschiede im Bau vorliegen, dürfen wir meines Erachtens nicht auf Laennecsche Cirrhose schließen.

Vergleichen wir jetzt die Bindegewebsbildung in dieser Leber mit der in den übrigen Fällen von Clonorchiosis. In unserer Lebercirrhose finden wir:

1. Wandverdickung und Erweiterung der Gallengänge mit Epithelwucherung in der Wand.
2. Starke Vermehrung des periportal Bindegewebes.
3. Bindegewebsvermehrung um die Venae centrales, welche mit der periportal zusammenhängt.

Diese Gallengangabweichung und periportale Bindegewebswucherung finden wir in all unseren Clonorchisfällen; die Vermehrung des Bindegewebes um die Venae centrales außerdem in Fall 1. Fall 2 wurde durch chronische Stauung kompliziert, Fall 3 und 4 zeigten Wandverdickung der Venae centrales ohne Ausstrahlung des Bindegewebes in die Umgebung¹⁾.

Weil wir nun den vorliegenden Fall von Cirrhosis nicht mit einer der bekannten Lebercirrhosen identifizieren können, und diese Entzündung in ihrem Bau große Ähnlichkeit mit den Veränderungen in unseren übrigen Clonorchisfällen zeigt, in diesem Fall nur stärker ausgesprochen ist und sekundäre Abweichungen hervorgerufen hat (Gallenstauung und Portastauung), glaube ich diese Cirrhose als das Reaktionsprodukt der Leber auf das Vorhandensein der Würmer betrachten zu müssen.

Aber nicht immer reagiert das Leberbindegewebe in dem Maße; dies zeigt sehr deutlich der erste Fall, wo Tausende von Würmern in

¹⁾ Unsere Fälle von Clonorchiosis sind alle durch Malaria kompliziert. In Fall III ist viel Malariapigment vorhanden, in Fall IV nur wenig; die Veränderungen der Gallengänge und des periportal Bindegewebes, sowie die Verdickung der Wand der zentralen Venen sind in IV stärker als in III. Dies deutet eher darauf hin, daß die Wandverdickung der Venae centrales in Fall IV infolge der Clonorchiosis anstatt der Malaria entstanden ist. Die durch Malaria in der Leber hervorgerufenen Veränderungen machen aber noch einen Punkt der weiteren Untersuchung aus.

sehr stark erweiterten Gallengängen vorhanden waren, während doch die periportale Bindegewebswucherung an Stellen, wo sich keine größeren Gallengänge finden, nicht immer stärker ist als in unseren anderen Fällen mit einer bedeutend geringeren Anzahl von Würmern¹⁾. Aber dies ist nur ein besonderer Fall einer allgemeinen pathologischen Erscheinung, nämlich verschiedene individuelle Reaktion auf dasselbe Agens.

Auch in der Literatur finde ich eine Stütze für die Meinung, daß durch die Wirkung der Saugwürmer eine typische Cirrhose entstehen kann, die ihrem Baue nach von den bekannteren abweicht.

Es ist nicht meine Absicht, die verschiedenen Veröffentlichungen hier ausführlich zu besprechen.

Eine solche Leber, wie sie in Fall 1 beschrieben wurde, ist offenbar der Typus, der häufig entsteht, wenn sehr viel Clonorchiswürmer vorhanden sind; er wird von Katsurada²⁾ und Yamagiwa³⁾ beschrieben. Katsurada glaubt, daß außerdem das makroskopische Bild bisweilen große Ähnlichkeit mit der Cirrhose von Laennec aufweisen könne; Yamagiwa bestreitet dies. Katsurada hat schon im Jahre 1892 auf das Vorkommen der interstitiellen Hepatitis hingewiesen; er hat die in einigen Fällen auftretende Lebercirrhose nicht als einen bestimmten Typus unterschieden, sondern zu den Mischformen der Lebercirrhose von Quincke⁴⁾ gerechnet, während er aber bei der biliären Cirrhose gewisse übereinstimmende Merkmale findet. Da wir meiner Meinung nach diese Cirrhose als einen bestimmten Typus auffassen können, werde ich hier anführen, was sich bezüglich dieser Bindegewebswucherung in der Literatur findet.

Katsurada⁵⁾ sagt: Neubildung von Bindegewebe erscheint deut-

¹⁾ Katsurada, l. c. S. 494, sagt hierüber: Indessen möchte ich hier ausdrücklich betonen, daß der Grad der pathologischen Veränderungen (ob stärker oder schwächer) durchaus nicht immer proportional der größeren oder geringeren Zahl der Würmer ist. Yamagiwa, l. c., legt hiergegen Verwahrung ein, aber er beschränkt sich auf die durch die Würmer verursachten lokalen Gallengangabweichungen und mechanischen Störungen. Er gründet seine Meinung besonders auf das makroskopische Aussehen und erklärt einige hiermit nicht übereinstimmende Fälle dadurch, daß die Würmer schon abgeführt, oder noch zu kurze Zeit in den Gallengängen vorhanden seien.

²⁾ Katsurada, l. c.

³⁾ Yamagiwa, Beiträge zur Pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, Bd. 30. 1901.

⁴⁾ Quincke, Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie 1899, Bd. 18, Teil I, S. 408. Die „Mischformen“ der Lebercirrhose sind daher außerordentlich verschieden und haben nur das eine gemeinsame negative Merkmal, daß sie weder der typischen atrophischen (sog. Laenneccschen) Form noch der typischen hypertrophischen (Hanotschen) Form angehören.

⁵⁾ Katsurada, l. c. S. 496 u. 497.

lich nicht nur in der Umgebung der verdickten Gallengänge, sondern auch nicht selten zwischen den Läppchen in Form weithin sich erstreckender Strahlen. Umgekehrt kam da, wo Distomen zu Tausenden vorhanden waren, gewöhnlich mehr oder weniger hochgradige interstitielle Hepatitis vor gewöhnlich längs dem Verlauf der kleinen und großen Gallengänge, und umhüllte gleichzeitig die daneben sich hinziehenden Pfortaderäste. Die vorerwähnte entzündliche Infiltration und die Bindegewebswucherung bilden entweder rundliche oder unregelmäßig wurzelförmige Herde. Außerdem sieht man die Acini von Bindegewebe unregelmäßig durchzogen. Auch die Wände der Zentralvenen sind nicht selten außerordentlich verdickt.

Leger¹⁾ faßt die Bindegewebswucherung in einem seiner Fälle folgendermaßen zusammen: „La reaction fibreuse est surtout marquée dans les canaux envahis par les douves; mais les espaces portes sans douves accusent aussi, en outre des phénomènes d'infiltration lymphocytaire signalés, des phénomènes de sclérose péri-lobulaire. Il n'est pas rare de voir des tractus fibreux se rejoindre à travers les lobules. La veine sus-hepatique est elle-même sclérosée, si bien que nous pouvons affirmer avoir affaire ici à une cirrhose complexe, de degré variable avec les points examinés à la fois perisushépatique et portale.“

Auch hier also neben einer periportalen eine Bindegewebswucherung um die Venae centrales.

Eine ähnliche Abweichung wird in der Leber durch die *Opisthorchis felinus* verursacht, einen Saugwurm, der mit der *Clonorchis sinensis* zur Familie der Opisthorchidae gehört (s. S. 44). Auch der Mensch kann hiermit infiziert werden; es gibt Beschreibungen von Herden in Tomsk und in der Umgebung von Königsberg. Winogradoff²⁾ teilt einige Fälle aus Tomsk mit und berichtet ausführlicher über einen Fall: Leber etwas kleiner als normal, höckerig, ikterisch; mikroskopisch entzündliche Verdickung mit starker Hyperämie und leukocytaire Infiltration der Gallengänge; in der Umgebung cirrhotische Veränderungen.

