

HUMANPATHOGENE PILZE
IM TIER- UND PFLANZENREICH

VORTRÄGE DER
5. WISSENSCHAFTLICHEN TAGUNG DER
DEUTSCHSPRACHIGEN MYKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
IN MÜNCHEN
AM 17. UND 18. JULI 1965

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. DR. HANS GÖTZ
KLINIKUM ESSEN DER RUHRUNIVERSITÄT BOCHUM

UND

DR. HANS RIETH
HAMBURG

MIT 82 TEXTABBILDUNGEN

1969
GROSSE VERLAG
BERLIN

Medizinische Tierklinik der Universität München
(Vorstand: Prof. Dr. K. ULLRICH)

In vitro-Versuche zur Wachstumshemmung einiger Dermatomyzeten durch Antihistaminica

H. KRAFT, München

Mit 2 Abbildungen

Da bei empirischer Anwendung von Antihistaminicis bei Dermatomykosen der Tiere unterschiedliche Erfolge zu beobachten waren, lag es nahe, in vitro-Versuche in dieser Richtung durchzuführen. Schon früher waren ähnliche Untersuchungen mit den damals gebräuchlichen Antihistaminicis mit positivem Ergebnis durchgeführt worden (RIETH, POHLMANN, – mündl. Mitt.).

In 12 Versuchsreihen wurde die Wachstumshemmung an Reinkulturen von *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Aspergillus* und *Cephalothecium* geprüft. Als Nährboden fand Sabouraud-Agar mit Zusatz von Actidion und bei Züchtung von *Trichophyton*-Arten mit einem weiteren Zusatz von Vitamin B 1 (10 mg pro 20 ml Nährboden) Verwendung.

Als Testsubstanzen zu diesen Versuchen lagen vor:

die Antihistaminica

Diphenhydraminhydrochlorid (BENADRYL, PARK DAVIS),
CIBA 6518-SU (FORHISTAL, CIBA) und

als Nebennierenrindenhormon

Dexamethason-trimethylacetat (TMA, CIBA).

Zu den Versuchen wurden jeweils Reinkulturen der oben genannten Pilze auf Sabouraud-Agar bzw. Sabouraud-Agar mit Vitamin B 1 gezüchtet und gleichzeitig der gleiche Agar beimpft, dem entweder im Lochtest oder bereits beim Ausgießen Testsubstanz zugegeben war oder das Testpulver nach der Beimpfung aufgelegt wurde. Inkubiert wurde bei Zimmertemperatur und die Beurteilung des Ergebnisses erfolgte je nach Wachstumsgeschwindigkeit der entsprechenden Pilzart auf den Kontrollnährböden ohne Zusatz von Antihistaminicis oder Nebennierenrindenhormon zwischen 10 und 90 Tagen Bebrütung nach der Beimpfung.

Der pH-Wert der Nährböden lag beim Sabouraud-Agar mit Actidion allein und mit Vitamin B 1 bei 5,5.

Nach Zusatz der Testsubstanzen verschob sich der pH-Wert nur gering oder gar nicht und lag bei 5,5 bis 6,5. Beim Sabouraud-Agar ohne Vitamin B 1, der mit *Microsporum canis* bewachsen war, wurde ein Wert von pH 4 gemessen, bei Sabouraud-Agar mit Vitamin B 1 und einem Wachstum von *Microsporum canis* pH 8, beim Wachstum von *Trichophyton mentagrophytes* pH 7.

Die Menge der dem Nährboden zugesetzten Substanzen richtete sich nach den Dosierungsangaben der Herstellerfirmen entsprechend der Dosierung für Hund und Katze. Zu ca. 20 ml Sabouraud-Agar wurden 10 mg BENADRYL flüssig oder als Pulver, 1 mg FORHISTAL oder 1 mg TMA CIBA gegeben.

Die Ergebnisse der Versuche ließen erkennen, daß das Wachstum sowohl von *Mikrosporum* als auch von *Trichophyton* zum Teil gehemmt wird. Während auf den Kontrollplatten bei *Mikrosporum* gut ausgebildete Kulturen bereits nach 11 Tagen Inkubation gewachsen waren, von denen einwandfreie Makrokonidien und Hyphen mikroskopisch festgestellt werden konnten, sah man auf den Nährböden mit Zusatz von BENADRYL — parenteral keinerlei Wachstum in der gleichen Zeit. Auf einer Platte mit Zusatz von BENADRYL Pulver auf den Nährboden war eine kleine Kultur von *Mikrosporum* außerhalb des Wirkungsbereiches des Antihistaminicum gewachsen, obgleich auch hier der ganze Nährboden beimpft war.

Bei gleichen Versuchen mit *Trichophyton ment.* war auch kein Wachstum oder nur das von kleinen Einzelkolonien nach Inkubation von 48 bzw. 90 Tagen zu beobachten. Bei den Einzelkulturen fand man mikroskopisch nur wenige deformierte Makrokonidien und Spiralhyphen, deutliche Anzeichen einer Schädigung durch BENADRYL.

