

# Über Säure- und Ammoniakbestimmung im Urin und ihre klinische Anwendung.<sup>1)</sup>

Von

H. Björn-Andersen und Marius Lauritzen.

Mit einer Tafel und zwei Abbildungen im Text.

(Der Redaktion zugegangen am 25. November 1909.)

Im Frühjahr 1905 baten wir Prof. S. M. Jörgensen um die Erlaubnis, Untersuchungen über Säure- und Ammoniakbestimmung des Urins im chemischen Laboratorium seiner Anstalt vornehmen zu dürfen.<sup>2)</sup> Durch Prof. Jörgensens großes Entgegenkommen und mit Hilfe des Carlsbergfonds wurde es uns ermöglicht, die Untersuchungen durchzuführen.

## I.

Die bisher für Ammoniakbestimmungen des Urins bevorzugte Methode ist wohl die von Schlösing, die jedoch bei der langen Zeit, die sie in Anspruch nimmt, und bei der Neigung des Urins, bei der Gärung aus dem Harnstoff Ammoniak zu bilden, sehr große Unbequemlichkeiten hat und kaum eine einigermaßen genaue Methode ist. Nun sind freilich von mehreren Seiten<sup>3)</sup> Methoden publiziert worden, wo der Ammoniak im Vakuum abdestilliert wird: aber trotz des ausgezeichneten Prinzips haben sie sich, vielleicht wegen der verwickelten Appa-

---

<sup>1)</sup> Der erste Teil ist von Björn-Andersen, der zweite von M. Lauritzen bearbeitet.

<sup>2)</sup> Die meisten der in den Tabellen II—V angeführten Analysen sind zu klinischen Zwecken von M. Lauritzen im Laboratorium seiner Klinik ausgeführt.

<sup>3)</sup> Wurster, Zentralbl. f. Physiol., 1887, S. 485. — Nencki und Zaleski, Archiv f. exp. Pathol., Bd. XXXVI, S. 385.

rate, die die betreffenden Autoren angeben, doch nicht eingeführt. Die folgende Abbildung (Fig. 1) zeigt einen Apparat, der sich zusammensetzt aus einem Fraktionskolben von 1 l, dessen Seitenrohr durch Erwärmung in einer Bunsenflamme die angegebenen Biegungen erhalten hat, und einem gewöhnlichen Kugelabsorptionsrohr (beide Apparate sind im Handel käuflich und brauchen nicht besonders hergestellt zu werden).

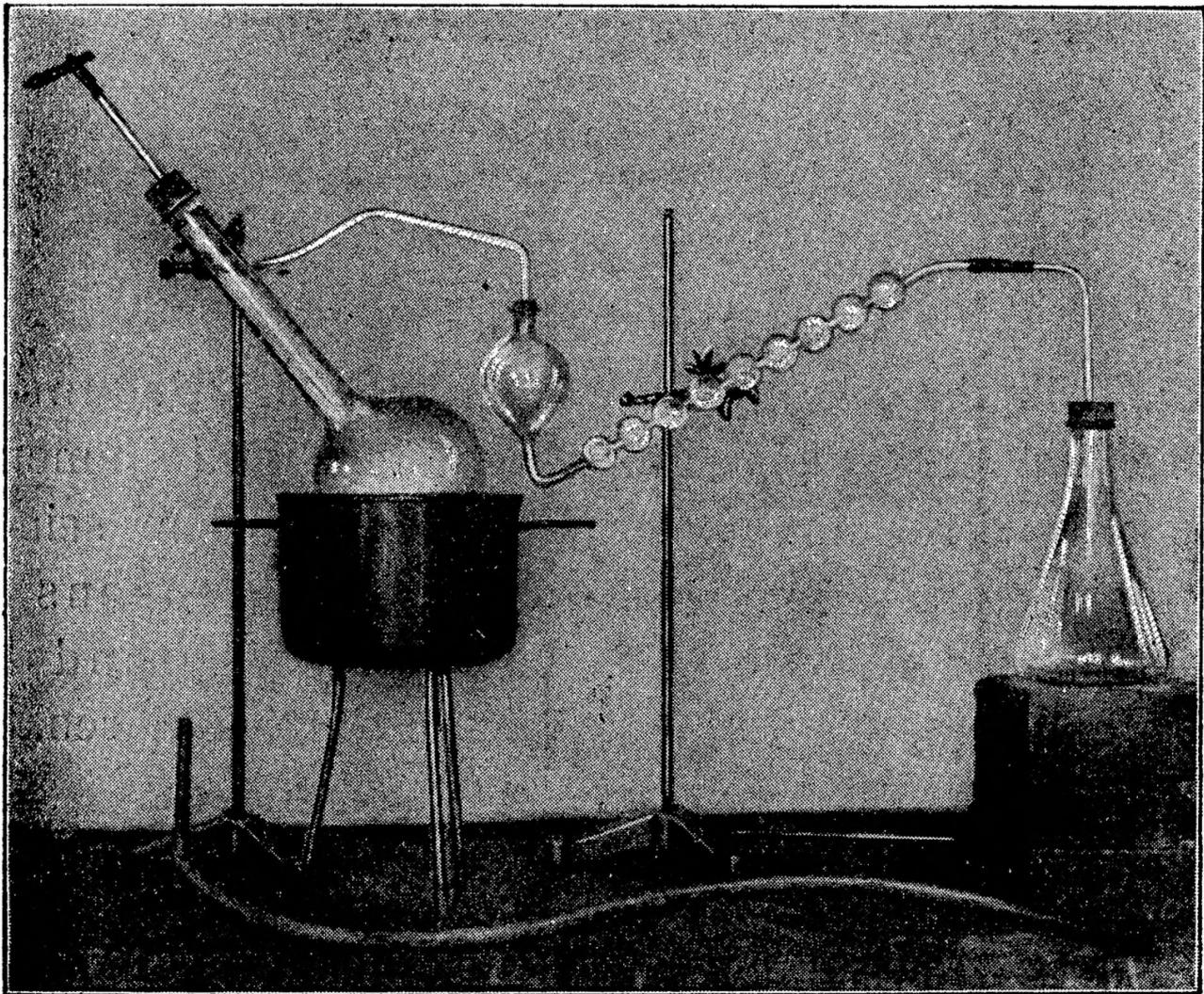


Fig. 1.

Der Kolben ist durch einen Gummipfropfen geschlossen, durch den ein Glasrohr geht, das mit einer Gummischlange und Klemmhahn geschlossen und mit einem Kugelrohr durch einen Gummipfropfen verbunden ist. Endlich wird das andere Ende des Kugelrohrs direkt mit einem Wassersauger verbunden.

