Yatren, ein ungiftiges Tiefenantiseptikum.

Von Dr. W. Dietrich in Berlin.

Die Zahl der antibakteriellen Mittel, welche ohne Schädigung der Körpergewebe subkutan oder intravenos angewendet werden können, ist zur Zeit noch so gering, daß es sich der Muhe lohnt, jedes neue derartige Präparat einer Untersuchung zu unterziehen. Die Arsen- und Salvarsanpräparate haben zwar ihre starke Wirksamkeit gegen Protozoen und Spirochäten erwiesen, gegen bakterielle Infektionen versagen sie jedoch. Die Morgenroth'schen Chininderivate (Optochin, Eukupin, Vuzin) sind zwar bekannt als wirksam, speziell gegen Pneumokokken bzw. Streptokokken, besitzen aber eine recht erhebliche Giftigkeit. Das so viel versprechende Trypaflavin der Firma Casella (Neufeld und Schiemann, D. m. W. 1919 S. 844) scheint von seiner im Reagenzglasversuch erwiesenen keimtötenden Kraft im Körper erheblich einzubüßen (Neufeld, Mitteilungen in der Berl. mikrobiol. Gesellschaft am 2. V. 1920).

Unter diesen Umständen erschien es angebracht, ein unter dem Namen Yatren vom Westlaboratorium, Hamburg, Billbrook-Deich 42, in den Handel gebrachtes jodhaltiges Präparat näher zu prüfen, welches schon von Bischoff (D. m. W. 1913 Nr. 38) und von Freund (D. m. W. 1913 Nr. 4) als wirksam gegen Diphtheriebazillen befunden worden war. Kurz vor Kriegsausbruch hat Verfasser das Mittel ebenfalls bei Diphtheriekranken angewandt, und zwar in der Weise, daß nach Einleitung der spezifischen Serumbehandlung die Rachenmandeln zweimal täglich mit Wasserstoffsuperoxyd scharf abgespritzt und danach mittels Pulverbläse mit Yatren bestäubt wurden. Von den behandelten etwa 40 Kranken beherbergte keiner länger als 10 Tage nach der Entfieberung noch Diphtheriebazillen.

Neuerdings hat Nast (D. m. W. 1920 S. 624) das Präparat mit gutem Erfolge bei Bubonen nach Ulcus molle angewandt, und seine Beobachtungen entsprechen ungefähr dem, was auf Grund der vom Verfasser angestellten Laboratoriumsversuche vom Yatren zu erwarten war.

Das Präparat besteht in der Hauptsache aus der Yatrensäure (einer 5 Jod-, 8 Oxychinolin-, 7 Sulfosäure), der etwa bis zur Erreichung des Lackmusneutralpunktes Natr. bicarbonicum zugemischt ist, wodurch, abgesehen von der Beseitigung der Säurewirkung, eine bessere Verteilung auf Wundoberflächen und leichtere Löslichkeit erreicht werden soll. Das Yatren löst sich beim Aufkochen bis etwa 10 % in Wasser und Glycerin und bleibt beim Erkalten bis zu etwa 5 % in Lösung. In Serum (Pferdeserum) ist die Löslichkeit etwas geringer als 5 %, eine Gerinnung des Serums durch Yatren tritt nicht ein.

Die antibakterielle Kraft des Präparates wurde in vitro in folgender Weise geprüft: Fallende Mengen Yatren wurden in dem für das Wachstum der zu untersuchenden Keime jeweils günstigsten Nährflüssigkeit gelöst, um die Bakterien möglichst wenig durch unkontrollierbare Einwirkungen zu schädigen. In je 10,0 ccm yatrenhaltige Nährlösung (Bouillon, Aszitesbouillon, Serum usw.) wurde ein Tropfen einer hundertfach verdünnten 24stündigen Kultur in entsprechender Nährflüssigkeit zugesetzt und nach 3 bzw. 24 Stunden Aufenthalt im 37°-Brutschrank aus jedem Röhrchen 0,2 ccm

zur Sterilitätsprüfung auf den für den betreffenden Keim günstigsten festen und flüssigen Nährboden überimpft. Die Ablesung dieser Teströhrchen erfolgte stets nach 3mal 24 Stunden. Erforderlichenfalls wurde hiernach das Wachstum in den flüssigen Nährböden noch durch Uebertragung auf Schrägröhrchen kontrolliert. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist aus nachstehender Tabelle ersichtlich:

