

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses zu Wiesbaden.)

Über die Leprazellen.

Von

Prof. Dr. **Gotthold Herxheimer.**

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Mai 1923.)

Veranlassung und Gelegenheit, mich mit der Lepra und insbesondere den Leprazellen zu beschäftigen, gab mir die Sektion eines Falles der ja bei uns so äußerst seltenen Erkrankung, und ferner die Überlegung, daß im Gegensatz zu den Dermatologen, die öfters Gelegenheit haben, lepröse Hautstückchen herauszuschneiden und zu untersuchen, genauere Beschreibungen auf Grund von Sektionen von deutschen pathologischen Anatomen sich nur ganz spärlich in der Literatur finden. Abgesehen von den grundlegenden Erkenntnissen *Virchows*, wären noch eine weiter zurückliegende Arbeit v. *Baumgartens*, Abhandlungen von Schülern der pathologischen Institute in Königsberg und Breslau und der Vortrag *Askanazys* auf dem Pathologentag 1912 zu nennen. Vor allem galten meine Untersuchungen den Leprazellen *Virchows*. Wurden sie unter der Führung *Unnas* längere Zeit von einer Reihe von Autoren überhaupt geleugnet, wogegen sich unter den Dermatologen besonders *Neisser* und *Touton* wandten — ich brauche an die heftige Fehde aus den 80er Jahren nur zu erinnern —, so sind sie heute ja wohl so gut wie allgemein wieder anerkannt. Die moderne Technik zeigte auch mir ihr Verhalten einwandfrei und läßt vieles, was zum Teil der Altmeister der Pathologie schon erkannte, verfolgen. Es galt mir vor allem dem Werden und Vergehen dieser Zellen etwas nachzugehen. Wichtig schienen mir dabei vor allem auch Anwendungen der Fett- und Lipoidmethoden, die in neuerer Zeit — irgendein Fettgehalt der Zellen wurde frühzeitig zwar schon angenommen, aber mehr geahnt als bewiesen — nur von *Cedercreutz-Helsingfors* herangezogen wurden. Während hier nur vom morphologischen Verhalten der Leprome und insbesondere Leprazellen die Rede sein soll, habe ich an anderer Stelle eine zusammenfassende Darstellung der Lepra in ihrem Werdegang vor allem von immunbiologischen Gesichtspunkten aus unter Betonung der vielen Analogien zur Tuberkulose zu geben versucht (Klinische Wochenschrift 1923).

behaarte Kopfhaut, die noch ziemlich viele Haare trägt, erscheint frei. Eine Inspektion des Naseneinganges läßt auf der Schleimhaut, besonders der Scheidewand borkige Veränderungen und Verdickungen erkennen, nach Abheben der Borken erscheinen geschwürige Flächen. Die Schleimhaut der Conjunctiven erscheint etwas unregelmäßig verdickt, die Unterlider stehen etwas vom Bulbus ab, die Cornea ist getrübt, die Farbe der Iris, soweit sie zu sehen ist, erscheint mißfarben. Irgendwelche ulceröse Prozesse sowohl der Haut wie der sichtbaren Schleimhäute im Bereich des Kopfes sind nicht wahrnehmbar. Die Augenbrauen fehlen beiderseits.

Im Bereich des *Brustkorbes* ist die Haut ebenfalls, aber in anderer Weise verändert. Hier finden sich keine eigentlichen elephantiasischen Verdickungen, dagegen über den ganzen Thorax verstreute, ungleich große, rundliche und polygonale, teils einzeln, teils gruppenförmig stehende, gelegentlich zu größeren Inseln zusammengefloßene Flecke von leicht gelblicher, meist gelbbraunlicher bis bräunlichroter Farbe und leicht glänzendem Aussehen. Die Flecke sind flach, leicht erhaben und scheinen beim Betasten derben Infiltraten zu entsprechen; meist läßt sich die Haut hier ebenso wie die dazwischen gelegene, weißliche, unverändert erscheinende Haut in Falten heben, ohne daß eine Änderung der Elastizität wahrnehmbar wäre. Auch finden sich im Bereich des Thorax neben den flachen, fleckigen Infiltraten keinerlei knotenförmige Verdickungen, die über das Niveau der Haut in größerem Maße hervorragten. Eine Behaarung der Brust und der Arme ist nicht vorhanden.

Die gleichen Veränderungen finden sich gleichfalls an den *oberen Extremitäten*. Sowohl Ober- wie Unterarme sind von ihnen befallen; besonders die Streckseiten zeigen zahlreiche, meist konfluente Flecke und stellen vielfach zu größeren Inseln zusammengefloßene, derbe, flache Infiltrate dar, ohne daß knotige Verdickungen zu fühlen sind; eine Abtastung der Nerven läßt knotige Verdickungen nicht durchfühlen. Die Haut der Oberarme, besonders aber der Unterarme ist deutlich diffus (elephantiasisch) verdickt und, was hier besonders auffällt, ebenso wie im Gesicht bläulich verfärbt. Besonders deutlich ist dies an den Händen der Fall, deren Handflächen zwar unverändert erscheinen, deren Handrücken aber deutlich livid gefärbt und besonders gleichmäßig derb infiltriert und elephantiasisch verdickt erscheinen. Die Hände werden etwas in Pfötchenstellung gehalten. Eine Atrophie der Handmuskeln kann wegen der elephantiasisch verdickten Haut nicht mit Sicherheit wahrgenommen werden; irgendwelche geschwürigen Prozesse im Bereich der Phalangen finden sich nicht. Die Finger mit ihren Nägeln zeigen außer der Verdickung der Haut keine weiteren Besonderheiten.

Die *Bauchhaut* zeigt im ganzen die gleiche Fleckenbildung wie die Brusthaut, auch hier sind nur flache, derbe Infiltrate ohne Knotenbildung feststellbar. Nirgends findet sich ein geschwüriger Prozeß. Eine Behaarung der Linea alba ist nicht vorhanden. Auch das Scrotum und der Penis sind diffus elephantiasisch verdickt, die Glans ist frei.

Die *unteren Extremitäten* sind noch in besonderem Maße von Veränderungen betroffen. Die Oberschenkel sind besonders an den Streckseiten von zahlreichen unregelmäßig begrenzten, gelbbraunen, leicht erhabenen, flachen Flecken bedeckt. Auch hier fühlen sich diese etwas derb an, ohne daß sie zu kugeligen Infiltraten vergrößert wären. Die Flecke betreffen in gleicher Weise auch die Unterschenkel, nur daß sie hier besonders stark livid gefärbt sind. Die Verfärbung ist hier, besonders im Bereich der Knöchel am stärksten. Am rechten Oberschenkel, etwas unterhalb der Leistenbeuge und nach außen gelegen, finden sich einige weißliche Flecke; einer davon ist etwas leicht narbig eingezogen. Besonders auffallend und schon ohne Betastung in die Augen springend sind nun an beiden Oberschenkeln,

in verstärktem Maße aber am linken, kugelig knotige Vorwölbungen der Haut an der Streckseite von der Trochantergegend bis in die Mitte des Oberschenkels, und zwar hauptsächlich an der äußeren Seite, während die Innenseiten der Oberschenkel und die Hinterflächen diese Veränderungen nicht aufweisen. Die derben Knoten lassen sich gut einzeln abgrenzen, die Haut darüber ist ausgiebig verschieblich. Kleinere lassen sich nur durch die Haut durchfühlen ohne diese vorzuwölben; besonders die kleineren und kleinsten Knötchen scheinen sehr zahlreich zu sein; sie verschieben sich nicht mit der Haut, sondern scheinen der Fascie aufzuliegen, und nach Einschnitten in die Haut zeigt es sich, daß in der Tat die Knoten nicht intracutan, sondern auf der Fascie gelegen sind. Wenn man mit der flachen Hand über die ganze so veränderte Gegend der Oberschenkel streicht fällt einem die außerordentlich starke Höckerung auf; eigentliche Stränge lassen sich nicht durchfühlen.

Die Gegend der Schenkellymphknoten zeigt eine fast hühnereigroße flach-kugelige Vorwölbung, die durch mehrere derbe in der Tiefe gelegene als über walnußgroß tastbare Knoten bedingt ist.

Die Haut der *Unterschenkel* ist am stärksten verdickt, ohne daß die Verdickung aber auch hier ein besonders großes Ausmaß erreicht. Sie zeigt zahlreiche gelbbraune, besonders aber bläulich verfärbte Flecke. Letztere lassen sich fast ebenso gut wie scheinbar unveränderte Hautstellen in Falten legen und sind über das Niveau der Haut im Gegensatz zu den mehr bräunlich glänzenden Flecken nicht erhaben.

Am linken Unterschenkel finden sich in der Knöchelgegend in größerer Ausdehnung im Bereich der elephantiasisch verdickten Haut mehrere ungleich große, zum Teil miteinander verbundene, nur die Haut betreffende, ulceröse Veränderungen mit leicht erhabenem Wall und etwas schmierig belegtem Zentrum ohne stärkere eitrige Sekretion und Granulationsbildungen. Die unmittelbare Umgebung ist nicht besonders geschwollen und gerötet; Lymphstränge lassen sich von hier aus nicht verfolgen. In unmittelbarer Nähe fallen zwei kleine weißliche Hautstellen auf, die wie abgeheilte Geschwürsprozesse aussehen; die Haut macht hier einen atrophischen Eindruck, ist etwas narbig eingesunken. Die Zehen erscheinen ebenso wie die Finger etwas gleichmäßig diffus verdickt und livid verfärbt, zeigen aber keine weiteren besonderen Veränderungen; die Fußsohlen selbst lassen keine Verdickungen oder Fleckungen, keine Verfärbung, Blasen- oder Geschwürsbildung erkennen. Auch an den unteren Extremitäten lassen sich im Bereich der großen Nerven von außen keine Verdickungen wahrnehmen.

Einschnitte in die Haut lassen nun verschiedene Veränderungen wahrnehmen. Die bräunlichen sich etwas derb anführenden Flecke, besonders im Bereich des Gesichtes, der Brust- und Bauchhaut sowie an den Extremitäten lassen nur eine mäßig starke oberflächliche Verdickung erkennen, gelegentlich auch kleine, eben sichtbare, rundliche Knötchen und mehr streifige Verdickungen, die zuweilen einen deutlichen, im ganzen aber geringen gelblichen Farbton zeigen. Von besonderem Interesse sind die bereits als unter der Haut gelegen beschriebener knotigen Bildungen an der Streckseite der Oberschenkel. Nach Abpräparierung der Haut auf größeren Partien sieht man, daß sie in der Tat nicht mit der Haut direkt in Zusammenhang stehen. Diese Knötchen und Knoten liegen im Bereich des subcutanen Fettgewebes bzw. auf der Muskelfascie und stellen auffallend goldgelbe, rundliche, unterstecknadelkopf- bis pfefferkorngroße, feste, derbe Knötchen dar, die nicht mit der Umgebung verwachsen erscheinen, sondern sich gut abgrenzen und ausschälen lassen; sie lassen sich zwischen den Fingern nicht zerdrücken, sind von besonders derber Konsistenz. Auf Durchschnitten scheinen sie von einer schmalen, aber deutlich sichtbaren, grauweißen, derben Kapsel begrenzt

zu sein, während ihr Inhalt aus einer dunkelgoldgelben Masse besteht, die sich mit der Messerspitze an manchen Knötchen als ein relativ trockener, teigiger, zuweilen auch krümeliger Inhalt herausheben läßt, zum Teil aber auch mit der Kapsel fest verbunden ist, so daß sie sich als solche nicht aus der Umhüllung herausheben läßt. Kalkige oder mehr kreidige Massen konnten nicht aufgefunden werden. In der Umgebung der scharf abgesetzten Knötchen ist das Fettgewebe wesentlich heller gefärbt als die mehr goldgelben Knötchen, doch fallen in der nächsten Umgebung letzterer im Fettgewebe kleine dunkle, unregelmäßig begrenzte Stellen auf. Ein nicht sehr deutliches weißliches Netzwerk scheint die Knötchen zu verbinden und mit den geschwollenen Schenkellymphknoten in Verbindung zu stehen. Es ist wahrscheinlich, wenn auch nicht mit Sicherheit zu entscheiden, daß es sich bei diesen dünnen, gleichmäßig dicken, fädigen, weißlichen Strängen um verdickte Lymphbahnen handelt.

Eine Verfolgung der Nervenstämmchen auf der Muskelfascie selbst, vor allem im Bereich des Nerv. cutan. femoris lat. unterhalb der Schenkelbeuge und der Rami cutan. antt. Nerv. femor. läßt diese als gleichmäßige, dünne, weißliche, sich nach unten verjüngende Nervenstämmchen erkennen ohne irgendwelche knötchenartige Anschwellung; auch die größeren Nervenstämmchen, so an den unteren Extremitäten die Ischiadici und die distal von der Achselhöhle freigelegten Nervenstämmchen im Bereiche des linken Oberarmes, lassen keinerlei Verdickungen oder umschriebene Knotenbildung erkennen, sie scheinen makroskopisch ganz unverändert zu sein.

Gehirn: Die abgezogene Kopfschwarte und das knöcherne Schädeldach zeigen keine besonderen Veränderungen. Der Längsblutleiter enthält ein schmales Blutgerinnsel; die Dura zeigt sowohl an der Außenseite wie an der Innenseite keinerlei Abweichungen von der Norm. Im Subduralraum keine vermehrte Flüssigkeit. Die Piagefäße weisen keinen vermehrten Blutgehalt auf. Die Pia erscheint etwas weißlich getrübt und verdickt. Die an der Basis verlaufenden arteriellen Gefäße weisen geringgradige gelbe Fleckung der Intima auf, sind überall gleichweit und zeigen nirgends auch in den kleineren Verzweigungen das Lumen verschließende Prozesse. Die Ventrikel sind nicht erweitert, enthalten keine vermehrte Flüssigkeit; an den Plexus keine besonderen Veränderungen wahrnehmbar. Der Blutgehalt des Gehirns ist nirgends erhöht, die Sektion des übrigen Gehirns ergibt nirgends irgendwelche herdförmige Erkrankung im Sinne von Erweichungsherden oder Blutungen oder infiltrativen Prozessen. Die Konsistenz des Gehirns ist nirgends erhöht, die graue Substanz der Rinde und der großen Ganglien ist überall gegen die weiße gut abgesetzt, die Dura der Basis und die Nervenaustrittsstellen lassen keine Besonderheiten erkennen.