Im Kolben werden 20 ccm Urin abpipettiert und 20 ccm Barytwasser hinzugesetzt, der Pfropfen wird aufgesetzt und der Klemmhahn geschlossen. In das Kugelrohr werden 20 ccm  $1/10$ -Normal-Schwefelsäure gefällt, der Apparat fertig gemacht und evakuiert. Der Kolben wird in ein Wasserbad getan, das auf  $50^{\circ}$  erwärmt wird. Nach  $1/4$  stündigem oder 20 Minuten langem Kochen ist  $3/4$  der Flüssigkeit und damit aller Ammoniak überdestilliert. Es besteht dabei große Neigung zur Bil-

dung von Blasen, die den ganzen Kolben erfüllen, die aber platzen, wenn sie den Hals erreichen; in seltenen Fällen gehen sie zum Seitenrohr ab, weshalb sein erster Abschnitt eine schwache Neigung nach rückwärts hat, damit die wenige Flüssigkeit, die beim Platzen der Blasen manchmal in das Seitenrohr gelangt, nicht in die Vorlage abläuft, sondern in den Kolben zurückkommt.

Daß kein Ammoniak zurückbleibt, nachdem  $\frac{3}{4}$  der Flüssigkeit überdestilliert ist, davon habe ich mich zu wiederholten Malen durch Verdünnung des Restes mit 20—30 ccm Wasser und Überdestillieren in eine neue Portion Schwefelsäure überzeugt. Bei Zurücktitrierung wird die der ganzen Menge entsprechende Natronmenge verbraucht, so daß also bei der zweiten Destillation kein Ammoniak übergegangen sein kann, sondern alles beim ersten Mal destilliert sein muß. Dieser Versuch ist zugleich ein Beweis, daß der Harnstoff nicht zersetzt werden kann und mit der Base bei dieser Temperatur keinen Ammoniak ergibt, was ich auch bei Versuchen mit reinem Harnstoff gezeigt habe.

Die Zurücktitrierung findet am leichtesten im Kugelrohr selbst statt; man entgeht dabei der Unbequemlichkeit, die mit dem Umgießen verbunden ist, und vermeidet die Verdünnung der Flüssigkeit mit dem Spülwasser.

Die Ammoniakbestimmungen von 10 Urinen (7 verschiedenen Personen) nach dieser Methode findet man in Tabelle I aufgeführt.

(Derselbe Apparat kann zur Kohlensäurebestimmung des Urins gebraucht werden. Der Urin wird mit wenig Säure im Vakuum destilliert, und die Kohlensäure wird im Kugelrohr in titriertem Baryt aufgefangen. Der Basenüberschuß wird mit Phenolphthalein als Indikator titriert.)

Die hier beschriebene Methode ist leicht, schnell und absolut genau. Man kann jedoch für den klinischen Gebrauch eine Methode befolgen, die keinerlei Apparate erfordert. Der Ammoniak wird allerdings nicht ganz richtig bestimmt, aber die Schwankungen in der Ammoniakmenge zeigen sich von Tag zu Tag besonders deutlich.

Tabelle I.

Äquivalenzen in 1000 ccm Urin.

Nr.	Acidität ohne Formalin	Acidität mit Formalin (Gesamt- acidität)	Ammoniak bestimmt als Differenz der beiden vorangehenden	Ammoniak bestimmt durch Vakuum- destillation
1	0,0739	0,1350	0,0611	0,0536
2	0,0151	0,0318	0,0167	0,0119
3	0,0250	0,0454	0,0204	0,0175
4	0,0086	0,0333	0,0247	0,0202
5	0,0252	0,0600	0,0348	0,0277
6	0,0434	0,0920	0,0486	0,0383
7	0,0440	0,1020	0,0580	0,0517
8	0,0292	0,0685	0,0393	0,0321
9	0,0166	0,0469	0,0303	0,0237
10	0,0303	0,0792	0,0489	0,0423

Um das Prinzip zu erklären, wollen wir annehmen, daß eine Flüssigkeit vorliegt, die  $n$  Äquivalenzen einer oder der anderen Säure (z. B. HCl) und  $m$  Äquivalenzen eines oder des anderen Ammoniumsalzes (z. B.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) enthält. Da letzteres neutral reagiert, werden zur Neutralisation der vorliegenden Flüssigkeit  $n$  Äquivalenzen Alkali gebraucht werden (entsprechend den  $n$  Äquivalenzen Säure).

Wird zu einer neuen Portion etwas Formalin hinzugesetzt (eine 40%ige Auflösung von Formaldehyd), so verbindet sich das mit dem Ammoniak des Ammoniumsalzes zu Hexamethylen-tetramin und die Salzsäure wird frei.<sup>1)</sup>

$6\text{CH}_2\text{O} + 4\text{NH}_4\text{Cl} = \text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4 + 6\text{H}_2\text{O} + 4\text{HCl}$  und bei einer Titrierung werden nun zur Neutralisation  $n + m$  Äquivalenzen Alkali verbraucht. ( $n$  für die ursprüngliche Säuremenge und  $m$  für die durch das Formalin freigewordene.) Bei Subtraktion der ersten Zahl von der letzten ( $n + m - n$ ) erhält man die

<sup>1)</sup> J. Ploechs, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. XXI, S. 2117. — Schiff, Ann. der Chemie, Bd. CCCXIX, S. 59.

Anzahl der Säureäquivalenzen, die an Ammoniak gebunden war (= Anzahl der Äquivalenzen Ammoniak), und hieraus kann man die Ammoniakmenge in Grammen durch Multiplikation mit 17 erhalten.

Es müssen also 2 Säuretitrierungen des Urins vorgenommen werden, und ohne auf die besonderen Schwierigkeiten bei der Säuretitrierung einzugehen, soll doch hier der Rat gegeben werden, sie nach der von Folin<sup>1)</sup> angegebenen Methode auszuführen, d. h. neutrales, oxalsaures Kali zur Sättigung der Flüssigkeit hinzuzusetzen, um den Kalk auszufällen.

Die Titrierungen können z. B. auf folgende Weise ausgeführt werden: 20 ccm Urin werden abpipettiert, und dazu werden 5 Tropfen einer  $\frac{1}{2}$  0/0 igen Phenolphthaleinlösung und 20 g feines, pulverisiertes, neutrales Kaliumoxalat hinzugesetzt.<sup>2)</sup> (Die Handelsware enthält häufig saures Salz, was sie natürlich für eine Aciditätsbestimmung unbrauchbar macht, aber bei dieser Differenzbestimmung macht das nichts aus, nur daß es etwas unpraktisch ist, weil soviel Titrierflüssigkeit verbraucht wird.)

