

Acta Medica Okayama

Volume 2, Issue 1

1930

Article 2

AUGUST 1930

Untersuchung des Stoffwechsels bei
Clonorchiasis sinensis. (Distomiasis
spalathulata od. Distomiasis hepatica.) I.
Mitteilung. Experimentelle Untersuchung über
den Stickstoff-Stoffwrechsel bei der
Kaninchenclonorchiasis.

Seiichi Yoshimoto*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Untersuchung des Stoffwechsels bei
Clonorchiasis sinensis. (Distomiasis
spalathulata od. Distomiasis hepatica.) I.
Mitteilung. Experimentelle Untersuchung über
den Stickstoff-Stoffwrechsel bei der
Kaninchenclonorchiasis.*

Seiichi Yoshimoto

Abstract

1. Im leichten Stadium der Clonorchiasis sinensis bei Kaninchen zeigt der Harn kaum irgendeine Veränderung ; man darf also aus dem Harnbefunde schliessen, dass im leichten Stadium keine Stoffwechselstörung eintritt. 2. Beim schweren Stadium kommen folgende Stoffwechselanomalien zum Vorschein : a) Das Körpergewicht und die Harnmenge nehmen ab, der Harn wird sauer, sein spezifisches Gewicht steigert sich und der Gallenfarbstoff tritt in ihm zu Tage. b) Das Harnammoniak, das wesentlich zur Neutralisation der im Organismus gebildeten Säuren dient, vermehrt, sich stark. c) Der Purinstoffwechsel, d. h. die Urikolyse, wird stark gehemmt. d) Der Zerfall des Korpereiweisses wird gefordert. e) Die Harnstoffbildung und der Kreatinstoffwechsel, die bekanntlich in der Leber vor sich gehen, werden kaum gestört. 3. Es konnte gleichzeitig konstatiert werden, dass die Sektions- und histologischen Leberbefunde des schwer erkrankten Organismus mit den schon von mehreren Autoren erzielten gut übereinstimmen.

Aus dem gerichtsarztlichen Institut der med. Universität Okayama.

**Untersuchung des Stoffwechsels bei Clonorchiasis sinensis.
(Distomiasis spalthulata od. Distomiasis hepatica.)**

I. Mitteilung.

**Experimentelle Untersuchung über den Stickstoff-Stoffwechsel
bei der Kaninchenclonorchiasis.**

Von

Seiichi Yoshimoto.

Eingegangen am 30. März 1930.

Einleitung.

Clonorchiasis sinensis oder Distomiasis spalthulata ist, wie allgemein bekannt, eine sehr häufig zu beobachtende endemische parasitäre Krankheit in Japan, und zwar ist sie besonders verbreitet in den Provinzen Okayama, Miyagi, Saga, Osaka, Shiga, Chiba, Ibaragi, Kyoto, Ishikawa usw. Unter diesen Provinzen stellt die Provinz Okayama den Hauptherd der Endemie dar, insbesondere sind die Bewohner in den der Kojima-Bai gegenüberliegenden Gegenden zu einem sehr hohen Prozentsatz (30%–70%) daran erkrankt und gehen an diesem Leiden häufig zugrunde. Im Verlaufe unserer gerichtlichen Sektionen begegnen wir auch vielen Fällen, bei denen diese Parasiten in der Leber zufällig entdeckt werden; manchmal finden wir Leichen, deren Leber durch diese Krankheit in hohem Grade verändert ist.

Bei Durchsicht der Literatur können wir feststellen, dass zwar das zoologische Studium der Parasiten schon weit fortgeschritten und sowohl das pathologische wie das klinische Gebiet der Krankheit von verschiedenen Autoren schon ausreichend erforscht worden ist, dass aber auf biochemischem Gebiete noch vieles unberührt und im Dunkel geblieben ist. Auch was den biochemischen Einfluss der Parasitenkörper auf die Endwirte bei den anderen parasitären Krankheiten anbelangt, sind diesbezügliche Mitteilungen noch sehr vereinzelt.

*K. Bohland*¹⁾ hat bei Ankylostomakranken einen gesteigerten Eiweisszerfall nachgewiesen und demzufolge ebenfalls die Ansicht ausgesprochen, dass seine Ursache in einem von dem Parasiten abgesonderten Zellgift zu suchen sei.

S. Yoshimoto: Untersuchung des Stoffwechsels bei Clonorchiasis sinensis. 41

F. Flury und *H. Groll*²⁾ nahmen die Stoffwechseluntersuchung an den experimentell mit *Trichina spiralis* infizierten Tieren vor und fanden, dass bei der Katze und beim Hunde sich die Menge der ausgeschiedenen Purinbasen im Harn anfänglich verminderte, im weiteren Verlaufe der Krankheit dagegen vermehrte, und dass sich das Harnkreatinin auf der Höhe der Krankheit beim Hunde verringerte, im späteren Stadium hingegen in sehr beträchtlichem Masse zunahm. Diese anfängliche Verminderung in der Kreatininausscheidung im Harn war auch bei Kaninchen zu beobachten, während in den späteren Krankheitsstadien keine Mehrausscheidung erfolgte. Ferner beschäftigte sich *F. Flury*³⁾ mit der Veränderung des Harnes der mit diesen Parasiten behafteten Tiere und bewies, dass bei den erkrankten Tieren, zumal bei Hunden und Katzen, im Harn die positive Diazoreaktion und die Fleischmilchsäure nachgewiesen wurden ebenso wie bei Menschen. Weiter wies er die Vermehrung des Ammoniaks, der durch Phosphorwolframsäure fällbaren Substanz und der flüchtigen Fettsäuren im Harne nach. Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse und einiger anderer über diese Krankheit von ihm angestellter weitgehender Versuche kam er zu dem Schluss, dass der Symptomkomplex der Trichinosis auf die Giftwirkung dieser Parasiten zurückzuführen sei.

Clonorchis sinensis oder *Distomum spalthulatum* hat ihren Sitz, wie schon lange erkannt, in den Gallengängen der Leber, die beim Stoffwechsel des Organismus eine wesentliche Rolle spielt, bringt diese zur Hypertrophie und Erweiterung und bewirkt schliesslich eine Wucherung und Hypertrophie des Interstitiums d. h. eine interstitielle Hepatitis. Bei schweren Fällen führt sie zur Atrophie und Nekrose des Leberparenchyms; es lassen sich letzten Endes sogar Fälle beobachten, bei denen die Leberzellen spurlos verschwunden sind. Angesichts dieser Veränderungen ist klar, dass auch der biochemische Einfluss, den die Parasiten auf den ganzen Organismus ausüben, unbedingt ausserordentlich gross sein muss.

Bei der Erörterung der pathologischen Wirkung des *Clonorchis sinensis* sollen folgende zwei Faktoren in Betracht gezogen werden: 1.) die mechanische Wirkung des Parasitenkörpers, 2.) die toxische Wirkung der Stoffwechselprodukte der lebenden sowie abgestorbenen Parasiten.

Auf Grund der pathologisch-histologischen Untersuchungen, mit denen er sich bei der Sektion von 76 Fällen dieser Krankheit beschäftigte, betonte *F. Katsurada*⁴⁾, dass die pathologische Wirkung dieser Parasiten hauptsächlich auf die mechanische Wirkung zurückzuführen sei. Bei dem Sitze der Parasiten im Gallen- und Pankreasgang wird nämlich die Ableitung dieser Gänge gestört, die Retention ihres Inhaltes und ihre Verstopfung durch Parasitenkörper rufen eine Erweiterung

42 S. Yoshimoto: Untersuchung des Stoffwechsels bei *Clonorchiasis sinensis*.

dieser Gänge hervor, und infolgedessen wird das umgebende Gewebe beeinflusst, oder die Parasitenkörper üben auf die Gangwände einen direkten Reiz aus, auf den das Leberparenchym mit einer Entzündung und einer Neubildung des Interstitiums reagiert. Weiter kommt es zu einem Druck auf die Gefässe in der Umgebung, was schliesslich zu einer Stauung des Pfortadersystems führt. Indem er weiter behauptet, dass die Hauptsymptome dieser Krankheit, Aszites, Milzanschwellung, Ikterus, Magen-Darmkatarrh und Ödem durch die oben erwähnten Ursachen hervorgerufen werden, führt er den pathologischen Einfluss dieser Parasiten auf den Organismus auf die unmittelbare und mittelbare mechanische Wirkung zurück. Demnach ist er der Meinung, dass die pathologischen Veränderungen im Gefolge dieser Krankheit hauptsächlich zu der Zahl der Parasiten in inniger Beziehung stehen müssen.

