

# Die Ammoniakausscheidung im menschlichen Harn bei Zufuhr von Harnstoff und Natron.

Von

N. Janney aus Philadelphia.

Mit fünf Kurvenzeichnungen im Text.

(Aus der II. Medizinischen Klinik zu München, Direktor Prof. F. v. Müller.)

(Der Redaktion zugegangen am 3. Oktober 1911.)

Es ist bekannt, daß bei gemischter Kost ca. 3—5% des Gesamtstickstoffs im Harn als Ammoniak ausgeschieden werden. Es ist fernerhin allgemein anerkannt, daß zum mindesten ein sehr großer Teil dieses Ammoniaks dazu dient, um die im Stoffwechsel entstandenen unverbrennlichen Säuren zu neutralisieren («Neutralisationsammoniak»). Diese Lehre stützt sich in erster Linie auf die bekannten Untersuchungen Walters<sup>1)</sup> über die Säurevergiftung. Dieser Autor fand nach Salzsäurezufuhr beim Hund einen sehr beträchtlichen Anstieg der Ammoniakmenge des Harns. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Menschen. Auch wenn im Stoffwechsel unter pathologischen Verhältnissen abnorme Säuren in großer Menge entstehen, die nicht verbrannt werden, erweist sich die Ammoniakausscheidung als beträchtlich gesteigert, so vor allem beim schweren Diabetes. Daß auch dieses Ammoniak als Neutralisationsammoniak aufzufassen ist, nicht als Ausdruck einer primären Stoffwechselstörung, ergibt sich daraus, daß gleichzeitige Natronzufuhr die Ammoniakausscheidung auf normale Werte herabdrückt. In diese Rubrik gehört auch, wie es scheint, die Vermehrung des Harnammoniaks bei Leberkrankheiten. Die alte, besonders von der französischen Schule vertretene Ansicht, daß diese Form

<sup>1)</sup> Walter, Archiv für exp. Path. u. Therapie, Bd. 7, S. 148, 1877.

der Ammoniakvermehrung der Ausdruck einer ungenügenden harnstoffbildenden Funktion der Leber sei, hat sich als unhaltbar erwiesen; denn man hat einerseits gefunden, daß in solchen Krankheitsfällen zugeführtes Ammoniak wie bei Gesunden in Harnstoff umgewandelt wird, und daß andererseits auch hier Alkalizufuhr das Ammoniak herabdrückt (Münzer<sup>1)</sup>). Nur für die schwersten Leberveränderungen (akute gelbe Atrophie) sind die Autoren geneigt, eine Störung der harnstoffbildenden Funktion der Leber gelten zu lassen.

Die Anschauung, daß auch das unter normalen Verhältnissen ausgeschiedene Ammoniak zum größten Teile Neutralisationsammoniak ist, entspricht der Tatsache, daß bei saurer Nahrung (Fleischnahrung) die Ammoniakmenge am größten ist, daß ferner auch beim Gesunden Darreichung von Alkalien die Ammoniakmenge sehr stark herabsetzt. Sehr schwierig zu beantworten ist aber die Frage, ob das gesamte Ammoniak des normalen Harns als Neutralisationsammoniak aufzufassen ist, oder ob doch ein gewisser Teil, der vorläufig als «Restammoniak» bezeichnet werden mag, in anderer Weise zu deuten ist. Ein einziger Autor, van den Bergh,<sup>2)</sup> gibt an, daß er durch Alkalidarreichung das Ammoniak aus dem Harn so gut wie völlig verdrängen konnte. Seine Untersuchungen sind an Säuglingen von 3<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—4 kg Körpergewicht angestellt; er hat ihnen relativ enorme Dosen von Natrium bicarbonicum gegeben, nämlich 5 g; diese würden, wie Klein und Moritz betonen, bei einem Erwachsenen von 70 kg einer Gabe von 100 g entsprechen. Bei dieser Versuchsanordnung konnte er zwar im Harn durch Nessler's Reagens noch Ammoniakreaktion erhalten, die Bestimmung nach Schlösing ergab aber Werte von Null. Gegen diese Versuche ist jedoch einzuwenden, daß die Methode von Schlösing speziell bei geringen Werten nicht einwandfrei ist. Die andern Autoren haben durch Natrongaben beim Erwachsenen das Ammoniak nicht zum Verschwinden bringen können.

<sup>1)</sup> Münzer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 33, S. 193, 1894.

<sup>2)</sup> v. d. Bergh, Jahrb. f. Kinderheilk., Neue Folge, Bd. 45, S. 265, 1897.

Burchard<sup>1)</sup> hat nach Aufnahme von 27 g Natrium carbonicum (15,8 g Natrium bicarbonicum entsprechend) und 12 g Acidum citricum eine minimale Ammoniakmenge von nur 0,168 g gefunden. Beckmann<sup>1)</sup> hat in einem Selbstversuch steigende Mengen von Alkali genommen und nach 2 Wochen bei einer Tagesaufnahme von 30 g Natrium carbonicum (17,7 g Natrium bicarbonicum entsprechend) noch einen Rest von 0,3422 g Ammoniak in seinem Harne gefunden. Sein Minimum war 0,23 g nach 30 g Natrium carbonicum (17,7 g Natrium bicarbonicum). Camerer jr.<sup>2)</sup> fand bei Zufuhr von 8 g Natrium bicarbonicum und 6,6 g Acidum citricum am zweiten Tage eine Ammoniak-N-Ausscheidung von 0,29 g bei einer Gesamtstickstoffausscheidung von 12,6 g. Rumpf und Kleine<sup>3)</sup> sahen bei Zufuhr von 10 g Natrium bicarbonicum täglich, am dritten Tage eine Ammoniakausscheidung von 0,187 g bei einer Gesamtstickstoffausscheidung von 8,93 g. Haskins,<sup>4)</sup> bei einem Versuch mit stickstoffarmer Kost unter Zufuhr von Natrium bicarbonicum per os (Menge nicht angegeben), berichtet als Minimum einen Wert von 0,085 g für Ammoniumstickstoff. Die Gesamtstickstoffausscheidung betrug nur 5,6 g. Bei demselben Versuch mit gemischter Kost und 20–25 g Natrium citricum täglich findet dieser Autor 0,115 g Ammoniumstickstoff bei einer Gesamtstickstoffausscheidung von 12,46 g. Klein und Moritz<sup>5)</sup> gaben einer Patientin an einem Tage 24 g Natrium bicarbonicum ohne andere Nahrungszufuhr (und zwar von 6 Uhr morgens bis 6 Uhr abends jede halbe Stunde ein Gramm). Dabei fanden sie in der Zeit von 10 Uhr morgens bis 6 Uhr abends (8 Stunden) ein Herabgehen des Ammoniaks bis 0,012 g, also für 24 Stunden berechnet 0,036 g. Bei 2 weiteren, unter den gleichen Bedingungen angestellten Versuchen werden in 8 Stunden, also bei einer Zugabe von 16 g Natrium bicar-

<sup>1)</sup> S. Stadelmann, «Einfluß der Alkalien auf d. menschl. Stoffwechsel», Stuttgart 1890.

<sup>2)</sup> Camerer jr., Zeitschr. f. Biol., Bd. 43, S. 39, 1902.

<sup>3)</sup> Rumpf u. Kleine, ibidem, Bd. 34, S. 65, 1896.

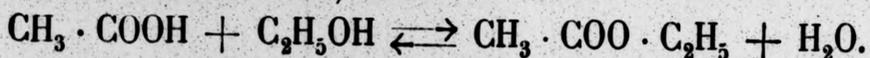
<sup>4)</sup> Haskins, Journ. of biol. chem., 1906–1907, S. 217.

<sup>5)</sup> Klein u. Moritz, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 99, S. 187, 1910.

bonicum, 0,024 g Ammoniak gefunden (für 24 Stunden berechnet 0,072 g). Diese Zahlen stellen die niedrigsten Ammoniakmengen dar, die bis jetzt mit einwandfreien Methoden gefunden worden sind. Diese Autoren fanden dabei durch ihre Bilanzbestimmungen einen erheblichen Überschuß von Alkalien im Harn. Wenn man also von den oben erwähnten nicht ganz einwandfreien Resultaten van den Berghs absieht, so stimmen alle Autoren darin überein, daß das Ammoniak auch durch die größten Alkaligaben nicht völlig aus dem Harn verdrängt werden kann.

Die Autoren haben sich auch bemüht, diese Tatsache zu erklären. Magnus-Levy<sup>1)</sup> weist darauf hin, daß ein Teil des von den Organen gelieferten Ammoniaks stets durch die ausscheidende Niere zirkulieren wird, bevor es in der Leber die Umsetzung zu Harnstoff erfahren kann. Camerer jr. hat dieses Restammoniak als Endprodukt des Nierenstoffwechsels aufgefaßt. Auf eine weitere Möglichkeit, die hier in Betracht zu ziehen ist, hat O. Neubauer<sup>2)</sup> hingewiesen, nämlich auf die Möglichkeit, daß das Restammoniak als Ausdruck einer umkehrbaren Reaktion gedeutet werden könnte.

Theoretisch ist jede chemische Reaktion umkehrbar. Es gibt zahlreiche Beispiele dafür, daß der chemische Prozeß in beiden Richtungen bis zum Eintreten eines Gleichgewichtszustandes ablaufen kann, z. B.



Beim normalen Ablauf des tierischen Stoffwechsels finden die chemischen Prozesse sicher hauptsächlich in einer Richtung statt, und zwar in der Richtung, die zur Oxydation und zum Abbau führt. Es liegt jedoch eine Reihe von Befunden vor, die zeigen, daß unter gewissen Bedingungen auch ein umgekehrter Ablauf (Reduktionen, Synthesen) in Erscheinung treten kann.

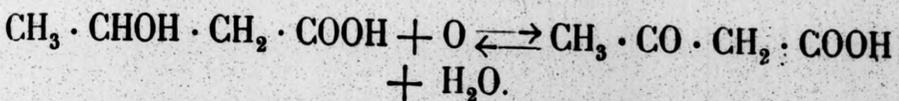
Otto Neubauer<sup>3)</sup> hat vor einer Reihe von Jahren darauf

<sup>1)</sup> Magnus-Levy in van Noordens «Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels», 2. Aufl., Bd. 1, S. 111, 1906.

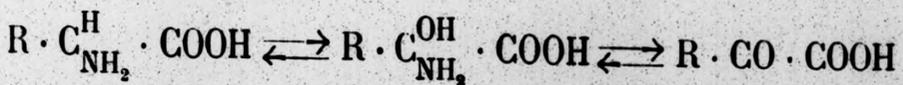
<sup>2)</sup> O. Neubauer, Verhandlungen des Kongresses f. innere Medizin, Wiesbaden 1910, S. 566.

<sup>3)</sup> O. Neubauer, Arch. f. exp. Pathologie u. Therapie, Bd. 46, S. 133, 1901.

aufmerksam gemacht, daß, während sonst sekundäre Alkohole zu Ketonen oxydiert werden können (z. B. Isopropylalkohol zu Aceton<sup>1)</sup>) bei der Glukuronsäurepaarung umgekehrt die Ketongruppe zur sekundären Alkoholgruppe reduziert wird. Bei Diabetikern hat O. Neubauer<sup>2)</sup> durch Zufuhr von Acetessigsäure eine Vermehrung der Menge der  $\beta$ -Oxybuttersäure erzielen können. Er erklärt das ziemlich konstante Verhältnis, in dem diese Säuren im Harne von Diabetikern auftreten, durch die Umkehrbarkeit der Reaktion zwischen beiden und das Entstehen eines Gleichgewichts,



Von L. Blum<sup>3)</sup> sind bei Gesunden und leicht Zuckerkranken, von Dakin bei Tieren, von Friedmann und Maase<sup>4)</sup> in der überlebenden Hundeleber gleiche Resultate erzielt worden. Knoop<sup>5)</sup> stellte nach Verfütterung von  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -Ketobuttersäure an Hunde ein Auftreten von  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -amino-buttersäure in Form des Acetylderivates im Harne fest, während er nach Verabreichung von  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -Aminobuttersäure entsprechend den von O. Neubauer über den Abbau der Aminosäuren aufgestellten Regeln<sup>6)</sup> die  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha$ -Ketobuttersäure im Harn nachweisen konnte. Knoop betont die Umkehrbarkeit der ersten Phase des oxydativen Abbaues der Aminosäuren unter Annahme eines hypothetischen Zwischenproduktes  $\text{R} \cdot \text{C}_{\text{NH}_2}^{\text{OH}} \cdot \text{COOH}$ , aus dem O oder  $\text{NH}_3$  abgespalten werden kann:



Nach v. Noorden und Embden<sup>7)</sup> wird in der künstlich durch-

<sup>1)</sup> Albertoni, Riv. di Chim. med. e farm., I, p. 413.

<sup>2)</sup> O. Neubauer, Verhandlungen des Kongresses f. innere Medizin, Wiesbaden 1910, S. 566.

<sup>3)</sup> Blum, Münchener medicin. Wochenschrift, S. 683, 1910.

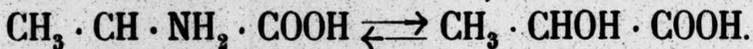
<sup>4)</sup> Friedmann u. C. Maase, Biochem. Zeitschr., Bd. 27, S. 474, 1910.

<sup>5)</sup> Knoop, Diese Zeitschrift, Bd. 67, S. 489, 1910.

<sup>6)</sup> O. Neubauer, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 95, S. 211, 1909.