Halsorgane: Die Mundschleimhaut kann infolge der Kieferstarre nicht genauer betrachtet werden. Die Halsorgane werden im Zusammenhang mit den Brustorganen entnommen und zeigen ausgedehnte Veränderungen:

Die Zunge ist breit, die Papillen heben sich nicht sehr deutlich ab, die Papillae vallatae sind im ganzen als V-förmige Figur erhalten, aber unregelmäßig knotig, ungleich groß, verdickt. Die Radix linguae zeigt oberhalb des Lig. glosso-epiglott. med. ein etwa pfenniggroßes, flaches Feld ohne Lymphfollikel, diese sind nur nach der Seite den Lig. glossoepiglottic. lat. deutlich. Die ganze Zungenoberfläche erscheint etwas verdickt und weißlich gefleckt. In stärkerem Maße erscheint die hintere Rachenwand sowie der Pharynx- und Larynxeingang verändert. Hier finden sich überall in die Schleimhaut eingelagerte, kleine, stecknadelkopf- bis pepperkorngroße, flache oder mehr halbkugelige Knötchen, die gelblich durch die mehr rötliche Schleimhaut hindurchschimmern und einzeln stehend gleichmäßig über die Schleimhaut verteilt sind. Besonders deutlich sind sie im Bereich der

seitlichen Rachenwand, an der Vorder- und Hinterseite der Epiglottis und am Kehlkopfeingang selbst. An diesem ist vor allem die Gegend des *Wrisbergschen* Knorpels und des *Santorinschen* bis zu erbsengroßen rundlichen Wülsten verdickt. Die *Tubercula corniculata* und die *Incisura interarytenoidea* sind nicht deutlich voneinander abgesetzt, sondern gehen ohne scharfe Grenze ineinander über. An der Vorderwand des Pharynx und Oesophagus sind keine Knötchenbildungen wahrzunehmen, dagegen lassen sich diese an dem zunächst noch unaufgeschnittenen Kehlkopf an der Innenfläche bis zu den Stimmbändern verfolgen. Die Stimmbänder selbst erscheinen gleichmäßig diffus verdickt und in weißliche dicke Stränge umgewandelt, während die falschen Stimmbänder erstere nicht überragen und keine Verdickungen zeigen. Ulceröse Prozesse finden sich nur an einer umschriebenen etwa linsengroßen Stelle unterhalb des *Wrisbergschen* Knorpels auf der Innenseite des Larynx. Die ganze übrige Schleimhaut ist überall glatt, spiegelnd und glänzend. Die Trachea läßt bei Betrachtung von unten nur im Bereich der unmittelbar unter dem Kehlkopf gelegenen Partien Knötchenbildung erkennen, die übrige Trachea zeigt keine Knötchenbildung, ihre Schleimhaut ist glatt und von blaßrosa Farbe. Der Thymus ist als Thymusfettkörper vorhanden.

Brustorgane: Das Herz befindet sich mit seinem Herzbeutel an gewöhnlicher Stelle. Die Eröffnung der Herzbeutelhöhle in gewöhnlicher Weise gelingt nicht, da die beiden Blätter vollkommen miteinander verwachsen sind, also völlige Obliteration der Herzbeutelhöhle besteht. Die Ausschälung des Herzens läßt sich stumpf mit einiger Mühe vornehmen. Das Herz ist etwas größer als die Faust der Leiche; der linke Ventrikel zeigt vergrößerten Umfang. Nach Anlegen der Schnitte zeigen sich die Höhlen nicht erweitert, sie enthalten Cruor und Speckhautgerinnsel. Die Klappen des rechten Herzens zeigen keine besondere Veränderung, sie sind glatt und zart, nicht verdickt und verkürzt. Die Aortenklappen dagegen sind rigide, verdickt, ihr freier Rand ist eingekrempelt und die Klappen dadurch verkürzt. Unterhalb der Klappen findet sich eine etwas sichelförmig gekrümmte Endokardschwiele im linken Ventrikel (Rückstoßschwiele). Die Mitrals zeigt sich nicht verändert. Die Muskulatur des linken Ventrikels ist im ganzen leicht verdickt, von gleichmäßiger bräunlicher Färbung und ohne herdförmige Einlagerung. Die Coronararterien zeigen geringe, das Lumen nicht beeinträchtigende, gelbe Fleckenbildung. Der Anfangsteil der Aorta zeigt weißliche, schwielige Verdickung, zum Teil narbig-strahlig, mit dazwischen gelegenen gelben Flecken, die stellenweise Kalkplatteneinlagerungen aufweisen. Diese Veränderung der Aorta reicht etwa bis zur Höhe des Zwerchfells, während die Aorta abdominalis nur vereinzelte, gelbe Flecke und Kalkeinlagerungen aufweist.

Lungen: Die Lungen zeigen beiderseits geringe fädige, leicht lösbare Verwachsungen zwischen den beiden Pleurablättern; der Pleuraüberzug der Lungen ist sonst glatt, spiegelnd, glänzend und zeigt mit Ausnahme der durchtrennten Verwachsungsstränge keine weiteren Veränderungen. An den herausgenommenen Lungen lassen die Spitzen keinerlei ältere narbige Herde erkennen. Die aufgeschnittenen Bronchien enthalten keinen das Lumen verstopfenden fremden Inhalt, die Schleimhaut ist nicht geschwollen, dagegen stark gerötet. Irgendwelche herdförmigen Veränderungen lassen sich auf Durchschnitten durch die Lungenlappen nicht erkennen, dagegen sind die unteren Lungenpartien stark blutgefüllt und von größeren Flüssigkeitsmengen durchtränkt, die auf Druck von der Schnittfläche ablaufen. Die Hiluslymphknoten zeigen mäßig viel Kohlenpigment, alte Kreide- oder Kalkherde werden nicht angetroffen.

Bauchhöhle: Der Peritonealüberzug ist überall glatt, spiegelnd glänzend, in der Bauchhöhle bis auf eine geringe Menge klarer leichtgelblicher Flüssigkeit kein fremder Inhalt.

Milz: Kapsel glatt, gespannt, Milz vergrößert; Maße: 16 : 13 : 6 cm. Auf dem Durchschnitt ist das Milzgewebe weich, aber nicht zerfließlich, von grauroter Farbe. Irgendwelche herdförmigen Veränderungen sind nicht wahrnehmbar.

Leber: Von gewöhnlicher Größe, Oberfläche glatt, Kapsel nicht verdickt, Gewicht 1600 g, auf dem Durchschnitt deutliche Zeichnung mit leicht gelber Färbung der Acini; größere Gallenwege o. B. Gallenblase von gewöhnlicher Beschaffenheit, mit dunkelgrüner Galle angefüllt, ohne Steinbildung.

Magen: Nach Größe und Lage äußerlich o. B. Im Lumen geringe Mengen flüssigen, schleimigen Inhaltes. Die Schleimhaut geschwollen und gerötet und mit zähem Schleim bedeckt; hier und da finden sich frische kleine Blutungen. Der Pylorus zeigt keine Besonderheiten, das Duodenum zeigt ebenfalls stärkere Hyperämie und Schwellung der Schleimhaut. Der übrige Darm, dessen Schlingen mäßig gebläht sind und im Lumen flüssigen Speisebrei und im unteren Dickdarm geformten Stuhl enthalten, zeigt keinerlei besondere Veränderung der Schleimhaut, insbesondere keine herdförmigen knotigen Einlagerungen. Die Schleimhaut ist überall unverändert und zeigt nur stärkere Hyperämisierung. Das Mesenterium ist stark fettdurchwachsen, die mesenterialen Lymphknoten treten nicht besonders hervor.

Pankreas: Von gewöhnlicher Größe und Beschaffenheit.

Nebennieren: Bereits postmortal erweicht.

Nieren: Kapsel gut abziehbar, Oberfläche glatt, die Venensterne deutlich, ganz vereinzelt hier und da ein kleines Blutpünktchen. Auf dem Durchschnitt Rinde etwas verbreitert und undeutlich gezeichnet, Glomeruli nicht besonders sichtbar, Pyramiden etwas dunkelrot. Nierenbeckenschleimhaut blaß, ebenso Ureteren; in der Harnblase deutliches Hervortreten der kleineren Blutgefäße im Bereich des Trigonum.

An Rippen, Wirbelsäule und Oberschenkelknochen werden bei Betrachtung keinerlei Besonderheiten wahrgenommen. Das Knochenmark des Brustbeines sowie der Rippen zeigt den gewöhnlichen Charakter spongiösen Gewebes.

Der freigelegte Sympathicus sowie die Intercostalnerven lassen Verdickungen, Knoten oder dgl. nicht erkennen. Von einer Herausnahme des Rückenmarkes wird aus äußeren Gründen Abstand genommen.

Zur *mikroskopischen Untersuchung* auf die leprösen Veränderungen kamen: eine Reihe von Hautstücken, von denen im voraus bemerkt sei, daß sie überall im wesentlichen das gleiche Bild boten, nur kleine Unterschiede an Alter des Bestehens, kenntlich vor allem an der Menge des Bindegewebes, aufwiesen, ferner Gebiete des Kehlkopfes und der Epiglottis sowie der Zunge, welche an die Hautveränderung sehr stark erinnernde Bilder aufwiesen, endlich Lymphknoten, besonders aus der Inguinalgegend, sowie Milz und Leber. Die Lunge, das Herz, das Pankreas, die Nieren, von deren sonstigen Veränderungen oben schon die Rede war, brauchen nicht weiter besprochen zu werden, da sie keinerlei lepröse Veränderungen und auch nirgends Leprabacillen enthielten.

Die *Haut* bot kurz zusammengefaßt folgende mikroskopische Bilder. Bei Übersichtsfärbungen (Eisenhämatoxylin *van Gieson*, Hämatoxylin-Eosin) erkennt man die Epidermis unverändert, in ihren Zapfen stark abgeflacht. Die Verhornung ist nicht abnorm stark, noch sonstwie abnorm. Pigment scheint — bei diesen Färbungen — nicht übermäßig

vorhanden zu sein. Die Cutis ist unter dem Epithel zunächst als dünner, ziemlich gleichmäßiger — da die Papillen verstrichen sind — Streifen überall von Veränderungen völlig frei erhalten. Dies merkwürdige Verhalten wird schon bei *Neisser* (1881), dann von *v. Baumgarten* und später von fast allen Autoren, unter denen nur *Arning*, *Rikli*, *Sokolowski* (*Askanazy*) genannt seien, erwähnt und für sehr charakteristisch erklärt. *Lie* spricht direkt von einem „Schutzwall gegen das weitere Vordringen des Knotens zur Oberfläche und die bedeckende Epidermis.“ Nur wenn das Deckepithel sekundär verändert wird, geht auch diese veränderungs- und bacillenfreie Schicht verloren und es kommt zu Ulcerationen (bei der maculo-anästhetischen Form soll dieser Streifen nicht so regelmäßig bestehen [*Arning*], ja nach *Lie* sogar besonders befallen sein). Direkt unter diesem Streifen beginnen die leprösen Infiltrate, teils mehr zusammenhängend der Oberfläche parallel mit von hier abzweigend in die Tiefe reichenden Zapfen, so daß eine derartige mehr zusammenhängende Schicht makroskopisch das Bild einer großen Platte erweckt, teils in kleineren Herden und vor allem Zügen. Diese durchsetzen die ganze Cutis und reichen auch in die Subcutis und das subcutane Fettgewebe hinein. Die einzelnen Flecke und Züge setzen sich recht scharf gegen das übrige Bindegewebe der Cutis ab. Dies wie auch die Tatsache, daß die Herde selbst auch recht viel — wenn auch in verschiedenen Hautgebieten sehr verschieden viel — derbes Bindegewebe aufweisen, hängt im Gegensatz zu der zuweilen beschriebenen nicht scharfen Absetzung der Herde offenbar mit dem schon etwas älteren Bestand der Herde unseres Falles zusammen. Auch anderwärts findet sich dies späte Stadium als Sklerosierung oder hyaline Degeneration beschrieben, so bei *Jadassohn*. Bemerkt sei, daß die elastischen Fasern in jenem freien Streifen unter der Epidermis und sonst in der freien Cutis völlig unverändert erhalten sind, dagegen in Übereinstimmung mit fast allen Beschreibern in den Herden (bis auf die evtl. größeren Gefäße mit intakt erhaltenen Elastika) völlig fehlen. Auch dies setzt an den Herden ganz scharf ab. Am wichtigsten ist nun der zellige Aufbau der Herde. Hier finden sich: nicht sehr zahlreiche zum Bindegewebe gehörige gewöhnliche Spindelzellen, eine mäßige Zahl von Lymphocyten — die nur in einigen ganz tief in der Subcutis gelegenen Herden in großen Massen bzw. Haufen, besonders mehr im Zentrum der Herde, zusammenliegen —, eine wechselnde Zahl von Plasmazellen, die, teils einzeln, teils in kleinen Häufchen, zuweilen besonders um kleine Gefäße gelegen, aber nie sehr zahlreich und meist regellos verteilt, manchmal mehr gegen den Rand der Herde hin gefunden werden, ferner, besonders am Rand, hier und da einzelne Mastzellen, endlich aber ganz überwiegend Zellen prinzipiell einer Art. Es sind dies große Zellen, mit zum Teil einem in der Mitte gelegenen hellen, großen, bläschenförmigen Kern oder mit

einem hier gelegenen kleineren, dunklen, öfters auch in Karrhyorhexis begriffenen; oder der Kern liegt am Rand, mehr oval geformt, oft auch ganz schmal, unregelmäßig eingedellt, dunkel gefärbt. Ein Teil dieser Zellen, vor allem mit den größeren bläschenförmigen Kernen, weist auch mehrere solche auf, aber nie in sehr großer Zahl. Das was nun diese Zellen auszeichnet, ist, daß ihr Protoplasma durchsetzt ist von Vakuolen, teils nur einzelnen solchen, so daß noch ziemlich viel dichtes Protoplasma vorhanden ist, teils aber auch zahlreichen größeren und kleineren Vakuolen, so daß die ganze Zelle schaumig oder siebförmig erscheint; oder auch es besteht nur eine ganz enorm große Vakuole und gerade dann liegt der Kern platt an die Wand gedrückt, so daß eine Siegelringform entsteht. Zwischen alledem finden sich fließende Übergänge. Manche Zellen weisen auch keinen Kern auf, sind dagegen völlig in Vakuolen aufgegangen. Die größeren Herde bestehen außer den oben genannten Zellarten ganz besonders aus den zuletzt beschriebenen; Leukocyten sind, wie auch die Oxydasereaktion zeigt, nur ganz vereinzelt vorhanden. Die Herde liegen nun fast überall um kleine Gefäße, bzw. größere Herde schließen solche evtl. in größerer Zahl ein. Die Gefäße sind oft weit, gut erhalten. Vielfach läßt sich ausgezeichnet verfolgen, daß die kleineren Herde sich direkt an ein Gefäß anschließen, was besonders deutlich da ist, wo die Gefäße auf längere Strecken hin getroffen sind und die Herde ihnen auf beiden Seiten, wenn auch nicht überall in gleicher Breite, folgen. An anderen Stellen sieht man dies quergetroffen. Weiterhin folgen die Herde auch häufig Schweißdrüsen und vor allem Schweißdrüsenausführungsgängen, ferner liegen sie auch sehr häufig um Wurzelscheiden der Haare und Arrectores pilorum bzw. auch um Talgdrüsen, doch sind diese an den von uns geschnittenen Hautstellen, an denen auch die Haare nicht sehr zahlreich sind, nur in noch geringerer Zahl vertreten. Daß die leprösen Herde den Gefäßen und den Drüsen gerade wegen ihres Capillarreichtums, wie angenommen wird, folgen findet sich in allen Beschreibungen wieder, so daß ich nicht weiter darauf einzugehen brauche. Es ist dies auch in ganz jungen Knoten bzw. Herden verfolgt worden, so in ganz frischen Eruptionen von *Gougerot* oder an dem Infiltrat eines akuten Anfalles von *Favre* und *Savy*. Interessanter wie die schon ausgebildeten großen und mittelgroßen Herde sind nun ganz kleine. Auch solche finden sich überall zerstreut. Hier sehen wir, daß erst wenige derartig vakuolär veränderte Zellen um kleine Gefäße (Capillaren) herumliegen. Es läßt sich hier deutlich verfolgen, daß diese Zellen — die meist noch kleinere Vakuolen, wenn auch in steigender Zahl aufweisen — sich ableiten von den um die Gefäße herumgelagerten Zellen, also den Adventitiazellen, oder wie wir sie nennen wollen (s. Abb. 1). Niemals entwickeln sich diese Zellen aus den Gefäßendothelien, wie ich betonen möchte, sondern die Endothelien sind

