

## XV.

### Das Thymol ein Antisepticum und Antifermentativum.

Von Dr. L. Lewin.

---

Untersuchungen, die ich im vergangenen Winter im hiesigen pharmakologischen Institute auf Anregung meines verehrten Lehrers, des Herrn Prof. Liebreich mit dem Thymol in seiner Wirkung auf Gährung und Fäulniss anstellte, haben zu Resultaten geführt, die für die Therapie gewisser Krankheiten von ausserordentlichem Nutzen sein werden, und die ich deshalb hier ausführen will. Es entspricht dies genau dem Streben, das in neuerer Zeit sich in der medicinischen Wissenschaft kund gethan hat, nemlich die fermentativen und septischen Prozesse genau zu erforschen um dieselben in concreten Fällen durch geeignete Mittel aufheben zu können, wenn ich diese kleine Studie, da sie Positives und wie ich glaube Nützliches enthält, der Oeffentlichkeit übergebe. Ich gehe hierbei von der Ansicht aus, dass je grösser die Zahl der Stoffe ist, mit denen wir den ebenbezeichneten Zweck erreichen können, desto mehr auch die destructiven Prozesse selbst der Erforschung zugänglich gemacht werden. Die Zahl der Stoffe zwar, die auf Fermentation und Sepsis hindernd einwirken sollen, ist nicht gering. Indessen wenn wir die ganze Reihe derselben betrachten, so finden wir keinen einzigen, der alle Anforderungen, die man an ihn in seiner besonderen Eigenschaft stellt, erfüllt. Von den modernen Stoffen dieser Art kommt nur die Carbol- und Salicylsäure in Betracht. Die Eigenschaften der ersteren sind einer so genauen und allseitigen Untersuchung unterworfen worden, dass sie wohl der bestbekannte in der Reihe der antiseptischen Stoffe ist. Trotzdem sie gewissermaassen im Sturm zur allgemeinen Anwendung gelangt ist, hat sie doch ebenso wie die Salicylsäure ihre Mängel, die in meinen Versuchen hervortreten werden. Letztere werden aber auch zugleich zeigen, welch mächtiges Mittel das Thymol, das in Deutschland bis jetzt nirgends in Anwendung gekommen ist, gegen Gährung und Fäulniss ist, und

welche Vortheile es vor den obengenannten und anderen ähnlich wirkenden Stoffen bietet.

### Pharmacognosie des Thymol.

Das Thymol<sup>1)</sup> wurde in seinen chemischen Eigenschaften zuerst genauer durch die Untersuchungen von Lallemant<sup>2)</sup> erschlossen, und ist seitdem durch vielseitige Arbeiten noch mehr erforscht worden. Er fand nemlich, dass das Thymianöl, das Oel von *Thymus vulgaris* aus einem sauerstoffhaltigen Körper, dem Thymol, und einem mit dem Terpentinöl isomeren Kohlenwasserstoffe, dem Thymen, sowie auch einer geringen Menge Cymol bestehe. Das Thymol macht etwa die Hälfte des Thymianöls aus, und krystallisirt in weissen klinorhombischen Tafeln aus. Er gewann es theils durch Destillation des Oels bei 225—235°, theils durch Lösen in Natronlauge und nachherigem Ausfällen mit Salzsäure des Theils, der zwischen 185 bis 225° überdestillirt. Auch das Oel von *Monarda punctata* und *Ptychotis Ajowan* sollen Thymol liefern<sup>3)</sup>. Lallemant gab für das Thymol die Formel  $C_{10}H_{14}O$  an, die auch von anderen Autoren bestätigt wurde.

1) Nach Beendigung dieser Arbeit fand ich in einem in meinem Besitze befindlichen Werke: *Miscellanea Berolinensia*, Berlin 1727, eine Angabe, die insofern für die Geschichte des Thymol wichtig ist, als aus derselben hervorgeht, dass nicht Lallemant der Entdecker des Thymol ist, sondern Caspar Neumann. Letzterer berichtet dort in seiner Abhandlung: *De Camphora*, an die Königliche Gesellschaft der Wissenschaften, dass es ihm gelungen sei im Jahre 1719 aus dem gewöhnlichen Thymianöl eine krystallinische Substanz zu gewinnen, die, abgesehen von dem Geruche nach Thymian vollkommen dem Campher gleiche.

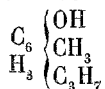
Er destillirte nemlich Thymianöl, und fand an der Vorlage, sowie an Baumwollenfäden, die er in das Destillat eintauchte, Krystalle. (*Mirabar, quid rei novae et extraordinariae contigerit, variasque cogitationes agitabam; parum tamen vel nihil certi de re unde evenerit, et quid esset poteram colligere.*)

Nach einiger Zeit krystallisirte auch das Destillat und er erhielt eine grosse Menge von in Wasser sehr schwer löslicher Substanz. (*Circa fundum vitri, quod me tanto magis attentum, ne dicam attonitum habuit, consedissee vidi crystallos, plerosque cubiformes saccharo cando similes . . . . . qui pertinaciter solutioni renitebantur.*)

2) Lallemant: *Compt. rend XXXVII.* 498. Ref. in *Annal. d. Chem. u. Pharm.* 1857 u. *Annal. d. Chem. u. Pharm.* 1857. 2. S. 119.

3) Stenhouse, *Annal. d. Chem. u. Pharm.* Bd. XXVIII. S. 314.

Wir haben also das Thymol als ein Derivat des Benzols anzusehen und zwar als ein Methylpropylhydroxybenzol:



oder als den Phenol des Cymols.  $\left( \text{C}_6\text{H}_4 \left\{ \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array} \right. = \text{Cymol.} \right)$  Es unterscheidet sich also dasselbe von der Carbonsäure durch ein Plus einer Methyl- und Propylgruppe, und von der Salicylsäure durch die in letzterer befindliche Carboxylgruppe.  $\left( \text{C}_6\text{H}_4 \left\{ \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{COOH} \end{array} \right. = \text{Salicylsäure.} \right)$

Der Schmelzpunkt liegt bei 44° C.; geschmolzen hält es sich nur kurze Zeit noch flüssig, und ist ohne Zersetzung bei 230° flüchtig.

In Alkohol, Aether, Essigsäure, sowie wässrigen Alkalien ist es leicht, in kaltem Wasser nur minimal löslich — in heissem dagegen schmilzt es zu einem hellen, auf der Flüssigkeit schwimmenden Oele, von stechendem zum Husten reizendem Geruche.

Eine vollkommen gesättigte Thymollösung erhält man von 1 Grm. Thymol in 1000 Ccm. Wasser. Diese Lösung, die sich sehr gut hält, hat einen höchst aromatischen Geruch und reagirt gleich der Carbonsäure neutral.

Von practischen, vielleicht wichtigen Verbindungen ist hier nur die von Lallemant gefundene, und von Engelhardt und Latschinoff<sup>1)</sup> weiter untersuchte, sehr leicht darstellbare Verbindung des Thymol mit Schwefelsäure anzuführen. Wirkt concentrirte Schwefelsäure bei mässiger Temperatur auf Thymol ein, so entsteht beim Erkalten ein Brei von schönen rothen, geruchlosen Krystalldrusen, die sich schon in kaltem Wasser leicht lösen, und als Thymolsulfosäure von der Formel  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{OSO}_3$  anzusehen sind.

In der allerletzten Zeit ist von Jäger<sup>2)</sup> eine in Wasser unlösliche krystallinische Verbindung des Chloral mit Thymol  $(\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{O}_2 + 1 \text{ M. } \text{C}_2\text{H}_6\text{O})$  dargestellt worden.

Mit Eiweiss geht Thymol keine Verbindung ein, und es entsteht auch keine Coagulation bei Zusatz zu filtrirtem Hühnereiweiss. Ebenso wenig erleidet geronnenes Eiweiss durch Thymol eine Veränderung.

<sup>1)</sup> Engelhardt u. Latschinoff, Zeitschr. f. Chem. V. 43.

<sup>2)</sup> Jäger, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 1874. Heft 12. S. 1497.

**Dagegen wird salpetersaures Silberoxyd durch Thymol in hohem Grade reducirt.**

Die  $\frac{1}{10}$  pCt. Thymollösung verursacht im Munde ein leichtes Brennen, schmeckt beissend-gewürzhaft und wirkt auf die Schleimhäute adstringirend und anästhesirend — in alkoholischen stärkeren Lösungen dagegen sehr stark ätzend, stärker als Carbolsäure und Salicylsäure.

Das Nähere hierüber wird weiter unten folgen. Ich gehe nunmehr über zu der

### Geschichte des Thymol.

Zur Geschichte des Thymol gehört die der Thymus und des Thymianöls.

