

Das Trimethylamin als normales Produkt des Stoffwechsels, nebst einer Methode für dessen Bestimmung im Harn und Kot.

Von

Dr. Filippo De Filippi.

Mit einer Tafel.

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie der Kgl. Universität in Rom.)
(Der Redaktion zugegangen am 14. Oktober 1906.)

In einer vorläufigen Mitteilung vom 3. Februar 1899 an die Kgl. Medizinische Akademie in Turin haben C. Serono und A. Percival¹⁾ eine Methode beschrieben, das Trimethylamin im Harn zu isolieren und zu bestimmen; ihre Methode basiert auf dem Hofmannschen Prozeß der Ausscheidung der fetten Amine durch neutrales oxalsaures Äthyl.

Das von den Autoren angewendete Verfahren besteht in der Destillation des durch Kaliumhydroxyd stark alkalisierten Harnes; das die Amine zusammen mit viel Ammoniak enthaltende Destillat wird in Salzsäure aufgefangen und dann vollständig eingetrocknet. Um die Chloride der Amine von dem größeren Teil des Chlorammoniums zu trennen, wird der aus den Chloriden bestehende Rückstand wiederholt mit absolutem Alkohol extrahiert nach jedesmaligem Verdampfen des Alkohols. Das letzte Residuum wird in etwas Wasser gelöst und in einen kleinen Kolben gebracht, der Ätzkali in Stücken enthält und in einem Glycerinbad erwärmt wird. Die frei werdenden Basen werden durch einen Luft- oder Wasserstoffstrom in Röhren mit Kaliumhydroxyd übergeführt, wo sie trocknen, und passieren dann eine Reihe Liebig'scher Absorptionsapparate, die, im

¹⁾ C. Serono e A. Percival, Giorn. R. Accad. Med. Torino, Vol. V, anno LXII, F. 2, 3.

Wasserbade erwärmt, neutrales oxalsaures Äthyl enthalten. Nach Hofmann soll der Oxaläther die primären Amine (mit denen er ein festes Oxamid bildet) und die sekundären Amine (infolge der Entstehung eines flüssigen Körpers $R'_2N \cdot C_2O_3C_2H_5$) zurückhalten. Die tertiären Basen gehen vermutlich über und werden in titrierter Salzsäure aufgefangen. Die beiden Autoren haben in einem durch die oben beschriebene Destillation gewonnenen Platinchloridhydrat das Platin bestimmt und einen dem Trimethylaminplatinchlorid entsprechenden Wert gefunden. Sie wäre demnach die einzige tertiäre im Harn existierende Base.

Mit Hilfe dieser Methode haben die Autoren eine Reihe von Bestimmungen im menschlichen Harn gemacht, dabei aber so hohe Werte gefunden, daß der Verdacht gerechtfertigt erscheint, die ganze oder fast die ganze Base, welche im Harn durch schwache Alkalien frei wird und bis jetzt für Ammoniak gehalten wurde, sei nur Trimethylamin. Sie fanden nämlich an täglichen Trimethylaminausscheidungen im Harne des gesunden Menschen 0,617, 1,298 und 1,770 g; bei einem Pneumoniker 0,336 g während der Infektion und 2,012 g am Tage der Krise usw.

Nach Ansicht der Autoren stammt das Trimethylamin von der Spaltung der Lecithine des Organismus.

Da diese Schlüsse von großer Bedeutung wären und es von hohem Werte für das Problem der Ernährung sein würde, wenn sich ein sicherer Nachweis für den Stoffwechsel der Lecithine finden ließe, so nahm ich die Forschungen des Dr. Serono und Dr. Percival in der Absicht wieder auf, sie weiter zu führen und zu vervollständigen.

Bei der Anwendung ihrer Methode auf den Harn gaben indessen die aus dem letzten Destillationsprodukt gewonnenen Chloroaurate und Chloroplatinate bei der Analyse so unsichere Ergebnisse, daß ich mich zu einer systematischen Prüfung der Methode gezwungen sah.

Versuche mit Chlorammonium.

Eine Fehlerquelle konnten die Spuren von Chlorammonium darstellen, die trotz wiederholter Extraktion mit absolutem Al-

kohol noch mit den Aminen vermischt sein mußten.¹⁾ Wenn auch die Autoren in ihrer Arbeit nicht davon sprechen, so nahmen sie doch vermutlich an, daß das Ammoniak mit dem Oxaläther ein Oxamid bilde.²⁾

Ich führte deshalb zunächst einige Destillationen mit reinem Chlorammonium aus nach der Serono-Percivalschen Methode mit der von den beiden Autoren angegebenen Anordnung der Apparate. Ein kleiner, einige Stücke Ätzkali enthaltender und mit einem Hahntrichter, durch den die in wenig Wasser gelösten Chloride der Basen eingebracht werden, versehener Kolben ist durch zwei KOH in Stücken enthaltende U-Röhren mit drei Gruppen Liebigscher Absorptionsapparate verbunden, in denen sich vollständig neutrales trockenes oxalsaures Äthyl befindet; mit ihnen steht ein, eine bestimmte Menge titrierter Salzsäure enthaltendes Péligotsches Rohr in Verbindung. Das Glycerinbad, in dem der Kolben sich befindet, wird auf 105—110° erwärmt, das die Liebigschen Absorptionsapparate enthaltende Wasserbad auf 70—80° erhalten; eine Wasserstrahlpumpe unterhält während der Destillation im ganzen Apparat einen leichten Luftstrom.

1. 5 ccm einer Lösung von NH_4Cl , die 0,3958 g Salz enthält, 0,1258 g NH_3 entsprechend, werden eine Stunde lang in dem Apparat destilliert; das Péligotsche Rohr enthält 20 ccm $\text{HCl}^{\text{N}/1}$. Zur Neutralisierung der nach der Destillation entnommenen Salzsäure sind 39 ccm $\text{KOH}^{\text{N}/3}$ erforderlich; also: 7 ccm durch NH_3 fixierte Säure, entsprechend 0,119 g NH_3 . Daraus geht hervor, daß das gesamte Ammoniak minus 0,0068 g den Oxaläther passiert hat. In den Liebigschen Absorptionsapparaten ist keine Trübung sichtbar.

2. 10 ccm der gleichen Lösung (0,7916 g NH_4Cl) werden in gleicher Weise 1½ Stunden lang destilliert. Die gesammelte und

¹⁾ Vergl. G. Mansfeld (Ref. in Malys Jahreshb., Bd. XXXIV, ü. 1904, S. 562), welcher fand, daß 100 ccm genau 100%igen Alkohols, auf 2 g chemisch reines NH_4Cl gegossen, umgerührt und sofort abfiltriert, welche Prozedur in seinem Falle nur 20 Sekunden gedauert hat, 3,2% der verwendeten Menge zu lösen imstande sind.

²⁾ J. Liebig, Annalen, Bd. IX, 1834, S. 129.

eingedampfte Salzsäure gibt ein Residuum von 0,7872 g NH_4Cl .

3. Liebig¹⁾ sagt in seiner obenerwähnten Arbeit über die Bildung des Oxamides: «absolut trockenes Ammoniakgas zerlegt den Oxaläther nur sehr schwierig; es bildet sich nur wenig Oxamid», usw. In einer gleichzeitigen Arbeit erwähnt auch Dumas,²⁾ daß man bei Einwirkung von trockenem Ammoniak im Überschuß auf Oxaläther eine andere Verbindung vermischt mit Spuren von Oxamid erhält, bei Verwendung von flüssigem Ammoniak dagegen reines Oxamid.

