

Lebermetabolismus und Säure-Basen-Haushalt

R. Zander

Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz

Einleitung

Daß der Stoffwechsel des Organismus, insbesondere der Lebermetabolismus, neben der Funktion von Lunge und Nieren einen wesentlichen Beitrag zur Regulation des Säure-Basen-Haushaltes liefert, wurde in Übersichten zwar schon lange vermutet (1), allerdings auch wieder in Frage gestellt (2), und schließlich doch mit zahlreichen Fakten belegt (3,4). Natürlich standen dabei die möglichen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes bei akuter oder chronischer Leberinsuffizienz im Vordergrund (5, 6). Inwieweit der Metabolismus von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen einen Einfluß auf den Säure-Basen-Haushalt nehmen kann, soll in dieser Abhandlung besprochen werden.

Stoffwechselendprodukte

Im Metabolismus von Kohlenhydraten (respiratorischer Quotient = 1,0), Fetten (RQ = 0,70) und Eiweißen (RQ = 0,73–1,0) müssen die Stoffwechselendprodukte CO_2 und H_2O immer entstehen, bei den Proteinen zusätzlich NH_3 und bei den schwefelhaltigen Aminosäuren zusätzlich noch SO_3 . Diese Endprodukte unterliegen zwangsläufig Reaktionen im Organismus, da eine Hydratisierung (Reaktion mit H_2O) sowie die Assoziation (Aufnahme von H^+) oder Dissoziation (Abgabe von H^+) je nach Säure- oder Basen-Eigenschaften des entsprechenden Endproduktes erfolgen muß. Die genannten Reaktionen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Aus den ungeladenen Endprodukten entstehen somit geladene Reaktionspartner, die natürlich je nach Herkunft einen Einfluß auf den Säure-Basen-Haushalt ausüben können. Im physiologischen pH-Bereich von 7–8 liegen somit die Endprodukte als NH_4^+ vor (pK bei 9,0), als $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ (pK bei 6,1) und als $\text{H}^+ + \text{SO}_4^{2-}$ (pK₁ und pK₂ bei 1–2).

Tab. 1 Reaktionen der Stoffwechselendprodukte bei physiologischem pH.

Endprodukte	NH_3	CO_2	SO_3
Hydratisierung		H_2CO_3	H_2SO_4
Assoziation	NH_4^+		
Dissoziation		$\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$	$2 \text{H}^+ + \text{SO}_4^{2-}$
Reaktionspartner	NH_4^+	$\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$	$2 \text{H}^+ + \text{SO}_4^{2-}$

Elimination von Stoffwechselendprodukten

Die Eliminationswege der beschriebenen Stoffwechselendprodukte sind in Tab. 2 zusammengestellt. Bekanntlich wird das ungeladene CO_2 über die Lunge eliminiert, auch wenn es zwischenzeitlich auf dem Weg vom Gewebe zur Lunge in hoher Konzentration vor allem im Blutplasma als HCO_3^- transportiert wird. Die Niere kann je nach Säure-Basen-Status vermehrt H^+ oder HCO_3^- ausscheiden während SO_4^{2-} in jedem Falle über die Niere eliminiert werden muß. Die Leber schließlich ist in der Lage, NH_3 mit CO_2 zu Harnstoff zu synthetisieren und über die Niere zu eliminieren oder in Form von Glutamin (NH_4^+ -Entsorgung) der Niere zur Ausscheidung zur Verfügung zu stellen.

Tab. 2 Elimination der Stoffwechselendprodukte.

Endprodukt	Reaktionspartner	Elimination
CO_2	CO_2 $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$	Lunge Niere
NH_3	$\text{NH}_3 + \text{Glutamat}$ $\Rightarrow \text{Glutamin}$ $\text{CO}_2 + 2 \text{NH}_3$ $\Rightarrow \text{CO}(\text{NH}_2)_2$	Leber \rightarrow Niere [$\text{NH}_3 + \text{H}^+$] Leber \rightarrow Niere [$\text{CO}(\text{NH}_2)_2$]
SO_3	$2 \text{H}^+ + \text{SO}_4^{2-}$	Niere