Schon im Alterthume wurde die Thymus vulgaris oder wie sie genannt wurde: Serpyllum hortense als kopfschmerzlinderndes Mittel (Plinius XXI. 10), sowie als Emenagogum, Diureticum (Dioscorides III. 45) auch als vorzügliches Expectorans (Hippokrates, De diaeta III. 359; de natur. mulier. 526—72) und zu reizenden zertheilenden Umschlägen viel in Gebrauch gezogen.

Dagegen soll das Oel, nach einer Bemerkung die ich hierüber bei Husemann <sup>1)</sup> finde, seitdem es Atlee zu Anfang dieses Jahrhunderts als kräftiges Rubefaciens und Derivativum zu Einreibungen empfahl, in Amerika vielfach äusserlich und innerlich als Stimulans im Gebrauche sein.

Die erste Mittheilung über eine therapeutische Verwerthung des Thymol ist aus dem Jahre 1868 von Paquet <sup>2)</sup>, der dieselbe auf Empfehlung des Pharmaceuten Bouilhon <sup>3)</sup> unternahm.

In einer kurzen Mittheilung beschreibt er 5, meist Wunden betreffende Fälle, die stinkenden Eiter secernirten, durch keines der gewöhnlichen Antiseptica zu desodoriren waren, und die durch Thymolinjection sich reinigten, ihren schlechten Charakter verloren und schnell vernarbt. Unter diesen betraf einer einen durch faulende Blutcoagula ausgedehnten Uterus, bei dem sich durch einige Thymolinjectionen Retraction und vollkommene Geruchlosigkeit einstellten, so dass die Frau bald genes.

<sup>1)</sup> Husemann, Pflanzenstoffe. S. 1138.

<sup>2)</sup> Paquet, Bulletin général de Thérap. med. et chirurg. 1868. p. 494.

<sup>3)</sup> Bouilhon, De l'acide thymique. Bull. général d. Thérap. 1868. p. 508.

Schliesslich kommt Paquet zu dem Schlusse, dass das Thymol (Acidum thymicum) werth sei der Carbolsäure vorgezogen zu werden.

In einer späteren Mittheilung <sup>1)</sup> beschreibt er 2 Fälle von Gangraena pulmonum, die durch Inhalation von Thymollösung einen äusserst günstigen Verlauf nahmen, indem bald der faule Geruch der Sputa verschwand und die Expectoration zuerst eine leichtere und stärkere wurde, bald aber aufhörte, so dass man auf eine Sistirung der destructiven Prozesse in der Lunge schliessen musste.

Paquet experimentirte mit flüssigem „syrupösem Thymol“, einem Präparate, das wahrscheinlich mit Thymen verunreinigt war. Er macht seine Leser darauf aufmerksam, dass das Thymol von Syrup-consistenz sein müsste. Dass dies nicht der Fall ist, beweist die oben angeführte Darstellungsweise des Thymol.

Eine fernere nach anderer Richtung hin angestellte Arbeit über Thymol erschien im Jahre 1872 als Dissertation von Sulima-Samuillo, die, in Deutschland nie besprochen, mir erst nach Beendigung meiner Untersuchungen durch die Freundlichkeit eines russischen Collegen übermittelt und übersetzt wurde.

Dieselbe beschäftigt sich mit der Einwirkung des Thymols auf Zucker- und Buttergährung und berührt nur nebenbei die Wirkung desselben auf den thierischen Organismus. Die Gährungsversuche sind theils mittelst des Fresenius'schen Kohlensäureapparates, theils nach der eudiometrischen Methode, also durch Bestimmung des CO<sub>2</sub>-Verlustes nach dem Volumen angestellt worden und haben zu den meinigen ähnlichen Resultaten geführt. Es wird constatirt, dass das Thymol die Zucker- und Buttergährung hindert, und zwar energischer als Carbolsäure und Chinium sulfuricum. Einige Versuche behufs Feststellung der toxischen Dosis lehrten, dass dieselbe zwischen 8—15 Grm. (!) Thymol liege und dass die daran zu Grunde gegangenen Hunde, abgesehen von Röthung der Magenschleimhaut keine besonders auffälligen Veränderungen an ihrem Körper erkennen lassen. Intra vitam will Verfasser eine seltnere und oberflächliche Athmung, eine Temperaturerniedrigung und ein Verlorengehen des Appetites, der sich indessen nach 3 Tagen wieder einstellte, gesehen haben.

Diese letzteren, an Zahl sehr geringen Versuche, sind indess, wie der Verfasser selbst zugiebt, so eilig, oberflächlich und nur

<sup>1)</sup> Paquet, Bullet. génér. 1869. Vol. 77. p. 103.

behufs Completirung seiner Abhandlung angestellt, dass sie im Gegensatz zu seinen Untersuchungen über Gährungsbehinderung durch Thymol nur geringen Anspruch auf Berücksichtigung haben können. Schliesslich habe ich noch eine russische, soviel ich weiss auch nie in Deutschland referirte Arbeit von Peschechonow <sup>1)</sup> zu erwähnen, der sich als Gegenstand der Untersuchung die metamorphosirende Thätigkeit des Speichels auf Stärkemehl und des Pepsin auf Eiweis bei Gegenwart von Thymol genommen hat. Er kommt zu dem Resultate, dass das Thymol, gleich dem Phenol leicht hemmend, wenngleich nicht durch scharfe Zahlen ausdrückbar (?) auf die Zuckerbildung durch Speichel und in höherem Grade hemmend auf die verdauende Kraft der Pepsin wirke. Gegen dieses Resultat sprechen seitens der Carbonsäure die Untersuchungen von Zapolsky <sup>2)</sup>, seitens des Thymol muss ich nach meinen eignen und Versuchen befreundeter Collegen behaupten, dass das Thymol die Verdauung in hohem Grade anregt, und in dyspeptischen Zuständen gewiss grosse Heilerfolge erringen wird.

Es folgen nunmehr meine eignen Untersuchungen, die in 3 Abschnitte zerfallen und zwar:

- A. Versuche über den Einfluss des Thymol auf Gährung.
- B. Versuche über den Einfluss des Thymol auf Fäulniss.
- C. Versuche über die Wirkung des Thymol auf den Thierkörper.

### A. Gährungsversuche.

#### I. Alkoholische Gährung.

Dieselben sind theils mittelst der bekannten kleinen Gährungsapparate, theils mittelst des Geisler'schen CO<sub>2</sub>-Apparates angestellt worden.

##### I. Versuch.

Zwei Gährungsapparate werden angesetzt, enthaltend:

Zeit.	A.	B.	Temper.
Nach	30 Ccm. Wasser, $\frac{1}{2}$ Grm. Traubenzucker, $\frac{1}{2}$ Grm. Hefe.	30 Ccm. Thymolw. (1:1000), $\frac{1}{2}$ Grm. Zucker, $\frac{1}{2}$ Grm. Hefe.	40° C.
2 Std.	Zu einem Viertheil mit Gas gefüllt.	Unverändert.	
24 Std.	Ganz mit CO <sub>2</sub> gefüllt.	Unverändert.	

<sup>1)</sup> Pharmac. Zeitschrift für Russland. Octob. 73. XII. Jahrg.

<sup>2)</sup> Zapolsky, Ueber den Einfluss der Carbonsäure auf Fermentwirkung. Med. chem. Untersuch. 1866. S. 559.

## II. Versuch.

Zwei Gährungsapparate enthaltend:

Zeit.	A.	B.	Temper.
Nach	25 Ccm. Zuckerlösung (1pCt.), 1 Grm. Hefe, 9 Ccm. Wasser.	25 Ccm. Zuckerlösung (1pCt.), 1 Grm. Hefe, 9 Ccm. Thymollösung.	40° C.
3½ Std.	Vollständig mit CO <sub>2</sub> gefüllt.	Unverändert.	
6 Std.	—	Einige Gasblasen haben sich angesammelt, die wegen ihrer Geringfügigkeit nicht als CO <sub>2</sub> nachgewiesen wer- den können.	
8 Std.	—	Unverändert.	

## III. Versuch.

Zwei Gährungsapparate werden angesetzt um 11 Uhr 15 Min. mit:

Zeit.	A.	B.
	30 Ccm. Wasser, 1 Grm. Hefe, 1 Grm. Traubenzucker.	30 Ccm. Thymollösung (1:1000), 1 Grm. Hefe, 1 Grm. Traubenzucker.
12	Die Gasentwicklung geht vor sich.	Unverändert.
12 30	Der Apparat ist zum vierten Theil mit Gas gefüllt.	—
2 15	Gasentwicklung geht weiter.	Keine Gasentwicklung.
5 15	Der Apparat ist ganz mit nachweis- barer CO <sub>2</sub> gefüllt.	Keine Spur von Gasentwicklung.

