

XX.

Uebertragungsversuche von Lepra auf Thiere.

Von Prof. Heinrich Köbner in Berlin.

Die Veranlassung und das Material zu den nachstehenden Untersuchungen bot mir einer der bei uns in Deutschland äusserst selten zu beobachtenden Fälle von erworbener Lepra, welche ein aus gesunder hiesiger Familie stammender 40jähriger Techniker nach 11jährigem Aufenthalt in Pernambuco (Brasilien) acquirirt hatte.

Als er mich im December 1878 aufsuchte, war seiner Angabe nach vor etwa 2 Jahren an dem linken Unterschenkel (dicht über dem Fussgelenk und daher für Druckwirkung des Gummizuges des Stiefels gehalten) der erste, ihm etwas unempfindlich vorkommende röthliche Fleck, 6 Monate später einige harte Stellen von 2—3 Zoll im Durchmesser an der Innenseite beider Oberschenkel und kurz darauf am ganzen Körper Flecke von meistens $\frac{1}{2}$ Zoll Grösse, theils weich, theils hart und fast sämmtlich empfindlich — entstanden. Sein Arzt in Pernambuco behandelte ihn trotz seiner Versicherung, niemals syphilitisch gewesen zu sein, mit Quecksilber — mehrere Mal bis zur Salivation — Jod, Arsenik, starken Abführmitteln, allein die Flecken vermehrten sich und auf dem ältesten am linken Schienbein erhob sich eine Blase, aus der eine auch auf die gesunde Nachbarschaft bis $3\frac{1}{2}$ Zoll im Umfang übergreifende und erst nach 4 Monaten zugeheilte Ulceration hervorging. Hierauf (im September 1878) nach Europa gekommen, hatte sich sein Zustand bedeutend verschlechtert, die kleinen Flecke waren grösser und einige von den grossen unempfindlich geworden, überdies hatten sich fast doppelt so viel neue kleine Flecke gebildet, als er bei seiner Abreise von Brasilien hatte. Statt des Gefühls von Eingeschlafensein der Hände und Füsse, welches beim Ausbruch der Krankheit die einzige abnorme Empfindung des äusserst kräftigen, muskel- und knochenstarken Patienten gewesen war, litt er nunmehr an einer Hyperästhesie fast des ganzen Körpers, so dass ihn der geringste Druck heftig schmerzte. Während das Gesicht, die Ohren und der Nacken bei der Aufnahme gleichmässig diffus, wie etwa durch Insolation, geröthet aussahen, existirten hingegen an den Extremitäten und dem ganzen Rücken nagelglied- bis flachhandgrosse, gelbbraune bis sepiafarbige Flecken, die meisten flach, die grössten am Rücken und den Oberarmen aber in ihrer ganzen Fläche härtlich infiltrirt und viele derselben, namentlich solche mit bereits weiss entfärbtem Centrum auf Nadelstiche bis $1\frac{1}{2}$ Cm. Tiefe unempfindlich. An den Händen und Unterschenkeln wechselten bräunlichrothe, theils glatte, theils leicht erhabene Flecken mit herabgesetzter Sensibilität mit anderen

hyperästhetischen Stellen. Den linken Nerv. ulnaris fühlte ich eine Strecke weit oberhalb des Condyl. intern. humeri verdickt und höchst sensibel bei Berührung. Beiderseits lepröse¹⁾ harte Inguinal- und Cruralbubonen.

Dieses Bild der rein fleckigen oder, wie ich diese Form zur Vermeidung von Verwechslungen mit der gar nicht zur Lepra gehörigen Morphaea Wilson's zu nennen vorgeschlagen habe²⁾, der maculös-anästhetischen Lepra besserte sich, wie es schien, unter dem Einflusse von salicylsaurem Natron, das ich auf Danielssen's Vorschlag anfangs zu 2 Grm., sehr bald steigend bis 6 Grm. p. die (neben 3 Dampfbädern wöchentlich) brauchen liess, auffallend: schon nach 3 bis 4 Monaten waren sämmtliche Flecken heller geworden, weiterhin, im 6. und 7. Monat, die flächenhaft, wenngleich oberflächlich, infiltrirten weich und an den Rändern gegen Nadelstiche empfindlicher, Gesicht und Nacken viel weniger roth und von normalem Volumen, das bei der Aufnahme tief dunkelrothe und sofort coagulirende Blut war hellroth und rann aus Nadelstichen sehr flüssig hervor. Allein während und trotz des nur selten (wegen Ohrensausens) auf einige Tage unterbrochenen 2jährigen Gebrauches des salicylauren Natrons und trotz des totalen Schwindens fast aller Flecke sah ich unter meinen Augen im Februar 1881 ganz vereinzelte kleine Knoten in den Ohrläppchen, der Kreuzgegend und am linken Oberschenkel — also wie man es früher gewöhnlich nannte, den Uebergang oder die Complication von anästhetischer mit tuberculöser (richtiger nodöser) Lepra entstehen.

Durch diese Wahrnehmung, von der ich bei früheren Studien in Lepragegenden nur die umgekehrte Reihenfolge, das Hinzutreten des Symptomencomplexes der anästhetischen zu jahrelang bestehender Knotenlepra gesehen und bei den erfahrensten Autoren³⁾ als das bei Weitem häufigere gelesen hatte, drängte sich mir der Gedanke auf, dass diesen Knoten eine Selbstinfection aus einem der genannten Krankheitsheerde in der Haut, den Nerven oder Lymphdrüsen zu Grunde liegen und dass sie eine positivere Ausbeute als

¹⁾ Klinisch schon von Danielssen in den Jagtagelser om Hudsygdome (Recueil d'observations des maladies de la peau, Kapitel: Elephantiasis Graecorum anaesthetos), Christiania 1863, anatomisch von A. Hansen (Zur Pathol. des Aussatzes, Arch. f. Dermatol. u. Syph., 1871, 3. Jahrgang, S. 198) auch für diese, von letzterem „maculös“ genannte Form der Lepra nachgewiesen.

²⁾ Vgl. meine Reiseskizze: Ueber die Lepra an der Riviera nebst Bemerkungen zur Pathologie der Lepra überhaupt. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syph. 1876. S. 14.

³⁾ Boeck et Danielssen, Traité de la Spädalskhed, Paris 1848, p. 316, und Jagtagelser om Hudsygdome, l. c. In dieser ausgezeichneten Arbeit hat schon Danielssen die anatomische Uebereinstimmung der Nerven- und Hauterkrankung bei der anästhetischen, Lepra, sowie der Structur der Flecken dieser Form mit derjenigen der Knoten nachgewiesen.

das bisher stets vergeblich auf Spaltpilze von mir untersuchte Blut des Patienten ergeben müssten.

Um das kostbare Material — Patient gestattete zunächst nur einen Knoten zu exstirpiiren — sowohl für die Untersuchung auf Bakterien, als für die Uebertragung auf Thiere möglichst zweckmässig zu verwerten, setzte ich mich mit Hrn. Dr. R. Koch, Regierungsrath im Reichs-Gesundheitsamt, in Verbindung, für dessen erfahrungsreiche Unterstützung bei den Experimenten und bei der nachfolgenden Beobachtung der Thiere ich demselben hiermit öffentlich meinen Dank ausspreche.

Da bis dahin nur misslungene Impfungen in das subcutane Zellgewebe von Kaninchen seitens Armauer Hansen's¹⁾ vorlagen, beschlossen wir, einerseits an erheblich mehr Arten von Warmblütern, besonders auch an Affen, zu experimentiren, andererseits, eingedenk des alten, auch von Aerzten noch getheilten Volksglaubens in Lepraländern von der Entstehung der Lepra aus der Nahrung namentlich von Fischen, auch solche zu impfen. Bei der ungemeinen Schwierigkeit, geimpfte Seefische hier lange genug am Leben zu erhalten, wählten wir einstweilen Aale (*Anguilla vulgaris*) und einen Schlammpeizer (*Cobitis fossilis*).

So erstreckten wir die Uebertragungsversuche auf Repräsentanten sämmtlicher Wirbelthiere.

Ebenso variirten wir die Applicationsorgane, wie aus Nachstehendem erhellit, ausser dem subcutanen Zellgewebe und der Cutis auf die Lippenschleimhaut (Affe), die vordere Augenkammer (Kaninchen), den Rückenlymphsaek (Frosch).