Askanaazy³⁾ hat die *Opisthorchis felinus* in Europa (Königsberg) zuerst bei dem Menschen gefunden. Er fand auch Vermehrung des periportal Bindegewebes; wenn es sich weiter entwickelt hätte,

¹⁾ Marie Anatole Leger, Les distomatoses hépatiques chez les Indigènes du Tonkin et de l'Annam. Thèse Bordeaux. S. 64. 1910.

²⁾ Winogradoff, Nachrichten von der kaiserlichen Universität Tomsk. 1892. (Russisch.) Ein ausführliches Referat hierüber gibt Braun in: Über ein für den Menschen neues Distomum aus der Leber. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 15. 1894.

³⁾ Askanaazy, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. 3. Tagung. 1900. S. 74.

würde man nach diesem Autor von einer angehenden Cirrhose sprechen können.

Rindfleisch¹⁾, der 40 Fälle von Opisthorchiosis aus der Königsberger Klinik mitteilt, verfügt über vier Obduktionsfälle derselben. Neben der typischen Gallengangveränderung, wie diese auch in unseren Fällen gefunden wurde, findet er Bindegewebsvermehrung. An „die Erkrankung der Gallengänge schlossen sich nun cirrhotische Veränderungen an (bei einem der Fälle wird von intra- und interacinösen Cirrhose gesprochen), die sich gewöhnlich in bescheidenen Grenzen halten; doch ist es nach klinischen Beobachtungen wahrscheinlich, daß auch reine Cirrhosen schwerer Art entstehen können. Ich glaube, daß auch bei uns (wie sie auch in Tomsk von Winogradoff beschrieben wurden) unkomplizierte parasitäre Cirrhosen vorkommen, wenn wir sie auch anatomisch noch nicht mit Sicherheit haben feststellen können.“

Zwaardemaker²⁾ hat eine durch einen kleinen Saugwurm, das *Distomum campanulatum*, verursachte Cirrhose beim Hunde beschrieben. Er unterscheidet dabei ein erstes Stadium, bei welchem die Bindegewebswucherung sich nur um die Gallengänge herum findet, und ein zweites, in welchem sie auch um die Venen, sowohl um die Pfortaderäste als um die *Venae centrales*, vorhanden ist. In einem zum zweiten Stadium vorgeschrittenen Fall war die Krankheit mit Ascites verbunden, die Leber war etwas kleiner als normal, die Oberfläche fein granuliert, während durch die Kapsel mehrere weiße Knoten und erweiterte Gallengänge hindurchschimmerten. Mikroskopisch ließ diese Leber sehr dickwandige Gallengänge mit Bindegewebswucherung in der Umgebung erkennen. Ebenfalls Bindegewebsvermehrung um die Äste der *Vena portae* und um die *Venae centrales*. Die interstitielle Hepatitis war am stärksten in der Nähe der Gallengänge, war aber diffus durch das ganze Organ zu erkennen. In dieser Leber war keine Epithelwucherung in der Wand der Gallengänge zu erkennen, aber in der nächsten Umgebung hatten sich Epithelschläuche gebildet, welche an ein Wundernetz erinnerten. Zwaardemaker hat diese Cirrhose, weil er sie als eine typische, durch die Wirkung der Distomen verursachte Bindegewebswucherung betrachtete, von den bekannten Cirrhosen getrennt unter dem Namen „*Cirrhosis parasitaria e causa distomi campanulati*“.

Das oben aus der Literatur Angeführte deckt sich ziemlich genau mit unseren mikroskopischen Befunden. Die typische Gallengang-

¹⁾ Rindfleisch, Über die Infektion des Menschen mit *Distomum felineum*. Zeitschr. f. klin. Medizin **69**, 22 u. 23. 1910.

²⁾ Zwaardemaker, Nederlandsch Militair Geneeskundig Archief. Jg. 1887. Virchows Archiv **20**. 1890.

entzündung, Erweiterung und Wandverdickung, mit Kryptenbildung des Epithels in dieser Wand erwähnen alle Autoren, außer Winogradoff und Zwaardemaker. Alle weisen darauf hin, daß bei der Distomatosis mehr oder weniger starke cirrhotische Veränderungen entstehen, unter denen die von Katsurada, Leger und Zwaardemaker erwähnte und in zwei von unseren Fällen (1 und 5) vorhandene Bindegewebsvermehrung um die Venae centrales sehr bezeichnend ist.

Ich fand in der Literatur keinen, beim Menschen vorkommenden Fall beschrieben, der mit unserem 5. Fall übereinstimmt. Die Mitteilungen Winogradoffs und Katsuradas deuten bloß darauf hin, und Rindfleisch schließt darauf infolge seiner klinischen Beobachtungen. Zwaardemaker beschreibt einen fast ähnlichen Fall beim Hunde und vermutet, daß er auch beim Menschen vorkommen werde. Er schreibt: „Diesen Cirrhosen können wir eine neue Form hinzufügen, welche als klinisches Krankheitsbild zwar nur für die Veterinärpathologie von Bedeutung ist, deren leichtere Grade aber doch auch beim Menschen angetroffen werden. Früh oder spät wird sich zeigen, daß ähnliche Verhältnisse, wie wir sie jetzt beschreiben werden, auch dort gelten, sei es denn auch nur in seltenen Fällen¹⁾).

Ich glaube im Vorhergehenden durch die mikroskopische Untersuchung genügend dargetan zu haben, daß wir es in Fall 5 nicht mit einer Laennecschen Cirrhose, sondern mit einem Typus von Bindegewebswucherung zu tun haben, der auch in den anderen Fällen von Clonorchiosis, aber in geringem Maße, vorhanden ist. Der mikroskopische Bau dieser Cirrhose stimmt mit der von Zwaardemaker beim Hunde beschriebenen Cirrhose parasitaria überein. Das ätiologische Moment ist in beiden Fällen ein Saugwurm, und ich möchte nach dem Vorgange Zwaardemakers auch unsere Cirrhose eine Cirrhosis parasitaria (e causa clonorchosis sinensis) nennen.

Diese kennzeichnet sich durch:

1. Erweiterung und Wandverdickung der intrahepatischen Gallengänge,
2. Wucherung des Gallengangsepithels zu Epithelkrypten in dieser Wand,
3. Vermehrung des periportalten Bindegewebes mit lymphocytärer Infiltration und Bildung von kleinen Gallenkanälchen,
4. Bindegewebsvermehrung um die Venae centrales, welche mit dem periportalten Bindegewebe zusammenhängt,
5. Umgrenzung und Abtrennung von Leberzellen durch das neugebildete Bindegewebe, wodurch Atrophie dieser Zellen und außerdem Ikterus und portale Stauung hervorgerufen wird,
6. keine Verfettung der Leberzellen.

¹⁾ Ned. Mil. Geneesk. Archief. Jg. 1887, S. 4.

Dieser Fall schien mir wichtig genug, um ihm obige ausführliche Beschreibung und Differenzierung zu widmen; wird doch hiermit den bekannten Cirrhosen auch in der menschlichen Pathologie eine Cirrhosis hinzugefügt, welche sich von ersteren durch ihren Bau unterscheidet und deren ätiologisches Moment bekannt ist.

Durch die Bezeichnung Cirrhosis parasitaria wird der Typus der weit vorgeschrittenen Leberabweichung angedeutet; wie müssen wir aber den Prozeß an sich nennen?

Wir finden, außer einer Wucherung des Gallengangsepithels und einer durch Bindegewebsvermehrung herbeigeführten Wandverdickung, Vermehrung des perivascularären Bindegewebes (um die Pfortaderzweige und Venae centrales). Dieses Bindegewebe ist immer lymphocytär infiltriert. Einige Autoren fanden leukocytäre Infiltration, wie z. B. Leger, der starke Infiltration mit uni- und polynucleären, eosinophilen und neutrophilen Leukocyten in der Gallengangwand antraf. Leger glaubt, daß diese lokale Eosinophilie unter dem Einfluß der Würmer entstanden sei. Ich habe keine leukocytäre Infiltration der Gallengangwand oder des umgebenden Bindegewebes feststellen können.

