XIV.

Aus dem Laboratorium der dermatologischen Universitätsklinik zu Moskau
(Direktor Prof. Dr. A. J. Pospelow).

Das Formalin und seine Wirkung auf den Favuspilz¹⁾.

Experimentelle Untersuchung

von

Dr. S. L. BOGROW und Dr. P. A. SCHARKEWITSCH-SCHARSCHINSKY.

Die Notwendigkeit eines Kampfes gegen die mykotischen Erkrankungen der Haut, insbesondere gegen Favus der behaarten Kopftheile, hatte Versuche mit der therapeutischen Anwendung einer ganzen Reihe von verschiedenen desinfizierenden Mitteln zur Folge. Natürlich konnte dabei die Anwendung des Formaldehyds (HCOH) nicht vergessen werden, da letzteres dank seines gasartigen Zustandes seine bakterizide Eigenschaft auch an für andere Antiseptica unzugänglichen Stellen behält. Schon im Jahre 1894 schlugen Pottevin²⁾ und Wickham³⁾, unabhängig von ihnen 1901 der russische Arzt Demidow⁴⁾ die Behandlung des Favus mit wässerigen Lösungen des Formaldehyds (Formalin) vor. Seit dem Frühling 1903 wurden auch in der Klinik für Hautkrankheiten der Universität Moskau Beobachtungen über die Formalintherapie des Favus angestellt. Dabei konnte die rein klinische Untersuchung keine Antwort auf die Frage über den Grund der schwachen therapeutischen Wirkung des Mittels geben. Diesem Umstand verdankt unsere jetzt erscheinende Arbeit ihr Entstehen, indem wir nach dem Vorschlage des hochgeehrten Herrn Prof. Dr. A. J. Pospelow ausser der Antwort auf die oben angegebene Frage auch die Aufklärung der direkten Wirkung des Formalins auf den Favuspilz uns zum Ziele setzten.

Schon am Anfang unserer Arbeit wurden wir gezwungen;

¹⁾ Vortrag, gehalten in der dermatologischen Sektion des IX. Pirogowschen Kongresses der russischen Ärzte (4—11. I. 1904).

²⁾ Pottevin, *Essai de traitement des teignes par l'aldéhyde formique*. La Semaine Médicale. 1894, p. 329.

³⁾ Wickham, *France médicale*. 20. VII. 1894.

⁴⁾ Demidow, *Militärärztliche Zeitschrift*. 1901. No. 3 (russisch).

um die Diagnose der Krankheit ausser jeden Zweifel zu stellen, uns nicht mit der mikroskopischen Untersuchung der Haare von den befallenen Kopfteilen zu begnügen, sondern in jedem einzelnen Falle Rein-Kulturen anzulegen, und zwar wegen der Unbestimmtheit derjenigen mikroskopischen Merkmale, die von verschiedenen Autoren als Kennzeichen zur Differentialdiagnose der Pilzarten empfohlen waren. Der allgemein bekannte Polymorphismus der Pilze lässt die Art der Dermatomykosis nach Bestätigung der Grösse oder der Form der Sporen, einfach oder doppelt konturierter Sporenhüllen, mehr oder weniger sich schlängelnden Mycelfäden, des dendritischen oder dichotomischen Verzweigungsmodus im Gegensatz zur Behauptung von Sabouraud¹⁾ nicht mit Sicherheit erkennen. Damit kann nur die einzige Tatsache — die Anwesenheit des Pilzes im Haare — bewiesen werden, womit die klinische Diagnose gewiss nur wenig unterstützt wird, da in letzter Zeit von Seite Bodins und Sabourauds²⁾ auf durch Trichophyton verursachte Favusbilder und umgekehrt hingewiesen wird. Ausserdem spricht die Anwesenheit des Mycelium nicht für seine Lebensfähigkeit, indem sehr wahrscheinlich ist, dass die im Haare sich befindenden Pilzfäden nach Beendigung ihres Lebenszyklus soviel von ihrem gewöhnlichen Aussehen behalten können, dass sie nach Bearbeitung mit Kalilauge leicht den Eindruck lebender und sich weiter entwickelnder Organismen machen können. Als einziges Kriterium zur Bestimmung der Lebensfähigkeit und der Natur des Pilzes müssen die von ihm erhaltenen Kulturen angesehen werden, die in typischen Fällen Achorion Schönleini von Trichophyton tonsurans leicht zu unterscheiden erlauben. Seit langer Zeit kennt man die Tatsache, dass Achorion Schönleini vorzugsweise sich auf stickstoffreichen Nährböden bei Brutkastentemperatur (37° C.) entwickelt, indem Trichophyton auf kohlenhydrathaltigen Nährböden schon bei Zimmertemperatur zu wachsen anfängt. In unseren Fällen wurde das Wachstum des Favuspilzes auf dem 1proz. Fleisch-Pepton-Agar (leicht alkalischer Reaktion) nach 2—3 Tagen sichtbar, wobei die Kolonien bei 33—34° C. eine gelbe, wachsartige, dagegen bei 37° C. eine schneeweisse, wie mit Mehl bestäubte oder leicht flaumige Auflagerung bildeten.