Im Vergleich zur Nierenleistung kann die Bedeutung des Lebermetabolismus für den Säure-Basen-Haushalt mit folgenden Daten eines Patienten mit 65 kg KG verdeutlicht werden (4): Zusätzlich zur täglichen Rückresorptionsleistung von 4500 mmol HCO_3^- kann die Niere selbst unter Extrembedingungen (Urin: pH = 8,0, $\text{pCO}_2 = 100 \text{ mmHg}$, $\text{cHCO}_3^- = 250 \text{ mmol/l}$, Polyurie mit 9,5 l/d bzw. 400 ml/h) nur maximal 100 mmol HCO_3^- pro Stunde ausscheiden. Bei entsprechendem Angebot hingegen kann die Leber bis maximal 1000 mmol Azetat pro Stunde metabolisieren und damit 1000 mmol HCO_3^- pro Stunde freisetzen. Im Vergleich zur Niere mit einer Ausscheidung von maximal 20 mmol H^+ pro Stunde kann die Leber schon unter physiologischen Bedingungen ca. 40 mmol Milchsäure pro Stunde metabolisieren, nämlich 60% der in Ruhe gebildeten 1 mmol/h/kg KG; im Falle der vermehrten Milchsäure-Produktion kann sie zusätzlich bis zu 400 mmol Milchsäure pro Stunde (3,4,6) umsetzen. Somit wird klar, daß die Leber – im Gegensatz zur derzeitigen Lehrmeinung – nach der Lunge das wichtigste Regelorgan für den Säure-Basen-Haushalt sein muß, da sie kurzfristig, d.h. in Stunden sehr viel mehr H^+ -Ionen eliminieren und damit HCO_3^- freisetzen kann, als dies für die Niere beschrieben wird.

Besonderheiten für den Stoffwechsel, insbesondere den Lebermetabolismus, mit Einfluß auf den Säure-Basen-Haushalt ergeben sich vor allem aus drei speziellen Stoffwechselwegen, nämlich dem Metabolismus organischer Säuren und deren Anionen, dem der Proteine oder Aminosäuren sowie schließlich aus der Harnstoffsynthese.

Metabolismus organischer Säuren und deren Anionen (Salze)

Organische Säuren werden im Lebermetabolismus prinzipiell vollständig zu CO₂ und H₂O metabolisiert (oxidiert), eine Ausnahme bildet nur die Milchsäure, die zusätzlich auch zur Glukoneogenese verwandt werden kann. Da auch die zugehörigen Anionen (Salze) nur als Säuren metabolisiert werden können, werden bei ihrer Oxidation unterschiedliche Mengen an H⁺ verbraucht, wie dies in Tab. 3 dargestellt ist.

Die klinische Bedeutung dieser sogenannten metabolisierbaren Anionen ergibt sich aus der Tatsache, daß sie breite Verwendung finden: Infusionslösungen enthalten Azetat, Laktat oder Malat mit Konzentrationen weit über 100 mmol/l, gelagertes Blut, Frischplasma oder Thrombozytenkonzentrate weisen Zitrat bis ca. 15 mmol/l auf und schließlich werden auch Dialysierflüssigkeiten mit Azetat oder Laktat mit Konzentrationen bis zu 50 mmol/l eingesetzt. Zum besseren Verständnis soll versucht werden, den prinzipiellen Unterschied zwischen der Zufuhr von Säure oder Anion am Beispiel von Milchsäure bzw. Laktat zu beschreiben. Dies erfolgt in Tab. 4 mit den beiden möglichen diagnostischen Werten BE (mmol/l) und Laktatkonzentration (mmol/l).

Wie die Beispiele der Tab. 4 belegen, bereiten Laktazidosen dem behandelnden Arzt deshalb so große Probleme, weil jede Therapie der Azidose im Sinne der pH-Normalisierung zwangsläufig zu einer protrahiert auftretenden, metabolischen Alkalose gleichen Ausmaßes führen muß (7,8) (rebound alkalization bzw. alkaline overshoot). Das Beispiel einer Zufuhr von Ringer-Laktatlösung (27 mmol/l Laktat) hingegen macht klar, daß Laktat zu einer entsprechenden, therapeutisch erwünschten Alkalisierung des Organismus führen muß.