Es liegt also in unseren Fällen eine chronische produktive Entzündung der Gallengangwand und des interstitiellen Bindegewebes in der Leber vor, welche wir mit dem Namen Cholangitis hyperplastica et hepatitis fibrosa chronica bezeichnen.

Askanazy nannte den Prozeß eine Cholangitis catarrhalis et pericholangitis fibrosa, während Virchow¹⁾ die bei mehreren Tieren durch *Distomum hepaticum* verursachten entsprechenden Erscheinungen als chronische Choleporitis und fibröse Periporitis bezeichnete. Meines Erachtens macht die Nomenklatur Askanazys zu sehr den Eindruck, als ob nur eine Gallengangentzündung vorhanden wäre.

Von den Veränderungen, welche die Würmer im Leberparenchym hervorrufen können, kann ich mir wegen der wenigen Fälle noch keine klare Vorstellung machen. Außerdem haben dabei in unseren Fällen zu viel Nebenursachen gewirkt, wie Malaria, chronische Dysenterie und das vorgerückte Alter der meisten Patienten. Mir scheint, daß Verfettung der Leberzellen nicht zu den typischen Erscheinungen von Clonorchiosis gehört; in keinem unserer Fälle (außer Nr. 2, wo sie durch Stauung herbeigeführt wurde) war Verfettung vorhanden. Atrophie der Leberzellen kommt in größerem oder geringerem Umfang infolge der Wirkung des neugebildeten Bindegewebes zustande (siehe Fall 1 und Fall 5).

¹⁾ Virchow, International Congress in Kopenhagen 1884. Bd. 1. Zitiert nach Askanazy, l. c.

Katsurada¹⁾ sagt bezüglich der Veränderungen des Parenchyms: „Die Leberzellen zeigen häufig hochgradige Atrophie, und es sind nicht selten gelbe oder braune Pigmentkörnchen darin eingelagert. Man sieht ferner durch Imbibition von Gallenfarbstoff diffus gelb gefärbte Leberzellen. Fettinfiltration und fettige Degeneration der Leberzellen finden sich relativ häufig. Außerdem verlieren die Leberzellen in einer gewissen Anzahl von Läppchen ihre Färbbarkeit und zerfallen nicht nur in feine Körner (Nekrose), sondern es bleibt sogar schließlich keine Spur davon übrig.“

Es versteht sich, daß wir mit unseren wenigen Fällen noch kein vollständiges Bild von der Pathologie der Clonorchiosis bekommen haben. Bei weiterer Beobachtung werden wir gewiß noch Fälle finden, wo sowohl das makro- als das mikroskopische Bild einigermaßen abweicht.

Auf eine Variante möchte ich noch hinweisen, nämlich auf die maligne Wucherung des Gallengangsepithels. Wie bei chronischer Reizung überhaupt manchmal ein Carcinom entsteht, so braucht es uns nicht zu verwundern, daß auch dieses Gallengangsepithel bisweilen infolge der fortwährenden Reizung durch Berührung mit den Würmern oder durch deren Stoffwechselprodukte malignes Wachstum zeigt.

In einem der Fälle von Askanazy fand sich ein Carcinom in der Leber, das sich aus dem malignen Wachstum der neugebildeten Epithelschläuche in der Gallengangwand herleiten ließ. In einem anderen Fall bestand ein primäres Carcinom des Ductus choledochus.

Rindfleisch fand ebenfalls ein von dem stark wuchernden Gallengangsepithel ausgehendes Carcinom. Diese drei Fälle kamen auf sechs Obduktionsfällen vor, wo die *Opisthorchis felinus* vorhanden war, als Prozentzahl hat dies aber, wie Rindfleisch auch bemerkt, keine Bedeutung.

Katsurada sah unter 76 Obduktionsfällen von Clonorchiosis hepatis ein Gallengangscarcinom und ein primäres Sarkom der Leber.

Ich fand bei einem Chinesen einmal ein primäres Lebercarcinom (Carcinoma adenomatosum); in diesem Fall war die *Clonorchis sinensis* jedoch nicht vorhanden, und auch die Gallengänge zeigten nicht die Spuren ihres früheren Vorhandenseins.

Wenn wir die vorerwähnten Befunde überblicken, soweit sie in klinischer Hinsicht von Bedeutung sind, so ergibt sich, daß unter 10 in Batavia vorgenommenen Obduktionen von Chinesen in 5 Fällen die *Clonorchis sinensis* in den Gallengängen gefunden wurde. Ein Prozentverhältnis darf hieraus aber wegen der geringen Anzahl von Fällen nicht abgeleitet werden²⁾.

¹⁾ Katsurada, l. c. S. 497.

²⁾ Später wurden noch 5 Chinesen seziert, von denen zwei die *Clonorchis* in den Gallengängen beherbergten.

In 4 Fällen, von denen in einem Tausende von Würmern vorhanden waren, konnten außer den anatomischen Leberabweichungen keine durch die Würmer verursachten krankhaften Erscheinungen festgestellt werden. Der 5. Fall zeigt, daß ihr fataler Einfluß bisweilen indirekt ist, indem sie eine zu reichliche Bindegewebswucherung hervorrufen, so daß eine Cirrhose parasitaria entsteht, welche die klinischen Erscheinungen von Lebercirrhose bietet.

In der Literatur werden Fälle erwähnt, wo das stark proliferierende Gallengangsepithel maligne Wucherung aufweist, so daß ein Gallengangscarcinom entsteht.

Aber auch eine sehr große Anzahl von Würmern in den Gallengängen, wodurch schließlich ein anatomisches Bild entsteht, wie dieses in unserem 1. Fall vorhanden war, wird nach Katsurada am Ende manchmal verhängnisvoll für den Patienten, auch ohne daß eine ausgesprochene Cirrhose entstanden ist. Dabei treten Störungen in der portalen Zirkulation auf, während außerdem ein sehr schlechter Ernährungsstand eintritt. Katsurada vermutet, daß auch bakterielle Entzündungen der Gallengänge hierbei eine Rolle spielen. Ob es sich in diesen Fällen in erster Linie um den cirrhotischen Prozeß, oder um Beschädigung des Parenchyms oder allgemeine Intoxikation handelt, oder ob all diese Momente sich vereinigen, geht aus der Veröffentlichung Katsuradas nicht deutlich hervor.

Aus dem Obigen geht hervor, daß Clonorchiosis ernstliche Krankheiten herbeiführen kann, und daß es von größter Bedeutung ist, daß man in Ostindien, wo außerdem Lebercirrhose und primäres Lebercarcinom so häufig bei der Sektion gesehen werden, auf das Vorkommen von Trematoden in den Gallengängen achtet.

Die Diagnosestellung bei der Sektion ist sehr einfach, falls man folgendes beachtet:

1. regelmäßig Ductus choledochus und hepaticus aufschneiden;
2. auf das Vorhandensein von Bindegewebssträngen an der Oberfläche der Leber, und besonders an der untern Fläche des linken Lappens achten; beim Einschneiden findet man darin bei Clonorchiosis einen verdickten Gallengang (s. Sektionsberichte);
3. bei leichtem Druck und Massage der Leber kommt in einem positiven Fall auf der Schnittfläche aus einem dickwandigen Gallengang öfters eine Clonorchis;
4. einen Tropfen Galle mikroskopisch betrachten; man findet darin bei Vorhandensein der Würmer die Eier (s. S. 18).

Klinischer Teil.

