

50 Jahre Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft – Ein Rückblick auf die Gründungsveranstaltung am 15. Januar 1961 in Essen

Claus Seebacher und Johannes Müller

Im Januar 2011 jährt sich die Gründungstagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft DMykG zum 50. Mal. Die Gründung lag im Trend der Zeit: 1954 war auf dem 8. Internationalen Kongress für Botanik in Paris eine Resolution zur Gründung der Internationalen Gesellschaft für Humane und Animale Mykologie ISHAM gefasst worden, 1958 fand der erste ISHAM-Kongress in Lissabon, Portugal, statt. In der Folge gründeten sich viele nationale Gesellschaften für dieses Fachgebiet. Die Mykologen in Westdeutschland schlossen sich mit den Fachkollegen der Schweiz und Österreichs zur Deutschsprachigen Gesellschaft für Medizinische Mykologie zusammen. In der DDR hatten sich bereits 1960 die mykologisch Interessierten zur Gesellschaft für Medizinische Mykologie der DDR vereint, ein Zusammenschluss mit den Fachgenossen des übrigen deutschsprachigen Raumes war ihnen verwehrt.

Mit dieser Publikation soll an die Gründungsversammlung der DMykG erinnert werden. Die Autoren dieser Rückschau haben an ihr nicht teilgenommen. Die Vorträge dieser Tagung liegen aber in gedruckter Form vor, als Monographie 1962 im Springer Verlag erschienen. (Abb. 1). Thema der Tagung war „Die Griseofulvin-Behandlung der Dermatomykosen“ [1]. Es lohnt sich, die Thematik dieser Tagung im Detail anzusehen und aus heutiger Sicht zu bewerten.

Aus dem Vorwort von Prof. Dr. Hans Götz ist zu entnehmen, dass sich mehr als 100 Teilnehmer aus Ost und West in Essen einfanden. Besonders begrüßt wurden der ISHAM-Generalsekretär Prof. Vanbreuseghem (Antwerpen), der Vizepräsident der Société Française de Mycologie Médicale Prof. Franquet (Nancy), der Präsident der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Prof. Memmesheimer (Essen), der Altmeister der deutschen Dermatomykologie Prof. Grütz (Bonn) und der geschäftsführende Vorstand der Gesellschaft für Medizinische Mykologie der DDR Prof. Braun (Magdeburg). Das war für die damalige Zeit ein stattliches Auditorium, und die Liste der illustren Teilnehmer, nicht zuletzt aus dem Ausland, ist ansehnlich.

Tagungsthema Griseofulvin

Den ersten Vortrag hielt Prof. Dr. H.-J. Heite, Marburg, mit dem Titel: „Zur Pharmakologie des Griseofulvins“. Er zitiert zunächst die Entwicklungsgeschichte: Griseofulvin wurde bereits 1939 von Oxford, Reistrick und Simonart aus *Penicillium griseofulvum* (Dierckx) isoliert. Erst 1958 wurde seine therapeutisch antimykotische Wirkung an Kälbern von Lauder und O’Sullivan und an Meerschweinchen von Gentles nachgewiesen. Bereits am 27. November 1958 wurde von Gustav Riehl in Wien erstmals über die erfolgreiche Behandlung von Dermatomykosen beim Menschen berichtet! [2].

Damit kündigte sich geradezu eine Revolution in der Dermatophytotherapie an. Um die Bedeutung der Griseofulvin-Einführung zu ermessen, muss man sich die Therapiemöglichkeiten für Dermatophyten der Vor-Griseofulvin-Ära vergegenwärtigen. Hierzu schreibt Plempel in der Antibiotika-Fibel 3. Auflage 1969: „Die große Zahl von Präparaten, die für die lokale Therapie von Dermatomykosen und Nagelmykosen handelsüblich sind, ist umgekehrt proportional zu ihrem therapeutischem Effekt – auch bei langfristiger Anwendung.“ Es folgt eine Aufzählung der bisher verwendeten antimyketischen Wirkstoffe und deren Pharmakologie. Plempel weiter: „Misst man die handelsüblichen Lokalantimykotika an diesen Behandlungsgrundlagen, so wird klar, dass die meisten Präparate nur als Antimykotika ohne wesentliche antimykotisch-therapeutische Eigenschaften zu betrachten sind.“ [3] Somit wird deutlich,