Deshalb unterließ ich bei einer weiteren Destillation von NH_4Cl , durch schwache KOH-Lösung alkalisiert, die Einschaltung von KOH-haltigen Röhren zwischen Kolben und den Liebig'schen Absorptionsapparaten, erwärmte auch den Oxaläther vor Beginn der Destillation auf 80—85° C.; infolgedessen entwickelte sich mit Wasserdampf vermisches NH_3 .

Aber auch bei dieser Versuchsanordnung fand ich von den 0,3958 g NH_4Cl des Kolbeninhalts 0,3847 g im Péligotschen Rohr. Es zeigte sich im Oxaläther der dritten Gruppe der Liebig'schen Absorptionsapparate eine leichte Trübung.

Aus diesen Versuchen geht mit Sicherheit hervor, daß bei der Serono-Percivalschen Versuchsanordnung das Ammoniak vom oxalsauren Äthyl nicht zurückgehalten wird.

Anmerkung: Bei einigen der ersten Destillationen, bei denen die letzte Gruppe der Absorptionsapparate direkt vermittelt eines kurzen Rohrstückes mit der die Salzsäure enthaltenden Péligotschen Röhre verbunden war, beobachtete ich, wenn bei der Destillation der Luftzug einigermaßen kräftig gewesen, beim Eindampfen der Salzsäure die Bildung langer farbloser Krystalle. In kaltem Wasser sind diese Krystalle schwer, in warmem Wasser leicht löslich; aus letzterem krystallisieren sie wieder leicht aus. Die stark saure Lösung entwickelt, mit NaOH gekocht, Ammoniak; sie gibt keinerlei Niederschläge mit einer wässerigen Lösung von Goldchlorid. Der Körper schmilzt bei 130—131°, ohne sich zu zersetzen, und erstarrt wieder unterhalb 100°. Auf einem Platinbleche erhitzt, entwickelt er weiße Dämpfe und läßt kein Residuum zurück.

Die Analyse ergab:

Oxalsäure 76,35%

Für $\text{NH}_4\text{HC}_2\text{O}_4 + \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$ berechnet: 77,2%

¹⁾ J. Liebig, l. c., S. 132.

²⁾ Dumas, Ann. Chim. Phys., Vol. LIV, 1833, S. 225.

Es handelt sich also um Ammoniumtetra- oder bioxolat,¹⁾ das sich offenbar in der normalen Säure infolge der Einwirkung des NH_4Cl auf das durch den Luftstrom mechanisch mitgerissene oxalsaure Äthyl gebildet hat, wobei auch die Erwärmung der Liebigschen Absorptionsapparate eine Rolle spielt. Läßt man auf dem Wasserbade eine durch HCl angesäuerte Lösung von NH_4Cl bei Anwesenheit von Oxaläther verdampfen, so erhält man das gleiche Produkt. Um den Übergang des Oxaläthers vollständig zu vermeiden, destillierte ich dann stets bei sehr schwachem Luftstrom und schaltete zwischen die Liebigschen Absorptionsapparate und die Péligotsche Röhre ein 20 cm langes Verbindungsrohr ein.

Versuche mit den einzelnen Aminen.

1. Bei der Destillation von 0,3334 g Äthylaminchlorid nach der Methode Serono-Percival zeigt sich keine Trübung des Oxaläthers. Die Vorlagesäure gibt nach Verdampfung ein Residuum von 0,3337 g.

2. 0,3782 g Dimethylaminchlorid, 0,2090 g Base enthaltend, werden destilliert, während das Péligotsche Rohr 15 ccm $\text{HCl}^{\text{N}/3}$ enthält; diese erfordert zur Neutralisierung 5,0 ccm $\text{KOH}^{\text{N}/10}$. Es wurden demnach von der vom Oxaläther nicht aufgenommenen Base 13,5 ccm Säure $\text{N}/3$, entsprechend 0,2025 g $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, fixiert.

3. 0,3518 g Trimethylaminchlorid werden destilliert zusammen mit 0,098 g Dimethylaminchlorid. Nach Abdampfen der in der Vorlage enthaltenen Säure hinterbleibt ein Rückstand, welcher in etwas absolutem Alkohol gelöst und dann durch eine alkoholische Lösung von Platinchlorid gefällt wird. Es ergeben sich 0,5508 trockenes Chloroplatinat, das bei der Veraschung 0,2146 Platin gibt.

Auf $[\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{HCl}]_2\text{PtCl}_4$ berechnet: Pt 36,92%
gefunden: > 38,96%

Aus allen diesen Versuchen scheint mir mit Sicherheit hervorzugehen, daß die Serono-Percivalsche Methode völlig verfehlt ist, und deshalb die Schlüsse der beiden Autoren, die sie aus ihren Analysen ziehen, jeder Begründung entbehren.

¹⁾ Beilstein, III. Aufl., Bd. I, S. 641. Nichols (Chem. News, Vol. XXII, S. 15) erhält das Produkt durch Vermischung einer warmen NH_4Cl -Lösung mit einer Oxalsäurelösung; das Salz scheidet sich bei der Abkühlung aus.

Daß zwischen den primären und sekundären Aminen und dem Oxaläther keine Reaktion eintrat, könnte seinen Grund darin haben, daß der Kontakt mit dem Äther zu kurze Zeit dauerte.

Um eine vollständige Reaktion zu erzielen, ist es nach Hofmann¹⁾ nötig, die Mischung der Amine mit dem Oxaläther für einige Tage im Autoklaven zu erhitzen. Duvillier und Buisine²⁾ lassen die Basen 24 Stunden lang in Berührung mit dem Äther; im übrigen lassen sich die mit großen Substanzmengen angestellten Untersuchungen dieser Autoren nicht mit den vorliegenden vergleichen.

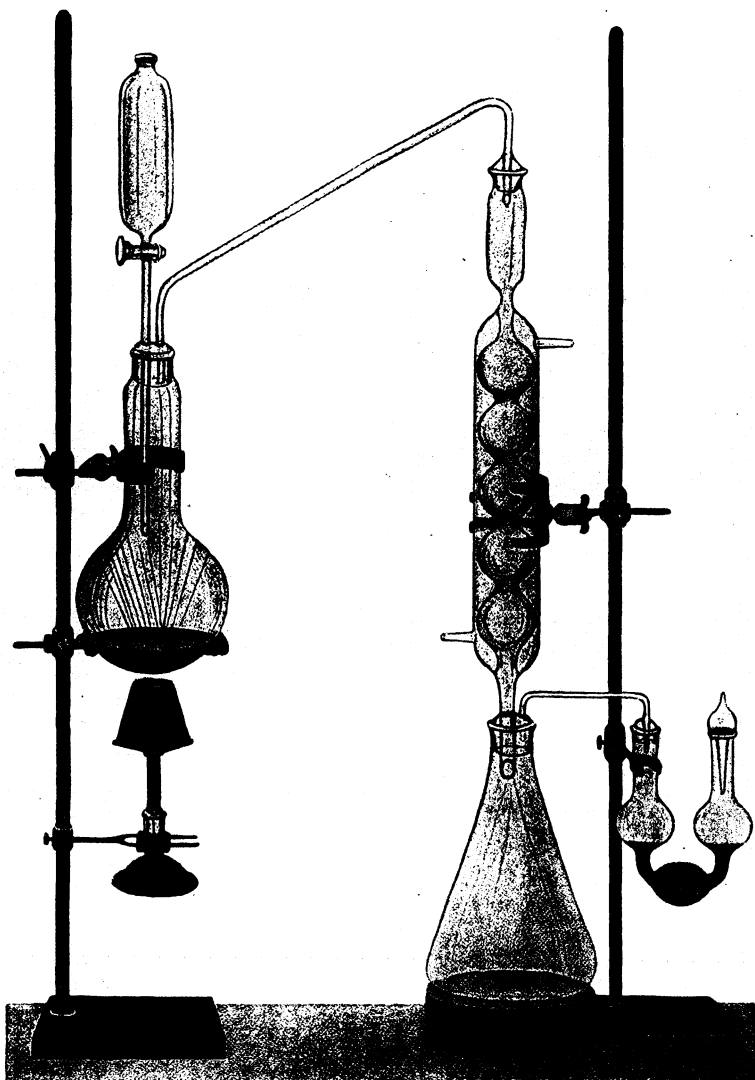
Serono und Percival haben sich offenbar durch das Resultat der Analyse eines bei der Destillation erhaltenen Platinchlorhydrates, das 37,06 % Platin ergab, zu dem Schlusse verleiten lassen, daß ihre Methode exakte Resultate lieferte. Da indessen die prozentischen Werte des Platins in den verschiedenen Verbindungen so wenig differieren, so genügt die Bestimmung des Platins allein nicht, diese Basen zu identifizieren.

