

# **Dermatologische Wochenschrift**

VERLAG VON LEOPOLD VOSS IN LEIPZIG

---

Wöchentlich erscheint eine Nummer. 26 Nummern bilden einen Band. Preis pro Quartal RM. 17.—  
suzüglich Porto für Inland RM. 1.25, für Ausland RM. 1.50.

Adresse der Redaktion Für Originalabhandlungen: Prof. Dr. B. Spiethoff, Leipzig

---

Bd. 104, Nr. 17

24. April 1937

---

## **Sonder-Abdruck**

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der kgl. ung. Franz Joseph-  
Universität in Szeged, Ungarn (Direktor: Prof. Dr. N. MELCZER)

### **Die örtliche Anwendung des Pyronins gegen Schleimhauttripper**

Von

N. MELCZER

Die Kenntnis, daß neben den Acridinabkömmlingen auch einige Teerfarbstoffe die Eigenschaft besitzen, *in vitro* gonokokkentötend und im Tierversuch gonotoxinbindend zu wirken, ist den Versuchen NITTA zu verdanken. Nach NITTA erreicht kein anderer Teerfarbstoff die Wirksamkeit der Acridinverbindungen. Die Pyrazolon-, Monazo-, Disazo-, Anthraoxyphtalein-, Diphenylnaphtylmethan-, Thiobenzoyl-, Chinoxalin-, Indulin- und Schwefelfarben erwiesen sich in seinen Versuchen als völlig wirkungslos. Bei den Oxyphthalein-, Oxazin-, Eurhodin- und Isorosindulinderivaten beobachtete er bereits eine schwache Wirkung, während einzelne Verbindungen der Triphenylmethane und Benzosafranine gegen die Gonokokken schon eine gute Wirkung ausübten.

Aus den sehr wertvollen Forschungen SCHUMACHERS ist uns bekannt, daß abgesehen von kohlehydratartigen Substanzen der Körper des Gonokokkus aus drei chemischen Stoffen aufgebaut ist: 1. aus einer in Wasser gut löslichen Albumose, die mit Ausnahme von Phosphin mit jedem alkalischen Farbstoff gut gefärbt werden kann, 2. aus einer alkalischen Plasmasubstanz, die, nachdem die Albumose mit heißem Wasser entfernt wird, mit sauren Farben nachzuweisen ist und schließlich 3. aus einer Kernsubstanz, die aus 2 Komponenten — aus saurer Gononukleinsäure und alkalischem Gonokokkenkerneiß — besteht.

Die keimtötende Wirkung beruht aller Wahrscheinlichkeit nach letzten Endes auf chemischer Bindung. Obwohl die keimtötende Substanz den physischen Gesetzen entsprechend durch Diffusion in den Keim gelangt und dort durch Adsorption gespeichert wird, müssen die Ione des Mittels mit den Eiweißsubstanzen des Keimes doch eine irreversible Bindung bilden, um eine keimtötende Wirkung ausüben zu können. Ist aber die Bindung reversibel, so kann man höchstens mit einer entwicklungshemmenden Wirkung rechnen.

Ungeachtet dessen, ob die Speicherung des Mittels auf chemischem oder physikalischem Wege, in der Form von fester Lösung im Keimkörper stattfindet, spielt wahrscheinlich die chemische Struktur der verschiedenen Keime für den Grad der Entkeimung eine wichtige Rolle. Es ist anzunehmen, daß die chemischen Mittel, die eine größere Diffusionsfähigkeit besitzen und im Keimkörper besser adsorbiert, besser gelöst werden, eine stärkere Wirkung ausüben.

Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen und der chemischen Struktur der Gonokokken suchte ich aus der Reihe der Teerfarbstoffe die Wirkung der alkalischen Farbstoffe, welche die Hauptmasse der Gonokokken, die Albumose, gut färben, festzustellen. Von den alkalischen Farbstoffen fand ich bisher die Xanthengruppe, die mit den auch von NITTA wirkungs-

voll gefundenen Triphenylmethanfarben verwandt ist, bzw. ein Mitglied von diesen, das Pyronin G., welches so vortrefflich zum Nachweis von Gonokokken angewandt werden kann, am geeignetsten.

Die Pyronine sind Derivate des Xanthen und Penylxanthen. Durch Kondensation des alkalisierten m-Aminophenol mit Formaldehyd bildet sich das Diphenylmethanderivat, in welchem sich nach Erwärmung mit konzentrierter Schwefelsäure die Xanthenbildung abspielt. Schließlich gestaltet es sich nach der Oxydation der Leukoverbindung zur Farbe.