Am 12. April 1881 wurde also dem Patienten ein Lepraknoten vom Oberschenkel excidirt und frisch, theils als Saft, in welchem sich auf damit bestrichenen und getrockneten Deckgläschen nach Methylviolettfärbung Bacillen vorfanden, grösstentheils aber als kleine Gewebstückchen auf folgende Thiere geimpft resp. transplantirt:

1) Ein mittelgrosser, männlicher Java-Affe und zwar:

a) Transplantation von 3 kleinen Knotenstückchen in das Unterhautzellgewebe am Rücken, zwischen den Schulterblättern, hierauf Anlegung von 2 Hautnähten;

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 79. Heft I. S. 40 (1880), reproducirt aus seinen interessantesten: Undersøgelseer angaaende Spedalskhedens Aarsager, tildels udfoerte sammen med Forstander Hartwig. Norsk Magaz. f. Laegevidensk. 1874. 3. Serie. Bd. IV. Hft. 9. Sep.-Abdr. S. 75.

b) Inoculation mit Knotensaft in die Cutis beider Ohren sowie

c) beider oberen Augenlider,

d) 2 Transplantationen kleinster Stückchen in die Schleimhaut der Unterlippe, nahe dem Lippenrande.

2) 2 Meerschweinchen: Transplantation eines Knotenstückchens subcutan an der Basis je eines Ohres (bei dem einen des rechten, bei dem anderen des linken Ohres).

3) 2 junge weisse Ratten: Transplantation kleiner Stückchen subcutan in die Nähe der linken resp. rechten Leistengegend.

4) Weisse Maus, desgl. am Rücken.

5) 2 mittelgrosse Kaninchen: α) Transplantation eines Knotenstückchens in die rechte, zweier Stückchen in die linke vordere Augenkammer, β) desgl. eines Stückchens in die linke vordere Kammer.

6) Taube: kleines Knotenstückchen subcutan am Hals (über dem Kropf).

7) 3 Aale: Transplantation kleinster Stückchen in eine geschnittene kleine Hauttasche am Halse unterhalb des Unterkiefers.

8) Schlammpfeizer: Transplantation in die Rückenmuskeln.

9) Frosch: desgl. in den Rückenlymphsack.

Am 25. April starb der Frosch, am 23. Mai ein Aal, ohne dass die mikroskopische Untersuchung im Blut oder den Geweben Bacillen aufzufinden gestattete. Am 7. Juni starb das eine Kaninchen (α), welchem in beide vorderen Augenkammern Leprastückchen vor 56 Tagen implantirt worden waren, ohne dass sich an den letzteren bis zum Tode die geringste Veränderung, auch an den Augenhäuten makroskopisch keinerlei entzündliche Reaction gezeigt hätte. Dieses Thier hatte schon seit 12 Tagen sehr wenig gefressen und war bedeutend abgemagert, vor 4 Tagen schien die linke, vor 2 Tagen beide vordere Extremitäten paretisch zu sein, es bewegte sich nur träge auf starkes Antreiben vorwärts und lag öfter auf der linken Seite. Bei der Section fand ich acuten Enterokatarrh und linksseitige Pneumonie, in keinem einzigen inneren Organe aber, welche ich sämmtlich — gleichwie bei allen folgenden Thieren — nach vorgenommener Härtung in absolutem Alkohol in Schnittserien zerlegte, nach der mustergültigen Vorschrift

von Weigert¹⁾ mit Gentianaviolett BR färbte und mit der homogenen Oelimmersion $\frac{1}{18}$, Ocular 2 oder 4 von Zeiss nebst Abbeschem Beleuchtungsapparat²⁾ in Nelkenöl resp. Canadabalsam untersuchte, einen leprösen Heerd noch auch freie Bacillen; desgleichen nicht in angetrockneten, gefärbten und mit Alkohol abgespülten Proben von Blut aus grösseren Venen und dem Herzen, noch auch in dem ebenso präparirten Liquor peritonei. Auf den interessanten Detailbefund an den transplantirten Knotenfragmenten in den Augen dieses, sowie des anderen Kaninchens (β), welches noch bis zum 30. September, also $5\frac{1}{2}$ Monate nach der Impfung, ganz munter blieb und behufs anderweitiger Verwendung getötet wurde, gleichfalls ohne positiven anatomischen Leprabefund in anderen Organen, komme ich später zurück.

Bei den Ratten und der Maus fühlte man die transplantirten Stückchen gegen den 18. Tag ein wenig vergrössert durch, aber am 32. nur noch spurweise. Die Thiere zeigten auch in den folgenden Monaten nirgend am Körper sichtbare Veränderungen, wuchsen und mästeten sich ausgezeichnet. Bei keinem ergab die Section an der Impfstelle oder entfernt davon Bacillen. Ein hanfkörniges Knötchen, das ich subcutan nahe der Leistengegend der einen Ratte noch nach 8 Monaten durchfühlen konnte, erwies sich als Lymphdrüse von normaler Structur ohne Spur von Mikroorganismen.

Gleich negativ war der Befund bei der nach 4 Monaten anderweitig verwendeten Taube, bei welcher schon am 18. Tage nichts mehr an der Impfstelle zu bemerken war.

Die beiden Meerschweinchen, bei welchen die implantirten, in den ersten 14 Tagen noch leicht prominirenden Lepraknötchen in der 5. Woche nur noch gering abzutasten waren, boten ein erhöhtes Interesse, indem sie beide um diese Zeit (am 14. Mai) als trächtig constatirt wurden. In der 7. Woche schienen die Impf-

¹⁾ Zur Technik der mikroskopischen Bakterienuntersuchungen. Dieses Archiv Bd. 84. Heft 2. S. 279. Das von Weigert empfohlene Gentianaviolett, von der Berliner Actiengesellsch. für Anilinfabrication, Berlin SO., bezogen, bewährte sich auch mir ausgezeichnet.

²⁾ Auch ein, nach Analogie desselben von Hartnack auf Anregung des Herrn Dr. Max Wolff hier gearbeiteter, in Hartnack's alten Objecttisch einschiebarer Beleuchtungsapparat nebst Hartnack's Wasser-Immersion X geben sehr klare Bilder der Leprabacillen.

knötchen bei beiden Thieren wieder vergrössert zu sein. Bei dem einen, welches in der 9. Woche nach der Lepratransplantation 3 Junge geboren hatte, die sich weiterhin ganz normal entwickelten, war das implantirte Knötchen auch noch in der 12. Woche unverändert fühl- und sichtbar, bei dem anderen, in der 12. Woche 2 Junge gebärenden war zur selben Zeit kein deutlicher Rest jenes zu finden. Das erstere Meerschweinchen gebar am 30. August zum 2. Mal nach der Lepraimpfung resp. 138 Tage nach derselben wieder 3 Junge von normalem Aussehen. Doch erschien das Thier sehr matt und wurde 2 Tage darauf todt vorgefunden. Als Todesursache ergab sich eine Pneumonie der unteren Lungenlappen, in keinem inneren Organe noch in einer Lymphdrüse im Bereich der Impfstelle fanden sich Bacillen. An der Stelle des implantirten Knötchens fand ich eine rundliche, graugelbliche, käsig-trübe, keinen einzigen Kern oder Bacillus mehr gefärbt aufweisende Masse, eingeschlossen von einer neugebildeten, zellenreichen Bindegewebskapsel, deren Endothelien und Rundzellen ebenso wenig wie die Wandelemente eines dicht an jene angrenzenden Blutgefäßes eine Spur von Organismen enthielten. Als Rudimente vormaliger grosser Leprazellen betrachte ich einige Haufen grösserer, gelblicher, ovaler oder eckiger Schollen, welche zunächst an der Innenwand der abkapselnden Neomembran liegen und sich, wenn auch gleich kernlos und ohne tinctorielle Reaction, doch von dem übrigen käsignen Brei durch ihre bewahrten Contouren und ihre epithelialähnliche Aneinanderlagerung abheben. — Während nun die 3 Jungen des ersten Wurfes dieses Thieres gleich den 2 des anderen, gleichzeitig geimpften, auch noch nach 8 Monaten ganz munteren und wieder trächtig gewordenen Meerschweinchens vortrefflich gediehen und keinerlei Krankheitssymptome zeigten, blieben die 3 kurz vor dem Tode des ersten Mutterthieres geborenen Jungen nur in Folge mangelhafter, künstlich nicht zu substituirender Ernährung in ihrem Wachsthum zurück und mager. Dass dies wirklich ausser jedem Zusammenhange mit der Impfung des Mutterthieres war, erhellt zum Ueberfluss aus der wieder ganz normalen Entwicklung der von dem 2. Mutterthier 9 Monate nach der Impfung geborenen Jungen. —

Auffallende Krankheitserscheinungen boten nur der Schlammpeizger, ein Aal und der Affe dar. Bei dem erstgenannten er-

schien etwa am 22. Tage nach der tiefen, intramusculären Transplantation an der Impfstelle am Rücken eine ganz oberflächlich unter der Epidermis liegende, fast linsengrosse, knötchenähnliche Erhabenheit, deren bei Bewegungen des Thieres etwas schlotternder Epidermisüberzug an einer kleinen Stelle durchbrochen war. Diese Erhabenheit hatte sich ein wenig abgeflacht, die Durchbruchsstelle ein wenig erweitert, als am 72. Tage, nachdem der Schlammpeizer sich schon einige Tage sehr träge bewegt hatte, an seinem Kopf, Körper und Flossen rothe, an Blutzersetzung erinnernde Streifen auftraten, der ganze Körper auffallend steif und die Kiemen nur äusserst langsam und selten bewegt wurden. An dem etwa 10 Stunden nach diesen Vorboten gestorbenen Thier fanden sich weder in dem frisch untersuchten Blut, noch in den roth verfärbten Streifen der Haut, noch in den, nach der Alkoholhärtung des Thieres untersuchten inneren Organen Bacillen. Hingegen fanden sich ausserordentlich zahlreiche, theils einzelne, theils paarweise zusammenhängende, die Leprabacillen des Menschen um das 2—3fache an Dicke und bis zum Doppelten an Länge übertreffende — seltener jenen gleich lange — Bacillen in länglichen Spalten der Epidermis; meistens lagen sie an den Wänden, besonders massenhaft an den Endpunkten dieser, der Oberfläche der Cuticula parallelen, nirgend tiefer (etwa bis in die Musculatur) reichenden, in ihrem kurzen Verlauf ungleich weiten und von keinerlei Endothel bekleideten, also wohl artificiellen (Riss-) Spalten frei, nur selten gruppirt um oder gar eingedrungen in Zellen, deren Kerne ebenso intensiv wie die Bacillen vom Gentianaviolett gefärbt waren. Zwischen den Stäbchen fanden sich auch einzelne Micrococcen.