<sup>7)</sup> v. Noorden und G. Embden, Zentralblatt f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels, Bd. 1, S. 2, 1906.

bluteten überlebenden Leber aus Alanin Milchsäure, und umgekehrt nach Embden und Schmitz<sup>1)</sup> aus Milchsäure Alanin.



In analoger Weise könnte man sich vorstellen, daß auch die Harnstoffsynthese ein solcher umkehrbarer Prozeß ist und daß aus diesem Grunde ein Teil des Ammoniaks, eben «das Restammoniak», der Umwandlung in Harnstoff entgeht. Klarheit über diese Frage zu schaffen, ist das Hauptziel der vorliegenden, auf Anregung von Herrn Professor Dr. O. Neubauer unternommenen Untersuchungen.

#### **Die Frage einer möglichen Umkehrbarkeit der Harnstoffbildung aus Ammoniumsalsen.**

Bei seinen Versuchen an entleberten Gänsen hat Minkowski<sup>2)</sup> Harnstoff mehrmals per os und subcutan eingeführt. Wie dieser Autor selbst bemerkt, war die Versuchsanordnung zu schwierig, um einen sicheren Schluß zu ermöglichen. Der Harnstoff wurde jedoch als Harnstoff ausgeschieden, ohne daß eine Erhöhung der Ammoniumwerte angetroffen wurde. Der Harnstoff scheint also unter solchen pathologischen Bedingungen im Körper des Vogels keine Zersetzung zu erleiden.

Jacoby<sup>3)</sup> hat einige, wenn auch nicht zahlreiche Experimente über Harnstoffspaltung mittels ausgepreßten Lebersaftes angestellt; er fand, daß 17,4% des Harnstoffstickstoffes durch nicht gekochten Lebersaft in Ammoniak-N überführt wird. L. Lang<sup>4)</sup> hat zerkleinerte Leber mit einer Harnstofflösung geschüttelt und berichtet, daß 10% (umgerechnet) des Harnstoffstickstoffes in Ammoniak übergang. Beim Schütteln mit zerkleinertem Pankreas wurden sogar 35% (umgerechnet) des Harnstoffstickstoffes in Ammoniak verwandelt.

In dieser Hinsicht ist ein Versuch von Eppinger<sup>5)</sup> interessant. Derselbe führte Kaninchen tödlich toxische Dosen

<sup>1)</sup> Embden u. Schmitz, Biochem. Zeitschrift, Bd. 29, S. 423, 1910.

<sup>2)</sup> Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 21, S. 41, 1886.

<sup>3)</sup> Jacoby, Diese Zeitschrift, Bd. 30, S. 169, 1900.

<sup>4)</sup> Lang, Hofmeisters Beiträge, Bd. 5, S. 320.

<sup>5)</sup> Eppinger, Wien. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 5.

von Salzsäure und gleichzeitig Harnstoff zu und fand, daß der zugeführte Harnstoff (wahrscheinlich durch Umwandlung in Ammonsalze) alle Vergiftungserscheinungen unterdrückte. Pohl und Münzer<sup>1)</sup> haben jedoch bei der Wiederholung dieser Versuche durchaus negative Resultate erhalten.

Leube<sup>2)</sup> gibt in einer älteren Arbeit an, daß wässrige Harnstofflösungen im Reagenzrohr zwischen 30 und 40° beliebig lange gehalten werden können, ohne sich zu zersetzen. Walker und Hambly<sup>3)</sup> haben aber durch sorgfältige Experimente gezeigt, daß Harnstoff in reiner wässriger Lösung nicht beständig ist, sondern schon bei Zimmertemperatur spontan teils in das isomere Ammoniumcyanat und in Ammoniumcarbonat übergeht. Die Reaktion ist umkehrbar und führt zu einem Gleichgewichtszustand. Bei höheren Temperaturen ist die Zersetzung vollständiger. Bei 100° und bei 39° fanden diese Autoren die betreffenden Substanzen in den folgenden prozentigen Verhältnissen im Gleichgewicht.

Bei 100° Harnstoff	91,6%	Bei 39°	97,5%
Ammoniumcyanat	4,4%		1,3% <sup>4)</sup>
Ammoniumcarbonat	4,0%		1,2% <sup>4)</sup>
	100,0%		100,0%

Wie verteilt sich der Stickstoff in diesen Mengenverhältnissen? Unter 100 Teilen Gesamt-N dieser Lösung bei 39° finden sich

Harnstoff-N	97,95%
Ammoniumcyanat-N	1,30%
Ammoniumcarbonat-N	0,75%
	100,0%

Im Ammoniumcyanat ist aber die Hälfte des Stickstoffes

<sup>1)</sup> Pohl und Münzer, Zentralbl. f. Physiol., Bd. 20, S. 232, 1907.

<sup>2)</sup> Leube, Virchows Archiv, Bd. 100, S. 552, 1885.

<sup>3)</sup> Walker and Hambly, Journ. of the Chem. Soc., Bd. 67, S. 746, 1895.

<sup>4)</sup> Das prozentige Verhältnis dieser beiden Substanzen zueinander bei 39° ist nicht angegeben, dürfte aber wahrscheinlich nicht weit von demjenigen bei 100° abweichen. In beiden Versuchen wurde eine 1/10-n wässrige Harnstofflösung hergestellt und nach Stehenbleiben auf ihren Ammoniumcyanat- und Ammoniumcarbonatgehalt geprüft.

fest im Radikal -NCO gebunden. Diese N-Menge entgeht infolgedessen einer Ammoniakbestimmung. Es wird also  $\frac{1,30}{2} + 0,75 = 1,4\%$  des Gesamtstickstoffs einer solchen Mischung als  $\text{NH}_4$ -Stickstoff bestimmbar. Im Harne des Menschen erscheinen nach den neueren Untersuchungen von Landau<sup>1)</sup> ca. 90% des Gesamt-N als Harnstoff-N. Wenn wir nun einen gleichen Gleichgewichtszustand im Körper als wahrscheinlich annehmen, so müßten wir 1,26% des Gesamt-N in Form von Ammonium-N zu finden erwarten.

Wenn man alle diese zum Teil widersprechenden Angaben der Literatur überblickt, so erscheint es als möglich, daß der Harnstoff unter gewissen Umständen in Ammoniumsalze umgesetzt wird; die Frage aber, ob unter physiologischen Verhältnissen im Körper der Harnstoff nach den oben erwähnten Gleichgewichtsreaktionen in Ammoniumsalze umgebildet wird, muß noch als offen betrachtet werden.

#### Untersuchungsmethoden.

Für die Untersuchung auf Ammoniak war eine geeignete Aufbewahrung der zum größten Teil alkalischen und infolgedessen leicht zersetzlichen Harne von großer Bedeutung. Daher wurden die einzelnen Tagesportionen in verschiedenen Gläsern gesammelt und nach Zusatz von Thymol sofort im Eiskasten aufbewahrt. Ich habe mich von der Zuverlässigkeit dieser Aufbewahrungsmethode durch einen Versuch an einem Harne überzeugt, welcher durch Zufuhr von Natron stark alkalisch geworden war. Die 24stündige Menge wurde 3 Tage nach dem angegebenen Verfahren aufbewahrt und täglich eine Ammoniumbestimmung gemacht. Auf diese Weise war es möglich, selbst eine geringe, durch Zersetzung hervorgerufene Vermehrung des Ammoniums zu erkennen; die Ammoniumwerte änderten sich nicht. Selbst diejenigen Harne, die eine gegen Phenolphthalein relativ sehr hohe Alkaleszenz (— 10,0 bis — 15,0) aufwiesen, waren in der Regel gar nicht getrübt. Vor jeder Untersuchung wurde der Harn mehrmals umgerührt, um eine gleichmäßige Verteilung des etwa Ammoniak enthaltenden Sedimentes in der Flüssigkeit zu erzielen.

Die Reaktion des Harns wurde mit Lackmuspapier geprüft; seine Acidität mit  $\frac{n}{10}$ -Lauge und Phenolphthalein als Indikator bestimmt. Diese Methode hat sich für die vergleichende Beurteilung der Acidität der

<sup>1)</sup> Landau zitiert von Weintraud in van Noordens «Handbuch der Pathol. des Stoffwechsels», 2. Aufl., Bd. 1, S. 797, 1906.

einzelnen Tagesurine als brauchbar erwiesen. Bei der Stickstoffbestimmung wurde die Kjeldahlsche Methode benützt.

Das Ammoniak wurde nach der Folinschen Methode bestimmt. Um die Bestimmungsfehler möglichst klein zu machen, habe ich eine möglichst große Harnmenge (bis 200 ccm) untersucht und zwar unter Gebrauch von großen Waschflaschen von 1 l Inhalt; über den Harn wurde Toluol und Paraffin geschichtet, beide um Schaumbildung zu verhüten, das Toluol überdies zur Konservierung des Harns.

Die Folinsche Methode ist bekanntlich nicht ganz genau, nach längerem Durchleiten von Luft können geringe Mengen von Ammoniak aus Harnstoff oder aus anderen Verbindungen abgespalten und mitbestimmt werden. Zum genauen Studium dieser Fehlerquelle habe ich nach einer Bestimmung (der Apparat war 12 Stunden in Gang gewesen) die Vorlage mit der  $\frac{1}{10}$ -Säure gewechselt und durch weitere 24 Stunden Luft durchgeleitet. Dabei fand ich nur Spuren von Ammoniak. Bei 100 ccm Harn wurden noch gebunden 0,2 ccm  $\frac{1}{10}$ -Säure, welche einem Tageswert des Ammons von 0,006 g (für 2000 ccm Harn gerechnet) entsprechen. Nehmen wir dazu die andern kleinen Bestimmungsfehler, die bei jeder quantitativen Methode vorkommen und sich in der Differenz zwischen 2 Parallelbestimmungen kundgeben, so haben wir mit einem Gesamtfehler von 8,0 bis 10,0 mg zu rechnen. Trotz dieser Unzulänglichkeiten ist die Folinsche Methode sehr gut brauchbar und leicht durchführbar.

Um die Folinsche Methode einer weiteren Prüfung zu unterwerfen, habe ich eine reine wässrige, frisch zubereitete  $\frac{1}{10}$ -n-Harnstofflösung statt Harn in den Folinschen Zylindern unter gleichen Verhältnissen auf Ammoniak untersucht. Eine  $\frac{1}{10}$ -n-Harnstofflösung entspricht der gewöhnlichen Harnstoffkonzentration des Harns. 50 ccm davon wurden wie Harn behandelt und nach 3-, 6-, 12-, 24stündigen Perioden die vorgelegte Säure titriert. Nach 3 Stunden wurden 0,2 ccm der vorgelegten Säure neutralisiert gefunden, nach 6 Stunden 0,1 ccm, nach 12 und 24 Stunden keine. Die  $\frac{1}{10}$ -n-Harnstofflösung hat also nur eine minimale Zersetzung erlitten, da nur 0,3% des Harnstoffstickstoffs sich in Ammoniumstickstoff umgebildet haben. Bei Harn selbst wurden unter denselben Verhältnissen etwas höhere Werte gefunden. Die von Walker und Hambly berichteten Werte für die spontan entstehenden Ammoniumumwandlungsprodukte des Harnstoffs beim Stehenbleiben einer  $\frac{1}{10}$ -n-Lösung bei höheren Temperaturen entsprechen viel höheren Zahlen.

#### **Versuche mit Darreichung von Natrium bicarbonicum.**

Trotzdem über diesen Punkt die oben zitierten Untersuchungen verschiedener Autoren vorliegen, schien es mir nicht überflüssig, nochmals Untersuchungen darüber anzustellen, um die Wirkung von Natrium bicarbonicum auf die  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung zu studieren. Diese Untersuchungen wurden in erster

Linie an Patienten mit normalem Stoffwechsel ausgeführt. Diese erhielten gleichmäßige Kost, zum Teil gemischte Kost, zum Teil Fleischkost, zum Teil Mehlmilchdiät. Zur Beseitigung des Neutralisationsammoniaks wurden ihnen große Mengen Alkali zugeführt. In den zuerst untersuchten Fällen verwendete ich Natrium bicarbonicum, das auch sonst von den Autoren bevorzugt worden ist. Es hat aber den großen Nachteil schlechten Geschmacks und führt ferner bei länger dauernden Versuchen leicht zu unangenehmen Symptomen seitens des Magendarmkanales, z. B. bei einem meiner Fälle zu hartnäckiger Diarrhöe. Das auch schon von Münzer und anderen verwendete citronensaure Natron hat sich dagegen als ganz ausgezeichnetes Mittel erwiesen, durch das man den Harn dauernd stark alkalisch erhalten kann. Es ruft bei Gesunden sogar nach wochenlanger Darreichung keine Magendarmsymptome hervor. Ich kann die Angaben von Beckmann<sup>1)</sup> in dieser Hinsicht vollkommen bestätigen. Das überschüssige Natron erscheint im Harne hauptsächlich als Bicarbonat wieder, zum geringeren Teile an organische Säure gebunden (Klein und Moritz.<sup>2)</sup>) Am besten gibt man das Salz nicht als solches, sondern als Limonadetränk: 2 Teile Natrium bicarbonicum auf 1 Teil Acidum citricum in einem Glas Sodawasser mit Saccharin oder Zucker; dabei entwickelt sich Kohlensäure und es entsteht eine wohlschmeckende Limonade. Die Citronensäure wird nach Stadelmann<sup>3)</sup> ebenso wie die meisten andern organischen Säuren zu Kohlensäure vollständig verbrannt. Nach Darreichung von 15 g Natriumcitrat fand dieser Autor keine Spur von Citronensäure im Harn; nach 25 g nur Spuren, die bei Anwesenheit des enormen Alkaliüberflusses als störender Faktor kaum in Betracht kommen.