Es wird nun  $\frac{1}{10}$ -Normal-Natron bis zum Farbenübergang tropfenweise hinzugefügt, und dann werden 5 ccm Formalin dazugesetzt.<sup>3)</sup> Durch Zusatz des neutralisierten Formalins wird die Flüssigkeit wieder sauer, und dann wird wieder bis zum Übergang titriert. Die für die letzte Titrierung verbrauchte Natronmenge (oder die ganze Natronmenge  $\div$  der erst ver-

---

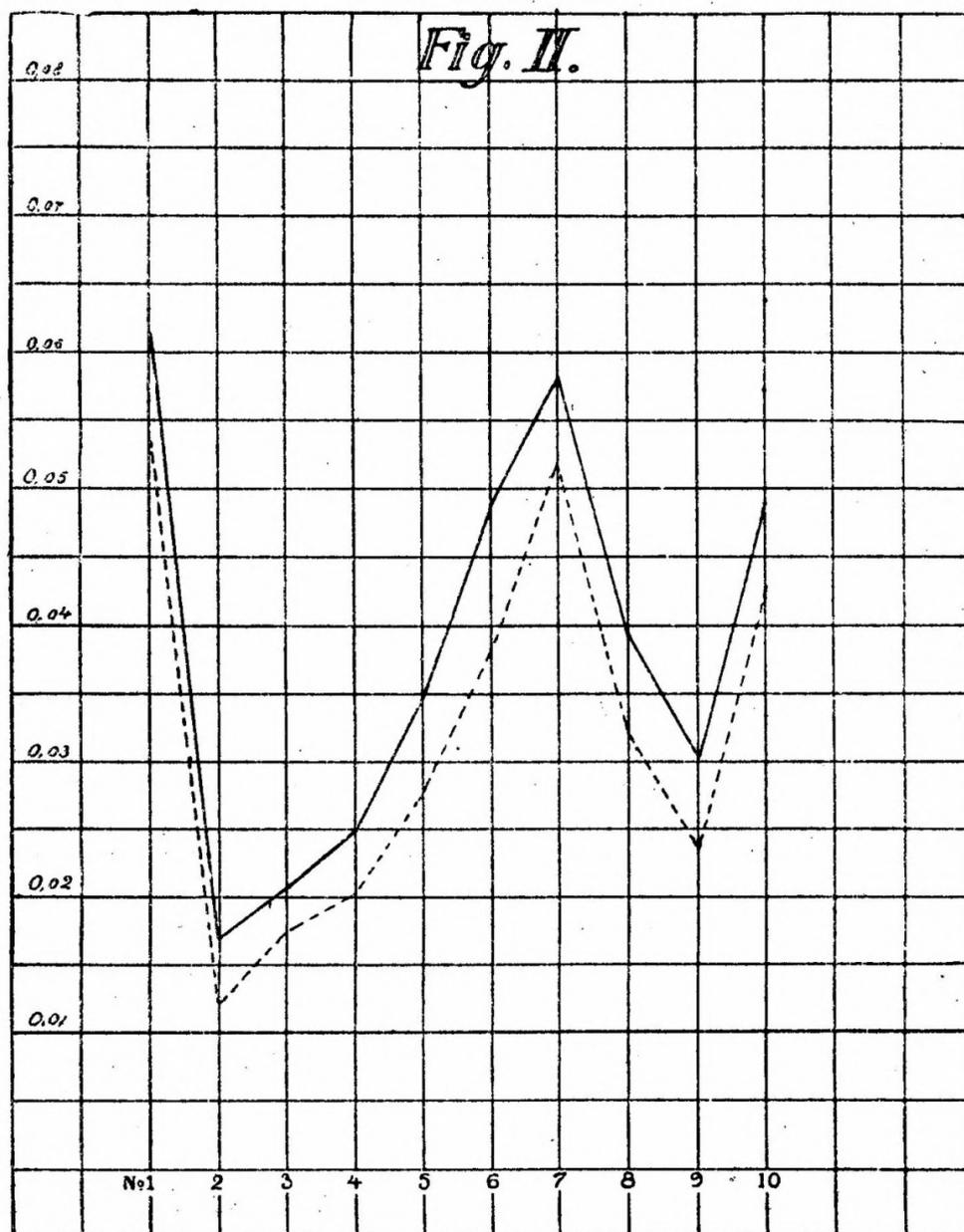
<sup>1)</sup> Folin, Americ. Journ. Physiol., Bd. IX (vgl. O. Hammarsten, Lehrbuch der phys. Chemie, 1904, S. 471).

<sup>2)</sup> Erhältlich bei Kahlbaum, Berlin.

<sup>3)</sup> Das Formalin des Handels enthält leicht mehr oder weniger große Mengen freier Ameisensäure, und man muß deshalb eine größere Portion 30—50 ccm im voraus neutralisieren durch Zusatz von Phenolphthalein und Natron bis zum Übergang. In der starken Formalinlösung ist die schwache rote Farbe schwer zu erkennen, wenn aber das Ganze mit 1—2 Volumen Wasser verdünnt wird, wird sie hinreichend deutlich. Die so neutralisierte Formalinlösung kann einige Tage säurefrei bleiben.

Man kann auch zum Urin 5 ccm Formalin, genau abgemessen, dazusetzen und in anderen genau abgemessenen 5 ccm die Säuremenge bestimmen. Das zieht man ab zur Korrektur des Schlußresultats.

brauchten Natronmenge) gibt die Säuremenge an, die an Ammoniak gebunden war.



—— Äquivalenter Ammoniak in 1000 ccm Urin (Titrierung).  
 ..... Äquivalenter Ammoniak in 1000 ccm Urin (Vakuumdestillation).

Auf diese Weise wurden die Ammoniakbestimmungen bei denselben 10 Urinproben ausgeführt, bei denen das Ammoniak durch Vacuumdestillation bestimmt war, und die Resultate sind zum Vergleich in Tabelle I und der besseren Anschaulichkeit wegen in graphischer Darstellung in Fig. II angeführt.

Man erkennt, daß die letzte Methode regelmäßig etwas größere Werte als die direkt bestimmten gibt, daß aber die Variation im Ammoniakgehalt der verschiedenen Urine deutlich zum Ausdruck kommt, sodaß die Methode gute Dienste tun kann, wo es gilt, auf leichte Art einer solchen Variation zu folgen.

Diese Art des Vorgehens ist im Jahre 1905 ausgearbeitet und seit der Zeit ständig auf Dr. M. Lauritzens Klinik zur Anwendung gekommen, und als Beweis ihrer Brauchbarkeit mag hier angeführt werden, daß seitdem von zwei ganz ver-

schiedenen Seiten<sup>1)</sup> aus vorgeschlagen ist, diese Formalintitrierung zur Ammoniakbestimmung zu verwenden.