Der zweite Aal war bis zum 63. Tage im Ganzen heller, grau-grünlich geworden, zeigte aber überdies zahlreiche grauweisse Flecken auf der Rückenseite. Die noch in der 6. Woche als Knötchen prominent gewesene Impfstelle war jetzt nur noch eine glatte flache Wunde. Am 90. Tage, bis zu welchem die grauweissen länglichen Flecken, die sich bei genauerer Betastung als flach erhabene, linsen- bis 2 Cm. grosse Knoten mit gelockerter Epidermis erwiesen, sich vermehrten, starb dieser Aal. In einem jener flachen Knoten, dessen Saft behufs vorläufiger Untersuchung frisch auf Deckgläschen angetrocknet wurde, fanden sich zwei Sorten von Bacillen, die eine dem *Bacillus leprae* ähnlich,

die andere feiner und kürzer. Nach der Härtung auf Schnitten untersucht, fanden sich die feinen Bacillen in grösserer Masse nur zwischen den pigmentreichen Schichten der Oberhaut; in der Haut und den oberen Muskellagen nahm ihre Menge sehr ab. Weder in den strotzend mit wohlerhaltenen Blutkörperchen gefüllten Blutgefässen der zahlreich untersuchten Knoten, noch sonst im Blute, noch in den inneren Organen konnten Bacillen irgend welcher Art nachgewiesen werden. Dieser sich im Wesentlichen auf die oberflächlichsten Hautschichten concentrirende, nirgend einen Transport von oder in andere Organe darthuende Befund — obendrein von Bacillen, deren überwiegende Mehrzahl an Feinheit und Länge hinter denjenigen des implantirten, mir immer als Vergleichsobject dienenden Leprastückchens zurückblieben und welche frei, meistentheils in, der Oberfläche der Epidermis parallelen Reihen lagen, — legte den Gedanken an eine accidentelle parasitische Krankheit der Haut dieses Aales näher, als etwa die Anuahme einer leprösen Erkrankung. Auch hatte ich in der nach dieser Erfahrung nochmals durchsuchten Haut ebenso wenig wie in einem inneren Organe des zuerst gestorbenen Aals irgend etwas Aehnliches gefunden und der dritte Aal lebt noch jetzt (nach $\frac{3}{4}$ Jahren), ohne die geringste Veränderung an seinem, seit der Impfung wohl um das Doppelte gewachsenen Körper zu zeigen.

Aber nicht zufrieden mit diesen negativen Stützen jener ersteren Annahme suchte ich — leider erst kurz vor Abschluss dieser Arbeit, so dass ich über den Erfolg meiner begonnenen diesbezüglichen mikroskopischen Untersuchungen und Impfversuche noch nicht berichten kann — bei Fischkennern mich darüber zu unterrichten, ob ihnen bei Aalen und besonders bei Seefischen, wie sie an den Küsten von Lepraländern vorkommen, derartige Erkrankungen, wie an den von mir vorgelegten Stücken, bekannt seien. Ueberraschender Weise theilten mir nun der Director des Berliner Aquariums, Herr Dr. O. Hermes, und einige Beamte dieses Institutes mit, dass sie — abgesehen von der allbekannten, wie zarte graue Wolkenschleier um die Thiere flottirenden und zuletzt sie ganz einhüllenden Saprolegnia, die ich bei verschiedenen Fischen, wie *Umbra Cramerii*, *Stichlingen* u. a. alsbald sehen konnte — eine von ihnen schlechtweg „Knotenkrankheit“ genannte, zu zahlreichen tiefen Substanzverlusten am Körper führende und tödende Affection sowohl beim Aal als

(Öster) bei Dorschen, Brassen (Sparusarten), Lippfischen (Labrus-arten) gesehen, wenn auch nicht genauer verfolgt haben.

Einstweilen möchte ich hier nur mittheilen, dass ich bei Entleerung eines grossen, von etwa 100 Aalen bewohnten Seewasserbeckens nicht weniger als 4 mit halbzerstörtem Ober- oder Unterkiefer bei sonst intakter Körperoberfläche vorfand; dem einen der selben fehlte mit der grösseren Hälfte des Oberkiefers sogar schon das gleichseitige Auge. Diese Affection kennzeichnete sich durch tiefe, am Grunde schmutzig blutrothe, an den Rändern mit einem grauweissen Häutchen umsäumte, die Kiefer in der Länge von $\frac{1}{2}$ bis $1\frac{1}{2}$ Cm. blosslegende und dann zerstörende Substanzverluste; in ihrer Nähe sah man zuweilen eine oder mehrere stecknadelkopfgrosse grauweisse, flache Erhebungen der Epidermis. In einem anderen Seewasserbecken beobachtete ich nach kurzer Zeit ausser einem Aal mit dieser Affection am Unterkiefer einen anderen nebst mehreren grossen Seeaalen (*Conger vulgaris*), welche an der Rücken- oder Bauchseite, besonders oft in der Nähe der Aftermündung, sowie an den Rücken- oder Schwanzflossen runde oder ovale Geschwüre darboten, die bis auf die Muskeln drangen, auch die Flossen theilweise zerstörten und neben denen gleichfalls grauweisse, linsengrosse Flecken mit leicht ablösbarer Epidermis existirten. Diese hie und da noch flachen Ulcerationen erschienen hiernach nur als vorgückteres Stadium der Hautveränderungen meines 2. Impfaales, welche sonach nicht Consequenzen der Lepraimpfung, sondern eine zufällig auch bei ihm aufgetretene, bei Fischen, wie es scheint, nicht seltene Erkrankung darstellten¹⁾. —

¹⁾ Nach Abschluss des Manuscriptes starb, 11 Monate nach der Lepraimpfung, der 3. Impfaal, an dem noch vor etwa 3 Wochen nichts Abnormes sichtbar war. An ihm beobachtete ich zum 1. Mal die Combination der, bei den Insassen des Aquariums bisher von mir immer nur getrennt gesehenen Ulcerationen der Haut des Körpers, von welchen erst 4 noch oberflächliche und eine, die Rückenflossen halbmondförmig excavirende existirten, mit dem beginnenden nekrotisirenden Prozess am Unterkiefer. In dem erst linsengrossen grauweissen, pulposen Hautbezirk an demselben nahe der Mundöffnung, unter welchem bereits der Kiefer arrodirt und rauh war, fanden sich zwischen zahllosen extravasirten Blutkörperchen grosse Züge kurzer und feiner Stäbchenbakterien neben vielgliedrigen *Micrococcusketten* und -Häufchen. —

Diesen Symptomencomplex finde ich bisher nirgends, weder in den „Beiträgen zur Fischerei-Statistik des deutschen Reichs, Abschnitt: Krankheiten