Mit diesen Ergebnissen Stadelmanns stimmen meine Erfahrungen überein, daß man bis zu 30 g Citronensäure täglich gleichzeitig mit 60 g Natrium bicarbonicum zuführen kann, ohne daß die Alkaliwirkung des Natrons im geringsten beein-

---

<sup>1)</sup> Beckmann in Stadelmanns «Einfluß der Alkalien auf den menschl. Stoffwechsel», Stuttgart 1910. Siehe auch Klempner, *Dass.*, S. 49.

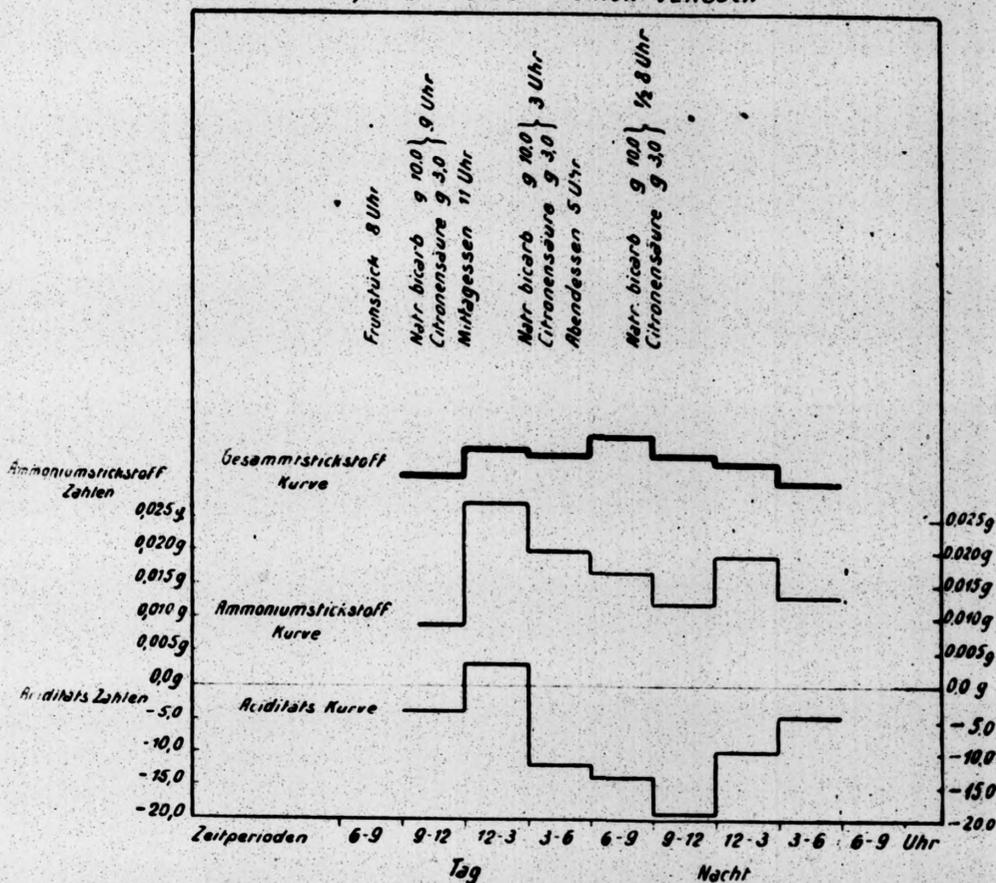
<sup>2)</sup> Klein u. Moritz, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Bd. 99, S. 162, 1910.

<sup>3)</sup> Stadelmann, siehe <sup>1)</sup>, S. 169.

trächtig würde. Bei meinen Versuchen habe ich nach Eintritt des Stickstoffgleichgewichts bei beginnender Natrondarreichung auch die von Stadelmanns Schülern beschriebenen Schwankungen der Stickstoffausscheidungen beobachtet, die jedoch in keinem Falle so erheblich waren, daß sie die Stickstoffsteigerung bei den späteren Harnstoffversuchen hätten verdecken können.

Es hat sich als recht schwierig erwiesen, die sämtlichen Säuren des Körpers zu neutralisieren. Man muß eine derartige Alkaliüberschwemmung des Körpers erzeugen, daß in keinen Organen oder Organteilen saure Produkte in Mengen auftreten, die das zugeführte Alkali überwiegen könnten. Aus diesem Grunde wäre es wünschenswert, durch Tag und Nacht fortlaufend Alkali zu reichen. Dies ist aber bei Dauerversuchen an Menschen kaum durchführbar. Man muß sich mit großen Tagesdosen begnügen. Es fragt sich dann zunächst, wie diese großen Tagesmengen auf die Ammoniakausscheidung in den verschie-

FALL 24, 3-STÜNDIGER NATRON VERSUCH



denen Perioden des Tages und der Nacht einwirken. Es wurde in dieser Beziehung ein Versuch angestellt, wobei die Ammoniakmenge in 3-stündigen Perioden bestimmt wurde. Es hat sich ergeben, daß die Ammoniakmenge großen Schwankungen unterliegt, sogar bei stark alkalisch reagierendem Harne und niedriger Acidität (s. Kurve).

Nach dem Mittagessen geht die Ammoniakkurve und ebenso die Aciditätskurve in die Höhe; beide fallen jedoch in den Nachtperioden wieder, trotzdem während der Nacht gar kein Natron gegeben wurde. Die Stickstoffausscheidung ist durch die verschiedenen Perioden ungefähr gleich geblieben. Dieser Versuch steht im Gegensatz zu einem Experimente von Camerer jr.,<sup>1)</sup> der ein Sinken der Ammoniakausscheidung in der Periode nach dem Mittagessen, eine Steigerung derselben während der Nacht findet.

Mittelzahlen der Natronversuche bei Menschen ohne Stoffwechselstörungen.<sup>2)</sup>

a) Bei gemischter Kost.

Fall Nr.	NaHCO <sub>3</sub> Menge in g	Menge in ccm	Spezi- fisches Ge- wicht	Acidität (gegen Phenol- phthalein)	Ge- samt- N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
							in g	in % des Ge- samt-N
6	15	1565	1023	- 1,0	14,15	0,2566	0,2014	1,44
7	15	2020	1015	+ 2,0	13,54	0,2333	0,1812	1,34
10	15	1745	1015	- 0,5	12,32	0,1470	0,1143	0,93
11	17,5	2120	1014	+ 3,0	11,77	0,1523	0,1184	0,99
14	15	2382	1013	+ 0,25	10,92	0,2251	0,1751	1,60
15	15	1305	1018	+ 1,25	10,72	0,1694	0,1317	1,23
22	20	1285	1022	- 2,0	12,08	0,1510	0,1172	0,91
Mittel aus den 7 Versuchen	16,1	1775	1017	+ 0,4	12,21	0,1906	0,1485	1,21

b) Bei stickstoffreicher Kost.

1. Bei mäßig gesteigerter Fleischzufuhr.

24	30	1978	1019	- 2,5	16,91	0,2244	0,1745	1,01
----	----	------	------	-------	-------	--------	--------	------

<sup>1)</sup> Camerer jr., Zeitschr. f. Biol., Bd. 43, S. 29, 1902.

<sup>2)</sup> Nur solche Harne wurden beim Ermitteln dieser Zahlen berücksichtigt, welche gegen Lackmus deutlich alkalisch reagierten. Jeder Fall wurde mindestens 3 Tage, höchstens 2 Wochen untersucht (siehe Protokolle).

Fall Nr.	NaHCO <sub>3</sub> in g	Menge in ccm	Spezi- fisches Ge- wicht	Acidität (gegen Phenol- phthalein)	Ge- samt- N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
							in g	in % des Ge- samt-N
2. Bei großer Fleischzufuhr.								
26	30	2267	1028	+ 4.3	34,98	0,4288	0,3332	0,95
c) Bei stickstoffarmer (Milch-Mehl) Kost.								
16	15	1358	1019	- 1,0	9,74	0,2414	0,1776	1,86
17	15	1480	1017	+ 1.8	9,70	0,1735	0,1349	1,37
Mittel aus den 2 Versuchen	15	1419	1018	+ 0.8	9,72	0,2074	0,1562	1,61

In der Versuchsreihe a, bei gemischter Kost, finden wir, daß eine Tagesdosis von durchschnittlich 16,1 g Natrium bicarbonicum (mit oder ohne Zusatz von Citronensäure) die Acidität auf 0,4 bei einer Gesamtstickstoffausscheidung von 12,21 g herabdrückt. Außerdem wird die Ammoniumausscheidung auf 0,19 g oder auf ein Drittel bis ein Viertel reduziert, wenn wir 0,6—0,8 g Ammonium als normale Werte bei gemischter Kost annehmen. Hallervorden<sup>1)</sup> ist bei Hunden, Rumpf und Klein<sup>2)</sup> sind bei Menschen zu ähnlichen Resultaten gekommen.

In der Versuchsreihe b, bei stickstoffreicher Kost (Versuch 1) unter Zugabe von 30 g Natrium bicarbonicum (statt 16 g bei der ersten Versuchsreihe) wurde eine niedrigere Acidität erreicht, mit etwas höheren Ammoniakwerten. Beim Versuch 2, in dem sehr reichliche Fleischmengen gegessen wurden, reichten 30 g Natrium bicarbonicum nicht mehr aus, um die Acidität auf Null herabzudrücken.

Bei der Versuchsreihe c, bei stickstoffarmer Kost, ist bemerkenswert, daß bei fast gleicher Natronzufuhr und gleichbleibender Acidität etwa dieselben Ammoniumwerte sich finden, trotz der um ein Viertel niedrigeren Stickstoffausscheidung.

<sup>1)</sup> Hallervorden bei Coranda, Archiv f. exp. Pharm. u. Path., Bd. 12, S. 76, 1880.

<sup>2)</sup> Rumpf u. Klein, Zeitschr. f. Biol., Bd. 34, S. 65, 1896.

Bei manchen Leberkrankheiten wird ein saurer Harn ausgeschieden, der eine Vermehrung an Ammoniak zeigt. Hier ist zu entscheiden, ob diese Vermehrung der Ammoniakausscheidung eine primäre ist, welche durch eine Störung der Harnstoffsynthese in der Leber verursacht ist, oder ob sie eine sekundäre ist, hervorgerufen durch die Vermehrung von sauren Produkten, welche aus Zerfallsvorgängen in den Leberzellen oder in andern Organen entstehen. Münzer<sup>1)</sup> hat bewiesen, daß im wesentlichen die letztere Erklärung zutrifft; er konnte zeigen, daß Zufuhr von *Natr. citric.* in täglichen Dosen von 20 g (entsprechend ca. 15 g *Natr. bicarbon.*) die Ammoniak-N-Zahlen auf normale Werte herabdrückt, ja in einzelnen Fällen sogar auf Werte, die niedriger liegen als die des Gesunden (ohne Natronzufuhr); z. B. in einem Falle von Lebercirrhose von 0,98 g (= 16,3% des Gesamt-N) auf 0,139 g (= 2,28%). Wie weiter unten (Seite 118) erwähnt, gelingt es nun aber beim Gesunden, durch sehr große Alkaligaben die  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung bis auf Null, resp. auf nicht mehr sicher bestimm- bare Spuren herabzudrücken. Wenn bei den Lebererkrankungen die Harnstoffsynthese wirklich gar nicht beeinträchtigt ist, so muß auch bei ihnen durch Anwendung genügender Dosen von Natron derselbe Effekt zu erreichen sein. Ich ging also daran, die Münzerschen Versuche in der Weise fortzusetzen, daß ich versuchte, durch größere Alkaligaben auch den in den Münzerschen Fällen noch verbliebenen Rest von Harnammoniak zum Verschwinden zu bringen; ich stieß jedoch dabei sofort auf eine große praktische Schwierigkeit. Wegen der Acidosis mußten nämlich sehr große Mengen von Alkalien zugeführt werden, Leberkranke vertragen aber die Zufuhr von großen Mengen von Alkalien sehr schlecht. Sogar bei den leichtesten Fällen treten fast immer beträchtliche Störungen der Magen- und Darmfunktionen ein, Übelkeit, Erbrechen, Widerwille gegen Alkaligabe. Es gelang nicht, diese Schwierigkeit vollständig zu überwinden, und es konnten nur relativ kleine Dosen von Alkali

---

<sup>1)</sup> Münzer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 33, S. 164, 1894. — Prager med. Wochenschr., Bd. 22, S. 171, 1897.

gegeben werden; demzufolge kann kein definitiver Schluß zur Entscheidung dieser Frage gezogen werden; immerhin sind die  $\text{NH}_3$ -Werte, die ich erzielte, noch kleiner als die von Münzer beobachteten; so habe ich in einem Falle von Lebercirrhose (Fall 9, S. 131) die  $\text{NH}_4$ -N-Ausscheidung bis auf 0,0705 g (= 1,40% des Gesamt-N), in einem anderen (Fall 19, S. 132) bis auf 0,0836 g (= 0,65% des Gesamt-N) herabdrücken können, trotzdem es kaum möglich war, mehr als 20 g Natr. bicarb. pro Tag zuzuführen; danach darf man vermuten, daß durch größere Mengen von Alkali das  $\text{NH}_3$  beim Leberkranken, wie beim Gesunden, praktisch zum Verschwinden gebracht worden wäre. Auf jeden Fall bedeuten diese Ergebnisse eine Bestätigung der Münzerschen Befunde.

Eine besondere Besprechung verdienen noch die Ergebnisse der Natronversuche an vier Fällen von Icterus catarrhalis.