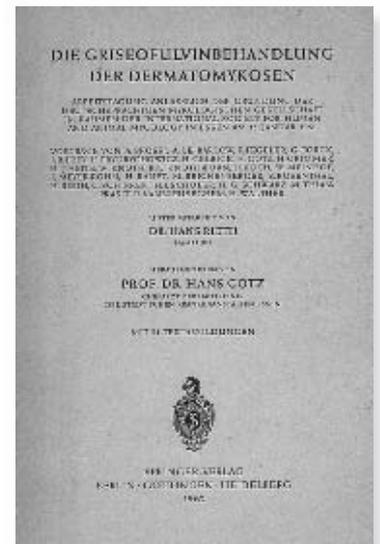


Abb. 1: Umschlagseite des Buches mit den Vorträgen der Gründungsveranstaltung der DMykG am 15.01.1961 in Essen.

dass die Gründungstagung der DMyKG ein Thema hoher Aktualität gewählt hatte und dass die Mykologen aus dem deutschsprachigen Raum Wesentliches dazu vorzutragen hatten. Dies beweisen weitere Tagungsbeiträge.

Heute legte weiterhin die auch heute noch bedeutsame Erkenntnis vor, dass neben der an das Keratin gebundenen Wirkstofffraktion noch zusätzlich eine wasserlösliche, abwaschbare, mikrobiologisch aktive Fraktion nachweisbar ist; hierbei handelt es sich um mit dem Schweiß ausgeschiedenes Griseofulvin, wie die Arbeitsgruppe um Epstein 1974 nachgewiesen hat [4]. Auf diesen Tatbestand wird noch einmal weiter unten eingegangen.

Die Basler Arbeitsgruppe Drs. J. R. Frey, A. Brossi und H. Geleick unter der Federführung von Hans J. Scholer berichtete über die gelungene Synthese des Griseofulvins und die Stereospezifität der Griseofulvin-Wirkung: Synthetisches racemisches epi-Griseofulvin zeigte keine antimyketische Wirkung, während synthetisches racemisches Griseofulvin gleich stark wirkte wie das natürliche (+)-Griseofulvin.

„Über die unterschiedliche Wirkung von Griseofulvin in vitro auf verschiedene Pilzarten“ berichteten Priv.-Doz. Dr. W. Knoth, Dr. R. C. Knoth-Born und Dr. H. Ranft, Gießen. Sie diskutierten bereits ein unterschiedliches Ansprechen der Hyphen und Sporen auf Griseofulvin.

„In-vitro-Beobachtungen zur Wirkungsweise des Griseofulvins“ ist der Vortrag von Dr. H. Rieth, Hamburg, überschrieben. Der Autor zeigte in fortlaufenden Beobachtungen unter dem Mikroskop die typischen morphologischen Veränderungen an den Pilzzellen unter dem Einfluss von Griseofulvin und demonstrierte den sogenannten „curling factor“, aber auch schwerste Hyphenzerstörungen unter Protoplasmaustritt. Diese morphologischen Beobachtungsserien hat Rieth später in eindrucksvollen Filmen dokumentiert.

Prof. Dr. J. Meyer-Rohn, Hamburg, stellte mit dem Vortrag „Manometrische Messungen an Dermatophyten unter der Einwirkung von Griseofulvin“ die Erfassung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen mit Hilfe der Warburg-Methode vor, ein wichtiger Beitrag zur Therapiedosisfindung. Beurteilungsparameter war der Sauerstoffverbrauch der lebenden Pilzzelle unter Griseofulvin-Einfluss.

Griseofulvin – ein Mitosegift?