Metabolismus von Aminosäuren

Die bei der Hydrolyse von Proteinen entstehenden bipolaren, neutralen Aminosäuren liefern in etwa äquimolaren Mengen die Endprodukte CO₂ und NH₃ bzw., gemäß Tab. 1 nach Hydratisierung, Assoziation und Dissoziation, die Reaktionspartner NH₄⁺ und HCO₃⁻. Wichtig dabei ist, daß sowohl die Endprodukte als auch die Reaktionspartner keinen Einfluß auf den Säure-Basen-Haushalt ausüben können, da H⁺-Ionen weder freigesetzt noch verbraucht werden.

Die Aussage, der Metabolismus von Proteinen produziere HCO₃⁻ und sei daher ein stark alkalisierender Prozeß (9), ist daher nicht haltbar.

Die Verhältnisse ändern sich dann, wenn die Aminosäuren (AS) zusätzliche dissoziierende Gruppen enthalten. Die entsprechenden Möglichkeiten sind in Tab. 5 im Vergleich zu Alanin als einer AS mit unpolaren Seitenketten zusammengestellt.

Tab. 3 Metabolische Wirkungen organischer Säuren und ihrer metabolisierbaren Anionen bei vollständiger Oxidation (Verbrauch von H⁺ in mol/mol).

Säure	Summenformel	H ⁺ /mol	Anion	H ⁺ /mol
Essigsäure	CH ₃ COOH	0	Azetat	1
Milchsäure	C ₂ H ₅ O COOH	0	Laktat	1
Äpfelsäure	C ₂ H ₄ O (COOH) ₂	0	Malat	2
Zitronensäure	C ₃ H ₅ O (COOH) ₃	0	Zitrat	3

Tab. 4 Differenzierung zwischen der Zufuhr von Säure (1. Milchsäure-Produktion) oder Salz bzw. Anion (2. Laktat-Infusion) mit den beiden Werten BE (mmol/l) und Laktat-Konzentration (mmol/l). (Patient mit einem angenommenen Extrazellulärraum von 15 l).

	BE (mmol/l)	cLaktat (mmol/l)
1. Hypoxische Milchsäure-Produktion: 150 mmol Diagnose: Lakt-Azidose	-10	~ 11
a. Milchsäure-Abbau durch die Leber	±0	~ 1
b. Therapie der Azidose: 150 mmol HCO ₃ ⁻	±0	~ 11
Milchsäure-Abbau durch die Leber Diagnose: Rebound Alkalose	+10	~ 1
2. Infusion von 3 l Ringer-Laktat: 80 mmol Laktat	±0	~ 6,5
Milchsäure-Abbau durch die Leber Diagnose: Infusions-Alkalose	+5,5	~ 1

Tab. 5 Dissoziierende Gruppen typischer Aminosäuren bei pH = 7,40.

Aminosäure	Dissoz. Gruppe	pK (25°C)	Base	Säure	Form bei pH = 7,40
neutrale AS z. B. Alanin	COOH NH ₂	2-3 9-10	COO ⁻ NH ₂	COOH NH ₃ ⁺	COO ⁻ NH ₃ ⁺
Asparaginsäure ¹	COOH	3,9	COO ⁻	COOH	COO ⁻
Glutaminsäure	COOH	4,3	COO ⁻	COOH	COO ⁻
Histidin	≡N	6,0	N	NH ⁺	N
Cystein	SH	8,3	S ⁻	SH	SH
Tyrosin	OH	10,0	O ⁻	OH	OH
Lysin	NH ₂	10,5	NH ₂	NH ₃ ⁺	NH ₃ ⁺
Arginin	=NH	12,5	NH	NH ₂ ⁺	NH ₂ ⁺

¹Asparaginsäure bzw. Aspartinsäure

Es ist offensichtlich, daß bei vollständiger Oxidation Asparagin- und Glutaminsäure im physiologischen pH-Bereich als Basen vorliegen, d. h. als Protonen-Akzeptoren H⁺-Ionen verbrauchen (alkalisierende Wirkung), während Lysin und Arginin umgekehrt als Protonen-Donatoren H⁺-Ionen (ansäuernde Wirkung) freisetzen. Zusätzlich müssen die schwefelhaltigen AS weitere H⁺ freisetzen, nämlich 2 mol H⁺ pro 1 mol SO₃.

Zusammenfassend kann man daher alle potentiellen, den Säure-Basen-Haushalt bei vollständiger Oxidation beeinflussenden AS bezüglich ihrer metabolischen Wirkung danach charakterisieren, inwieweit sie eine alkalisierende oder ansäuernde Wirkung pro 1 g der AS entwickeln. Dies ist in Tab. 6 beschrieben.