Mittelzahlen der Natronversuche bei Icterus catarrhalis.<sup>1)</sup>

Fall Nr.	NaHCO <sub>3</sub> in g	Harn- menge in ccm	Spezi- fisches Ge- wicht	Acidität (gegen Phenol- phthalein)	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
							in g	in % des Ge- samt-N
8	15,0	2425	1016	+ 4,5	13,64	0,3512	0,2721	1,97
12	20,0	2417	1015	+ 3,5	14,78	0,3236	0,2517	1,70
18	20,0	1619	1020	+ 4,0	14,20	0,3997	0,3109	2,23
21	20,0	1976	1022	- 4,0	15,10	0,2613	0,2032	1,31
Mittel	18,7	2109	1018	+ 2,0	14,43	0,3339	0,2595	1,80
Mittel der nor- malen Werte bei gemischter Kost	16,1	1775	1017	+ 0,4	12,21	0,1906	0,1485	1,21

Icterus catarrhalis wird von vielen nur als ein einfacher Stauungsprozeß in den Gallenwegen betrachtet; daß es sich aber auch um eine wirkliche Schädigung des Leberparenchyms

<sup>1)</sup> Nur solcher Harn wurde beim Ermitteln dieser Zahlen berücksichtigt, welcher gegen Lackmus deutlich alkalisch reagierte. Jeder Fall wurde minimal 7, maximal 11 Tage untersucht (siehe Protokolle).

handeln kann, dafür spricht das folgende.<sup>1)</sup> Bei einfacher Gallenstauung kommen im Tierexperimente kleine Nekrosen der Leberzellen vor (Steinhans, Ehrhardt). Wir wissen ferner, daß das Auftreten von Leucin und Tyrosin im Harne Hand in Hand mit Degenerationen des Leberparenchyms geht (Lehman). Leucin und Tyrosin sind aber im Harne von Icterus catarrhalis-Patienten gefunden worden (Chittenden u. a.). Daß bei manchen Fällen von Icterus catarrhalis Stoffwechselstörungen, also offenbar pathologische Schädigung der Leber, vorkommen, dafür spricht, daß R. Schmidt<sup>2)</sup> in einem Falle von Icterus catarrhalis große Verluste von N konstatieren konnte, die auf einen pathologischen Eiweißzerfall zurückzuführen waren; ferner die schon erwähnte gesteigerte  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung.

Das Verhalten der Ammoniumausscheidung unter Zufuhr von Natrium bicarbonicum ist in dieser Hinsicht interessant. Sie war in allen Fällen höher als der Durchschnittswert beim Normalen (im Mittel 0,33 g gegen 0,19 g). Mindestens zum Teil ist diese gesteigerte  $\text{NH}_4$ -Ausscheidung auf eine erhöhte Säureproduktion zurückzuführen, da trotz etwas reichlicherer Natronzufuhr auch die Harnacidität höher war. Infolgedessen lassen die Beobachtungen an diesen Fällen keineswegs einen Schluß auf eine Störung der Harnstoffbildung zu.

Der vierte Icterusfall (Fall 21) unterscheidet sich von anderen durch eine ganz niedrige Acidität und eine niedrigere Ammoniumzahl. Diese Werte weichen kaum ab von den Resultaten, welche man bei gleicher Kost und Natronzufuhr beim Normalen erwarten würde. Nach dem chemischen Befund würden wir in diesem Falle annehmen, daß hier keine Störung der Leberfunktion vorhanden war. Dieses Resultat entspricht vollständig dem klinischen Bild des Falles. Abgesehen von der gelben Hautfarbe und dem icterischen Harne war die Patientin so gut wie ganz normal. Hier handelte es sich offenbar nur um eine einfache Gallenstauung ohne wesentliche Leberveränderung.

<sup>1)</sup> Literatur in von Noordens «Handbuch der Path. des Stoffwechsels», 2. Aufl., Bd. 1, S. 773, 1906.

<sup>2)</sup> Zentralblatt f. inn. Med., S. 113, 1898.

**Versuche mit Darreichung von Harnstoff und Natrium bicarbonicum.****Versuchsordnung.**

Wenn man prüfen will, ob die Bildung des Harnstoffs aus Ammoniumsalzen ein umkehrbarer Prozeß ist, also im Sinne einer Gleichgewichtsreaktion verläuft, so scheint es im ersten Augenblick nur nötig, dem Organismus große Mengen von Harnstoff zuzuführen. Eine Vermehrung der Ammoniumausscheidung würde dann einen Beweis dafür bilden, daß ein Teil des zugeführten Harnstoffs in Ammoniumsalze verwandelt worden ist, oder — was prinzipiell dasselbe ist — daß der zugeführte Harnstoff die Neubildung von Harnstoff aus vorhandenen Ammoniumsalzen gehemmt hat.

Die Schwankungen, die die Ammoniumausscheidung Tag für Tag unter normalen Verhältnissen zeigt, könnten aber sehr leicht eine kleine Steigerung des Ammoniaks nach Zugabe von Harnstoff verdecken. Diese Schwankungen sind ohne Zweifel von einem wechselnden Produkt saurer Abbauprodukte abhängig. Um Tag für Tag eine gleichmäßige Ammoniakausscheidung zu erreichen, ist es daher von höchster Bedeutung, dieselbe durch Alkalizufuhr mindestens zur Erreichung konstanter, niedriger Werte herabzudrücken und dann erst Harnstoff zuzuführen. Die Harnacidität geht gleichmäßig mit der Größe der Ammoniummenge. Es ist also notwendig, durch Alkalizufuhr eine ziemlich konstante niedrige Acidität zu erreichen. Harnstoff per os gegeben, kann allein für sich eine Steigerung des Eiweißstoffwechsels hervorrufen (siehe unten). Wenn dies vorkommt, so steigt die Acidität infolge der Bildung saurer Produkte sofort in die Höhe und damit, wie wir aus den Versuchen ersehen, gleichzeitig auch das Ammoniak. Um diesen störenden Faktor auszuschalten, wurde bei einigen Versuchen an Harnstofftage eine größere Menge von Natrium bicarbonicum gegeben. Um die Herabdrückung der Ammoniakausscheidung durch das Natron zu erleichtern, wurde Tag für Tag gleiche vegetabilische Kost gereicht. Nur bei den Leberkranken war es ausgeschlossen, eine solche strenge Diät einzuhalten. Hier wurde nur eine verhältnismäßig gleiche gemischte Kost ertragen.

In diesen Versuchen wurden also bei gleicher vegetabilischer Kost große Mengen, in der Regel täglich 30,0 g von Natrium bicarbonicum dargereicht. Als nun die Ammonium- und Aciditätswerte bei Stickstoffgleichgewicht bis auf ein ziemlich konstant bleibendes Minimum gesunken waren, wurde Harnstoff 20,0 g per os, und eventuell 40,0 g statt 30,0 g Natrium bicarbonicum gegeben. In der folgenden Tabelle sind die Aciditäts-, Gesamtstickstoff-, absoluten und relativen Ammoniumwerte des

Harnstofftages mit dem Mittel der entsprechenden Werte der Natronvortage verglichen.

Tabelle der vergleichenden Resultate der Harnstoff-Natron-Versuche.

(Für Protokolle siehe Anhang.)

Fall Nr.	Diagnose	Acidität	Gesamt-N	NH <sub>4</sub>	Ammonium-N in % des Gesamt-N
28	normal	gleich	gestiegen	gleich <sup>1)</sup>	gesunken
29	»	»	»	»	»
31	»	»	»	»	»
32	»	gesunken	»	»	»
30 a	»	»	»	»	»
30 b	»	gestiegen	»	gestiegen	gestiegen
21	Icterus catarrhalis	»	»	»	»
9	Cirrhosis hepatis	»	»	»	»
19	Cirrhosis hepatis	gleich	»	stark gestiegen	»

Ergebnisse:

In den normalen Fällen ist es gelungen, die Ammoniumausscheidung durch die ganze Versuchsreihe, mit Ausnahme von einem Harnstofftage bei Fall 30 (siehe Anhang), bis auf höchstens 0,1 g täglich herabzudrücken. Die meisten Zahlen liegen um 0,05 g. Wie später erklärt wird, können wir sogar bei solchen minimalen Werten annehmen, daß diese Reste noch zum Neutralisieren von Säuren dienen.

Diese konstant bleibenden Werte genügen jedoch vollständig, um die Frage der Umkehrbarkeit der Harnstoffbildung bei Harnstoffzufuhr per os zu untersuchen. Wenn man bei solchen

<sup>1)</sup> Nur erhebliche Variationen in der Ammoniumausscheidung werden berücksichtigt.

minimalen Ammoniumwerten und bei gleich bleibender Acidität nach Zugabe von Harnstoff eine beträchtliche Steigerung des Gesamtstickstoffs, aber keine Vermehrung des Ammoniums findet, so darf man daraus schließen, daß eine Zurückbildung von Harnstoff zu Ammonium nicht oder doch nur in minimalem Grade stattgefunden hat. Die ersten drei Fälle (28, 29, 31) entsprechen den Versuchsbedingungen vollständig und zeigen klar, daß keine oder nur eine minimale Rückbildung des eingeführten Harnstoffes in Ammoniumsalze stattgefunden hat.

Bei den nächsten zwei Versuchen (32, 30a) bemerken wir, daß die Acidität während des Harnstofftages gesunken ist. Die Ursache liegt bei Fall 32 klar. Am Harnstofftage wurden 40,0 g statt 30,0 g Natrium bicarbonicum gereicht, um die vielleicht stattfindende Vermehrung saurer Abbauprodukte zu kompensieren. Diese Vermehrung hat scheinbar nicht stattgefunden, infolgedessen ist die Acidität prompt gesunken. Die Ammoniakausscheidung ist jedoch nicht gesunken, sondern gleich geblieben. Wir würden auch ein Sinken des Ammoniaks erwarten, das dem Sinken der Acidität entsprechen würde. Es ist daher in diesem Falle nicht auszuschließen, daß die Harnstoffgabe in geringem Grade steigend auf die Ammoniummenge eingewirkt hat, daß aber diese Steigerung infolge des Sinkens der Acidität und infolgedessen des «Neutralisationsammoniaks» verdeckt wurde. Der Harnstoffversuch 30a läßt sich auf ähnliche Weise erklären. Hier ist die Steigerung der Gesamt-N-Menge gering, weil der Harnstoff wahrscheinlich wegen der Diarrhöe nicht gut resorbiert wurde (siehe Protokoll). Die Ergebnisse dieser zwei Fälle sprechen also auch nicht für die Rückbildung einer beträchtlichen Menge des Harnstoffes zu Ammoniak.

In den nächsten 3 Versuchen (30b, 21, 9) bemerken wir eine gleichzeitige Steigerung der Acidität, der Gesamt-N-Ausscheidung und der Ammoniakzahlen. Die Bedeutung dieses Verhaltens liegt darin, daß der zugeführte Harnstoff eine Steigerung des Eiweißumsatzes oder eine Ausschwemmung stickstoffhaltiger Körper hervorgerufen hat. Das Natrium bicarbonicum reichte nun nicht aus, alle die mehrgebildeten Säuren abzusättigen, und das Ammoniak wurde, wenn auch nur in ganz geringem

Masse, zur Säureneutralisation herangezogen (siehe Tabelle). Diese 3 Versuche kommen den Bedingungen der Versuchsreihe nicht nach und lassen sich nicht zur Entscheidung der Frage der Zurückbildung des Harnstoffs verwerten.

In Fall 19 (Lebercirrhose) ergab sich am Harnstofftage (bei Mehrzufuhr von 5 g Natr. bic.) trotz gleichbleibender Acidität eine verhältnismäßig starke Vermehrung des Ammoniaks: 0,4299 g  $\text{NH}_4\text{-N}$  gegenüber einem Mittel aus 9 Vergleichstagen = 0,1621 g, also ein Plus von 0,2678 g. Eine befriedigende Deutung dieses Befundes ist schwierig. Dagegen, daß die Zunahme des Ammoniakwertes auf «Neutralisationsammoniak» zu beziehen ist, scheint das fast völlige Gleichbleiben der Harnacidität zu sprechen; trotzdem glaube ich nicht, den Fall so erklären zu dürfen, daß ein Teil des gegebenen Harnstoffs (es wären ca. 3%) im Körper in Ammoniak umgewandelt worden ist, etwa infolge einer Störung der Leberfunktion. Denn die Tabelle zeigt noch eine weitere Tatsache: daß die Steigerung des Gesamt-N weit über die Menge des zugeführten Harnstoff-N (9,33) hinausgeht. Es sind hier also durch die Harnstoffgabe erhebliche Veränderungen im ganzen N-Stoffwechsel erzeugt worden (Ausschwemmung? Eiweißzerfall?), die wohl zu der Steigerung der  $\text{NH}_3$ -Ausscheidung in Beziehung stehen können. Ich halte es auch nicht für ausgeschlossen, daß es sich doch um eine Vermehrung der Säuren, also um Neutralisationsammoniak handelt; das Gleichbleiben der Acidität spricht nicht unbedingt dagegen. Jedenfalls liegen in diesem Falle die Verhältnisse zu kompliziert, um sichere Schlüsse ziehen zu können.

