

III. Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Freiburg i. B.

Thiuret, ein schwefelhaltiges Antisepticum.

Von Dr. med. F. Blum, practischem Arzt in Frankfurt a. M., ehemaligem Assistenzarzt an der Klinik.

Von jeher wird dem Schwefel eine Wirkung auf den Organismus zugeschrieben. Dieselbe ist von manchen Forschern in der Reduktionswirkung des Schwefels bei Gegenwart von Alkali (Bildung von Sulfiden), resp. in der Wirksamkeit dieser Sulfide selbst gesucht worden, während andere Autoren der desinficirenden Kraft von möglicher Weise entstandener schwefeliger Säure den Erfolg einer Schwefelbehandlung zugeschrieben haben.

Als inneres Mittel wird in neuerer Zeit der Schwefel seltener verwendet, abgesehen von einigen zusammengesetzten Abführmitteln, in welchen er enthalten ist; aber in der äusseren Therapie hat man ihn beibehalten, weil viele Beobachtungen für eine Wirksamkeit der Schwefelpräparate sprachen.

Bewiesen ist, dass Schwefel Mikroorganismen gegenüber sich chemisch nicht indifferent verhält. Jules de Rey-Pailhade¹⁾ hat gezeigt, dass frische Bierhefe in einer mit Schwefel versetzten Traubenzuckerlösung reichlich Schwefelwasserstoff entstehen lässt. Roesing²⁾ hat diesen Reduktionsvorgang am Schwefel als eine Hydroxylierung des Eiweisses aufgefasst. „Von Dermatologen“, so schreibt Tappeiner³⁾ über den Schwefel, „werden vielfach antiseptische und reducirende Einflüsse angenommen.“

Wenn nun dem fertigen Schwefelmolecul derartige Eigenschaften zugeschrieben werden, so ist anzunehmen, dass Schwefel in statu nascendi, wie schon in chemischer, so auch in physiologischer Hinsicht eine weit grössere Wirksamkeit entfalten kann.

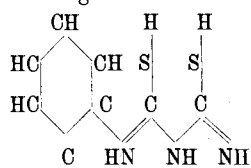
Als mir daher von Herrn Dr. Fromm der im Folgenden zu beschreibende Körper — das „Thiuret“ —, welcher leicht Schwefel abzuspalten vermag, zur physiologischen Prüfung übergeben wurde, habe ich denselben auf sein Verhalten gegenüber Mikroorganismen geprüft und an ihm hervorragend antibacterielle Eigenschaften entdeckt.

Die antiseptische Kraft des Thiurets ist weit grösser, als die irgend eines anderen Trockenantisepticums, denn es verdirbt nicht nur den Nährboden für jegliches Wachsthum, sondern vermag sogar die Mikroorganismen abzutöden.

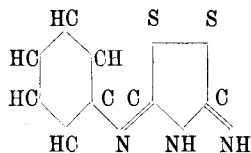
Im Folgenden werde ich etwas genauer auf die Umsetzungen unserer Substanz eingehen, da sich durch chemische Reaction und physiologisches Experiment die Wirkung des Thiurets auf das Auftreten von Schwefel in statu nascendi zurückführen lässt. Es wird sich dabei ergeben, dass gewisse Mikroorganismen den Schwefel selbst aus ringförmigen Bindungen freizumachen vermögen.

Das Thiuret entsteht aus dem Phenylthiobiuret durch Oxydation⁴⁾: $C_8H_9N_3H_2 + O = H_2O + C_8H_7N_3S_2$.

Phenylthiobiuret besitzt in seiner allein in Betracht kommenden tautomeren Form die folgende Constitution:



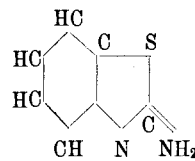
Dem Thiuret kommt nach den Arbeiten von Fromm als Constitutionsformel zu:



Das Thiuret besitzt schwach basische Eigenschaften, ist ein leichtes, geruchloses, krystallinisches Pulver, welches in Wasser fast unlöslich ist, in Alkohol und Aether sich ziemlich leicht lösen lässt.

Das Thiuret giebt schon bei Berührung mit kalten Alkalien leicht und ausgiebig Schwefel ab; daneben bildet sich Ammoniak, Phenylthiobiuret und Anilin in kleiner Menge. Mit Salzsäure im Rohre bei 165° C behandelt, geht ein Theil des Schwefels als solcher aus dem Molecul heraus, und es entsteht neben Kohlensäure,

Ammoniak und Schwefelwasserstoff ein Körper von folgender Constitution:



Das ist das von A. W. v. Hofmann beschriebene Amid des Methenylamidophenylmercaptan¹⁾.