Bei dem Affen liessen sich, nachdem nach Entfernung der beiden Hautnähte aus der Hauptimplantationsstelle am Rücken eine minimale, ganz oberflächliche (nur einige Coccen bergende) Eiterung während weniger Tage stattgefunden hatte, noch am 18. Tage zwei getrennte Stücke daselbst subcutan durchfühlen; auf dem rechten Augenlid erhab sich an diesem Tage ein sehr kleines Knötchen. Am 32. Tage war von jenen nur noch sehr wenig zu fühlen und von den übrigen Impfstellen (b, c, d) nur Spuren zu sehen; am linken Unterkieferrande aber fühlte ich eine erbsengrosse Lymphdrüse. Am 46. Tage bestand auf dem rechten Augenlid noch eine minimale lineare Erhebung, am linken Ohr ein fast stecknadelkopfgrosses Knötchen mit hellbräunlicher Färbung der Nachbarschaft, an der Unterlippe gar nichts, während die subcutanen Einschiebel am Rücken seit mehreren Tagen zu einem Knoten von der Grösse einer halben Erbse gewachsen waren. Dieser verkleinerte sich während der nächsten 12 Tage wieder ein wenig und die scheinbaren Impf-effecte an dem einen Augenlid und Ohr schwanden gänzlich, während sich rechts am Unterkiefer und in der Mittellinie des Halses neue Drüsenschwellungen bis zur Grösse einer halben Wallnuss einfanden. Der Affe sprang nun nicht mehr in dem geräumigen Stall umher und kletterte unbeholfen. Aus dem rechten gerötheten und chemotischen Auge flossen (am 58. Tage) reichliche Thränen, ebenso wurde beständiger Ausfluss aus dem rechten Nasenloch bemerkt. Bis zum 72. Tage hatten sich alle Symptome gesteigert: neue harte, auf Druck wenig empfindliche, subcutan verschiebbare Drüsenschwellungen längs des Unterkiefers, ebenso reichliche Schleimsecretion des rechten Auges — übrigens bei normaler Cornea und Pupille — wie wässriger Ausfluss aus der rechten Nasenhöhle, deren Schleimhaut jetzt an der äusseren Wand und dem Septum cartilagineum 3 leistenförmige rothe Wulstungen erkennen liess. Hingegen war von den implantirten Knötchen am Rücken nur noch wenig durchzufühlen, von den anderen Impfstellen, gleichwie von einem am 63. Tage über dem rechten Stirnbein bemerkten stecknadelkopfgrossen, um ein Haar sitzenden Knötchen und einem über dem linken Stirnbein bemerkten, ebenso kleinen, weissen, kaum

der Fische, herausgeg. von L. Wittmack^a, noch in der „Patologia Ryb von Michał Girdwojá. Wyciąg z Pamiętników Towarzystwa Nauk Scistych w Paryżu Tom. IV. rok 1877.“ erwähnt.

erhabenen Punkt nichts mehr vorhanden. Am 84. Tage war subcutan an der Rückenimpfstelle recht wenig mehr zu fühlen; unter stetiger Zunahme der genannten Symptome, wozu heute eine schwache Nasenblutung trat, war das Thier viel stiller und minder beweglich geworden, als früher. Am 15. Juli (93. Tag) notirte ich: Seit etwa 5 Tagen eine knotenähnliche, bräunliche, an einen menschlichen Lepraknoten erinnernde Hautanschwellung der Oberlippe unter dem Eingang der rechten Nasenhöhle nahe dem Septum, das ganze Dach der letzteren gleichmässig und hart geschwollen, so dass die links leicht fühlbare Nasenwangfurche rechterseits vollkommen verstrichen ist. Seit diesen 5 Tagen ist die Nase — auch die Mucosa der linken ist etwas geschwollen, — für Luft so unpassirbar, dass der Affe mit dem Munde athmet, meistens still liegt und den Eindruck eines schwer Kranken macht. Neben allen obigen Localsymptomen fiebert er stark und ist abgemagert. Das Impfknötchen am Rücken ist total verschwunden, wenngleich die kleine Incisionsnarbe sichtbar ist.

Noch in der ersten Hälfte des August imponirte das Krankheitsbild derart für eine gelungene Uebertragung, dass ein sehr erfahrener Leprakenner, welcher besuchsweise diesen Affen sah, geradezu die Diagnose auf Lepra desselben stellte. Unter Zunahme der Dyspnoe und des hectischen Fiebers, aber ohne dass sich an der übrigen Haut des Körpers Veränderungen einstellten, starb er endlich am 18. Augnst (126. Tag). Die Section ergab: die rechte Nasenhöhle von dickem käsigem Eiter vollständig angefüllt und cystenartig ausgedehnt; am Septum, an und neben der Nasenmuschel flache Geschwüre mit gezackten Rändern. Die Submaxillardrüsen bis Taubeneigrösse angeschwollen, fluctuiren, entleeren beim Einschneiden dünnen Eiter; in einzelnen ist der Inhalt ziemlich fest und käsig. Kehlkopf und Luftröhre unverändert. Beide Lungen und Pleurae von zahlreichen, bis erbsengrossen grauen und gelben Tuberkeln durchsetzt. Sämmtliche Organe der Bauchhöhle enthalten mehr oder weniger grosse Tuberkeln, am meisten das Omentum majus und die Milz; diese ist ausserordentlich vergrössert und von käsigen Massen durchsetzt. In der Leber und den Nieren gleichfalls zahlreiche Miliartuberkel. Auch bei der mikroskopischen Untersuchung stellten sich alle diese Veränderungen nur als tuberculöse heraus; so wenig wie im Blute oder in irgend einem inneren Organe fanden sich in einer der verschiedenen Impfstellen

— insbesondere auch nicht in der zur einfachen Narbe gewordenen am Rücken, — oder in der Hautanschwellung der Oberlippe Bacillen vor. Die erstere war durch eine die ganze Cutis und das Unterhautgewebe bis auf die Schleimhaut der Oberlippe durchsetzende entzündliche, stellenweise auch schon käsig degenerierte Zelleninfiltration bedingt. Ebenso war die bis zum Tode anhaltende heftige Conjunctivitis nur durch die katarrhalische Dacryocystitis von der Nase her entstanden. Zum Ueberfluss brachten noch 2, mit den frischen Tuberkeln aus dem Omentum des Affen auf 2 Meerschweinchen vorgenommene subcutane Impfungen bei diesen in 5 und 6 Wochen Miliartuberculose hervor. —

War es sonach bei keinem einzigen unserer Versuchsthiere gelungen, allgemeine Lepra zu erzeugen, so entbehrt auch die Behauptung Neisser's¹⁾, er habe bei Hunden wenigstens *locale* Lepra hervorbringen können, der objectiven Begründung. Die „unzweifelhafte Hervorbringung einer leprösen Neubildung bei Hunden“ sowie die hierauf gebaute histogenetische Erklärung ihrer Entstehung „auf dem Wege der Entzündung, deren Producte, die Wanderzellen, unter dem Einfluss des eingeführten Agens, also der Bacillen, einen specifischen Ablauf nahmen und zwar nach zwei Richtungen hin etc.“ basirt auf folgenden Transplantationsversuchen Neisser's in das subcutane Bindegewebe von Hunden. „Bei dem einen war das eingeführte Stück eines Lepraknotens nach 21 Tagen ohne jede Spur verschwunden. Ein anderer, operirt am 16. October, starb am 18. November. Unter der Narbe fand sich ein etwa linsengrosses, von faserigem Bindegewebe umgebenes zartes Stückchen von gelbbrauner Farbe. Mikroskopisch zeigt es zwischen feinen Bindegewebsfasern dichtgelagerte helle Zellen mit rundlichen voluminösen, mässig dunkel gefärbten Kernen. Alle diese Zellen, die die Wanderzellen an Grösse bedeutend übertreffen und einen auffallend jungen (?) Eindruck machen, enthalten reichlich Bacillen und kleine mehr körnige Gebilde. Am Rande dieser aus ovalen Zellen bestehenden Masse liegen schmale Schichten spindelförmiger, dicht aneinander gedrängter Bindegewebszellen, auch diese theilweise Bacillen in ihrem Protoplasma beherbergend. — Interessanter noch war der Befund an einem vierten, am 16. October operirten, am

¹⁾ Weitere Beiträge zur Aetiologie der Lepra. Dieses Archiv. 1881. Juni-Heft. Bd. 84. S. 536.

6. Januar getöteten Hunde, an dem man schon während des Lebens einen allmählich sich vergrössernden Knoten unter der Incisionsnarbe fühlten konnte.“ (Vergl. oben die diesbezüglichen, bei genügendem Abwarten des spontanen Ablebens aber vollkommen rückgängig gewordenen Schwankungen in den ersten 7 resp. 8 Wochen an den subcutanen Implantationsstückchen bei unseren Meerschweinchen und Affen!). „Bereits makroskopisch grenzte sich ein bohnengrosser Knoten von gelbgrauer Farbe und derber Consistenz gegen das umliegende Bindegewebe ab, nach oben ohne Trennung in die Coriumnarbe übergehend. Dieser Tumor besteht gleichfalls aus sehr voluminösen epithelähnlichen, gradezu „leprösen“ Zellen, und ist nirgends eine Spur von Bacillen zu finden. — Diese Befunde sind, so weit ich sehe, nur einer Deutung fähig. Da die eingeführten menschlichen Tuberkel nicht 4, resp. 11 Wochen sich erhalten können, so können die gefundenen Tumoren nur neugebildete sein. Beweisend hierfür ist namentlich die Thatsache, dass alle Kerne sich gut und exact färbten, während wir ja wissen, dass stets im lebenden Körper die Kerne eingebrachter Zellenmassen zu Grunde gehen. Der eingebrachte Tuberkel wurde also resorbirt und durch eine Neubildung ersetzt“ (deren Histogenese nun mit den oben citirten Worten erschlossen wird).