In den Harnstoffversuchen 31 und 32 (siehe S. 134) wurden an einem Tag der Natronperiode doppelte Mengen von Natrium bicarbonicum, statt 30 g 60 g, dargereicht. In Fall 32 (Eiweißumsatz 7,97 g) sank dabei der Ammoniumstickstoff auf 0,0176 g Tagesausscheidung mit entsprechend geringer relativer Ammoniakzahl, 0,22%. In Fall 31 (Eiweißumsatz 7,12 g) unter gleichen Bedingungen wurde der Wert 0,0086 g Ammoniumstickstoff pro Tag, relative Zahl 0,12%, erreicht. Wir haben schon gesehen (siehe Methoden), daß der Bestimmungsfehler der Folinschen Menge unter Umständen einen Wert von 0,008—0,01 g Ammoniumstickstoff darstellen kann. Bei dem ersten dieser winzigen Ammoniumstickstoffwerte, 0,0176 g, könnte doch noch eine Spur von Neutralisationsammoniak eine Rolle spielen; bei dem zweiten Wert, 0,0086 g, ist aber die Fehlergrenze der Bestimmungsmethode erreicht. Wir dürfen dann den Schluß ziehen, daß hier das Ammoniak in Wirklichkeit so gut wie vollständig zum Verschwinden gebracht ist. Diese Werte

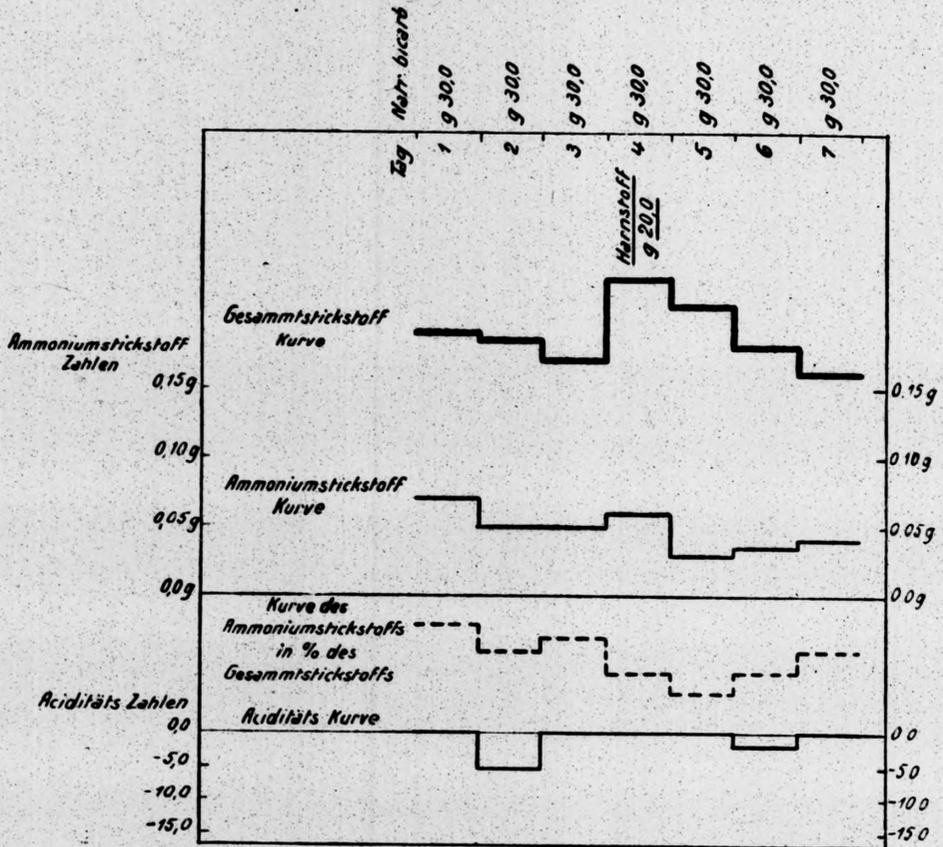
stellen die niedrigsten dar, die im menschlichen Harn unter Anwendung von modernen Methoden erreicht worden sind.

Wenn wir nun die übrigen Natrontage dieser Fälle betrachten, wobei nach Zufuhr von 30 g Natrium bicarbonicum entschieden höhere Ammoniakwerte gefunden worden waren, so müssen wir annehmen, daß bei diesen höheren Werten das Neutralisationsammoniak noch eine Rolle spielt. Wir sehen außerdem aus dem Natronversuch Fall 31, daß es mit 60 g Natrium bicarbonicum eben gelingt, daß Ammoniak bis auf unbestimmbare Spuren zu verdrängen. Wenn wir die Stickstoffausscheidung, 7,12 g, als ein gewisses Maß der sauren Abbauprodukte ansehen, so dürfen wir auf Grund dieses Befundes annehmen, daß beim Gesunden für je 1 g im Harne ausgeschiedenen Stickstoff ca. 8,6 g Natrium bicarbonicum per os nötig sind, um das Ammoniak so gut wie vollständig zum Verschwinden zu bringen. Die Mengen von Alkalien, die in der Kost zugeführt wurden, bleiben hier unberücksichtigt, können aber neben der sehr großen Alkalizufuhr in Form von Natrium bicarbonicum kaum eine erhebliche Rolle spielen.

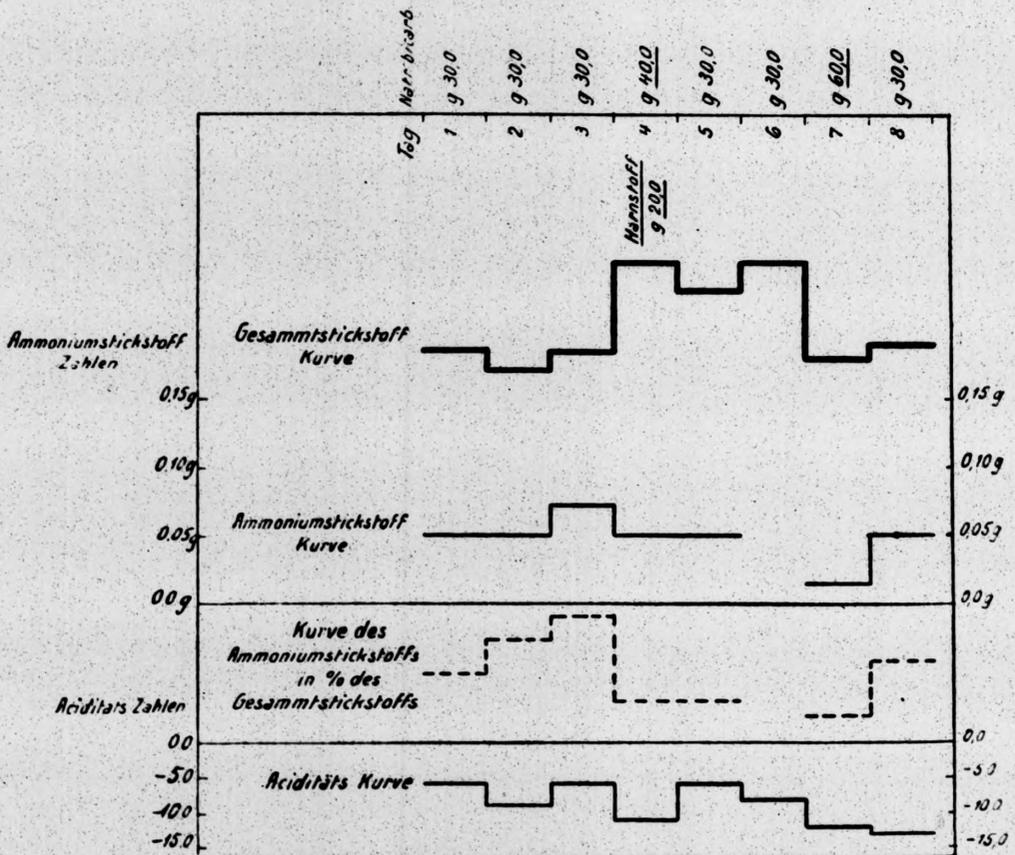
Man darf erwarten, daß man bei einer höheren N-Ausscheidung noch massivere Dosen von Natrium bicarbonicum, ungefähr 100 g bei einer N-Ausscheidung von täglich 12,0 g, darreichen muß, um das Ammoniak auf Null herabzudrücken. Es wird so auch verständlich, warum die verhältnismäßig kleine Dosis von 15—20 g Natrium bicarbonicum bei den früheren Fällen keine vollständige Verdrängung des Ammoniaks ermöglichte.

Nach den oben erwähnten Versuchen von Walker und Hambly (siehe S. 105), dürfte man 1,26% der Gesamt-N-Ausscheidung in Form von Ammonium-N theoretisch im Harne zu finden erwarten. In der Tat finden wir viel niedrigere Zahlen. Bei Fall 31 (S. 134), am fünften Versuchstage, macht die Ammonium-N nur 0,12% der Gesamt-N-Ausscheidung aus. Im Harne liegt also das Verhältnis anders als im Reagenzrohr. Eine Umbildung von Harnstoff in Ammoniumsalze im Sinne einer ausgesprochenen Gleichgewichtsreaktion ist im normalen menschlichen Körper nicht nachweisbar.

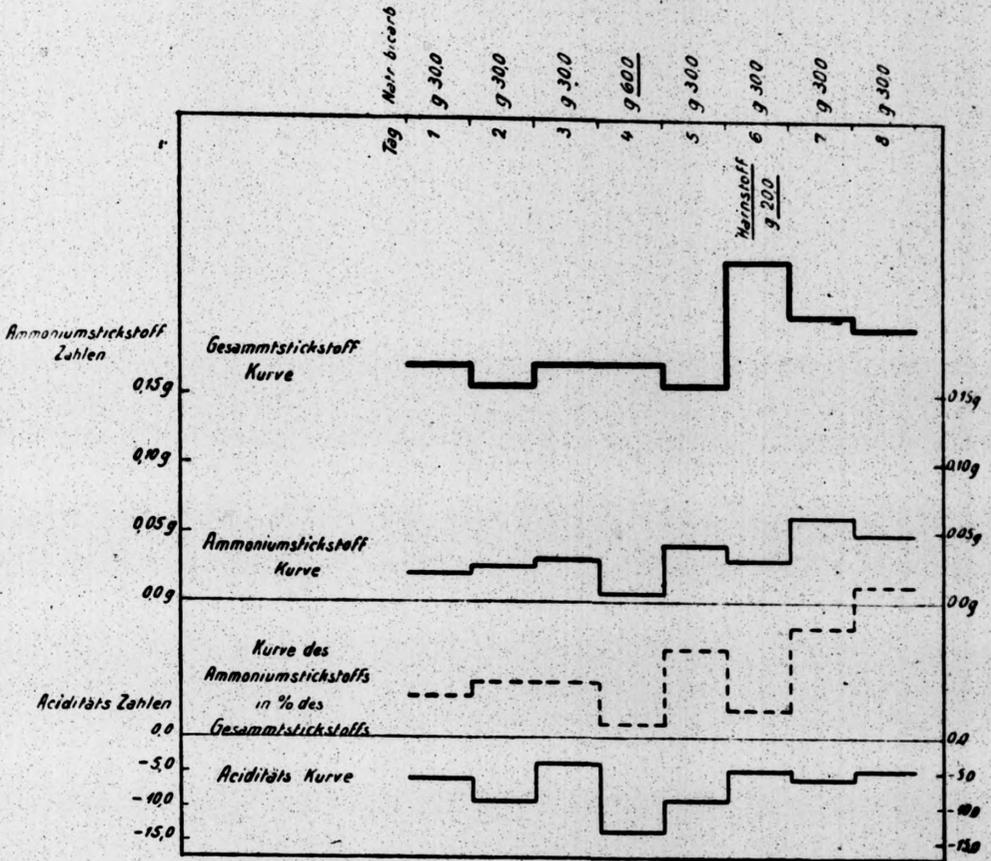
FALL 29, HARNSTOFF - NATRON VERSUCH.



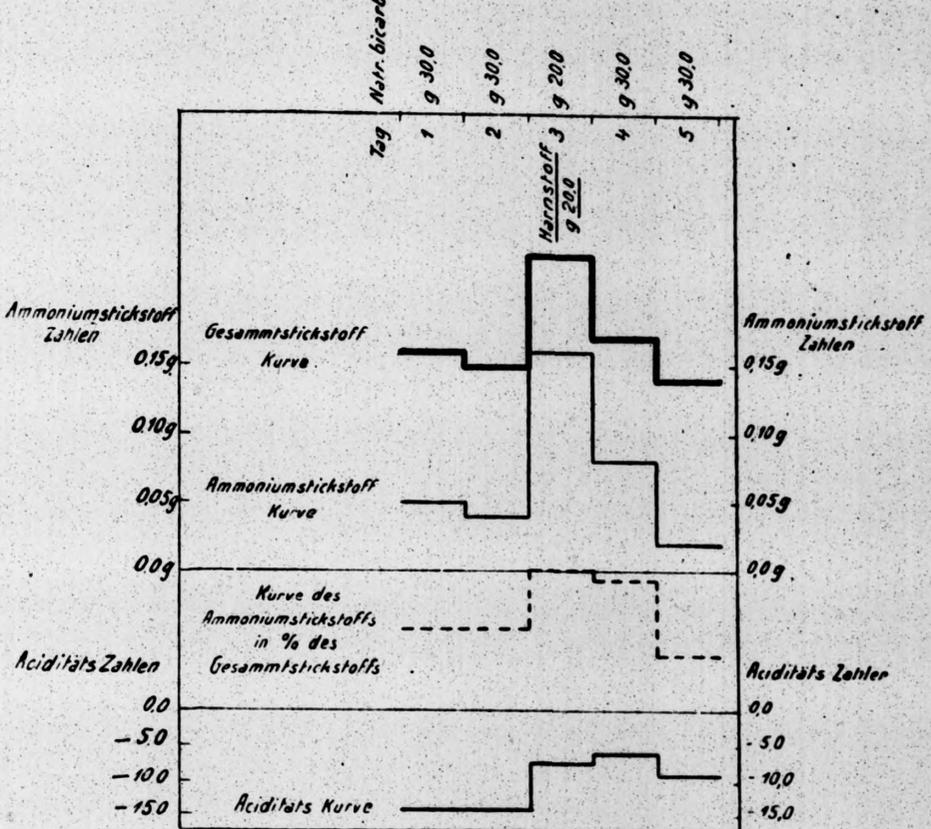
FALL 32, HARNSTOFF - NATRON VERSUCH.