*G. Tode*⁵⁾ untersuchte das Blutbild vieler Fälle dieser Krankheit und stellte fest, dass die morphologische Veränderung des Blutes verhältnismässig leichten Grades war. Ferner injizierte er dem Kaninchen intravenös eine Emulsion des Parasitenkörpers und ein Alkoholextrakt des eingeengten Harns der Patienten, konnte dabei aber keine grosse Abweichung vom normalen Blutbefund beobachten. Auf Grund dieser Tatsache behaupten *S. Kakehi*⁶⁾ und *G. Tode*, dass die Stoffwechselprodukte von *Clonorchis sinensis* für Menschen verhältnismässig unschädlich seien.

F. Flury und *F. Leeb*⁷⁾ führten chemische und toxikologische Untersuchungen aus über die am Schafe und Rind schmarotzenden Leberegel. Nach ihnen scheiden die Leberegel als Stoffwechselprodukte eine reichliche Menge von Kohlensäure und Ammoniak, niedrige Fettsäuren, unter denen die Buttersäure an erster Stelle steht, und Spuren von Schwelwasserstoff aus. Gleichzeitig wiesen sie nach, dass die Parasiten ein wirksames proteolytisches Ferment neben dem fettspal tenden und glykolytischen Ferment in sich enthalten. Sie sammelten die Produkte der Parasiten und injizierten diese den verschiedenen Tieren intravenös, worauf diese mit Fieber, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Anämie reagierten. Dies gestattete den Schluss, dass die Parasiten giftige Substanzen ausschieden und dass bei den verschiedenen Beschädigungen in den durch die Leberegel infizierten Organismen nicht nur die mechanische Wirkung der Parasitenkörper, sondern auch die giftigen Wirkungen der Stoffwechselprodukte der lebenden sowie der abgestorbenen Parasiten auf den Organismus einen grossen Einfluss ausüben müssten.

Clonorchis sinensis gehört auch der gleichen Art wie der Leberegel an, daher ist es sehr wahrscheinlich, dass er selbst auch eine mehr oder weniger giftige Wirkung auf die Organismen ausübt. Da die zirrroseähnliche Veränderung der Leber des durch *Clonorchis sinensis* infizier-

ten Organismus sowohl auf die mechanische wie auf die Giftwirkung der Parasiten zurückführbar sein kann, so ist es interessant, den Einfluss der Parasiten auf den Stoffwechsel des Organismus zu untersuchen. Unter Berücksichtigung dieses Punktes wollte ich den Stoffwechsel bei dieser Krankheit studieren, und ich habe zunächst einige experimentelle Untersuchungen über den Einfluss dieser Parasiten auf den Stickstoff-Stoffwechsel im Organismus in Angriff genommen.

Experimenteller Teil.

1. Untersuchungsmaterial.

Als Versuchstiere wurde eine Reihe von gesunden, erwachsenen, männlichen Kaninchen verwendet, die vor dem Versuche durch die Kotuntersuchung als parasitenfrei befunden wurden. Die zur Tierinfektion benutzten *Pseudorasbora parva* (Ishimoroko) wurden aus den Flüssen erhalten, die durch die Gegenden, Seno-cho in Tsukubogun und Kojo-mura in Kojima-gun, hindurchfliessen, wo die Krankheit stark verbreitet ist. Diese *Pseudorasbora parva* wurden vor der Abgabe an die Versuchstiere eine Zeitlang im Leitungswasser gefüttert, worunter solche mit vielen ausgewachsenen enzystierten Larven Verwendung fanden.

2. Infektionsmethode.

Bei der experimentellen Untersuchung lässt man die Tiere zum Zwecke der Infektion mit dieser Krankheit im allgemeinen ein Stück Fleisch fressen, in dem das Vorhandensein der enzystierten Larven des *Clonorchis sinensis* mikroskopisch nachgewiesen wurde. Wie jedoch bereits bekannt, weist die Zahl der enzystierten Larven in den *Pseudorasbora parva* aus einem und demselben Flusse je nach dem Individuum, selbst in ein und demselben Individuum je nach der Körperstelle des Fisches grosse Abweichungen auf. Nach der Angabe S. *Ryōji*⁸⁾ zeigt sich ein so ausserordentlicher Unterschied, dass z. B. in 0.1 g Fleisch einer *Pseudorasbora parva* ungefähr 600 enzystierte Larven entdeckt wurden, während in der gleichen Menge Fleisch einer anderen *Pseudorasbora parva* nur 20 enzystierte Larven nachweisbar waren. Nach K. *Muto*⁹⁾ kommt die in den Fischkörper eingedrungene *Zerkaria* erst 23-30 Tage nach der Aufnahme zur völligen Entwicklung einer beim Eindringen in den definitiven Wirt infektiöser Larve. Vor Ablauf dieser Zeit kann die Larve in diesem Wirt nicht zu einem ausgewachsenen Parasiten werden. Nach S. *Ryōji* ist die Infektionsziffer eine sehr unbestimmte Grösse selbst bei der Aufnahme der entwickelten enzystierten Larven, und zwar zeigt sich ein so bedeutender Unterschied, dass die Ziffer zwischen 28.1%—97.5% schwankt. Deshalb ist es sehr

44 S. Yoshimoto: Untersuchung des Stoffwechsels bei Clonorchiasis sinensis.

schwer, die Tiere mit diesen Parasiten in beliebigem Grade zu infizieren. Unter Berücksichtigung der oben erwähnten Tatsachen wählte ich solche *Pseudorasbora parva*, die man über 30 Tage im Leitungswasser hatte leben lassen und die in ihrem kleinen Stückchen Fleisch mikroskopisch viele Larven aufwiesen. 5-6 g Fleisch solcher *Pseudorasbora parva* wurden den Tieren frisch (ohne vorherige Behandlung) gegeben. Trotz unzähliger Infizierungen war in einigen Fällen der Krankheitsgrad so leicht, dass wir keine Veränderung in der Leber beobachten konnten; in anderen Fällen gingen die erkrankten Tiere kurz nach der Infektion infolge hochgradiger Veränderungen ein. Infolgedessen musste ich auf Untersuchungsergebnisse verzichten.

3. Untersuchungsmethode.

Männliche Kaninchen wurden täglich mit 50 g getrockneter Okara, gemengt mit 100 cc Wasser, und mit 50 g Gemüse gefüttert. Erst nach dem Zustandekommen des Stickstoff-Gleichgewichtes wurden die Tiere mit enzystierten Larven infiziert; dann wurde bis zum Eingehen der Tiere die Veränderung des Harns untersucht, der jeden Tag frühmorgens zu einer bestimmten Zeit aufgenommen wurde. Nach der Harnaufnahme wurde die Harnblase mit 2%iger Borsäurelösung ausgespült, um auch die kleinste Menge des in der Blase zurückgebliebenen Harnes nicht verloren gehen zu lassen und um gleichzeitig einer etwa entstehenden Zystitis vorzubeugen. Die Tagesmenge des Harnes besteht aus der Summe des mit dem Katheter entnommenen Harnes, des Spülwassers der Harnblase, des in dem harnaufnehmenden Apparat aufgenommenen Harnes und des destillierten Wassers, das zum Spülen des Käfigbodens gebraucht wurde. Um die Zersetzung des Harnes zu vermeiden, wurde eine kleine Menge von Toluol und verdünnter Salzsäure in die harnaufnehmende Flasche vorher eingeträufelt. Die so erhaltene vereinigte Harnlösung wurde mit destilliertem Wasser bis 500 cc aufgefüllt, dann filtriert, und die filtrierte Harnlösung für die Bestimmung der folgenden Stoffe zur Verfügung gestellt. Das Körpergewicht wurde gleich nach der Entleerung der Blase bestimmt.

1. Gesamtstickstoff nach *Kjeldahl*;
2. Harnstoffstickstoff mit Ureasmethode;
3. Ammoniakstickstoff nach *Krüger-Reich*;
4. Allantoinstickstoff nach *Stanley, Bendikt* und *Nagashima*¹⁰⁾;
5. Kreatinin nach *Folin*;
6. Harnsäurestickstoff nach *Benedikt* und *Franke*;
7. Purinbasenstickstoff nach *R. Arnstein*¹¹⁾.