Von besonderem Gewicht war der Beitrag von Priv.-Doz. Dr. C. Schirren, Hamburg: „Tierexperimentelle Untersuchungen zur Griseofulvin-Wirkung auf die Spermiogenese der Ratte.“ Hierzu führte Schirren aus: „Heymer in Bonn hat nun vor kurzem ihre Untersuchungen über die mitosehemmende Wirkung des Griseofulvins an *Vicia faba* L. mitgeteilt, bei denen sie mit Dosierungen arbeitete, die den beim Menschen entsprechen sollten. Die Mitosehemmung war absolut dosisabhängig, d.h. mit steigender Konzentration von Griseofulvin nahmen die Chromosomenschäden zu.“ [5]. Dieser Befund war alarmierend, wies er doch darauf hin, dass möglicherweise Nebenwirkungen im genetischen Reproduktionsgeschehen zu erwarten waren. In Schirrens Studie konnte jedoch kein Einfluss auf die Spermiogenese oder Fertilität der Tiere festgestellt werden. Bei freiwilligen Studenten, die sechs Monate täglich 2 g Griseofulvin erhalten hatten, war ebenfalls kein nennenswerter Einfluss auf die Spermiogenese bei laufenden Spermogrammkontrollen nachweisbar – zweifellos beruhigende Erkenntnisse für die Therapeuten. Erst später wurde bekannt, dass Griseofulvin in die Purinsynthese und damit tatsächlich in die DNS-Synthese eingreift: Ein Glücksfall, dass daraus keine gravierenden Nebenwirkungen resultierten.

Tinea capitis

Die folgenden zwei Artikel befassten sich mit der Tinea capitis und sollen etwas ausführlicher gewürdigt werden. Die Teilnehmer der 44. Wissenschaftlichen Tagung der

DMykG am 9.-11. September 2010 in Wien erinnern sich sicher gern an den sehr gelungenen Gesellschaftsabend im Kunsthistorischen Museum. Als für uns nach 22 Uhr die Ausstellungsräume geöffnet wurden, machte uns Herr Dr. Dieter Reinel auf ein Bild von Ferdinand Bol (1616-1680), einem Schüler von Rembrandt, aufmerksam, das einen Knaben mit einer typischen *Tinea capitis favosa* zeigte (Abb. 2). Im Museum Prado in Madrid sind zwei Bilder von Francisco de Goya (1746-1828) zu sehen, die Kinder mit *Tinea capitis* zeigen: Das Bild „Knaben beim Erklettern eines Baumes“ zeigt Symptome, die für eine Mikrosporidie typisch sind (Abb. 3), und das Bild „Die Hochzeit“ lässt einen Knaben mit einer *Alopecia areata* erkennen, die bei genauem Hinsehen Schuppen zeigt und damit eher der *Tinea capitis* zuzuordnen ist. Solche Darstellungen der *Tinea capitis* in der bildenden Kunst zeigen, dass diese Krankheit schon im Mittelalter weit verbreitet war. Eine Heilung war im Kindesalter praktisch nicht möglich, auch nicht mit heute abenteuerlich anmutenden Behandlungsmethoden wie Pechkappen, Röntgen- oder Thalliumepilationen. Erst die Einführung von Griseofulvin brachte die Wende. *Trichophyton schoenleinii* und *Microsporum audouinii*, die wichtigsten Erreger der *Tinea capitis*, wurden durch Griseofulvin in Mittel- und Nordeuropa praktisch eradiziert. Vereinzelt dieser Erreger sind fast immer aus dem Ausland eingeschleppt.

Unter diesem Blickwinkel ist es von Interesse zu erfahren, wie unsere mykologischen Vorfahren diesen gewaltigen Fortschritt mit Griseofulvin erzielen konnten, während wir heute mit *in vitro* hochwirksamen neueren Antimykotika bei der Dauer der Behandlung der kindlichen *Tinea capitis* – jetzt verursacht durch *Microsporum canis*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum* und andere Arten – noch Probleme haben. Zu dieser also noch immer aktuellen Problematik enthält der Tagungsbericht 1961 von Prof. H. Götz, Essen „Die Behandlung des Favus mit rige Kind erhielt insgesamt 48 g, die 7-, 6- und 3-jährigen Kinder wurden mit 27, 28 und 28 g behandelt; das jüngste Kind benötigte bis zur Pilzfreiheit insgesamt 56,75 g in 58 Tagen. Abschließend bemerkt Götz vorausschauend, „dass gerade wegen der Atrophiegefahr der so gefürchtete Favus seine Schrecken verloren hat. Diese Dermatomykose in favusendemischen Ländern ganz auszurotten, dürfte daher in erster Linie nur an den noch fehlenden finanziellen Mitteln scheitern.“ Schon in weniger als zehn Jahren nach Einführung von Griseofulvin waren *T. schoenleinii* und *M. audouinii* in Mittel- und Nordeuropa eradiziert. Die relativ rasche Wirkung war auf die Kombinationsbehandlung wie auf die hohe Griseofulvindosis pro Tag zurückzuführen.