Obgleich ich nicht über klinische Erfahrung verfüge, möchte ich dennoch über die Erscheinungen etwas Näheres mitteilen, haupt-

sächlich um auf einige Krankheitsbilder hinzuweisen, unter welchen Clonorchiosis hepatis sich zeigen kann.

In vier von unseren Fällen waren keine klinischen Symptome vorhanden, welche auf eine Leberabweichung hindeuteten.

In 3 Fällen war die Temperatur während des Krankheitsverlaufes normal; hierzu gehört auch der Fall von Cirrhosis parasitaria. Temperatursteigerung führt die unkomplizierte Clonorchiosis also offenbar nicht herbei.

In keinem von unseren Fällen war die Leber vergrößert (sie variierte von 1100—1340 g).

Der Cirrhosefall hat mit Ikterus angefangen; danach sind Ascites und Ödeme aufgetreten. Die frequente Stuhlentleerung kann hierbei ihre Erklärung in dem ziemlich starken Ödem des Darmes finden. Diese Erscheinungen sind also nicht typisch, weil sie bei Cirrhosen überhaupt entstehen können. Die Leber war in diesem Fall nicht granuliert, wie es bei einer typischen Laennecschen Cirrhose der Fall ist.

Wenn wir nun diesen Angaben einige aus der Literatur hinzufügen, so ergibt sich, daß in Japan, wo in manchen Gegenden 60% der Bevölkerung infiziert ist, die Würmer anfangs, wenn ihre Zahl noch gering ist, keine Symptome hervorrufen. Später treten nach Katsurada¹⁾ manchmal folgende Erscheinungen auf:

- a) ungemein starkes Hungergefühl oder ausnahmsweise Appetitlosigkeit;
- b) oft frequente Stuhlentleerung;
- c) Druck- oder Schmerzgefühl in der Lebergegend; auch bei Druck empfindet der Patient oft diesen Schmerz;
- d) die stark vergrößerte Leber zeigt eine glatte Oberfläche, scharfe Ränder, feste Konsistenz.

Dieses Stadium kann längere Zeit dauern, ohne daß das Allgemeinbefinden und der Ernährungsstand etwas zu wünschen übrig lassen.

In schweren Fällen kommt dann noch hinzu: oft starker Ascites, und außerdem bisweilen Milzschwellung; häufig Ikterus; unter dem Auftreten von Kachexie stirbt der Patient.

Bei den 76 Fällen, welche Katsurada seziierte, stellte er 9 mal Clonorchiosis als einzige Todesursache fest. Von diesen 9 Fällen zeigten:

- alle einen schlechten Ernährungszustand;
- alle einen mehr oder weniger starken Ascites;
- acht Ödeme;
- bei zwei kam Ikterus vor.

¹⁾ Katsurada, l. c.

In Königsberg¹⁾ wurde während der Jahre 1900—1909 bei vierzig Patienten Opisthorchiosis festgestellt.

In 25 Fällen riefen die Würmer überhaupt keine Erscheinungen hervor.

In 10 Fällen fand sich eine vergrößerte Leber, meistens glatt, fest, bisweilen schmerzhaft bei Druck, während diese Patienten als subjektive Erscheinung Schmerzen oder ein Druckgefühl in der Lebergegend oder Schmerzen im Epigastrium empfanden. Diese Patienten zeigten keinen Ikterus oder Ascites.

5 Fälle wurden kompliziert durch primäres oder sekundäres Lebercarcinom.

In Tonkin und Annam haben die Franzosen diese Krankheit studiert, wovon man ein Resumee bei Leger²⁾ findet. Auch dort haben die Clonorchiswürmer in einer großen Anzahl von Fällen keine subjektiven Erscheinungen verursacht, obgleich doch Anämie vorhanden war. Neben den Fällen mit vergrößerter Leber, wobei der Patient ein Druck- oder Schmerzgefühl in der Lebergegend empfand, manifestierte sich oft eine Cholangitis acuta mit unregelmäßigem Fieber, Ikterus und heftigen Leberschmerzen, denen der Patient bisweilen erlag. In diesen Fällen lag vermutlich eine sekundäre Infektion der Gallenwege vor, weil, wie aus unseren Fällen hervorgeht, die unkomplizierte Entzündung keine Temperatursteigerung verursacht.

Leger erwähnt, daß in Fällen von Clonorchiosis, auch ohne daß sich andere Würmer gefunden hätten, immer eine starke Eosinophilie im Blute vorhanden gewesen sei (selten unter 10%).

Wenn wir nun diese Angaben miteinander vergleichen, so ergibt sich, daß:

1. der größte Teil der mit diesem Wurm behafteten Patienten überhaupt keine Erscheinungen zeigt;

2. ein kleiner Prozentsatz ein Druck- oder Schmerzgefühl in der Lebergegend empfindet, während die Leber vergrößert ist und eine glatte Oberfläche hat; bisweilen empfindet der Patient Schmerz bei Druck, bisweilen ist dieses Stadium mit frequenter Stuhlentleerung verbunden. Dieser Zustand kann jahrelang dauern;

3. bei einem anderen kleinen Teil der Infizierten die Erscheinungen einer Cholangitis mit unregelmäßigem Fieber, bisweilen Ikterus und mehr oder weniger heftigen Leberschmerzen auftreten;

4. ein sehr kleiner Teil einer Lebereirrhose ähnelt, sei es mit oder ohne Ikterus;

5. in einigen Fällen sich ein Gallengangscarcinom entwickelt (s. S. 39).

¹⁾ Rindfleisch, l. c.

²⁾ Leger, l. c.

Wenn nun in einem bestimmten Fall Symptome vorhanden sind, welche auf eine Leberkrankheit hinweisen, die sich nicht auf ein anderes ätiologisches Moment zurückführen läßt, so kann die Diagnose, falls man vorerwähnte Abweichung berücksichtigt, durch das Finden der Eier in den Fäces bestätigt werden. Diese kommen immer in großer Menge in der Galle vor und erreichen hiermit den Darm. Das Finden der Eier bietet aber bisweilen einige Schwierigkeit. Sie sind klein, noch gerade mit kleiner Vergrößerung (54 mal) zu erkennen, zwar von typischer Farbe und Form (kleine Muskelreste, welche auch bisweilen braungelb gefärbt sind, können fast genau so aussehen), aber sie kommen meistens in verhältnismäßig geringer Anzahl vor. Rindfleisch erwähnt z. B., daß er mehrere Male ein bis zwei Dutzend Präparate habe untersuchen müssen, bevor er ein Ei gefunden habe. Bisweilen jedoch habe er sie leicht und in großer Menge gefunden.

Parasitologischer Teil.

Bezüglich der Eier sei noch folgendes erwähnt. In der Literatur finden sich Mitteilungen hierüber, u. a. in den schon angeführten Veröffentlichungen. Die, welche am genauesten mit meinen Beobachtungen übereinstimmen, sind von Leger und Fischer¹⁾.

Leger schreibt: „Dans les matières fécales, ces oeufs sont bruns, coloration due a leur enveloppe coquillière. Ils ont une trentaine de micron de long sur 15 micron de large environ. De forme ovulaire, ils présentent à considérer deux extrémités: l'extrémité antérieure, effilée, est munie d'une opercule qui se détachera pour laisser passer l'embryon; de chaque côté de l'opercule, on peut distinguer une véritable collerette réfringente; l'extrémité postérieure de l'oeuf, plus volumineuse, arrondie, presente assez souvent à observer un unique bouton réfringent.“

Fischer erwähnt, daß ihre Form schlankoval, fast genau zweimal so lang wie breit sei (die Durchschnittslänge und -breite nach einer großen Anzahl von Messungen bzw. 29,6 und 15,4 Micron), bisweilen leicht eingeschnürt unter dem Deckel, bei genauer Betrachtung meistens sehr geringe Asymmetrie. Und mit starker Vergrößerung erkenne man deutlich „eine kleine Ausbuchtung der doppelt konturierten Randlinie der Eier an der Stelle wo der Deckel aufsitzt. Diese Ausbuchtung findet sich am Ei selbst, wie auch am Deckel“.