Schon beim Erscheinen dieser Neisser'schen Arbeit hatten wir aus der fast täglichen Beobachtung unserer, damals 2 Monate zuvor geimpften Versuchsthiere die Gewissheit, dass der Vordersatz Neisser's, „die eingeführten menschlichen Tuberkel können sich nicht 4 resp. 11 Wochen erhalten“, und somit alle darauf gebauten Schlüsse unbewiesen seien. Namentlich hatten sich die klar sichtbaren Impfstücke in der vorderen Augenkammer unserer Kaninchen als gar nicht verändert verfolgen lassen und hatten wiederum die Vorzüglichkeit dieses Applicationsorgans im Vergleich mit den nur palpablen, mehrfacher Deutung fähigen Schwankungen im Volumen der, den genannten anderen Thieren subcutan implantirten Leprastücke dargethan. Die Schlussfolgerung Neisser's, „folglich können die vorgefundenen Tumoren nur neugebildete sein“, war um so weniger begründet, als er selbst weiterhin, wenn auch nur ganz kurz, angab, in die vordere Augenkammer von Kaninchen eingebrachte Leprastückchen noch nach 62 Tagen fast unverändert liegen gesehen zu haben. Vollends aber ergab sich das Unhaltbare

jener vermeintlich „zweifellosen Erzeugung localer Lepra“ auch nach der Seite ihrer histologischen Prämissee hin aus meinen mikroskopischen Untersuchungen der implantirten Leprastückchen aus der vorderen Augenkammer. Als gemeinsamen negativen Befund sowohl in beiden Augen des am 56. Tage an einer accidentellen Krankheit gestorbenen, als des erst nach $5\frac{1}{2}$ Monaten — nachdem das implantirte Leprastückchen immer noch sehr deutlich und nur ein wenig geschrumpft nahe dem Scleralrande der durchaus klaren Cornea sichtbar geblieben und auch die Iris stets normal erschienen war, — getöteten Kaninchens fasse ich zunächst die völlige Abwesenheit etwa eingewanderter Bacillen in der Cornea oder Iris zusammen. Hingegen waren dieselben als ausgezeichnet schöne, „glatte und intacte Stäbchen“ haufenweise neben wohl erhaltenen und tief gefärbten — und doch nicht neugebildeten — meistens mehrfachen Kernen in den grossen, bis auf eine geringe Aufhellung ihres Protoplasmas unveränderten Geschwulstzellen am 56. Tage nach der Transplantation noch so massenhaft eingeschlossen, dass ich den Humor aqueus als das denkbar beste Conservirungsmedium des gesammten Inhaltes der Leprazellen ansprechen möchte. Im Einzelnen unterschied sich der Befund an den beiden Augen dieses Thieres insofern, als er nur in der linken vorderen Kammer die 2 dicht an einander gelagerten Leprastückchen wirklich frei liegend, d. h. durch eine äusserst feine neugebildete, absolut bakterienfreie Bindegewebsschicht an die hintere Wand der Cornea angelöhet, darthat. In diesen 2 Stückchen fanden sich die reichlichsten Ansammlungen der grossen Leprazellen in der Mitte der Knötchen und näher der Cornealwand; vereinzelt fehlten sie aber auch nicht in dem hinteren Drittel der Knötchen, in deren heller Grundsubstanz vorwiegend grössere und kleinere Spindelzellen sichtbar waren. Das Protoplasma jener schien nur insofern stellenweise verändert zu sein, als es hie und da durch geringere Annahme des Gentianaviolets die differenzirte Färbung der Kerne und der Bacillen um so schärfer hervortreten, außerdem neben 1—4 wohl tingirten Kernen öfter, als im frisch extirpirten Knoten, Vacuolen erkennen liess. Rechterseits erwies sich das elliptische Impfknötchen eingekleilt zwischen die normalen Hornhautlamellen. Seine centrale Hauptmasse bestand vorwiegend aus einem fast homogenen, mit elastischen Fasern durchsetzten, wenige, braun pigment-

tirte Spindelzellen enthaltenden, nicht tingirten Bindegewebe, während sowohl die grossen, bacillenreichen, vielkernigen, als die kleineren Rund- und Spindelzellen an seinen beiden Endpunkten (Polen) auffallend reichlich, weniger entlang seiner vorderen und hinteren Seite angesammelt waren. Sonst überall ohne Entzündungszone direct an die Cornealfasern grenzend, fanden sich nur an einem Pole des Knötcchens um die Anhäufung jener grossen, zum Theil mit Irispigment erfüllten Leprazellen 2- bis 3 fache Reihen junger Spindel- und weniger darunter gemischten Rundzellen, deren enger Zusammenhang und allmählicher Uebergang in das Cornealgewebe auf eine Provenienz aus letzterem schliessen liessen. Nahe dieser Stelle war auf einer sehr kurzen Strecke an der hinteren Wand der Cornea ein wenig Irisgewebe angelöthet, aus dessen grossen Pigmentzellen offenbar eine Verschleppung von Pigment in die benachbarte Schicht des Lepraknötcchens stattgefunden hatte. Die umgekehrte Invasion aber (von Bacillen aus jenem in die aus der Cornea und Iris stammenden Wanderzellen resp. in die keineswegs an ihrer Fortentwicklung aus diesen gehinderten spindelförmigen Zellen) hatte auch nicht an einer einzigen derselben stattgefunden. Gegenüber diesen Befunden am 56. Tage erscheint die Annahme Neisser's¹⁾ hinfällig, welcher ein auch in Bezug auf die topographische Anordnung der Elemente sehr ähnliches Bild in einem 5 Tage zuvor in die Peritonealhöhle eines Kaninchens eingeschobenen Lepraknötcchen fand, aber die nahe der Peripherie gesehenen „grossen, runden, längsovalen, auch längsgestreckten bacillenhaltigen Zellen, mit grossem hellen Kern, ihrer Form nach eine Zwischenstufe der epithelioiden und fertigen Bindegewebsszellen“ schon für „bacillenhaltige, rasch zu Grunde gehende Wanderzellen“ erklärt, deren „auffallende Grösse und Zurückbleiben der Entwicklung im Vergleich zu ihren gleichalterigen Nachbarzellen derselben Schicht“ er durch die eben stattgefundene Invasion von Bacillen in die vor 5 Tagen emigrirten Lymphkörperchen verursacht glaubt. Dieser Satz sowie der andere (p. 537): „das Kaninchen scheint gar nicht im Stande zu sein, die Bacillen zu ernähren, höchstens auf Tage beschränkt sich das Leben der eingeführten Pilzmengen,“ ist nach meinen obigen Untersuchungsergebnissen unmöglich aufrecht zu erhalten.

¹⁾ I. c. S. 535.

Umgekehrt bringen mich zwei Beobachtungen entgegengesetzter Art: die Wahrnehmung, dass in meinen genannten, in Canadabalsam aufbewahrten Augenkammer- und Corneapräparaten nach einem halben Jahre der bei Weitem grösste Theil der Bacillen unsichtbar geworden, d. h. total entfärbt ist, während die Kerne und Kernkörperchen der Geschwulstzellen den Farbstoff vorzüglich festgehalten haben, — ferner die an schlecht gehärteten, vor 9 Jahren mir aus Norwegen übersandten Spirituspräparaten lepröser Haut- und Schleimhautknoten beobachtete Nichtannahme des Gentianaviolets seitens der (gleichwohl vorhandenen und nach einiger Vorbereitung zur Anschauung gebrachten) Bacillen bei genügender Blaufärbung der Kerne, — welche sich freilich auch bei nur etwas längerem Liegen der Schnitte in Alkohol und namentlich gegen das aufhellende Nelkenöl wenig haltbar erweist, — auf den letzten, zu weit gehenden Schluss Neisser's. „Die (producirte) wahre locale Lepra bei diesen Hunden“, fährt er im Anschluss an die obigen Sätze fort, „scheint mir so unzweifelhaft, dass ich sogar aus dem als 2. Fall mitgetheilten Beispiel: Neubildung ohne Bacillen, einen Schluss in umgekehrter Richtung machen möchte. Es beweist dieser Befund meiner Ansicht nach, dass es durch Leprabacillen hervorgebrachte specifische Neoplasmen giebt, in denen die Bacillen, nachdem sie ihre eigenartige Wirksamkeit entfaltet, als solche verschwinden, dass also das Fehlen von Bacillen nicht ohne weiteres gegen die lepröse Natur einer Neubildung spricht, da die Bacillen entweder zu Grunde gegangen oder in einem vorübergehenden Sporenstadium sich befinden“. Nach dem makro- und mikroskopischen Befunde liegt aber hier und in analogen Befunden die Möglichkeit nahe, nur durch Mängel in der Präparation, z. B. schlechte, die Tinction fast unmöglich machende Conservirung der Präparate (Weigert), oder Auswaschung der Schnitte in säuerlichem Alkohol (Weigert), die vorhandenen Bacillen blos nicht genügend kenntlich gemacht zu haben. Hat doch Neisser selbst jene erstere an früheren Stellen seiner Arbeit (S. 521, 526) für die „in seltenen Fällen auffallend spärliche Zahl der Bacillen im Verhältniss zur Zelleninfiltrationsmasse“ sowie für die „hochgradige Inconstanz der Färbung der Bacillen“, welche er oft schon nach 24 Stunden schwinden sah, verantwortlich gemacht.