## IV. Versuch.

Zwei Gährungsapparate werden um 9 Uhr beschickt mit:

Zeit.	A.	B.
	30 Ccm. Wasser, 1½ Grm. Hefe, 1 Grm. Zucker.	30 Ccm. Thymollösung, 1½ Grm. Hefe, 1 Grm. Zucker.
10 30	Der Apparat ist halb mit Gas gefüllt.	Unverändert.
11 45	Lebhafte Gasentwicklung.	—
12 10	Die Flüssigkeit wird schon heraus- gedrängt.	Unverändert.
1 5	Vollkommen mit CO <sub>2</sub> gefüllt.	Nicht die geringste Gasentwicke- lung.

## V. Versuch.

Vier Gährungsapparate werden zu gleicher Zeit beschickt und einer Temperatur von 40° ausgesetzt:			
Zeit. Nach	30 Ccm. Wasser, 1 Grm. Hefe, 1 Grm. Traubenzucker.	30 Ccm. Thymollös. (1:1000) = 0,03 Thymol, 1 Grm. Hefe, 1 Grm. Traubenzucker.	30 Ccm. Salicylsäure (1:1000) = 0,03 Salicylsäure, 1 Grm. Hefe, 1 Grm. Traubenzucker.
2 Stdn.	Lebhafte Gasentwicklung.	Unverändert.	Gasentwicklung.
3½ -	Der Apparat enthält zur Hälfte Gas.	Unverändert.	Der Apparat enthält fast zur Hälfte Gas.
5 -	Der Apparat ist ganz mit nachweisbarer Kohlensäure gefüllt.	Unverändert.	Gasentwicklung ist nur wenig weiter gegangen.
6½ -	—	Unverändert.	Apparat fast ganz mit Gas gefüllt.
8 -	—	Keine Spur von Gasentwicklung.	Die Flüssigkeit wird durch das Gas herausgedrängt.
9½ -	—	—	Das Gas ist Kohlensäure.

## VI. Versuch.

Zwei Gährungsapparate werden angesetzt, enthaltend:			
Zeit. Nach	A.	B.	Zwei Gährungsapparate werden beschickt mit:
	10 Ccm. Zuckerlös. (2 pCt.), 1 Grm. Hefe, 15 Ccm. Carbollös. (1:300) = 0,05 Carbols.	10 Ccm. Zuckerlös. (2 pCt.), 1 Grm. Hefe, 15 Ccm. Thymollös. (1:1000) = 0,015 Thymol.	B. 20 Ccm. Zuckerlös. (1 pCt.), ½ Grm. Hefe, 10 Ccm. Thymollös. (1:1000) = 0,01 Thymol.
6 Stdn.	Ein Viertel des Apparates ist mit Gas gefüllt.	Unverändert.	Unverändert.
8 -	Das Gas nimmt die Hälfte des Apparates ein.	—	Keine Gasentwicklung.
11 -	Der Apparat ist fast vollständig mit Gas gefüllt, das sich als CO <sub>2</sub> erweist.	Keine Spur von Gasentwicklung.	Auf der Kuppe der Flüssigkeit lassen sich 3—4 Gasblasen erkennen, die sich als CO <sub>2</sub> erweisen.

## VII. Versuch.

Zwei Gährungsapparate werden beschickt mit:			
Zeit.	A.	B.	
	20 Ccm. Zuckerlös. (1 pCt.), ½ Grm. Hefe, 10 Ccm. Carbollös. (1:300) = 0,03 Carbols.	20 Ccm. Zuckerlös. (1 pCt.), ½ Grm. Hefe, 10 Ccm. Thymollös. (1:1000) = 0,01 Thymol.	
12 Stdn.	Der Apparat enthält Gas.	Unverändert.	
24 -	Die Gasmenge nimmt die Hälfte des Apparates ein.	Keine Gasentwicklung.	
36 -	Der Apparat ist zu ¾ mit Gas gefüllt, das sich als CO <sub>2</sub> erweist.	—	



## VIII. Versuch.

Vier Gährungsapparate werden mit folgenden Mengen beschickt:

Zeit. Nach	30 Ccm. Wasser, 1 Grm. Hefe, 1 Grm. Zucker.	30 Ccm. Thymollös. (1:1000), 1 Grm. Hefe, 1 Grm. Zucker.	30 Ccm. Carbollös. (1:300), 1 Grm. Hefe, 1 Grm. Zucker.	30 Ccm. Salicylsäure (1:300), 1 Grm. Hefe, 1 Grm. Zucker.
2 Stdn.	Gasentwicklung geht vor sich.	Unverändert.	Gasentwicklung.	Unverändert.
4 -	Zur Hälfte ist der Apparat mit Gas gefüllt.	Unverändert.	Die Gasmenge nimmt ein Viertel des Apparates ein.	Die Gasentwicklung beginnt.
6 -	Der Apparat ist ganz mit Gas gefüllt.	Unverändert.	Unverändert.	Unverändert.
8½ -	—	—	Die Gasentwicklung ist fortgeschritten.	Kaum der vierte Theil des Apparates zeigt Gas.
13 -	—	Unverändert.	Ueber die Hälfte des Apparates ist mit Gas gefüllt.	Unverändert.
17 -	—	Einige Gasblasen zeigen sich auf der Höhe der Flüssigkeitssäule.	Entwicklung geht weiter.	Etwa die Hälfte mit Gas gefüllt.
24 -	—	Die Gasblasen, die aus CO <sub>2</sub> bestehen, haben sich nicht vermehrt.	Der Apparat ist ganz mit CO <sub>2</sub> gefüllt.	Die Hälfte des Inhaltes des Apparates besteht aus CO <sub>2</sub> .

## IX. Versuch.

Drei Gährungsapparate werden um 12 Uhr 45 Min. mit gleichen Quantitäten einer 1procentigen Zuckerlösung und je  $\frac{1}{2}$  Grm. frischer Hefe angesetzt:

Zeit.	A.	B.	C.
1 15	Die Gasentwicklung geht überall vor sich.		
2	Der vierte Theil des Apparates ist mit Gas gefüllt.	Der vierte Theil des Apparates ist mit Gas gefüllt.	Der vierte Theil ist mit Gas gefüllt.
	Die Höhe der Gassäulen wird markirt.		
2 15	10 Ccm. Thymollös. (1 : 1000) werden eingebracht.	10 Ccm. Carbollösung (1 : 300) werden eingebracht.	10 Ccm. Salicylsäure (1 : 300) werden eingebracht.
3	Gasentwicklung ist sistirt.	Die Gährung ist fortgegangen.	Gasentwicklung nur wenig weiter gegangen.
3 15	—	Gasmenge um wenig vermehrt.	Gasmenge ist vermehrt.
4	Die Gasmenge hat sich um wenig vermehrt.	Zur Hälfte mit CO <sub>2</sub> gefüllt.	Apparat zeigt fast zur Hälfte CO <sub>2</sub> .

Diese voranstehenden Versuche allein würden schon bis zur Evidenz beweisen, dass das Thymol die Carbolsäure und Salicylsäure, was die Behinderung der Gährung anbetrifft, durchaus übertrifft.

Indessen habe ich noch Gewichtsbestimmungen der bei der Gährung sich bildenden Kohlensäure in dem eigentlich für andere Zwecke bestimmten, sich indess hierfür sehr eignenden Geisler'schen CO<sub>2</sub>-Apparat angestellt, die ich nunmehr folgen lasse:

## X. Versuch.

Dauer 24 Stunden.

Der Apparat wird beschickt mit:  
 30 Ccm. Zuckerlösung (2 pCt.),  
 20 Ccm. Wasser,  
 $\frac{1}{2}$  Grm. Hefe.

Gewicht des Apparates:  
 Vor der Gährung 112,8360  
 Nach der Gährung 112,7730

Deficit: 0,063 Grm. CO<sub>2</sub>.

Der Apparat wird beschickt mit:  
 30 Ccm. Zuckerlösung,  
 20 Ccm. Thymollös. (1 : 1000),  
 $\frac{1}{2}$  Grm. Hefe.

Gewicht des Apparates:  
 Vor der Gährung 113,3240  
 Nach der Gährung 113,2995

Deficit: 0,0245 Grm.

## XI. Versuch.

Dauer 24 Stunden.

Der Apparat wird beschickt mit:  
 30 Ccm. Zuckerlösung (2 pCt.),  
 15 Ccm. Wasser,  
 1 Grm. Hefe.

Gewicht des Apparates:  
 Vor der Gährung 108,785  
 Nach der Gährung 108,704

Deficit: 0,081 Grm.

Der Apparat wird beschickt mit:  
 30 Ccm. Zuckerlösung,  
 15 Ccm. Thymollösung,  
 1 Grm. Hefe.

Gewicht des Apparates:  
 Vor der Gährung 109,572  
 Nach der Gährung 109,551

Deficit: 0,021 Grm. CO<sub>2</sub>.