Malfatti hat Säuretitrierungen in der weniger sicheren Weise ausgeführt (ohne oxals. Kali) und das Ammoniak wurde nach Schlösing bestimmt, sodaß möglicherweise analytische Ungenauigkeiten es verschulden, daß nur in 2 seiner 7 Bestimmungen dasselbe herauskommt wie bei allen unseren 10 — daß die Formalintitrierung ein höheres Resultat ergibt.

Nach der oben angeführten Arbeit von Schiff sowie nach einer neueren Arbeit von S. P. L. Sörensen<sup>2)</sup> liegt die Annahme nahe, daß dieser Differenz ein Gehalt von Aminosäuren im Urin zugrunde liegt.

Wie aus den angeführten Arbeiten hervorgeht, vereinigt sich Formaldehyd mit den Aminosäuren und hebt die basische Funktion der Amidgruppe auf (ebenso wie bei Ammoniak), sodaß die Säurefunktion frei wird und titriert werden kann.

Daß es nicht die gewöhnlichen Ammoniakderivate, Harnstoff oder Harnsäure, sind, deren Acidität vom Formaldehyd verändert wird, habe ich ebenso wie S. P. L. Sörensen konstatiert. Der Formaldehyd bildet zwar Verbindungen mit ihnen beiden, aber die Harnstoffverbindung ist durchaus nicht sauer und die Harnsäureverbindung ist einbasisch ebenso wie die Harnsäure selbst, aber ist leichter zu titrieren als diese. Es bestand ja die Möglichkeit, daß das Formalin die Amidverbindungen zur Hydrolyse disponieren würde, und daß dadurch die Säurefunktion freigemacht werden würde. So gibt S. P. L. Sörensen an, daß Asparagin nach Formalinzusatz und Neutralisation nach einer Weile sauer wird. Ich habe daher versucht, reine Lösungen von Kreatinin und Hippursäure mit und ohne Formalin zu titrieren, und dabei hat sich gezeigt, daß keinerlei Unterschied besteht. Höchst-

---

<sup>1)</sup> Ronchèse, Neues Verfahren zur Bestimmung des Ammoniaks Journ. Pharm. et Chem. (6), Bd. XXV, S. 611—617, 1907.

Malfatti, Eine klassische Methode zur Bestimmung des Ammoniaks im Harn, Zeitschrift f. anal. Chemie, 1908, S. 273.

<sup>2)</sup> Mitteilungen aus dem Carlsberg-Laboratorium, Bd. VII, S. 1.

wahrscheinlich werden die besprochenen Verhältnisse durch eine Aminosäure (z. B. Glycin) bedingt.

Kopenhagen, Polytechnikum d. 15. 5. 1909.

## II.

Walters<sup>1)</sup> grundlegende Versuche an Hunden haben gezeigt, daß nach Zufuhr von Salzsäure in größeren Mengen die Ammoniakmenge des Urins ansteigt, indem  $\frac{3}{4}$  der Säure sich mit Ammoniak paart und im Urin ausgeschieden wird. Im Anschluß hieran unternahm Hallervorden systematische Untersuchungen über den Ammoniak des menschlichen Urins und wies zum erstenmal eine ganz beträchtliche Vermehrung des Ammoniaks bei Diabetes mellitus nach. Hallervorden nahm an, daß die Vermehrung vorzugsweise auf anorganischen Säuren beruhte, die in Verbindung mit Ammoniak als Ammoniumsalze ausgeschieden würden.

Stadelmann<sup>3)</sup> nahm die Untersuchungen wieder auf und bestimmte — bei einem Gesunden und bei einem Diabetiker — die im Urin vorkommenden Säuren und Basen, inklusive Ammonium, und fand bei Gesunden die Summe der Säureäquivalenzen etwas größer als die der Alkaliäquivalenzen. Bei den Diabetikern waren dagegen die Basenäquivalenzen bedeutend größer als die der Säuren. Es mußten also zur Sättigung der überschüssigen Basen organische Säuren vorhanden sein. Es gelang ihm auch, eine solche Säure — die Crotonsäure — zu isolieren. Spätere Untersuchungen von Minkowski zeigten jedoch, daß sich die Crotonsäure im Urin nicht präformiert, sondern als  $\beta$ -Oxybuttersäure findet.

Magnus Levy<sup>4)</sup> hat später in sehr eingehender Weise das Verhalten der Oxybuttersäure und der anderen im Äther

---

<sup>1)</sup> Walter, Die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. VII, 1877.

<sup>2)</sup> Hallervorden, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. XII, 1880.

<sup>3)</sup> Stadelmann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. XVII, 1883.

<sup>4)</sup> M. Levy, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. XLII, 1899, und Bd. XLV, 1901. — Die Acetonkörper, in Ergebn. der inneren Medizin und Kinderh., Bd. I, 1908, S. 352.

löslichen Säuren im Urin der Diabetiker besonders in Fällen von Coma diabeticum verfolgt und gefunden, daß das Ammoniak als ungefährender Maßstab für die abnorme Säureausscheidung benutzt werden kann. Seit der Zeit benutzt man auch allgemein Ammoniakbestimmungen vom 24 Stunden-Urin, wenn man bei der Behandlung schwerer Fälle von Diabetes Aufklärung über den Grad der Acidose wünscht.

Die täglich ausgeschiedene Ammoniakmenge bei gesunden Menschen variiert zwischen 0,6—1,6 g; sie ist geringer bei vegetabilischer und höher bei animalischer Kost.<sup>1)</sup>

Bei reiner Fleisch-Fett-Diät treten größere Mengen Acetessigsäure und Oxybuttersäure im Urin auf und gleichzeitig kann das Ammoniak bis auf 2,8—3,3 g ansteigen. Die organischen Säuren, die nicht zu Kohlensäure verbrennen, sondern in den Urin übergehen, verhalten sich also wie aufgenommene Mineralsäuren und paaren sich mit dem fixen Alkali und Ammoniak.

Bei den Diabetikern kann die tägliche Ammoniakmenge — in den schweren Fällen — stark über die Norm steigen; so wurden in einzelnen Fällen 7—12 g Ammoniak gefunden.