leicht geschwollen, im übrigen aber vollständig unverändert, insbesondere ohne Vakuolen, erhalten, umgeben ringförmig das Gefäßlumen, oder es ist auch die eine oder andere abgestoßen im Lumen wahrzunehmen. Jene vakuolisierten Zellen entwickeln sich erst dicht außerhalb der Gefäße. Eine Endovaskulitis, von der *Gougerot* spricht, habe ich im allgemeinen weder an solchen Stellen, noch inmitten der großen Herde gesehen. Überall an den Capillaren wie größeren Gefäßen ist das Lumen durchaus wohl erhalten, mit Blut gefüllt. Einmal haben wir aber in einer großen Arterie in deren Intima sowie Adventitia bzw. um das Gefäß herum lepröse Veränderungen mit den beschriebenen Zellen (und Bacillenhaufen) in ziemlicher Ausdehnung feststellen können. Die beginnenden Vakuolenzellen bzw. -Zellhaufen um die kleinen Gefäße sind besonders gut zu verfolgen. Dabei sieht man öfters in den ganz kleinen Herden neben Schweißdrüsen (bzw. deren Ausführungsgängen) oder Arrectores pilorum usw. Capillaren und jene beginnende Zellentwicklung direkt und zunächst nur im Anschluß an die Capillaren, so daß die oben gestreifte Auffassung, daß sich die Herde oft um Drüsen usw. wegen deren Reichtums an Capillaren entwickeln, also letztere das Maßgebende sind, auch morphologisch an beginnenden Stellen bewiesen ist. Ferner sieht man aber auch — aber weit seltener — weiter entfernt, wenn auch nicht sehr weit von Gefäßen, spindelförmigen Bindegewebszellen gleichende Zellen, zunächst noch deutlich von länglicher Form, welche zunächst einzelne Vakuolen enthalten, dann ebensolche Zellen, welche unter Vergrößerung der Zelle, des Kerns und vor allem des Protoplasmas, weit mehr Vakuolen aufweisen und dann Übergänge zu ebensolchen aber abgerundeten Zellen. Die Kerne sind hier überall gut erhalten. In dieser Weise läßt sich zeigen und verfolgen, daß diese das Charakteristische der veränderten Herde darstellenden Zellen ganz besonders aus den ausgesprochenen adventitiellen Zellen, seltener aus etwas von den Gefäßen entfernteren Zellen des Bindegewebes, und nur aus diesen sich entwickeln, niemals aus Rundzellen, Lymphocyten, Plasmazellen und dergleichen. Erwähnt sei, daß die Vakuolenzellen überall, wenn auch in größeren Haufen, doch voneinander getrennt, nicht in einem Verband liegen und daß sich nirgends zusammenhängende Zellagen ausgesprochener sogenannter Epitheloidzellen finden. Nirgends auch wurde eine *Langhanssche* Riesenzelle, noch übrigens irgendeine Andeutung einer Koagulationsnekrose gesehen.

Von besonderem Interesse sind nun *Fettfärbungen*. Präparate, mit meiner Scharlach-R-Lösung gefärbt, lassen die beschriebenen Zellen, sei es wo sie mehr einzeln liegen und sich entwickeln, sei es, wo sie in großen Herden liegen, überaus scharf hervortreten, und es sei hier schon darauf hingewiesen, daß ich diese Methode zur schnellen und sicheren Auffindung der Leprazellen in allen Organen besonders empfehlen möchte

(s. Abb. 4 und 5). Diese Zellen treten dann auch wo sie ganz spärlich sind außerordentlich viel deutlicher als etwa im van Gieson- oder gar Hämatoxylin-Eosin-Präparat hervor. Gerade bei dieser Färbung läßt sich das oben schon Dargelegte ausgezeichnet verfolgen, daß die ersten derartigen Zellen und kleinsten Zellhäufchen zu allermeist in direktem Anschluß an kleine Gefäße (Capillaren) entstehen, die Endothelien sich aber niemals in solche Zellen umwandeln. Die Leprazellen selbst verhalten sich nun ganz eigentümlich. Sie zeigen ausnahmslos Fettfärbung. Aber erstens fällt auf, daß sich, höchstens von ganz vereinzelter Zellen abgesehen, die Fettsubstanz nie leuchtend gelbrot färbt, sodann, daß es keine Tröpfchen, sondern mehr körnige Massen von unregelmäßiger Form und Größe sind, welche eine ausgesprochen dunkelgelbbraune Farbe aufweisen. Es ist dies den Erfahrungen mit der Färbung nach charakteristisch für die Fälle, in denen es sich nicht um Neutralfette, oder wenigstens nicht reine solche, sondern um Lipoide bzw. Lipoidgemische handelt. Dabei zeigt sich nun unterschiedliches Verhalten. Nur ein Teil der Zellen, und vor allem die vereinzelter um kleine Gefäße im Bindegewebe gelegenen, zeigen die Zelle ziemlich gleichmäßig mit solchen Körnchen durchsetzt, die allermeisten Zellen dagegen und so gut wie alle in den größeren Herden, aber auch die meisten noch mehr spindelförmigen, zeigen deutlichst zahlreiche wie ausgesparte Vakuolen und nur den Rest des Protoplasmas von gelbbraunen Körnchen und Schollen erfüllt. Dabei tritt die Wand der Vakuolen oft deutlich ringförmig mehr gleichmäßig und besonders dunkelgelbbraun gefärbt hervor. Die großen Zellen mit der einen großen Vakuole (Siegelringformen) aber zeigen teils nur den schmalen Rand der großen Vakuole gleichmäßig dunkelgelb bzw. gelbbraun gefärbt, die Vakuole ganz hell, leer, teils aber auch zudem in der Vakuole meist etwas retrahiert, runde und leicht hellgelb und verwachsen gefärbte Massen, in denen zuweilen noch einzelne dunklerbraune unregelmäßige Körnchen und kleine Bröckel auffallen. Solche runde hellergelb gefärbte Massen finden sich außer in den Zellen mit einer großen Vakuole auch in anderen Zellen, welche mehrere, dann aber auch stets große, Vakuolen aufweisen.

Es galt nun die *einzelnen Lipoidfärbungen* anzuwenden. Zuvor wurde das Polarisationsmikroskop herangezogen. Es zeigte sich nirgends, obwohl viele Stellen und Schnitte untersucht wurden — dasselbe sei schon für die entsprechenden Zellen der inneren Organe hier vorweggenommen — irgend etwas von Doppelbrechung, auch nicht nach Anwendung der *Versé*schen Schwefelsäureprobe. Um reine Cholesterinester kann es sich also nicht handeln. Dagegen fielen die *Fischler*sche und *Smith-Dietrich*sche Methode, und zwar fast ganz übereinstimmend, positiv aus. Allerdings wohl nicht ganz in dem Maße und der Menge, wie es den Scharlach-R-Präparaten entsprach. Die Wand um die Va-

kuolen trat stets deutlich gefärbt als feiner, an einigen Stellen auch dickerer, also nicht ganz gleichmäßiger, dunkler Mantel hervor (s. Abb. 3). Daneben fielen im festeren Protoplasma auch Körnchen, bzw. amorphe Massen gefärbt auf, aber spärlicher als die deutlichen Hüllen um die Vakuolen und auch die entsprechenden Färbungen in Scharlach-R-Präparaten. Nirgends fanden sich im Gegensatz zu letzteren Zellen, welche ganz von den *Fischler*- bzw. *Smith-Dietrich*-färbbaren Massen erfüllt waren. Die Vakuolen treten infolge ihrer fast gleichmäßigen Hülle als deutliche Ringform wohl mit keiner anderen Methode so scharf als mit den beiden eben genannten hervor. Nur kurz erwähnt sei, daß man in den Zellen nach der *Fischlerschen* Methode auch öfters Stäbchen sah, welche offenbar den Bacillen entsprachen. Diese waren aber dann nur ganz schlecht hell gefärbt. Ihre Mitfärbung kann an sich nicht wundernehmen, wenn man sich erinnert, daß *Askanazy* zuerst zeigte, was wir bestätigen können, daß sich die Bacillen mit der Markscheidenmethode *Weigerts* und zwar sogar gut färben lassen, die *Fischler*-Methode aber nur eine Modifikation dieser darstellt. Die *Ciaccio*-Methode zeigte ebenfalls die Mäntel der Vakuolen leicht gefärbt, aber nur viel spärlicher und undeutlicher, so daß das Ergebnis dieser Methode zweifelhaft bleibt. Die Resultate mit Nilblausulfatfärbung entsprechen vollständig den Scharlach-R-Färbungen. Auch hier waren vereinzelt die ganzen Zellen mit körnigen gefärbten Massen erfüllt, zumeist aber blieben die Vakuolen hell, ausgespart und das übrige Protoplasma ist ungleichmäßig körnig gefärbt. Doch erreicht die Deutlichkeit nirgends die der Scharlach-R-Methode. Die mit Nilblausulfat gefärbten Massen erschienen alle dunkelblau, nirgends ein Ton von lila oder rot, während sich das Fett des subcutanen Gewebes derselben Schnitte deutlich rot färbte (das Material hatte noch nicht sehr lange in Formol gelegen). Wir behandelten nun auch Schnitte je 24 Stunden mit absolutem Alkohol, Äther, Aceton (in der Wärme) und nahmen dann an solchen Schnitten die Scharlach-R-Färbung und sonstigen Lipoidreaktionen vor. Es zeigte sich, daß diese nach Alkohol- und Acetonbehandlung teilweise, aber in weit abgeschwächtem Maße, noch erzielbar waren, nach gründlicher Ätherbehandlung dagegen nicht mehr. Diese Löslichkeitsverhältnisse bestätigen einerseits den allgemeinen Fettcharakter, zeigen andererseits — die Schwerlösbarkeit —, daß es sich nicht um reine Neutralfette handelt. Ungefärbte Präparate lassen eine Pigmentkomponente — etwa ein Lipochrom oder Lipofuszin — in den Zellen nicht erkennen. Auch bei der zur Eruierung auch wenig intensiv gefärbter Pigmente äußerst brauchbaren Dunkelfelduntersuchung zeigte sich keinerlei Pigment.

Nach dem Dargelegten ist der Farbeffekt der Scharlach-R-Färbung bestätigt, daß es sich hier nicht um reine Neutralfette, sondern um

Lipoidgemische handelt. Dabei liegen nach dem Ausfall der mikrochemischen Methoden, soweit diese Schlüsse zulassen, hauptsächlich *Cholesterin-Glycerin-Fettsäureestergemische* vor mit Beigabe freier Fettsäuren. Ganz gleichmäßig scheinen die Stoffe nach dem Gesagten nicht verteilt zu sein. Vergleiche der Scharlach-R-Färbung mit der *Fischler*-schen und *Smith-Dietrich*-schen zeigen, daß offenbar vielfach Neutralfette einen Mantel von Lipoiden aufweisen. Ferner ergibt sich aus dem Vergleich unserer Beobachtungen der Schluß, daß die Zellen zunächst eine derartige lipoidde Degeneration zeigen, wobei eben die lipoidde Komponente wohl vielfach um mehr Neutralfettcharakter darbietende Fettröpfchen gelegen ist, daß dies aber nur ganz im Anfang der Zellveränderung der Fall ist, während die Zellen bald eine vakuoläre Degeneration eingehen und nun nur der Rest des Protoplasmas und besonders deutlich der direkte Saum der Vakuolen durch die lipoidde Degeneration charakterisiert ist.

Nächst dem am wichtigsten waren *Bacillenfärbungen*. Sie zeigten eine riesige Masse von Bacillen, teils einzeln, teils in stellenweise kolossalen Haufen, im ganzen in Mengen, wie man sie bei Infektionen mit menschlichen Tuberkelbacillen wohl so gut wie nie zu sehen bekommt. Was die Lage der Bacillen betrifft, so ist zunächst zu betonen, daß die mehr einzeln gelegenen unzweifelhaft so gut wie alle sich intracellulär vorfinden. Wir sehen diese einzeln abgrenzbaren, wenn auch oft in großer Zahl zusammengelegenen Stäbchen zunächst in Zellen, welche sich besonders um Gefäße zu Vakuolenzellen entwickeln, aber noch ziemlich viel Protoplasma aufweisen. In diesem liegen die Bacillen. Ferner fanden wir sie in nächst dem größter Zahl in den Endothelien der kleinen Capillaren (s. Abb. 1). Auch diese Zellen wiesen oft zahlreiche Bacillen, aber doch stets deutlich mehr einzeln gelegen auf. Dabei waren die Endothelien, wie schon besprochen, leicht geschwollen, aber sonst völlig unverändert, nirgends ein Übergang zu den durch die Vakuolen charakterisierten Zellen. Einzelne ins Lumen desquamiierte Endothelien zeigten auch Bacillen, und ferner fanden sich solche, wenn auch in kleinen Häufchen so doch stets als selbständige Individuen abgrenzbar, auch frei im Lumen der Gefäße zwischen roten Blutkörperchen. Alle diese mehr einzeln gelegenen Bacillen färbten sich (mit Carbofuchsin) schön dunkelrot und stellten längere oder kürzere, schön ausgebildete Stäbchen mit wenig Difformitäten oder Involutionsformen dar. Des weiteren finden sich die Bacillen in noch weit größerer Zahl in den Vakuolenzellen. Hierbei beobachtet man häufig zahlreiche aber noch gut erhaltene und voneinander abgrenzbare Bacillen am Rande bzw. an der Peripherie der Vakuolen, deren Mitte frei lassend. Noch weit zahlreicher aber finden sich in den Zellen mit den zahlreichen großen Vakuolen der großen Infiltrate große agglomerierte Bacillenhaufen.