¹⁾ Sabouraud. Les trychophytos (p. 777). Favus (p. 819). — La Pratique Dermatologique. Besnier, Brocq und Jacquet, Les Dermato-phytes. 1900. T. I.

²⁾ Bodin, Inoculations humaines du favus de la souris et discussion (Sabouraud). Annales de dermatologie et de syphiligraphie. 1903. No. 11, p. 835—837.

In beiden Fällen konnte man eine dichte Fadenmasse auf der Oberfläche, die in die Tiefe des Nährbodens meist in strahlenförmiger Richtung eindrang, sehen. Bei weiterem Wachstum der Kolonien bekam ihre Oberfläche ein höckeriges, gehirnförmiges Aussehen, da die ganze Schicht der Pilzmasse sich so runzelte, dass sie eine vollkommene Übereinstimmung der Einsenkungen der Oberfläche mit den Wölbungen der unteren Fläche und umgekehrt zur Folge hatte. Der Nährboden bekam eine dunkelgelbe oder braune Färbung. In den von uns beobachteten Trichophytiefällen bemerkte man das Wachstum auf dem $\frac{1}{2}$ proz. Zucker-Agar bei Zimmertemperatur viel später, die schneeweissen flaumigen Kolonien entsandten seitwärts und in die Tiefe Mycelfäden wie sternförmige Vorsprünge, und das Zentrum bildete zuweilen eine knopfartige Erhebung. Oft sahen wir bei dem Trichophyton in den Pilzauflagerungen selbst eine Pigmentierung, die verschiedene Nuancen von Rot darstellte, was wir bei Achorion nicht fanden. Als wichtiges Hilfsmittel zur Bereitung der Reinkulturen wie auch zur Differentialdiagnose diente uns das Verfahren nach Plaut¹⁾. Diese Methode ist, kurz gesagt, folgende. Das Haar oder das Schüppchen von den befallenen Teilen wird zwischen den sterilen Objektträger und das Deckglas gebracht, das letztere an den Ecken mit Wachstropfen befestigt und alles zusammen auf einer Stütze in eine mit Wasserdünsten gefüllte Kammer hineingesetzt. Achorion fängt bei Brutofentemperatur direkt am zweiten Tage an, aus dem Haare zu wachsen, gegenüber dem Trichophyton, dessen Mycel bei Zimmertemperatur erst am 7. Tage zum Vorschein kommt.

Bevor wir zur Schilderung der Anordnung und der Resultate unserer Versuche übergehen, möchten wir auf den Umstand hinweisen, dass die Mehrzahl der Autoren direkte Wirkung der desinfizierenden Mittel auf Mycel und Sporen studiert haben, die zerteilt von flüssigen Medien im Gleichgewicht gehalten worden waren. Natürlich konnten hier die erhaltenen Schlüsse nicht in Zusammenklang mit den Beobachtungen in vivo gebracht worden sein, da gewöhnlich der Pilz eine kompakte Mycelmasse bildet, die den Kortikalteil des Stammes und, was am wichtigsten ist, den intradermalen Teil des Haares umgibt. Selbstverständlich müssen da die Resultate der Wirkung der Antiseptica ganz andere sein.