## XII. Versuch.

Dauer des Versuches 24 Stdn.	Der Apparat enthält: 30 Ccm. Zuckerlösung (2 pCt.), 30 Ccm. Wasser, $\frac{1}{2}$ Grm. Hefe.	Der Apparat enthält: 30 Ccm. Zuckerlösung (2 pCt.), 30 Ccm. Carbolös. (1:1000), $\frac{1}{2}$ Grm. Hefe.	Der Apparat enthält: 30 Ccm. Zuckerlösung (2 pCt.), 30 Ccm. Salicylsäure (1:1000), $\frac{1}{2}$ Grm. Hefe.
Temperatur 38—40° C.	Gewicht des Apparates: Vor d. Gährung 119,425 Nach d. Gährung 119,347 Deficit: 0,078 Grm.	Gewicht des Apparates: Vor d. Gährung 120,5215 Nach d. Gähr. 120,5040 Deficit: 0,0175 Grm.	Gewicht des Apparates: Vor d. Gährung 119,906 Nach d. Gähr. 119,939 Deficit: 0,047 Grm.

## XIII. Versuch.

Dauer 24 Stunden.	Der Apparat enthält: 30 Ccm. Zucker (2 pCt.), 10 Ccm. Wasser, $\frac{1}{2}$ Grm. Hefe.	Der Apparat enthält: 30 Ccm. Zuckerlösung, 10 Ccm. Thymolös. (1:1000), $\frac{1}{2}$ Grm. Hefe.	Der Apparat enthält: 30 Ccm. Zuckerlösung, 10 Ccm. Salicylsäure (1:1000), $\frac{1}{2}$ Grm. Hefe.
Temperatur 38—40° C.	Gewicht des Apparates: Vor d. Gährung 99,783 Nach d. Gähr. 99,634 Deficit: 0,149 Grm.	Gewicht des Apparates: Vor d. Gährung 100,5890 Nach d. Gähr. 100,5635 Deficit: 0,0255 Grm.	Gewicht des Apparates: Vor d. Gährung 101,3545 Nach d. Gähr. 101,2840 Deficit: 0,0735 Grm.

## XIV. Versuch.

Dauer 24 Stunden.	Der Apparat enthält: 30 Ccm. Zuckerlösung (2 pCt.), 10 Ccm. Wasser, $\frac{1}{2}$ Grm. Hefe.	Der Apparat enthält: 30 Ccm. Zuckerlösung, 10 Ccm. Thymolös. (1:1000), $\frac{1}{2}$ Grm. Hefe.	Der Apparat enthält: 30 Ccm. Zuckerlösung, 10 Ccm. Salicylsäure (1:300), $\frac{1}{2}$ Grm. Hefe.
Temperatur 38—40° C.	Gewicht des Apparates: Vor d. Gährung 99,994 Nach d. Gährung 99,851 Deficit: 0,143 Grm.	Gewicht des Apparates: Vor d. Gährung 101,3780 Nach d. Gähr. 101,3650 Deficit: 0,013 Grm.	Gewicht des Apparates: Vor d. Gährung 100,140 Nach d. Gähr. 100,105 Deficit: 0,035 Grm.

Auch diese Versuche zeigen durch Zahlen, die keines Commentars weiter bedürfen, dass:

„das Thymol schon in  $\frac{1}{10}$  pCt. Lösungen, und nur in nicht zu geringer, Quantität angewandt (0,01—0,03 Grm.) die Zuckergärung absolut aufhebt, dagegen bei geringerem Zusatz dieselbe nur zu einer minimalen Entwicklung kommen zu lassen vermag“.

Die Carbolsäure und Salicylsäure vermögen dies in mehr als vierfach so starken Lösungen nicht — die Gärung geht fort.

Was nunmehr die Wirkung des Thymol auf die Hefezellen selbst betrifft, so zeigen die Zellen von Unterhefe eine bedeutende Verkleinerung ihres Umfanges, und ein klareres Hervortreten der in ihnen enthaltenen Sporen.

Bei der Untersuchung von Oberhefe, die mit Thymol in Contact kam, zeigte sich, dass die Entwicklung derselben eine höchst mangelhafte war, indem ich an einer Mutterzelle nach Verlauf von 24 Stunden, nie mehr als höchstens vier bis fünf kleine Tochterzellen unter dem Mikroskope entdecken konnte.

## H. Milchgärung.

Es lag nach den voranstehenden Resultaten nahe, nun auch die Milchgärung unter dem Einflusse des Thymols zu betrachten.

Bekanntlich geht bei der Milchgärung, der in der Molke enthaltene Milchzucker unter dem Einflusse eines oder mehrerer Fermente, die wegen ihrer Mannigfaltigkeit verschieden beschrieben werden, in Milchsäure, Alkohol, Kohlensäure und Buttersäure über. Je stärker also die Gärung resp. die Milchsäurebildung ist, um so grösser wird auch die Acidität der Milch sein, so dass man also durch Titrirung der freien Säure sich einen Maassstab für die Stärke der Gärung verschaffen kann.

Wächst andererseits die Acidität bis zu einem bestimmten Punkte, so fällt durch die freie Säure das Casein nebst Fett aus, und man hat so auch durch die früher oder später eintretende Gerinnung eine Schätzung für den Umfang des Gärungsprozesses.

Die Titrirung wurde in den folgenden Versuchen, nachdem durch gleiche Mengen einer neutralen Lakmустinctur 10 Ccm. der zu untersuchenden Milch bis zur leichten Blaufärbung alkalisch ge-

macht worden waren mit einer 5procentigen Lösung von reinem kohlensauren Natron vorgenommen.

## XV. Versuch.

Zeit.	A.	B.
Nach	Ein offenes Gefäß, enthaltend: 90 Ccm. neutral. Milch, 10 Ccm. Wasser, wird unbedeckt hingestellt.	Ein offenes Gefäß mit: 90 Ccm. neutral. Milch, 10 Ccm. Thymollösung, wird unbedeckt hingestellt.
2 Tagen	Reaction stark sauer. Das Casein ist niedergefallen.	Reaction neutral. Keine Gerinnung eingetreten.
4 -	Derselbe Zustand.	Den Boden des Glases bedeckt ein feinflockiger Niederschlag von Casein.
5 -	Das ganze Gefäß ist mit dicken geballten Caseincoagulis gefüllt, zwischen denen sich gelbe Molke befindet.	Der Niederschlag hat sich wenig vermehrt. Reaction sauer.
7 -	Der Inhalt des Glases verbreitet einen widerlich-fauligen Geruch. Die Molke ist nussfarben.	Das ganze Casein ist jetzt ausgefallen; darüber befindet sich die nach Thymol riechende Molke.
14 -	Das Kalialbuminat ist ganz in Fäulniss gerathen. Auf der Oberfläche des Inhaltes sind dicke Schimmelbildungen.	Riecht nach Thymol. Molke ist klar. Keinerlei Pilzbildung, auch nicht mikroskopisch erkennbar.

## XVI. Versuch.

Zeit.	In einem offenen Gefässe werden der Luft ausgesetzt:	In einem offenen Gefässe werden der Luft ausgesetzt:
Nach	250 Ccm. schwach alkalische Milch, 70 Ccm. Wasser.	250 Ccm. schwach alkalische Milch, 70 Ccm. Thymollösung (1:1000).
24 Stdn.	Die Milch reagirt sauer, zur Titirung werden verbraucht: $\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 1,2 Ccm.	Reagirt ganz schwach sauer. Es werden verbraucht: $\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 0,6 Ccm.
3 Tagen	- : 1,5 -	- : 0,8 -
4 -	- : 2,4 -	- : 1,1 -
5 -	- : 2,8 -	- : 1,4 -
6 -	- : 2,9 -	- : 1,4 -
8 -	- : 3,4 -	- : 2,1 -
9 -	- : 3,9 -	- : 2,35 -
10 -	- : 4,4 -	- : 2,7 -

Am 3. Tage trat bereits bei A Gerinnung ein; bei B erst am 8. Tage. Jene zeigte schon am 8. Tage Spuren von Fäulniss mit Schimmelpilzbildung — diese dagegen zeigte mit Ausnahme des niedergefallenen Caseins keinerlei Veränderung.