Zum Teil bilden sie Haufen, die man gut als „Zigarrenbündelform“ bezeichnet hat. Ein großer Teil der Vakuolen ist völlig ausgefüllt mit zusammengebackenen Bacillenmassen; dabei kann man an einzelnen solchen sehen, daß sie kürzer (Splitter), oft auch an den Enden angeschwollen und vor allem auch gekörnt, zum Teil auch ganz in Körner aufgelöst erscheinen. Solche offenbar degenerierte Bacillen liegen hier teils in dichten Massen zusammen, zum Teil aber finden sich bei Carbol-fuchsinfärbung färbbare rote Massen, welche im ganzen ganz unentwirr-

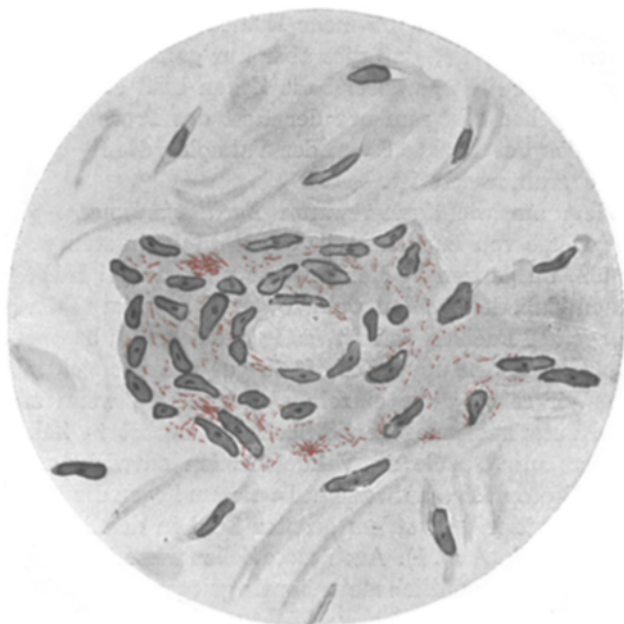


Abb. 1. Haut. Beginnender Herd um eine Capillare. Auch im Endothel Bacillen.

bar sind, und nur hier und da Stäbchen (Splitter) und vor allem Körnchen erkennen lassen. Es ist anzunehmen, daß diese Massen in toto den mit Scharlach-R.-Färbung leicht hellgelb gefärbten (und auch bei *Fischler*-Färbung hier und da hellgraublau erscheinenden) runden Massen in den Vakuolen entsprechen. Von besonderem Vorteil erwies sich nun gerade hier, wie übrigens auch sonst bei den ganzen Studien, die Dunkel-feldmethode von *Hoffmann*. Hier konnte man deutlicher wie im Hell-bilde diese unentwirrbar offenbar zusammengeballten und degenerierten Bacillen entsprechenden Massen noch teilweise wenigstens in, in der Komplementärfarbe leuchtende, Stäbchen und noch weit häufiger in Körnchenreihen auflösen. Ein Teil der Vakuolen ist mit den rotgefärbten Massen angefüllt, ein sehr großer Teil derselben erscheint auch

bei der Färbung mit Carbofuchsin hell, leer. Während oben gesagt wurde, daß die mehr einzeln gelegenen Bacillen so gut wie alle intracellulär lagen und dies auch für die Mehrzahl der zuletzt beschriebenen großen Klumpen und Massen gilt, sieht man einige wenige ganz besonders große Haufen — besonders in tiefer unten in der Cutis liegenden Herden —, bei welchen die intracelluläre Lage in großen Zellvakuolen nicht sicher ist. Hier hat sich ein kleiner Spalt um die Massen gebildet und jenseits dieses liegen ganz flache reihenförmig gestellte Kerne. Hier scheinen in der Tat die großen Bacillenhaufen gemäß *Unnas* Auffassung in Lymphgefäßen zu liegen. Mit Sicherheit kann ich dies nicht entscheiden, aber auf jeden Fall trifft es nur für ganz vereinzelte Riesenbacillenmassen zu. In den Epidermisepithelien oder zwischen ihnen wie in der aufliegenden Hornschicht habe ich trotz eifrigen Suchens niemals einen Leprabacillus gesehen. Dagegen fanden sich vereinzelt Bacillen bzw. kleine Häufchen in Epithelien der Haarwurzel-scheide, ferner an einer einzigen Stelle — sonst nie — in Zellen und im Lumen von Schweißdrüsen. Während die *Arrectores pilorum* in der Regel frei waren, fanden sich ganz vereinzelt bacillenhaltige Vakuolenzellen, aber in kleiner Zahl, zwischen Muskelfasern.

Wenn bisher von Färbung der Leprabacillen die Rede war, war stets die protrahierte Carbofuchsinmethode gemeint. Behandelte man die Schnitte vorher mit Äther, so ließ die Methode die Bacillen ungefärbt, bei Vorbehandlung mit Aceton oder absolutem Alkohol war dies weniger regelmäßig der Fall. Daß die Bacillen sich mit der *Weigertschen* Markscheidenmethode, und weniger schön mit der *Fischlerschen* färben, nicht mit Scharlach-R., ist schon erwähnt. Nach *Gram* färben sie sich sehr schön. Alle Färbungen an Schnitten stimmen völlig mit den Bacillenfärbungen an Antiformin-Ausstrichen (s. u.) überein.

Besonders interessant waren nun noch Versuche Schnitte *gleichzeitig auf Bacillen* (mit Carbofuchsin) *und auf Fett* bzw. *Lipoid*e (mit Scharlach-R.) zu färben. Dabei zeigte sich etwas höchst eigentümliches. Die großen Bacillenmassen und Klumpen in den Vakuolenzellen und Zellen mit lipoider Degeneration waren zu allermeist — die großen Klumpen sogar stets — nicht bzw. nicht mehr gefärbt. Diese Zellen wiesen höchstens einzelne Stäbchen inmitten der lipoidhaltigen Zellen auf. Die dunkelroten Stäbchen ließen sich von den hier nur hellgelbrot gefärbten Lipoidmassen leicht unterscheiden bzw. in diesen durchaus gut erkennen. Sie waren eben nur noch ganz vereinzelt gefärbt. Dagegen die einzeln abgrenzbar, wenn auch eventuell in größerer Zahl in den Endothelien der Gefäße gelegenen Bacillen waren wie bei reiner Bacillenfärbung durchaus gut gefärbt erhalten. Hier fehlte ja auch jede Lipoidfärbung. Die Endothelien (und somit auch Capillaren) traten so in solchen Präparaten besonders deutlich mit ihren Bacillen hervor (s. Abb. 2). Es wurde nun

angenommen, daß diese eigentümlichen Bilder dadurch entstanden, daß die in den „Leprazellen“ gelegenen Bacillen durch die Scharlach-R.-Färbung leichter wieder entfärbt wurden, als die in den Endothelien gelegenen. Deshalb wurden Bacillenfärbungen mit Carbofuchsin besonders starker Differenzierung in Salzsäurealkohol (also ohne Fett-nachfärbung) ausgesetzt, und da zeigte sich als Beweis der Richtigkeit obiger Annahme dasselbe Phänomen. Die Bacillen in den Endothelien waren gut gefärbt erhalten, in den Leprazellen dagegen nur wenige Stäbchen, die meisten und besonders die verklumpten großen Haufen waren gänzlich entfärbt.

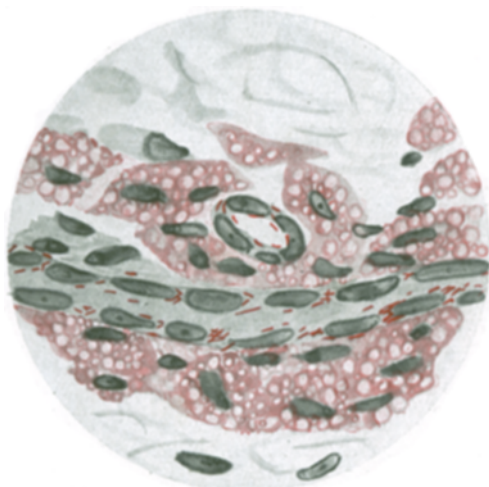


Abb. 2. Haut. Beginnende Herde um Capillaren. Bacillen im Endothel, diejenigen in den lipoid-degenerierten und vakulisierten Leprazellen entfärbt. Kombinierte Bacillen-Fett (Carbofuchsin-Scharlach-R.-)Färbung. (Das Lipoid ist aus technischen Gründen in der Reproduktion mehr blau-rot wiedergegeben).

Noch erwähnt sei, daß eine Reihe kleiner Hautnerven in der Cutis in ihrem unteren Teil bzw. in der Subcutis inmittender Herde angetroffen wurden, welche nur noch an der Gesamtstruktur als kleine Nerven zu erkennen waren, im übrigen aber ganz aus verdicktem, kernarmen Bindegewebe bestanden, also gänzlich sklerotisch zugrunde gegangen waren. Bacillen oder Vakuolenzellen fanden sich hier nirgends.

Soweit die Beschreibung der Hautschnitte. Bei den anderen Organen will ich mich weit kürzer fassen, denn die Bilder entsprechen mit geringen Varianten den von der Haut beschriebenen.

Am interessantesten sind die *Lymphknoten*, besonders die durch starke Schwellung aufgefallenen inguinalen. Im ganzen ist die Struktur wohl erhalten, ebenso die Follikel. Die Randsinus zeigen starke Zellsquamation. In größeren Strängen oder Haufen treten nun ortsfremde Zellen auf. An manchen Stellen liegen solche nur in einer kleinen Zahl, mehr zerstreut. Diese Zellmassen liegen regellos. Dabei kann man deutlich zwei Typen unterscheiden. Einmal finden sich große rundliche oder unregelmäßige Zellen mit großem, geblähtem, hellem, runden bis ovalen Kern. Diese Zellen besitzen oft auch mehrere Kerne und sind zumeist nicht scharf gegeneinander abgesetzt. Sie entsprechen völlig den Zellen, die man als Epitheloidzellen zu bezeichnen pflegt.

Sie liegen Zelle an Zelle, zuweilen geschieden durch bei van Gieson-Färbung rotgefärbtes feines fibrilläres Bindegewebe. Die Herde fallen bei schwacher Vergrößerung durch ihre hellere Färbung deutlich auf, sind aber nicht besonders scharf abgesetzt und haben keine ausgesprochen runde, d. h. Knotenform. Zuweilen fanden sich solche Herde besonders am Rand von Lymphknoten, anscheinend hier von Randsinus bzw. Entwicklung in solchen ausgehend. Echte mehrkernige Riesenzellen fanden sich in ihnen nie. Die Zellen dieser Gebiete enthalten im allgemeinen keine oder nur wenige und kleine Vakuolen. Am Rand der Herde bestehen öfters Übergänge zu dem zweiten Zelltypus, der in kleineren mehr über den ganzen Lymphknoten zerstreut liegenden Herden auftritt. Es sind dies Zellen mit dunkleren Kernen, in der Mitte oder auch am Rand der Zelle, oft in pyknotischem Zerfall, und im übrigen einem vakuolär ganz zerklüfteten Protoplasma. In manchen Gegenden der Lymphknoten findet sich die erste Zellart ganz überwiegend, daneben nur wenige Zellen der zweiten, in anderen Gegenden umgekehrt. An Berührungsstellen zeigen sich dabei fließende Übergänge der beiden Zellarten, d. h. Zellen, welche durch einzelne Vakuolen ein Zwischenglied der „Epitheloidzellen“ und deutlichen Vakuolenzellen darstellen. Bei Fettfärbungen zeigen sich die Ähnlichkeiten und die Zwischenglieder noch deutlicher. Die in festeren Komplexen zusammenliegenden Zellen zeigen bei Scharlach-R.-Färbung die ganze Zelle mit gelbbraunen Massen und Körnchen erfüllt, die vakuolisierten Zellen hingegen weisen die Vakuolen ausgespart, das übrige zerklüftete Protoplasma und besonders den Vakuolenrand aber gelbbraun gefärbt auf. Ganz entsprechendes tritt bei Nilblausulfatfärbung blau gefärbt zutage. Doppelbrechung geben die Massen nie. Hingegen wiederum positive *Fischlersche* (s. Abb. 3) und *Smith-Dietrichsche* Färbung. Noch erwähnt sei, daß der ganze Lymphknoten strotzend gefüllte Gefäße aufweist, so auch in den Gebieten, in welchen die mehr getrennt gelagerten Vakuolenzellen sich finden. Dagegen in den Gebieten, wo die „Epitheloidzellen“ ein dichter zusammenhängendes Gewebe bilden, waren die Gefäße weiter auseinandergedrängt, mehr am Rande der Zellhaufen gelegen und enger, komprimiert, größere Strecken jener Zellen aber gefäßlos.

Überraschend klare Verhältnisse ergaben die Bacillenpräparate. Die als Epitheloidzellen bezeichneten Zellen mit vollsaftigem Protoplasma weisen reichliche Bacillen auf, die in jeder Zelle, wenn auch in größerer Zahl, einzeln abgrenzbar liegen und dabei ausnahmslos schön ausgebildete mit Fuchsin dunkelrot gefärbte besonders lange schmale Stäbchen darstellen, höchstens mit einigen kleinen Körnchen oder Anschwellungen an den Enden. Dagegen verhalten sich die Zellen mit den zahlreichen Vakuolen, vor allem die von ihnen ganz durchsetzten,

zumeist anders. Hier sieht man hier und da eine größere Zahl von Bacillen an der Peripherie der Vakuolen, diese gewissermaßen einrahmend, selten liegen verklumpte Bacillenmassen in den Vakuolen; zu allermeist aber und vor allem in den ganz in große Vakuolen aufgegangenen Zellen sind fast stets die Vakuolen völlig leer, und auch das Protoplasma weist hier nur ganz vereinzelt wirkliche Bacillen auf, sonst erscheint es nur wie bestäubt mit einer Reihe kleiner unregelmäßiger Körnchen oder kurzer Stäbchen, welche zumeist wenig schön rot gefärbt erscheinen, offenbar Zerfallsmassen der Bacillen. Viele derartige

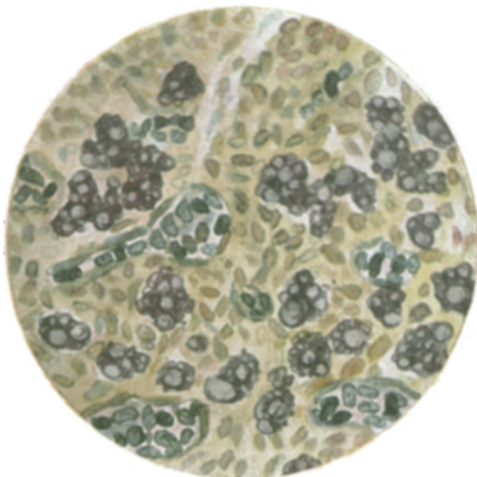


Abb. 8. Lymphknoten. Leprazellen lipid-degeneriert und vakuolisiert (rote Blutkörperchen schwarz). Fischlersche Färbung.

ganz vakuolisierte Zellen zeigen überhaupt keine Bacillen oder Reste solcher.

Wichtig war nun noch die Ableitung jener Zellen, der epitheloidartigen wie der vakuolisierten, denn beide waren ja durch alle Übergänge verbunden. Es läßt sich verfolgen, daß sie sicher auf die

Reticulumzellen zurückgehen. Besonders deutlich ist dies bei einzeln gelegenen Zellen, welche, geschwollen, einen helleren Kern, Lipoidmassen und einzelne Bacillen aufweisen, und welche dann in mehrere derartige zusammengelegene Zellen über-

gehen, bis zu jenen größeren Haufen. Die Reticulumzellen nehmen die Bacillen auf und wandeln sich dann in jene Zellen um, sei es — wohl zunächst — in die an Epitheloidzellen erinnernden, sei es dann in die von Vakuolen durchsetzten. Hingegen fand ich nie einen Bacillus in den, auch sonst unveränderten, Lymphocyten, ebensowenig in den Endothelien der Gefäße. Und ferner mit Sicherheit auch nicht in den die Randsinus austapezierenden Zellen, welche dagegen teilweise reichlich gelbbraunes Pigment aufwiesen. Auch frei gelegene Bacillen fanden sich nicht; sie lagen ausschließlich in den beschriebenen Zellen. Erwähnt sei noch, daß in größeren Zellhaufen das retikuläre Gewebe (Gitterfasern) deutlich vermehrt, verdickt, bei van Gieson-Färbung rot gefärbt war.