Die Bestimmung des Allantoins geschah auf indirektem Wege, indem zunächst der gesamte Stickstoff des Harnstoffs und Allantoins bestimmt und davon der Harnstoffstickstoff abgezogen wurde. Man fügte zu 5 cc Harn 3 g Kaliumbisulfat und 2 g Zinksulfat; unter Zugabe von flüssigem

Tabelle 1 (Kaninchen 1).

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge cc	Gewicht g	Reaktion	N-Zutritt mg	Ges. N mg	Harnstoff-N		Ammoniak-N		Allantoin-N		Kreatinin mg	Bemerkungen
							mg	%	mg	%	mg	%		
15/11 Vor	2140	105	1018	alkalisch	2124	1834	1570.7	85.6	6.3	0.34	126	6.87	105.3	
16/11 ♀	2135	112	1019	♀	♀	1841	1596.4	86.7	5.6	0.30	105	5.71	100.0	infiziert
17/11 ♀	2130	95	1021	♀	♀	1827	1548.8	84.7	4.2	0.23	119	6.51	94.9	Eiweiss (-) Zucker (-)
18/11 1	2145	110	1019	♀	♀	1904	1593.4	83.7	5.6	0.29	112	5.88	104.6	
19/11 2	2130	110	1020	♀	♀	1778	1596.0	89.7	7.0	0.39	98	5.51	93.0	
20/11 3	2125	102	1021	♀	♀	1820	1556.4	84.4	8.4	0.46	84	4.67	103.8	
21/11 4	2130	97	1022	♀	♀	1792	1561.3	87.2	7.7	0.43	91	5.08	95.3	
22/11 5	2120	90	1022	♀	♀	1834	1572.8	85.7	4.2	0.23	112	6.11	96.5	
23/11 6	2110	103	1020	♀	♀	1841	1540.4	83.6	5.6	0.30	98	5.32	96.5	
24/11 7	2100	80	1021	♀	♀	1792	1484.0	83.0	7.0	0.39	84	4.69	107.2	Eiweiss (-) Zucker (-)
25/11 8	2115	85	1023	♀	♀	1904	1659.0	87.1	7.0	0.37	98	5.15	99.8	
26/11 9	2125	75	1024	♀	♀	1806	1547.4	85.7	5.6	0.31	119	6.59	104.5	
27/11 10	2120	82	1023	♀	♀	1830	1567.7	85.7	6.3	0.31	112	6.12	100.5	
28/11 11	2120	77	1025	♀	♀	1918	1613.0	84.1	7.0	0.37	91	4.74	113.2	
29/11 12	2110	85	1024	♀	♀	1904	1634.6	86.5	15.4	0.81	91	4.78	101.0	
30/11 13	2100	83	1024	schwach sauer	♀	1988	1672.3	84.1	14.0	0.70	80	4.02	117.7	Eiweiss (-) Zucker (-)
1/12 14	2090	74	1026	♀	♀	1918	1643.2	84.6	16.8	0.88	70	3.65	102.1	
2/12 15	2090	70	1025	sauer	♀	1916	1642.9	85.7	16.1	0.84	77	4.02	111.5	
3/12 16	2095	70	1024	♀	♀	1862	1658.3	89.1	17.6	0.94	56	3.01	103.4	Harn etwas grün
4/12 17	2080	65	1027	♀	♀	1918	1646.3	85.7	17.6	0.92	32	1.72	98.1	♀
5/12 18	2085	80	1024	♀	♀	2016	1733.6	88.5	22.4	1.11	32	1.59	110.5	Gmelin(+) Abgeschlagenheit
6/12 19	2080	73	1025	♀	♀	2016	1791.3	88.9	14.7	0.73	21	1.04	101.3	Eiweiss(-) Zucker(-)
7/12 20	2085	68	1026	♀	♀	1976	1743.0	88.1	21.0	1.06	14	0.71	105.8	♀
8/12 21	2085	65	1026	♀	♀	2016	1788.0	88.7	28.0	1.41	21	1.04	110.5	♀
9/12 22	Unterbrechung													

Tabelle 2 · (Kaninchen 2).

Datum	Körpergewicht	Harnmenge cc	Gewicht	Reaktion	N-Zutubr	Ges. N mg	Harnstoff-N		Ammoniak-N		Alhantojn-N		Kreatinin mg	Bemerkungen
							mg	%	mg	%	mg	%		
4/12Vor	2110	105	1025	alkalisch	2135	1820	1561.7	85.8	6.3	0.35	154	8.35	98.8	
5/12	2100	110	1024	♦	♦	1820	1528.4	84.0	5.6	0.31	140	7.14	98.8	
6/12	2100	105	1029	♦	♦	1834	1613.7	88.0	6.3	0.35	168	9.16	102.8	infiziert
7/12	2115	110	1028	♦	♦	1764	1492.4	84.6	5.6	0.32	161	9.13	100.5	Eiweiss (-) Zucker (-)
8/12	2125	100	1026	♦	♦	1792	1507.8	84.1	4.2	0.23	144	8.04	100.0	
9/12	2120	105	1023	♦	♦	1862	1601.0	86.0	8.4	0.45	149	8.00	98.8	
10/12	2130	103	1024	♦	♦	1932	1628.2	84.3	9.8	0.51	154	7.96	95.3	
11/12	2155	98	1024	♦	♦	1876	1609.0	85.8	7.0	0.32	144	7.68	102.5	
12/12	2165	108	1021	♦	♦	1876	1575.9	84.0	9.1	0.48	140	7.46	100.5	
13/12	2150	105	1025	schwach sauer	♦	1862	1521.2	81.7	11.8	0.68	162	8.70	96.5	
14/12	2130	105	1023	♦	♦	1918	1636.6	85.3	14.4	0.75	126	6.57	94.9	Eiweiss (-) Zucker (-)
15/12	2150	100	1024	sauer	♦	1792	1584.5	88.4	11.5	0.65	140	7.25	94.2	
16/12	2150	103	1022	♦	♦	1896	1651.3	87.1	9.1	0.49	70	3.70	95.3	
17/12	2090	110	1025	♦	1174	1643	1441.3	87.7	18.1	1.10	98	5.96	96.3	Appetit schlecht
18/12	2070	70	1027	♦	1140	1442	1258.2	87.3	20.8	1.44	52	3.60	68.9	
19/12	2040	100	1026	♦	1486	1596	1436.4	89.9	21.7	1.36	21	1.31	94.0	Harn etwas grün
20/12	2030	60	1027	♦	1797	1465	1287.3	87.9	21.6	1.48	26	1.78	67.0	♦
21/12	2020	63	1030	♦	1263	1218	1012.2	83.1	23.8	1.95	14	1.15	66.5	♦
22/12	1985	50	1029	♦	550	1176	999.6	85.0	24.2	2.06	21	1.79	63.7	♦
23/12	1925	48	1028	♦	371	1162	1000.3	86.1	24.8	2.13	21	1.81	70.0	♦
24/12	1875	62	1030	♦	320	1442	1254.4	86.9	19.6	1.36	14	0.97	65.4	♦
25/12	1860	65	1031	♦	140	1456	1267.4	87.0	20.6	1.41	21	1.44	69.6	♦
26/12	1815	50	1030	♦	505	1330	1194.2	89.8	23.8	1.79	11	0.83	65.3	♦
27/12	1770	64	1032	♦	156	1614	1372.0	85.0	21.0	1.30	14	0.91	70.0	♦
28/12	1735	Verloren		♦	0									♦
29/12	1700	45	1035	♦	0	1204	1079.4	89.7	24.8	2.07	14	1.22	66.5	♦
30/12	24	Tod.		♦										♦

Tabelle 3 (Kaninchen 3).