Fischer erwähnt auch, ebenso wie Looss²⁾, daß sich am stumpfen Pol oft ein knopfartiger, selten spitzer Fortsatz finde. Looss ist der

¹⁾ W. Fischer, Über die Eier von *Clonorchis sinensis*. *Menses Archiv* **19**, 158. 1915.

²⁾ Looss, *Menses Handbuch der Tropenkrankheiten*, Bd. 2, S. 328. 1914.

Meinung, daß dieser nicht zur Schale selbst gehöre, sondern durch eine sich darauf befindliche farblose Substanz gebildet werde.

Unter Berücksichtigung der vorerwähnten Eigentümlichkeiten und Größe dieser Eier würde die Diagnose keine Schwierigkeiten bieten, wenn es nicht ein anderes Wurmei gäbe, das sehr große Ähnlichkeit mit dem Clonorchisei aufwiese, und das auch in den Fäces des Menschen bisweilen gefunden würde, nämlich das Ei von *Opisthorchis felineus*¹⁾. Rindfleisch²⁾ ist zu optimistisch, wenn er bei der Beschreibung des Eies von *Opisthorchis felineus* sagt, daß eine Verwechslung desselben mit anderen Wurmeiern kaum denkbar sei.

Daß es klinisch von großer Wichtigkeit ist, zu wissen, ob die Clonorchis oder die Opisthorchis in den Gallengängen parasitiert, geht aus der Literatur nicht hervor, aber vom diagnostischen Standpunkt betrachtet ist es nicht ohne Bedeutung, in einem bestimmten Fall die Diagnose stellen zu können. Ich fand in der schon angeführten oder noch zu zitierenden mir zugänglichen Literatur keine genaue Beschreibung des Eies von *Opisthorchis felineus*. Auch die beigegebenen Abbildungen entsprechen nicht ganz meinen Beobachtungen. Aus meinen Befunden muß ich schließen, daß nicht von jedem einzelnen Ei immer mit Sicherheit festzustellen ist, ob es von dieser oder von jener Art herrührt. Oft ist dies aber wohl der Fall, und wenn man mehrere Eier findet, ist meiner Meinung nach die differentialdiagnose zwischen den beiden sehr gut möglich. Für die Beurteilung meiner Befunde muß man jedoch beachten, daß die Clonorchiswürmer beim Menschen parasitierten und die Opisthorchis bei der Katze; das Umgekehrte habe ich in Batavia noch nicht gesehen (in Japan wird die Clonorchis auch bei der Katze und in Ostpreußen die Opisthorchis beim Menschen gefunden), und die Möglichkeit ist nicht ausgeschlossen, daß besonders die Größe des Opisthorchiseies eine andere ist, wenn der Wurm bei einem anderen Wirte, dem Menschen, parasitiert.

Meine die Größe und die Form betreffenden Angaben haben also hauptsächlich Wert in parasitologischer Hinsicht und können als Grundlage zu einer diagnostischen Untersuchung dienen.

¹⁾ *Opisthorchis felineus* ist ein in Batavia häufig bei der Katze vorkommender Parasit (s. S. 19). Sie ist sehr contractil, und wenn sie ins Wasser gelegt wird, kann sich besonders der Halsteil ziemlich stark verlängern. Die Dimensionen variieren sehr stark, nämlich die Länge von 3,5—8 μ zu einer Breite von 2 bis 1,5 μ ; diese Variationen sind zum Teil von dem Kontraktionsgrad abhängig. Der Körper ist unbehaart. Der grobe anatomische Bau stimmt genau mit demjenigen der in den verschiedenen Lehrbüchern, u. a. Braun und Seifert, dargestellten, überein.

²⁾ Rindfleisch, l. c. S. 26.

Dimensionen braunschaliger Eier aus dem Uterus.

Clonorchis sinensis (Mensch)	Opisthor- chis felineus (Katze)	Zahl der Eier	Mittlere Länge und Breite in μ	GröÙte Länge in μ	Kleinste Länge in μ	Prozent- satz. Länge über 29 μ	Prozent- satz. Länge über 30 μ
Nr. 23		40	28,88 u. 14,4	30,6	25,2	42	5
Nr. 46		20	27,83 u. 14,1	31,4	26,7	10	10
Nr. 52		25	30,89 u. 15,66	32,4	29,83	100	76
Nr. 82		5	29,88 u. 14,4	32,4	28,8	40	40
	Nr. 1	25	37,87 u. 13,62	29,05	26,7	4	0
	Nr. 2	10	26,35 u. 14,25	28,8	23,5	0	0
	Nr. 8	5	28,8 u. 14,4	28,8	28,8	0	0
	Nr. 31	14	28,96 u. 14,96	29,83	26,7	42	0
In der Galle wurden gemessen:							
	Nr. 12	15	27,8	28,8	25,2	0	0
	Nr. 20	5	27,36 u. 14,16	28,8	25,2	0	0
	Nr. 41	5	27,72 u. 14,0	28,8	25,2	0	0
	Nr. 59	5	25,56 u. 14,4	27,0	25,2	0	0
	Nr. 60	6	26,1 u. 14,4	28,8	25,2	0	0

Obige Zahlen beziehen sich auf eine kleine Anzahl Eier von relativ vielen Fällen. Dennoch glaube ich daraus schließen zu dürfen, daß die mittlere Breite der Eier von Clonorchis und Opisthorchis ungefähr gleich sind, während die mittlere Länge von Clonorchis in einigen Fällen etwas größer ist. Wenn man aber die letzten zwei Reihen der Tabelle betrachtet, so ergibt sich deutlich ein Unterschied. Besonders die letzte Reihe (Länge über 30 μ) spricht sehr deutlich. Während wir bei Clonorchis eine ziemlich große Zahl über 30 μ finden, liegt bei Opisthorchis die Länge meistens unter 29 μ .

Dies ist jedoch die Größe des Opisthorchiseies bei der Katze. Rindfleisch gibt an, daß die Länge desselben in den Fäces des Menschen von 25 bis 35 μ variiert, Askanazy¹⁾ gibt hierfür 30 μ , Leger 23,5 bis 27,5 μ , während wir als äußerste Grenzen 23,5 und 29,8 μ fanden. Die angegebenen Grenzen variieren also ziemlich stark.

Aus dem Vorhergehenden glaube ich für die Differenzierung der Eier von Clonorchis und Opisthorchis vorläufig die Schlußfolgerung ziehen zu dürfen, daß eine Länge über 30 μ für Clonorchis spricht.

Was die Form der Eier dieser beiden Saugwürmer betrifft, so möchte ich noch folgendes erwähnen: Beide sind oval, mit einem stumpfen und einem schärferen Pol; bei Clonorchis ist dieser stumpfe Pol manchmal deutlicher ausgesprochen als bei Opisthorchis. Bei letzterer liegt die größte Breite oft etwas höher als bei Clonorchis, wodurch das Opisthorchisei manchmal ein regelmäßigeres Oval bildet. Oft ist eine geringe Asymmetrie zwischen der linken und der rechten Seite zu erkennen.

¹⁾ In Aschoff, Pathologische Anatomie, Bd. 1, S. 267. 1919.