Keimart und Kulturflüssigkeit	Yatrengehalt:	2,5%		2%		1%		0,5%		0,25%	
		3h	24h	3h	24h	3h	24h	3h	24h	3h	24h
Diphtherie-Bazillen in Bouillon		—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
Shiga-Bazillen in Bouillon		—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
Typhus-Bazillen in Bouillon		—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
Typhus-Bazillen in Galle		—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
Staphyl. aureus in Bouillon		—	—	+	—	+	—	+	—	+	+
Staphyl. aureus in inakt. Pferde-Serum .		+	—	+	—	+	—	+	—	+	+
Streptokokken (pathog.) in Aszites-Bouillon		—	—	—	—	+	—	+	—	+	—
Streptokokken (pathog.) in inakt. Pferde-Serum		—	—	—	—	+	—	+	—	+	—
Pneumokokken in Aszites-Bouillon		—	—	—	—	+	—	+	—	+	+
Pneumokokken in inakt. Pferde-Serum . .		—	—	—	—	+	—	+	—	+	—
Gonokokken in Aszites-Bouillon		—	—	—	—	+	—	+	—	+	—

0,01% Yatr. in 2 Std. —

Zeichenerklärung: + = Wachstum in einem der Teströhrchen, also keine Abtötung durch Yatrenwirkung. — = Kein Wachstum in den Teströhrchen, also Abtötung durch Yatren.

Die wachstumshemmende Wirkung des Yatrens wurde nicht ausgetitriert, liegt jedoch bei den Bouillonkulturen ungefähr bei der 50- bis 100fachen Verdünnung der in obiger Zusammenstellung noch als wirksam (—) bezeichneten Konzentrationen. Das Präparat wird durch wiederholtes Kochen in seiner Wirksamkeit nicht beeinträchtigt.

Das Yatren kann als fast ungiftig bezeichnet werden: Per os wirken 2–3 g in einer Dosis genommen beim Menschen als leichtes Abführmittel; 0,5–1 g-Gaben werden meist vertragen, ohne irgendwelche Aenderung der Verdauungstätigkeit zu verursachen. Weiße Mäuse von 12–15 g Gewicht vertrugen 0,5 ccm einer 5%igen Lösung bei wiederholter Einverleibung durch Schlundsonde ohne Reaktion.

Subkutan wurden 5,0 ccm und mehr einer 5%igen Lösung von Kaninchen, 2,0 ccm 5%iger Lösung von Meerschweinchen und 0,5 ccm einer 2,5%igen Lösung von weißen Mäusen glatt vertragen. Dosen von 0,5 ccm 5%iger Lösung wirkten bei weißen Mäusen von 15 g Gewicht meist tödlich.

Intraperitoneal verursachten 1,0 ccm 5%iges Yatren bei Meerschweinchen und 0,1 ccm 2%iger Lösung bei Mäusen keine Schädigung.

Intravenös wurden von Mäusen von 15 g 0,3 ccm 1%iger Lösung und von ca. 2 kg schweren Kaninchen 5,0 ccm 5%iger Lösung gut vertragen. Das Yatren verteilt sich bei subkutaner Verabfolgung schnell im Gewebe und konnte bei Mäusen 15 Minuten nach der Injektion im Bindegewebe entfernter liegender Körperstellen und in den Nieren nachgewiesen werden. Die yatrenhaltigen Gewebe werden mit verdünntem Liq. ferri sesquichlorati grünschwarz. Im Harn erscheint das Yatren ebenfalls nach kurzer Zeit.