Da wir die Wirksamkeit der Gonokokkenmittel mit experimentellen Untersuchungen bei Versuchstieren zur Zeit noch nicht kontrollieren können, war ich vorläufig nur imstande, mich über die gute lokale Wirkung des Pyronins bei Gonorrhoe-Erkrankten zu überzeugen. Nach JADASSOHN und OELZE können wir die Ergebnisse der verschiedenen Kulturverfahren und Nährbodenverschlechterungsversuche nicht ohne weiteres in der Behandlung der menschlichen Gonorrhoe verwenden. Oft erweisen sich Mittel, die in vitro vortrefflich wirken, in der Therapie als wirkungslos. Das Verfahren von JÖTTEN und PASCH ist nur zur Feststellung der gonotoxinbindenden Eigenschaft eines Mittels geeignet. Auch das Verfahren von COHN-ABRAHAM gibt bei dem Schädigungsversuch in vitro kein verlässlicheres Resultat; das Erythrozytenagglutinierungsverfahren von PERUTZ und TAIGNER kann höchstens nur auf die Schätzung der Tiefenwirkung des Mittels angewandt werden.

Die lokale Wirkung des Pyronins habe ich seit Anfang Juli 1933 bisher bei 166 Gonorrhoeerkrankten untersucht. Das Mittel ließ ich mit NEISSER-Spritze in 1%iger wässriger Lösung, teilweise zur Verringerung der H-Ionkonzentration unter Zusatz von Pufferlösungen, täglich 3mal einspritzen, so daß die Lösung 3—5 Minuten lang in der Harnröhre gehalten wurde.

Bei einer Gruppe männlicher Kranken habe ich die Anwendung des Mittels in Form von Agar-Harnröhrenstäbchen versucht. Das Herausgleiten des Stäbchens habe ich durch Zuleben der Harnröhrenmündung verhindert. Das Stäbchen, das 2—3% Pyronin und 5—7% Agar enthielt, wurde von dem Kranken 5, ja bis 12 Stunden in der Harnröhre gehalten.

Bei hinteren Prozessen spritzte ich das Mittel selbst in den hinteren Teil der Harnröhre ein.

Die Wirksamkeit des Pyronins suchte ich nach dem Vorbild ENGELHARDTS unter Berücksichtigung 1. des Verschwindens der Kokken, 2. der Behandlungsdauer, 3. der Wirkung auf die Sekretmenge, 4. der Beeinflussung der subjektiven Symptome, 5. der Zahl der auftretenden Komplikationen, 6. der Nebenwirkungen des Mittels festzustellen.

Von meinen 166 Kranken waren 108 Männer, 12 Mädchen im Kindesalter mit Vulvovaginitis, 46 Frauen. Von den 108 Männern hatten 72 zum ersten Male die Infektion. In der 1. Woche der Krankheit befanden sich 36, in der 2. Woche 31, in der 3. Woche 5 Männer. 36 meiner männlichen Kranken litten seit Jahren an Gonorrhoe. Von den 72 Männern mit erster Infektion fand ich bei 25 auch einen hinteren Prozeß. Von den 46 Patientinnen waren 37 Prostituierte. In 9 Fällen verwendete ich das Pyronin bei ganz akuter Cervixgonorrhoe mittels Cervixtamponade bei weiter Gebärmuttermündung. Bei chronischer Cervixgonorrhoe bei weitem Orifizium verwendete ich den Farbstoff in Form von vorsichtigen Einträufelungen, ferner von Einblasungen von 20% Pyronin enthaltendem Stärkepulver.

Kranke mit irgendeiner Komplikation, bei der eine lokale Behandlung im allgemeinen nicht erlaubt ist, habe ich nicht behandelt.

Wirkung des örtlich angewandten Pyronins auf die Sekretion:

Ein wesentlicher Unterschied bei den 72 Kranken mit erster Infektion in verschiedenen Zeitpunkten der Krankheit war nicht zu finden, weshalb ich diese in einer gemeinsamen Tabelle zusammenfasse.

Das Sekret wurde schleimig binnen:

1—10 Tagen in	3 Fällen,	verschwand in	2 Fällen
11—20 „ „	19 „	„	38 „
21—30 „ „	8 „	„	8 „

Bei den 36 männlichen Kranken mit zweiter Infektion:

Das Sekret wurde schleimig binnen:

1—10 Tagen in	16 Fällen,	verschwand in	6 Fällen
11—20 „ „	14 „	„	26 „

25 Männer mit vorderem und hinterem Prozeß:

Das Sekret wurde schleimig binnen:

1—10 Tagen in	12 Fällen,	verschwand in	13 Fällen
11—20 „ „	0 „	„	12 „

Verschwinden der Kokken.