Die Milz zeigt große Ähnlichkeit mit den Lymphknoten. Hier finden sich kleine Zellhaufen und -stränge nur unregelmäßig in der Pulpa und — wenn auch in kleinerer Zahl — deutlich vielfach an Trabekel

bzw. deren Gefäße angeschlossen. Sie ragen dann von hier aus stellenweise in Follikel hinein oder verdrängen diese etwas. Weiterhin fanden sich vereinzelt kleine Herde auch inmitten von Follikeln (s. Abb. 4). Auch in solchen Herden ist dann das retikuläre Gewebe öfters leicht vermehrt und verdickt. Die allermeisten Herde liegen wie gesagt unregelmäßig in die Milzpulpa eingestreut. Die Zellen der Herde sind wieder mehr oder weniger von Vakuolen durchsetzt bis zu solchen Zellen, welche von einer besonders großen Vakuole ganz erfüllt werden, und verhalten sich auch sonst wie bisher geschildert. Scharlach-R.-Färbung läßt

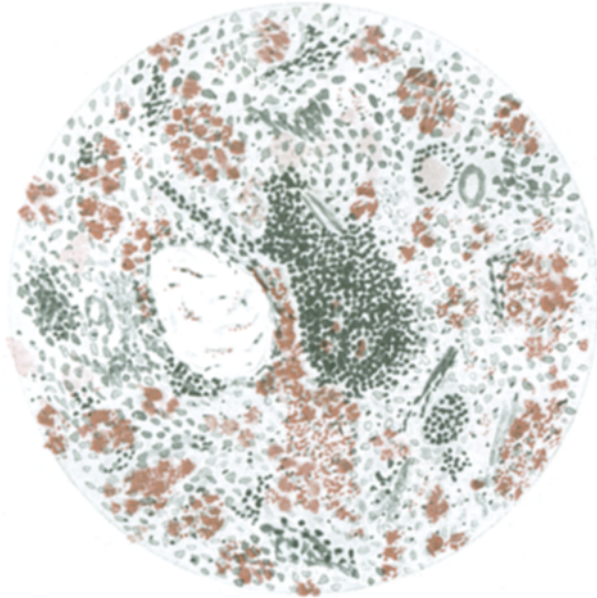


Abb. 4. Milz. Übersichtsbild. Zahlreiche Leprazellherde in der Pulpa, um einen Trabekel, sowie vereinzelt Leprazellen im Zentrum eines Follikels. Scharlach-R.-Färbung.

diese Zellen, ihre ausgesparten Vakuolen und das körnig gelbbraune Protoplasma wieder besonders deutlich hervortreten. Auch die Lipoidreaktionen fallen wieder ebenso aus. Bacillenfärbungen zeigen die Bacillen im Protoplasma zwischen den Vakuolen wiederum in größeren Mengen, aber die wenigsten Bacillen als gut erhaltene Stäbchen, meist sind sie körnig, unregelmäßig wie zerfallen, offenbar degeneriert. Und wiederum tritt dies am deutlichsten in den Zellen hervor, welche ganz in eine oder mehrere größere Vakuolen aufgegangen sind und welche zumeist überhaupt keine Bacillenreste mehr aufweisen. Die Leprazellen ließen sich hier wiederum deutlich von den Reticulumzellen (auch in den Follikeln), und zwar zumeist, ferner aber auch — selten — von Bindegewebszellen der Trabekel um Gefäße ableiten. Diese Zellen gingen in

jene bacillenhaltigen über, und nur diese enthielten Bacillen, die Pulpazellen nicht, und nirgends fanden sich Bacillen in Lymphocyten noch in Gefäßendothelien oder freiliegend.

Sehr interessant war endlich noch die *Leber*. Bei Übersichtsbildern fallen hier kleine Häufchen und Stränge von Zellen auf, welche durch ihre Vergrößerung und Vakuolendurchsetzung heller erscheinen. Teils liegen nur 3—4 solcher Zellen zusammen, teils größere Haufen. Sie liegen stets *zwischen* den Leberzellbalken, die selbst an solchen Stellen höchstens leicht komprimiert und mäßig reich an Fett und Lipochrom, sonst gänzlich unverändert sind. Jene Zellen leiten sich unzweifelhaft

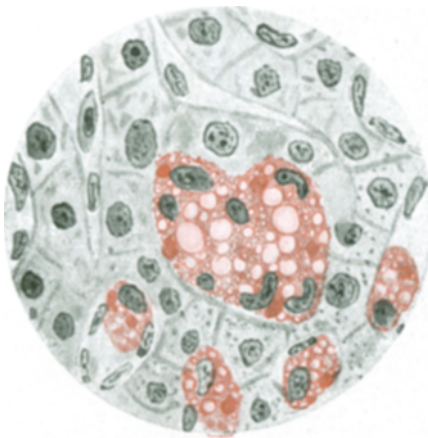


Abb. 5. Leber. Aus Sternzellen entstandene lipoid-degenerierte und vakuolierte Leprazellen. Scharlach-R.-Färbung.

von *Kupfferschen Sternzellen* ab. Gerade hier waren die Übergänge besonders deutlich. Sowohl bei Scharlach-R.- wie bei sonstigen Lipoidfärbungen, die hier wie sonst geschildert ausfielen, trat dies deutlich zutage (s. Abb. 5) und ebenso besonders auch bei Bacillenfärbungen. Man konnte — und zwar sehr vielfach — deutlich noch einzelne, am Rand von mit Blut gefüllten Capillaren angelegene, noch festsitzende Sternzellen sehen, welche einige Bacillen enthielten, vergrößert, sonst aber unverändert waren und einen großen bläs-

chenförmigen Kern aufwiesen. Von diesen Zellen bestanden alle Übergänge zu noch größeren, welche in kleinen, dann etwas größeren Haufen zusammenliegen, und deren Zellen im Protoplasma Vakuolen aufweisen, z. T. in großer Zahl (s. Abb. 6), während der Kern oft pyknotischen Zerfall zeigt. Die Ableitung und die Übergangsbilder der Zellen zu den Leprazellen waren nirgends besser und eindeutiger zu verfolgen als hier in der Leber. Weiterhin nun finden sich ebensolche Zellen mit Vakuolen, Lipoid und Bacillen in dem periportalen Bindegewebe, oft besonders an dessen äußeren Rand, vielleicht hier von benachbarten Sternzellen ausgegangen. Hier finden sich daneben auch zahlreichere Lymphocyten, aber, wie die Oxydasereaktion zeigt, nur vereinzelte Leukocyten. Das periportale Bindegewebe ist an solchen Stellen ausgesprochen verbreitert, und da besonders hier auch in der Umgebung, angrenzend an das Gebiet des periportalen Bindegewebes, zwischen den Leberzellbalken jene hellen Zellmassen die Umgebung einnehmen, dringt Bindegewebe auch zwischen jene ein. Auch sonst

unabhängig vom periportalen Bindegewebe findet sich, da, wo schon etwas größere von Sternzellen ableitbare Zellhaufen und Stränge bestehen, in ihnen zwischen den Vakuolenzellen bei van Gieson-Färbung deutlich rot gefärbtes, feinstreifiges Bindegewebe in vermehrter Menge, von den Gitterfasern abzuleiten. So tritt bei schwacher Vergrößerung an einzelnen Stellen eine beginnende leicht fleckige oder streifige Bindegewebsvermehrung zutage. Die Gallengänge sind nirgends gewuchert. Bacillen fanden sich teils mehr einzeln, wenn auch in größerer Zahl, besonders in den noch feststehend nicht vakuolisierten oder wenigstens nicht stärker vakuoli-

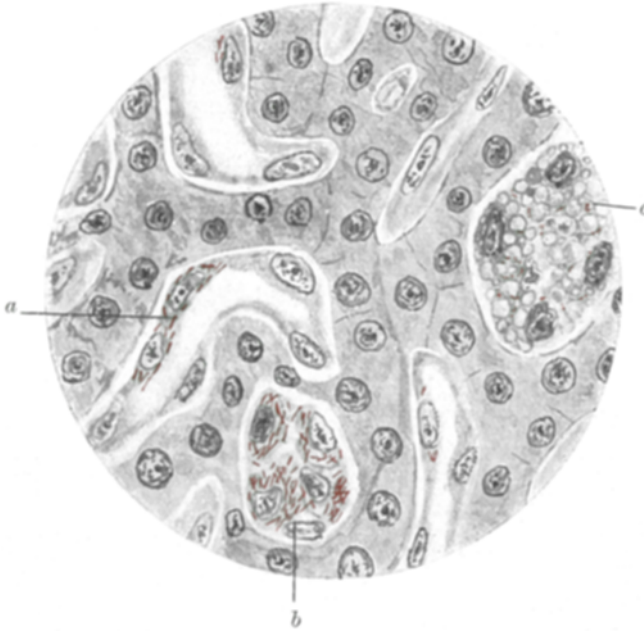


Abb. 6. Leber. Leprabacillen in noch feststehenden Sternzellen (bei a). Kleinere Leprazellhaufen mit Bacillen (bei b). Leprazellhaufen mit stark vakuolisierten Leprazellen und wenig Bacillenresten (bei c).

sierten Sternzellen, etwas größere Bacillenmassen auch hier und da in Zellen mit größeren Vakuolen. Aber auch hier weisen wiederum die gänzlich vakuolisierten Zellen kaum mehr gut erhaltene Stäbchen auf, sondern nur höchstens fuchsinrotgefärbte Trümmer (s. Abb. 6).

Lunge, Herz, Niere, Pankreas zeigen, wie eingangs schon erwähnt, keine Bacillen, auch keine Leprazellen oder dergleichen. Knochenmark wurde leider nicht herausgenommen.

Nach dem Geschilderten *entsprechen sich die Bacillen- und Zellverhältnisse mit geringen Varianten überall vollständig und lassen gerade deshalb den ganzen Werdegang der eigenartigen Zellen gut verfolgen.* Wir sehen zunächst, daß in der Haut, der ja sicher ein Prädilektionssitz für

die leprösen Veränderungen zukommt, und wo die Herde sicher weit älter sind, die Bacillen die bei weitem größten Haufen bilden und die kompaktesten Zellherde sich ausbilden, weit hochgradiger als in den inneren Organen. Nächsthochgradig waren die Lymphknoten, weniger und wohl auch jünger Milz und Leber verändert. In der Haut lagen die *Bacillen in einigen besonders großen Haufen vielleicht auch in Lymphgefäßen, im übrigen war ihre Lage überall eine so gut wie ausnahmslos intracelluläre*. Hierüber hat, wie eingangs erwähnt, lange ein heftiger Streit unter den Dermatologen bestanden. *Unna* leugnete die Leprazelle, die *Neisser* nach ihrem ersten Beschreiber *Virchowsche* Leprazelle genannt hatte; ja er ging zu einer gewissen Zeit so weit, zu schreiben: „Die Leprabacillen liegen in der Tat niemals in Gewebszellen.“ *Kühne* sprach gar von den Leprazellen als einem „zur Legende zu werden drohenden Begriffe“. *Unna* folgte eine ganze Reihe von Autoren in seiner oder wenigstens in der Auffassung, daß nur ein kleiner Teil der Bacillen intracellulär, die meisten aber in Lymphspalten lägen. So *Lutz*, *Kühne*, *Bergengrün*, *v. Bergmann*, *Leloir*, *Andry*, *Chassiotis*, *Favrat-Christmann*, *Kanthack*, *Kellogy*, *Herman*, *Sticker* und für die meisten Bacillen wenigstens auch *Musehold* sowie *Sakurane*. Auf der anderen Seite aber verteidigten mit aller Energie besonders *Neisser* und *Touton* den Charakter der Leprazelle als Zelle und die intracelluläre Lagerung der allermeisten Bacillen besonders eben in diesen Zellen. Dieselbe Meinung vertraten z. B. folgende Autoren: *Babes*, *v. Baumgarten*, *Köbner*, *Cornil*, *Borrel*, *Hansen*, *Guttmann*, *Thin*, *Buchholtz*, *Wynne*, *Paulson*, *Jadassohn*, *Schaeffer*, *Campana*, *Mantegazza*, *Glück*, *Sawtschenko*, *Rikli*, *Lie*, *Doutrelepont-Wolters*, *Storch*, *Joseph*, *Sokolowski*, *Dacco*, *Fraser Gurd*, *Marchoux-Bourret*, *Beaven Rake*, *Uhlenhuth-Westphal*, *Carrieu-Anglada*, *Favre-Savy* u. a. Fast alle diese Autoren geben auch eine — aber beschränkte — extracelluläre Lage zu.

So ziemlich alle neueren Autoren also fanden, die Bacillen vorzugsweise in Zellen, und bezeichnenderweise ist dies besonders bei den Autoren der Fall, welche nicht nur die Haut, sondern auch die inneren Organe, besonders auch die Leber untersuchten, so daß *Unna* sicher im Unrecht ist, wenn er noch 1910 glaubt, daß die „Theorie“ der Leprazellen heute nicht mehr so viele Anhänger finde wie früher.

Aber welcher Art sind die Zellen, und wie spielen sich an ihnen die Veränderungen ab? Dies sind die Hauptfragen. Die Leprazellen sind verschieden angesprochen worden, und wir sehen hier eine ganz parallel gehende Entwicklung der verschiedenen Meinungen wie bei der Tuberkulose: hier fixe Zellen, hier Blutzellen. *Neisser* dachte zwar schon an Bindegewebszellen, sieht aber die von ihm 1880 sogenannten „Globi“ als zusammengesinterte *Lymphocyten* an. An kleine Lymphocyten dachte auch z. B. *Damsch*, ähnlich *Hansen*. Vor allem französische Autoren

gaben sogenannte mononucleäre bzw. große *mononucleäre Zellen* als Ursprungszellen an, z. B. *Thiroux* oder *Marchoux-Bourret* oder *Gougerot* (daneben denkt er allerdings auch an Bindegewebszellen). Dann wurden selbst *Plasmazellen* herangezogen, so von *Gurd*, während *Unna*, der ja „Leprazellen“ überhaupt leugnet, annimmt, daß Plasmazellen die Bacillenembolien umschlössen. Andere Autoren leiten die Leprazellen von fixen Gewebszellen ab. Eine Gruppe derselben denkt dabei vornehmlich an *Endothelien*, so z. B. *Babes* (neben „Wanderzellen“), *Schaeffer*, *Jeanselme*, *Philippson*. Zahlreichen Autoren fielen in der Cutis Übergänge von *fixen Bindegewebszellen* zu den vakuolisierten Leprazellen auf, wie dies *Virchow* schon betont. Zu nennen wären hier etwa noch Namen wie *v. Baumgarten* (welcher seine von der Tuberkulose her bekannte Auffassung auch hier vertrat), *Doutrelepont-Wolters*, *Philippson*, *Lie*, *Storch*, *Brunsgaard*, *Favre* und *Savy*. Während aber die meisten Autoren die fixen Bindegewebszellen nur neben anderen Zellarten zulassen, verfolgten die letztgenannten französischen Autoren, welche Gelegenheit hatten, neu sich bildende Infiltrate der Haut während eines akuten Anfalles zu untersuchen, die Umwandlung und Ableitung besonders genau, und sie sagen von den vakuolisierten Zellen ganz positiv: „Cette cellule est une cellule conjunctive.“ Der letzte Autor, welcher diese Frage histologisch bearbeitete (an der Haut), *Cedercreutz*, läßt die Frage Endothelien oder Fibroblasten wieder offen.

Leichter als in der Haut ist die Frage in den Lymphknoten und inneren Organen zu verfolgen. Wenigstens neben Lymphocyten, sowie in der Milz Pulpazellen, werden in den Lymphknoten und in der Milz die *Reticulumzellen* schon herangezogen, z. B. von *Doutrelepont-Wolters*, *Iwanowsky* oder *Sokolowski*. Vor allem aber in der Leber fiel die Beteiligung der *Gefäßendothelien* auf, so *Doutrelepont-Wolters*, *Rikli*, *Schaeffer*, *Muschold*, *Sokolowski*. Letzterer ist wohl der einzige (außer *Askanazy*, zum Teil wohl auf denselben Fall gestützt), welcher die *Kupfferschen Sternzellen* verbiß expressis erwähnt. Während *Neisser* glaubte, die Leprazellen entstünden aus einem Konglomerat zahlreicher Zellen, wobei er sich Lymphocyten (s. o.) thrombusartig zusammengelagert dachte, ist die *Hansensche* Auffassung, daß sie aus Vergrößerung einer Zelle entstünden, die allein herrschende geblieben.