Erythrozytenaufschwemmungen, denen im Reagenzglas Yatren zugesetzt wurde, nahmen nach einiger Zeit einen dunkleren Farbton an, zeigten aber die normalen spektroskopischen Linien des Oxyhämoglobins. Das Yatren verursacht keine Hämolyse der Erythrozyten und schädigt auch die phagozytierende Kraft der Leukozyten nicht: Aleuronatbrei + 1,0 ccm 5%ige Yatrenlösung, einem Meerschweinchen intraperitoneal verabfolgt, hatte eine gleichstarke Leukozytenansammlung zur Folge, wie bei dem mit Aleuronatbrei allein vorbehandelten Kontrolltier. Die gewonnenen Leukozyten von beiden Meerschweinchen zeigten gleichstarke Phagozytose gegen Staphylokokken.

Die Bildung von agglutinierenden Antikörpern scheint ebenfalls durch das Yatren nicht gestört zu werden: von 2 Kaninchen, welche mit einem zufällig isolierten Darmbakterium (Ruhrbazillen vom Typus Schmitz) immunisiert werden sollten, erhielt das eine Tier die Kulturaufschwemmungen in 5%iger Yatren-Kochsalzlösung. Beide Kaninchen ergaben am Ende der Immunisierung einen fast gleich hohen Agglutinationstiter.

Im Tierversuch gelang es, Mäuse am Leben zu erhalten, wenn einer sicher tödlichen Dosis Pneumokokkenkultur Yatren zugesetzt wurde. Es erhielten subkutan:

Maus 1 0,001 Pneumokokken-Serum-Bouillon Kultur in 0,2 Serum Bouillon
Maus 2 0,001 Pneumokokken-Serum-Bouillon Kultur in 0,2 ccm 2,5% Yatr. Ser. Bouill.
Maus 3 0,005 Pneumokokken-Serum-Bouillon Kultur in 0,5 ccm 2,5% Yatr. Ser. Bouill.

Die Mischungen kamen vor der Injektion 2 Stunden in den Brutschrank. Maus 1 war nach 48 Stunden tot, Maus 2 und 3 überlebten.

Aber auch bei Einspritzung sofort nach der Mischung von Pneumokokken und Yatrenlösung wirkte das Yatren lebensrettend. Es erhielten subkutan:

Maus 4 0,001 Pneumokokkenkultur in 0,2 Serum Bouillon
Maus 5 0,001 Pneumokokkenkultur in 0,2 ccm 2,5% Yatren Serum Bouillon
Maus 6 0,001 Pneumokokkenkultur in 0,2 Serum Bouillon unter die rechte Bauchhaut und 0,2 ccm 2,5% ige Yatrenlösung unter die Bauchhaut links.

Maus 4 und 6 tot nach 48 Stunden. Maus 5 überlebt.

Bei intravenöser Behandlung mit Yatren gelang es nicht, subkutan mit Pneumokokken infizierte Mäuse zu retten, ein nicht überraschendes Ergebnis, da die zur Abtötung der Pneumokokken erforderliche Yatrenkonzentration bei einmal eingetretener Allgemeininfektion im Saftstrom des Körpers nicht zu erreichen ist. Aus demselben Grunde gelang es auch nicht, Mäuse durch Fütte-

rung mit Yatren am Leben zu erhalten, nachdem sie peroral mit Mäusetyphus infiziert waren, der, wie bekannt, schnell zur Septikämie führt. Es ist jedoch zu vermuten, daß Infektionserreger, die auf den Darmkanal lokalisiert bleiben, durch Einnehmen von Yatren vernichtet werden können.

Schluß. Auf Grund dieser Ergebnisse komme ich zu der Ueberzeugung, daß das Yatren ein brauchbares Antiseptikum ist, welches zwar bei generalisierten septischen und pyämischen Infektionen keine Erfolge erhoffen läßt, das dagegen wegen seiner Ungiftigkeit und Unschädlichkeit gegenüber Erythrozyten, Leukozyten und Gewebselementen als sehr geeignet erscheint zur Tiefenantiseptis bei eiternden und diphtherisch infizierten Wunden und Schleimhautflächen, ferner zur Behandlung lokal begrenzter Infektionen, wie Furunkeln, Bubonen nach Ulcus molle, infizierten Gelenken, zu Empyem-, Blasen- und Uterusspülungen. Seine leicht abführende Wirkung in Verbindung mit der keimtötenden Kraft legt auch die Anwendung des Yatrens bei infektiösen Prozessen des Darmkanals (Brechdurchfall, Ruhr) nahe.