Datum	Körpergewicht	Harnmenge cc	Gewicht g	Reaktion	N-Zufuhr mg	Ges. N mg	Harnstoff-N		Ammoniak-N		Allantoin-N		Kreatinin mg	Bemerkungen
							mg	%	mg	%	mg	%		
26/4 Vor	2200	100	1023	alkalisch	2030	1820	1541.4	84.7	5.6	0.31	126	6.92	94.8	
27/4	2210	95	1024	„	„	1848	1545.0	83.6	7.0	0.38	140	7.58	93.4	
28/4	2210	105	1022	„	„	1806	1545.3	85.6	7.7	0.43	154	8.58	95.3	
29/4	2220	110	1022	„	„	1862	1557.7	83.7	6.3	0.34	133	7.14	94.2	infiziert
30/4 1	2215	105	1022	„	„	1834	1587.6	86.0	8.4	0.46	112	6.17	96.3	
1/5 2	2225	95	1023	„	„	1827								
2/5 3	2220	95	1024	„	„	1848	1574.0	85.2	7.0	0.38	133	7.19	94.8	Eiweiss (-) Zucker (-)
3/5 4	2230	102	1023	„	„	1855								
4/5 5	2230	93	1023	„	„	1820	1558.7	85.6	6.3	0.35	126	6.92	95.2	
5/5 6	2235	105	1025	„	„	1834								
6/5 7	2240	103	1024	„	„	1848	1589.0	85.9	7.0	0.38	140	7.56	93.6	
7/5 8	2250	130	1021	„	„	1827	1569.2	85.9	9.8	0.54	119	6.51	96.4	Eiweiss (-) Zucker (-)
8/5 9	2255	115	1024	sauer	„	1820	1552.6	85.3	8.4	0.46	126	6.91	94.5	
9/5 10	2260	125	1022	„	„	2002	1710.0	85.4	7.0	0.39	98	4.90	97.3	
10/5 11	2250	110	1025	„	„	2100	1828.4	87.7	14.0	0.67	77	3.67	97.7	Appetit schlecht
11/5 12	2255	85	1026	„	1442	1680	1428.2	85.0	23.8	1.42	84	5.00	93.2	
12/5 13	2250	95	1027	„	1049	1260	1004.9	79.0	42.0	3.33	44	3.49	89.1	Harn etwas grün
13/5 14	2245	90	1023	„	244	1702	1390.8	81.8	39.2	2.30	28	1.65	90.8	„ Abgeschlagenheit
14/5 15	2170	90	1025	„	338	1393	1158.0	85.3	63.0	4.52	21	1.51	86.3	„ Gmelin (+) Eiweiss (-)
15/5 16	2115	84	1025	„	108	1568	1298.2	82.7	65.8	4.20	21	1.34	87.6	„ Eiweiss (-)
16/5 17	2045	80	1030	„	135	1327	1128.4	85.0	75.6	5.69	14	1.06	84.8	„ Zucker (-)
17/5 18	1975	60	1035	„	0	1281	1084.2	82.3	72.8	5.68	7	0.55	83.9	„
18/5 19	Tod.			„										„

48 S. Yoshimoto: Untersuchung des Stoffwechsels bei Clonorchiasis sinensis.

Tabelle 4

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge cc	Sp. Gewicht	Reaktion	N- Zufuhr mg	Ges. N mg
25/4 Vor	1950	90	1020	alkalisch	1974	1680
26/4 /	1965	83	1022	/	/	1694
27/4 /	1965	100	1020	/	/	1652
28/4 /	1970	80	1023	/	/	1659
29/4 /	1975	87	1024	/	/	1680
30/4 1	1980	95	1021	/	/	1638
1/5 2	1980	90	1019	/	/	1680
2/5 3	1990	87	1024	/	/	1673
3/5 4	1985	98	1020	/	/	1701
4/5 5	1995	95	1018	/	/	1659
5/5 6	2000	93	1020	/	/	1638
6/5 7	2000	78	1030	/	/	1610
7/5 8	2000	95	1023	/	/	1603
8/5 9	2005	83	1025	/	/	1660
9/5 10	2020	70	1026	/	/	1589
10/5 11	2025	74	1025	/	/	1652
11/5 12	2020	65	1029	schwach sauer	/	1600
12/5 13	2025	68	1028	/	/	1613
13/5 14	2005	87	1024	sauer	/	1652
14/5 15	2000	82	1025	/	1533	1613
15/5 16	1970	75	1025	/	1487	1722
16/5 17	1955	80	1026	/	1487	1561
17/5 18	1930	75	1024	/	1472	1246
18/5 19	1920	56	1027	/	1684	1232
19/5 20	1885	65	1027	/	1275	1211
20/5 21	1855	63	1026	/	759	1407
21/5 22	1825	52	1027	/	835	1323
22/5 23	1790	40	1035	/	607	1274
23/5 24	1770	Verloren			0	
24/5 25	1740	32	1036	/	0	1022
25/5 26	1700	25	1038	/	0	1648
26/5 27	1650	40	1034	/	0	1848
27/5 28	Tod.					

(Kaninchen 4).

Harnstoff-N		Ammoniak-N		Allantoin-N		Kreatinin mg	Bemerkungen
mg	%	mg	%	mg	%		
1390.8	82.8	4.2	0.25	84	5.00	88.0	
1396.4	82.4	5.6	0.33	98	5.79	86.5	
1399.8	84.7	4.2	0.25	98	5.93	86.5	
1372.8	82.7	4.2	0.25	77	4.64	85.5	
1421.8	84.6	7.0	0.42	70	4.17	85.8	infiziert
1403.4	85.7	5.6	0.34	91	5.56	85.3	
1400.8	83.7	4.2	0.25	105	6.27	85.4	Eiweiss (—) Zucker (—)
1386.3	83.7	7.7	0.46	84	5.06	85.3	
1380.4	85.7	5.6	0.35	84	5.22	85.4	
1390.2	83.8	14.0	0.84	98	5.90	86.3	Eiweiss (—) Zucker (—)
1313.2	82.6	16.8	1.06	77	4.85	84.9	
1402.8	84.9	18.2	1.10	77	4.66	86.8	
1334.8	83.4	25.2	1.58	56	3.50	86.2	
1314.3	81.5	28.0	1.74	49	3.04	85.8	
1431.6	86.7	26.4	1.60	42	2.54	84.9	
1334.2	82.7	30.8	1.91	35	2.17	83.6	Appetit schlecht
1450.2	84.2	32.8	1.91	42	2.44	83.2	
1302.0	83.4	42.0	2.69	28	1.79	84.9	
1030.0	82.5	42.0	3.37	14	1.12	83.4	
973.0	70.8	44.8	3.64	21	1.70	85.7	
979.4	80.9	49.6	4.10	35	2.89	77.8	
1204.0	85.6	35.0	2.49	21	1.49	81.7	Harn etwas grün
1084.4	81.9	40.6	3.07	28	2.13	81.5	◆ Gmelin (+) Eiweiss (—) Zucker (—)
1078.0	85.4	39.0	3.08	42	3.30	79.8	◆ ◆
809.0	79.2	49.0	4.79	35	3.42	76.3	◆ ◆ Abgeschlagenheit
1343.6	81.5	57.4	3.48	28	1.70	82.5	◆ ◆
1617.0	87.0	63.0	3.41	21	1.14	82.7	◆ ◆ Eiweiss(—) Zucker(—)

50 8. Yoshimoto: Untersuchung des Stoffwechsels bei Clonorchiasis sinensis.

Tabelle 5 (Kaninchen 5).

Datum	Körpergewicht	Harnmenge cc	Gewicht	Reaktion	Nährz.	Ges. N mg	Purinbasen-N		Harnsäure-N		Bemerkungen
							mg	%	mg	%	
11/9 Vor	2565	98	1024	alkalisch	1862	1680	0.99	0.059	1.92	0.114	
12/9	2570	100	1023	♦	♦	1659	1.07	0.064	1.98	0.119	
13/9	2565	110	1020	♦	♦	1659	1.10	0.066	1.97	0.119	infiziert
14/9 1	2560	107	1020	♦	♦	1652	0.86	0.052	2.05	0.124	
15/9 2	2575	95	1023	♦	♦	1638	1.19	0.073	2.12	1.129	Eiweiss (-) Zucker (-)
16/9 3	2570	100	1023	♦	♦	1645	1.16	0.071	2.05	0.125	
17/9 4	2565	103	1024	♦	♦	1677	1.25	0.075	2.09	0.125	
18/9 5	2560	85	1025	♦	♦	1694	1.11	0.066	1.81	0.107	
19/9 6	2560	98	1024	♦	♦	1680	1.00	0.060	1.86	0.111	
20/9 7	2575	95	1023	♦	♦	1659	1.12	0.068	1.95	0.118	
21/9 8	2580	110	1024	♦	♦	1666	1.21	0.073	2.08	0.127	
22/9 9	2580	88	1026	♦	♦	1652	1.24	0.075	2.01	0.122	Eiweiss (-) Zucker (-)
23/9 10	2575	93	1025	♦	♦	1610	1.31	0.081	1.98	0.123	
24/9 11	2585	85	1025	♦	♦	1638	1.38	0.084	1.96	0.120	
25/9 12	2570	85	1024	♦	♦	1603	1.41	0.088	1.83	0.114	
26/9 13	2560	83	1026	sauer	♦	1645	1.57	0.095	1.70	0.103	
27/9 14	2560	80	1025	♦	1527	1638	1.59	0.097	1.76	0.107	Appetit schlecht
28/9 15	2530	85	1027	♦	1488	1631	1.51	0.093	1.64	0.101	
29/9 16	2510	70	1027	♦	1080	1463	1.76	0.119	1.67	0.115	
30/9 17	2490	75	1026	♦	893	1477	1.93	0.131	1.56	0.106	Harn etwas grün
1/10 18	2465	65	1028	♦	745	1439	2.07	0.144	1.47	0.102	♦ Abgeschlagenheit
2/10 19	2415	65	1029	♦	0	1645	2.25	0.137	1.57	0.095	♦ Gmelin (+) Eiweiss (-) Zucker (-)
3/10 20	2370	50	1030	♦	0	2359	2.52	0.107	1.73	0.073	♦
4/10 21	Tod.										

