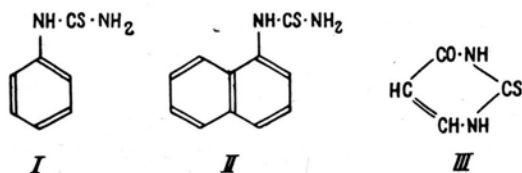


## Entwicklung und Anwendung des $\alpha$ -Naphthyl-thioharnstoffes als Rattengift

Die purpurne Meerzwiebel (*Scilla maritima* L.) gilt als das Hauptrattengift und wird von Mittelmeerländern ausgeführt. Als nun im letzten Kriege die Einfuhr dieses Pflanzenmaterials nach den USA. unterbunden war, suchte Richter<sup>1</sup> einen gleichwertigen Giftersatz, um von der regional gebundenen Droge unabhängig zu sein.

Aus Laboratoriumsversuchen ging hervor, daß Ratten einerseits in z. Tl. schädlichem Futter die nahrhaften Stoffe auswählten<sup>2</sup>, andererseits diese Fähigkeit einbüßten, wenn ihre Geschmacksnerven durchschnitten waren<sup>3</sup>. Daraufhin wurde eine Theorie aufgestellt, die besagt: Es besteht eine gewisse Beziehung zwischen Geschmacksstoffen und ihren Nähr- oder Giftwerten. Um diese Ansicht zu beweisen, wurde die Giftigkeit einiger verschiedener Bitterstoffe geprüft. Eine stark bittere Substanz, deren Giftigkeit bisher unbekannt war, ist der *Phenylthioharnstoff*<sup>4</sup> (I).



Er ist für Ratten genau so giftig wie *Strychnin*. Für sie beträgt die mittlere tödliche Dosis 3 oder 4 mg pro kg Körpergewicht. Der sehr strenge Geschmack des aromatisch substituierten Thioharnstoffes ist für dessen Anwendung als Rattengift von großem Nachteil, wie die negativen Feldversuche zeigten. Deshalb wurden über 100 Thioharnstoffderivate Versuchs-ratten mit der Schlundsonde verabreicht und auf ihre Giftigkeit und Geschmack geprüft. Neun Verbindungen besaßen etwa den gleichen Giftwert wie Phenylthioharnstoff, unter denen  $\alpha$ -Naphthyl-thioharnstoff („ANTU“) (II) freiwillig und am besten von den Nagetieren gefressen wurde. Laboratoriumsversuche lieferten mit gefangenen wilden Wanderratten ebenso befriedigende Ergebnisse<sup>5</sup>. ANTU ist leicht darstellbar<sup>6</sup>, sehr beständig und beinahe unlöslich in den meisten Lösungsmitteln. Seine Löslichkeit in wäßrigem Alkali ist besser als in reinem Wasser und beträgt nur wenige mg in 100 ccm.

$\alpha$ -Naphthyl-thioharnstoff ist für die Nagetierbekämpfung im großen Maßstab wegen seines niederen Preises recht günstig. Das neue Rattenvertilgungsmittel ist mannigfaltig angewandt worden:

<sup>1</sup> Bericht über Arbeiten von C. Richter und Mitarbeitern; J. Amer. med. Ass. **129**, 927 [1945].

<sup>2</sup> C. Richter, Harvey-Vorlesgn. **38**, 63 [1942/43].

<sup>3</sup> C. Richter, Abh. Amer. Neurol. A **65**, Jahres-treffen 1939, S. 49.

- a) In einer 1—5-proz. Mischung mit feinen Mais- oder Weizenkörnern.
- b) Wie eine zerstäubte Flüssigkeit oder staubförmig auf Samenkörnern, Früchten, Gemüse, geschnittenen Äpfeln, frischen Kartoffeln oder Tomaten haftend.
- c) Als reiner Staub oder zur Hälfte mit feinem Mehl gemischt, auf Fußböden und Rattenwech-seln ausgelegt.
- d) In Staubform auf der Wasseroberfläche schwim-mend.
- e) Mit einer Pumpe in die Rattenbauten und -höhlen verstäubt (nach dem Muster der Cyangasver-stäubung).

Die 1-proz. ANTU-Konzentration im Köder erwies sich sehr wirksam. Es werden Konzentrationen bis zu 20 % ohne Widerwillen gefressen. Der  $\alpha$ -Naphthyl-thioharnstoff wurde unter Futter in einer Teilchen-größe von nahezu 100  $\mu$  Durchmesser gemischt; für das Zerstäubungsverfahren diente ein Präparat mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 5 bis 10  $\mu$ . Tab. 1 zeigt den Vergleich der Giftigkeit von ANTU

Toxin	Tödliche Dosis in mg/kg
$\alpha$ -Naphthyl-thioharnstoff . . .	50
Thalliumsulfat . . . . .	16
Zinkphosphid . . . . .	40
Arsentrioxyd . . . . .	140
frische Meerzwiebel . . . . .	150—300
Bariumcarbonat . . . . .	1500

Tab. 1. Giftwirkung bei Wanderratten.