Für diesen hohen diagnostischen Werth, den ich dem Vorhandensein dieser Bacillen in Geschwulstzellen gegenüber anderen neben Lepra in Frage kommenden Neubildungen auch klinisch beilege, beziehungsweise für meinen Zweifel an dem totalen Schwinden jener, so lange man noch Kerne oder gar Zellenprotoplasma färben kann, habe ich an zweierlei Material Erfahrungen gesammelt¹). Einmal an den oben erwähnten, mir vor 9 Jahren in, wie ich erst spät bemerkte, zu verdünntem Spiritus übersandten grossen Lepraknoten des Kehlkopfs und der Trachea sowie der äussernen Haut; die letzteren waren überdies, nach einigen Niederschlägen von Chromoxyd zu schliessen, vorher in Müller'scher Flüssigkeit oder Chromsäure gehärtet gewesen. Nachdem ich mich vor etwa 2 Jahren lange vergeblich bemüht hatte, durch Bismarckbraun²), Methyl- sowie Gentianaviolett — auch nach vorheriger Auswaschung der Schnitte in Kalilösung — Bacillen zu finden, ist es mir neuerdings gelungen, nach mehrwöchentlichem Einlegen jener Präparate in 96 prozentigen Alkohol, und Behandlung der Schnitte zuerst mit ziemlich concentrirter Essigsäure, darauf mit 5—10 prozentiger Kalilauge und nun erst mit 1 prozentiger wässriger Gentianaviolettlösung, (darauf Auswaschung in Alkohol, Nelkenöl, Balsam) eine reichliche Zahl von Bacillen neben den auch schon bei der früheren Präparation gefärbten Kernen und dem sonst überhaupt wohl erhaltenen Structurbilde grösserer Lepraknoten zur Darstellung zu bringen. Und dass es sich bei diesen Hautknoten obendrein um ältere, schon in regressiver Metamorphose befindliche Lepraproducte handelt, lehrt nicht blos ihre Grösse und schon makroskopisch viellappige Textur, sondern vor Allem ihr ungemeiner Reichthum an Vacuolen, beziehungsweise an den grössten, überhaupt vorkommenden Leprazellen, deren Kerne an Zahl schon erheblich

¹⁾ Selbstverständlich wird man nicht in den, gar nicht mehr charakteristischen Krankheitsresiduen, z. B. in Hautnarben lepröser Knoten oder in Nervenstämmen, welche in Folge der narbigen Contraction des verdickten intrafasciculären Bindegewebes schon geschrumpft sind, Bacillenheerde erwarten. In allen Fällen aber, wo wir noch von lepröser Neoplasie sprechen, halte ich ihren Nachweis nur für die Aufgabe einer guten Färbungstechnik.

²⁾ Dasselbe färbt, wie ich später durch Koch und aus Neisser's Arbeit erfuhr, Leprabacillen überhaupt nicht.

neben jenen zurücktreten. Selbst noch zwischen diesen Vacuolen, welche ich mit Neisser's neuerer Deutung hauptsächlich für vormalige Lagerstätten zerfallener Bacillenhäufchen ansehe, existiren in den schmalen leistenähnlichen gefärbten Protoplasmaresten theils erhaltene, theils körnig zerfallene Stäbchen; in den meisten kleineren Infiltrationszellen sowohl dieser Haut- als namentlich der genannten Schleimhautknoten, hie und da auch frei im Zwischengewebe sehe ich nur wohl erhaltene Stäbchen.

Noch interessanter ist mir das Auffinden derselben in eingetrockneten, nur in Papier eingeschlossenen leprösen Knoten der Haut, welche ich 1863, also vor 19 Jahren selbst in dem Reknaeshospiz zu Molde (Norwegen) Aussatzkranken ausgeschnitten, sowie in kleineren Knoten der Kehlkopfschleimhaut, welche ich zur selben Zeit in einer Bergener Leproserie schon als Spirituspräparat vorfand und welche ich, des compendiösen Transportes wegen, gleichfalls trocknete und grösstenteils bis jetzt in Papier eingehüllt liess.

Auf Schnitten aller dieser Präparate, nachdem dieselben in der vorstehend ermittelten Reihenfolge (Essigsäure u. s. w.) behandelt worden waren, finde ich die Bacilleninfiltration in so überraschend reichlicher, auf das Schärfste sich von dem nicht tingirten Grundgewebe abhebender Menge und so schön erhaltenen Haufen sowie Einzelindividuen, dass ich für das Studium nur der Bacillen, nicht auch der Structur der Neubildung diese Eintrocknung der letzteren in *toto* geradezu als brauchbare Methode der Conserverung resp. Isolirung jener empfehlen und in ersterer Beziehung der bisherigen Härtungsmethode, in letzterer der artificiellen Gewebsnecrose der Knoten (durch ihre Einführung in die Peritonealhöhle von Thieren, nach Senftleben und Neisser) anreihen möchte¹⁾.

Man sieht sehr klar, die Schichten der verdünnten Epidermis bis hinab zu der pigmentirten, in flachen Wellenlinien verlaufenden Grenzschicht des Rete nebstden epidermidalen Anhängen (Haarbälgen, Schweißdrüsengängen) — ganz so, wie in

¹⁾ Jedenfalls ist dieselbe in ihrer Ausbeute viel instructiver als das Härteln in schwachem Spiritus, so dass ich namentlich Reisenden in fernen Lepraländern, welche Glasgefäß oder absoluten Alkohol nicht zur Hand haben, diese Art der Einsammlung des Materials empfehlen möchte.

den vorerwähnten sowie in Spirituspräparaten von neuerdings extirpierten Hautknoten, — constant frei von Stäbchen. Diese scharfe Grenze, welche das Rete Malpighii dem Eindringen der letzteren entgegensemmt, habe ich beiläufig bemerkt, namentlich an solchen Präparaten von frisch nach der Exstirpation im Alcohol absolut gelegten Knoten würdigen können, welche bis in die obersten Lagen der Cutis einschliesslich der durch die Neubildung nicht ausgeglätteten Papillen von bacillenreichen Rundzellen infiltrirt waren, die dicht an die frei gebliebenen Zellen der Retezapfen (also bei ungemein zahlreichen Berührungspunkten) anstießen. In meinen vorliegenden getrockneten Knoten folgt erst, wie sehr häufig¹⁾), eine subepidermidale, von der Infiltration freie Bindegewebslage, unter welcher eine unübersehbare Menge blaugefärbarer kleiner und grösserer rundlicher Heerde in der, von vielen einzelnen Bacillen durchsetzten graugelben Grundsubstanz sichtbar ist. Während die spärlich zerstreuten grösssten Heerde gleichmässig tief tingirte, nicht mehr auflösbare, mit den „braunen Elementen“ Hansen's identische, nur gleichmässig mit Detritus erfüllte Kugeln darstellen, lassen sich alle dazwischen liegenden Heerde als fast nur aus Colonien von Bacillen mit sehr wenigen, recht geschrumpften Kernen bestehend erkennen. Die Bacillen liegen longitudinal nebeneinander oder in Bündeln, deren Componenten an dem einen Ende auseinanderklaffen, am häufigsten aber in Haufen, kreuz und quer über einander. Sehr viele, mehr als ich je bei anders conservirten Schnittpräparaten gesehen, sind durch die Präparation frei geworden und schwimmen als schlanke, von ihrer Schleimhülle freie, bie und da in 2 abgeschnürte, oder winklig zusammenhängende, selten auch eine Lücke in ihrem Inneren zeigende Stäbchen umher. Ihre Grössenverhältnisse schwanken nach meinen mikrometrischen Messungen in ganz denselben Grenzen, wie die aus den alten und neuen Alkoholpräparaten ($\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ eines rothen Blutkörperchens).