## XVII. Versuch.

Zeit.	Ein offenes Gefäß wird gefüllt mit:	Ein offenes Gefäß wird gefüllt mit:
Nach	1000 Ccm. schwach saur. Milch, 250 Ccm. Wasser.	1000 Ccm. schwach saur. Milch, 250 Ccm. Thymollös. (1:1000),
	Es wird verbraucht:	Es wird verbraucht:
3 Tagen	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 3,2 Ccm.	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 2,4 Ccm.
5 -	- : 3,6 -	- : 2,6 -
7 -	- : 3,8 -	- : 2,6 -
10 -	- : 3,8 -	- : 2,7 -
	Die Milch verbreitet einen intensiven Buttersäuregeruch. In der trüben Milch finden sich zahlreiche Bakte- rien.	Die Milch riecht nach Thymol. Die Scheidung des Caseins vom Serum hat begonnen.
12 -	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 4,0 Ccm.	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 2,9 Ccm.
	Ein dicker Rahmen hat sich auf der Oberfläche abgeschieden, dessen oberste grüngelbliche Decke abge- strichen, unter dem Mikroskope eine grosse Menge von Pilzforma- tionen, worunter besonders den von Hessling'schen, zeigt. Zwi- schen den Pilzen sind Bakterien. Der Geruch ist ein fauliger.	Das Casein ist in zarten Flöck- chen ausgefallen, die über demselben stehende durchsich- tige Milch zeigt keine Schim- melpilzbildungen, ebenso wenig das Casein. In der Milch stäb- chenförmige Bakterien.
	Die Milch riecht nach Thymol.	
14 -	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 4,3 Ccm.	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ : 3,1 Ccm.
15 -	- : 4,6 -	- : 3,4 -
19 -	- : 5,2 -	- : 3,7 -
4 Wochen	- : 5,0 -	- : 3,9 -
5 -	- : 4,9 -	- : 3,9 -
	Die grünen Pilzwucherungen haben die Dicke von fast 3 Ccm. erreicht. Das Casein hat ein missfarbened grüngelbliches Aussehen. Der Ge- ruch ist höchst fétid.	Der Thymolgeruch ist noch vor- handen. Die Milch wenig ge- trübt. In dem ganzen Inhalte des Glases lassen sich keine Schimmelpilzformationen er- kennen.

Die soeben beschriebenen Versuche berechtigen wohl ebenso wie die früheren über alkoholische Gährung dazu, „das Thymol als ein auch die Milchgährung in hohem Grade hemmendes Mittel zu bezeichnen“. Ich habe stets in den Versuchen constatiren können, dass die Säuremenge in der Thymolmilch zu jeder Zeit geringer ist, als in einer gleichen Quantität normaler Milch. Es stimmt dies vollkommen mit den Resultaten überein, die Samuillo erhalten hat, trotzdem er eine ganz andere Untersuchungsmethode eingeschlagen hat. Er verschaffte sich nemlich einen Maassstab für den Umfang der Gährung an dem nach einer bestimmten Zeit ausgegohrenen Milchezucker, den er mittelst einer Fehling'schen Lösung titrirte. Zugleich ist besonders aus meinen beiden letzten Versuchen ersichtlich, dass unter dem Einflusse des

Thymol, selbst nach einer Reihe von Wochen die fauligen Zersetzungen, die wie die Controlversuche zeigen, stets nach Ablauf der Gährungsvorgänge in der Milch beginnen, nicht zur Entwicklung gelangen können, — und dass nur jene kleinen Gebilde anzutreffen sind, die wir auf allen organischen, mit der Luft in Berührung stehenden Substanzen finden, und deren vielfach angenommene destructive Thätigkeit noch nicht erwiesen ist.

Auch die Einwirkung des Amygdalin auf Emulsin bei Anwesenheit von Thymol, theils in Substanz, theils in Lösungen wurde geprüft, und führte zu dem Resultate, dass die Blausäurebildung dann im Vergleich zu der Portion, die ohne Thymol behandelt wurde, stets erheblich retardirt war.

Noch schlagender wird der Beweis für die erhaltende Kraft organischer Massen durch das Thymol in den folgenden Versuchen zu Tage treten, die aus einer grossen Reihe beliebig herausgenommen sind, und die in ihren Endresultaten den mit Carbolsäure und Salicylsäure von anderen Autoren erlangten nicht nur nicht nachstehen, sondern sicherlich den Rang ablaufen.

## B. Fäulnisversuche.

### I. Versuch.

Je 30 Ccm. mit Wasser ausgefällt und filtrirten Hühnereiwisses werden versetzt mit:

Zeit. Nach	A. 20 Ccm. Wasser.	B. 20 Ccm. Thymollösung (1:1000).
2 Tagen	Die Flüssigkeit ist trübe geworden.	Unverändert.
4 -	Das Eiweiss ist dunkelgelb geworden und stinkt.	Riecht nach Thymol.
8 -	In der höchst übelriechenden Flüssigkeit lassen sich Bakterien, und unbewegliche, fadenförmige Gebilde nachweisen.	Ganz klar. Mikroskopisch sind keine heterogenen Körper nachweisbar.
12 -	Derselbe Zustand.	Klar und durchsichtig, nach Thymol riechend.
6 Wochen	Der ganze Inhalt des Glases hat sich in eine dickflüssige furchtbar stinkende Masse verwandelt, die dasselbe mikroskopische Bild wie am 8. Tage liefert.	Nicht die geringste Veränderung wahrnehmbar.
9 -	—	Derselbe Zustand.
10 -	—	Klar; nach Thymol riechend.

## II. Versuch.

Je 60 Ccm. mit Wasser verdünnten und filtrirten Hühnereiwisses werden versetzt mit:

Zeit. Nach	A. 20 Ccm. Wasser.	B. 20 Ccm. Thymollösung.
3 Tagen	Die bisher klare Flüssigkeit ist trübe geworden.	Unverändert.
4 -	Leichte gelbliche Flocken haben sich abgeschieden.	—
7 -	Eine schmutzgelbe Färbung ist eingetreten. Die Flüssigkeit stinkt.	Die Flüssigkeit ist klar; riecht nach Thymol.
14 -	Der Geruch ist unerträglich. Zahlreiche Bakterien, sowie lange Pilze mit theils verästeltem, theils häufig ausgebreitetem Mycelium erfüllen die Flüssigkeit.	Keinerlei heterogene Gebilde sind mikroskopisch nachweisbar.
3 Wochen	Derselbe Zustand.	—
7 -	Der Inhalt ist zu einer jauchigen Masse geworden.	Zahlreiche Bakterien sind in der Flüssigkeit.
10 -	Die Flüssigkeit muss des Geruches wegen fortgegossen werden.	Riecht nach Thymol, eine leichte Trübung ist eingetreten.
11 -	—	Unverändert.
12 -	—	Der Thymolgeruch ist noch vorhanden. Keine Pilze.
13 -	—	Derselbe Zustand.

## III. Versuch.

Der Dotter von je 2 Eiern wird in 2 offene Schälchen gegossen und hinzugefügt zu:

Zeit. Nach	A. 50 Ccm. Wasser.	B. 50 Ccm. Thymollösung.
3 Tagen	Die übelriechende Flüssigkeit zeigt viele bewegliche Bakterien.	Riecht nach Thymol. Mikroskopische Gebilde sind nicht nachweisbar.
5 -	Derselbe Zustand.	—
9 -	Der Inhalt der Schale ist eingetrocknet und verbreitet einen widerlichen Geruch.	Die wohlriechende Flüssigkeit lässt viele Bakterien erkennen.
11 -	Zahlreiche Schimmelpilze haben sich an der Oberfläche der trockenen Masse entwickelt.	Unverändert.
13 -	Wird des Geruches wegen vernichtet.	Ist noch flüssig. Hat den Thymolgeruch verloren. Keinerlei Pilzentwicklung.

## IV. Versuch.

Zwei frische Eier wurden in Wasser resp. Thymollösung (1:1000) gelegt. Nach 7 Wochen geöffnet, zeigte das in Wasser befindliche die ausgedehnteste faulige Zerstörung, während das in Thymol aufbewahrte keine Spur davon erkennen liess.

## V. Versuch.

Zwei Eiern werden mittelst einer Pravaz'schen Spritze injicirt 1 Ccm.  $H_2O$  resp. 1 Ccm. Thymollösung.

Nach 8 Wochen war der Inhalt des ersteren vollkommen zersetzt, der des letzteren unverändert.



## VI. Versuch.

Je 2 Grm. Leim werden aufgekoht und vermischt mit 100 Ccm. Wasser resp. 100 Ccm. Thymollösung.

Während die wässerige Portion bereits nach 14 Tagen trübe wurde, und eine dicke Schicht von *Penicillium* zeigte, war die mit Thymol versetzte Menge noch nach 4 Monaten vollkommen klar, roch nach Thymol und zeigte auch mikroskopisch untersucht keine Spur von Bakterien oder Schimmelpilzen.

## VII. Versuch.

Gleiche Mengen putriden Eiters werden mit 30 Ccm. Wasser resp. 30 Ccm. Thymollösung versetzt.

Der mit Thymol behandelte Eiter verlor sofort seinen fötiden Geruch und hielt sich etwa 5 Wochen vollkommen frei von Pilzen, während der mit Wasser gemischte zu faulen fortfuhr und sich schon nach 4 Tagen mit einer dicken Schimmelpilzschicht bedeckt hatte.