Tabelle 6 (Kaninchen 6).

Datum	Körpergewicht	Harnmenge cc	Gewicht g	Reaktion	Zahl Nitr. Br	Geg. N mg	Purinbasen-N		Harnsäure-N		Bemerkungen
							mg	%	mg	%	
5/10 Vor	2000	98	1020	alkalisch	1918	1729	1.27	0.074	1.91	0.111	
6/10 "	2000	105	1021	"	"	1729	1.34	0.078	1.96	0.113	
7/10 "	1995	100	1023	"	"	1752	1.36	0.078	1.87	0.107	infiziert
8/10 1	2005	98	1022	"	"	1743	1.29	0.074	2.15	0.123	
9/10 2	2020	95	1022	"	"	1736	1.18	0.068	2.02	0.116	Eiweiss (-) Zucker (-)
10/10 3	2030	103	1024	"	"	1722	1.19	0.069	1.87	0.109	
11/10 4	2050	115	1021	"	"	1764	1.21	0.069	1.90	0.108	
12/10 5	2060	95	1024	"	"	1736	1.08	0.063	1.92	0.111	
13/10 6	2065	100	1022	"	"	1715	0.93	0.054	1.96	0.114	
14/10 7	2075	105	1021	"	"	1729	0.96	0.056	2.08	0.120	Eiweiss (-) Zucker (-)
15/10 8	2095	90	1023	"	"	1708	1.22	0.071	1.83	0.107	
16/10 9	2090	98	1023	"	"	1715	1.24	0.072	1.75	0.102	
17/10 10	2085	100	1021	"	"	1743	1.31	0.075	1.68	0.096	
18/10 11	2095	95	1022	"	"	1764	1.46	0.083	1.72	0.097	
19/10 12	2075	88	1023	sauer	"	1750	1.39	0.079	1.58	0.090	
20/10 13	2080	80	1023	"	"	1736	1.38	0.079	1.68	0.096	
21/10 14	2085	92	1024	"	"	1722	1.54	0.089	1.62	0.093	
22/10 15	2090	90	1025	"	"	1722	1.42	0.083	1.41	0.082	Appetit schlecht
23/10 16	2080	80	1024	"	1763	1708	1.59	0.093	1.37	0.080	
24/10 17	2070	78	1026	"	1650	1750	1.72	0.098	1.44	0.082	Abgeschlagenheit
25/10 18	2055	83	1024	"	1534	1694	2.07	0.122	1.29	0.076	Harn etwas grün
26/10 19	2030	85	1025	"	1381	1701	2.82	0.166	1.32	0.078	" Gmelin (+) Eiweiss (-) Zucker (-)
27/10 20	2020	70	1027	"	1228	1657	2.68	0.162	1.46	0.088	" "
28/10 21	1980	65	1026	"	422	1665	2.52	0.151	1.26	0.076	" "
29/10 22	1935	58	1032	"	0	1771	3.09	0.175	1.59	0.090	" "
30/10 23											Tod.

Tabelle 7 (Kaninchen 7).

Datum	Körpergewicht	Harnmenge cc	Gewicht g	Reaktion	Zufuhr mg	Ges. N mg	Purinbasen-N		Harnsäure-N		Bemerkungen
							mg	%	mg	%	
5/10 Vor	2420	75	1023	alkalisch	1918	1764	1.20	0.068	2.02	0.115	
6/10	2420	80	1023	♦	♦	1757	1.09	0.062	2.22	0.126	
7/10	2405	80	1024	♦	♦	1750	1.17	0.067	2.15	0.123	
8/10	2415	85	1022	♦	♦	1743	0.96	0.055	2.22	0.127	infiziert
9/10	2430	90	1021	♦	♦	1729	1.05	0.061	2.08	0.120	
10/10	2445	70	1024	♦	♦	1736	1.25	0.072	2.20	0.127	
11/10	2450	73	1025	♦	♦	1750	1.12	0.064	2.32	0.133	
12/10	2450	80	1023	♦	♦	1719	1.17	0.068	2.09	0.122	Eiweiss (-) Zucker (-)
13/10	2465	95	1021	♦	♦	1743	1.21	0.071	2.29	0.131	
14/10	2470	82	1022	♦	♦	1750	0.98	0.056	2.21	0.126	
15/10	2480	78	1024	♦	♦	1750	1.08	0.062	2.37	0.135	
16/10	2480	75	1024	♦	♦	1772	0.93	0.053	2.18	0.123	
17/10	2500	75	1023	♦	♦	1778	1.24	0.070	2.38	0.134	Eiweiss (-) Zucker (-)
18/10	2495	80	1023	♦	♦	1764	1.31	0.074	2.02	0.115	
19/10	2490	87	1022	♦	♦	1757	1.46	0.083	2.13	0.121	
20/10	2485	85	1021	♦	♦	1778	1.59	0.089	1.97	0.111	
21/10	2465	82	1021	sauer	♦	1764	1.50	0.085	1.93	0.109	
22/10	2450	70	1024	♦	1381	1785	1.75	0.098	1.87	0.105	Appetit schlecht
23/10	2420	70	1025	♦	844	1757	1.94	0.110	1.64	0.093	Harn etwas grün
24/10	2390	63	1025	♦	0	1661	2.07	0.124	1.76	0.106	Abgeschlagenheit
25/10	2350	70	1024	♦	0	1540	2.61	0.169	1.68	0.109	♦ Gmelin (+) Eiweiss (-) Zucker (-)
26/10	Tod.										

Paraffin sowie von etwas Talk wurde das Ganze im Ölbade von 135–140°C beinahe zum Trocknen gebracht und noch eine Stunde lang auf 165–170°C erhitzt. Der Stickstoff des dabei entstandenen Ammoniaks wurde nach Kjeldahl bestimmt und von diesem (Harnstoffstickstoff + Allantoinstickstoff) der Stickstoff des durch Ureasemethode bestimmten Harnstoffs abgezogen. Die Differenz ist Allantoinstickstoff. Bei Benutzung der *Benedikt'schen* Methode sollen etwa 70% des vorhandenen Allantoins bestimmt werden.

Der Purinbasenstickstoff wurde in folgender Weise bestimmt: Man fällte den Harn mit Magnesiummischung und das Filtrat wieder mit ammoniakalischer Silbernitratlösung, kochte letzteren abgetrennten Niederschlag (samt Filter) mit Wasser und etwas Magnesia usta, um das Ammoniak zu entfernen, und bestimmte dann seinen Stickstoffgehalt nach *Kjeldahl*. Von diesem Stickstoff (Harnsäure + Purinbasen) wurde der Stickstoff der besonders bestimmten Harnsäure abgezogen. Die Differenz ist Purinbasenstickstoff.

Der Genauigkeit halber habe ich alle Bestimmungen stets doppelt ausgeführt. Unter den obenerwähnten Substanzen sind Harnsäure und Purinbasen im Harn von Kaninchen im allgemeinen nur in sehr kleiner Menge vorhanden, infolgedessen bedarf man zur Bestimmung dieser beiden Substanzen einer grossen Menge Harn. Daher führte ich den Versuch in zwei Reihen aus; in der ersten bestimmte ich den Gesamtstickstoff, Harnstoffstickstoff, Ammoniakstickstoff, Allantoinstickstoff und Kreatinin, in der anderen Harnsäure und Purinbasen.

Ausser diesen Bestimmungen habe ich die tägliche Harnmenge, das spezifische Gewicht und die Reaktion des Harnes festgestellt, und ab und zu die Eiweissprobe mit Sulfosalizylsäure, die Zuckerprobe mit *Almén-Nylanderschen* Reagens und die Gallenfarbstoffreaktion nach *Gmelin* vorgenommen.