Genau dasselbe Bild gewähren die Ballen und Einzelindividuen in den Schnitten der getrockneten Knoten der Kehlkopfschleim-

¹⁾ Vergl. meine Angaben über die Histologie der leprösen Neubildung in der Haut in meiner ersten Arbeit, Compt. rend. et Mémoires de la Société de Biologie. Ann. 1861. Ser. III. T. III. p. 63—66. — Virchow, Die krankhaften Geschwülste. 1864—1865. II. S. 513. — Bergmann, Petersb. med. Zeitschr. 1869. XVII. 191.

haut, deren Epithel nebst Drüsenschicht gleichfalls von Bacillen frei ist. Ich hebe diese auch von mehreren bisherigen Untersuchern wahrgenommene Immunität der Epithelialdecken gegen die Bacilleninvasion einerseits vom Bindegewebe her deswegen hervor, weil sie die Chancen der eventuellen Contagion der Lepraknoten, so lange sie nicht ulcerirt sind, selbst auf nahe in Berührung kommende Personen ausserordentlich herabsetzen, sowie auch andererseits den letzteren, so lange sie keine Continuitätstrennungen ihrer Epidermis oder Schleimhautepithelien haben, eine Schutzdecke gewähren muss. — Als eine mögliche offene Quelle der Contagion sehe ich die Granulationen und den Eiter lepröser Geschwüre an, seitdem ich, wie Neisser, in solchen, welche sich unter der die Excisionswunde am Oberschenkel meines Kranken bedeckenden Borke sogar $\frac{1}{2}$ Jahr nach der Excision des Knotens vorhanden, reichliche Bacillen gefunden habe. Und zwar gelang dies durch directes Färben der frisch ausgeschnittenen, nicht gehärteten Granulationen und ihres Eiters in der wässrigen Gentianalviolettlösung, Zerzupfen jener und nun folgender üblicher Behandlung. Die meisten lagen auch hier intracellulär, wenige grosse Exemplare frei im Granulationsgewebe. Diese Wundgranulationen¹⁾ nach Excisionen von Knoten sind gleichwerthig mit spontanen Ulcerationen solcher, weil, wie ich mich bestimmt entsinne, ein Theil der Knotensubstanz an der Basis, die sehr tief sass und stark blutete, von mir zurückgelassen worden war. Nach den Nähten war zwar nicht Heilung per primam, — wie sie Virchow²⁾ und auch ich in Norwegen (nach totalen Ausschneidungen) beobachtet haben, — aber nur sehr kurz dauernde, oberflächliche Eiterung eingetreten. Die neue dünne Epidermisdecke war nach Angabe des Kranken erst etwa 5 Monate nach der Excision in einem Dampfbade durchgerieben worden und vollends fand ich um einen Theil der Peripherie der Borke einen leicht erhabenen, ganz insensiblen, bläulichrothen Wall, der sich excidirt, als von Bacillen strotzender Lepraheerd erwies. —

Endlich habe ich noch, abweichend von Hansen und Neisser, als positiven Fundort das Blut meines Kranken zu verzeichnen.

¹⁾ Als rasches Heilmittel bewährt sich mir der von mir angegebene Chlorzinkstift sowie Einstreu von Jodoformpulver.

²⁾ I. c. S. 513.

Hier ist nachzutragen, dass sich der beschriebene Status bis Mitte Juni 1881 unter beständigem Gebrauch von salicylsaurem Natron (6,0, kurze Zeit auch 7,0 p. die) nicht merklich verändert hatte. Auch ein geringes Fussödem seit Anfang dieses Jahres und der seit Beginn meiner Beobachtung stets vorhandene geringe Eiweissgehalt des sauren, nur Eiterkörperchen und wenig Blasen-, aber niemals Nierenepithelien oder Fibrincylinder, noch auch Bacillen enthaltenden Harnes, — welcher nur auf einen chronischen, die alten Urethralstricturen dieses Kranken complicirenden Blasenkatarrh zu beziehen war — hatte nicht zugenommen.

Seit Ende Juli trat die erste Exacerbation ein. Patient hatte seit dem 20. Juni Pillen aus Carbolsäure, jede 0,06 enthaltend, anfangs zu 5, seit 8. Juli bis auf 16 Stück = 1,0 p. die, immer neben der Tagesdosis von 6 Grm. salicylsauren Natrons gebraucht, als nach seiner Angabe am 28. Juli Hämaturie auftrat, welche etwa 5 Wochen, auch nach sofortigem Weglassen jener Medication, anhielt. Wiederholte Harnuntersuchungen, welche der mich zur Zeit vertretende College während dieser Episode anstelle, liessen ausser Blut- und den aus der Blase stammenden Eiterkörperchen niemals Nierenelemente auftreten. Bis zum October hatten sich im Gesicht, den Ohrläppchen, unter dem Lippenroth und aussen an der Unterlippe, weniger an den Oberarmen und in den Nebenhoden zahlreiche neue Knoten entwickelt, an den Füssen und Unterschenkeln war die Anästhesie weiter fortgeschritten. Am 19. November hatte ich auf die kurz zuvor in diesem Archiv erschienene Empfehlung von P. Langerhans¹⁾ Kreosotpillen verordnet, deren jede genau nach dessen Vorschrift 0,025 Grm. enthielt und wovon anfangs 3, nach 9 Tagen 4 und nach 6 weiteren Tagen 5 Stück täglich gebraucht wurden. Bis zum 25. December hatte der Patient im Ganzen 3,75 Kreosot²⁾ eingenommen, ein Quantum, nach welchem, wie Langerhans berichtet, Dr. Perez auf Tenerifa schon erhebliche Besserung gesehen hat. Bei meinem Leprösen aber waren alle Knoten zum Mindesten unbeeinflusst geblieben, an einzelnen Gegenden, namentlich im Gesicht, waren sie eher vergrössert und in der allgemein etwas gedunstenen Haut der Wangen und der Unterlippe, sowie in der Gaumenschleimhaut kleine neue aufgetreten, das Fussödem gesteigert, ohne dass sich der geringe Eiweiss- und entsprechende Blasenschleimgehalt, sowie das specifische, von 1017—1019 schwankende Gewicht des sehr sauren Harnes geändert hätten oder Harnzylinder erschienen wären. Das Allgemeinbefinden war geschwächt und wir brachen diese Cur ab. — Dagegen verkleinerten sich einige Knoten, in welche ich einige Wochen später 1—2 Tropfen Kreosot parenchymatos injicirte. Nach der sofortigen Coagulation folgte geringe oberflächliche Eiterung, in deren Secret ich keine Bacillen mehr auffinden konnte. —

Proben von Blut, welche ich nunmehr aus jungen und älteren Knoten nach vorheriger Reinigung ihrer Oberfläche mit Seifenwasser

¹⁾ Zur Behandlung der Lepra. Dieses Archiv Bd. 85. Hft. 3. S. 567. (September 1881.)

²⁾ Von der Formel: Kreosot. pur. 0,75, Micae panis et Puly. rad. Alth. q. s. ot f. exact. miscendo pilul. No. 30, obduc. Gelatina, 5 mal gebraucht.

und Alkohol durch Einstich gewann, zeigten, frisch untersucht, nichts Abweichendes. Nachdem ich aber die Deckglässchen mit dem ange trockneten Blut nach der Methode von Ehrlich erhitzt, dann erst gefärbt und mit Alkohol gewaschen hatte, traten schlanke Bacillen von der gewöhnlichen Länge oder auch sehr kurze, selten zu 2 zusammenhängend, im Protoplasma weisser Blutkörperchen, nur sehr vereinzelt frei im Serum deutlich hervor. Um dem Einwand zu begegnen, dass dieselben nur aus der Substanz des ange stochenen Knotens mit fortgerissen seien, verglich ich jetzt 2mal Blut aus anscheinend normalen, ebenso gereinigten Hautstellen mit solchem, das sofort nachher aus (entfernt liegenden) Knoten entzogen war. Auch in jenem sah ich — einmal sogar mehr als in dem Blute des gleichzeitig angestochenen Knotens — dieselben deutlichen typischen und einige sehr kurze Stäbchen theils zu mehreren in weissen Blutzellen, theils einzeln im Serum. Weder die „beweglichen (!) Mikrokokken“, welche Eklund¹⁾ im Blute der Knoten, noch auch „kleine Reihen von Monaden“, welche Gaucher und Hillairet²⁾, allerdings neben Stäbchen, in eben jenem sowie in Blut aus der Fingerspitze beschrieben, habe ich jemals (nach der sorgfältigen Reinigung der Oberfläche) gefunden. Die durch Cul turen jenes Blutes in der feuchten Kammer aber erzielten „Ketten von zergliederten Monaden und langen verästelten Mycelfäden“, welche Gaucher und Hillairet beschreiben, sowie die zoogloea ähnlichen feinkörnigen Häufchen mit auswachsenden, vermeintlich „charakteristischen gegliederten Fäden“, welche der verdienstvolle Entdecker des *Bacillus leprae*, A. Hansen selbst [auf Fig. 10 und 11³⁾ Taf. I im 79. Bande dieses Archivs] abbildet, sind nach meinen

¹⁾ Om Spetskska. Stockholm 1879. p. 26. — Insbesondere muss ich auf Grund meiner Untersuchungen über Laugenseuche, zu welchen mir eine Epidemie im Regierungsbezirk Breslau 1873/74 Gelegenheit gab, die Aehnlichkeit, welche Eklund für die, bei jener in der That vorhandenen Mikrokokken mit den Mikroorganismen bei Lepra hervorhebt, vollständig zurückweisen.