Beide Eier sind von hellbrauner Farbe, ihre Wand ist ziemlich dick und doppelt konturiert. An ihrem stumpfen Pol findet sich oft ein mehr oder weniger stark lichtbrechender Fortsatz, meistens kurz und stumpf, bisweilen breiter, bei *Clonorchis* mitunter ziemlich lang, dünn und etwas gebogen. In vielen Fällen ist er aber nicht zu erkennen. In dem Ei hat sich, wenn dies in der Galle erscheint, der Embryo meistens schon gebildet. An dem spitzen Pol findet sich ein sogenannter Deckel. Oft ist die untere Grenze desselben auf der Schale als eine feine Linie zu erkennen, manchmal auch nicht. Leger und Fischer wiesen schon darauf

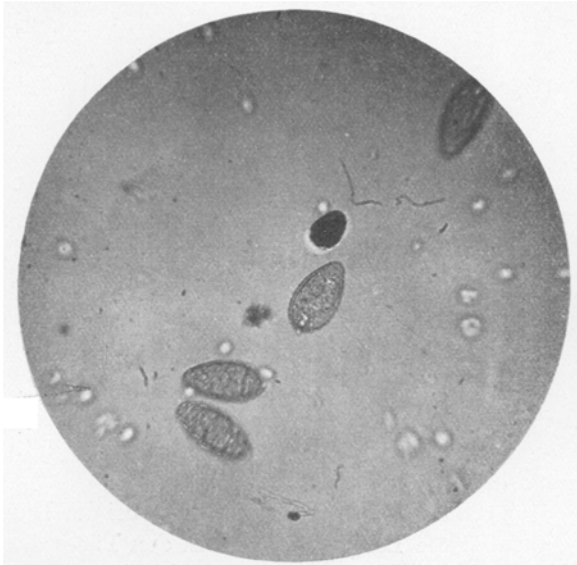


Abb. 4. Mikrophotographie der Eier von *Clonorchis sinensis*. Vergrößerung 375. Man sieht an dem im Zentrum sich befindenden Ei die doppelt konturierte Wand, den Fortsatz am stumpfen Pole, die Dreiecke an der Basis des Deckels, die S-förmige Krümmung desselben, während die äußere Kontur der Schale, wenn man sich diese weiter gezogen denkt, unter die äußere Kontur des Deckels fällt.

hin, daß sich an der Basis desselben bei *Clonorchis* zu beiden Seiten kleine Ausbuchtungen zeigen¹⁾. Auch bei *Opisthorchis* sind diese zwar öfters vorhanden, aber die Form derselben, sowie die Form des Deckels sind bei den zwei Eiern sehr oft verschieden. Dies fällt bei Betrachtung mit dem starken Trockensystem oder der Immersion deutlich auf. Bei *Clonorchis* sind die Ausbuchtungen größer; sie sind dreieckig und werden von der ununterbrochen sich fortsetzenden äußeren Kontur der Schale begrenzt. Die untere Seite dieser Dreiecke verläuft bei *Clonorchis* mehr oder weniger lateralwärts und liegt zuweilen fast in der Richtung

¹⁾ Katsurada fügt Zeichnungen von Dr. Saito bei, welche dies schön, aber meiner Ansicht nach übertrieben sehen lassen.

der Achse des Eies; die obere Seite geht mit einer kaum angedeuteten schwachen Ausbuchtung kontinuierlich in die äußere Kontur des Deckels über, so daß letzterer oft eine geringe S-förmige Krümmung aufweist. Dadurch daß die untere Seite dieses Dreiecks sehr oft ungefähr in derselben Richtung läuft als die Längsachse des Eies, ist der Deckel gewöhnlich ziemlich hoch und fällt die äußere Kontur der weiteren Schale, wenn man sich diese weitergezogen denkt, oft unter die äußere Kontur des Deckels. (Abb. 4.)

Dies ist aber bei *Opisthorchis* nicht der Fall. Dort sind die Seiten-



Abb. 5. Mikrophotographie der Eier von *Opisthorchis felinus*. Vergrößerung 270. Der Deckel und äußere Kontur der Schale formen ein schönes Oval; an der Basis des Deckels sehr kleine Knöpfe; Fortsatz an dem unteren Pole.

fortsätze an der Basis des Deckels kleiner als bei *Clonorchis*, sie erscheinen gewöhnlich als mehr oder weniger stark lichtbrechende Knöpfe, bisweilen nur als eine geringe Verdickung der äußeren Kontur, nur selten als kleine Dreiecke, welche von einer scharfen, äußeren Kontur begrenzt werden. Letztere ist bei diesen Knöpfen von *Opisthorchis* zuweilen nur schwach und undeutlich zu erkennen, während auch oft die äußere Kontur der Schale sich sogar kontinuierlich fortsetzt. Wenn man nun ein solches Ei genau betrachtet und sich das von der äußeren Kontur gebildete Oval weitergezogen denkt, so fällt dies mit dem des Deckels genau zusammen. Dies ist ein wesentlicher Unterschied, denn auch, wenn bei *Opisthorchis* sehr kleine Dreiecke zu er-

kennen sind, decken sich noch die Kontur des Deckels und das Oval der Wand.

Dieser verschiedene Bau des Deckels verursacht das mitunter stark hervortretende verschiedene Aussehen der beiden Eier. Bei Opisthorchis ist der Deckel manchmal p'atter, und das ganze Ei macht den Eindruck eines Ovals; bei Clonorchis scheint die Eiwand unter dem Deckel zuweilen etwas zusammengezogen zu sein, der Deckel ist höher und zeigt eine leichte S-förmige Krümmung. (Abb. 5.)

Da der stumpfe Pol bei Clonorchis gewöhnlich stärker ausgesprochen ist als bei Opisthorchis, und bei letzter die Pole nur einen geringen Unterschied aufweisen, ist Clonorchis manchmal birnförmig, während Opisthorchis die Form eines Ovals hat. Diese Formen sind aber stark variabel; auch das mehr oder weniger Bauchige der Eier wechselt sehr stark (siehe Maße in der Tabelle), so daß sich daraus auf keine festen Unterschiede schließen läßt.

Wenn man nun obige Formunterschiede beachtet, so ergibt sich, daß unter den Clonorchiseiern welche vorkommen, die nicht von Opisthorchis zu unterscheiden sind. Weil auch die Größe übereinstimmen kann, läßt sich mit obigen Angaben ein bestimmtes Ei nicht immer mit Sicherheit diagnostizieren. Verfügt man aber über mehrere Eier, so sind diese Angaben von großer Wichtigkeit.

Schematisch ausgedrückt bekommt man also folgende Unterschiede:

- | Chlonorchisei: | Opisthorchisei: |
|---|---|
| 1. Bedeutender Prozentsatz länger als 30 μ . | 1. Nicht über 30 μ . |
| 2. An der Basis des Deckels von der äußeren Kontur begrenzte Dreiecke. | 2. An der Basis des Deckels sehr kleine, stumpfe Knöpfchen oder Verdickung in der äußeren Kontur oder zuweilen kleinste Dreiecke. |
| 3. Äußere Kontur des Deckels liegt gewöhnlich über der weitergezogen gedachten Kontur der Eischale. | 3. Deckel und weitere Eischale bilden ein Oval. |
| 4. Deckel manchmal ziemlich hoch und leicht S-förmig gebildet. | 4. Deckel weniger hoch und bisweilen sogar etwas abgeplattet. |

Über die in unseren Sektionsfällen gefundenen Würmer noch folgendes. Für den anatomischen Bau, der den Angaben in der Literatur entspricht, sei außerdem auf die Abbildung hingewiesen¹⁾.