Um mir einen Maassstab für die Wirkungsfähigkeit obiger beiden Eiterportionen zu verschaffen, injicirte ich zwei annähernd gleich grossen Kaninchen nach 5tägigem Stehen der beiden Eitermengen um 9 Uhr Morgens in die Vena jugularis externa:

Zeit.	A.	Zeit.	B.
	1 Pravaz'sche Spritze voll wässerigen Eiters.		1 Pravaz'sche Spritze voll Thymoleiters.
	Temperatur in ano		Temperatur in ano
9 45	37,8° C.	9 50	38,3° C.
10	38,6 -	10 18	38,8 -
11 45	40,0 -	11 50	39,0 -
12	41,8 -	12 14	39,1 -
12 20	41,6 -	12 30	39,0 -
12 45	41,9 -	1	38,9 -

Am anderen Morgen wurde das Thier A todt in seinem Käfige vorgefunden. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes ergab in demselben ungemein viel bewegliche Bakterien. Das Thier B blieb gesund.

Nach diesen Versuchen war nunmehr noch die auch in practischer Beziehung wichtige Frage zu erledigen, wie sich das Thymol zur Harngährung, resp. Harnfäulniss verhielte.

Bekanntlich entwickelt sich durch Stehenlassen des Harns in offenen Gefässen, wahrscheinlich bedingt durch aus der Luft stammende Fermente eine Gährung, die sich durch eine grössere Acidität bemerkbar macht. Diese Acidität nimmt bald ab, und geht schliesslich unter bedeutender Vermehrung des Fermentes (*Van Tieghems* *Harnrotulacee*) in eine Alkalescenz des Harns über, hervorgerufen durch den Zerfall des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak.

Eine Behinderung dieser Prozesse ist also nur möglich entweder durch Verhütung des Eintritts der zerstörenden Fermente, oder durch eine directe, ihre Thätigkeit aufhebenden Einwirkung

chemischer Substanzen. Ob das Thymol dieses leistet, werden die folgenden Versuche entscheiden, die in sorgfältig gereinigten, frei mit der Luft communicirenden Glaszylindern angestellt sind:

## VIII. Versuch.

Zwei Cylinder mit je 100 Ccm. sauren, keine mikroskopisch nachweisbaren morphotischen Bestandtheile enthaltenden Harnes werden versetzt mit:

Zeit.	80 Ccm. H <sub>2</sub> O.	80 Ccm. Thymollösung.
Nach 5 Tagen	Reaction alkalisch. Auf der Oberfläche der Flüssigkeit hat sich ein weisses Häutchen abgesetzt.	Reaction sauer. Klar.
6 -	Trübe, fanlig riechend. In dem dünnen Bodensatz finden sich Harn-torulaceen.	Reaction sauer. Riecht nach Thymol. Frei von jeglichen mikroskopischen Gebilden.
10 -	Der Harn enthält Tripelphosphate, Stäbchenbakterien, Torulaceen.	Reaction sauer. Klar und durchsichtig.
14 -	Die ganze Flüssigkeit ist undurchsichtig, etwas opalescirend und stark alkalisch.	Reaction sauer.
3 Wochen	Ein fauliger Geruch ist eingetreten.	Reaction sauer. Ein Schleimwölkchen ist niedergefallen. Keine Spur von mikroskop. Gebilden.
6 -	Der Geruch ist fötid geworden.	React. sauer. Riecht nach Thymol. Zahlreiche bewegliche Bakterien.
8 -	Auf der Oberfläche d. Flüssigkeit haben sich Schimmelpilze entwickelt.	Reaction neutral. Der Geruch ist der von frisch gelassenem Harn.
10 -	Derselbe Zustand.	Klar und durchsichtig. Reaction alkalisch. Keine Torulaceen nachweisbar. Nur Bakterien.

## IX. Versuch.

Je 150 Ccm. sauren normalen Urins werden gemischt mit:

Zeit.	50 Ccm. Wasser.	50 Ccm. Thymol (1:1000).	50 Ccm. Carbol-säure (1:300).	50 Ccm. Salicyl-säure (1:300).
Nach 9 Tagen	React. schwach alkalisch. Bakterien.	Reaction sauer. Normal.	Reaction sauer. Normal.	Reaction sauer. Normal.
12 -	Reaction alkalisch. Torulaceen. Phosphorsaure Ammoniakmagnesia.	Reaction sauer. Normal.	React. sauer. Harn ist dunkler und etwas trübe geworden. Bakterien.	Reaction sauer. Normal.
17 -	Undurchsichtig. Verbreitet einen faulen Geruch.	Reaction sauer. Riecht nach Thymol.	Reaction schwach sauer. Viel oxalsaur. Kalk, Riecht nach Carbolsäure.	Reaction sauer. Bakterien.
4 Woch.	Vollkommen der Fäulniss verfallen.	Reaction sauer. Schleim niedergefallen. Bakterien.	Reaction alkalisch. Trübe. Riecht faul. Torulaceen.	Reaction neutral. Riecht übel.
6 -	—	Reaction sauer. Riecht nach Thymol.	Reaction alkalisch. Torulaceen, Tripelphosphate.	Reaction alkalisch. Tripelphosphate.
10 -	—	Reaction alkalisch. Tripelphosphate. Keine Schimmelpilze.	Der Fäulniss verfallen. Schimmelpilze.	Der Fäulniss verfallen. Schimmelpilze.

## X. Versuch.

Je 150 Ccm. frischen Harns werden mit 50 Ccm. Wasser resp. 50 Ccm. Thymollösung versetzt und nach 2 Tagen zu jeder Portion 20 Ccm. stark faulen Harns hinzugefügt. Bei der wässerigen Portion trat bereits nach 24 Stunden eine ausgesprochene Fäulniss ein, während die mit Thymol versetzte Menge erst nach 5 Wochen den Thymolgeruch verlor und alkalisch wurde. —

Hiermit schliesse ich die Versuchsreihe über Fäulnissprozesse unter dem Einflusse des Thymol ab. Es hat sich aus den letzten zehn Versuchen mit vollster Evidenz als Resultat ergeben:

„dass das Thymol in relativ geringen Mengen angewandt, die Fäulniss organischer Materien für lange Zeit hinauschieben, bereits eingeleitete Fäulniss jedoch zu inhibiren vermag, dass es ferner den mit ihm in Berührung kommenden Substanzen einen angenehmen Geruch verleiht und sie selbst vollkommen intact lässt“.

Es ist dies, wie ich glaube, ein Resultat, dass mit Grund dazu berechtigt einer allgemeinen Anwendung dieses Mittels entgegenzusehen, um so mehr als die Stoffe, die bisher zum Zwecke der Gährungs- und Fäulnissbehinderung für die besten galten — nemlich die Carbolsäure und Salicylsäure<sup>1)</sup> — sich nach meinen obigen Vergleichsversuchen als viel schwächer in ihrer Wirkung erwiesen haben als das Thymol. Besonders von der in letzter Zeit vielgepriesenen Salicylsäure muss ich bemerken, dass ich Wunden unter der sorgfältigsten Behandlung mit derselben nach sehr kurzer Zeit putriden Eiter (!) habe liefern sehen. Künstliche Verdauungsversuche von Albuminaten mit Pepsinessenz oder der Schleimhaut von Kaninchenmägen unter dem Einflusse des Thymol angestellt, ergaben einen normalen Verlauf der Verdauung. Bereits nach 2 Stunden konnte ich in der einen Temperatur von circa 40° C. ausgesetzten Flüssigkeit Peptone durch die bekannte Reaction mit Natronlauge und Kupfersulfat nachweisen.

Ich gehe nunmehr zu dem dritten Theile meiner Arbeit, zu der Wirkung des Thymol auf den Thierkörper über.

<sup>1)</sup> Das von mir vergleichsweise auch geprüfte Zincum salicylicum hat sich als ein unwirksames Präparat erwiesen.

## C. Wirkung des Thymol auf Körpertheile nach äusserlicher Application.

### I. Versuch.

Ein Frosch wird in eine  $\frac{1}{10}$ procentige Thymollösung gelegt.

Nach 2—3 Minuten macht der Frosch energische Fluchtversuche. Nach 4 bis 6 Minuten bleibt er ruhig in der Thymollösung sitzen. Nimmt man ihn jetzt aus der Flüssigkeit heraus, so erscheint die Sensibilität der meist etwas gerötheten Haut bedeutend herabgesetzt. Mechanische, chemische Reizung, sowie relativ starke elektrische Ströme lösen von der Haut keinerlei Zuckung aus. Der Frosch verharrt in jeder Lage, die man ihm giebt. Bleibt der Frosch etwa 12—18 Minuten in der Lösung, so sind die Extremitäten vollkommen starr, die Musculatur mehr oder weniger steif.