Nach dem Eingehen der Versuchstiere wurden die Leichen seziiert, um die makroskopischen Veränderungen der Eingeweide und das histologische Bild der Leber zu untersuchen.

Ergebnisse und Diskussion.

Die Harnbefunde: Wie aus der Tabelle ersichtlich, kann in den ersten Tagen nach der Infektion keine nennenswerte Harnveränderung beobachtet werden; erst nach einer gewissen Zeit stellt sich eine deutliche Veränderung ein. Das Körpergewicht nimmt durchschnittlich vom 14. Tage an nach der Infektion allmählich ab. Der Appetit wird 4–13 Tage vor dem Tode, höchstwahrscheinlich durch die Magen- und Darmstörung, die das Hauptsymptom dieser Krankheit ist, deutlich gestört. Die Harnmenge nimmt durchschnittlich vom 16. Tage an nach

54 S. Yoshimoto: Untersuchung des Stoffwechsels bei Clonorchiasis sinensis.

der Infektion ab bei gleichzeitiger Verschlimmerung der Krankheits-symptome in klarem Gegensatz zum spezifischen Gewicht, was wahr-scheinlich auf die Appetitsabnahme zurückzuführen ist.

Der Kaninchenharn, der gegen Lackmus bekanntlich in der Regel alkalisch reagiert, verändert sich mit Zunahme der Krankheitssymptome allmählich und reagiert sauer. Was Eiweiss und Zucker anbelangt, so liessen sie sich bei meinen Untersuchungen nicht nachweisen. Gallen-farbstoff beginnt erst im schweren Stadium der Krankheit, das heisst etwa am 14.-18. Tage nach der Infektion, im Harn zu Tage zu treten. Diese Harnveränderungen stimmen überein mit den klinischen Sympto-men bei dieser Krankheit, wie sie von S. *Kakehi* und K. *Maekawa* beo-bachtet worden sind.

Gesamtstickstoff im Harn: Die Stickstoffbilanz wird durchschnitt-lich vom 14. Tage an nach der Infektion gestört, und zwar ist die Ausscheidung des Gesamtstickstoffes im Harn grösser als seine einge-führte Menge, aber seine absolute Menge nimmt mit der Verminderung des Appetits ab. Aus der Störung der Stickstoffbilanz und der Abnahme des Körpergewichtes, die ungefähr synchronisch auftreten, kann man auf die Zersetzung des Körpereiwisses schliessen.

Harnstoff und Kreatinin im Harn: Diese 2 Substanzen des Harnes nehmen mit dem Gesamtstickstoff parallel zu oder ab, woraus ich ersehe, dass der Stoffwechsel der beiden Substanzen im Organismus der Versuchstiere durch diese Krankheit nicht allzu stark beeinflusst wird.

Harnsäurestickstoff, Allantoinstickstoff und Purinbasenstickstoff im Harn: Harnsäurestickstoff im Harn zeigt nur eine sehr geringe Verminderung, während sich Allantoinstickstoff erheblich reduziert und besonders beim schweren Stadium bis zu 1/5-1/10 des normalen Wertes herabgesetzt wird, sodass der gesamte Stickstoff des Allantoins, der Harnsäure und der Purinbasen im Harn bis zu 1/5-1/10 der vor der Infektion ausgeschiedenen Menge herabsinkt, obwohl sich die Aus-scheidung der letzteren auf das Doppelte der normalen Menge erhöht, weil das Allantoin physiologisch in beträchtlich grösserer Menge als die zwei anderen im Harn ausgeschieden wird. Diese Tatsache berechtigt mich zu der Annahme, dass der Abbau der Harnsäure im an dieser Krankheit leidenden Kaninchenorganismus mehr oder minder stark gehemmt wird.

Nach A. *Schittenhelm* und Fr. *Chrometzka*¹²⁾ wird die Harnsäurezerstörung in vitro durch den Ammoniakzusatz gesteigert und durch das Sulfation gehemmt. Die Frage, ob die gehemmte Urikolyse in meinen Versuchen auf den eben beschriebenen Faktor oder auf noch unbekanntere andere zurückzuführen ist, bleibt offen. Um der Ursache der Störung der Harnsäurespaltung beim schweren Stadium dieser Krankheit näher zu kommen, müssen weitere Experimente ausgeführt werden, an denen wir

Tabelle 8 (Kaninchen 8).

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge cc	Sp. Gewicht	Reaktion	Ges. N mg	Harnstoff-N		Ammoniak-N		Bemerkungen
						mg	%	mg	%	
22/11 Vor	2120	95	1024	alkalisch	1764	1484.8	84.2	4.2	0.238	infiziert
23/11 1	2125	90	1024	◇	1764	1471.1	83.4	4.9	0.278	
24/11 2	2125	98	1023	◇	1736					
25/11 3	2130	103	1022	◇	1778	1498.0	84.3	7.0	0.393	
26/11 4	2120	105	1022	◇	1771					
27/11 5	2115	95	1023	◇	1785	1494.3	83.7	7.7	0.431	
28/11 6	2120	95	1024	◇	1750					
29/11 7	2110	100	1023	◇	1736	1468.9	84.6	9.1	0.520	
30/11 8	2125	105	1022	◇	1778					
1/12 9	2130	98	1023	◇	1750	1475.6	84.3	22.4	1.280	
2/12 10	2110	85	1025	◇	1736	1458.6	84.0	29.4	1.694	3 g Natr. bicarb. *
3/12 11	2115	140	1021	◇	1750	1488.3	85.0	14.7	0.850	
4/12 12	2100	120	1022	neutral	1771	1463.7	82.6	20.3	1.146	
5/12 13	2105	100	1024	alkalisch	1778	1477.1	83.1	32.9	1.794	3 g Natr. bicarb. *
6/12 14	2095	130	1023	◇	1750	1463.5	83.6	17.5	1.000	
7/12 15	2090	115	1023	sauer	1764	1476.9	83.7	30.1	1.706	4 g Natr. bicarb. *
8/12 16	2080	115	1023	alkalisch	1764	1483.6	84.1	15.4	0.872	Appetit schlecht
9/12 17	2060	100	1026	sauer	1498	1256.5	83.7	31.5	2.103	5 g Natr. bicarb. *
10/12 18	2055	140	1023	alkalisch	1484	1264.8	85.2	13.3	0.908	
11/12 19	1980	120	1025	◇	1232	1036.0	84.2	14.0	1.136	
12/12 20	1925	112	1028	sauer	1279	1057.6	82.7	29.4	2.299	
13/12 21	1820	120	1025	◇	1274	1070.5	84.0	17.5	1.372	
14/12 22	1760	100	1027	◇	1470	1259.5	83.7	52.5	3.571	
15/12 23	Tod.									

* Natr. bicarb. wird in 50 cc Wasser gelöst und durch Schlundsonde in den Magen gebracht.

56 S. Yoshimoto: Untersuchung des Stoffwechsels bei Clonorchiasis sinensis.

Tabelle 9 (Kaninchen 9).

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge cc	Sp. Gewicht	Reaktion	Ges. N mg	Harnstoff-N		Ammoniak-N		Bemerkungen
						mg	%	mg	%	
12/1 Vor	2515	116	1025	alkalisch	2241	1899.8	84.8	4.2	0.187	infiziert
13/1 1	2520	103	1027	◇	2233	1855.1	84.4	4.9	0.215	
14/1 2	2520	98	1028	◇	2248					
15/1 3	2525	85	1029	◇	2248	1912.0	85.1	6.0	0.267	
16/1 4	2520	98	1027	◇	2199					
17/1 5	2530	70	1029	◇	2255	1910.3	84.7	7.7	0.341	
18/1 6	2520	120	1024	◇	2142					
19/1 7	2565	103	1028	◇	2226	1895.6	85.2	8.4	0.377	
20/1 8	2565	120	1023	◇	2226	1908.9	85.8	9.1	0.409	
21/1 9	2585	116	1026	neutral	2142	1808.8	84.5	11.2	0.523	
22/1 10	2570	105	1029	◇	2016	1734.8	86.1	15.2	0.754	3 g Natr. bicarb. *
23/1 11	2565	140	1024	alkalisch	2044	1799.4	88.1	6.3	0.307	
24/1 12	2560	120	1024	◇	2205	1903.7	86.3	14.7	0.667	Appetit schlecht 3 g Natr. bicarb. *
25/1 13	2470	150	1023	◇	1638	1426.6	87.1	8.4	0.513	
26/1 14	2410	110	1026	◇	1022	863.5	84.5	20.5	2.016	4 g Natr. bicarb. *
27/1 15	2235	95	1027	◇	1036	880.4	85.0	11.2	1.018	
28/1 16	2190	125	1025	◇	994	843.2	84.7	22.8	2.505	
29/1 17	2130	120	1024	schwach sauer	910	754.2	82.9	31.5	3.527	5 g Natr. bicarb. *
30/1 18	2080	110	1026	alkalisch	999	855.4	85.6	19.6	1.962	
31/1 19	1960	75	1038	sauer	882	753.8	85.5	25.2	2.857	
1/2 20	1820	75	1042	◇	1050	880.3	83.8	42.7	4.000	
2/2 21		Tod.								