Versuchstier	Tödliche Dosis in mg/kg
Wanderratte, Maus, Hund . .	< 100
Dachratte, Eichhörnchen, Meerschweinchen . . . . .	100—400
Affen, Hühnchen . . . . .	5000

Tab. 2. Giftwirkung von  $\alpha$ -Naphthyl-thioharnstoff.

<sup>4</sup> C. Richter u. Kathryn Clisby, Toxic Effects of the Bitter Tasting Phenylthiocarbamid, Arch. Pathology **33**, 46 [1942].

<sup>5</sup> J. Emlen beschreibt eine Vorrichtung für die Behandlung wilder Ratten ohne Narkose in J. Wildlife Management **8**, 264 [1944].

<sup>6</sup> De Clermont u. Wehrlin, Bull. Soc. chim. France **26**, 126 [1876].

für Wanderratten mit anderen Rattengiften. Er ist in seiner Toxizität schwächer als das neueste, von E. Kalmbach<sup>7</sup> beschriebene Nagetiergift 1080, besitzt aber gegenüber dem Menschen einen weitaus höheren Sicherheitsfaktor als dieses.

Tab. 2 gibt einen Überblick über die Giftwirkung des ANTU bei verschiedenen Tierarten. Gegen 400 mg/kg Lebendgewicht waren Affen, Hühnchen und Kaninchen noch widerstandsfähig.

Allgemein schien ANTU für Fleischfresser giftiger als für Pflanzenfresser zu sein. Dieses hochwirksame Rattengift stellt für die Wanderratten ein *spezif. Gift* dar. Leider entwickeln wilde Ratten sehr leicht eine Toleranz für  $\alpha$ -Naphthyl-thioharnstoff. Die Ursache für diese Erscheinung bei wilden Wanderratten und für das Bestehen der natürlichen Widerstandsfähigkeit der Dachratte und anderer Pflanzenfresser ist nicht bekannt. Man fand auch, daß gewaltige Unterschiede sich zeigten in der Toxizität des einfachen Thioharnstoffes,  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$ , bei drei Stämmen der Wanderratte, die verschiedene Diät erhielten<sup>8</sup>. Wanderratten und Hunde, die genügend ANTU fraßen, erstickten an einem Lungenödem. Der Brechreiz schützt meistens die Hunde, weil das Thioharnstoffderivat wie ein Brechmittel wirkt. Ratten besitzen nicht die Fähigkeit, sich zu erbrechen. Die Durchlässigkeit der Lungencapillaren wächst stark an, da wahrscheinlich die Capillarwände leicht geschädigt sind. Der Wirkungsmechanismus in bezug auf die erhöhte Durchlässigkeit der Capillarmembranen wurde nicht untersucht. Unbekannt ist auch der Absorptionsverlauf des  $\alpha$ -Naphthyl-thioharnstoffes im Tierkörper. Dieser wird offenbar trotz seiner äußerst geringen

Wasserlöslichkeit sehr rasch im Körper absorbiert. Es gibt bis jetzt kein Gegenmittel für ANTU. Die schnelle Magenspülung, Verabreichung von Sauerstoff, das Meiden von Flüssigkeiten (sowohl per os als auch intravenös) und Fett wurden als *Gegenmaßnahmen* bei einem Vergiftungsfall des Menschen empfohlen. Das Vergiftungsmittel rief während einer dreijährigen Rattenbekämpfung in Baltimore unter den Stadtbewohnern keinen Vergiftungs- oder Todesfall hervor.

Es ist physiologisch interessant, daß die venöse Injektion von  $\alpha$ -Naphthyl-thioharnstoff beim Hund dessen Lymphstrom um das 8-fache gegenüber dem normalen Tier beschleunigt<sup>9</sup>. Eine chronische Wirkung des ANTU, ähnlich der des Phenylthioharnstoffes und des 2-Thio-uracils (III), ist die Erzeugung einer Hyperplasie der Schilddrüse. Von Th. Wagner-Jauregg u. F. Hüter wird z. Zt. im Forschungsinstitut für Chemotherapie, „Georg-Speyer-Haus“, Frankfurt a. M., die Schilddrüsenaktivität des  $\alpha$ -Naphthyl-thioharnstoffes an Kaninchen geprüft; für 2-Thio-uracil wurde sie schon bestätigt. Es sei weiter erwähnt, daß ANTU die Pigmentproduktion der Haut und Haare, ferner das Haarwachstum unterdrückt. Wird jedoch die  $\alpha$ -Naphthyl-thioharnstoff-Behandlung bei dunklen Wanderratten eingestellt, dann erfolgten aufs neue die Pigmentierung und der Haarwuchs. Möglicherweise stört ANTU im Rattenorganismus die Bildung des Cystins, welches für das Haarwachstum stärker gebraucht wird; denn biologische Versuche zeigten eine entgegengesetzte Wirkung, wenn geeignete Cystinmengen den Versuchstieren verfüttert wurden.

Diese letzten Ergebnisse mögen die Enzymforscher und die Ernährungsphysiologen zu weiteren Untersuchungen anregen. Friedrich Hüter.

<sup>9</sup> C. Drinker, Pulmonary Edema and Inflammation, Harvard University Press 1945 S. 39—43.

<sup>7</sup> Science [New-York] 102, 232 [1945].

<sup>8</sup> S. Dieke u. C. Richter, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 83, 195 [1945].