Allerdings finden sich die Bacillen *außer in den zu den Virchowschen Leprazellen umgewandelten Zellen in vielen Organen auch in zahlreichen anderen Zellen*. So zunächst in den Capillaren, besonders in der Haut und den Schleimhäuten und hier am häufigsten und deutlichsten in den *Blutgefäßendothelien*, wo sie schon frühzeitig und oft beschrieben wurden, z. B. von *Babes*, *Cornil*, *Thin*, *Neisser*, *Rikli*, *Philippson*, *Storch*, *Sokolowski*, *Schaeffer*, *Uhlenhuth-Westphal*, *Dacco*, *Darier*, *Gougerot*, *Favre* und *Savy*. Auch in desquamierten Endothelien finden sie sich, wie dies

z. B. *Touton* oder *Sokolowski* angaben und ich bestätigen kann. Gerade in der Haut liegen einzelne oder Gruppen von Bacillen aber auch in den Blutgefäßen *frei zwischen den roten Blutkörperchen*, wie dies z. B. *Köbner*, *Touton*, *Philippson*, *Storch*, *Schaeffer*, *Majocchi* und *Pelizzari*, *Gougerot* und zahlreiche andere Autoren feststellten. Sie können hier auch von Leukocyten aufgenommen werden, wie dies *Köbner*, *Storch*, *Sokolowski* angeben. Was meine eigenen Befunde angeht, so fand ich die Bacillen in der Haut in den Gefäßen in großer Zahl in sehr vielen festsitzenden, vereinzelt in desquamierten Endothelien, ferner frei im Blut, nicht in Leukocyten; doch mag letzteres von dem Zeitpunkt der Untersuchung und dem Alter der Affektion abhängen. Es ist bezeichnend, daß die meisten Befunde von frei im Gefäßlumen liegenden Bacillen aus der Haut stammen. So fand ich dies auch in meinen Untersuchungen nur hier, nicht dagegen in den inneren Organen und den Lymphknoten. Dagegen wird von zahlreichen Autoren angegeben, daß sich *zur Zeit akuter Anfälle die Bacillen in großer Masse im Blut finden*, jetzt hier leicht nachweisen lassen und so in alle Organe gelangen. Dies stellten schon *Müller* sowie *Köbner* während eines Anfalles, nachdem sie zuvor im Blut Bacillen nicht gefunden hatten, fest. *Doutrelepont-Wolters* konnten die Bacillen in Schnitten von Speckhautgerinnseln aus dem Herzen nachweisen. Auch *Leloir*, *Babes*, *Thoma*, *Wolff*, *Majocchi* und *Pelizzari*, *Dacco*, *v. Bergmann*, *Gougerot*, *de Beurmann-Vaucher* und *Guy Laroche*, *Marchoux-Bourret* und *Jeanselme* sowie andere betonen das Auftreten der Bacillen im Blute in größeren Massen während der Anfälle, und mit dieser Bacillämie sind ja jene Anfälle direkt zu erklären. Allerdings haben auch außerhalb der Anfälle Autoren wie *Glück*, *Laroche*, *Gravagna*, *Petrini*, *Römer*, *Stricker*, *Wolff*, *Takasawa* (in 12 von 31 Fällen) Bacillen, aber meist in kleinen Mengen, gefunden, was *Jadasohn*, der noch mehr derartige Autoren zusammenstellt, mit kleinen fieberlosen Schüben erklärt.

Aber auch in *Parenchymzellen* werden die Bacillen, wenn auch viel spärlicher, gefunden. So in den Hautschnitten in oder zwischen den Deckepithelien (z. B. *Babes*, *Unna*, *Neisser*, *Doutrelepont*, *Klingmüller-Weber*, *Habel*, *Angier*, *Buchholtz*, *De le Camp*, *Pasini*, *Schottelius*, *White Richardson*, *Fambri*) oder auch in Leukocyten zwischen dem Epithel (z. B. *Hansen-Looft* oder *Thin*), ferner in Hautschuppen, wo sie z. B. *Babes*, *Habel*, *Klingmüller-Weber*, *Angier* nachwiesen, wobei es aber fraglich ist, ob sie hierher durchgewandert sind (was *Dohi* für unbewiesen hielt), — etwa, wie dies *Touton* oder *Lie* vermuten, den Haaren folgend —, oder ob sie mit dem Schweiß (*Touton*) oder mit Nasensekret (*McLeod*) hierher gelangt sind. Zumeist werden sie aber in der Epidermis völlig vermißt, so auch in allen unseren Präparaten. Öfters finden sich die Bacillen dagegen in den Haarwurzelscheiden und Haarbälgen

(z. B. *Thoma, Cornil-Babes, Unna, Neisser, Doutrelepont, Touton, Leloir, Klingmüller-Weber, Kalindero, Dohi, Fambri* u. a.). In Talgdrüsenzellen finden sie sich höchstens äußerst selten (*Babes, Dacco, Fambri*), öfters dagegen in Schweißdrüsen, wo sie, wenn auch meist spärlich, *Guttman, Thoma, Doutrelepont, Unna, Philippon, Buchholtz, Vignolo-Lutati, Fick, Dacco, Favre* und *Savy, Fambri, Touton* nachwiesen, wie der letztgenannte Autor auch ganz besonders auf die Möglichkeit der Ansteckung durch den Schweiß (s. o.) hinwies, in dem auch frei gelegene Bacillen öfters gefunden wurden (z. B. von *Klingmüller-Weber* oder *Barrannikow*). Im Arrectores pilorum wurden Bacillen nur ganz vereinzelt gesehen, so von *Touton* oder *Sokolowski*. Ich konnte, wie erwähnt, hier nur einmal ein paar Bacillen und auch in Schweißdrüsen — in den Zellen wie im Lumen — trotz eifrigen Suchens auch nur an einer Stelle, allerdings in etwas größerer Zahl, Leprabacillen antreffen. In dem Epithel der Schleimhäute scheinen sich — nach *Jadassohn* — mehr Bacillen als im hohen geschichteten Plattenepithel der äußeren Hautdecke zu finden. Auch in den Epithelien innerer Organe wies man Leprazellen nach. Erwähnt werden sollen vor allem die Samenzellen der Hoden und die Epithelien der Nebenhoden, wo sie besonders oft festgestellt wurden, und weiterhin die Leberzellen, in denen sie *Cornil, Jeanselme, Wynne, Rikli, Doutrelepont-Wolters, Uhlenhuth-Westphal, Musehold*, wenn auch meist nur in einzelnen Exemplaren, fanden, während ich die Bacillen in den Leberzellen und in den Gallengängen in Übereinstimmung mit den allermeisten Autoren, vor allem auch *Hansen-Looft*, völlig vermißte.

Diese Beispiele mögen genügen. *Wir sehen, wie die Bacillen mehr oder weniger in allen Körperzellen liegen können.* Und das nimmt nicht wunder, wenn wir bedenken, in welchen Riesenmassen sie im Gewebe liegen, sich hier erhalten und offenbar zumeist ungestört vermehren. Aber mag die Lage in jenen Zellen, z. B. in oder auf der Epidermis oder in den Schweißdrüsen, auch für die praktisch so wichtige und viel, ja meist bearbeitete Frage der Ansteckung noch so wichtig sein, histologisch erscheint es mir belanglos, ob die Bacillen in dieser oder jener Zelle liegen, denn nur *ein negativer Punkt ist als konstant festzustellen, nämlich, daß alle diese Zellen sich unter der Einwirkung der Leprabazillen nicht wesentlich verändern.* Sie schädigen offenbar die Parenchymzellen und dergleichen so gut wie gar nicht, andererseits liegen sie in ihnen auch nie in Gestalt großer globiartiger Haufen. Sie finden sich hier, wenn auch — selten — zahlreich, so doch stets *einzelnen leicht abgrenzbar, in Form gut ausgebildeter Stäbchen.* Sie scheinen hier ganz als *Saprophyten ohne wesentliche gegenseitige Schädigung zu vegetieren.* Und ganz das gleiche gilt auch für die gewöhnlichen Gefäßendothelien, wie ich betonen möchte. Auch in ihnen und gerade in denen der Haut finden sich

allerorten sehr oft Bacillen, aber auch stets gut ausgebildete, leicht voneinander abgrenzbare Stäbchen, nie geballte Haufen. Diese Endothelien mögen etwas geschwollen sein, einzelne auch abgestoßen werden, sonst aber bleiben sie völlig unverändert; so genau ich darauf achtete, ich habe hier — auch Bacillen-Fettpräparate waren hier sehr instruktiv — nie nur den Beginn der Vakuolisierung, nie den Übergang in eine Leprazelle beobachtet. Letztere lagen stets außerhalb der Gefäße, nie in ihnen. Ich finde dies in der Literatur nur von einem älteren Autor scharf hervorgehoben, nämlich von *Philipsson* (1893), der von den Endothelzellen der Haut sagt, sie enthielten die Bacillen, „ohne daß eine empfindliche deletäre Wirkung der letzteren auf sie erkennbar wäre“. Der genannte Autor fügt aber hinzu, daß es sich ganz anders mit anderen Zellen der Haut verhalte, und auch da ist er völlig im Recht.

*Welche Zellen sind es nun, die zu den Vakuolenzellen oder Virchow'schen Leprazellen werden und die Bacillen auch in großen Klumpen — „Globi“ — und dann in völlig zerfallenen Exemplaren enthalten? Dieser Frage habe ich eine Hauptbeachtung geschenkt. Es zeigt sich, daß es nicht, wie fast alle früheren Autoren angeben, eine große Zahl von Zellarten sind, unter denen fixe Bindegewebszellen-Fibroblasten, Lymphocyten, Blutzellen, Endothelien, Pulpazellen usw. genannt werden. Vielmehr fand ich, daß es in der Haut ganz vornehmlich Adventitiazellen, dann auch einige von den Capillaren etwas weiter entfernte, im Bindegewebe seßhafte oder seßhaft gewordene Zellen (aber weit seltener), in den Lymphknoten nur Reticulumzellen, in der Milz ebenfalls Reticulumzellen und ferner Zellen des trabekulären Bindegewebes um Gefäße, in der Leber endlich nur Sternzellen und vereinzelt Zellen des periportalen Bindegewebes sind, welche sich verändern, die Vakuolen und die Bacillenkumpen aufweisen. Also diese Zellen wandeln sich in die sogenannten Leprazellen um. Dies läßt sich, und zwar am besten in der Leber (Sternzellen), Schritt für Schritt gut verfolgen (s. Abb. 5 und 6). Die genannten Zellen aber gehören ja einer bestimmt charakterisierten gemeinsamen Zellart an. Es sind die Zellen des von *Aschoff* sogenannten reticulo-endothelialen Systems (im weiteren Sinne). Wir sehen auch hier, und zwar besonders deutlich, daß sich die Sternzellen der Leber von anderen, wenn ich so sagen darf gewöhnlichen, Endothelien, hier vor allem denen der Hautgefäße, funktionell wesentlich unterscheiden. Denn aus letzteren gehen, und wenn sie auch zahlreiche Bacillen aufnehmen, nie Leprazellen hervor. Es fehlt meinen Untersuchungen im Hinblick auf die Reticuloendothelien nur das Knochenmark, welches leider bei der Sektion nicht herausgenommen wurde, ferner die Nebenniere. In ersterem sind lepröse Veränderungen aber auch schon öfters konstatiert worden, von *Bonome*, *Bordoni-Uffreduzzi*, *Sawtschenko*, *Doutrelepont-Wolters* und *de Beurmann-Voucher-Laroche*, und auch hier*

werden es wohl sicher die entsprechenden Zellen sein. Sonst haben wir aber so gut wie die ganze Gruppe der sogenannten Reticuloendothelien im weiteren Sinne (in der Auffassung *Aschoffs*), zu denen ja auch Zellen des Bindegewebes (Makrophagen *Metschnikoffs*, Clasmatoocyten *Ranviers*, Adventitiazellen *Marchands*, Pyrrolzellen *Goldmans*) gehören, in ihrer Umwandlung, und nur der ihrigen, zu den Leprazellen verfolgen können. Damit rücken diese in eine gemeinsame genetische Linie mit den Zellen, welche auch sonst die infektiösen Granulationen, besonders bei der Tuberkulose, aber auch bei akuterer Infektionen, z. B. bei Typhus (*Gräff*), bilden und den Abwehrkampf mit den Schädlingen aufnehmen. Die Verhältnisse liegen hier bei der Lepra infolge der Riesenzahl der Bacillen nur besonders plastisch. Daß vor der Ausbildung dieser reticuloendothelialen Leprazellen auch ganz kurz Leukocyten auf dem Plan erscheinen mögen, soll keineswegs geleugnet werden. Auch bei der Tuberkulose können wir diesen allerersten Beginn ja nur im Experiment verfolgen, wie dies z. B. *Kostenisch* und *Volkow* und ich auch fanden; auch bei Tierexperimenten bei der Lepra, die ja aber in ihrer Deutung noch zweifelhaft sind, spricht manches dafür. Daß eine derartige lokale Leukocytenvermehrung vorangehen mag, halten auch *Favre* und *Savy* für möglich, betonen aber ebenfalls, daß sie nur sehr kurz dauern kann, da sie sie schon in der während eines akuten Anfalles exstirpierten Haut nicht mehr fanden. Später spielen die Leukocyten keine Rolle mehr, und selbst bei Eiterungen — wenn solche nicht durch Mischinfektionen, sondern nur durch Bacillämie von Leprabacillen bedingt sind — sollen nach *Sugai* weniger Leukocyten als Rundzellen und besonders ehemals fixe Zellen den „Eiter“ bilden. Nebenbei sei erwähnt, daß auch der Blutbefund bei Lepra, wenn er auch keineswegs als charakteristisch angegeben wird und öfters — wenigstens zeitweise — auch Eosinophilie zeigt, doch nach den neueren Untersuchungen von *Léger* eine auffallende Zahl großer mononucleärer Zellen (er fand 26 bzw. 22,8%) erkennen läßt.

Die typischen Leprazellen also gehen aus Reticuloendothelien hervor, wie dies übrigens schon *Aschoff* vermutete¹⁾. Dies weist schon darauf hin, daß es sich hier im Gegensatz zu den anderen Zellen, in welchen die Bacillen nur „eingekapselt“ — wie es schon *Touton* mit Recht für die Endothelien der Hautgefäße bezeichnet — liegen und Zelle und Bacillen sich gegenseitig mehr passiv verhalten, um *Phagocytose* im gewöhnlichen

¹⁾ Die gleiche Ableitung der Leprazellen nehmen neuerdings auch japanische Forscher an, *Mitsuda* in einer mir nicht zugänglichen Arbeit (Tokioer med. Wochenschr. 1920) und *Chuma* und *Gujo* in einer solchen im gerade erschienenen Virchowschen Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. 240, Heft 3, letztere auf Grund von vitalen Farbstoffinjektionen in die Haut und nach Untersuchungen nur an dieser.