Diese Verbindung spaltet gegenüber Reduktionsmitteln Schwefel ab²⁾, obwohl solcher ringförmig gebunden ist.

Vergleicht man nun mit obigen Formeln und Umsetzungen die physiologische, d. h. antibacterielle Wirkung der einzelnen Präparate und prüft den Einfluss gewisser Mikroorganismen auf die verschiedenen Substanzen, so ergibt sich Folgendes:

Phenylthiobiuret, welches wohl Schwefelwasserstoff aus seinem Molecul abzuspalten vermag, nicht aber Schwefel in statu nascendi, besitzt keine antibacteriellen Eigenschaften. Selbst der sehr empfindliche *Bacillus prodigiosus* wuchs unter der Decke dieses Pulvers rasch und üppig aus.

Giebt man Phenylthiobiuret zu einer mit Hefe versetzten 5%igen Traubenzuckerlösung, so geht die Gährung ungestört vor sich. Bemerkenswerth ist nun hierbei, dass unter dem Einfluss der Hefe aus dem Molecul des Phenylthiobiurets Schwefelwasserstoff abgespalten wird. Man erkennt dies durch die intensive Schwärzung eines vorgelegten Bleipapiers.³⁾ Ob sich dabei neben Schwefelwasserstoff noch ein unwirksames Monosulfid aus dem Phenylthiobiuret bildet, soll an anderer Stelle untersucht werden.

Thiuret, welches sich vom Phenylthiobiuret nur durch ein Minus von 2 Wasserstoffatomen unterscheidet, aber Schwefel in statu nascendi abzugeben vermag, besitzt im Gegensatz zu dem Phenylthiobiuret stark desinficirende Eigenschaften.

Auf Agar- oder Gelatineplatten fein aufgedeut — der Ueberschuss wurde durch Aufklopfen der Platte entfernt — hindert Thiuret vollkommen das bacterielle Wachsthum.

Zur Prüfung waren verwendet worden: *Bacillus anthracis*, *Bacillus pyocyaneus*, *Bacillus strumitis*,⁴⁾ *Bacillus typhi abdominalis*, *Bacillus diphtheriae*, *Bacillus der Hühnercholera*, *Staphylococcus pyogenes albus*, *Bacillus prodigiosus*. Ausserdem wurden zum öftern 1–2 Oesen von Typhusstuhl, von Diphtheriemembranen, von pneumonischem Sputum in die zu bestreuende Agarmasse gebracht. Nur einmal habe ich an der einen Ecke einer Platte einige Colonien sich entwickeln sehen; in allen anderen Fällen blieben die Platten steril. Auch die Uffelmann'sche saure Gelatine wurde zu Versuchen benutzt. Während auf der Controllplatte neben anderen auch Typhuscolonien sich entwickelten, blieb die mit Thiuret bestreute Platte steril.

Bringt man Thiuret — wie in dem vorigen Versuche Phenylthiobiuret — zu einer mit Hefe versetzten 5%igen Traubenzuckerlösung, so vermag das Thiuret infolge seiner Unlöslichkeit die Gährung zunächst nicht zu verhindern; erst ganz allmählich hört die Gährung auf. Es füllt sich in solchen Fällen der eine Schenkel des Gährungsröhrchens nicht vollständig mit Kohlensäure, wie in dem Controllversuch.

Unter geeigneten Verhältnissen — viel Hefe bei Brütwärme gehalten — schien hier die Möglichkeit gegeben, festzustellen, ob, wie angenommen, Mikroorganismen Schwefel aus dem Thiuret abzuspalten vermögen. Durch die Unlöslichkeit des Pulvers wird zunächst nur ein geringer Theil der Hefe von dem Desinficiens gehemmt oder getödtet. Wenn sich hierbei Schwefel abgeschieden hatte, konnte derselbe dadurch nachweisbar werden, dass unter dem Einfluss der Hefe aus dem Schwefel Schwefelwasserstoff entsteht. Die gleichfalls im Gemenge sich bildende Kohlensäure musste den Schwefelwasserstoff austreiben. In der That tritt bei diesem Versuche an dem vorgelegten Bleipapier eine geringe, aber deutliche Schwärzung durch Schwefelblei ein. An eine Reduction des Thiurets in Phenylthiobiuret und nachträgliche Abspaltung von Schwefelwasserstoff aus letzterem kann man nicht denken; bei dieser Annahme dürfte Thiuret nicht stärker desinficiren als der Schwefel selbst oder Phenylthiobiuret.