In der Tat gelang es auch mir, aus dem mit der Serono-Percivalschen Methode behandelten Urin ein Chloraurat und ein anderes Mal ein Chloroplatinat zu erhalten, deren Analysen Werte ergaben, die annähernd mit den theoretischen übereinstimmten; aber einerseits waren die Substanzmengen zu klein, um den erhaltenen Resultaten in bezug auf ihre Genauigkeit trauen zu können, andererseits erhielt ich bei der gleichen Methode die widersprechendsten Ergebnisse, wie ja auch nach der Prüfung der Methode zu erwarten war.

Indessen bewiesen mir diese Analysen indirekt die häufige Anwesenheit von verschiedenen großen Mengen von Basen im Urin, die wohl zu unterscheiden sind vom Ammoniak und den tertiären Basen; ich wurde dadurch zu der in folgendem beschriebenen Methode geführt.

¹⁾ A. W. Hofmann, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. III, 1870, S. 776.

²⁾ E. Duvillier und A. Buisine, Ann. Chim. Phys., Série V, Tome XXIII, 1881, S. 289.



Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie. Band XLIX, Tafel 7.
 Zu Dr. Filippo De Filippi, Das Trimethylamin als normales Produkt des Stoffwechsels,
 nebst einer Methode für dessen Bestimmung im Harn und Kot.

Ausarbeitung der für die Analysen verwendeten Methode.

Wie schon bemerkt, ging ich in den Voruntersuchungen von der Ansicht aus, daß die bei der Destillation alkalinierten Harnes gewonnenen Basen ein Gemisch primärer, sekundärer und tertiärer Amine seien, die sich von dem in gewisser Menge mit ihnen vermischten Ammoniak nicht vollständig trennen lassen.

Die wichtigsten Verfahren, die Amine zu trennen, sind bei der geringen Menge dieser Basen im Harn nicht anwendbar; einige scheiden auch das Chlorammonium nicht aus. Nach manchen fruchtlosen Versuchen mit diesen Methoden suchte ich auf indirektem Wege meinen Zweck zu erreichen. Bei der großen Widerstandsfähigkeit des Trimethylaminmoleküls hoffte ich ein Agens zu finden, mit dem es gelänge, das Chlorammonium und die Chloride der primären und sekundären Amine zu oxydieren, die tertiären aber intakt zu lassen.

Während sich Kaliumpermanganat und Bromwasser als ungeeignet erwiesen, gab Natriumhypobromit bei bestimmten Vorsichtsmaßregeln zweckentsprechende Resultate.

Die Lösung von Natriumhypobromit, die ich bei allen Untersuchungen verwendete, stellte ich her, indem ich aus einer Burette unter beständigem Umrühren 25 ccm reines Brom in 500 ccm einer 20%igen Lösung von Natriumhydroxyd tropfen ließ. Das Reagens hält sich einige Monate, wenn es vor dem Lichte geschützt wird.

Das Hypobromit zerstört bei gewöhnlicher Temperatur sofort und vollständig das Chlorammonium, die Methylamin- und Dimethylamin-, die Äthylamin- und Diäthylamin-Chloride usw.

Alle diese Chloride ergaben einzeln oder mit einander vermischt nach Behandlung mit einem Überschuße an Reagens und nach sofortiger Destillation in den Destillaten keine Spuren von Basen.

Das Natriumhypobromit greift zwar auch das Trimethylaminchlorid an, aber in ganz anderer Weise. Gibt man zu einer Lösung von Trimethylaminchlorid Hypobromit im Über-

schuß, so zeigt sich kein Aufschäumen durch Entwicklung von Stickstoff; aber die im Lichte sich selbst überlassene zitronengelbe Mischung entfärbt sich in geschlossenem Rezipienten nach und nach und gleichzeitig verschwindet allmählich das Trimethylamin.

1. Ein Kolben, mit einem Hahntrichter versehen, steht in Verbindung mit einem senkrechten Kühler, der mit einer Flasche verbunden ist, worauf ein Péligotsches Rohr folgt, sodaß der Destillationsraum gegen außen abgeschlossen ist. In die Flasche und das Péligotsche Rohr wird etwas verdünnte Salzsäure gebracht, in den Kolben 0,6541 g in etwas Wasser gelöstes Trimethylaminchlorid + 20 ccm Hypobromitlösung. Nach 24 Stunden ist die sich selbst überlassene Mischung farblos. Die Flüssigkeit, die durch den Überschuß von NaOH in der Hypobromitlösung alkalisch ist, wird nun destilliert. Die Vorlagesäure gibt nach der Verdampfung 0,5707 g Trimethylaminchlorid mit 12,75 % Verlust der verwendeten Menge.

2. Eine Mischung von 0,8023 g Trimethylaminchlorid mit einem Überschuß von Hypobromit bleibt 3 Tage lang stehen; in dem Maße, wie sie sich entfärbt, wird neues Hypobromit hinzugefügt. Bei der Destillation ergeben sich nur 0,2766 g des Chlorsalzes, was einem Verlust von 65,52 % entspricht.

3. Der Verlust ergibt sich auch bei sofortiger Destillation des Gemisches von Hypobromit und Chlorid, die Wärme scheint sogar die Wirkung des Hypobromitüberschusses zu beschleunigen. 0,4543 g in Wasser gelöster Trimethylaminchlorid werden mit 30 ccm Hypobromitlösung vermischt und sofort destilliert: 0,4024 g wiedergewonnene Substanz ergibt einen Verlust von 11,42 %.

Ich suchte deshalb durch Salzsäure den Überschuß von Hypobromit zu zerstören, sobald die durch die Reaktion des Hypobromits auf das Ammoniak und die primären und sekundären Amine bedingte Entwicklung von Stickstoff aufgehört hatte. Ich mußte aber erst mich vergewissern, ob nicht das freie Brom auf das Trimethylamin einwirkte.