Tabelle 10 (Kaninchen 10).

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge cc	Sp. Gewicht	Reaktion	Ges. N mg	Harnstoff-N		Ammoniak-N		Bemerkungen
						mg	%	mg	%	
12/1 Vor	2285	93	1023	alkalisch	1764	1465.1	83.1	4.9	0.278	infiziert
13/1 1	2270	98	1022	◇	1792	1478.4	82.5	5.6	0.312	
14/1 2	2275	102	1022	◇	1750					
15/1 3	2275	100	1023	◇	1764	1479.1	83.8	4.9	0.272	
16/1 4	2290	80	1024	◇	1778					
17/1 5	2285	85	1024	◇	1785	1463.0	82.0	7.0	0.392	
18/1 6	2295	85	1023	◇	1806					
19/1 7	2290	90	1023	◇	1820	1519.0	83.5	7.0	0.382	
20/1 8	2280	93	1022	◇	1799					
21/1 9	2290	85	1022	◇	1820	1511.3	83.0	14.7	0.808	
22/1 10	2260	80	1024	◇	1414	1160.6	82.1	22.4	1.584	Appetit schlecht
23/1 11	2240	70	1026	neutral	714	596.4	83.5	26.6	3.725	
24/1 12	2210	75	1023	◇	630	518.7	82.3	27.3	4.333	3 g Natr. bicarb. *
25/1 13	2140	123	1021	alkalisch	574	481.8	83.9	14.2	2.474	
26/1 14	2090	100	1022	◇	742	607.3	81.8	29.8	4.016	4 g Natr. bicarb. *
27/1 15	2015	125	1021	sauer	756	631.8	83.7	18.2	2.407	
28/1 16	1960	95	1024	◇	875	740.6	84.7	22.4	2.571	5 g Natr. bicarb. *
29/1 17	1925	130	1022	◇	910	785.8	86.4	11.2	1.231	
30/1 18	1880	110	1023	◇	987	807.8	81.8	32.2	3.262	
31/1 19	1825	80	1027	◇	1057	873.6	82.6	39.2	3.709	
1/2 20	Tod.									

Tabelle 11 (Kaninchen 11).

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge cc	Sp. Gewicht	Reaktion	Ges. N mg	Harnstoff-N		Ammoniak-N		Bemerkungen
						mg	%	mg	%	
12/1 Vor	2770	95	1026	alkalisch	2142	1835.0	85.6	7.0	0.327	infiziert
13/1 1	2775	90	1027	♢	2261	1953.7	86.4	6.3	0.279	
14/1 2	2780	102	1025	♢	2114					
15/1 3	2775	98	1026	♢	2128	1830.0	86.0	7.0	0.329	
16/1 4	2770	80	1028	♢	2261					
17/1 5	2775	75	1032	♢	2261	1937.9	85.7	8.1	0.358	
18/1 6	2755	83	1028	♢	2114					
19/1 7	2770	98	1026	♢	1974	1717.8	86.6	18.2	0.922	
20/1 8	2775	95	1025	♢	1904	1652.0	86.7	22.0	1.155	
21/1 9	2750	93	1024	♢	1848	1596.6	86.4	36.4	1.967	Appetit schlecht 3 g Natr. bicarb. *
22/1 10	2710	135	1023	♢	1855	1618.8	87.3	18.2	0.981	
23/1 11	2645	110	1024	sauer	1862	1591.6	85.5	39.2	2.105	
24/1 12	2600	98	1025	♢	1978	1683.9	85.1	52.6	2.659	4 g Natr. bicarb. *
25/1 13	2495	Verloren								
26/1 14	2375	118	1023	♢	1890	1606.6	85.0	28.0	1.671	
27/1 15	2290	140	1021	♢	1904	1613.3	84.7	42.7	2.243	4 g Natr. bicarb. *
28/1 16	2210	110	1026	♢	2072	1786.6	86.2	29.4	1.419	
29/1 17	2150	70	1029	♢	2044	1704.6	83.4	59.6	4.916	
30/1 18	Tod.									

bereits arbeiten.

Ammoniakstickstoff: Im Spätstadium der Krankheit tritt eine bedeutende Erhöhung der Ausscheidung des Ammoniaks im Harn ein. *E. Stadelmann*¹³⁾ hatte schon lange nachgewiesen, dass bei interstitieller Leberentzündung im allgemeinen entsprechend dem Grade der Veränderung eine mehr oder weniger hochgradige Vermehrung der Ammoniakausscheidung gegenüber der Harnstoffausscheidung im Harn auftritt und in den schweren Fällen eine absolute Vermehrung der Ammoniakausscheidung stattfindet. Damals hatte er jedoch angenommen, dass das Ammoniak eine Vorstufe des Harnstoffs sei und die vermehrte Ausscheidung des Ammoniaks im Harn durch Verminderung der Harnstoffausscheidung bedingt sein könne, und viele Autoren nach ihm schlossen sich seiner Ansicht an. *E. Münzer*^{14, 15)} hatte den Beweis dafür erbracht, dass das vermehrte Harnammoniak bei Lebererkrankungen im wesentlichen auf Neutralisation der endogenen Säuren zurückzuführen sei.

Obwohl die Untersuchungen auf Harnmilchsäure^{16, 17)} in meinen Experimenten ein negatives Resultat erbracht haben, glaube ich auf Grund des dahin gehenden Versuchsergebnisses, dass der erhöhte Ammoniakwert des Harnes durch Alkalizufuhr beträchtlich herabgesetzt werden konnte, nach *Münzer* den Schluss ziehen zu können, dass es sich hier in meinem Falle auch im wesentlichen um Neutralisationsammoniak handelt. (s. Tabelle 8-11)

Der Sektions- und histologische Befund der Leber der gestorbenen Versuchstiere: Bevor ich auf die einzelnen Befunde eingehe, möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. *Kikusawa* vom hiesigen pathologischen Institut für seine freundliche Hilfe bei der histologischen Untersuchung meinen ergebensten Dank aussprechen. Die histologischen Präparate wurden nach der gewöhnlichen Methode hergestellt: Härtung in 10%iger Formalinlösung, Zelloidineinbettung und Hämatoxylin-Eosinfärbung.

Kaninchen 1. Sektionsbefund: Konjunktiva nicht ikterisch. Keine Aszites vorhanden. Die Leber ist von sehr grossem Volumen und im allgemeinen zirrhotisch verändert, ihre Oberfläche sieht bräunlichgelb und kleinkörnig aus. Die Schnittfläche ist gelblichbräunlich und bindegewebig gewuchert, aus ihr lässt sich eine mit zahlreichen Parasiten vermengte, schleimige Flüssigkeit herausdrücken. Die Gallenblase ist etwas grösser als normal, sieht ödematös aus und zeigt die Erscheinungen einer leichten Pericholezystitis. Die Milz ist etwas vergrössert. **Histologischer Befund der Leber:** Deutliche bindegewebige Wucherung der *Glissonschen* Scheide ist nachweisbar, Bindegewebe dringt dendritenartig in die Zellbalken ein, es zeigt eine zirrhotische Veränderung. Der Gallengang ist sehr deutlich gewuchert, besonders in dem

Teile, wo die zahlreiche Eier in sich tragenden Parasiten aufgefunden werden können. Das interstitielle Bindegewebe ist im allgemeinen mit eosinophilen Leukozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Fibroblasten infiltriert, namentlich ist dies der Fall in der Umgebung des Gallenganges. Die Äste der Vena Pforta, die Zentralvenen und Kapillaren füllen und erweitern sich, und die Gallenkapillaren im Azinus sind in ähnlicher Weise verändert. Die Zellbalken sind durch den auf der starken Vermehrung des Bindegewebes beruhenden Druck schmal geworden. Die Leberzellen sind zum Teil atrophisch, zum Teil in ziemlich grossem Umfange nekrotisiert, was im peripheren Teile stärker als im Zentrum des Azinus auftritt.