Es ist vielmehr durch obigen Versuch bewiesen, dass unter dem Einfluss der Hefe Schwefel aus dem Thiuret entnommen wird. Da es sich um eine intensiv saure Lösung handelt, so konnte neben Schwefel auch die oben genannte Hofmann'sche Base entstehen,

¹⁾ Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. 13, p. 11.

²⁾ Fromm l. c.

³⁾ Dass stets Controllversuche mit Hefe allein angestellt wurden, sowie dass nur chemisch reine Präparate zur Anwendung kamen, ist selbstverständlich.

⁴⁾ E. Tavel, Ueber die Aetiologie der Strumitis. Basel 1892.

¹⁾ Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences à Paris 1888 I. p. 1633 u. II. p. 43. S. a. Pollacci, Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. 1876, p. 84.

²⁾ Untersuchungen über die Oxydation von Eiweiss in Gegenwart von Schwefel. Inaugural-Dissertation, Rostock 1891.

³⁾ Lehrbuch der Arzneimittellehre 1890, p. 95.

⁴⁾ Alles Nähere s. E. Fromm, Ueber Phenylthiobiuret. Habilitationsschrift, Freiburg 1892.

und es war der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, dass eben dieser Körper erst das eigentliche antibacterielle Agens sei.

Deshalb habe ich mit dieser Base einige Versuche angestellt und kam zu dem Resultate, dass auch ihr eine stark antiseptische Kraft innewohnt, welche jedoch nicht der des Thiuretes gleichzukommen scheint. *Prodigiosus*, *Strumitis*, *Hühnercholera* wuchsen nicht; *Milzbrandcolonien* konnten mikroskopisch nachgewiesen werden. Zu ausgiebigen Versuchen war das verfügbare Quantum zu gering. Auch die Hofmann'sche Base vermag nicht die Gährung aufzuheben; was aber wichtiger ist: auch sie giebt unter dem Einfluss von Hefe Schwefel ab, der wie bei Thiuret als Schwefelwasserstoff nachweisbar wird.

Es gelingt der Hefe also dem Thiuret und seinen Derivaten gegenüber erst, die Disulfidbindung des Thiurets zu sprengen. Dabei kann aus dem Thiuret neben anderem die Hofmann'sche Base gebildet werden. Unter dem Einfluss der Hefe wird auch die ringförmige Bindung dieses Körpers durchbrochen.

Beide durch die Hefe zerlegbare Verbindungen besitzen antiseptische Eigenschaften. Bei den Zersetzungsprocessen beider Körper wird Schwefel abgespalten und befindet sich in statu nascendi.

Eine andere Beobachtung sei hier noch erwähnt, welche den Zusammenhang der Schwefelabspaltung mit der Desinfection zu bestätigen scheint: Fügt man an verschiedenen Stellen im Benzolrest des Thiurets Methylgruppen ein¹⁾, so erlischt die desinfectorische Kraft des substituirten Thiurets. Es vermag aber auch die Hefe nicht, aus diesem Körper Schwefel freizumachen. Ob die Bildung der Hofmann'schen Base durch die genannte Substitution unmöglich wird, soll in späteren Untersuchungen weiter verfolgt werden.

Um dem Thiuret eine therapeutische Verwendbarkeit zu sichern, war es wünschenswerth, ihm nicht nur seine antibacteriellen Eigenschaften auf Platten zu erhalten, sondern dieselben womöglich auch auf Lösungen auszudehnen, d. h. das Thiuret in eine solche Form überzuführen, dass schon von vornherein jegliche Lebensthätigkeit, z. B. der Hefe, verhindert wird. Es gelingt dies dadurch, dass man an Stelle der freien Base eines ihrer Salze verwendet.

Die Farbenfabriken vormals Friedrich Bayer & Comp. in Elberfeld, welche die Darstellung des Thiurets übernommen und zum Patente angemeldet haben, haben sich dieser Aufgabe in dankenswerthester Weise angenommen und eine ganze Reihe von Salzen hergestellt.

Untersucht wurden von mir: das jodwasserstoffsäure, das chlorwasserstoffsäure, das o-cresotinsäure, das borsäure und das p-phenolsulfonsäure Thiuret. Ihnen allen gelingt die Gährungshemmung viel früher wie dem Thiuret selbst; nach eingehender Prüfung erwies sich das p-phenolsulfonsäure Thiuret als das geeignetste Salz, und werden deshalb in folgendem die Eigenschaften dieses Körpers auseinander gesetzt werden.