Setzt man einer nicht zu dünnen Lösung Trimethylamin-

chlorid Bromwasser im Überschuß zu, so bildet sich ein starker orangeroter Niederschlag, der bei leichter Erwärmung der Flüssigkeit verschwindet, bei der Abkühlung sich wieder bildet. Bei starkem Überschuß von HCl bildet sich der Niederschlag nicht. Überläßt man den gesammelten und gewaschenen Niederschlag bei Licht und Luftzutritt sich selbst, so zersetzt er sich unter Entwicklung von Bromdämpfen und verschwindet allmählich ohne Rückstand. In kaltem Wasser wenig, in Alkohol und Äther gar nicht löslich, löst sich die Substanz in Chloroform, das zitronengelbe Färbung annimmt, und in heißem Wasser. Die Lösung reagiert neutral und entwickelt bei Behandlung mit Ätzkali freies Trimethylamin, bei Behandlung mit konzentrierter HCl freies Brom. Es handelt sich offenbar um Trimethylaminbromid; eine genauere Untersuchung des Stoffes habe ich indessen unterlassen.

Das Resultat des vorläufigen Versuches bestimmte mich, die Einwirkung des Broms auf das Trimethylamin in folgender Weise festzustellen: 0,4384 g Trimethylaminchlorid (0,2709 g Base entsprechend) werden in verdünnter HCl gelöst, mit 20 ccm Bromwasser vermischt und in geschlossenem Gefäße sich selbst überlassen. Nach 24 Stunden wird auf kochendem Wasserbade das gesamte Brom ausgetrieben, die Lösung in einen Destillationskolben übergeführt, alkalisch gemacht und in 25 ccm HCl $N/3$ überdestilliert. Zur Neutralisierung der letzteren sind alsdann 11,3 ccm KOH $N/3$ erforderlich; demnach sind 13,7 ccm HCl fixiert, was 0,2694 g Trimethylamin entspricht. Es ergibt sich demnach kein Verlust an Trimethylamin, wenn es längere Zeit mit Bromwasser vermischt und mit diesem auf dem Wasserbade erhitzt wird.

Um alle die Einzelresultate bei einem zusammenfassenden Versuch zu verwerten, mischte ich in einem Erlenmeyerkölbchen 0,4611 g Trimethylaminchlorid mit 0,0786 g NH_4Cl und 0,1080 g Dimethylaminchlorid, in wenig Wasser gelöst; der Mischung wurde unter leichtem Schütteln die Hypobromitlösung tropfenweise zugesetzt, bis das Aufschäumen aufhörte und die Färbung gleichmäßig zitronengelb blieb. Sobald dieses eintrat, fügte ich ein gleiches Volumen von HCl (spez. Gew. 1,19,

auf $\frac{1}{3}$ verdünnt) hinzu und schloß die Flasche mit einem paraffinierten Stöpsel; es entstehen weiße Dämpfe, die Flüssigkeit nimmt eine kirschrote Färbung an und es zeigt sich auf ihrer Oberfläche ein reichliches orangerotes Präzipitat, das sich dann nach und nach im Säureüberschusse auflöst.

Das Brom wird auf dem kochenden Wasserbade ausgetrieben und die Flüssigkeit in den Destillationskolben übergeführt, alkalisiert und destilliert. Es ergeben sich 0,4233 g Trimethylaminchlorid, also ein Verlust von 8,2 %.

Dieser Verlust ist sicher der Entwicklung von Trimethylamin aus der durch Hinzufügen von Hypobromit alkalisierten Flüssigkeit zuzuschreiben. Seine Anwesenheit in der Flasche wird durch die weißen Dämpfe angezeigt, die sich beim Hineingießen der Salzsäure entwickeln.

Es ergab sich somit die Notwendigkeit, die ganzen Vorgänge in abgeschlossenem Raum und zwar im Destillationsapparate selbst sich abspielen zu lassen. Das in der Destillationsflüssigkeit enthaltene Brom verbot aber die Verwendung eines gewöhnlichen mit Kork- oder Gummistopfen versehenen Apparates, weshalb ich einen Destillationsapparat konstruieren ließ, dessen einzelne Stücke aus Glas und in einander eingeschliffen waren.¹⁾ Die nebenstehende Figur bedarf keiner Erklärung. Der Kolben (aus Jenaer Glas) hat 300 ccm Inhalt, der Hahntrichter 50 – 60 ccm, der Sammelkolben 500—600 ccm Inhalt. Das Péligotsche Rohr enthält Glasperlen, um einen möglichst innigen Kontakt zwischen den dem Apparat während der Destillation entsteigenden Luftbläschen und der Säure zu sichern, welche die von der Luft etwa mitgerissenen Spuren flüchtiger Basen zurückhalten soll.

Mit diesem Apparat stellte ich den Hauptversuch an. Der Destillationskolben wird mit 0,5632 g Trimethylaminchlorid, 0,1260 g Chlorammonium und 0,0811 g Diäthylaminchlorid, in etwas Wasser gelöst, gefüllt, während in den Sammelkolben

¹⁾ Den Apparat lieferte mir die Firma H. Geissler in Bonn a. Rh. Die einzelnen Stücke sind nach genauem Muster gearbeitet, so daß sie sich bei Bruch leicht durch gleiche ersetzen lassen, und der Verlust eines Stückes den Apparat nicht unbrauchbar macht.

25—30 ccm verdünnte Salzsäure und in das Péligotsche Rohr wenige Kubikzentimeter davon kommen. In den Destillationskolben läßt man dann, nachdem er mit dem Apparat verbunden ist, unter vorsichtigem leichten Schütteln aus dem Trichter 30 ccm Hypobromitlösung eintropfen. Nach dem Aufschäumen ist die Flüssigkeit ausgesprochen zitronengelb. Daraufhin läßt man aus dem Trichter 30 ccm auf $\frac{1}{3}$ verdünnt HCl in den Kolben tropfen, wodurch auf der Oberfläche der Flüssigkeit sich ein reichlicher orangeroter Niederschlag bildet, der sich aber schnell in der kirschroten Flüssigkeit wieder löst. Der Kolbeninhalt wird nun durch Destillation etwa auf die Hälfte reduziert. Sobald das gesamte Brom in den Sammelkolben übergegangen ist, gießt man seinen Inhalt nach Unterbrechung der Destillation in eine Schale, die man zur Verdampfung auf ein Wasserbad stellt. Der Sammelkolben wird wieder mit etwa 25 ccm verdünnter Salzsäure gefüllt, mit dem Kühler verbunden.

In den Destillationskolben führt man nun vermitteltst des Trichters 30 ccm 30%iger KOH ein, läßt die Chloriddämpfe sich absetzen und destilliert. Durch Zutropfen von Wasser aus dem Trichter erhält man das Flüssigkeitsniveau im Destillationskolben in annähernd konstanter Höhe und sammelt etwa 500 ccm Destillat. Nachdem man sich überzeugt hat, daß das Destillat nicht mehr alkalisch reagiert, gießt man es in dieselbe Schale, in der sich das inzwischen vom Brom befreite erste Destillat befindet, und verdampft wieder. Sobald die Flüssigkeit (die außer dem Chloride auch Spuren von Bromid enthält) auf wenige Kubikzentimeter eingedampft ist, bringt man sie quantitativ in den Destillationskolben, alkalisiert von neuem und destilliert wieder in HCl über. Aus dem eingedampften Destillat erhält man einen Trockenrückstand von 0,5595 g; man hat also einen Verlust von 0,66% der Ausgangsmenge von Trimethylaminchlorid (= 0,5632 g). Dieses Residuum wird in absolutem Alkohol gelöst, mit einer alkoholisch-ätherischen Lösung von PtCl_4 gefällt und liefert 0,6633 g Platinchlorid, aus dem durch Ausglühen 0,2501 g Platin erhalten werden.