¹⁾ Plaut, Züchtung der Trichophytiepilze in situ. Centralbl. f. Bakt. etc. 1902. B. 31, s. 213.

Die einzige in der Literatur der Formalintherapie sich findende Mitteilung von Dr. Strassmann¹⁾, der experimentell die Formalinwirkung auf Achorion Schönleini kennen lernte, verfolgte rein spezielle Ziele, nämlich Ausfindigmachung des besten Verfahrens zur hygienischen Erhaltung des Friseurinstrumentariums. Unter anderen Mikroben wurden auf die Bürsten auch Achorion-Kulturen gebracht. Es konnte gewiss hier keine Rede vom Eindringen des Mycel in die Haarschäfte der Bürsten sein, da diese Bürsten gleich ausgetrocknet und dem Einflusse verschiedener Lösungen des Formalins unterworfen wurden. Die Beobachtungen des Verfassers führen ihn zu dem Schlusse, dass vollständige Desinfektion der Bürsten und Kämme nach 5minütigem Aufenthalt in 4 pCt. Formalin, in 50° Spiritus aufgelöst, erzielt wird.

Unseren Untersuchungen wollten wir so genau wie irgend möglich die tatsächlich bei Favus capillitii bestehenden Verhältnisse zugrunde legen. Zu diesem Zwecke benutzten wir die Haare, die bei den favösen Kranken epiliert wurden, und aus denen das Mycel hauptsächlich nach Plaut hervorgewachsen war, um uns von der Lebensfähigkeit des Pilzes zu überzeugen. Ausserdem dienten uns als Objekt für einen anderen Teil unserer Experimente solche Haare, die einen Anfang wirklicher Kolonien auf Fl.-Pept.-Ag. gegeben hatten. Diese Haare, von dichterem Mycel umgeben und infolgedessen mit grösseren oder kleineren Partikelchen des Nährbodens vereinigt, schienen uns noch besser die wirklichen für die Favus-Therapie gegebenen Verhältnisse wiederzugeben. Verschiedene Härchen wurden für verschiedene Zeitdauer in wässrige 5proz. Formalinlösung hineingebracht, dann in Sublimatlösung (1:1000) übertragen und danach in Petris Schalen auf Fl.-Pept.-Ag. in den Brutofen gestellt. Die Anwendung des Sublimats bezweckte eine Beseitigung jeder Verunreinigung mit anderen Mikroben, da diese Lösung nach Tischutkin²⁾ während einer Stunde (nach unseren Beobachtungen sogar in zwei Stunden) keinen hemmenden Einfluss auf Achorion Schönleini in den Haaren ausübt. Die ganze Zahl unserer Beobachtungen über 649 Härchen betrifft 50. Dabei sind alle verunreinigten oder zu anderen Zwecken gebrauchten Haare nicht mitgezählt³⁾.

¹⁾ Strassmann, Ein Beitrag zur Hygiene in den Barbier- und Friseurstuben. Hygienische Rundschau. 1903. No. 5.

²⁾ Tischutkin, Die Pilze der Gattung Achorion. Dissert. d. Kais. Milit.-Ärzte-Akad. St. Petersburg. 1894 (russisch).

³⁾ Am Anfang dachten wir die Spuren des Formalins mit Ammoniak zu neutralisieren, wie es überhaupt bei Formalindesinfektion gebraucht wird,

Aus unseren Versuchen mit den nach Plaut gezüchteten Haaren konnten wir den Schluss ziehen, dass 5 proz. wässrige Formalinlösung nach 2 Minuten den Pilz zu töten nicht imstande ist. Nach 5 Minuten langem Aufenthalt der Haare in derselben Formalinlösung kommen nicht wachsende Härchen zum Vorschein. Noch seltener wird das Wachstum nach einer Dauer von 10 Minuten beobachtet. Nach einer Wirkung von 15 Minuten ist das Wachstum eine Ausnahme. Ein 20 Minuten dauernder Einfluss der 5proz. Formalinlösung endlich genügt unbedingt zur vollkommenen Tötung des Pilzes. Jedenfalls wurde aber schon nach einer Dauer von 2 Minuten eine Hemmung des Wachstums beobachtet. Wie weit die Lebensfähigkeit des nach Plaut gezüchteten Pilzes seiner wirklichen Lebensfähigkeit in eben erst epilierten Haaren sich nähert, beweist ein Kontrollversuch mit den Haaren, die bei einem Favösen epiliert und nicht nach Plaut bearbeitet worden waren. Fast alle Härchen, die unter 5 Minuten langem Einflusse der 5 pCt. wässrigen Formalinlösung gewesen waren, zeigten Wachstum, von den 10 Minuten lang beeinflussten wuchsen nur 3 Haare. Die Versuche wurden nicht fortgesetzt, da wir sie für überflüssig hielten.