Während Säurezufuhr und pathologische Säurebildung das Ammoniak zum Steigen bringt, wird Alkalizufuhr die Ammoniakzahl herunterdrücken. Das geschieht bei Gesunden und bei patholog. Acidose.<sup>2)</sup> Das Ammoniak wird dann von den fixen Alkalien aus ihrer Verbindung mit den Säuren gelöst und geht zum großen Teil in Harnstoff über. —

Den chemischen Vorarbeiten (im Jahr 1905) zu diesen Untersuchungen lag die Absicht zugrunde, zuverlässige und leichte Methoden zur Bestimmung der Totalacidität und der

---

<sup>1)</sup> G. Piccini (Zentralbl. f. ges. Phys. u. Path. des Stoffw., 1908, S. 599) fand neulich bei Selbstversuchen folgende Zahlen:

Bei veget. Kost	Bei Fleischkost	Bei gem. Kost
0,69—0,862 g NH <sub>3</sub>	1,418—1,605 g NH <sub>3</sub>	0,992—1,175 g NH <sub>3</sub>
NH <sub>3</sub> -Quotient: 4,15 ‰	5,03 ‰	4,98 ‰

<sup>2)</sup> Bei starker diabetischer Acidose sieht man jedoch oft, daß große Dosen Natr. bicarb. die Ausscheidung der Acetessigsäure und der Oxybuttersäure bedeutend vermehren, während die Diurese stark ansteigt.

Tabelle II.

Namen Alter Geschlecht	Datum	Gewicht in g	Kost			g natr. bicarb.	Diurese	g Zucker	Eisen- chlorid- reaktion	Reak- tion des Urins	Äq. freie Acidität	Äq. Total- Acidität	Äq. Am- moniak	g Am- moniak	g N	% NH <sub>3</sub> -N vom Total- N
			Ei- weiß	Fett	Kohlen- hydrate											
M. L., 41 Jahr Mann gesund	16./I.	62100	123	141	180	16	1650	—	sauer	—	0,0912	Vak.- Destill. 0,0503	0,855	16,9	4,2	
	17./I.		123	141	180	16	1870	—	schw. alk.	—	0,0594	0,0374	0,635	17,4	3,0	
	18./I.		123	141	180	16	1950	—	»	—	0,0555	0,0360	0,612	18,1	2,8	
J. C., 20 Jahr Weib gesund	24./I.	62000	51	63	176	—	1135	—	sauer	—	0,0416	0,0209	0,355	—	—	
	27./I.		51	63	176	—	1595	—	»	—	0,0465	0,0279	0,474	—	—	
	29./I.		51	63	176	—	1800	—	»	—	0,0429	0,0266	0,452	—	—	
E. E., 26 Jahr Weib gesund	5./II.	61500	60	79	112	—	1100	—	sauer	—	0,0862	0,0407	0,692	—	—	
	7./II.		60	79	112	—	1100	—	»	—	0,0937	0,0489	0,831	—	—	
	8./II.		60	79	112	—	1300	—	»	—	0,0754	0,0364	0,619	—	—	
	12./II.		60	79	112	—	1000	—	»	—	0,0952	0,0416	0,707	—	—	
	14./II.		60	79	112	—	1000	—	»	—	0,1000	0,0445	0,757	—	—	
	19./II.		60	79	112	—	800	—	»	—	0,0397	0,0220	0,374	—	—	
V. E. O., <sup>1)</sup> 3 Jahr <sup>2)</sup> Knabe <sup>3)</sup> Fieber <sup>4)</sup>	21./II.		60	79	112	—	1000	—	»	—	0,0820	0,0385	0,655	—	—	
	8./III.	—	32	47	61	—	460	—	—	—	0,0354	0,0207	0,352	—	—	
	10./III.		32	47	61	—	500	—	—	—	0,0290	0,0122	0,207	—	—	
	13./III.		32	47	61	—	380	—	—	—	0,0380	0,0203	0,345	—	—	
15./III.		32	47	61	—	340	—	—	—	0,0306	0,0143	0,243	—	—		

<sup>1)</sup> Temperatur  $\frac{38,0}{37,2}$

<sup>2)</sup> Temperatur  $\frac{38,4}{37,7}$

<sup>3)</sup> Temperatur  $\frac{38,2}{37,0}$

<sup>4)</sup> Temperatur  $\frac{38,4}{37,8}$

Tabelle III.

Name Alter Geschlecht	Datum	Gewicht in g	Kost			Ei- weiß	g natr. bicarb.	Diurese	g Zucker	Eisen- chlorid- reaktion	Reak- tion des Urins	Äq. freie Acidität	Äq. Total- Acidität	Äq. Am- moniak	g Am- moniak	g N	% NH <sub>3</sub> -N vom Total- N
			Fett	Kohlen- hydrate	Alk.												
J. K., 33 Jahr Mann Schw. Diabet.	3./I.	61200	226	68	18	156	10	3000	117	stark	sauer	0,0870	0,3930	0,3060	5,19	—	—
	4./I.		226	68	18	156	15	2500	108	»	»	0,0650	0,2800	0,2150	3,62	—	—
	7./I.	61600	226	68	18	156	15	2550	110	»	»	0,0663	0,2416	0,1753	2,97	—	—
K. K., 28 Jahr Mann Schw. Diabet.	11./XII.	59000	201	59	18	142	20	3000	98	»	»	0,1005	0,3390	0,2385	4,05	—	—
	12./XII.		201	59	18	142	20	2850	77	»	»	0,0941	0,3435	0,2494	4,27	—	—
	13./XII.		201	83	18	145	20	2850	105	»	»	0,0933	0,3348	0,2415	4,13	—	—
	14./XII.		201	83	18	145	20	2650	133	»	»	0,0663	0,2637	0,1974	3,31	—	—
	15./XII.		201	83	18	145	20	2350	111	»	»	0,0576	0,2174	0,1598	2,70	—	—
	17./XII.	60000	201	83	18	145	20	2400	104	»	»	0,0702	0,2232	0,1530	2,59	—	—
	18./XII.		201	83	18	145	20	2700	130	»	»	0,0641	0,1957	0,1316	2,16	—	—
	19./XII.		201	83	18	145	20	2800	112	»	»	0,0539	0,1638	0,1099	1,82	—	—
	20./XII.		201	83	18	145	15	2900	107	»	»	0,0827	0,2060	0,1233	2,09	—	—
	21./XII.		207	84	18	143	15	2700	108	»	»	0,0655	0,1587	0,0932	1,58	—	—
J. H., 57 Jahr Mann Schwerer Diabetes	22./XII.		207	84	18	143	15	2100	91	»	»	0,0488	0,1123	0,0635	1,05	—	—
	23./XII.	60000	207	84	18	143	15	1600	75	»	»	0,0428	0,1044	0,0616	1,04	—	—
	22./III.	80800	161	59	18	107	15	2600	87	»	»	0,0559	0,2444	0,1885	3,12	23,9	10,7
	23./III.		133	30	18	45	15	2200	37	»	»	0,0385	0,1672	0,1287	2,09	7,73	22,3
	24./III.		171	21	18	100	15	1900	35	»	»	0,0389	0,1615	0,1226	1,99	9,78	16,8
	25./III.		171	21	18	100	15	2400	43	»	»	0,0480	0,2064	0,1584	2,64	13,07	16,6
	26./III.	80800	171	21	18	100	25	2500	31	»	»	0,0375	0,1438	0,1063	1,75	10,25	14,0
27./III.		133	30	18	45	25	1800	16	»	»	0,0261	0,1125	0,0864	1,44	6,27	18,9	

1) ÷ 500 ccm Buttermilch + 25 g Hafermehl + 25 g Braten + 25 g Schinken.