FALL 31, HARNSTOFF - NATRON VERSUCH



FALL 30a, HARNSTOFF - NATRON VERSUCH.



Die vorstehenden Tabellen zeigen auf klare Weise die Ergebnisse einiger der wichtigsten Experimente. Alle vier Tabellen sind in demselben Maßstabe gezeichnet, so daß die Höhen der Kurven usw. miteinander genau verglichen werden können. Bei den Fällen 29, 32, 31 sehen wir das plötzliche Steigen der N-Kurve nach Harnstoffzufuhr. Die Ammonium- und Aciditätskurven zeigen aber keine entsprechende Erhöhung. Die relative Ammoniumzahlkurve folgt der absoluten Ammoniumkurve durchaus. Man merkt auch bei den Fällen 32 und 31 nach Steigerung der Natronzufuhr eine Abbiegung der Ammoniumkurve fast bis auf 0 und eine gleichzeitige Abbiegung der relativen Ammonium- und der Aciditätskurven. Um einen Vergleich zu ermöglichen, ist auch der nicht gelungene Versuch Fall 30 a schematisch dargestellt. Fall 30 a zeigt eine gleichzeitige Aufbiegung aller 4 Kurven. Es ist klar zu sehen, daß die Säuren am Harnstofftage noch die Aciditäts- und die Ammoniumkurve beeinflussen; dieser Fall ist daher zu unseren Zwecken nicht zu verwerten.

Auf Grund der Ergebnisse dieser Versuche müssen wir den Begriff des «Rest-Ammoniaks» fallen lassen. Die verschiedenen Theorien über seine Herkunft werden damit überflüssig.

Man könnte vielleicht hier die Frage aufstellen, wohin verschwindet das durch Natron ersetzte Ammoniak? Haskins<sup>1)</sup> ist es gelungen, auf ziemlich klare Weise zu zeigen, daß es in Harnstoff umgewandelt wird.

Daß außerordentlich niedrige negative Aciditätszahlen bei einigen Natronversuchen erreicht worden sind, ist bemerkenswert. Die Zahl 19,0 (Fall 9) gegen Phenolphthalein stellt die niedrigste in dieser Arbeit dar.

#### Bemerkungen über den Einfluß per os zugeführten Harnstoffs auf den Stoffwechsel.

Vor Jahren hat Voit<sup>2)</sup> bei Hunden per os zugeführten Stickstoff in der Form von Harnstoff fast quantitativ im Harne wieder gefunden. Heilner<sup>3)</sup> hat gezeigt, daß subcutane Einspritzung von Harnstoff nicht nur zum quantitativen Erscheinen seines Stickstoffs im Harne führt, sondern auch einen erhöhten Eiweißumsatz mit einer entsprechenden größeren Steigerung der Stickstoffausscheidung hervorrufen kann. Ich habe neun Ver-

<sup>1)</sup> Haskins, Journ. of biol. Chem.

<sup>2)</sup> C. Voit, Zeitschr. f. Biol., Bd. 2, S. 50, 1866.

<sup>3)</sup> Heilner, ibidem, Bd. 52, S. 216.

suche mit Harnstoffzufuhr per os angestellt. Bei fünf davon erreichten die Stickstoffwerte nicht die bei quantitativer N-Ausscheidung zu erwartende Höhe. Wahrscheinlich handelt es sich hier um mangelhafte Resorption des Harnstoffes im Darmkanal.<sup>1)</sup> Von den vier übrigen Fällen erschien bei zweien der Harnstoffstickstoff quantitativ im Harne wieder, wie in den Voitschen Hunderversuchen. Die zwei übrigen Fälle, 19 (S. 132) und 32 (S. 134), zeigen einen beträchtlichen Überschuß von Stickstoff im Harne, der die zu erwartende normale Stickstoffausscheidung für den Harnstofftag plus den zugeführten Harnstoffstickstoff weit überstieg. In diesen Fällen muß es sich also entweder um eine Steigerung des Eiweißumsatzes durch die Harnstoffzufuhr oder um eine Stickstoffausschwemmung handeln.

### Zusammenfassung.

I. Das Ammoniak des menschlichen Harnes hat die einzige Funktion, die sauren Körper zu neutralisieren. Wenn diese Funktion durch Natronzufuhr überflüssig wird, so verschwindet das Ammoniak bis auf fast unbestimmbare Spuren aus dem Harne.

II. Eine Umbildung von Harnstoff in Ammoniumsalze im Sinne einer ausgesprochenen Gleichgewichtsreaktion ist im normalen menschlichen Körper nicht nachweisbar.

III. 15 g Natrium bicarbonicum genügen bei Erwachsenen mit normalem Eiweißumsatz (im Durchschnitt 12,21 g), um bei gemischter Kost die Harnacidität auf Null, die Ammoniakausscheidung bis auf  $\frac{1}{3}$  herabzudrücken.

IV. Per os eingeführter Harnstoff kann beim Menschen einen gesteigerten Eiweißumsatz oder eine Ausschwemmung stickstoffhaltiger Körper hervorrufen.

V. Bei akutem Icterus catarrhalis besteht häufig eine wahre Acidosis. (Vermehrung der sauren Bestandteile im Harn.)

<sup>1)</sup> Bei Fall 9, Lebercirrhose, war ein zunehmendes Ascites vorhanden. Hier handelte es sich wohl auch um Stickstoffretention in der Ascitesflüssigkeit. Bei Versuch 30a schien der Harnstoff eine bereits existierende Diarrhöe zu verschlimmern und infolgedessen wurde nur wenig resorbiert.

## Anhang.

## I. Normale Fälle.

a) Normale Fälle bei gemischter Kost.

Fall 6.

Name: Markl, 27jähriger Mann. Diagnose: Neurasthenie.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> <sup>1)</sup> in g	Reaktion <sup>2)</sup>	Menge in ccm	Spez. Gew.	Acidi- tät	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Gesamt-N
20./21. III.	15	alkalisch	910	1027	—	12,26	0,2912	0,2263	1,85
21./22.	15	»	2095	1024	— 0,5	19,52	0,2464	0,1915	0,98
22./23.	15	»	1750	1022	+ 1,0	14,75	0,2464	0,1915	1,30
23./24.	15	»	1210	1025	+ 1,5	12,74	0,1908	0,1482	1,16
24./25.	15	»	1860	1018	— 6,0	11,49	0,3080	0,2393	2,08
Mittel von 5 Tagen	15	alkalisch	1565	1023	— 1,0	14,15	0,2566	0,2014	1,44

Fall 7.

Name: Nömer, 16jähriger Mann. Diagnose: Astigmatismus.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> <sup>1)</sup> in g	Reaktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Acidi- tät	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Gesamt-N
23./24. III.	15	alkalisch	1540	—	+ 5,5	13,72	0,2772	0,2154	1,57
24./25.	15	»	2460	1013	+ 1,5	13,08	0,2148	0,1669	1,28
25./26.	15	»	2060	1017	0,0	13,82	0,2080	0,1613	1,17
Mittel von 3 Tagen	15	alkalisch	2020	1015	+ 2,3	13,54	0,2333	0,1812	1,34

Fall 10.

Name: Dingreiter, weiblich, normal.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> <sup>1)</sup> in g	Reaktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Acidi- tät	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Gesamt-N
31. V./1. VI.	0	sauer	1760	1012	+ 14,0	10,84	0,4688	0,3646	3,36
1./2.	0	»	1370	1013	+ 16,0	9,63	0,3329	0,2589	2,69
2./3.	15	schwach sauer	1235	1014	+ 9,5	10,86	0,2956	0,2301	2,12
3./4.	15	alkalisch	1840	1016	+ 1,5	12,47	0,0977	0,0775	0,62
4./5.	15	»	1915	1017	— 2,5	12,39	0,1172	0,0911	0,73
5./6.	15	»	1850	—	— 3,5	14,76	0,2164	0,1683	1,44
6./7.	15	»	1030	1023	+ 2,0	10,38	—	—	—
7./8.	15	»	1630	1020	+ 2,0	8,11	0,1502	0,1168	1,44
8./9.	15	»	1490	1019	0,0	13,86	0,1535	0,1194	0,87
Mittel von 5 Tagen	15	alkalisch	1745	1015,5	— 0,5	12,32	0,1470	0,1143	0,93

(Durchfall und Anorexie die letzten 2 Tage.)

<sup>1)</sup> Ohne Citronensäurezusatz. Bei den übrigen Versuchen wurde dem Natr. bicarb. immer eine halbe Gewichtsmenge Citronensäure zugesetzt.

<sup>2)</sup> Gegen Lackmus.

## Fall 11.

Name: Widdenbacher, weiblich. Normal.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reaktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Gesamt-N
31.V./1.VI.	0	sauer	1935	1015	+ 13,0	10,51	0,3692	0,2871	2,73
1.2.	0	»	2265	1015	+ 19,0	14,77	0,6156	0,4788	3,24
2.3.	15	schwach sauer	2610	1014	+ 18,0	15,43	0,7059	0,5495	3,56
3.4.	15	alkalisch	1900	1015	+ 6,0	12,08	0,2120	0,1649	1,36
4.5.	15	amphot.	2563	1014	+ 4,5	12,33	0,2308	0,1795	1,49
5.6.	20	alkalisch	2340	1014	0,0	11,47	0,0926	0,0720	0,63
Mittel von 2 Tagen	17,5	alkalisch	2120	1014,5	+ 3,0	11,77	0,1523	0,1184	0,99

## Fall 14.

Name: Samson, 14jähriger Mann. Diagnose: Ischias.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reaktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Ges.-N
17./18. VI.	0	sauer	2980	1012	+ 12,5	16,59	0,8510	0,6618	3,99
18./19.	0	»	2025	1012	+ 10,5	11,58	0,5672	0,4411	3,81
19./20.	0	»	2250	1015	+ 13,5	15,62	0,6302	0,4901	3,14
20./21.	0	»	1790	1017	+ 15,5	13,44	0,6253	0,4863	3,62
21./22.	0	»	2370	1013	+ 16,0	10,99	0,8074	0,6279	5,71
22./23.	0	»	1385	1015	+ 11,0	11,06	0,4039	0,3141	2,84
23./24.	0	»	2370	1011	+ 12,0	12,93	0,6009	0,4673	3,61
24./25.	7	sehr schwach sauer	1870	1009	+ 4,0	8,23	0,3904	0,3036	3,69
25./26.	0	sauer	1830	1016	+ 15,0	13,74	0,7175	0,5581	4,06
26./27.	15	alkalisch	1800	1016	+ 2,0	10,06	0,3172	0,2467	2,45
27./28.	15	»	2495	1010	0,0	10,03	0,1849	0,1438	1,43
28./29.	15	»	2375	1014	- 1,0	11,28	0,1924	0,1496	1,32
29./30.	15	»	2860	1012	0,0	12,32	0,2060	0,1602	1,33
Mittel von 4 Tagen	15	alkalisch	2382	1013	+ 0,25	10,92	0,2251	0,1751	1,60

## Fall 15.

Name: Seitz, weiblich. Normal.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reaktion	Spez. Gew.	Aci- dität	Menge in ccm	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Ges.-N
17./18. VI.	0	sauer	1016	+ 31,5	1290	12,94	0,5793	0,4503	3,48
18./19.	0	»	1014	+ 15,0	1670	11,50	0,4639	0,3608	3,14
19./20.	15	alkalisch	1016	+ 1,5	1490	10,63	0,2114	0,1644	1,55
20./21.	15	»	1020	+ 1,0	1120	10,82	0,1274	0,0991	0,92
Mittel von 2 Tagen	15	alkalisch	1018	+ 1,25	1305	10,72	0,1694	0,1317	1,23

## Fall 22.

Name: Weiss, weiblich. Diagnose: Arthritis (Knie).

Datum 1910	Reaktion	NaHCO <sub>3</sub> in g	Harn- menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Gesamt-N
22./23. VII.	sauer	0	1020	1024	+ 23,0	12,85	0,6837	0,5312	4.13
23./24.	»	0	970	1029	+ 19,0	15,07	0,8277	0,4637	4.27
24./25.	amphoter	0	1780	1021	+ 21,0	22,48	1,0930	0,8498	3.78
25./26.	alkalisch	20	1350	1024	— 4,0	14,67	0,2215	0,1720	1.17
26./27.	»	20	1220	1020	0,0	9,49	0,0805	0,0625	0.66
Mittel von 2 Tagen	alkalisch	20	1285	1022	— 2,0	12,08	0,1510	0,1172	0.91

b) Normale Fälle bei stickstoffreicher Kost.

1. Bei mäßig gesteigerter Fleischzufuhr.

## Fall 24.

Name: Buchner, männlich. Normal.

Kost täglich: Milchkaffee 200 g, Brot 250 g, Schinken 50 g, Rindfleisch 200 g, Kalbfleisch 130 g, 1 Ei, Butter 20 g, Kartoffel 200 g, Mehlspeise oder Reis 100 g. — Kalorien 2252.