Für $[\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{HCl}]_2\text{PtCl}_4$ berechnet: 36,92%
gefunden: 37,70%

Mit Hilfe dieser Methode gewinnt man also ohne wesentlichen Verlust von der Ausgangsmenge reines Trimethylamin unvermischt mit NH_3 und den primären und sekundären Basen.

Auf diese Ergebnisse gestützt, ging ich direkt zur Untersuchung der Urine über.

Untersuchungen am Urin.

Nach einigen vorläufigen Versuchen, die mir Aufschluß über die Anwesenheit der tertiären Basen im Harn und ihre Menge geben sollten, unternahm ich zu ihrer Identifizierung folgende Analyse:

Dreiunddreißig Liter Urin verschiedenen Ursprungs (aus dem Hospital für chronische Krankheiten) werden durch HCl angesäuert und auf freier Flamme und dann auf dem Wasserbade bis auf ein Volumen von 3 l eingedampft. Von dem noch heiß neutralisierten Harn (amphotere Reaktion) werden die niedergeschlagenen Phosphate abfiltriert. Das Filtrat wird nach Zusatz von 375 g Oxalsäure bis zum nächsten Tag sich selbst überlassen und dann durch erneutes Filtrieren von einem großen Teil des Harnstoffs befreit.

Das Filtrat wird im Wasserdampfstrom in einem Kolben von circa 3 l Inhalt abdestilliert. In den Kolben bringt man 1 l des konzentrierten und neutralisierten Harns, außerdem 10 g KOH und einige Stücke Paraffin; das geschmolzene Paraffin bildet eine Schicht auf der Flüssigkeit, die ein zu heftiges Schäumen verhindert. Mit dem senkrecht gestellten Kühler ist der Kolben verbunden durch ein Rohr, welches mit einer Sicherheitskugel, ähnlich wie bei den Kjeldahlschen Destillationen, versehen ist. Der mit dem Kühler in Verbindung stehende Sammelkolben von 1500 ccm kommuniziert mit einem Glasperlen und verdünnte HCl enthaltenden Péligotschen Rohr; der Sammelkolben selbst erhält 300 ccm auf $\frac{1}{3}$ verdünnte HCl . Man destilliert mit Wasserdampf, bis sich etwa 1 l Flüssigkeit gesammelt hat, und behandelt auf diese Weise die gesamte Menge des konzentrierten Harns: das Destillat, 3500—4000 ccm, stellt eine blaß-rosa, ins Orange spielende,

opalisierende Flüssigkeit dar, die einen an Knoblauch erinnernden Geruch besitzt und infolge des HCl-Überschusses stark sauer ist.

Anmerkung: Auch Serono und Percival erwähnen bei dem mit ihrer (etwas verschiedenen) Technik gewonnenen Destillat diese Färbung und führen sie auf roten Indigo zurück, der bei der Destillation übergeführt würde. Es wäre auch zu erwarten, daß die Schwefeläther des Harns vom Ätzkali verseift und die aromatischen Gruppen vom Wasserdampf mitgerissen würden. Indessen zeigt das Destillat auch im konzentrierten Zustand weder die Reaktionen des Phenols noch des Indols und Skatols (nach Behandlung mit Eisenchlorid nimmt es zitronengelbe Färbung an, bei Zusatz von Bromwasser und Pikrinsäure bleibt es ohne Niederschlag usw.).

Der mitgerissene Farbstoff zeigt eher den Charakter des Uroroseins. Das durch NH_3 alkalische Destillat ist farblos und bleibt farblos nach Neutralisierung, wird aber rosa nach Ansäuerung mit HCl. Äther extrahiert den Farbstoff vollständig aus der sauren Flüssigkeit, das Chromogen aus der alkalischen und neutralen Flüssigkeit, aber nicht (im Gegensatz zum roten Indigo, s. Neubauer und Vogel, Analyse des Harns, 10. Aufl., 1898, S. 589 u. 596). Die ätherische Lösung des Farbstoffes kann man mit Wasser bis zu neutraler Reaktion waschen, ohne daß sie ihre Rosafärbung verliert. Säuert man das Destillat durch einen kräftigen HCl-Überschuß an, so zeigt sich die Rosafärbung schneller, ist aber in Äther unlöslich; und schüttelt man die ätherische Lösung mit Wasser, das sehr stark sauer durch HCl ist, so geht der Farbstoff in das Wasser über. Durch Sieden wird das rosafarbene angesäuerte Destillat orangegelb.

Die gesammelten Destillate läßt man zuerst auf freie Flamme, dann auf dem Wasserbade eindampfen und beschleunigt das Eintrocknen des Rückstandes von Chloriden zuletzt durch Zusatz kleiner Mengen von Alkohol. Noch warm werden die eingedämpften Chloride in einen Mörser gebracht und hier wiederholt mit absolutem Alkohol ausgezogen. Die ersten Alkoholextrakte sind hellgelb gefärbt. Es hinterbleibt ein großer Teil des Chlorammoniums. Der trockene Verdampfungsrückstand des Alkohols wird in derselben Weise mit frischem absolutem Alkohol ausgezogen, wodurch die Abscheidung eines neuen Quantum von Chlorammonium bewirkt wird; diese Behandlung des Residuums nach jedesmaligem Eindampfen wiederholt man noch zweimal, das letztmal mit absolutem Alkohol von 99,8%.

Anmerkung: Dr. Serono und Dr. Percival behaupten, bei der Verdampfung auf dem Wasserbade eine teilweise Zersetzung des Tri-

Nach der Berechnung müßten sich für $[\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{HCl}]_2 \text{PtCl}_4$ 36,92% Platin ergeben. Gefunden wurden für (a) 37,74%, für (b) 37,52%. Der Überschuß der gegenüber theoretisch verlangten Platinmenge ist darauf zurückzuführen, daß sich die letzten Spuren von Kohle im Platinresiduum nur sehr schwer verbrennen lassen.

2. Verbrennung (im offenen Rohr).

- a) 0,3655 g Chloroplatinat ergaben: $\text{H}_2\text{O} = 0,1371 \text{ g}$ ($\text{H} = 0,0152 \text{ g}$);
 $\text{CO}_2 = 0,1769 \text{ g}$ ($\text{C} = 0,04824 \text{ g}$).
 b) 0,7681 g Chloroplatinat ergaben: $\text{H}_2\text{O} = 0,2519 \text{ g}$ ($\text{H} = 0,0280 \text{ g}$);
 $\text{CO}_2 = 0,3656 \text{ g}$ ($\text{C} = 0,0997 \text{ g}$).

Für $[\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{HCl}]_2\text{PtCl}_4$ ergeben sich nach der Berechnung:

$\text{H} = 3,79\%$, $\text{C} = 13,65\%$.

Gefunden: bei a) $\text{H} = 4,16\%$, $\text{C} = 13,2\%$

 : b) $\text{H} = 3,64\%$, $\text{C} = 12,98\%$

Auch bei den Elementaranalysen konnte ich infolge einer gewissen Kohlenstoffaufnahme seitens des Platins nicht den gesamten Kohlenstoff erhalten. Vermutlich würde die Verbrennung besser in geschlossenem Rohr gelingen, in welchem die Substanz feiner verteilt und inniger mit dem Kupferoxyd vermischt wird.¹⁾

Jedenfalls ergeben die Analysen als zweifelloses Resultat den Schluß, daß der menschliche Harn Trimethylamin und keine andere tertiäre Base enthält.