Der folgende Beitrag von Dr. H. Rieth, Hamburg: „Griseofulvin bei der Mikrosporidie und der Trichophytie“ empfiehlt zur Behandlung der kindlichen Mikrosporidie täglich 20-40 mg/kg KG Griseofulvin in mehreren Dosen und eine Behandlungsdauer zwischen 3 und 12 Wochen. In jedem Fall wird die Depilation der pilzbefallenen Haare, z. B. mit Bariumsulfid, als notwendig angesehen. Dieser umfangreiche Beitrag beschreibt die Behandlung praktisch aller Dermatophyosen.

Hier sei noch ein wichtiges Zitat von Götz 1962 [6] angeführt; im Hinblick auf sehr lange Behandlungszeiten der Mikrosporidie und hier vor allem bei Infektionen durch *Microsporum canis* merkt er an: „Die Persistenz wird auf den Umstand zurückgeführt, dass zwar die meisten Haare bald pilzfrei werden, hingegen lebensfähige Sporen noch längere Zeit im Follikel liegen bleiben können.“ Dieser Umstand gilt auch für vorpubertäre Kinder, die heute mit Terbinafin, Itraconazol oder Fluconazol behandelt werden. Der Haarfollikel ist eine Hauteinstülpung, in deren Lumen kein Wirkstoff gelangen kann, es sei denn über den Talg, der allerdings erst nach der Pubertät gebildet wird. Dieser Umstand ist bei neueren Studien nie beachtet worden! Die hohen Griseofulvin-Konzentrationen im Schweiß, – auch bei vorpubertä-



Abb. 2: Kind mit *Tinea capitis favosa*. Ausschnitt aus einem Gemälde von Ferdinand Bol, Kunsthistorisches Museum, Wien. Foto G. Henning-Wrobel.



Abb 3: Kind mit einer *Tinea capitis microsporiga*. Gemälde „Knaben beim Erklettern eines Baumes“ von Francisco de Goya, Prado, Madrid. Foto C. Seebacher.



ren Kindern – haben Griseofulvin wieder zum „Goldstandard“ bei der Behandlung der kindlichen Tinea capitis, vor allem bei Microsporum-Infektionen, werden lassen, wie britische und deutsche Leitlinien belegen [7].

Dr. M. Thianprasit, Hamburg (Gastarzt aus Thailand), berichtete über „Griseofulvin-Therapie der experimentellen Mikrosporie im Selbstversuch. Demonstration.“ Innerhalb von 4 Wochen nach Inokulation von Microsporum gypseum auf die gesunde Haut des linken Unterarmes entwickelte sich eine juckende, schuppige, zum Teil krustös umschriebene Tinea superficialis, die nach 5 Tagen Griseofulvin-Behandlung 1 g täglich rasche Rückbildung zeigte und nach weiteren 2 Tagen, mykologisch gesichert, geheilt war.

Onychomykose

Prof. Dr. R. Vanbreuseghem, Antwerpen, und Prof. Dr. Rosenthal, New York, stellten tierexperimentelle Befunde zur „Griseofulvin-Aufnahme durch die Nägel“ vor. Die Nägel von Mäusen, die täglich 1,25 mg Griseofulvin erhalten hatten, waren zu 52,9 % der untersuchten Nägel geschützt vor einer Infektion mit *M. gypseum*.

Dr. A.J.E. Barlow, Huddersfield/Halifax, gab eine Übersicht über die neuesten Berichte in der internationalen Literatur mit dem Referat „Griseofulvin bei der Behandlung chronischer Infektionen durch *Trichophyton rubrum*.“

Ein weiterer Tagungsschwerpunkt war die Tinea unguium. Dr. M. Reichenberger und Prof. Dr. H. Götz berichteten im Vortrag „Zur Therapie der Tinea unguium mit Griseofulvin“ über erste Ergebnisse bei der beachtlichen Zahl von 206 Patienten. Davon wurden 60 Patienten mit 4 x 250 mg Griseofulvin täglich behandelt; von 47 nachbeobachteten Patienten waren nur 15 in mikroskopischen Kontrollen geheilt. Bei 146 Patienten wurde Griseofulvin nach Extraktion der kranken Nägel gegeben; hier waren nach 2 Monaten in allen Fällen die mikroskopischen Kontrollen negativ.