Tabelle IV.

Namen Alter Geschlecht	Datum	Gewicht in g	Kost				g natr. bicarb.	Diurese	g Zucker	Eisen- chlorid reaktion	Reak- tion des Urins	Äq. freie Acidität	Äq. Total- Acidität	Äq. Am- moniak	g Am- moniak	g N	% NH <sub>3</sub> -N auf Total- N
			Ei- weiß	Fett	Kohlen- hydrate	Alk.											
S. S., 30 Jahr Mann Mittelschw. Diab.	27./I.	63800	49	144	30	18	0	1900	6	schw.	sauer	0,0418	0,1216	0,0798	1,33	14,77	7,4
M. L. <sup>2</sup> , 27 Jahr Mann Mittelschw. Diab.	27./I.	68200	49	144	30	18	0	2200	0	÷	»	0,0539	0,1254	0,0715	1,21	18,73	5,3
M. B., 56 Jahr Mann Leichter Diabetes	27./I.	76000	49	144	30	18	0	1500	0	schw.	»	0,0503	0,0975	0,0472	0,80	11,25	5,8
J. C. <sup>2</sup> , 64 Jahr Mann Leichter Diabetes	27./I.	69000	49	144	30	18	0	1300	0	÷	»	0,0507	0,0982	0,0475	0,81	13,02	5,1
S. S.	28./I.		113	166	22	18	0	2350	0	÷	»	0,0282	0,0999	0,0717	1,21	17,29	5,7
M. L. <sup>2</sup>	28./I.		113	166	22	18	0	2650	0	÷	»	0,0444	0,1126	0,0682	1,15	17,75	5,3
M. B.	28./I.		113	166	22	18	0	1300	1,3	÷	»	0,0696	0,1300	0,0604	1,03	14,54	5,8
J. C. <sup>2</sup>	28./I.		113	166	22	18	0	1100	0	÷	»	0,0528	0,1051	0,0523	0,89	12,67	5,8
S. S.	29./I.		113	166	22	18	0	2100	0	÷	»	0,0294	0,0935	0,0641	1,08	14,9	5,9
M. L. <sup>2</sup>	29./I.		113	166	22	18	0	1400	0	÷	»	0,0525	0,1127	0,0602	1,02	14,6	5,9
M. B.	29./I.		113	166	22	18	0	1100	0	÷	»	0,0644	0,1150	0,0506	0,86	12,00	5,9
J. C. <sup>2</sup>	29./I.		113	166	22	18	0	1400	0	÷	»	0,0609	0,1183	0,0574	0,97	15,06	5,3
S. S.	30./I.	63000	143	176	22	18	0	1600	6,4	÷	»	0,0344	0,1032	0,0688	1,17		
M. L. <sup>2</sup>	30./I.	68500	143	176	22	18	0	1500	0	÷	»	0,0540	0,1192	0,0652	1,10		
M. B.	30./I.	75600	143	176	22	18	0	700	0	÷	»	0,0396	0,0732	0,0366	0,57		
J. C. <sup>2</sup>	30./I.	68000	143	176	22	18	0	1200	0	÷	»	0,0558	0,1116	0,0558	0,95		

Tabelle V.

Namen Alter Geschlecht	Datum	Gewicht in g	Kost			g natr. bicarb.	Diurese	g Zucker	Eisen- chlorid- reaktion	Reak- tion des Urins	Äq. freie Acidität	Äq. Total- Acidität	Äq. Am- moniak	g Am- moniak	g N	% NH <sub>3</sub> -N vom Total- N
			Ei- weiß	Fett	Kohlen- hydrate											
O. G., 62 Jahr } Leichter } Diabetes }	17./V.	84000	129	170	45	18	2200	22	÷	sauer	0,0550	0,1056	0,0506	0,86	19,17	3,7
	17./V.	88000	129	170	45	18	1800	0	÷	»	0,0666	0,1242	0,0576	0,97	21,00	3,8
O. G. } N. H. }	18./V.		44	122	30	18	1900	9	÷	»	0,0475	0,0922	0,0447	0,75	16,3	3,7
	18./V.		44	122	30	18	1700	0	÷	»	0,0612	0,1139	0,0527	0,89	13,86	5,3
O. G. } N. H. }	19./V.		118	167	16	18	1500	15	÷	»	0,0488	0,0953	0,0465	0,79	15,94	4,1
	19./V.		118	167	16	18	2000	0	÷	»	0,0540	0,1000	0,0460	0,86	17,15	4,1
E. O., 10 Jahr } Mädchen } Mittelschw. } Diabetes }	17./V.	32200	74	122	16	0	1300	0	+	»	0,0422	0,1248	0,0826	1,40	15,2	7,5
	18./V.	32100	42	94	25	0	1300	0	÷	»	0,0267	0,0787	0,0520	0,88	8,96	8,0
	19./V.	32400	74	122	16	0	2000	0	÷	»	0,0420	0,1220	0,0800	1,36	16,59	6,7

Ammoniakmenge des Urins zu finden. Die damals benutzten Methoden nahmen lange Zeit in Anspruch und erforderten allerhand Apparate.

Wie man aus Björn-Andersens Veröffentlichung ersieht, glückte es ihm, eine leichte Titrierungsmethode auszuarbeiten, die außer der Totalacidität die Ammoniakmenge des Urins ergibt. Die Methode erwies sich als genau genug, um das zu geben, was man am Krankenbett verlangt: Aufklärung über die Schwankungen, die die Säure- und Ammoniakmenge von Tag zu Tag zeigt. Hierfür ist die Methode ca. 3 Jahre lang ständig auf meiner Klinik bei den schweren Diabetesfällen mit Acidose verwendet.

Ich habe in Tabelle III die Analysen für drei dieser Art Fälle (J. K., K. K. und J. H.) angeführt. Alle drei Patienten erhalten zu dieser Zeit gemischte, antidiab. Diät und bekommen Natr. bicarb. Die in Grammen ausgedrückten Ammoniakzahlen zeigen, wie die Ausscheidung, unterbrochen von einzelnen kleinen Steigungen, sich von Tag zu Tag vermindert.