Das p-phenolsulfonsäure Thiuret löst sich etwa 3—4⁰/₁₀₀ in Wasser; in Alkohol, Aether und Oel ist es unlöslich. Es ist ein leichtes, krystallinisches, geruchloses Pulver von intensiv bitterem Geschmack und gelber Farbe.

Studirt wurde die Einwirkung des Salzes auf dieselben Mikroorganismen, welche schon bei der Thiuretbasis genannt sind. Ebenso wurde auch hier von Diphtheriemembranen, Faeces und Sputum übergeimpft auf alkalische, wie saure Nährböden. Ueberall blieben die bestreuten Platten steril. In die Tiefe wirkt das p-phenolsulfonsäure Thiuret ca. 1 cm ein, wie man sich auf Agar- und Gelatine-stichculturen überzeugen kann. Einer mit Hefe versetzten 5%igen Traubenzuckerlösung zugesetzt, hindert das p-phenolsulfonsäure Thiuret die Gährung sofort.

Derartig ausgiebige Wirkungen auf Platten wie in Lösungen legten den Gedanken nahe, dass es sich bei der Wachstums-hemmung nicht nur um eine Sterilisation des Nährbodens handle, sondern dass dem Thiuret und seinen Salzen auch direkt bacterien-tödtende Kräfte innewohnen.

Um dies zu beweisen, wurde in folgender Weise verfahren:

10 cm einer mit Darmbakterien gut durchwachsenen Nährbouillon wurden mit 0,2 g p-phenolsulfonsäurem Thiuret versetzt und in den Brütöfen gestellt. Von dem Gemisch wurden stündlich 1—2 Oesen in frische Nährbouillon übergeimpft. Schon nach einer Stunde konnte eine starke Wachstumsverlangsamung, manchmal sogar eine vollkommene Abtödtung constatirt werden. Ausgeblieben ist die definitive Vernichtung aller Keime in solchen Fällen nie. Es ist sogar bei Versuchen mit Dejectionen einmal mir gelungen, Faeces durch Zusatz von Thiuretsalz zu desinficiren. Nach zweitägiger Einwirkung blieb die geimpfte Nährbouillon steril.

¹⁾ Diese Homologen des Thiurets sind mir durch die Farbenfabriken vormals Friedrich Bayer & Co. in Elberfeld zur Verfügung gestellt worden.

Von Reinculturen habe ich zu derartigen Versuchen *Bacillus strumitis* und *Hühnercholera* angewandt.

Dass die mit der Oese übergeführte minimale Quantität von Thiuretsalz noch nicht das Wachsthum aufzuheben vermag — was man ja einwenden könnte —, wurde dadurch bewiesen, dass lebende Bacterien, später übergeimpft, sich rasch in der betreffenden Bouillon vermehrten.

Nachdem durch obige Versuche festgestellt war, dass das Thiuretsalz das Bacterienwachsthum sofort aufhebt und Mikroorganismen allmählich abtödtet, lag eine therapeutische Verwerthung des Thiurets als Trockenantisepticum nahe.

Bedingung dafür war die Ungiftigkeit des Präparates bei äusserer Application.

Innerlich eingegeben, verursachte ein Thiuretsalz bei einem Hunde starke Diarrhoe, bei zwei anderen baldiges Erbrechen der eingegebenen Substanz. Zwei Kaninchen wurde mittels Sonde ein Quantum (ca. 0,3 g) des jodwasserstoffsäuren Thiurets einverleibt. Beide bekamen zwei Tage lang Diarrhoe; im übrigen blieb der Zustand aller Thiere normal. Zwei Kaninchen wurden nach Laparotomie je 2 g jodwasserstoffsäures Thiuret in die Bauchhöhle gebracht und alsbald die Wunde vernäht. Beide Thiere befanden sich 14 Tage lang völlig wohl. Nach diesem Termine wurden sie getödtet, um die Bauchhöhle zu untersuchen. Das Peritoneum zeigte keine Spur von Reizung oder Entzündung; ein Theil der Substanz lag unverändert als Klumpen zusammengebacken im Bauchraum.

Es war somit durch den Thierversuch festgestellt, dass selbst nach Aufnahme grösserer Mengen von Thiuret keine erheblicheren Vergiftungserscheinungen oder nachtheilige Folgen für den Organismus auftreten.

Therapeutischen Versuchen am Menschen stand demnach nichts mehr im Wege. Dieselben sind in ausgedehntem Maasse von mir angestellt worden, und soll späterhin über den Verlauf dieser Untersuchungen berichtet werden.