Am 4./5. VIII. 1911, 3stündige Versuchstage, hat der Patient um 8 Uhr früh: 200 g Milchkaffee, 150 g Brot, 50 g Schinken; um 11 Uhr morgens: 200 g Rindfleisch, 200 g Kartoffelpuree, 100 g Reis; um 5 Uhr abends: 130 g Kalbfleisch, 20 g Butter, 100 g Brot, 1 Ei zu sich genommen.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reaktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Gesamt-N
23./24. VII.	0	sauer	2610	1009	+ 16,0	19,29	1,1520	0,8952	4.64
24./25.	0	»	2280	1014	+ 21,5	18,99	1,8795	1,4603	7.69
25./26.	0	»	2180	1015	+ 18,0	18,13	1,6733	1,3002	7.16
26./27.	30	amphoter	1540	1017	+ 16,5	16,17	0,7658	0,5951	3.68
27./28.	30	alkalisch	2030	1013	0,0	18,08	0,4060	0,3154	1.75
28./29.	30	»	1575	1018	+ 3,0	13,25	0,1693	0,1315	0.99
29./30.	30	»	1790	1021	— 5,0	14,53	0,1467	0,1140	0.78
30./31.	30	»	2180	1019	+ 1,0	17,95	0,2553	0,1984	1.11
31./I. VIII.	30	»	2230	1017	— 5,0	16,74	0,2046	0,1592	0.95
1./2.	40	»	920 <sup>1)</sup>	1021	— 13,0	6,41	0,0530	0,0412	0.94
2./3.	40	»	2030	1026	— 13,5	18,53	0,0949	0,0738	0.40
3./4.	30	»	1970	1023	— 4,0	17,76	0,1880	0,1462	0.82
4./5.	30	»	2072	1023	— 7,6	20,05	0,2011	0,1567	0.75
Mittel von 7 Tagen <sup>2)</sup>	30	alkalisch	1978	1019	— 2,5	16,91	0,2244	0,1745	1.01

<sup>1)</sup> Viel Harn verloren.<sup>2)</sup> 27./28. VII. bis 4./5. VIII. mit Ausnahme von 1./2. VIII. und 2. 3. VIII.

Fall 24.

4./5. VIII. 3stündiger Versuch.

Zeit- peri- oden	NaHCO <sub>3</sub>	Reaktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Gesamt-N
Tages- stunden 6—9	—	alkalisch	440 <sup>1)</sup>	—	—	—	—	—	—
9—12	10 g um 9 Uhr	»	240	1024	— 4,0	2,11	0,0112	0,0087	0,42
12—3	—	»	310	1021	+ 3,0	2,56	0,0346	0,0269	1,05
3—6	10 g um 3 Uhr	»	285	1024	— 12,0	2,44	0,0251	0,0196	0,80
Nacht- stunden 6—9	10 g um 1/2 8 Uhr	»	270	1025	— 14,0	2,69	0,0219	0,0170	0,63
9—12	—	»	220	1024	— 19,0	2,40	0,0155	0,0123	0,50
12—3	—	»	156	1029	— 10,5	2,37	0,0245	0,0191	0,80
3—6	—	»	151	1024	— 5,0	2,03	0,0169	0,0131	0,64

2. Bei reichlicher Fleischzufuhr.

Fall 26. Herr W. Normal.

Kost täglich vom 31. VIII. 1911 ab: Milchkaffee 550 g, Brot 560 g, Emmen-  
thaler Käse 50 g, Schinken 100 g, Butter 30 g, Suppe 250 g, Kalbfleisch 700 g,  
grünes Gemüse 100 g, Kompott 100 g, Bier 500 g. Kalorien 3784.

Datum	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reaktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Gesamt-N
9.10. VIII.	30	alkalisch	2040	1028	+ 3,0	29,19	0,3599	0,2799	0,96
10.11.	30	»	2315	1029	+ 4,0	35,78	0,4080	0,3176	0,89
11.12.	30	»	2380	1028	+ 6,0	39,98	0,5185	0,4032	1,01
Mittel von 3 Tagen	30	alkalisch	2267	1028	+ 4,3	34,98	0,4288	0,3332	0,95

<sup>1)</sup> Diese Menge entspricht auch einer unbekanntem Menge des vorigen  
Tages, weil der Patient bei Beginn der Periode es unterlassen hat, die Blase  
zu entleeren.

## c) Fälle bei Milchkost.

Tägliche Kost: Fälle 16—17: Milchkaffee 400 g, Suppe 250 g, Milch 550 g, Brot 210 g, Butter 15 g, Kompott 300 g. Kalorien 1730.

## Fall 16.

Name: Schindler, männlich. Normal.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reaktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Gesamt-N
24./25. VI.	0	sauer	1450	1017	+ 24,0	10,91	1,1720	0,9114	8,35
25./26.	0	›	1500	1017	+ 22,5	11,32	1,0483	0,8148	7,20
27./28. <sup>1)</sup>	15	alkalisch	1340	1016	0,0	7,38	0,1891	0,1417	1,99
28./29.	15	›	1465	1017	+ 6,0	9,88	0,5116	0,3979	4,03
29./30.	15	›	1420	1022	+ 3,0	12,23	0,3643	0,2833	2,32
30./31.	15	›	1060	1016	— 3,0	6,80	0,0992	0,0772	1,14
1./2. VII.	15	neutral	1450	1022	+ 8,0	16,16	0,5594	0,4350	2,69
2./3.	15	alkalisch	1160	1020	— 5,0	8,93	0,1524	0,1168	1,34
3./4.	15	›	1400	1022	— 11,0	10,98	0,1411	0,1098	1,00
4./5.	15	›	1660	1023	0,0	12,06	0,2391	0,1859	1,55
Mittel von 7 Tagen	15	alkalisch	1358	1019	— 1,0	9,74	0,2414	0,1776	1,86

## Fall 17.

Name: Götz, 18jähriger Mann. Diagnose: Leichter Catarrh. apicis pulmonis.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reaktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Gesamt-N
24./25. VI.	0	sauer	600	1022	+ 23,3	6,36	0,3923	0,3058	4,81
25./26.	0	›	1190	1017	+ 30,0	10,72	0,7399	0,5754	5,37
27./28. <sup>1)</sup>	15	schwach sauer	2740	1015	+ 7,5	14,02	0,7032	0,5469	3,90
28./29.	15	alkalisch	1440	1015	+ 1,5	8,91	0,1503	0,1169	1,32
29./30.	15	›	1750	1018	+ 3,0	12,00	0,2331	0,1813	1,51
30./1. VII.	15	›	1250	1018	+ 1,0	8,19	0,1372	0,1067	1,20
1./2.	15	amphot.	1470	1022	+ 7,5	11,65	0,2779	0,2161	1,85
Mittel von 3 Tagen	15	alkalisch	1480	1017	+ 1,8	9,70	0,1735	0,1349	1,37

<sup>1)</sup> Harn 26./27. verloren.

**II. Leberkranke.**

Alle bei gemischter Kost, mit gewissen täglichen Variationen, weil die Magendarmsymptome das Behalten strenger Diät nicht erlaubten.

**Fall 8.**

Name: Kellner, Bäcker, 31jähriger Mann. Gew. 63 kg. Diagnose: Icterus catarrhalis. Beginn der Krankheit: 24. IV. 1910 mit gelber Hautfarbe, blassem Stuhlgange, empfindlicher Leber. Am 8. V. Icterus noch intensiv. Am 17. V. Icterus unvermindert. Am 23. V. Icterus nimmt ab. Allgemeines Befinden besser.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reak- tion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N		Bili- rubin	Uro- bilin
								in g	in % des Ges.-N		
18. 19. V.	0	sauer	1540	1021	+ 15,0	6,34	0,5211	0,4049	6,39	+	—
19. 20.	0	›	1540	1021	+ 16,0	11,51	0,7516	0,5840	5,07	+	—
20. 21.	0	›	1800	1015	+ 21,0	9,17	0,7063	0,5488	5,98	+	—
21. 22.	15	schwach sauer	1600	1018	+ 12,0	14,56	0,6969	0,5415	3,72	+	—
22. 23.	15	alkal.	2730	1016	+ 7,0	15,21	0,4276	0,3307	2,17	+	+
23. 24.	15	›	2120	1016	+ 2,0	12,08	0,2748	0,2135	1,77	+	+
24. 25.	15	›	2590	1011	+ 5,0	10,88	0,2657	0,2064	1,90	0	+
25. 26.	15	›	1830	1020	+ 3,0	11,78	0,2042	0,1587	1,35	0	+
26. 27.	15	›	1670	1016	+ 2,5	8,93	0,1713	0,1331	1,48	0	+
27. 28.	15	›	2220	1013	+ 2,0	7,99	0,2560	0,1989	2,49	0	+
Mittel von 2 Tagen <sup>1)</sup>	15	alkal.	2425	1016	+ 4,5	13,64	0,3512	0,2721	1,97	—	—

**Fall 12.**

Name: Zill, Tagelöhner, 22jähriger Mann. Körpergew. 77 kg. Diagnose: Icterus catarrhalis. Beginn der Krankheit: 18. V. 1910. Typische Symptome: Gelbsucht, icterischer Harn, Fett in Stühlen. Am 5. VI. Leber noch druckempfindlich und vergrößert. Am 8. VI. Leber kleiner geworden. Am 14. VI. Patient blässer geworden. Am 17. VI. Gelbfarbe der Haut fast verschwunden.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reak- tion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N		Bili- rubin	Uro- bilin
								in g	in % des Ges.-N		
4./5. VI.	0	sauer	2250	1014	+ 39,0	20,35	0,6601	0,5133	2,52	+	0 <sup>2)</sup>
5./6.	0	›	1850	1009	+ 18,0	9,63	0,8824	0,6863	7,13	+	+
6./7.	0	›	2560	1011	+ 14,5	13,83	0,5391	0,4193	3,03	+	+
7./8.	20	alkal.	1430	1014	+ 3,0	12,34	—	—	—	+	+
8./9.	20	›	1790	1016	+ 2,5	11,54	0,3089	0,2402	2,08	+	+
9./10.	20	›	2160	1014	+ 5,0	12,02	0,3161	0,2458	2,04	+	+
10./11.	20	›	3300	1015	+ 3,0	20,79	0,3458	0,2689	1,29	+	+
Mittel von 3 Tagen	20	alkal.	2417	1015	+ 3,5	14,78	0,3236	0,2517	1,70	—	—
Nach Pause von 13 Tagen unter ununterbrochener Zufuhr von NaHCO <sub>3</sub> 20 g täglich.											
23. 24. VI.	20	alkal.	2185	1018	+ 4,0	19,29	0,2620	0,2038	1,06	—	—
24./25.	20	›	2540	1018	+ 2,0	17,53	0,2295	0,1785	1,01	—	—

<sup>1)</sup> Mittel von den Tagen 22./23., 23./24. V. Bei der Ermittlung dieser Mittelzahlen bleiben die Untersuchungen der folgenden Versuchstage unberücksichtigt, weil bei diesen Bilirubin nicht mehr nachweisbar war.

<sup>2)</sup> In der Kälte negativ.

## Fall 18.

Name: Krieg, männlich. Diagnose: Icterus catarrhalis. Im Endstadium untersucht.  
Ein durchaus typischer Fall von Icterus catarrhalis.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reaktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N		Bili- rubin	Uro- bilin
								in g	in % des Ges.-N		
2. 3. VII.	20	alkalisch	1640	1020	+ 4,0	9,92	0,3543	0,2755	2,77	+	+
3./4.	20	»	1920	1020	0,0	14,19	0,3733	0,2903	2,04	+	+
4./5.	20	»	1530	1020	- 7,0	10,80	0,2258	0,1756	1,62	+	+
5./6.	20	»	1270	1022	+ 5,0	22,19	0,5426	0,4221	1,90	+	neg
6./7.	20	»	1440	1021	+ 7,0	13,83	0,5573	0,4334	3,13	+	+
7./8.	20	»	990	1020	+ 6,0	10,28	0,2869	0,2231	2,17	+	spur
8./9.	20	»	1430	1020	+ 6,0	15,74	0,3166	0,2462	1,56	spur.	+
9./10.	20	»	2660	1019	+ 3,0	13,91	0,5411	0,4208	3,03	»	+
10./11.	20	»	1490	1019	+ 11,0	16,98	0,3996	0,3108	1,83	»	+
11./12.	20	»	1650	1023	+ 2,5	14,55	0,1723	0,1340	0,92	neg.	+
12./13.	20	»	840	1020	0,0	8,33	0,0894	0,0696	0,84	»	+
Mittel von 9 Tagen <sup>1)</sup>	20	alkalisch	1619	1020	+ 4,0	14,20	0,3997	0,3109	2,23	-	-

## Fall 21.

Name: Busch, weiblich. Ein sehr leichter Fall von Icterus. Keine subjektiven Beschwerden. Mäßige Gelbfärbung der Haut und Conjunctiva. Stuhlgang normal.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> in g	Re- aktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N		Bili- rubin	Uro- bilin
								in g	in % des Ges.-N		
12./13. VII.	20	alkal.	2900	1018	+ 4,0	18,27	0,8412	0,6537	3,58	+	+
13./14.	20	»	1680	1020	0,0	14,28	0,2270	0,1764	1,24	+	+
14./15.	20	»	1370	1022	- 5,0	13,35	0,1553	0,1208	0,91	+	+
15./16.	20	»	1900	1024	- 4,0	15,00	0,1285	0,0997	0,67	+	+
16./17.	20	»	1710	1023	- 8,0	13,69	0,1017	0,0790	0,58	+	+
17./18.	20	»	1990	1022	- 8,0	14,88	0,2259	0,1755	1,18	+	+
18./19.	20	»	2280	1022	- 10,0	16,23	0,1541	0,1197	0,74	+	+
19./20.	20 Harnstoff 20 g (N 9,33 g)	»	2800	1016	0,0	21,99	0,3632	0,2822	1,28	+	+
20./21.	20	»	2010	1018	0,0	12,94	0,1539	0,1196	0,92	+	+
21./22.	20	»	2550	1019	- 2,0	16,07	0,2216	0,1571	0,98	+	+
Mittel von 8 Tagen <sup>2)</sup>	20	alkal.	1976	1022	- 4,0	15,10	0,2613	0,2032	1,31	-	-

<sup>1)</sup> Bei der Ermittlung dieser Mittelzahlen bleiben die Untersuchungen der Tagesportionen 11./12., 12./13. VII. unberücksichtigt, weil bei diesen Bilirubin nicht mehr nachweisbar war.