Es gelang nicht, die Zeitdauer festzustellen, welche unbedingt den Pilz zu töten vermochte, wenn man eine 5 pCt. wässrige Formalinlösung auf den Kolonien entnommene Haare einwirken lässt. Wahrscheinlich spielte hier, wie auch in der vorigen Serie der Versuche, eine beträchtliche Rolle die Individualität des Pilzes, infolge deren seine Widerstandsfähigkeit sogar bei gleichzeitig bei demselben Kranken epilierten Haaren verschieden sein kann. Es ist auch sehr wohl möglich, dass der auf Nährboden gezüchtete Pilz in besseren Nährverhältnissen als der nach Plaut gezüchtete sich befindet. Jedenfalls übt, wie wir sehen, die Vermehrung der mechanischen Hindernisse (etwa kleine Partikelchen des Nährbodens und des Mycelium) auf die bakterizide Wirkung der wässrigen Formalinlösungen solchen Hemmungseinfluss aus, dass in einigen Fällen sogar 30 minutige Anwendung keine merkbaren Resultate zur

da nach der Gleichung von Butlerow hiermit Hexamethylentetramin (Urotropin) entsteht:

Aber bald mussten wir vom Ammoniak absehen, da es selbst eine stärkere Hemmungsfähigkeit als Formalin zeigte.

Folge haben kann. Anderseits muss bei diesen Versuchen die beobachtete Verspätung des Pilzwachstums nicht nur der direkten Formalinwirkung auf das Mycel zugeschrieben werden, da der chemisch veränderte Nährboden ohne Zweifel nur ein einfaches Hindernis für den wachsenden Pilz bildet, indem letzterer in ihm für sich keine Nährsubstanz mehr findet. Hiermit werden also die Verhältnisse des Experimentes verwickelter, da zugleich zwei neue Momente hineingeführt werden: 1. Erschwerung des Hineindringens für das Formalin und 2. Erschwerung des Wachstums für den Pilz, wodurch selbstverständlich die Schlussfolgerungen verdunkelt werden. Dass solche Erklärung richtig ist, können weiter angeführte Tatsachen beweisen, bei denen andere mechanische Hindernisse keine Verzögerung des Wuchses zur Folge hatten.

Auf Grund obiger Angaben war es leicht vorauszusagen, dass die direkte Anwendung des Formalins auf den von Favus befallenen behaarten Kopfteilen wenig erfreuliche Resultate bringen konnte. Wirklich würde es schwer, das Eindringen der Formalinlösungen in den Zwischenraum zwischen Haarwurzel und seiner Wurzelscheide anzunehmen, da tatsächlich dieser Zwischenraum infolge des Haarfettes, welches das Zusammenkleben der Haare mit ihren Hüllen verursacht, nicht zur Geltung kommt. Um das zu bestätigen, haben wir einige Versuche mit den Kranken der Klinik angestellt, bei denen die für Formalinanwendung bestimmten Kopfhautbezirke vor dem Experimente mit 1 pCt. Formalin-Vaselin-Salbe, 80° Spiritus und Äther gereinigt wurden. Danach wurde auf diese Bezirke ein niedriger Glaszylinder (ohne Boden) gebracht, Formalin hineingegossen und die obere Öffnung, um die Verdunstung des Formalins zu vermeiden und den Zylinder selbst zu befestigen, sorgfältig mit dem Finger zugeedrückt. So wurde von uns 5proz. wässrige Formalinlösung während 10 Minuten und 10proz. während 5, 10, 15 und 25 Minuten angewendet. In allen Versuchen wurden nach Beendigung der Formalin-Anwendung die bearbeiteten Haare epiliert und auf Fl.-Pept.-Ag. übertragen. Wachstum wurde dabei nur aus intradermalen Haartheilen beobachtet und bei allen Haaren, in denen der Pilz überhaupt vorhanden war, da sterile Haare nach dem Ende der Beobachtungszeit mikroskopisch untersucht waren. Nur in einem sterilen Haare wurde das Mycel in dem herausstehenden Teile des Haares gefunden. Da das schwache Eindringen des Formalins auch vom Haarfette (wie es Strassmann behauptet)