Zusätzlich enthält die Tab. 6 die durchschnittliche Häufigkeit, mit der die genannten AS in Proteinen enthalten sind (10). Dies gibt die Möglichkeit, die tägliche Belastung mit H^+ -Ionen abzuschätzen, wenn der Mensch 100 g Protein mit der Nahrung zuführt. Sie beträgt danach 60 mmol H^+ täglich und stimmt mit der täglichen Elimination von 50–100 mmol H^+ über die Niere gut überein. Ein ähnliches Ergebnis findet sich bei (11), allerdings unter der Annahme einer täglichen Aufnahme von 60 mmol metabolisierbarer Anionen (H^+ -Verbraucher).

Tab. 6 Metabolische Wirkung von Aminosäuren (AS) in mmol H^+ pro 1 g AS bei vollständiger Oxidation: Ein Verbrauch von H^+ (alkalisierende Wirkung) wird mit $-H^+$ und eine Freisetzung von H^+ (säuernde Wirkung) wird mit $+H^+$ gekennzeichnet (1 mol Schwefel (S) liefert 1 mol SO_3 und damit 2 mol H^+).

Aminosäure	metabolische Wirkung (mmol H^+ /g)	durchschnittl. Häufigkeit in Proteinen (%)
Alanin (neutrale AS)	± 0	9,0 (72,1)
Asparaginsäure	$- 7,51$	5,5
Glutaminsäure	$- 6,80$	6,2
Lysin	$+ 6,84$	7,0
Arginin	$+ 5,74$	4,7
Methionin (S-haltig)	$+ 13,40$	1,7
Cystein (S-haltig)	$+ 16,51$	2,8

Harnstoffsynthese und Säure-Basen-Haushalt

Seit Mitte der achtziger Jahre hat sich bezüglich der hepatischen Harnstoffsynthese eine Diskussion daran entzündet, ob Harnstoff gemäß bisheriger Annahme neutral aus 1 mol CO_2 plus 2 mol NH_3 entsteht (12–14) oder aus äquivalenten Mengen von HCO_3^- und NH_4^+ (9, 16–19), eine Formulierung, die mittlerweile Einzug in die Lehrbücher gehalten hat (20–22). Abgesehen von der scheinbar rein stöchiometrischen Diskussion, ergeben sich daraus kaum haltbare Folgerungen.

Während HCO_3^- auf der einen Seite als Abfallprodukt ("waste product") bezeichnet wird, das, metabolisch entstanden, natürlich über die Harnstoffsynthese eliminiert werden muß (18), bezeichnet dagegen der Autor HCO_3^- als eine „kostbare“ extrazelluläre Pufferbase (4), deren Bestand vom Organismus entsprechend reguliert, d.h. dem Organismus erhalten wird, nämlich unter hohem Energieaufwand mit 4500 mmol täglich in der Niere vollständig rückresorbiert wird. Eine weitere Formulierung, aufgrund derer Harnstoff aus CO_2 und 2 NH_4^+ unter Freisetzung von 2 H^+ gebildet werden soll (3, 6, 11), komplizierte die stöchiometrische Verwirrung. Experimentell wurde die ursprüngliche These dadurch gestärkt, daß NH_3 in vivo als wahres Reaktionsprodukt der Harnstoffsynthese identifiziert werden konnte (23).

Die entscheidende Frage, ob die Harnstoffsynthese einen Einfluß auf den Säure-Basen-Status nimmt oder nicht, soll wie folgt beantwortet werden: Nach der „traditionellen“ Vorstellung (12–15) verläuft die Harnstoffsynthese bezüglich des Säure-Basen-Haushaltes neutral, während nach

„Traditionell“	„Modern“
	Vollständige Oxidation von Alanin (ohne H_2O -Bildung) $2 C_3H_7NO_2 + 6 O_2$
$\Rightarrow 2 NH_3 + 6 CO_2$	$\Rightarrow 2 HCO_3^- + 2 NH_4^+ + 4 CO_2$
	Harnstoff-Synthese (ohne H_2O -Bildung)
$2 NH_3 + CO_2$ $\Rightarrow CO(NH_2)_2$	$2 HCO_3^- + 2 NH_4^+$ $\Rightarrow CO(NH_2)_2 + CO_2$
	Ausscheidung Niere $CO(NH_2)_2$ Lunge 5 CO_2