<sup>2)</sup> Bei der Ermittlung dieser Mittelzahlen wie bei allen folgenden Versuchen werden die Zahlen, die durch Harnstoff beeinflusst wurden, nicht berücksichtigt.

Fall 9.

Name: Doetsch, Tagelöhner, 59-jähriger Mann. Diagnose: Lebereirrhose. Potatorium 8—10 l Bier täglich. Dauer der Krankheit 3—4 Jahre mit Stauungssymptomen. Jetzt schweres Oedem in den unteren Extremitäten und Ascites. Am 28. V. 1910 Ascites und Ödem zugenommen. Am 2. VI. Ascites zugenommen. Am 6. VI. Ascites wieder zugenommen. Patient phantasiert.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reaktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Acidität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N		Bilirubin	Urobilin
								in g	in % des Gesamt-N		
18./19. V.	15	alkalisch	1710	1010	+	15,27	0,5786	0,4500	2,95		
19./20.	15	>	1017	1010	+	5,93	0,4892	0,3805	6,42		
20./21.	15	>	1400	1009	+	6,38	0,5846	0,4546	7,13		
21./22.	15	>	2710	1011	+	12,56	0,6000	0,4666	3,72		
22./23.	15	>	1740	1012	+	8,43	0,3257	0,2533	3,00		
23./24.	15	>	1460	1012	+	6,99	0,2260	0,1758	2,52	0	+
24./25.	15	>	1590	1013	—	6,10	—	—	—	—	—
25./26.	15	>	1530	1013	+	6,00	0,2093	0,1628	2,71	0	+
26./27.	20	>	1225	1013	—	5,01	0,0992	0,0771	1,54	0	+
27./28.	20	>	1230	1012	+	5,03	0,0907	0,0705	1,40	0	+
28./29.	20	>	1560	1013	—	6,11	0,0954	0,0743	1,22		
29./30.	20	>	1405	1013	—	5,51	0,1113	0,0866	1,57		
30./31.	20	>	1140	1013	—	4,91	0,1046	0,0813	1,66		
31./I. VI.	20	>	1450	1012	—	7,51	0,1253	0,0944	1,30		
1./2.	20 Harnstoff 20 g (N 9,33 g)	>	1390	1012	0,0	6,62	0,2965	0,2306	3,48		
2./3.	20	>	970	1013	—	3,92	0,0791	0,0615	1,57		
3./4.	0	>	785	1013	—	3,58	0,0728	0,0566	1,58		
4./5.	0	>	495	1013	+	3,05	0,0866	0,0673	2,21		

## Fall 19.

Name: Färber, Maurer, 52jähriger Mann. Diagnose: Lebercirrhose. Körpergew. 85 kg. Potatorium 2 1/2—3 l Bier täglich. Beginn der Krankheit vor 2 Jahren. Leber vergrößert, palpabel. Keine Ödeme. Keine Störung der Magendarmfunktion. Patient hat ziemlich gutes körperliches Aussehen.

Datum 1910	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reaktion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Acidität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N		Bilirubin	Urobilin
								in g	in % des Gesamt-N		
5./6. VII.	0	sauer	1185	1010	+ 11,5	11,45	0,6023	0,4684	4,09		
6./7.	0	"	1370	1012	+ 13,0	9,80	0,6338	0,4929	5,02		
7./8.	7	alkalisch	1940	1013	+ 3,0	12,96	0,3286	0,2553	1,91		
8./9.	0	neutral	2380	1011	+ 3,0	13,46	0,3985	0,3099	2,30	negativ	
9./10.	20	sauer	1860	1011	+ 6,0	11,35	0,4386	0,3411	3,01	"	
10./11.	20	"	1600	1015	+ 10,5	13,48	0,4521	0,3516	2,61	"	
11./12.	20	alkalisch	2800	1011	+ 1,0	8,47	0,2270	0,1764	2,08		
12./13.	20	"	2600	1012	+ 2,0	12,23	0,2623	0,2038	1,67		
13./14.	20	"	1580	1017	+ 2,0	12,05	0,1509	0,1172	0,97		
14./15.	20	amphoter	2470	1013	+ 7,0	17,50	0,5291	0,4115	2,36		
15./16.	20	alkalisch	3130	1010	+ 1,0	9,84	0,2656	0,2060	2,10		
16./17.	20	"	1810	1017	0,0	12,92	0,1076	0,0836	0,65		
17./18.	20	"	2490	1011	+ 1,0	13,32	0,2176	0,1691	1,27		
18./19.	25 Harnstoff 20 g (N 9,33 g)	"	3700	1013	+ 2,0	27,35	0,5532	0,4299	1,56		
19./20.	20	"	3100	1013	+ 1,0	19,36	0,2288	0,1779	0,92		
20./21.	20	"	3910	1011	0,0	17,19	0,2184	0,1697	0,99		
21./22.	20	"	3000	1013	+ 2,0	16,72	0,2000	0,1554	0,93		
22./23.	20	"	2060	1011	0,0	13,47	0,1411	0,1096	0,81		
Mittel von 8 Tagen	18,4	alkalisch	2301	1013	+ 1,2	11,91	0,2126	0,1651	1,41		

III. Fälle bei gleichzeitiger  $\text{NaHCO}_3$ - und Harnstoffzufuhr untersucht.  
(Harnstoffversuche an Leberfällen siehe oben.)

Fall 28.

Name: Geiss, männlich. Diagnose: Bronchitis chronica; sonst normal.  
Gleiche vegetabilische Kost durchaus den Versuch.

Datum 1910	$\text{NaHCO}_3$ in g	Reak- tion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	$\text{NH}_4$ in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Gesamt-N
3./4. X.	30	alkalisch	2070	1012	+ 2,0	11,07	0,1863	0,1449	1,31
4./5.	30	›	2000	1010	— 6,5	10,70	0,0936	0,0728	0,68
5./6.	30	›	1600	1016	— 7,0	7,84	0,1006	0,0784	1,00
6./7.	30	›	1460	1017	— 7,0	6,79	0,0302	0,0235	0,35
7./8.	40 Harnstoff 20 g (N 9,33 g)	›	2820	1019	— 7,0	14,69	0,0695	0,0541	0,36
8./9.	40	›	2750	1018	— 11,0	10,78	0,1089	0,0847	0,79
9./10.	30	›	1990	1013	— 12,0	8,41	—	—	—

Fall 29.

Name: Ulrich, Schreinerlehrling. Diagnose: Stenose des Oesophagus.  
Am 25. IX. 1910 trank er aus Versehen Lauge. Zur Zeit der Untersuchungen  
eine leichte Störung des Verschluckenvermögens. Sonst normal.

Milch-Mehlkost, gleich Tag für Tag.

Milch 1250 g, Butter 100 g, Brot 50 g, Suppe 250 g, Mehlbrei 200 g, Kar-  
toffelbrei 200 g, Kompott 300 g, Gemüse 400 g. Kalorien 2700 täglich.

Datum 1911	$\text{NaHCO}_3$ in g	Reak- tion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	$\text{NH}_4$ in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Gesamt-N
2./3. II.	30	alkalisch	2020	1013	+ 1,0	—	—	—	—
3./4.	30	›	2420	1014	0,0	8,81	0,0958	0,0744	0,84
4./5.	30	›	1955	1020	— 5,0	8,48	0,0669	0,0520	0,61
5./6.	30	›	1800	1018	0,0	7,16	0,0632	0,0499	0,70
6./7.	30 Harnstoff 20 g (N 9,33 g)	›	2110	1017	0,0	13,17	0,0759	0,0590	0,45
7./8.	30	›	2280	1020	0,0	10,91	0,0416	0,0324	0,30
8./9.	30	›	2200	1019	— 2,0	8,32	0,0475	0,0369	0,44
9./10.	30	›	1960	1017	0,0	6,42	0,0515	0,0400	0,62

## Fall 31.

Name: Hascher, Gärtnersgehilfe. 17jähriger Mann. Diagnose: Ischias.  
Vom 19. Februar 1911 ab gleiche Milch-vegetalische Kost täglich.

Milchkaffee 200 g, Milch 1200 g, Butter 100 g, Brot 140 g, Mehlbrei 200 g,  
Kartoffeln 200 g, Kompott 200 g, Gemüse 400 g, Suppe 400 g. Kalorien 3490.

Datum 1911	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reak- tion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Ges.-N
20./21. II.	30	alkalisch	2130	1016	— 7,0	9,18	0,0632	0,0492	0,54
21./22.	30	»	1810	1018	— 6,5	7,30	0,0261	0,0203	0,28
22./23.	30	»	1700	1019	— 9,5	5,43	0,0321	0,0250	0,41
23./24.	30	»	2180	1015	— 4,5	7,02	0,0392	0,0305	0,43
24./25.	60	»	2470	1020	— 14,5	7,12	0,0111	0,0086	0,12
25./26.	30	»	1810	1016	— 9,5	5,52	0,0473	0,0368	0,67
26./27.	30 Harnstoff (20 g 9,33 g N)	»	1940	1017	— 5,5	11,79	0,0351	0,0273	0,23
27./28.	30	»	1485	1020	— 6,0	7,69	0,0776	0,0604	0,78
28./1. III.	30	»	1720	1021	— 5,0	6,78	0,1006	0,0782	1,15

## Fall 32.

Name: Kretz, Bodenleger, 52jähriger Mann. Diagnose: Periarthritis semi-  
scapularis. Vom 19. Februar 1911 ab Milch-vegetabilische Kost täglich.

Milchkaffee 200 g, Milch 500 g, Mehlbrei 500 g, Butter 100 g, Brot 140 g,  
Seniemschmarren 200 g, Kompott 200 g, Grünes Gemüse 400 g, Suppe 400 g  
Kalorien 3143.

Datum 1911	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reak- tion	Menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N	
								in g	in % des Ges.-N
19./20. II.	30	alkalisch	2190	1014	— 4,0	—	—	—	—
20./21.	30	»	2400	1017	— 6,0	11,56	0,0972	0,0756	0,65
21./22.	30	»	1960	1017	— 6,5	8,67	0,0600	0,0466	0,54
22./23.	30	»	2400	1013	— 9,5	6,92	0,0670	0,0521	0,75
23./24.	30	»	2380	1014	— 6,0	8,53	0,0953	0,0741	0,87
24./25.	40 Harnstoff (20 g (9,33 g N))	»	2300	1020	— 11,0	15,00	0,0642	0,0499	0,33
25./26.	30	»	2380	1018	— 6,0	13,59	0,0600	0,0466	0,34
26./27.	30	»	2760	1018	— 8,0	15,53	—	—	—
27./28.	60	»	1680	1025	— 12,5	7,97	0,0226	0,0176	0,22
28./1. III.	30	»	1720	1021	— 13,0	8,86	0,0650	0,0506	0,57

## Fall 30.

Name: Schwarz, Tagelöhner, 60jähriger Mann.

Abgesehen von einer vertikalen Lage des Magens vollständig gesund. Früher Magenbeschwerden. Jetzt keine mehr. Neigung zu Diarrhöe.

Vegetabilische Kost vom 1. II. 1911 ab täglich:

Kakao 25 g, Butter 100 g, Brot 150 g, Mehlbrei 400 g, Kartoffeln 200 g, Kompott 300 g, Gemüse 400 g, Suppe 400 g. Kalorien 2889.

Datum 1911	NaHCO <sub>3</sub> in g	Reak- tion	Harn- menge in ccm	Spez. Gew.	Aci- dität	N in g	NH <sub>4</sub> in g	Ammonium-N		Stuhl- gang
								in g	in % des Ges.-N	
3./4. II.	30	alkal.	1235	1027	— 17,0	6,12	0,0378	0,0294	0,48	2
4./5.	30	»	1585	1024	— 8,0	4,41	0,0241	0,0187	0,42	3
5./6.	30	»	2170	1019	— 8,0	6,08	0,0566	0,0440	0,72	4
a) 6./7.	30 Harnstoff 20 g (N 9,33 g)	»	2220	1018	— 13,5	9,94	0,0539	0,0419	0,42	5
7./8.	30	»	2060	1025	— 12,5	8,42	0,0426	0,0331	0,43	1
8./9.	30	»	1850	1024	— 14,0	5,90	0,0483	0,0376	0,64	2
9./10.	30	»	1580	1023	— 14,0	5,26	0,0426	0,0331	0,63	3
b) 10./11.	30 Harnstoff 20 g (N 9,33 g)	»	2620	1020	— 7,0	13,13	0,1603	0,1246	0,95	2
11./12.	20	»	1780	1017	— 6,0	6,65	0,0753	0,0586	0,88	1
12./13.	30	»	930	1023	— 8,5	4,37	0,0209	0,0163	0,37	2