abhängen könnte¹⁾), versuchten wir einmal eine 5 pCt. spirituöse (50°) Formalinlösung während 10 Minuten anzuwenden. Das Wachstum wurde wieder zu 100 pCt. beobachtet. Hier müssen wir noch einmal auf die nach Formalinwirkung gefundene Abwesenheit des Wachstumes im herausstehenden Haarteile im Gegensatz zu den mit Formalin nicht behandelten Haaren hinweisen

Nach dem Misslingen der Versuche mit Spirituslösung entschlossen wir uns, die Wirkung der Dünste des Formaldehyds zu untersuchen, weil von ihnen ein weiteres Eindringen erwartet werden konnte. Dazu benutzten wir den Formalindesinfektor von Ehrenburg. Die heißen ausströmenden Dämpfe wurden durch den Liebig'schen Abkühler durchgelassen, und dann erst wurden ihrer Einwirkung 1. Härchen mit den Mycelien- und Nährbodenpartikelchen und 2. der direkt nach oben angegebener Weise gereinigte behaarte Kopfteil des Kranken unterworfen. Die Dauer der Anwendung war 10 Minuten. Dabei bekamen wir am Ende des Liebig'schen Rohres vollkommene Sättigung mit den Formaldehyddünsten, die sich hier zu sehr stark nach Gas riechenden Tropfen kondensierten. Die danach epiliierten Haare wurden in die 1:1000 Sublimatlösung auf 2 Stunden hineingebracht und auf Fl.-Pept.-Ag. übertragen, ungeachtet des 2 stündigen Aufenthaltes in der Sublimatlösung; am 2. Tage, also ohne irgend welche Verspätung, kam das Wachstum zum Vorschein und wurde wie zuvor zu 100 pCt. beobachtet. Was die Härchen mit Mycelium anbetrifft, so wuchsen sie mit Verzögerung im Vergleich zu den Kontrollhaaren, aber das Wachstum fand in allen Haaren statt. Die Anfangszeit des Wachsens war verschieden. Dieses konnte in den Haaren mit kleinen Myceliumpartikelchen früher beobachtet werden, und besonders ausgeprägt waren die Pilzfäden an denjenigen Stellen, wo die Dicke des umgebenden Nährbodens besonders gering war. Es kann hier auf die Arbeit Baeyers²⁾ hingewiesen werden, der das Formaldehyd als wahrscheinliche Zwischenstufe bei der Stärke-

¹⁾ Nach Leloir und Vidal (Tr. descript. des mal. de la peau 1889, und neuerlich nach Friedman (Zur pathologischen Anatomie des Favus) Vortrag, gehalten in d. dermat. Sektion d. IX. Pirogowschen Kongresses 1904) scheint in einigen Fällen (mit narbiger Atrophie) die Anwesenheit des Pilzes im Corium bewiesen zu sein.

²⁾ Baeyer, Über die Wasserentziehung und ihre Bedeutung für das Pflanzenleben und die Gährung. Bericht d. chem. Gesellsch. 1870. Bd. III, S. 63, 66—75.

bildung im Pflanzenreiche ansieht. Später wurde von Bokorny¹⁾ bewiesen, dass die Fäden der Spirogyra, die im Dunkeln ihre Stärke verloren haben, unter Belichtung sie wieder bekommen können, wenn anstatt Kohlensäure ihnen Methylal (Formal) zugeführt wird, das nach der Gleichung in Formaldehyd und Methylalkohol zerfällt:

Diese Erscheinung kann nach Löw²⁾ durch die Verwandlung des Formaldehyds in den von ihm entdeckten Zucker-Formose $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ erklärt werden.