¹⁾ Ich erlangte schöne Demonstrationspräparate von Clonorchis und Opisthorchis durch Färbung mit einer sehr alten Alaunkarminlösung von Grenacher (5proz. wässrige Alaunlösung mit 1% Karmin versetzt, 20 Minuten lang kochen, erkalten lassen, filtrieren, auf die Dauer blüßt diese Lösung viel von ihrem Färbungsvermögen ein) oder durch Färbung mit einer ähnlichen, frisch hergestellten, aber fünfmal verdünnten Lösung, danach Aufhellung in Glycerin. Durch den schwachen Alaunkarmin mit darauffolgender Differenzierung bleiben nur Testikel und Ovarium, bisweilen auch Receptaculum seminae, Vas deferens und Darmzweige deutlich gefärbt (Kernfärbung), während die Aufhellung in Glycerin (für

Die *Clonorchis sinensis* ist durchschnittlich etwa 13–19 mm lang und 3–4 mm breit, lanzettförmig, abgeplattet ($\pm \frac{3}{4}$ mm dick) und hat einen etwas zugespitzten vorderen Teil. Die Seitenränder des Wurmes sind sehr dünn und fast ganz durchsichtig, ein wenig gekerbt. Der Körper ist glatt, am vorderen Teil findet sich am Ende der Mundsaugnapf, und an der Bauchfläche auf der Grenze des ersten und zweiten Viertels der Bauchsaugnapf.

Die Farbe variiert von grauweiß bis graubraun und schwarzbraun (in einem Fall zeigten aber stets alle Würmer dieselbe Farbe), während der mit Eiern angefüllte Uterus als ein hell- oder dunkelbrauner Flecken erscheint. Im hintern Teil kann man die verzweigten, grauweiß gefärbten Testikeln deutlich erkennen. Auch von den andern Organen ist ohne Aufhellung oder Färbung in einem Fall etwas mehr, in dem andern etwas weniger zu sehen. (Abb. 6.)

Es ist schon viel darüber geschrieben worden, ob es zwei Arten oder Varietäten oder nur eine Art *Clonorchis* gebe, welche bei dem Menschen parasitieren soll.

Nematoden von Braun und Looss empfohlen) ein schönes Präparat gibt und besser als Kreosot die Dotterdrüsen hervorhebt. Man kann hierbei folgendermaßen verfahren: 1. Fixierung in 3% Formaldehyd a. q. (gibt wenig Schrumpfung nach vorhergehender Streckung in Wasser) — einige Stunden bis länger. 2. Wasser einige Minuten. 3. Alaunkarmin — einige Stunden (bis 24 Stunden). 4. Differenzierung in Wasser — einige Stunden (bis 24 Stunden). 5. Alkohol 30% — einige Minuten. 6. Alkohol 50% — $\frac{1}{2}$ —1 Stunde. 7. Alkohol 70% + 5% Glycerin. Hierin stehen lassen, bis der Alkohol vollkommen verdampft ist, zur Beschleunigung, falls viel Flüssigkeit gebraucht wurde, auf oder in den Brutschrank von 60° bzw. 37°. Wenn der Alkohol fast verdampft ist, ein wenig Glycerin zusetzen, um evtl. Auftrocknen, falls wenig Flüssigkeit benutzt wurde, zu verhindern. Dieser Prozeß muß einige Tage dauern. 8. Einschließen in Glyceringelatine (Braun: Gelatine 20, Glycerin 100, Aqua dest. 120, Acid. carbol 2; vor dem Gebrauch schmelzen.) 9. Deckglas — mit Kanadabalsam umrändern.

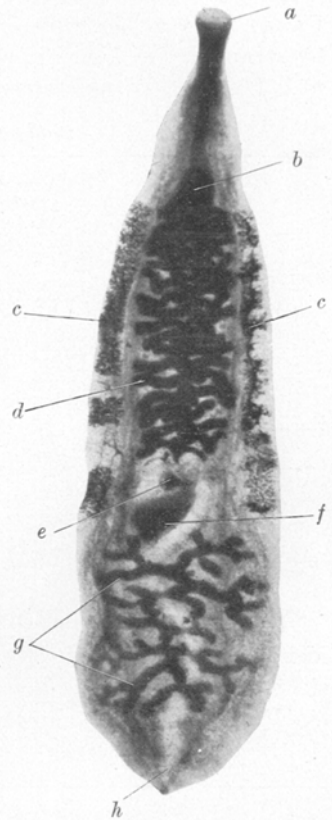


Abb. 6. *Clonorchis sinensis* (Cobbold). Photographie von einem Präparate nach Aufhellung in Glycerin. Vergrößerung $8\frac{1}{2}$; von der ventralen Seite betrachtet. a) Mundsaugnapf; — b) Bauchsaugnapf; — c) Dotterdrüsen; — d) Uterus; — e) Ovarium; — f) Receptaculum seminal; — g) Testikel; — h) Excretionsvessel. Die Darmzweige sind in dieser Photographie nicht deutlich.

Looss¹⁾ glaubt, es mit zwei Arten zu tun zu haben, welche sich hauptsächlich durch ihre Größe voneinander unterscheiden sollen; die japanischen Autoren leugnen dies und nehmen nur eine Art an.

Die Lehrbücher von Braun²⁾, Castellani and Chalmers und Fantham³⁾ geben außerdem an, daß die große Art ein bräunliches bis schwärzliches Pigment enthalte und in geringerem Maße pathogen sei. Die dort angenommene Einteilung entspricht der von Looss.

Genus Clonorchis Loos. 1907.

	Länge des Wurmes	Länge der Eier in μ	Braunes bis schwarzes Pigment	Pathogenität (nicht von Braun erwähnt)
A. Clonorchis sinensis Cobbold 1875. (Dist. spathulatum Leuckart 1876. Dist. hepatis innocuum Baelz 1883).	13—19mm	24—25 (Looss) 26—30 (Fantham, Braun) 21—36 (Castellani and Chalmers)	vorhanden	in geringerem Maße pathogen
B. Clonorchis endemicus Baelz 1883. (Dist. hepatis endemi- cum perniciosum Baelz 1883. Dist. japonicum Blanchard 1886).	6—13 mm	26 (Braun, Fantham) 20—30 (Castellani and Chal- mers)	nicht vor- handen	in höherem Maße pathogen

Es ist nicht meine Absicht, hier ein vollständiges Resümee von den Meinungen der verschiedenen Autoren zu geben; eine sehr gute Übersicht derselben findet man bei Braun. Das Obenerwähnte soll bloß ein Mittel sein, die in unseren Fällen vorhandenen Würmer (s. untenstehende Tabelle) vergleichen zu können.

Sek- tions- fall	Zahl der gemessenen Würmer	Größte Länge mit ent- sprechender Breite in mm	Kleinste Länge mit ent- sprechender Breite in mm	Durchschnitt- liche Länge und Breite der Wür- mer in mm	Äußerste Länge der Eier in μ	Pigment	Pathogeni- tät
Nr. 23	50	16 zu 5	10 zu 3,5	13,43 zu 3,9	30,6—25,2	graubraun	+
Nr. 39	2	17 1/2	17 zu 3 3/4			kein Pigment	+
Nr. 46	10	19 1/2 zu 3	15 zu 3 3/4	17,4 zu 3,6	28,26—26,7	kein Pigment	+
Nr. 52	18	19 1/2 zu 3 1/2	12 1/2 zu 4	16,37 zu 3,84	32,4—29,83	braunschwarz	+

Aus obiger Tabelle glaube ich folgende Schlüsse ziehen zu können:

¹⁾ Looss. Ann. Liverpool school of Trop. med. I. 1907. Zitiert nach Braun. (Mense, Handbuch der Tropenkrankh. S. 328.)

²⁾ Braun und Seifert. Die tierischen Parasiten des Menschen, Teil I. S. 189. 1915.

³⁾ Fantham, Stephens and Theobald. The animal parasites of man. 1916.