Ehe ich zur systematischen Analyse des menschlichen Harns übergang, blieb mir noch die Feststellung übrig, ob ich mit der obenbeschriebenen Methode auch die gesamte Menge des im Harn enthaltenen Trimethylamins erhielt. Ich teilte deshalb 3 l gut vermischten Urins in zwei gleiche Teile und stellte folgende Versuche an:

1. 1500 ccm, durch 20 g KOH alkalisch gemacht, werden in der oben beschriebenen Weise destilliert. Der Sammelkolben

¹⁾ Das Chloroplatinat des mit der oben beschriebenen Methode gewonnenen Trimethylamins ist für die Analyse viel geeigneter als das Chloraurat, das durch Licht leicht reduziert wird und häufig viel höhere Goldwerte als die theoretisch berechneten ergibt, wenn es nicht während des Trocknens und bei der Aufbewahrung sorgfältig vor Licht geschützt wird.

wird, sobald er einen Liter Flüssigkeit enthält, durch einen neuen Kolben ersetzt und in diesem wieder ein Liter Flüssigkeit gesammelt. Der erste Liter wird, wie oben beschrieben, behandelt und ergibt nach Aufsammeln des letzten Destillates in $\text{HCl } \frac{\text{N}}{10}$ bei der Titrierung 0,0072 g Trimethylamin. Das zweite Destillat enthielt nur Chlorammonium, das von der fortdauernden Zersetzung des Harnstoffes stammt. Daraus geht hervor, daß man bei Destillation alkalisch gemachten Harns im Wasserdampfstrom das gesamte Trimethylamin erhält, wenn das Volumen des Destillates $\frac{2}{3}$ des Volumens des verwendeten Harns erreicht hat.

2. Die anderen 1500 ccm desselben Harns werden nach Zusatz von 0,2167 g salzsaurem Trimethylamin in gleicher Weise wie die erste Portion behandelt. Das letzte Destillat wird in 15 ccm $\text{HCl } \frac{\text{N}}{3}$ aufgefangen, zu deren Neutralisierung 26,4 ccm $\text{KOH } \frac{\text{N}}{10}$ erforderlich sind. Den 7,08 ccm fixierter $\frac{\text{N}}{3}$ Säure entsprechen 0,1392 g Trimethylamin, während nach der Berechnung 0,1411 g enthalten sein mußten. (0,0072 g ursprünglich in den 1500 ccm Urin enthalten plus 0,1339 g als Chlorid hinzugesetzt.)

Der Verlust beträgt demnach $0,0019 \text{ g} = 1,3\%$ der im Harn enthaltenen Gesamtmenge. Die geringe Verlustmenge läßt mit Rücksicht auf die gewöhnlichen klinischen Ansprüche das Resultat als zufriedenstellend erscheinen.

Nachdem ich so im Vorhergehenden meine Methode entwickelt und als brauchbar bewiesen habe, scheint es mir nicht unnütz zu sein, den ganzen Verlauf der systematischen Untersuchung mit ihren aufeinander folgenden Operationen zu schildern.

Bestimmung des Trimethylamins im Harn.

Der ganze in 24 Stunden gesammelte Harn, oder ein bekannter, möglichst großer Bruchteil desselben wird in einen Kolben von 2500—3000 ccm Inhalt gebracht, der 10—15 g KOH in Stücken und einige Paraffinstückchen enthält und sofort mit dem oben beschriebenen Destillationsapparat verbunden wird. Das Péligotsche Rohr enthält soviel verdünnte Salz-

säure, daß die Glasperlen eben davon bedeckt sind; im Sammelkolben befinden sich 100—150 ccm auf $\frac{1}{3}$ verdünnte Salzsäure von 1,19 spezifisches Gewicht. Um das Entweichen von NH_4Cl -Dämpfen aus dem Péligotschen Rohr und zu starke Schaumbildung zu vermeiden, die besonders beim Beginn des Siedens eintritt, erwärmt man zunächst langsam, läßt dann aber, sobald die Destillation begonnen hat, die Flüssigkeit lebhaft sieden und hält deren Volumen durch Regulieren des Dampferzeugers annähernd konstant. In anderthalb Stunden erhält man etwa 1 l Destillat. Nachdem man sich vergewissert hat, daß der Inhalt des Sammelkolbens sauer reagiert (infolge eines HCl -Überschusses), überführt man das Destillat und die durch Auswaschen der im Péligotschen Rohr enthaltenen Glasperlen erhaltene Flüssigkeit quantitativ in eine große Schale, deren Inhalt man auf dem Gaskocher eindampfen läßt, wobei man das Sieden vermeidet. Sobald die Flüssigkeit auf 200—300 ccm reduziert ist, wird sie auf dem Wasserbade vollständig eingedampft, was schneller und vollständiger erreicht wird, wenn man gegen Schluß des Eintrocknens kleine Quantitäten Alkohol zusetzt.

Mit einem Stößel wird nun das Residuum in derselben Schale pulverisiert und unter Umrühren wiederholt mit kleinen Mengen absoluten Alkohols extrahiert, indem man diesen über einen nicht zu großen Faltenfilter gießt und in einer zweiten Schale auffängt. Die Schalengröße muß wenigstens um das Doppelte die zur Extraktion verwendete jedesmalige Alkoholmenge übertreffen, da die Flüssigkeit das Bestreben zeigt, an den Schalenwänden emporzusteigen. Auf dem Wasserbade wird der Alkohol, ohne ihn sieden zu lassen, zur Verdunstung gebracht.

Das trockene Residuum wird in derselben Schale mit neuem absolutem Alkohol extrahiert, wobei die Hälfte oder ein Drittel der das erstemal verwendeten Menge genügt; der Schaleninhalt wird wieder getrocknet und zum drittenmal mit Alkohol von 99,8° behandelt. Diese drei Extraktionen genügen, um das mit den Aminen vermischte Chlorammonium bis auf Spuren zu entfernen.

Der nach der letzten Extraktion gewonnene trockene

Rückstand wird in wenigen Kubikzentimetern Wasser gelöst und die gelbliche Lösung quantitativ in den Kolben des oben beschriebenen Apparates mit Glasanschlüssen übergeführt; der Kolben wird dann sofort mit dem Kühler verbunden. Das Péligotsche Rohr und der Sammelkolben enthalten 15—20 ccm verdünnte Salzsäure. Aus dem Hahntrichter läßt man nun 25 ccm Hypobromitlösung (25 ccm Brom in 500 ccm einer 20% igen Lösung von KOH) in den Destillationskolben tropfen und schüttelt vorsichtig das Gemisch von Hypobromit und Chloriden; falls nach dem schwachen Aufschäumen die Flüssigkeit nicht ausgesprochen zitronengelbe Farbe annähme, wäre noch neue Hypobromitlösung zuzusetzen.

Um nun den Überschuß von Hypobromit zu beseitigen, gießt man durch den Trichter in den Kolben auf $\frac{1}{3}$ verdünnte Salzsäure von 1,19 spezifisches Gewicht, und zwar davon ebensoviel Kubikzentimeter, als Hypobromitlösung verwendet wurde. Wegen der kleinen Mengen Trimethylamin, die im Urin vorkommen, bildet sich nicht der orangerote Niederschlag, den ich bei den Vorversuchen beobachtete; doch zeigt sich zuweilen eine leichte vorübergehende Trübung. Durch das freigewordene Brom nimmt die Flüssigkeit eine kirschrote Färbung an.