Sinne handelt. Hatten doch infolge der enormen Zahl der Bacillen und ihrer relativen Harmlosigkeit zahlreiche Autoren eine solche in Abrede gestellt und die Leprabacillen sogar als Saprophyten ansehen wollen, während allerdings *Jadassohn* in seinem vorzüglichen zusammenstellenden Artikel im *Kolle-Wassermannschen Handbuch* (1913) einer Phagocytose eher zuneigt. *Kommt eine solche also den Abkömmlingen der Reticuloendothelien, d. h. eben den Leprazellen zu, so läßt sich hier die gegenseitige Beeinflussung von Zelle und Bacillen um so besser verfolgen.*

Dies geht aus zahlreichen früheren Untersuchungen, ganz klar aber auch aus meinen hervor. Das erste ist eine *Einwirkung der Bacillen auf die Zellen*. Diese vergrößern sich, werden mehr oder weniger — in der Regel weniger — epitheloidzellartig, weisen einen größeren hellen Kern auf und zeigen vor allem sehr bald, bzw. überhaupt soweit sie sich zurückverfolgen lassen, eine ausgesprochene und hochgradige *lipoid*e Degeneration. Eine fettige Entartung der Zellen ist schon von *Virchow* angenommen worden. Weiterhin glaubte *Neisser* eine solche feststellen zu können, er drückt sich aber zurückhaltend aus, indem er sagt: „Die in Rede stehende Degeneration ähnelt am meisten der fettigen, ob sie mit derselben identisch ist, ob die Folge der leprösen Zellinvasion oder eine Nebenerscheinung, kann ich zur Zeit nicht entscheiden“ (1886). Auch *Touton* schreibt, daß der Beweis einer fettigen Degeneration vorläufig nicht zu erbringen sei. Mit Recht traten diese Autoren schon der Behauptung *Unnas* entgegen, der jede Entartung der Zellen unter der Wirkung der Leprabacillen leugnete. Von „fettiger Degeneration“ der Zellen (Osmiumsäurereaktion) spricht sodann *Philippson* und ähnlich kurz darauf *Storch*; *Lie* erwähnt Fettkörnchen und -tropfen neben Vakuolen. *Tschumakow* und *Jadassohn* sprechen auch mehr allgemein von fettiger Degeneration. Die weiter zurückliegenden Angaben *Iwanowskys*, der von größeren Fetttropfen und Fettkugeln spricht, verwechseln offenbar, wie *Rikli* schon mit Recht vermutete, Fett mit Vakuolen. Eine genauere Verfolgung dieser Frage mit neueren Methoden finde ich nur bei *Cedercreutz* in seiner Arbeit von 1921. Er stellte zunächst, aber nur in 2 von 8 excidierten Hautstückchen und nur dicht unterhalb des obersten, unveränderten Cutisstreifens, Zellen fest, welche, an Xanthomzellen erinnernd, sich mit Scharlach-R. rot tingierten, aber Doppeltbrechung aufwiesen, also Cholesterin bzw. Cholesterinester enthielten. Solche Zellen fand er sonst nicht. Wir haben, wie oben dargelegt, niemals Doppeltbrechung, also Cholesterinester, gesehen. Der Unterschied mag, was auch *Cedercreutz* andeutet, mit verschiedenem Alter der Knoten und Zellen zusammenhängen, übrigens auch mit der besonderen Lagerung der *Cedercreutzschen* Zellen außerhalb der eigentlichen Leprainfiltrate (über den Bacillengehalt dieser Zellen ist bei *Cedercreutz* leider nichts angegeben) und vielleicht auch

mit dem jeweiligen Gehalt des Blutes an Cholesterin bzw. Cholesterinestern. Übrigens gibt ganz neuerdings ein französischer Autor, *Marchand*, an, daß das Serum in einem frischen Leprafalle normalen Cholesteringehalt, in 3 älteren Fällen Abnahme desselben (ähnlich wie bei Syphilis) zeigte, daß also auf jeden Fall, wie auch zu erwarten, bei Lepra keine Cholesterinämie besteht. Im übrigen fand *Cedercreutz* die in Frage stehenden Zellen in den leprösen Hautherden ohne Doppelbrechung, mit Scharlach-R. mehr gelbrot bzw. braun gefärbt, nach der *Ciaccio*-schen Methode orange tingiert, während die *Fischlersche* Reaktion negativ ausfiel. Er benennt die gefundenen Substanzen allgemein mit Recht Lipide. Diese Befunde kann ich zunächst vollauf bestätigen und erweitern, und ich weise darauf hin, daß die Abbildungen, welche *Cedercreutz* nach mit meiner Scharlach-R.-Färbung gefärbten Präparaten seiner Abhandlung beigibt, meinen Bildern überaus gleichen. Gegenüber *Cedercreutz* färbten sich nun die lipoiden Massen bei uns auch mit der *Fischlerschen* Methode positiv (s. Abb. 3), ferner auch mit der von ihm nicht angewandten Methode von *Smith-Dietrich*, wodurch wir die Lipide wohl in der oben angegebenen Weise noch etwas genauer als Cholesteringlycerinfettsäureester auch mit freien Fettsäuren präzisieren können. Dabei zeigte sich bei Vergleich der Scharlach-R.- und der *Fischlerschen* bzw. *Smith-Dietrichschen* Färbungen, daß offenbar (auch abgesehen von den Vakuolen) vielfach lipoider Ringe um Neutralfette liegen. Ich konnte aber auch die Befunde weiterhin ergänzen durch Untersuchung der inneren Organe und hier ganz die gleichen Befunde wie in der Haut erheben, und zwar hier überall, wo Leprazellen vorhanden waren. Hier waren die Befunde vielfach klarer als in der Haut, in der ja die Veränderungen älter und vor allem abgeschlossener sind. Von Wichtigkeit erscheinen mir weiterhin die geschilderten, noch einzeln abgrenzbare, wenn auch zahlreiche Leprabacillen enthaltenden, größeren epitheloidartigen zusammenhängenden Zellen der Lymphknoten, also solche Zellen, wo von einer „Gloea“ nicht die Rede war und auch keine großen Vakuolen in den Zellen lagen. Aber auch hier waren diese Zellen, und zwar beim Fehlen großer Vakuolen gleichmäßiger, wenn auch gekörnt von den Lipoiden durchsetzt. Ähnliches zeigte sich auch in der Leber beim Übergang von Sternzellen in Vakuolenzellen. Es zeigt sich also, daß die *Reticuloendothelien*, sobald sie eine größere Zahl Bacillen enthalten, eine lipoider Degeneration aufweisen. Es geht dies der Vakuolenbildung voraus. Daß die Scharlach-R.-Methode daher besonders geeignet ist, Leprazellen auch wo nur einige liegen zur Anschauung zu bringen, ist schon oben betont. Da sich völlig entsprechende Degenerationsformen in solcher Konstanz sonst Raum finden dürften, vor allem auch nicht in Epitheloidzellen der Tuberkel, die ja dieselbe Genese haben, da andererseits die Zellen, in

welchen wie in den Endothelien der Haut die Bacillen mehr passiv liegen, die lipoiden Degeneration nie aufwiesen, dürfen wir diese hier wohl zweifellos *als eine Einwirkung der Leprabacillen auf die Reticuloendothelien ansehen. Dann tritt die typische Vakuolenbildung auf*, und ich will mich hier kurz fassen, da meine Bilder und ihre Kombination hier mit dem schon oft verfolgten und angenommenen völlig übereinstimmen. Die Zellen sind zum Teil mehr gleichmäßig von den Vakuolen durchsetzt — *Virchow* spricht schon von „ganz physaliformem“ Aussehen derselben — zum Teil ganz in einige wenige oder auch eine besonders große Vakuole aufgegangen. Andererseits zeigen auch zahlreiche Zellen neben lipoider Degeneration nur geringere Vakuolisierung (s. o.). Ich möchte überhaupt glauben, daß doch vielfach Vakuolen angenommen worden sind, wo es sich um gelöstes feinverteiltes Fett handelte. Nur durchaus gelungene Fettpräparate zeigen — dann aber auch um so sicherer — beides und lassen doch zahlreiche anscheinende Vakuolen nur vorgetäuscht erscheinen. Bei den wirklichen Vakuolen handelt es sich wohl sicher um einen Verflüssigungsprozeß, der zwar auch sonst unter zahlreichen Bedingungen auftritt, aber hier in besonderer Hochgradigkeit und gleichmäßig stets wiederkehrend. So hat denn auch schon *Virchow*, der Entdecker dieser Zellen, auf ihre Charakteristika hingewiesen, und z. B. *Schaeffer* oder *Storch* betonen dasselbe, *Favre* und *Savy* nennen sie „gewissermaßen spezifisch“, *Serra* spricht von einem „fundamentalen pathologisch-anatomischen Symptom“. Als Beispiele in Zellen vorkommender Vakuolen unter anderen Bedingungen erinnere ich an die durch Gifte veränderten Leberzellen in den Versuchen von *B. Fischer* oder daran, daß *Lewis* in Zellkulturen von Bindegewebszellen durch Einwirkung von Typhusbacillen völlig vakuolisierte Zellen erhielt, oder an die vakuoläre Zerklüftung fast aller Nierenepithelien in seltenen Fällen, oder an Carcinomzellen, besonders unter Röntgenstrahleneinwirkung; aber es sind doch nicht die gleichen Bilder wie bei den Leprazellen, und hier ist zudem *ihre Massenhaftigkeit, die Kombination mit der in den Resten des Protoplasmas erhalten bleibenden lipoiden Degeneration und das Zusammentreffen mit den Bacillenhaufen charakteristisch*. Und vor allem finden sich solche Zellmassen bei Tuberkulose oder Syphilis wohl nie. So dürfen wir mit Recht von einer *Virchowschen Leprazelle als für die Lepra (tuberosa) charakteristisch und pathognomisch wichtig* sprechen.

In diesen Zellen liegen nun zum Teil in den Vakuolen große Bacillenmassen. Gerade aber hier sind sie zusammengepreßt zu einer Masse, die zum Teil aus stark deformierten Bacillen und ferner besonders aus regelmäßigen und dann ganz unregelmäßigen Körnern und Körnchen besteht, und zum Schluß stellen diese Massen zuweilen nur eine sich mit der *Ziehlschen* Methode rot färbende mehr amorphe Substanz dar.

Alles dies entspricht den „Globi“ *Neissers* bzw. der „Gloea“ *Unnas* und auch den „braunen Elementen“, die *Armauer Hansen* schon 1869 gesehen und später (1880) selbst für Bacillenmassen erklärt hat. Daß man diese Massen im Dunkelfeld leichter noch etwas weiter gliedern kann, ist oben erwähnt. Diese Massen sind es wohl, welche bei Scharlach-R.-Färbung eine leichte Gelbfärbung zeigen, während sich die Bacillen selbst nach dieser Fettmethode nicht darstellen lassen. Ob diese Färbung jetzt mit dem Zerfall von Bacillen bzw. mit Auflösung ihrer Hüllen — also mit freiwerdender Wachssubstanz — zusammenhängt, wage ich nur anzudeuten, nicht zu entscheiden. Kleine anscheinend krystallinische Massen, die ich mit Scharlach R. hier öfters fand, könnten in diesem Sinne gedeutet werden. Überhaupt liegt ja der Gedanke, daß die lipoiden Degeneration der Leprazellen mit bei der Beeinflussung der Leprabacillen aus deren Wachshüllen freiwerdenden Lipoidsubstanzen zusammenhängt, überaus nahe, ist aber morphologisch nicht ohne weiteres erweislich. Der größte Teil der Zellvakuolen und vor allem die besonders großen aber sind leer. Ganz besonders war dies deutlich in den Lymphknoten und inneren Organen, und hier fanden sich auch in den Protoplasmaaresten zwischen großen Vakuolen meist nur einzelne stark veränderte bzw. völlig zerfallene und schlecht färbbare Körnchen oder Splitter, offenbar Restevernichteter Leprabacillen oder überhaupt keine Bacillenreste mehr (s. Abb. 6). Andererseits fanden sich in Zellen mit noch mehr einzelnen Vakuolen, vor allem in der Haut, die Bacillen an der Vakuolenperipherie als mehr oder weniger dichter Kranz; hier waren die Leprabacillen noch gut erhalten. Ich möchte dies als ein früheres Stadium vor der Globibildung oder gar dem Verfall der Bacillen auffassen und auch hieraus schließen, daß die Vakuolen schon vor der exzessiven Bacillenvermehrung bzw. -verklumpung nicht erst durch diese sich ausbilden. Die Bilder mit den großen „Globi“ in Vakuolen waren in der Haut häufiger, die ganz vakuolisierten Zellen mit den einzelnen zerfallenen Bacillen oder überhaupt keinen solchen mehr dagegen in den inneren Organen; es mag dies auch auf relativ größeres Abwehrvermögen der inneren Organe verglichen mit der Haut im Kampfe gegen die Bacillen hinweisen. Besonders bemerkenswert mag noch scheinen, daß Vergleichen von Bacillenfärbungen mit verschieden langer Entfärbung (in Salzsäurealkohol) und ebenso die besonders interessanten kombinierten Fett-Bacillenfärbungen (s. o.) zeigten, daß die großen in den Vakuolen gelegenen Klumpen und ebenso die Bacillenzerfallstrümmer in den ganz vakuolisierten Zellen sich zuerst entfärbten, die mehr einzeln gelegenen und gut erhaltenen Bacillen dagegen, sowohl in den beginnenden Leprazellen wie vor allem auch in Hautendothelien, ihre Färbung beibehielten. Auch dies weist auf verschieden gute Erhaltung der Bacillen evtl. auch ihrer Hüllen hin, d. h.

auf degenerative Prozesse der Bacillen in den Leprazellen, offenbar auf Einwirkung dieser zu beziehen. Hervorgehoben sei noch, daß sich die Kerne der Leprazellen *erstaunlich lange halten, aber zum Schlusse, vor allem in den älteren Hautherden, zugrunde gehen können*. Auch dann erkennt man den Zellcharakter des die Vakuolen einschließenden Substrates noch an der Lipoidfärbung dieses, d. h. des Protoplasmas. Nur in der Haut fanden sich, wie geschildert, besonders große Bacillenhäufen auch außerhalb der Zellen, und hier mag es sich um Lymphspalten handeln. *Klingmüller* schloß dies aus baumförmiger Verästelung der Massen, *Dohi* und vor allem *Sakurane* aus Serienschnitten, auf denen diese länglichen Gebilde eine Größe bis zu $200\ \mu$ zeigten, während *Schaeffer* allerdings bei seinen Serienschnitten eher der Zellnatur auch dieser Gebilde zuneigt.