Kaninchen 2. Sektionsbefund: Konjunktiva nicht gelblich. Keine Aszites vorhanden. Der periphere Teil der sehr vergrösserten und zirrhotisch veränderten Leber sieht gelblichgrau aus. Aus der Schnittfläche, in der sich eine starke Neubildung des Bindegewebes zeigt, kann man durch Fingerdruck zahlreiche Parasiten herausdrücken. Die Gallenblase ist etwas grösser als normal und fühlt sich mehr oder weniger hypertrophisch an. Die Milz ist nicht vergrössert.

Histologischer Befund der Leber: Es ergibt sich etwa das gleiche Bild wie bei Kaninchen 1, aber mit breiteren atrophischen und weniger ausgedehnten nekrotischen Herden im Leberparenchym.

Kaninchen 3. Sektionsbefund: Konjunktiva etwas gelblich. Aszites vorhanden. Die Leber sieht wie bei den vorigen Fällen aus, nur dass die peripheren Teile in grösserem Umfang, etwa ein Drittel der Leber umfassend, bindegewebig verändert und daselbst unzählige Parasiten vorhanden sind. Die etwas vergrösserte Gallenblase enthält eine reichliche Menge wässriger Galle, ihre Wandung ist ödematös angeschwollen. Die Milz ist etwas vergrössert.

Histologischer Befund der Leber: Hier sind alle Veränderungen der Leber etwas hochgradiger. Die Leberzellbalken sind abgeschnürt und ausser den atrophierten und nekrotisierten Herden kann man hie und da einen Zerfall des Parenchyms feststellen.

Kaninchen 4. Sektionsbefund: Konjunktiva etwas gelblich. Aszites vorhanden. Das Volumen der Leber ist sehr gross und ihre Oberfläche sieht gelbbräunlich und körnig aus. Konsistenz im allgemeinen zirrhotisch. Aus der Schnittfläche lassen sich zahlreiche Parasiten herausdrücken. Das interlobuläre Bindegewebe ist deutlich gewuchert, besonders in den peripheren Teilen. Die Gallenblase ist gross und ihre Schleimhaut zeigt eine ödematöse Anschwellung. Die Milz ist ziemlich hypertrophiert mit Stauung.

Histologischer Befund der Leber: Die Veränderung der Leber ist so hochgradig, dass sich fast im ganzen Organe eine sehr starke Wucherung der *Glissonschen* Scheide zeigt. Das Leberparenchym ist nur

spurweise erhalten, sonst ergeben sich dieselben Befunde wie bei den vorigen Fällen.

Kaninchen 5. Sektionsbefund: Konjunktiva ist nicht ikterisch, keine Aszites vorhanden. Die Leber ist vergrössert und ihre Oberfläche im allgemeinen glatt, aber stellenweise mehr oder weniger körnig. Auf den peripheren Teilen des Organs zeigt sich eine Wucherung graufarbiger Bindegewebe. Aus der Schnittfläche können zahlreiche Parasiten herausgedrückt werden, das interstitielle Bindegewebe ist vermehrt. Die Wand der Gallenblase ist hie und da ödematös angeschwollen. Ein leichter Milztumor mit Stauung ist zu konstatieren.

Histologischer Befund der Leber: Sowohl die Wucherung der *Glissonschen* Scheide wie auch die des Gallenganges ist stark. Das interstitielle Bindegewebe, namentlich die Umgebung des Gallenganges, stellt eine starke Zellinfiltration dar. Im Gallengang sind die zahlreiche Eier in sich tragenden Parasiten an verschiedenen Stellen zu finden, und zwar vornehmlich dort, wo starke Wucherung und Dilatation an ihm in Erscheinung tritt. Zentralvenen und Ästchen der Pfortader sind deutlich gefüllt und erweitert. Die Leberzellen sind zum grössten Teile atrophiert und stellenweise in Nekrose verfallen.

Kaninchen 6. Sektionsbefund: Konjunktiva etwas gelblich. Aszites und leichter Milztumor vorhanden. Vergrösserung, Verhärtung und bräunlichgelbe Verfärbung der Leber sind hier auch vorhanden, aus der Schnittfläche lassen sich zahlreiche Parasiten herausdrücken. Die Wucherung des interlobulären Bindegewebes ist sehr deutlich. Die Gallenblase sieht ödematös aus und enthält dünnflüssige Galle.

Histologischer Befund der Leber: Er ist im grossen und ganzen dem vorigen ähnlich, nur etwas hochgradiger. Sowohl die bindegewebige Wucherung der *Glissonschen* Scheide wie die des Gallenganges ist sehr ausgeprägt, und das interstitielle Bindegewebe dringt stark in die Zellbalken ein. Die Leberzellen sind im grössten Umfange verödet und nur spurweise erhalten.

Kaninchen 7. Sektionsbefund: Konjunktiva etwas gelblich. Aszites und leichter Milztumor vorhanden. Die Leber, deren Oberfläche körnig aussieht, ist vergrössert, verhärtet und zeigt das Merkmal des Stauungsikterus. Vergrösserung der Gallenblase und die Erscheinungen einer leichten Pericholezystitis sind zu beobachten.

Histologischer Befund der Leber: Histologisch sind die Veränderungen etwas leichter als die des vorigen Falles. Das Bindegewebe der *Glissonschen* Scheide dringt dendritenartig in die Zellbalken ein, die Leberzellen sind zum grössten Teile atrophiert und manchmal in Nekrose verfallen.

Zusammenfassung.

1. Im leichten Stadium der Clonorchiasis sinensis bei Kaninchen zeigt der Harn kaum irgendeine Veränderung; man darf also aus dem Harnbefunde schliessen, dass im leichten Stadium keine Stoffwechselstörung eintritt.

2. Beim schweren Stadium kommen folgende Stoffwechselanomalien zum Vorschein:

a) Das Körpergewicht und die Harnmenge nehmen ab, der Harn wird sauer, sein spezifisches Gewicht steigert sich und der Gallenfarbstoff tritt in ihm zu Tage.

b) Das Harnammoniak, das wesentlich zur Neutralisation der im Organismus gebildeten Säuren dient, vermehrt sich stark.

c) Der Purinstoffwechsel, d. h. die Urikolyse, wird stark gehemmt.

d) Der Zerfall des Körpereiwisses wird gefördert.

e) Die Harnstoffbildung und der Kreatinstoffwechsel, die bekanntlich in der Leber vor sich gehen, werden kaum gestört.

3. Es konnte gleichzeitig konstatiert werden, dass die Sektions- und histologischen Leberbefunde des schwer erkrankten Organismus mit den schon von mehreren Autoren erzielten gut übereinstimmen.

Literatur.

- ¹ K. Bohland, Münch. med. Wochenschr. Nr. 46, S. 901-904, 1894. — ² F. Flury und H. Groll, Arch. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 73, S. 214-232, 1913. — ³ F. Flury, ebenda S. 164-213. — ⁴ F. Katsurada, Nisshin Igaku, Beiheft im Nov. S. 59-84, 1922. — ⁵ G. Tode, Okayama Igakukwai Zasshi, Nr. 376, S. 348-408, 1921. — ⁶ S. Kakehi, Nisshin Igaku, Beiheft im Nov. S. 123-231, 1922. — ⁷ F. Flury und F. Leeb, Klin. Wochenschr. 5. Jg. S. 2054-2055, 1926. — ⁸ S. Ryoji, Okayama Igakukwai Zasshi Jg. 39 (Nr. 453), S. 1657-1698, 1927. — ⁹ M. Muto, Kyoto Iji Eisei Shi Nr. 318, S. 2, 1920. — ¹⁰ K. Nagashima, Acta Scholae med. Kyoto Vol. 4, 257-266, 1921-1922. — ¹¹ R. Arnstein, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 23, S. 526-543, 1883. — ¹² A. Schüttenhelm und Fr. Chrometzka, ebenda Bd. 162, S. 203-218, 1927. — ¹³ E. Stadelmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 33, S. 526-543, 1883. — ¹⁴ E. Münzer, ebenda Bd. 52, S. 199-249, 1894. — ¹⁵ E. Münzer, Arch. f. exp. Pathol. Pharm. Bd. 33, S. 164-197, 1894. — ¹⁶ O. Minkowski, ebenda Bd. 21, S. 41-87, 1886. — ¹⁷ W. Weintraud, ebenda Bd. 31, S. 33-39, 1893.