### II. Versuch.

Ein Frosch wird vermittelst einer Nadel an einem Stativ aufgehängt, und das mit einem Gewichte beschwerte rechte Bein, durch die Oeffnung einer auf einem Becherglase liegenden Bretthens gezogen. In dem Becherglase befindet sich Thymollösung (2 : 1000). Das linke Bein sowie der Körper ruhen auf dem Brettchen. 11 Uhr 30 Min. Das rechte Bein wird bis zum Unterschenkelgelenk eingehängt.

- 11 - 45 - Von allen Körpertheilen, die nicht mit dem Thymol in Contact gekommen sind, werden durch Reize schnelle Reflexbewegungen ausgelöst..
- 11 - 46 - Der rechte Unterschenkel wird herausgenommen. Es zeigt sich derselbe genau bis zu der Stelle, die an der Flüssigkeitsoberfläche lag, vollkommen anästhetisch. Keinerlei Reiz vermag eine Reflexbewegung auszulösen.
- 11 - 50 - Der Frosch hängt bis zur Mitte des Oberschenkels in Thymollösung.
- 11 - 57 - Die Haut bis zur Mitte des Oberschenkels ist absolut unempfindlich. Essigsäure auf das intacte Bein geträufelt, bewirkt Wisch- und Fluchtbewegungen, hierbei wird das afficirte Bein gestreckt nachgeschleppt.
- 12 - 15 - Der Ischiadicus des verletzten Beines in der Gegend des Unterschenkels reagirt erst bei 275 Mm. R. A., der der gesunden noch bei 1000 Mm. R. A.
- 12 - 30 - Die Nerven und Muskeln am Unterschenkel elektrisch todt. Am Oberschenkel nur die oberflächlich gelegenen Muskeln.

### III. Versuch.

Zwei nach der bekannten von Du Bois-Reymond angegebenen Methode präparirte „stromprüfende Froschenkel“ werden A in Aq. commun., B in eine  $\frac{1}{10}$ procentige Thymollösung gelegt.

Beide Ischiadici geben bei 1000 Mm. R. A., die Gastrocnemii bei 400 Mm. R. A. Zuckung.

Zeit.	A.	B.
10 U. 55 M.	Moment des Hineinlegens.	—
10 57	Ischiadic. zuckt bei 1000 Mm. Gastrocn. bei 400 Mm. R. A.	Ischiadic. bei 700 Mm. R. A. Gastrocn. bei 400 Mm.
11 10	Ischiadic. bei 850 Mm. Gastrocn. bei 400 Mm. R. A.	Ischiadic. durch die stärksten Ströme unerregbar. Gastrocn. zuckt beim Einstechen der Elektroden in die Muskelsubstanz bei 300 Mm.
11 20	Ischiadic. zuckt bei 850 Mm. R. A. Gastrocn. bei 396 Mm.	Nerv und Muskel elektrisch todt.

## IV. Versuch.

Einem grossen Frosche wird 0,001 Grm. Strychnin in den rechten Oberschenkel injicirt.

10 Uhr 45 Min. Injection.

- 10 - 47 - Ausgesprochener Tetanus. Durch Berühren der Haut lassen sich Zuckungen auslösen.
- 10 - 48 - Der Frosch wird in eine Thymollösung gebracht, so dass der ganze Körper mit Ausnahme des Kopfes von der Flüssigkeit umgeben ist.
- 10 - 50 - Durch Kneifen der Haut lassen sich keinerlei Bewegungen auslösen, wohl aber durch Kneifen der unter ihr gelegenen Theile.
- 10 - 55 - Wird wieder in Thymol gelegt.
- 10 - 57 - Durch Berühren des Kopfes werden Zuckungen erzeugt.
- 11 - 3 - Selbst durch Kneifen der Unterschenkelmuskeln lassen sich keine Bewegungen hervorrufen. Diese treten aber ein beim Anschlagen an das Froschbrett.

## V. Versuch.

Einem Frosche werden 0,00025 Grm. Strychnin in den linken Oberschenkel injicirt.

10 Uhr 58 Min. Injection.

- 11 - 3 - Tetanus. Schreit bei Berührung.
- 11 - 5 - Wird in Thymol gelegt.
- 11 - 11 - Durch keinerlei Reiz lassen sich Krampfbewegungen von der Haut auslösen. Dies geschieht durch Kneifen des Beines, oder Anschlagen an das Froschbrettchen.
- 11 - 16 - Auch durch Kneifen der Unterschenkelmuskeln lassen sich nicht Zuckungen auslösen.

## VI. Versuch.

Ein grosser Frosch wird in Thymollösung gelegt.

12 Uhr 15 Min. Moment des Hineinlegens.

- 12 - 20 - Er wird herausgenommen und erhält 0,00025 Grm. Strychnin.
- 12 - 24 - Keinerlei Zeichen von Tetanus.
- 12 - 31 - Injection von 0,00025 Grm. Strychnin.
- 12 - 36 - Tetanus, der nur eintritt, wenn man die Extremitäten kneift.
- 12 - 41 - Auch von den Unterschenkelnerven aus lässt sich kein Tetanus erzeugen, wohl aber von dem Ischiadicus und den tiefen Muskelschichten aus.

Als Resultat dieser sechs Versuche ergibt sich Folgendes:

- 1) Bei äusserlicher Application des Thymol in Lösung (1:1000) auf die Froshhaut erfolgt eine Lähmung der peripheren Endigungen der sensiblen Hautnerven.
- 2) Diese Anästhesirung der Froshhaut geht nach geschehener Resorption resp. Diffusion des Thymol mit einer je nach der Dauer der Einwirkung auch in der Intensität verschiedenen Affection der unter der Haut gelegenen Theile, also der oberflächlichen Muskeln einher.

#### Wirkung des Thymol nach interner Application.

Dass eine Weiterverbreitung des Thymol von der Froshhaut aus stattfinden könne, war durch die vorstehenden Versuche zur Gewissheit geworden. Um so sicherer konnte ich dennoch eine ähnliche Wirkung durch die subcutane Beibringung des Mittels erwarten.

Zur Entscheidung dieser Frage benutzte ich theils normale, theils Reflexfrösche, letztere um den Willenseinfluss auf die Bewegung zu eliminiren.

#### VII. Versuch.

Einem Frosche werden 2 Pravaz'sche Spritzen voll Thymollösung in den rechten Oberschenkel injicirt. Nach 15 Min. bereits reagirte die Haut dieses Beines nicht mehr auf Reize, nach 20 Min. auch nicht mehr die darunterliegenden Muskelschichten. Der Ischiadicus zeigte nach 30 Min. nur eine geringe Abnahme in seiner Erregbarkeit.

Die übrigen Körpertheile waren für jeden Reiz empfänglich.

Am folgenden Tage reagirte auch das rechte Bein wieder normal.

#### VIII. Versuch.

Einem Frosche wird das Grosshirn vom Rückenmarke getrennt, und derselbe nach dem Türk'schen Verfahren aufgehängt.

- 9 Uhr 30 Min. Die Präparation ist beendet, das Herz freigelegt. Das Metronom macht 100 Schläge in der Minute.
- 9 - 36 - Der linke Fuss wird in die Probesäure ( $H_2SO_4$ ) getaucht, und nach 6 Metronomschlägen vom Frosche herausgezogen.
- 9 - 38 - Der abgespülte Fuss wird abermals in die Säure getaucht, und zieht denselben nach 7 Schlägen heraus. Herz macht 36 Contractionen.
- 9 - 40 - Injection einer Pravaz'schen Spritze voll Thymollösung in den Oberschenkel.
- 9 - 44 - In die Probesäure gebracht, wird das Bein selbst wenn der ganze Oberschenkel mit dem Thymol in Contact kommt noch nicht nach

500 Metronomschlägen herausgezogen, auch nicht nach Zusatz von mehr Schwefelsäure. Herzcontractionen 44 in der Minute.

9 Uhr 56 Min. Herzfrequenz 36. Die Ischiadici werden präparirt. Der Ischiadicus des vergifteten Beines giebt bei 900 Mm. R. A. Zuckung, der des gesunden bei 1000 Mm. R. A. Die Gastrocnemii besitzen beiderseits die gleiche Erregbarkeit.

10 - 15 - Der Stamm des Ischiadicus am vergifteten Beine ist bei 900 Mm. R. A. erregbar, die Unterschenkeläste desselben sind jedoch elektrisch todt. Alle anderen Extremitäten haben die volle Erregbarkeit behalten.