Die Kokken verschwanden bei 47 Männern in 1—10 Tagen in 5 Fällen; auf Unterbrechung der Behandlung rezidierten alle 5; binnen 11—20 Tagen in 36 Fällen, es rezidierten 14; binnen 21—30 Tagen in 6 Fällen, es rezidierte 1 Kranker.

Bei 25 Männern mit vorderem und hinterem Prozeß verschwanden die Kokken binnen 1—10 Tagen in 9 Fällen, es rezidierten 9; binnen 11 bis 20 Tagen in 14 Fällen, es rezidierten 3; binnen 21—30 Tagen verschwanden die Kokken in 0 Fällen, es rezidierte 0.

Anzahl der Komplikationen, die sich während der Pyroninbehandlung einstellten:

Von den 47 Kranken mit vorderem Prozeß trat ein hinterer Prozeß in 9 Fällen, und zwar in 2 Fällen mit Epididymitis auf.

Behandlungsdauer.

In die Behandlungsdauer habe ich die 7tägige behandlungsfreie Periode und die 3tägige Zwischenzeit nach dem Reizverfahren (Dehnung nach KOLLMANN, Einträufelung von 2%iger Silbernitratlösung), insgesamt also 10 Tage, nicht eingerechnet. Ich bemerke, daß die Kranken in allen Fällen, wo es notwendig erschien, auch einer mechanischen Behandlung der Harnröhre und Vorsteherdrüse nach Beendigung des Reizverfahrens unterworfen wurden. Obwohl dies einer wiederholten Reizung gleichkam, sah ich Rezidive nur in 2 Fällen mit hinterem Prozeß.

Von 72 Männern mit vorderem Prozeß heilten in 20—25 Tagen 22, in 26—30 Tagen 6, in 30—35 Tagen 1.

Von 25 Männern mit vorderem und hinterem Prozeß heilten in 25 bis 30 Tagen 11, in 30—35 Tagen 3.

Beeinflussung der subjektiven Symptome.

Im Gegensatz zu dem Trypaflavin übt das Pyronin keine Reizwirkung auf die Gewebe aus. Trotz der stark färbenden Eigenschaft des Mittels verwendeten es alle meine Kranken gern, da sie bereits in den

ersten Tagen der Behandlung eine erhebliche Linderung der Krankheitserscheinungen feststellten. Nur ein Kranker, der mit Pyronin-Agarstäbchen behandelt wurde, beklagte sich am 3. Tage der Behandlung über Schmerzen, die ich, da eine solche Erscheinung bei Kranken, die Selbsteinspritzungen vornahmen, nicht vorkam, der anschwellenden und wasserentziehenden Eigenschaft des Agars zuschreiben muß.

Bei 15 Männern, die in der obigen Tabelle nicht erscheinen, verwendete ich die Behandlung mit Stäbchen, die 1—3% Pyronin und 5—7% Agar enthielten. Ich habe das pyroninhaltige, in der Epruvette erwärmte, gelöste Agar in eine der Weite der Harnröhrenmündung entsprechende Harnröhrentube gegossen, indem ich die untere Mündung der Tube mit Watte verschloß. Hiernach habe ich das flüssige, in die Tube gegossene Agar von außen her mit fließendem Wasser abgekühlt und mit dem Obturator in die Harnröhre geschoben. Das Stäbchen wurde mit Heftpflasterstreifen fixiert. Den Vorteil dieses Verfahrens sah ich bei stark exsudativen Fällen mit reichlichem Sekret. Die Sekretion hört binnen 24 Stunden auf. Dieses Verfahren dürfte aber nur an der Oberfläche der Schleimhaut eine entwicklungshemmende Wirkung ausüben und heilt die Gonorrhoe nicht so rasch, wie es bei den Einspritzungen der Fall ist, so daß ich zwischen dem 20. und 25. Tage bei 14 auf solche Weise behandelten Kranken auf die Einspritzbehandlung übergang.

Ich verwendete das Pyronin, teilweise mit 2%iger Tragacantha vermischt auch bei 12 Mädchen mit Vulvovaginitis. Bei den 12 Fällen verschwanden die Gonokokken binnen 10—20 Tagen in 3 Fällen, binnen 21—20 Tagen in 3 Fällen, binnen 31—40 Tagen in 2 Fällen. Sämtliche Kranke entgingen meiner weiteren Beobachtung; um Rückfällen vorzubeugen hatte ich das Fortsetzen der Behandlung während einer längeren Zeit empfohlen.