„Griseofulvin bei Nagelmykosen“ hatte Dr. H. Frydrychowicz, Münster, seinen Vortrag überschrieben, der ebenfalls enttäuschende Behandlungsergebnisse mit der Griseofulvin-Monotherapie, dagegen über wesentlich bessere nach Kombination mit der Nagelextraktion berichtete.

Die Ursache für die Probleme mit der Griseofulvin-Monotherapie bei Onychomykosen konnte Prof. Dr. H. Grimmer, Berlin, mit seinem Vortrag „Histologische Untersuchungen bei Nagelmykosen (Nachweis vegetativer Pilzelemente und deren Bedeutung für die Griseofulvin-Therapie)“ aufklären. Von Ausnahmen abgesehen, „stellt die Lokalisation einer Pilzkrankung durch Hyphomyzeten primär eine subunguale Mykose und keine Onychomykose im eigentlichen anatomischen Sinne dar... Die Reaktion des Epithels des Nagelbettes auf die pathogene Wirkung des Hyphomyzeten ist eine evtl. recht erhebliche Akanthose sowie wechselnd starke Hyperkeratose, die sich klinisch in einer Anhebung der Nagelplatte äußert.“ In solchen subungualen Keratinmassen konnte Grimmer regelmäßig zahlreiche Pilzelemente in histologischen Schnitten nachweisen. Die gesunde, nachwachsende Nagelplatte schiebt sich „nach Art eines Gletschers über das hyperkeratotische Nagelbett hinweg.“ Diese Erkenntnis hat auch für die modernen Antimykotika ihre volle Bedeutung, da ruhende Arthrosporen, die in subungualen Hohlräumen liegen, von keinem Antimykotikum erreicht werden können. Daraus folgt, dass die Entfernung des kranken Nagels einschließlich der subungualen Hyperkeratosen zur Erhöhung der Heilungsrate erforderlich ist, ein Umstand, der von unseren Vorgängern sofort nach Einführung des Griseofulvins erkannt wurde, dann aber in Vergessenheit geriet – erst in der Fachinformation 2005 für Sempura findet sich, abgesehen von der Leitlinie Onychomykose [8], erstmals wieder ein solcher Hinweis.

Anfang der sechziger Jahre des vorigen Jahrhunderts begannen zunehmend Resistenzen gegen die damals verfügbaren Antibiotika, in erster Linie gegen Penicillin G, ein Problem zu werden. Da war es folgerichtig, auch Griseofulvin darauf zu untersuchen. Dr. W. Meinhof, Hamburg-Eppendorf, berichtete über „Kritische Auswertung der Griseofulvin-Behandlung von Onychomykosen unter besonderer Berücksichtigung des Resistenzproblems.“ Ausgehend von immer wieder beobachteten Fehlschlägen bei der Griseofulvin-Behandlung prüfte der Autor u. a., ob in diesen Fällen eine Resistenz der Erreger gegen Griseofulvin nachweisbar war. Alle getesteten Stämme erwiesen sich jedoch als empfindlich. Wichtig war der Hinweis Meinhofs, dass in 8,6 % der Fälle Mischinfektionen von Dermatophyten und Hefen nachgewiesen werden konnten – gegen Hefen ist Griseofulvin wirkungslos.

Griseofulvin in der Praxis

In weiteren Vorträgen wurde über Erfahrungen mit der Griseofulvin-Behandlung in der Praxis berichtet: Dr. H. Walther, Pforzheim: „Zur Griseofulvin-Therapie der Dermatomykosen; Dr. H. Schwarz, Heeßen, Westf. „Erfahrungen mit Griseofulvin in der Poliklinik“ und Dr. H. Koch, Hamburg-Eppendorf: Erfahrungen mit Griseofulvin in der Poliklinik“.

Im letzten Vortrag der Tagung sprachen Priv.-Doz. Dr. F. Fegeler und Dr. G. Forck, Münster, über „Nebenwirkungen der Griseofulvin-Therapie“. Hier interessierten nicht nur die üblichen Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, gastrointestinale Störungen usw., sondern es wurde auch über erwünschte Nebenwirkungen berichtet: So konnten die Autoren bei Patienten mit Onychomykose unter Griseofulvin regelmäßig eine Verbesserung der arteriellen Durchblutung der Akren durch Pulsamplitudenmessungen nachweisen. Bei drei Patienten mit einer diffusen Sklerodermie war eine verblüffende Verbesserung der subjektiven Beschwerden zu beobachten.