Jetzt wird zunächst das Brom destilliert, das vom Wasserdampfstrom mitgerissen schnell in den Sammelkolben übergeht. Dadurch reduziert sich der Inhalt des Destillationskolbens, der seine ursprüngliche gelbliche Färbung wieder angenommen hat, auf die Hälfte oder noch weniger. Man unterbricht die Erhitzung und ersetzt den Sammelkolben durch einen anderen ebenfalls 10—15 ccm verdünnte HCl enthaltenden Kolben; die im Rohr des Kühlers noch vorhandenen Bromdämpfe werden außer acht gelassen. Der Inhalt des ersten Sammelkolbens, der das Brom enthält, wird sofort zum Eindampfen auf ein Wasserbad gebracht.

Es bleibt noch die Destillation des Trimethylamins übrig. Zu dem Zwecke macht man den Inhalt des Destillationskolbens alkalisch mit einem Volumen einer 30% igen Lösung von KOH, das dem Volumen der vorher verwendeten Salzsäure entspricht; hierbei entfärbt sich die bis jetzt gelbliche Flüssigkeit. Die alkalische Flüssigkeit siedet bei der nun wieder beginnenden

Destillation viel regelmäßiger als vorher, als sie noch sauer war; hat man noch die Vorsicht gebraucht, in den Destillationskolben einige an einem Ende geschlossene Kapillaren zu legen, so geht die Destillation ohne jede Schwierigkeiten vor sich. Durch Zutropfenlassen von Wasser aus dem Hahntrichter erhält man den Inhalt des Destillationskolbens auf annähernd gleichem Niveau, bis sich im Sammelkolben zirka 300 ccm Destillat angesammelt haben. Nachdem man sich dann durch Prüfung mit Lackmuspapier überzeugt hat, daß das Destillat nicht mehr basisch reagiert, unterbricht man die Destillation und führt quantitativ das Destillat und die durch sorgfältiges Waschen des Péligotschen Rohres und der in ihm enthaltenen Glasperlen gewonnene Flüssigkeit in dieselbe Schale über, die das erste Destillat enthielt, aus dem inzwischen das Brom ausgetrieben wurde. Auf dem Wasserbade wird nun der Schaleninhalt auf wenige Kubikzentimeter reduziert.

Während des Eindampfens füllt man in das Péligotsche Rohr und in den Sammelkolben zusammen 25 ccm $\text{HCl}^{N/10}$ und schließt beide wieder an den Apparat an. Das Residuum des eingedampften Destillates wird wieder in den Destillationskolben gefüllt, durch 50 ccm KOH von 10% (durch den Trichter in den Kolben eingeführt) alkalisch gemacht, und dann das Trimethylamin in die titrierte Salzsäure überdestilliert. Zum Schluß wird der Inhalt des Sammelkolbens und des Péligotschen Rohres durch $\text{KOH}^{N/10}$ titriert.

Der ganze Prozeß nimmt 2½ Tage in Anspruch; man kann aber ohne Schwierigkeit gleichzeitig mehrere ineinandergreifende Analysen durchführen und so die tägliche Trimethylaminmenge aus der an verschiedenen aufeinander folgenden Tagen ausgeschiedenen Menge bestimmen.

Untersuchung des Kotes auf Trimethylamin.

Der Kot wird mit Schwefelsäure von 2% vermischt, auf dem Wasserbade in der üblichen Weise getrocknet und fein pulverisiert. Das Pulver wird mit warmem Wasser extrahiert, die Auszüge werden nach der Abkühlung wieder filtriert und das Filtrat in gleicher Weise wie oben der Urin behandelt.

Der mir zur Verfügung stehende trockene Hundekot diente mir zu folgenden Bestimmungen.

1. 89,20 g trockener Kot wurde in der oben beschriebenen Weise behandelt; er enthielt keine Spur von Trimethylamin.

2. Zu 32,52 g desselben Kotes wurden 0,2391 g Trimethylaminchlorid, entsprechend 0,1477 g Base, hinzugefügt und ergaben bei der Analyse 0,1376 g Trimethylamin. Der starke Verlust ist auf ungenügende Extraktion mit Wasser zurückzuführen.

3. Bessere Resultate erhielt ich, wenn ich den Kot direkt mit einer 2%igen Lösung von KOH im Wasserdampfstrom destillierte. Bei Anwendung dieses Verfahrens erhielt ich aus einer Mischung von 20 g trockenem, pulverisiertem Kot mit 0,2562 g Trimethylaminchlorid, die 0,1584 g Trimethylamin entsprachen, 0,1532 g der Base wieder. Der mit verdünntem Ätzkali vermischte Kot schäumt aber so heftig, daß es sehr schwierig ist, die Destillation im Wasserdampfstrom durchzuführen, und es sich empfiehlt, mit dem wässerigen Extrakt zu arbeiten; nur muß man sorgfältig darauf achten, daß der Kot vollständig extrahiert wird.

Einleitende Versuche zur Bestimmung der Trimethylaminausscheidung beim Menschen.

Die wenigen von mir in dieser Richtung angestellten Versuche sollten nur einen orientierenden Zweck haben, und lassen noch keine Schlüsse über Produktion und Ausscheidung des Trimethylamins zu, können aber als Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen dienen.

Als Versuchsobjekt für die Untersuchung der Trimethylaminausscheidung diente mir ein gesunder, 41jähriger Mann, dessen Körpergewicht im Durchschnitt 80 kg betrug und der während der Versuchszeit seine gewöhnliche, nicht schwere Arbeit als Laboratoriumsdiener weiter verrichtete. Der Urin wurde in Zeiträumen von 24 Stunden (von 8 Uhr morgens bis 8 Uhr des nächsten Morgens) und in einen 20 ccm verdünnte HCl enthaltenden Behälter gesammelt. Zur Analyse wurde die gesamte ausgeschiedene Harnmenge verwendet.

Ich werde die Untersuchung in fünf ohne Unterbrechung aufeinander folgende Perioden einteilen:

I. Der zu dem Versuch verwendete Mann hat sich schon seit einigen Tagen einer bestimmten Diät unterworfen und hauptsächlich Kohlehydrate, Milch, Brot, italienische «Pasta» und Bohnen, etwas Wein und Kaffee zu sich genommen.

22. Mai. Der in 24 Stunden gesammelte Harn beträgt 890 ccm. Vom letzten Destillat werden 2,8 ccm N_{10} -Säure fixiert, denen 0,01652 g Trimethylamin entsprechen.

23. Mai. Die gleiche Diät. Ausgeschiedener Harn 835 ccm. Fixierte N_{10} -Säure 4 ccm; ausgeschiedenes Trimethylamin 0,0236 g.

II. Anstelle der «Pasta» werden pro Tag 12 Eidotter eingenommen, sonst bleibt die Diät dieselbe.

24. Mai. Ausgeschiedener Harn 965 ccm. Fixierte N_{10} -Säure 7,5 ccm, entsprechend 0,04425 g Trimethylamin.

25. Mai. Die gleiche Diät. Ausgeschiedener Harn 1300 ccm. Fixierte Säure 9 ccm, ausgeschiedenes Trimethylamin 0,0531 g.

III. Diät wie in Periode I, d. h. Brot, Maccaronisuppe. Gemüse und Milch.

26. Mai. Ausgeschiedener Urin 815 ccm; fixierte Säure 3,2 ccm; ausgeschiedenes Trimethylamin 0,01888 g.

27. und 28. Mai. Die gleiche Diät. Der Urin wurde nicht untersucht.