Aber solcher Annahme einer stimulierenden Wirkung des Formaldehyds widersprach der Umstand, dass die Fäden des Mycels doch weniger kräftig aussahen und ihr Wachstum langsamer vor sich ging, als bei den Kontrollhaaren. Somit kann der oben angeführte Unterschied nur durch das Hindernis von seiten der chemisch veränderten Nährbodenpartikelchen erklärt werden. Es muss also 10 minutige Anwendung der Formaldehyddünste für die Abtötung des Achorion unter oben angegebenen Umständen als ganz erfolglos angesehen werden, wie es mit wässerigen Lösungen auf der behaarten Kopfhaut sogar bei weit längerer Zeitdauer der Fall ist.

Unsere Schlussfolgerungen stimmen überein und werden sogar durch den Misserfolg der Behandlung selbst unterstützt. In allen (14) Favusfällen, die seit 1903 in der Klinik unter der Beobachtung von Dr. J. N. Sokolow und Dr. A. A. Britschew³⁾ standen und diagnostisch vor Beginn der Formalintherapie durch typische Reinkulturen des Achorion Schönleini sichergestellt waren, gelang es uns, die Anwesenheit und Lebensfähigkeit des Pilzes nach 21—43 tägiger Anwendung der 5 pCt. wässerigen Formalinlösung und in einem Falle nach 33 tägiger Behandlung mit $\frac{1}{2}$ —2 pCt. spirituösen (50°) Formalinlösung zu beweisen. Es kann hier allerdings nicht geleugnet werden, dass durch lange Formalinbehandlung der Pilz im herausstehenden Haarstamme ge-

¹⁾ Bokorny, Über Stärkebildung. Bericht d. deutsch. botan. Gesellschaft. 1888.

²⁾ Löw, Über Formaldehyd und dessen Kondensation. Journ. f. prakt. Chemie. Bd. 23. 1886.

³⁾ J. N. Sokolow, Formalinbehandlung des Favus. Vortrag, gehalten in d. derm. Sektion d. IX. Pirogowschen Kongresses der russisch. Ärzte zu St. Petersburg, 4.—11. Januar 1904.

tötet wurde, mit anderen Worten da, wo er wahrscheinlich weniger widerstandsfähig und zugänglicher ist. Aber in den tiefen, versteckten Haarteilen, besonders am oberen Ende der Wurzelscheide und an der Zwiebel, bleibt der Pilz unversehrt, was uns Plaunts Methode bewiesen hat: so entstehen beim Unterbrechen der Kur favöse Scutula, und wie früher dringt das Mycel in den herausstehenden Haarteil hinein. Bei einigen Kranken wuchs nach 1 wöchentlichem Aufenthalt ausserhalb der Klinik der Pilz fast aus allen epilierten Haaren hervor und, was bemerkenswert ist, aus dem Haarstamme auch. Eine noch bessere Illustration der schwachen Formalinwirkung gibt der Umstand, dass uns als Objekt unserer Experimente in vivo et in vitro die ganze Zeit Haare von solchen Kranken dienten, die einer ununterbrochenen Formalinkur unterworfen waren.

Aus allem kommen wir zu folgenden Schlüssen:

1. 5proz. wässrige Formalinlösung tötet in 20 Minuten unbedingt den nach Plaut aus den epilierten Haaren gezüchteten Pilz *Achorion Schönleini*; eine schnellere Wirkung ist nicht ausgeschlossen.

2. Vermehrung der mechanischen Hindernisse (Partikelchen des Nährbodens und dichtes Mycelium) kann die Wirkung der wässrigen Formalinlösungen annullieren.

3. Die in der Haut sich befindenden Haarteile sind für wässrige Formalinlösungen unzugänglich (vielleicht infolge des Haarfettes).

4. Die Anwendung der wässrigen Formalinlösungen bringt keine Erleichterung der Favusbehandlung mit sich.

5. Weitere Beobachtungen über die Wirkung der spirituösen Formalinlösungen und Formalindämpfe auf *Achorion* sind sehr wünschenswert.

Zum Schlusse fühlen wir uns verpflichtet, unseren herzlichen Dank den hochgeehrten Herren Prof. A. J. Pospelow und Dr. N. S. Speransky für ihre Teilnahme und Unterstützung auszusprechen.