In Tabelle IV sind die Analysen von vier Patienten mit verschiedenen Graden von Diabetes zusammengestellt. Sie haben alle die gleiche, abgemessene Diät. (Die verschiedenen N-Zahlen im Urin der ersten Tage beruhen zum Teil darauf, daß sie vorher auf etwas verschiedener Diät waren.) Die zwei ersten (S. S. und M. L.<sub>2</sub>) sind zunächst mittelschwere Fälle und scheiden mehr Ammoniak als die beiden letzten aus, die leichtere Fälle sind (M. B. und J. C.<sub>2</sub>). Bei der folgenden gleichmäßigen Veränderung in der Zusammensetzung der Kost haben die beiden ersten Patienten andauernd die stärkste Ammoniakausscheidung.

In Tabelle V sind die Analysen für zwei Patienten mit leichtem Diabetes zusammengestellt, die zu gleicher Zeit auf eine Kost gesetzt sind. Patient N. B. zeigt bei gleichartiger Koständerung stets etwas höhere Ammoniakzahlen.

Am Schluß der Tabelle stehen die Zahlen für ein 10jähriges Mädchen mit mittelschwerem Diabetes. Am 18./V. ist sie auf Gemüse-Fett-Diät und das Ammoniak geht diesen Tag bis auf die Hälfte zurück, um am 19./V. dann wieder bis auf fast die ursprüngliche Höhe zu steigen, wo sie wieder die früher gebrauchte Diät bekommt.

Wenn man die Zahlen untersucht, die die Totalacidität und die Ammoniakmenge in Äquivalenzen ergeben (die zwei Rubriken mit den stark gedruckten Zahlen), so erkennt man, daß in allen Tabellen (Tafel I—V) diese zwei Werte einander folgen, die gleichzeitig steigen und fallen. Aus den

beigefügten Kurven sieht man am besten den parallelen Verlauf, den die Werte der Totalacidität und des Ammoniaks haben. Dieser Parallelismus ist ebenso bei der Vakuumdestillation vorhanden wie da, wo die Titrierungsmethode mit Formalin benutzt ist. Man findet ihn sowohl bei Gesunden wie bei Diabetikern verschiedenen Grades.

Dieser parallele Verlauf der Kurven für die Totalacidität und das Ammoniak ist — soviel mir bekannt — bisher nicht gezeigt worden. Er besagt zunächst, daß man die Schwankungen im Grad der Acidose durch tägliche Bestimmungen der Totalacidität mit der Titrierungsmethode verfolgen kann.

Dann beleuchtet er die Frage, die in den letzten Jahren viel diskutiert wurde: welche Zahl gibt uns den richtigsten Ausdruck für den Grad der Acidose? Ist es die absolute Ammoniakmenge des Urins oder das Verhältnis des Ammoniakstickstoffs zum Totalstickstoff des Urins, das der Bestimmung des Grades der Acidose zugrunde gelegt werden muß.

Stadelmann, Magnus-Levy und v. Noorden, die vornehmlich Ammoniakbestimmungen bei Diabetikern vorgenommen und sich über diese Frage ausgelassen haben, meinen, daß man am richtigsten so verfährt, daß man den Grad der Acidose durch das Verhältnis  $\frac{(\text{NH}_3)\text{N}}{\text{N}}$  berechnet, weil die eiweißreichere Kost die absolute Ammoniakzahl<sup>1)</sup> sehr beeinflussen kann.

Camerer jun.<sup>2)</sup> und Schittenhelm<sup>3)</sup> meinen, daß die absolute Ammoniakmenge vom Eiweißumsatz abhängig ist, und Schittenhelm betont, daß die Ammoniakausscheidung im Urin mit der ausgeschiedenen N-Menge parallel geht, und daß trotz bedeutender Schwingungen in den absoluten Ammoniakwerten der Ammoniakquotient sich konstant hält, gleichgültig ob viel oder wenig Eiweiß gegeben wird.

---

<sup>1)</sup> Handbuch der Pathol. des Stoffw., Bd. I, S. 114; Bd. II, S. 81, 82 und 88.

<sup>2)</sup> Zeitschrift für Biologie, 1902, Bd. XLIII, S. 37.

<sup>3)</sup> D. Archiv f. klin. Med., 1903, Bd. LXXII.

Schilling<sup>1)</sup> kommt zum selben Resultat. Dann haben Schittenhelm und Katzenstein<sup>2)</sup> — nach Versuchen an Hunden — betont, daß in Wirklichkeit nur eine andauernde Prüfung der Ammoniakmenge und des Ammoniakquotienten einen sicheren Einblick geben kann, ob Acidose besteht oder nicht. «Ein Ansteigen der absoluten Ammoniakmenge zeigt an, daß eine vermehrte Umsetzung von N-haltigem Material vorgegangen ist. Will man wissen, ob eine vermehrte Säurebildung besteht, die von N-haltigem Material nicht direkt abhängig ist, so muß man dazu den Ammoniakquotienten verwenden, der dann ein einseitiges Ansteigen von Ammoniak anzeigt.»

Im Jahr 1903 hat Fr. Müller<sup>3)</sup> sich dagegen ausgesprochen, daß es allgemeiner Brauch geworden ist, das Verhältnis des Ammoniak-N zum Total-N zu verwenden, wenn man den Grad der Acidose ausdrücken will. Er meint, daß nur die Ammoniakmenge in Gramm der Beurteilung der Acidose zugrunde gelegt werden kann, «denn während die N-Ausscheidung vom Eiweißumsatz abhängig ist, ist die Ammoniakmenge des Urins vom Grad der Acidose bedingt».

Magnus-Levy<sup>4)</sup> empfiehlt, den Quotienten nicht fallen zu lassen, weil ein hoher Quotient so gut wie immer auf das Vorhandensein von organischen Säuren hinweist, während das bei einer hohen absoluten Ammoniakzahl keineswegs immer der Fall ist. Der Ammoniakquotient  $\frac{(\text{NH}_3)\text{N}}{\text{N}}$  schwankt bei gewöhnlicher gemischter Kost zwischen 3—6 ‰; steigt er auf 8—10 ‰, so müssen nach Magnus-Levy besondere Gründe dafür vorliegen. Diese bestehen fast ausnahmslos in einer Vermehrung der organischen Säuren des Urins, nur in einzelnen Fällen in einer Zunahme von Mineralsäuren.

Bei Diabetes mit Acidose kann der Quotient oft bis auf 20—25 ‰ ansteigen, während er seltener auf 35—48 ‰ kommt. Von Noorden führt an, daß er einzelne Male 63,4—67,7 ‰

<sup>1)</sup> D. Archiv f. klin. Med., 1905, Bd. LXXXIV.

<sup>2)</sup> Zeitschrift f. exp. Path. u. Ther., Bd. II, 1906, S. 542.

<sup>3)</sup> Handbuch der Ern.-Ther. u. Diätetik, Bd. I, 1903, S. 261.