Bei meinen 46 Patientinnen beobachtete ich keine nennenswert bessere Wirkung als bei Anwendung von anderen chemischen Mitteln.

Als intravenöse Einspritzung bewährte sich das Mittel nicht. Da das Mittel bei Kaninchen keine toxischen Wirkungen ausübte, versuchte ich vorsichtig, die Dosis von Zentigramm um Zentigramm steigernd, bei Kranken mit hinterem Prozeß das Mittel in die Vene einzuspritzen. Da Dosen über 0,05 g unangenehme Nebenerscheinungen — Atembeschwerden, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen — auslösen können, unterließ ich eine solche Verwendung, zumal ich eine besonders gute Wirkung nicht beobachtete.

Nach Einspritzungen in die Harnröhre wird der Harn der Kranken, als Zeichen der Tiefenwirkung des Mittels, am 4.—5. Tage der Behandlung in der Regel rot gefärbt; auch färbt sich das Sekret selbst, gleich bei der Silberbehandlung, natürlich aber rot. Bei Präparaten von solchem „pyroningefärbten Eiter“ waren zuweilen auch ohne andere Färbung mäßig rot gefärbte Gonokokken zu sehen.

Ich habe ferner untersucht, ob die farblose Leukobasis des Pyronins gegen die Gonorrhoe ebenfalls wirksam sei. Nach Mitteilung der Farbenindustrie zersetzt sich aber diese Verbindung so leicht, daß ihre praktische Anwendung aussichtslos ist.

Nach alledem scheint es also, daß das zu der Xanthengruppe der Teerfarbstoffe gehörende Pyronin G., das eine große Affinität zu dem sauren

Bestandteil der Kernsubstanz der Gonokokken, der Gononukleinsäure besitzt, ein gut verwendbares Mittel gegen Gonorrhoe ist. Die Farbstofflösung reizt die Schleimhaut nicht. Ihre Flecke können durch Waschen leicht entfernt werden. Die Wirkung auf den Ausfluß ist am auffallendsten. Selbst in Fällen von heftigem Ausfluß verringert sich das Sekret in 6 bis 8 Tagen auffallend und wird serös. Die Gonorrhoe der vorderen Harnröhre heilt auf die Anwendung dieses Mittels um etwa 25 % rascher als auf die allgemein übliche Silberbehandlung. Für die Behandlung des hinteren Harnröhrenprozesses ist dieses Mittel nicht so geeignet. Bei Vulvovaginitis erzielte ich ebenfalls gute sogenannte vorläufige Resultate. Über die Dauerwirkung kann ich nichts aussagen. Bei der Behandlung von Cervixgonorrhoe, obwohl auch bei hartnäckigen Fällen nach 20 bis 30 Pulverbehandlungen eine Kokkenfreiheit zu erreichen ist, beobachtete ich keinen besonderen Vorteil.

Obwohl das Pyronin G. bei weitem nicht als das spezifische chemische Mittel der Gonorrhoe betrachtet werden kann, habe ich den Eindruck, daß es bei vorderen Prozessen mit den bisher am besten bewährten Silberpräparaten nicht nur gleichwertig ist, sondern daß es diese in vieler Hinsicht übertrifft.

#### Literatur

- COHN-ABRAHAM, *Dermat. Z.*, 1928, 52. — ENGELHARDT-DAHLEM, *Dermat. Wschr.*, 1930, I. — ENGELHARDT-GEMMER, *Dermat. Wschr.*, 1930, II. — JADASSOHN, *Handbuch XX*, 1. T. — JÖTTEN-PASCH, *Z. Hyg.*, 1922, 98. — KADISCH-SCHLOCKERMANN, *Med. Klin.*, 1930, II. — KLEIN, *Arch. f. Dermat.*, 1921, 163. — MONTESANO, *Giorn. ital. Dermat.*, 1932, 73. — NITTA, *Z. Hyg.*, 1930, 111. — OELZE, *Z. exper. Path. u. Ther.*, 1916, 18. — PERUTZ-TAIGNER, *Arch. f. Dermat.*, 1921, 131. — SCHUMACHER, J., *Dermat. Wschr.*, 1922, 75. — SKUTETZKY, *Wien. klin. Wschr.*, 1925, 33. — THOMS, *Handbuch*, 1926, III, 1069. Urban-Schwarzenberg. — UNNA, zitiert nach Schumacher. — ZIELER, *Münch. med. Wschr.*, 1907.