Abb. 1 Konzepte der hepatischen Harnstoff-Bildung.

der sogenannten „modernen“ Vorstellung (9, 16–19) die Bildung von Harnstoff den Säure-Basen-Haushalt erheblich beeinflussen soll, da er ein HCO_3^- -verbrauchender Prozeß sei. Beide Vorstellungen sind stöchiometrisch am Beispiel der vollständigen Oxidation von Alanin (Beispiel der Verfechter der „modernen“ Vorstellung) in Abb. 1 gegenübergestellt.

Es ist anhand der Abb. 1 offensichtlich, daß beide Ansichten zu dem gleichen Ergebnis führen, nämlich daß beim oxidativen Abbau von 2 mol Alanin mit 6 mol O_2 in beiden Fällen 1 mol Harnstoff entsteht, der über die Niere zu eliminieren ist, und zusätzlich 5 mole CO_2 , die über die Lunge eliminiert werden. Somit kann die tägliche Harnstoffsyntheseleistung von ca. 20 g (0,33 mol) keinen Einfluß auf den Säure-Basen-Haushalt nehmen: Lediglich 10% einer großen Zahl von Kindern mit angeborenem Harnstoff-Zyklus-Defekt weisen eine metabolische Alkalose auf (15).

Die Annahme, daß bei Leberzirrhose infolge Ausfall der Harnstoffsynthese die im Proteinstoffwechsel gebildeten 660 mmol NH_3 zwangsläufig mit H^+ zu 660 mmol NH_4^+ reagieren, somit 660 mmol/d an H^+ verbrauchen bzw. 27,5 mmol/h an HCO_3^- freisetzen und zu einer Alkalose des Organismus führen, erscheint zumindest unwahrscheinlich. Dies würde nämlich einen selektiven Ausfall der Harnstoffbildung unterstellen, während die hepatische Freisetzung von NH_3 aus dem Abbau von Aminosäuren weiterliefe.

Letztendlich kann zum Beispiel beim akuten Leberversagen die bakterielle und abakterielle enterale Freisetzung von NH_3 ausgeschaltet werden (Darmsterilisation), – sie soll mit und ohne Proteinzufuhr zwei Drittel des neu entstehenden NH_3 ausmachen (24) –, um trotz Ausfall der Harnstoffsynthese eine Alkalose des Organismus zu verhindern. Der entsprechende Nachweis einer metabolischen Alkalose bei chronischem (Leberzirrhose) oder insbesondere akutem Leberversagen (Koma) konnte daher bis heute nicht eindeutig geführt werden, auch wenn die metabolische Alkalose immer wieder als die häufigste Störung des Säure-Basen-Haushaltes bei Leberinsuffizienz bezeichnet wird (4–6, 18, 19, 25), die oft mit einer respiratorischen Alkalose kombiniert ist (6, 26) und meist von einer terminalen metabolischen Azidose (5) abgelöst wird. Ansatzpunkte für eine Therapie sollen aber aus diesen Veränderungen nicht ableitbar sein (5).

Schlußfolgerungen

Bei der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes kommt dem Leber-Metabolismus neben Lunge und Niere eine entscheidende Funktion zu. Insbesondere die sehr schnelle Elimination von H^+ -Ionen über den Abbau organischer Säuren, z. B. den Milchsäure-Metabolismus (Oxidation oder Glukoneogenese), ist von klinischer Relevanz. Der Abbau der metabolisierbaren Basen wie Azetat, Laktat, Malat und Zitrat kann zu einer Alkalose führen. Nach der Therapie einer Laktazidose tritt daher sehr häufig eine Rebound-Alkalose auf. Der Metabolismus von Protein hingegen führt je nach Art der oxidierten Aminosäure meist zu einer Freisetzung von H^+ -Ionen, während die Harnstoffsynthese bezüglich des Säure-Basen-Haushaltes neutral abläuft. Dies gilt es bei jeder enteralen oder parenteralen Ernährung zu berücksichtigen.