<sup>4)</sup> Handbuch der Path. des Stoffw., Bd. I, S. 114, 1906.

gefunden hat, aber das ist in Fällen, wo Gemüse-Fett-Diät mit 5—6 g N-Gehalt angewendet wurde.

Vergleichen wir nun die 3 Kurven, die die Totalacidität, das Ammoniak und den Ammoniakquotient angeben, so zeigt es sich, daß die letzte einen ganz abweichenden Verlauf von den beiden ersten hat, die ja den oben besprochenen Parallelismus zeigen.

Daraus muß man notwendigerweise den Schluß ziehen, daß es die Totalacidität und nicht der Totalstickstoff des Urins ist, der die Ammoniakmenge bestimmt.

Wenn sich bei den oben angeführten Untersuchungen ein gleichzeitiges Ansteigen des Totalstickstoffs und Ammoniaks im Urin ergeben hat, so muß das damit erklärt werden, daß eine erhöhte N-Ausscheidung eine vermehrte Säurebildung bewirkte, die wiederum eine vermehrte Ammoniakausscheidung mit sich brachte, während andere säurebildende Einflüsse nur untergeordneter Natur waren.

Die Bedeutung, die ein vermehrter Eiweißumsatz für die Totalacidität und damit für die Ammoniakmenge erhalten kann, wird natürlich davon abhängig sein, welche säurebildenden und antisäurebildenden Faktoren sich im Augenblick geltend machen. Bei normalen Personen und bei Diabetikern ohne Acidose wird eine plötzliche Vermehrung der Stickstoffausscheidung merkbarer auf die Totalacidität und das Ammoniak einwirken als bei Diabetes mit vermehrter Ausscheidung organischer Säuren, deren Menge gerade gleichzeitig durch die antiketogene Wirkung der Eiweißstoffe vermindert werden kann. Hier wird sich oft die säure- und antisäurebildende Wirkung des Eiweißes gegenseitig aufheben.

---

Die von Björn-Andersen hier mitgeteilte Titrierungsmethode zur Bestimmung der Totalacidität und des Ammoniak ist so bequem und gibt so schnell die täglichen Schwingungen im Grad der Acidose, daß sie sicher allgemeine Anwendung in den Krankenhäusern finden wird. In meinem Laboratorium wird die Methode ständig mit großem Nutzen angewendet. — In

der Pädiatrie wird diese Säure- und Ammoniakbestimmung ohne Zweifel für die Diagnose und Behandlung der sogenannten «relativen Acidose» (Steinitz<sup>1</sup>) in Anwendung kommen, einer Ammoniakvermehrung im Urin, hervorgerufen durch Alkaliverlust im Stuhl der Säuglinge. (Bei magendarmkranken Säuglingen fand Steinitz bekanntlich in fettreichen Faeces bedeutend mehr alkalische Erden und Alkalien als unter normalen Verhältnissen.) Bei älteren Kindern (von 2—10 Jahren), wo Vergely<sup>2</sup>) schon im Jahre 1898 bei Magendarmleiden Aceton und Oxybuttersäure nachgewiesen hat, kann die Methode auch gebraucht werden.

In der inneren Klinik wird die Methode — außer bei Diabetes — bei Leberleiden mit stark vermehrter Ammoniakausscheidung ihren Nutzen erweisen, dann bei Ulcus ventriculi, das mit Rektalernährung behandelt wird, bei Achylia gastrica, Cancer ventriculi und Pankreasleiden mit sehr fetthaltigen Faeces.

M. Lauritzens Klinik, Kopenhagen, Juni 1909.

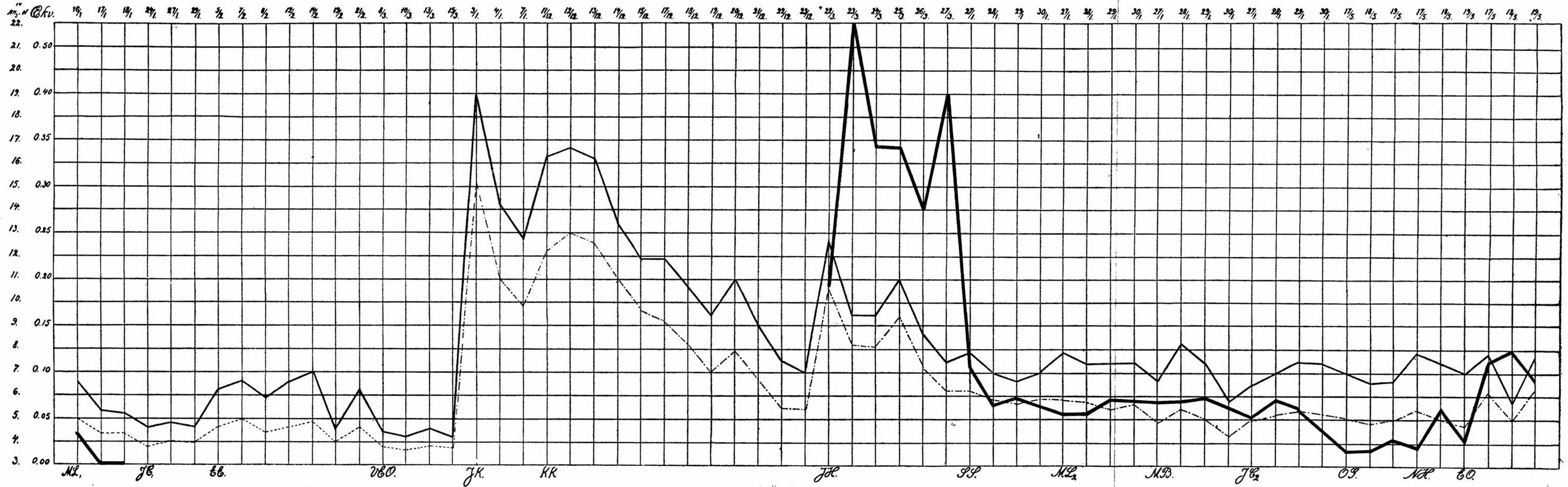
---

<sup>1</sup>) Steinitz, Jahrb. f. Kinderh., Bd. LIX, 1902, S. 689.

<sup>2</sup>) Vergely, Revue mensuelle des maladies de l'enfance, Bd. XVI, 1898.

---

Fig. III.



- Äquivalente Totalacidität des Urins.
- ..... Äquivalenzen des Ammoniaks des Urins (bestimmt durch Vakuumdestillation).
- . - . - . Äquivalenzen des Ammoniaks des Urins (bestimmt durch die Titrierungsmethode).
- Ammoniakstickstoff in Prozenten des Totalstickstoffs des Urins.