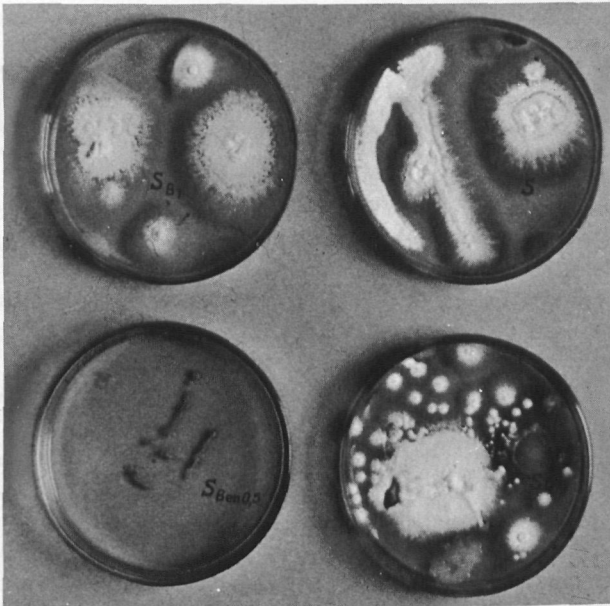


Abb. 1. Originalkultur von *Trichophyton mentagrophytes* (S 0), Umzüchtungen auf Sabouraud-Agar mit Actidion, Sabouraud-Agar mit Actidion und Vitamin B 1 (S bzw. S B 1) und auf Sabouraud-Agar mit Actidion und 0,5 ml BENADRYL parenteral

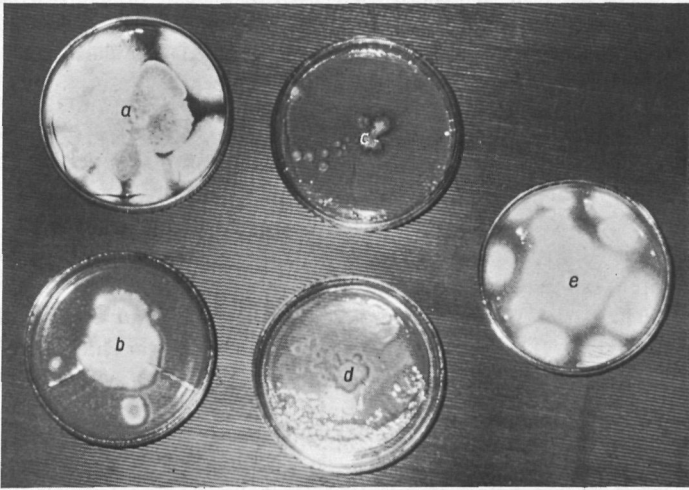


Abb. 2. Originalkultur von *Trichophyton mentagrophytes* (a), Umzüchtung (b), Umzüchtung auf Sabouraud-Agar mit Zusatz von BENADRYL parenteral (c), FORHISTAL und TMA CIBA (e).

Auch bei *Aspergillus* und *Cephalothecium* konnten deutliche Wachstumshemmung und Schädigung der Pilzelemente durch BENADRYL bei einer Inkubation von 48 Tagen beobachtet werden.

Dagegen konnte man auf den mit FORHISTAL versorgten Nährböden keine erheblichen Wachstumshemmungen der Pilze feststellen. Wohl schienen die Kulturen kleiner als auf den Kontrollplatten, aber mikroskopisch konnte keine Schädigung der Pilzelemente nachgewiesen werden.

Das gleiche gilt für das Dexamethason (TMA CIBA), von dem allerdings auch von vornherein keine wachstumshemmende Wirkung erwartet wurde. Vielmehr wurde es nur in den Versuch hereingenommen, weil bei Dermatomykosen mit starken proliferativen Prozessen der Haut offenbar eine günstige Beeinflussung der Heilung durch örtliche Applikation von Nebennierenrindenhormon beobachtet worden war. Um sicher zu gehen, daß hier nicht auch eine antimykotische Wirkung vorlag, wurde die Substanz mitgetestet. Nach den Ergebnissen ist es aber ziemlich sicher, daß ausschließlich der Proliferation der Haut durch das Nebennierenrindenhormon Einhalt geboten wird. Inwieweit allerdings Antimykotica eine bessere Wirksamkeit durch die Zugabe von Nebennierenrindenhormon entfalten, ist hiermit nicht geklärt und bleibt weiteren Versuchen vorbehalten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das hier getestete BENADRYL (PARKE DAVIS) eine gute wachstumshemmende Wirkung auf Kulturen von *Mikrosporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus* und *Cephalothecium* in vitro hat und damit auch eine Erklärung für die guten Heilungserfolge bei Dermatomykosen durch die Behandlung mit

Antihistaminicis gefunden sein dürfte. Beim ebenfalls in gleicher Richtung untersuchten FORHISTAL (CIBA) konnten wachstumshemmende Effekte auf Pilzkulturen nicht nachgewiesen werden. Durch gleichlaufende Untersuchungen mit einem Nebennierenrindenhormon (Dexamethason TMA CIBA) bestätigten sich die Vermutungen, daß derartige Präparate nur proliferative Prozesse der Haut beeinflussen, nicht das Wachstum der Pilze.

Prof. Dr. H. KRAFT
Med. Tierklinik
8 München 22, Veterinärstr. 13