IV. Die gleiche Diät, außerdem 500 g mageres Muskelfleisch.

29. Mai. Ausgeschiedener Harn 1530 ccm.

30. Mai. Gleiche Diät. Ausgeschiedener Harn 1150 ccm. In beiden Tagen zusammen 2680 ccm. Der Urin der beiden Tage wird vermischt und in einem Liter der Mischung der Trimethylamingehalt bestimmt. 10 ccm N_{10} -Säure, die im letzten Destillat fixiert werden, entsprechen 0,059 g Trimethylamin. In beiden Tagen beträgt also die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Trimethylamins 0,15812 g, demnach für jeden Tag im Mittel 0,07906 g.

V. Kohlehydratdiät wie in Periode I.

31. Mai. Die 1105 ccm ausgeschiedener Harn enthalten 0,06254 g Trimethylamin (fixierte N_{10} -Säure 10,6 ccm).

Die Resultate dieser Versuche fasse ich zur besseren Übersicht in der folgenden Tabelle zusammen:

Versuchsperioden und Versuchstage	Diät	Urin- menge in ccm	Trimethyl- aminmenge in g
I.	1. Tag Milch, Brot, Maccaroni- suppe, Bohnen.	890	0,01652
	2. Tag id.	835	0,02360
II.	3. Tag Milch, Brot, Bohnen, 12 Eidotter	965	0,04425
	4. Tag id.	1300	0,05310
III.	5. Tag Milch, Brot, Maccaroni- suppe, Bohnen	815	0,01888
	6.—7. Tag id.	—	—
IV.	8. Tag Diät wie bei III plus 500 g Fleisch	1530	0,07906 (im Mittel vom 8. und 9. Tag)
	9. Tag id.	1150	0,07906
V.	10. Tag Milch, Brot, Maccaroni- suppe, Bohnen.	1105	0,06254

Ganz auffällig tritt in dieser Tabelle der Einfluß der Ernährung auf die Trimethylaminausscheidung hervor: diese nimmt nun vierfach und fünffach zu, sobald nach Kohlehydratdiät noch ein halbes Kilo Fleisch gegeben wird.

Wider Erwarten war die Erhöhung der Trimethylaminausscheidung nach der Zugabe der Eidotter viel weniger beträchtlich wie nach der Fleischzugabe. (Nimmt man als Durchschnittsgewicht für ein Eidotter 16 g an,¹⁾ so nahm die Versuchsperson ca. 200 g davon am Tage ein, die wenigstens 15 g Lecithin enthielten.)²⁾

¹⁾ J. König, Die menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, 4. Aufl., 1904, Bd. II, S. 573.

²⁾ J. König, *ibid.*, S. 575; das Mittel zwischen den Werten von Goble und von Loebisch. Jüngere Analysen von O. Manasse (Biochem. Zeitschrift, Bd. I, 1906, S. 246) ergaben für Eidotter einen mittleren Lecithin-gehalt von 9,41%; demnach nahm die Versuchsperson täglich 18,8 g von diesem Körper ein.

Die Versuchsperson vertrug diese Ernährung ohne jede Verdauungsstörung. Übrigens stimmen die Autoren, die sich mit der Resorption des Lecithins im Verdauungskanal befaßt haben, ¹⁾ darin überein, daß das Lecithin schnell und vollständig, hauptsächlich durch die Lymphgefäße, wahrscheinlich auch durch die Blutgefäße absorbiert wird. Wenn ich auch bei diesen vorläufigen Versuchen den Kot nicht untersucht habe, so glaube ich doch genügenden Grund zu der Annahme zu haben, daß das Lecithin der Eidotter resorbiert wird.

Aus der Tabelle scheint weiter hervorzugehen, daß die durch die Eiernahrung hervorgerufene Erhöhung der Trimethylaminausscheidung sofort nachläßt, sobald keine Eier mehr gegeben werden, während die durch Fleischgenuß bedingte Erhöhung auch am nächsten Tage noch anhält. Auf diese Resultate möchte ich zunächst nur die Aufmerksamkeit lenken, da noch viele andere Versuche anzustellen sind, ehe man diese Resultate sicher zu endgültigen Schlüssen benutzen kann.

Der individuelle Faktor scheint für die Frage der Trimethylaminausscheidung von großer Bedeutung zu sein. Der in 48 Stunden gesammelte Urin von einem anderen gesunden, etwa 30jährigen Mann, der gemischte Diät enthielt, betrug 2785 ccm. In 1500 ccm des Harns ergab die Analyse nur 0,00217 g Trimethylamin, im Mittel am Tage also eine Ausscheidung von 0,00201 g, demnach viel weniger als bei der anderen Versuchsperson, auch an den Tagen, wo diese auf Kohlehydratdiät gehalten wurde.

Wie dem auch sei, es ist mit Sicherheit festgestellt, daß das Trimethylamin ein normales Produkt des Stoffwechsels ist.

¹⁾ Vergl. die Arbeiten von H. Stassano und F. Billon, Ref. in Journ. Phys. Path. gén., Bd. V, 1903, S. 579, und in Malys J. B., Bd. XXIII, ü. 1903, S. 76; ebenso B. Slowtzoff in Hofmeisters Beitr. Chem. Phys., Bd. VII, 1905, S. 508, und Bd. VIII, 1906, S. 370. Auch die Resultate, die man bei Verabreichung des Lecithins per os erhält, im Vergleich zu den bei subkutanen Einspritzungen sich herausstellenden, beweisen, daß das Lecithin im Verdauungskanal sehr leicht absorbiert wird. Das Sammelreferat von G. Landsberg in B. C. ges. Phys. Path. Stoffwechsel, Bd. VII, 1906, S. 193, gibt eine gute kritische Zusammenstellung der Literatur über Lecithin.

Da auch die Untersuchungsmethode einfach und leicht in jedem Laboratorium auszuführen ist, so würde es von großer Bedeutung sein, wenn die Trimethylaminausscheidung unter bestimmten physiologischen und pathologischen Bedingungen untersucht würde. Auf der einen Seite ist die Bildung des Trimethylamins im Organismus und seine Bedeutung hinsichtlich der Ernährung und des Stoffwechsels klarzustellen; andererseits ist es naheliegend, daß sich das Trimethylamin als ein Anzeichen des Abbaues schädlicher oder giftiger Substanzen herausstellt, die sich beim Stoffwechsel gebildet haben. Es liegt hierbei auf der Hand, an die enge chemische Verwandtschaft zwischen Cholin, Neurin, Muscarin, Betain und an die Beziehung dieser Körper zur quaternären Gruppe im komplizierten Molekül der Lecithine zu denken.

Zum Schluß habe ich noch eine neuere Arbeit von H. v. Hoesslin¹⁾ über die Veränderungen des Lecithins im Körper zu erwähnen.

Dieser Autor verabreicht Kaninchen auf gastrischem und subkutanem Wege 0,5—1 g Cholinbromid und stellt im Urin eine erhöhte, aber nicht konstante und der eingeführten Cholinmenge nicht entsprechende Ausscheidung von Ameisensäure fest. Einmal (bei acht Versuchen) konstatierte er im Harn auch die Anwesenheit von Glyoxylsäure, die er als ein Derivat des bei der Spaltung des Cholinmoleküls entstehenden Oxyäthylamins oder Glykols ansieht. Möglicherweise träte demnach im Organismus des Kaninchens eine Spaltung der Trimethylamingruppe des Cholins ein, wenn auch nicht auf regelmäßige und konstante Weise.

Es bleibt demnach zu untersuchen, ob eine systematische Prüfung des Verhaltens der Trimethylaminausscheidung im Harn zur Klarstellung dieser bedeutenden Frage beitragen kann.

¹⁾ H. v. Hoesslin in Hofmeisters Beitr. Chem. Phys., Bd. VIII, 1906, S. 27.