Es sind die eben angeführten, aus einer grossen Zahl herausgenommenen Versuche, einerseits eine Bestätigung der bereits angeführten Resultate, andererseits stellen sie bestimmt fest, dass die Wirkung des Thymol rein peripherer Natur ist, dass also weder die sensorischen noch reflectorischen Centralorgane irgendwie betroffen werden. Denn abgesehen davon, dass von dem gesunden Beine jeder Reiz, von dem vergifteten dagegen auch nicht der geringste durch Bewegung beantwortet wurde, ist die locale Wirkungsweise auch daraus ersichtlich, dass auch bei enthirnten Fröschen die beschriebenen Störungen auftreten, und ferner, dass durch subcutane Injectionen in ein Bein nur dieses und nicht auch das andere afficirt wird, — was der Fall sein müsste, wenn diese Störungen durch eine Affection der centralen Perceptionsorgane zu Stande gekommen wären.

Hierdurch ist freilich nicht ausgeschlossen, dass bei Anwendung grosser concentrirter Dosen, und in einem späteren Versuchsstadium eine Allgemeinwirkung zu Stande kommt, indessen ist diese nur gering, und wieder vorübergehend.

Dies tritt besonders klar zu Tage bei den Veränderungen, die das Herz bei directer Application des Thymol und der Wirkung nach einer Injection zeigt. Im letzteren Falle zeigte sich nach einer Injection von 3 Pravaz'schen Spritzen voll Thymollösung im Verlaufe von 2 Stunden nur eine geringe Abnahme der Herzpulsationen etwa um 10—12 Schläge, wogegen ich durch directe Application des Thymol folgende Pulszahlen erhielt:

#### IX. Versuch.

Zwei Fröschen werden die an den grossen Gefässen abgebundenen Herzen herausgenommen und das eine A in eine 2procentige Kochsalzlösung, das andere B in eine  $\frac{1}{10}$ procentige Thymollösung gelegt.

Vor dem Hineinlegen differirten die beiden Herzen um 6 Schläge pro Minute.

A.			B.		
Zeit.	Herzfreq.		Zeit.	Herzfreq.	
9 Uhr 14 Min. 32 p. M.			9 Uhr 14 Min. 28 p. M.		
9 - 15 -	34 -		9 - 16 -	24 -	
9 - 17 -	32 -		9 - 17 -	14 -	
9 - 19 -	32 -		9 - 19 -	9 -	
9 - 21 -	32 -		9 - 21 -	12 -	
9 - 23 -	36 -		9 - 23 -	2 -	
9 - 25 -	36 -		9 - 25 -	2 -	
9 - 30 -	35 -		9 - 30 -	1 -	
9 - 35 -	36 -		9 - 35 -	2 -	
9 - 40 -	28 -		9 - 40 -	totdt	
9 - 45 -	24 -		9 - 45 -	totdt	
9 - 50 -	24 -				

Es ist also das Verhalten des Herzens B in diesem Falle ganz analog dem der Haut und der oberflächlichen Muskeln unter der directen Berührung mit Thymol.

Die Erklärung für diese Wirkung scheint mir folgende zu sein:

„Das Thymol ätzt je nach der Concentration, mehr oder minder sichtbar organische Gebilde, die in directe Berührung mit ihm kommen, im Verhältniss zu ihrer Resistenz an. Diese Anätzung, die keine grobe Gewebszerstörung bedingt — man erreicht dies kaum durch Thymol in Substanz — bringt auf der Froshhaut Unempfindlichkeit, und nach der weiter und tiefer gehenden Resorption des Thymol eine Allgemeinwirkung zu Stande, die sich etwa mit der durch verdünnte Säuren hervorgebrachten vergleichen lässt, sich aber ebenso wie die Anästhesie wieder verliert.“

Was nunmehr die Wirkung des Thymol auf Warmblüter anbetrifft, so rufen hier natürlich Dosen und Concentrationen, wie sie beim Frosch gebraucht wurden, gar keine Erscheinungen hervor, ja selbst das Thymol in Substanz vermag auf die unversehrte menschliche Haut applicirt nicht die geringste Veränderung hervorzubringen. Auf frische Wundflächen lassen sich Lösungen von 2—3 Grm. zu 1000 Wasser ohne Schmerzgefühl zu erzeugen anwenden, die Schleimhäute werden durch Benetzen mit Thymollösung mehr oder minder adstringirt. Durch Versuche an Kaninchen stellte ich fest, dass 120 Grm. Thymollösung (1:1000) pro die, 10 Tage hintereinander gereicht, weder intra vitam pathologische Erscheinungen noch post mortem anatomische Veränderungen hervorbringen konnten, ebensowenig wie dies Dosen von 2—5 Grm. Thymol in Oel gelöst



vermochten. Auch der Appetit der Thiere war ein normaler, die Diurese dagegen, wie dies auch später zu veröffentlichende Versuche am Menschen bestätigen werden, eine verstärkte.

Fasse ich hiernach die Resultate meiner Beobachtungen zusammen, so kann ich in Hinsicht auf die therapeutische Verwerthung des Thymol Folgendes als sicher constatirt behaupten:

„das Thymol eignet sich wie keines der bisher angewandten Antiseptica als Verbandmittel bei jeder Art von Wunden. Denn es lässt in den mit ihm in Berührung kommenden Theilen keine Fäulniss aufkommen, bereits bestehende Fäulniss bringt es sofort zum Aufhören, dadurch dass es wahrscheinlich die Fäulnisserreger lödtet. Es desodoriert augenblicklich übelriechende Wunden und befördert in hohem Grade die Vernarbung derselben, wie dies von Paquet (l. c.) sicher constatirt ist“.

„Bei abnormen Gährungsvorgängen im Magen mit gleichzeitiger Dilatation desselben bewirkt Thymol nach einiger Zeit Aufhören des Erbrechens und allmähliche Recontraction des Magens.“

„Vermöge seiner geschilderten Eigenschaften wird dies Mittel sicherlich bei Diphtheritis und ähnlichen auf Einwirkung lebender Organismen beruhenden Krankheiten von grossem Nutzen sein.“

„Nicht minder kann es zur Bekämpfung von Hypersecretionen der verschiedenen Schleimhäute vermöge seiner adstringirenden Einwirkung verwandt werden.“

Was die Dosen, die innerlich zur Anwendung kommen können betrifft, so eignen sich im Beginne Lösungen von  $\frac{1}{2}$  Gr.: 1000 Wasser. Später kann man zu Lösungen von 1:1000 übergehen, und zwar reicht man hiervon 2—3 und mehr Esslöffel täglich.

Es empfiehlt sich folgende Receptform:

Rp. Sol. Acidi thymici <sup>1)</sup> 0,05:100,0

Aq. Flor. Naph. 30,0.

MDS. Drei Mal täglich 1 Esslöffel.

Rp. Sol. Acid. thymici 0,1:100,0

Aq. Flor. Naph. 50,0.

MDS. Mehrmals täglich 1 Esslöffel.

<sup>1)</sup> Ich benenne das Thymol nach dem Vorgange Bouilhons: Acid. thymic.

Anwendbar ist auch die Form der Emulsion:

Rp. Sem. amygd. dulc. 20,0

F. c.

Sol. Acid. thymic. (1:1000) 120,0

Emulsio. Colat. adde

Syrup. sacchari 25,0

MDS. Zweistündlich 1 Esslöffel.

Für den chirurgischen Verband genügen die  $\frac{1}{10}$  pCt. Lösungen vollkommen. Zum Reinigen der Wunden, sowie zum Ausspritzen von schlechten Wundhöhlen dagegen sind stärkere Lösungen erforderlich, etwa 2—4 Grm. Thymol in 100—200 Cem. Alkohol gelöst und auf 1 Liter mit Wasser verdünnt.

Hiermit schliesse ich diese Untersuchung, der ich bald therapeutische Versuche folgen lassen werde, in der Ueberzeugung, dass das Thymol bald in der Therapie den Platz einnehmen wird, der ihm seinen vorzüglichen Wirkungen gemäss zukommt.

## XVI.

### Eine neue Reaction auf Amyloidkörper <sup>1)</sup>.

Von Dr. Rudolf Jürgens,

zweitem anatomischen Assistenten des pathologischen Institutes zu Berlin.

(Hierzu Taf. IX.)

Unter den zahlreichen Anilinfarben zeichnet sich das Jodviolett, bekanntlich eine Verbindung aus Jodmethyl und Anilin gewonnen, durch eigenthümliche Farbenveränderungen aus, die dasselbe erleidet, wenn man thierische Gewebe, insbesondere amyloid entartete Gewebetheile damit färbt. Diese Differenz in der Färbung bei Amyloidsubstanzen gegenüber gesunden Gewebetheilen ist so constant und von so eigener Art, dass dieselbe als eine höchst charakteristische und zugleich sehr schöne Reaction für amyloid entartete Gewebe gelten darf. Wenn auch die mannichfaltigen und feinen Farbennüancirungen,

<sup>1)</sup> Nach einem Vortrage, gehalten am 4. März 1875 in der Gesellschaft der Charitéärzte.