1. Die Würmer unserer Fälle fallen innerhalb des Rahmens der Größe von *Clonorchis sinensis* Cobbold und müssen damit identifiziert werden;

2. die Pigmentierung bei *Clonorchis sinensis* Cobbold ist variabel (nicht vorhanden, graubraun, braunschwarz);

3. die *Clonorchis sinensis* Cobbold muß als pathogen betrachtet werden (siehe Sektionsberichte);

4. ob *Clonorchis sinensis* Cobbold neben *Clonorchis endemicus* Baelz als eine Art für sich aufgefaßt werden muß, kann aus unseren Befunden nicht beurteilt werden; durch Pigmentierung und geringe Pathogenität unterscheidet sie sich gewiß nicht von *Clonorchis endemicus* Baelz.

Über die Therapie bei Clonorchiosis läßt sich wenig sagen; ein Heilmittel, das die Würmer zum Abfluß aus den Gallengängen zwingt, ist bis jetzt noch nicht bekannt. Rindfleisch versuchte in einem Fall während langer Zeit allerlei Anthelmintika und Cholagoga ohne Erfolg.

Wir müssen also besonders den prophylaktischen Mitteln unsere Aufmerksamkeit zuwenden.

Dafür ist es nötig, daß die Art und Weise der Infektion bekannt ist. Die schon Infizierten werden wahrscheinlich durch die beschränkte Lebensdauer der Würmer und durch den Umstand, daß die weitere Entwicklung des Embryos, soweit bekannt ist, nicht im Menschen stattfindet, ihre Parasiten auf die Dauer los werden, wenn sie nicht immer aufs neue infiziert werden.

Was die Lebensdauer dieser Würmer betrifft, darüber ist mit Sicherheit nichts bekannt. Katsurada vermutet, daß dieses nur kurz sei, Rindfleisch glaubt dagegen, die von *Opisthorchis* auf mehrere Jahre ansetzen zu müssen. Sluiter¹⁾ gibt an, daß erwachsene endoparasitäre Trematoden nur etwa ein Jahr alt werden, obgleich einige Formen auch mehrere Jahre am Leben bleiben können.

Die zutreffenden prophylaktischen Maßregeln hängen aufs engste mit dem Entwicklungsgang dieses Wurmes zusammen. Dieser ist von einigen Trematoden bekannt und sehr kompliziert. Der Embryo verläßt das Ei, wenn es ins Wasser kommt. Dieses Miracidium sucht eine Wasserschnecke oder ein anderes Muscheltier auf, macht hier noch eine mehr oder weniger komplizierte Entwicklung durch, worauf schließlich ein freiumherschwimmendes Tier, die Cercarie, die Schnecke verläßt. Diese Cercarie gerät danach wieder in ein anderes Wassertier, oft einen Fisch, encystiert sich darin und wird eventuell von einem Menschen aufgenommen, worauf sie sich zur erwachsenen Form ausbildet.

¹⁾ Sluiter en Swellengrebel, De dierlyke parasieten van den mensch. 2. Auflage 1912.

Askanazy hat in Königsberg durch Infektionsversuche feststellen können, daß die encystierten Entwicklungsstadien der *Opisthorchis felinus* in bestimmten Fischarten vorkommen, und Rindfleisch hat dies bestätigen können. Am Kurischen Haff werden viel mit Essig, Pfeffer oder Zwiebeln bereitete rohe Fische gegessen, und so erklärt sich dort das Zustandekommen der Infektion.

Für Japan war Katsurada anderer Meinung. In der Provinz, wo er die Krankheit studiert hat, werden rohe Fische fast nicht gegessen; wohl aber trinken die Menschen das schmutzige Kanalwasser und baden sich in demselben; er ist darum der Ansicht, daß dort die Infektion hauptsächlich durch dieses von den mit menschlichen Fäces gedüngten Feldern herrührende Kanalwasser stattfindet. Hiermit könnten kleine Wassertierchen, in denen sich die Jugendformen der *Clonorchis* wahrscheinlich finden, in den Menschen geraten. Katsurada hat dies aber nicht mit Sicherheit nachweisen können.

Kobayashi¹⁾ hat im Jahre 1911 auch in Japan nachgewiesen, daß verschiedene Süßwasserfische die *Clonorchis* übertragen. In der Muskulatur derselben finden sich encystierte Formen, mit denen er Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen durch Fütterung infizieren konnte.

Sollte es sich zeigen, daß die *Clonorchis* in Batavia einheimisch ist, so ist die Verbreitung durch unreines Trinkwasser hier nicht wahrscheinlich. Bis jetzt habe ich nämlich die Würmer auf keinem einzigen Inländer gefunden, obgleich die Zahl der bei ihnen ausgeführten Sektionen die der Chinesen weit übertrifft. Das Trinkwasser der beiden Gruppen ist dasselbe. Die Infektion ist also wohl auf bestimmte Speisen oder auf in einer bestimmten Weise zubereitete Speisen zurückzuführen und kommt nach demjenigen, was bekannt ist, wahrscheinlich durch den Genuß gewisser Fischarten zustande.

Wenn also die Vermutung naheliegt, oder aus den Ergebnissen der Fäcesuntersuchung mit Sicherheit hervorgeht, daß sich die *Clonorchis* beim Patienten findet, so muß der Genuß mehr oder weniger roher Fische verboten werden, um eventuell neue Infektionen zu vermeiden, und müssen wir den Patienten durch einen glücklichen therapeutischen Griff von seinen Würmern zu befreien suchen.

Zusammenfassung der Untersuchung.

Im Vorhergehenden wurden die Krankengeschichten und Sektionsberichte von 5 Chinesen mitgeteilt, bei denen die *Clonorchis sinensis* (Cobbold) in den Gallengängen parasitierte. Diese Anzahl kam vor unter 10 Chinesen, welche im Städtischen Krankenhaus in Batavia zur Obduktion gelangten. Einer derselben war hier geboren; es konnte

¹⁾ Kobayashi, Annot. Zool. Japon, Tokijo VII, part 5. Zitiert nach Braun.

aber nicht mit Sicherheit festgestellt werden, ob die *Clonorchis sinensis* hier einheimisch ist (s. S. 21).

Die durch die Wirkung der Würmer verursachten anatomischen Veränderungen wurden beschrieben. Außer einer Epithelwucherung in Form von Epithelkrypten in der Gallengangwand liegen eine Wandverdickung und Erweiterung der intrahepatischen Gallengänge, nebst einer lymphocytär infiltrierten periportalen Bindegewebswucherung vor. Dies hat bald mehr, bald weniger Atrophie der Leberzellen zur Folge. In zwei der Fälle fand sich Bindegewebswucherung um die *Venae centrales*, die anderen Fälle zeigten Wandverdickung derselben. Der Fall, wo chronische Stauung vorlag, ist hierbei nicht mitgerechnet. Inwiefern die Malaria bei der Veränderung der *Venae centrales* (Wandverdickung) von Einfluß gewesen sein kann, muß noch näher untersucht werden. Der Prozeß konnte als *Cholangitis hyperplastica et hepatitis fibrosa chronica* bezeichnet werden (S. 38).

In einem der Fälle hatte sich eine mit Ikterus und portaler Stauung verbundene Cirrhose entwickelt, welcher der Patient erlegen war. Diese Cirrhose konnte mit der von Zwaardemaker beim Hunde beschriebenen *Cirrhosis parasitaria* identifiziert werden (S. 37).

Die Entstehung der typischen Epithelwucherung wurde durch die Annahme des Vorhandenseins bestimmter, unter normalen Umständen latent bleibender Eigenschaften in dem Gallengangsepithel, welche sich ebenfalls bei Gallengangscarcinom äußern, zu erklären versucht (S. 10—12).

Für das Erkennen der *Clonorchiosis* bei der Sektion wurden einige diagnostischen Punkte zusammengestellt (S. 40).

Schließlich wurden einige klinische Daten bezüglich dieser Krankheit erwähnt (S. 42) und die Unterschiede zwischen den Eiern von *Clonorchis sinensis* und *Opisthorchis felinus* näher angegeben (S. 47).