Literatur

- ¹ Langendorf H: Aktuelle Fragen der Physiologie des Säure-Basen-Gleichgewichtes. In: Die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (Feuerstein V, Hrsg.), Bd. 35 Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Springer, Berlin 1969; 1–9.
- ² Walser M: Roles of urea production, ammonium excretion, and amino acid oxidation in acid-base balance (editorial review). Am. J. Physiol. (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 19) 1986;250:F181–F188
- ³ Cohen RD: Roles of the liver and kidney in acid-base regulation and its disorders. Br. J. Anaesthesia 1991;67:154–164.
- ⁴ Zander R: Physiologie und Klinik des extrazellulären Bikarbonat-Pools: Plädoyer für einen bewußten Umgang mit HCO_3^- . Infusionsther. Transfusionsmed. 1993;20:217–235.
- ⁵ Dölle W: Der Säure-Basen-Stoffwechsel bei Leberzirrhose. In: Theoretische und Klinische Medizin in Einzeldarstellungen (Schäfer H, Hrsg.) Bd.27. Dr. A. Hüthling, Heidelberg 1965
- ⁶ Oster JA, Perez GO: Acid-base disturbances in liver disease. J. Hepatology 1986;2:299–306.
- ⁷ Cohen RD, Woods HF: Lactic acidosis revisited. Diabetes 1983;32:181–191.
- ⁸ Hindman BJ: Sodium bicarbonate in the treatment of subtypes of acute lactic acidosis: Physiologic considerations. Anesthesiology 1990;72:1064–1076.
- ⁹ Atkinson DE, Bourke E: Metabolic aspects of the regulation of systemic pH. Am. J. Physiol. (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 21) 1987;252:F947–F956.
- ¹⁰ Voet D, Voet JG: Biochemie. VCH, Weinheim 1992.
- ¹¹ Halperin ML, Jungas RL: Editorial Review: Metabolic production and renal disposal of hydrogen ions. Kidney Int. 1983;24:709–713.
- ¹² Lehninger AL: Biochemistry. Worth Publishers, New York 1970.
- ¹³ Siggaard-Andersen O: The acid-base status of the blood (4th ed.). Munksgaard, Copenhagen 1974.
- ¹⁴ Karlson P, Doenecke D, Koolman J: Kurzes Lehrbuch der Biochemie (14. Aufl.), Thieme, Stuttgart 1994.
- ¹⁵ Almdal T, Vilstrup H, Bjerrum K, Kristensen LO: Decrease in ureagenesis by partial hepatectomy does not influence acid-base balance. Am. J. Physiol. (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 26) 1989;257:F696–F699.
- ¹⁶ Häussinger D, Gerok W: Hepatic urea synthesis and pH regulation. Eur. J. Biochem. 1985;152:381–386.
- ¹⁷ Silbermagl S, Scheller D: Formation and Excretion of $NH_3 \leftrightarrow NH_4^+$. New aspects of an old problem. Klin. Wochenschr. 1986;64:862–870.
- ¹⁸ Gerok W, Häussinger D: Neukonzeption der systemischen Säure-basenregulation – die Bedeutung der Leber. Internist 1987;27:429–436.
- ¹⁹ Häussinger D, Steeb R, Gerok W: Ammonium and bicarbonate homeostasis. Klin. Wochenschr. 1990;68:175–182.
- ²⁰ Löffler G, Petrides PE: Physiologische Chemie (4. Aufl.), Springer, Berlin 1988.
- ²¹ Lang F: Pathophysiologie, Pathobiochemie (4. Aufl.), F. Enke, Stuttgart 1990.
- ²² Buddecke E, Fischer M: Pathophysiologie, Pathobiochemie, Klinische Chemie. Walter de Gruyter, Berlin 1992.
- ²³ Cheema-Dhadli S, Jungas RL, Halperin ML: Regulation of urea synthesis by acid-base balance in vivo: role of NH_3 concentration. Am. J. Physiol. (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 21) 1987;252:F221–F225.
- ²⁴ Holm H: Ammoniak gestern und heute. Standortbestimmung in der Hepatologie. In: Klinische Ernährung (Abnefeld et al., Hrsg.), Bd. 23. Zuckschwerdt, München 1986.
- ²⁵ Record CO, Iles RA, Cohen RD, Williams R: Acid-base and metabolic disturbances in fulminant hepatic failure. Gut 1975;15:144–149.
- ²⁶ Hartig W: Moderne Infusionstherapie, parenterale Ernährung (5. Aufl.). Urban & Schwarzenberg, München 1984.