Diese Tagung hat den Teilnehmern eine Fülle neuer Erkenntnisse über das erste Antibiotikum mit systemischer Wirkung zur Behandlung von Dermatophyteninfektionen gebracht. So zeigte die Gründungsversammlung der DMykG die medizinische Mykologie im deutschsprachigen Raum auf der Höhe ihrer Zeit, bewies ihre Teilhabe am Fortgang der Forschung und reihte sich ebenbürtig ein in das internationale Wissenschaftsniveau.

Dermatomykologen der ersten Stunde

Von den hier genannten Autoren wirkten einige prägend in der Gestaltung der DMykG weiter. Hans Götz als Gründer und Erster Vorsitzender der Gesellschaft von 1961-1969 ist hier an erster Stelle zu nennen. Ihn ehrten die Mitglieder später mit der Ernennung zum Ehrenvorsitzenden. Götz war auch Gründungsmitglied der ISHAM. Heinz Grimmer war von 1961-1969 Zweiter und von 1969-1972 Erster Vorsitzender. Er war Mitbegründer des medizinisch-mykologischen Publikationsorgans mykosen, heute mycoses, und wirkte bis 1975 im Herausgeber- und Schriftleitergremium mit. Grimmer organisierte die MYK-Tagungen 1963, 1971 und 1972 in Wiesbaden und Frankfurt/Main und wurde zum Ehrenmitglied der DMykG ernannt. Ferdinand Fegeler diente der DMykG von 1963-1969 im Vorstandsamt des Kassenswarts; auch er war Gründungsmitglied der ISHAM. Hans Rieth bekleidete das Vorstandsamt des Schriftführers von der Gründung 1961 an bis zu seinem Tod im Jahre 1994, also 33 Jahre lang, und gehört zu den Ehrenmitgliedern der DMykG. Wolf Meinhof hatte zweimal die Vorsitzendenämter inne, von 1975-1981 und von 1984-1990. Er organisierte die MYK-Tagung 1980 in Aachen, gehörte von Anfang an bis 1978 zum Herausgeberkollegium der mykosen/mycoses, deren alleinverantwortlicher Schriftleiter er von 1978-1986 war. Er ist Ehrenmitglied der DMykG. Hans-Joachim Heite

organisierte 1964 die MYK-Tagung in Freiburg, auch er ist in der Liste der DMykG-Ehrenmitglieder aufgeführt.

Bedingt durch das sehr spezielle Thema kam hier nur ein Teil der deutschsprachigen Mykologen zu Wort. Weitere Persönlichkeiten, die die medizinische Mykologie und damit auch die DMykG im deutschsprachigen Raum in den 60iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts wissenschaftlich geprägt haben, sollen in einer weiteren Publikation gewürdigt werden.

Literatur

1. Götz, H. (Hgr): *Die Griseofulvin-Behandlung der Dermatomykosen. Vorträge der 1. Wiss. Tagg. d. Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, Essen 1961. Springer Verlag, Heidelberg 1962.*
2. Riehl G: *Griseofulvin als peroral wirksames Antimykotikum. Österreich. Dermatol. Ge. 27.11.1958. Ref.: Dermatol. Wochenschr. 1959; 140: 993.*
3. Plempel, M & Otten, H.: *Antibiotika-Fibel. 3. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart*
4. Shah P, Epstein WL, Riegelman S. *Role of sweat in accumulation of orally administered griseofulvin in skin. J Clin Invest 1974; 53: 1673-1678.*
5. Heymer, T.: *Dtsch. Med. Wochenschr. 1960, 438.*
6. Götz H. *Die Pilzkrankheiten der Haut durch Dermatophyten. In: Marcionini A, Götz H: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk, Bd IV, Teil 3. Berlin Göttingen Heidelberg: Springer, 1962; 384.*
7. Ginter-Hanselmyer, G. & Seebacher, C.: *Treatment of tinea capitis - a critical appraisal. JDDG 2010; 8: DOI: 10.1111/j1610-0387.2010.07554.x*
8. Seebacher, C., Brasch, J., Abeck, D. et al.: *German Guideline Onychomycosis. Mycoses 2007; 50:321-327*