²⁾ Soc. de Biologie. 11. December 1880. Revue de Méd. 1881. p. 71.

³⁾ Leider ist gerade diese Abbildung durchaus zufälliger Pilzentwickelungen (neben einer auch nur schematischen Zeichnung der wirklichen Leprabacillen) durch Schwimmer's Artikel über „Lepra“ in der von Eulenburg heraus gegebenen Real-Encyclopädie d. ges. Heilkunde, 1881, Bd. VIII, S. 257 in weiteren Kreisen verbreitet worden und geeignet, diesen eine ganz falsche Vorstellung zu geben. Hiergegen vergl. die ausgezeichnet naturgetreuen colo-

früheren zahlreichen Culturversuchen mit Blut¹⁾ Syphilitischer, Pocken- und anderer Kranker sowie auch Gesunder vollkommen belanglos, weil sie nur als von aussen hineingelangte Verunreinigungen sich nachweisen lassen.

Uebrigens muss ich die Möglichkeit gelten lassen, dass in meine vereinzelten positiven Blutproben aus dieser vorgerückten Krankheitsperiode, welche (in nur 4tägigem Zwischenraum) aus zwei, noch 6 Wochen später normal ausschenden und empfindenden Hautstellen durch seichte Incisionen gewonnen waren, durch einiges Quetschen der letzteren doch etwas Gewebssaft (Lymphe) der Haut mit hineingedrückt wurde, da auch ich nach Allem, was ich anatomisch und klinisch gesehen, in dem Lymphgefäßsystem die hauptsächlichste Strombahn für die Verbreitung der Bacillen erblicke. — —

Diese auch von mir gesehene Constanz des Vorkommens und zwar immer nur derselben, nach ihrer Form und Anordnung mit Neisser von F. Cohn und Koch für specifisch gehaltenen Bacillen in allen von der Lepra ergriffenen Organen, — ferner die mit der zunehmenden Menge der Bacillen in den leprösen Producten stufenweise zu sehenden, wenn auch noch nicht experimentell erzeugten Zellenveränderungen bis zur Höhe der specifischen „braunen Elemente“ („Leprazellen“) schliessen die Annahme aus, dass es sich um zufällige Ansiedelungen der Bacillen auf einem besonders günstigen Nährboden handle und drängen jedem Untersucher die Annahme ihrer ursächlichen Bedeutung als sehr wahrscheinlich auf. Und dies um so mehr, als schon lange klinische Einzelbeobachtungen über die Erkrankung gesunder Menschen nach ihrer Niederlassung in Lepragegenden, sowie Studien über „das ganz umschriebene Vorkommen und die Hartnäckigkeit der Lepra als endemische Krankheit eben nur in bestimmten Bezirken“, wie in neuerer Zeit u. A. Kierulf²⁾, Holmsen³⁾, Hansen⁴⁾ für einzelne Gegenden Nor-

ritten Zeichnungen der Bacillen aus der Haut und Leber bei Cornil et Suchard, Note sur le siège des Parasites de la lèpre. Annal. de Dermatol. et de Syphiligraph. 1881. T. 2. No. 4. p. 657. pl. V.

¹⁾ Untersuchungen über die Unmöglichkeit der Diagnose der Syphilis mittelst der mikroskopischen Blatuntersuchung. Berlin. klin. Wochenschr. 1872. No. 18.

²⁾ Dieses Archiv. 1853. Bd. V. S. 13.

³⁾ Norsk. Magaz. Bd. V. S. 433.

⁴⁾ Ebendas. 3. Serie Bd. IV I. c.

wegens, ich¹⁾) für einige Seitenthäler der Riviera di Ponente ausgeführt habe, „das Suchen nach einer specifischen Ursache nothwendig erfordert hatten“.

Um aber mit Bestimmtheit von einer parasitären resp. Bakterienkrankheit zu sprechen, dafür fehlt zur Zeit noch der Beweis, welcher ja nur durch Uebertragung der für pathogen angesehenen Mikroorganismen auf andere Individuen, des Weiteren, wenn dieselbe gelungen, durch Fortpflanzung jener in Culturmedien und Rückimpfungen auf den thierischen Organismus in exakter Weise zu erbringen wäre. Wenn nun meine Uebertragungsversuche trotz ihrer Ausdehnung auf verschiedene Thierklassen ebenso negativ wie diejenigen meiner Vorgänger ausfielen, so beweist dies natürlich nichts gegen die obige Auffassung und ich habe dieselben nur aus Mangel an weiterem Impfmaterial abbrechen müssen. Denn die Folgerung, als ob Lepra sich niemals auf Thiere werde übertragen lassen, ist noch keineswegs berechtigt. Vielleicht sind wir noch nicht auf die zur Reproduction geeignete Thierspecies gestossen; vielleicht aber repräsentirt selbst aus der Reihe unserer Versuchsthiere der Affe eine solche, da die Möglichkeit vorliegt, dass bei unserem Affen nur die frühzeitig hinzutretene, wahrscheinlich von der Nase her begonnene Tuberculose die Entwicklung des implantirten Lepramaterials verhindert hat. Auch an den Hinweis van Leent's²⁾ auf Schweine als Versuchsthiere, da bei ihnen eine der Lepra ähnliche, nach Drognat-Landré auch in Surinam nicht unbekannte Krankheit vorkommen soll, sei hier erinnert. Man denke nur daran, wie lange es gedauert hat, bis die experimentellen Impfungen der Recurrens, der Tuberculose, der Wundinfectionskrankheiten auf Thiere gelungen sind! Aber selbst wenn niemals Lepra-Uebertragungen auf Thiere gelingen sollten, — so wenig, wie z. B. nach meinem Dafürhalten bis jetzt die Uebertragungsfähigkeit der constitutionellen Syphilis auf Thiere³⁾ bewiesen ist, — tritt doch in Bezug auf den Menschen

¹⁾ Viertelj. f. Dermatol. u. Syph. 1876. 1. S. 7.

²⁾ Citirt von Drognat-Landré, De la contagion seule cause de la propagation de la lèpre. Paris 1869. p. 80.

³⁾ Ich selbst habe in den Jahren 1861—1863 durch Impfungen des Secretes von breiten Condylomen auf die Cornea, Injectionen desselben in die Venen von Kaninchen und durch subcutane Transplantationen von Hautstücken mit

auf Grund der genannten mikroskopischen Entdeckung die Frage der Contagiosität der Lepra von Neuem in den Vordergrund. Freilich hat, wie in zahlreichen analogen Fällen, die dreijährige Beobachtung auch der Familie meines Patienten mich weder an seiner Ehefrau, noch an den 4 Kindern im Alter von 11 bis 6 Jahren — deren jüngstes etwa 1½ Jahre vor der Wahrnehmung seines ersten Leprasyptoms gezeugt ist, — etwas specifisch Krankhaftes auffinden lassen. Gleichwohl verdienen die im letzten Jahrzehnt besonders eingehend von Drognat-Landré, Hansen¹⁾, Lochmann²⁾ für die Contagiosität beigebrachten Thatsachen erneut in Erwägung gezogen und weiter verfolgt zu werden. Der Import dieser Krankheit in bis dahin freie Ortschaften durch lepröse Einwanderer, wie er für kleine Territorien Norwegens seit lange von Holmsen und Bidenkap³⁾ ermittelt worden ist, hat durch die Einschleppung der Lepra nach Amerika durch eingewanderte Neger (Surinam) und Chinesen eine sehr vielfältige und beachtenswerthe Illustration gefunden. Bis aber diese, besonders wegen der uns unbekannten, aber nach mancherlei Indicien sehr langen Dauer der Incubation schwer zu lösende Frage nach der Contagiosität der Lepra eine exakte und einwandfreie Erledigung gefunden haben wird, müssen wir dem Rathe so erfahrener Beobachter, wie Lochmann, Carter⁴⁾ u. A. beipflichten, dass das beste Mittel zur Verminderung der Lepra als Volksseuche die Isolirung der Leprösen in eigenen Anstalten sei. —

Knotensyphilid bei Kaninchen und Hunden niemals Syphilis erzielen können und halte auch die schon früher von Auzias-Turenne gleichwie neuerdings von Klebs (Arch. f. exper. Pathol. X. S. 161) an Affen — von ersterem auch an Katzen — hervorgebrachten Effecte nicht für constitutionelle Syphilis.

¹⁾ Undersøgelse angaaende Spedalskhedens Årsager l. c. Das Original dieser Arbeit von Hansen, sowie die lehrreiche Schrift von Drognat-Landré sind mir erst nach meiner oben citirten kleinen Reisestudie von der Riviera zugegangen.

²⁾ Om Spedalskeden. Norsk Magaz. f. Laeg. 1871. 3. Ser. Bd. 1. p. 129.

³⁾ Ebendas. Bd. XIV. S. 724.

⁴⁾ Med. chir. Transact. 1873. LVI. p. 267.