Kombinieren wir die verschiedenen Zell- und Bacillenbilder, vor allem auch in ihrer offenbaren zeitlichen Folge, so ergibt sich dasselbe, was von den meisten Autoren geschlossen wurde, so daß ich keine einzelnen auf-führen will, wenn auch in etwas anderer Beleuchtung. Die meisten Körperzellen können Leprabacillen aufnehmen ohne große gegenseitige Störung oder Zerstörung der Bacillen. Letztere führen hier ein „saprophytisches“ Dasein. Nur Abkömmlinge der Reticuloendothelien treten in aktive Wechselwirkungen, die der Phagocytose entsprechen. Unter dem Einfluß der Bacillen, während diese noch durchaus gut erhalten sind, erleiden diese Zellen eine lipoidde Degeneration. Während sich die Bacillen in den Zellen vermehren, tritt eine schwerere Degenerationsform in Gestalt hydropischer Vakuolisierung auf. Die zunächst noch gut erhaltenen Leprabacillen liegen vor allem an der Peripherie dieser Vakuolen. Sodann vermehren sie sich gerade in den Vakuolen zu Haufen, erleiden hier aber auch starke Veränderungen, Verklumpungen und Zerfall, wohl auch chemische Destruktion ihrer Hüllen (geringere Säurebeständigkeit), besonders in der Haut. Dann zerfallen sie — besonders in inneren Organen — völlig; die Vakuolen sind leer, höchstens Reste gänzlich zerfallener Bacillen finden sich noch in den Protoplasma-resten. Aber auch die Zellen sind bei diesem Werdegang fast ganz zerstört worden. So greifen die Leprazellen die Bacillen phagocytär an, werden aber auch selbst von ihnen mit-zerstört. Wieweit die lipoidde Degeneration der Zellen vielleicht mit Substanzen aus den Bacillen selbst bzw. ihren Hüllen zusammenhängen mag, ist eine Frage, die noch weiter verfolgt werden muß. Ob die wenigen besonders großen anscheinend in Lymphbahnen vorhandenen Bacillenmassen erst nach Zerfall der Zellen hierher gelangen oder von vorn-herin, ist schwer zu entscheiden, letzteres, da die Bacillenmassen in den Leprazellen zugrunde gehen, wahrscheinlicher.

Die in ihrem Werdegang geschilderten Vakuolenzellen = *Virchow*-schen Leprazellen zeigen, wie dargelegt, keinen Zellzusammenhang,

sondern liegen, wenn auch in großen Haufen, vor allem in späteren Stadien durch vermehrtes Bindegewebe geschieden, mehr einzeln. Zellen desselben Ursprunges mit Bacillen können aber in einem weniger hochgradig mit Vakuolen versehenen Zustand bzw. Stadium, aber auch lipoid degeneriert, *mehr das Aussehen sogenannter Epitheloidzellen* annehmen, was ja bei ihrer Genese nicht wunder nimmt, und dementsprechend bilden derartige Zellen dann auch größere mehr nach Art von Epithelien zusammenhängende Zellmassen, wenn auch eventuell mit vermehrtem reticulären Bindegewebe dazwischen. Wir beobachteten dies besonders in Lymphknoten. Derartige Zellen enthalten dann auch öfters mehrere Kerne; aber eigentliche *Langhanssche* Riesenzellen, scharf abgesetzte Knötchen und zentrale Nekrose beobachteten wir auch hier nicht. Dies harmoniert mit der allgemeinen Schilderung tuberöser Lepra, vor allem auch den Erfahrungen *Hansens* an 98 Sektionen, der auch niemals echte Riesenzellen oder Koagulationsnekrose sah. Aber andererseits kommen doch auch Riesenzellen nach Art des *Langhansschen* Charakters, wenn auch meist spärlich, vor; sie sind wohl zuerst von *Thoma* und *Ramon y Cajal* gesehen und später so oft wieder beschrieben worden (Genaueres siehe unten), daß an ihrem Vorkommen nicht gezweifelt werden kann. Es ist sicher nicht nötig hier, wie man ursprünglich meinte, stets an Kombination mit Tuberkulose zu denken. Da wir ja lange wissen, daß die *Langhansschen* Riesenzellen keineswegs etwas für Tuberkulose allein Charakteristisches sind, kann ihr Auftreten besonders in größeren zusammenhängenden Epitheloidzellhaufen, zu denen die von uns gesehenen die Überleitung darstellen, kaum wunder nehmen. Die Bildung mehr von Epitheloidzellen oder mehr von typischen Leprazellen wird anscheinend nur von der Masse, Vermehrung und Wirksamkeit — vielleicht Virulenzunterschiede — der Leprabacillen bedingt. Hierbei ist vielleicht noch ein Punkt von Wichtigkeit. Die Leprome schließen sich ja, wie geschildert, von ihrem ersten Entstehen an besonders an Gefäße an; diese bleiben auch später in ihnen sogar besonders reichlich und stark blutgefüllt dauernd erhalten, ein Punkt, den schon *Hansen* hervorhob. Endovasculitiden, von denen *Gougerot* spricht, sah ich hier von einer größeren Hautarterie abgesehen nicht. In dieser war die Intima und Adventitia befallen, die Media ziemlich frei, ein Befund, der auch von *Poncet*, *Lucio* und *Alvarado* erhoben worden zu sein scheint. *Die Gefäßhaltigkeit ist ein Charakteristikum der leprösen Herde* gegenüber den gefäßlosen tuberkulösen und den meist mit starken Gefäßveränderungen einhergehenden syphilitischen. Wenn nun zusammenhängendere Epitheloidzellhaufen sich in den Lepraherden finden, scheinen sie mir infolge stärkerer Vermehrung der Zellen die Gefäße (Capillaren) weiter auseinander zu drängen und zu komprimieren, so daß mehr an Tuberkel erinnernde Zellmassen entstehen. Gerade hier

mögen dann auch Riesenzellen und beginnende geringe Nekrose, wie sie auch berichtet sind, sich ausbilden. Noch weitergehende Bildungen ganz vom Charakter der „Tuberkuloide“, die, wenn auch seltener, bei der sogenannten maculo-anästhetischen Lepra zustandekommen, sollen, da sie ein Hauptgegenstand der Diskussion sind, noch unten herangezogen werden.

Noch ein Blick auf die *von der Lepra hauptsächlich befallenen sonstigen Gewebe*. Von den schon *Virchow* als leprös affiziert bekannten Lymphknoten, welche stets mitergriffen sind — vor allem, wie dies schon *Hansen* betonte und auch in unserer Beobachtung der Fall war, die inguinalen und sonstigen peripheren (*Iwanowsky*) — und von den auch bei der tuberösen Lepra stets mitergriffenen Hautnerven (s. o.) soll hier abgesehen werden. Gerade *Askanazy* zeigte das Mitbefallensein oder sogar vorwiegende Befallensein der Nerven auch bei der Lepra tuberosa und betonte die Frühzeitigkeit dieser Nervenveränderung. Zu letzterer Frage liefert unser schon alter Fall keinen Beitrag. *Viscerale* Veränderungen wurden wohl, nachdem *Virchow* sie schon vermutet, zuerst von *Hansen* und *Neisser* sichergestellt, dann vor allem auch von *Doutrelepoint-Wolters* betont. Äußerst wichtig ist aber, daß die Organe dabei — abgesehen von meist bestehender Milz- und evtl. Lebervergrößerung — *makroskopisch gänzlich unverändert gefunden werden können*, so auch in unserem Fall, was zu recht falschen Schlüssen führen kann. Seltener kommen gelbe Flecke und Stränge zur Beobachtung, wie sie *Hansen-Looft* oder *Arning* schildern. *Virchow* demonstrierte (1897) auf der Berliner internationalen Leprakonferenz auch eine Milz mit zahlreichen kleinen dichtstehenden Knötchen. Die Leber erscheint noch häufiger makroskopisch unverändert, wenn sie nicht — in seltenen Fällen — das Bild der Cirrhose darbietet (s. u.). Daß in Leber, Milz, Niere usw. bei Lepra überaus häufig zudem *Amyloidose* besteht, was bei der Chronizität des Leidens nicht wunder nimmt, sei nur nebenbei bemerkt. In unserem Fall waren besonders ergriffen *Milz* und *Leber*, und es harmonisiert dies mit den allgemeinen Erfahrungen, wie z. B. mit denen der erfahrensten norwegischen Lepraforscher *Hansen* und *Lie*. Allerdings kann auch die Milz vor der Leber bzw. ohne diese befallen sein, so in 4 der 89 Sektionen, welche *Hansen-Looft* mitteilten. Auch *v. Reissner* schreibt, daß die Milz stets, die Leber auch in fortgeschrittenen Fällen ergriffen sei. Weiterhin besonders häufig befallen sind die *männlichen Geschlechtsorgane*, besonders die Hoden, wie dies schon *Virchow*, *Neisser* und *Hansen-Looft* sahen und z. B. *Sugai* an der Hand von 14 Sektionen genauer verfolgte. Die leprösen Veränderungen der *Ovarien* beschrieben vor allem *Glück-Wodynski*, ferner *Arning*, *Babes*, *Sokolowski*. Die Geschlechtsorganveränderungen spielen bei der häufigen Sterilität, auch bei der Frage nach der gennäogenetischen Übertragung eine Rolle. Seltener erkrankt fin-

den sich Lunge und Niere. In der *Lunge* liegen wohl eine Reihe von Befunden vor; bei der überaus häufigen Kombination mit Lungenphthise aber — nach den norwegischen Statistiken vor allem von *Hansen-Looft* sowie *Lie*, nach den isländischen Erfahrungen *Bjarnjhedinssons* und nach denjenigen *Munch-Sögaards* und ähnlich nach *Beaven Rake* stirbt $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ aller Leprösen an ihr — wurden die meisten Fälle angezweifelt; wohl nach der jetzigen Auffassung mancher Fall mit zuviel Skepsis. Denn immerhin scheint das Vorkommen lepröser Veränderungen der Lungen durch Beobachtungen wie die von *Chomse* (ein Fall, der aber noch unsicher ist), *Bonome*, *Doutrelepont-Wolters*, *Babes-Moscuna*, *Jeanselme*, *Traina*, vielleicht auch *Fambri* sichergestellt. Die *Niere* ist z. B. in Fällen von *Hedenius*, *Babes*, *Doutrelepont-Wolters*, *Wynne*, *Azeredo*, *Havelburg*, von *Beaven Rake* in 9% seiner Fälle, leprös verändert gefunden worden. Andererseits ist dies sicher die Ausnahme, wie auch *Jeanselme* (der sie nur einmal ergriffen fand), betont; zumeist bleibt sie von leprösen Veränderungen frei, wie dies *Hansen-Looft*, *Unna*, *Neisser*, *v. Reissner*, *Bonome*, *v. Bergmann* stets fanden, und wie es auch bei uns der Fall war. Zuweilen finden sich Bacillen in den Capillaren vor allem der Glomeruli oder ausgeschieden in Harnkanälchen, wie dies *Doutrelepont-Wolters*, *Nonne*, *Schaeffer*, *Sokolowski*, *Sugai*, *De Beurmann-Vaucher-Laroche* angeben. *De Beurmann-Gougerot* konstatierten auch Bacillurie ohne stärkere lepröse Nierenveränderungen. Wir fanden trotz eifrigsten Suchens in der Niere unseres Falles nirgends Bacillen. Daß das *Rückenmark*, sei es direkt leprös, sei es indirekt degenerativ ergriffen sein kann — und ebenso das Gehirn —, und daß die Frage der Beziehungen zu syringomyelieartigen Erkrankungen eine größere Literatur gezeitigt hat, sei nur erwähnt. Sehr selten scheinen lepröse Veränderungen im *Darm* zu sein, wo sie zu Geschwüren führen, die Differentialdiagnose gegenüber Tuberkulose aber oft unsicher ist. Doch haben z. B. *Cornil-Babes*, *Arning*, *Doutrelepont-Wolters*, *v. Reissner*, *Joseph* Veränderungen hier beobachtet, die sie als leprös ansehen. *Da die Bacillen mit dem Blute besonders in Schüben im ganzen Körper zirkulieren, ist es kein Wunder, daß sie fast in jedem Organ gefunden werden können, und da sich Reticuloendothelien im weiteren Sinne ja auch fast überall finden, ist es kaum staunenswert, daß sich, ähnlich wie bei Tuberkulose, auch so ziemlich in allen Organen — wenn auch in manchen seltener — lepröse Veränderungen ausbilden können.* Solche im Pankreas fanden z. B. *Babes*, *Schaeffer*, *Uhlenhuth*, in den Speicheldrüsen *Sugai*, in den Nebennieren *Lie*, in der Mamma *Babes* oder *Sugai-Monobe*, in der Media großer Gefäße *Campana* usw.

Nur ein Organ, und zwar die Leber soll noch unter dem Gesichtswinkel eines Folgezustandes lepröser Veränderungen, nämlich der *Lebercirrhose*, betrachtet werden. Solche lepröse Cirrhose ist nämlich

in einigen Fällen beschrieben worden, so von *Leloir*, welcher von wenig ausgesprochener „diffuser und interstitieller Hepatitis“ spricht, *Jean-selme*, *Neisser*, *Cornil*, *Vincent*, *de Beurmann-Roubinowitsch-Gougerot*, *de Beurmann-Vaucher-Laroche*, *Carrieu-Anglada* (aber ohne Leprabacillenbefund selbst bei Antiforminverfahren), *Sugai*, *Andriani*, *Pampini*. Auch *Doutrelepoint-Wolters* fanden Bindegewebsvermehrung, besonders von der *Glissonschen* Kapsel ausgehend. Die von *Sokolowski* beschriebene Leberveränderung ähnelt offenbar unserem Falle sehr. Bei uns lag noch eine geringere Veränderung der Leber vor, wie sie oben beschrieben wurde. Aber wir sahen, daß auch bei uns das periportale Bindegewebe zwischen und um die eingelagerten Leprazellen schon verdickt war, und ferner, daß sich in den größeren aus zu Leprazellen gewordenen Sternzellen bestehenden Haufen schon vermehrtes, bei van-Giesonfärbung rot gefärbtes Bindegewebe, offenbar von Gitterfasern ausgehend, wenn auch noch in geringerer Menge gebildet hatte. So begann eine Bindegewebsvermehrung, aus der wir uns in viel weiter fortgeschrittenen Fällen gut das Bild der Lebercirrhose erklären können. Übrigens sahen wir auch in den leprösen Herden der Lymphknoten und einzelner Milzfollikel die Gitterfasern verdickt und vermehrt, wenn auch geringer.

Wir haben nun auch Organstücke in zahlreiche Gefrierschnitte zerlegt, diese nach dem *Antiforminverfahren* aufgelöst und Ausstriche angelegt. Diese Methode wurde für die Leprabacillen zuerst von dem Erfinder des Antiforminverfahrens *Uhlenhuth* zusammen mit *Steffenhagen* angegeben, wird auch von *Sugai*, *Rhashi-Kitaro* u. a. empfohlen und hat in manchem Fall besonders bei maculo-anästhetischer Lepra Leprabacillen oder Granula (den *Muckschen* entsprechend), die sonst nicht gefunden werden konnten, aufgedeckt. Zu diesem Zwecke verwandten wir das Antiforminverfahren nicht, da wir ja die Bacillen in den Schnitten überall massenhaft fanden, wohl aber, um *Färbeversuche mit Ausstrichen der Bacillen*, gewissermaßen in Reinkultur, vorzunehmen. Die Bacillen ließen sich, ebenso wie in den Schnitten, mit Carbofuchsin und besonders schön auch nach dem *Gramschen* Verfahren färben. Bei Scharlach-R.-Färbung nahmen sie keine Farbe an; ebensowenig bei Färbungen nach *Smith-Dietrich*, während sie sich nach dem *Fischler*-schen Verfahren in Analogie mit den Befunden an Schnitten (s. o.) ganz leicht färbten. Nach der Markscheidenmethode *Weigerts* behandelt, färbten sie sich, der Feststellung *Askanazys* entsprechend, sehr schön. Auch mit Osmiumsäure waren sie dastellbar, wenn auch weniger gut. *Sehr vorteilhaft erwies sich nun auch hier die Untersuchung im Hoffmannschen Dunkelfeld*. Vor allem nur leicht gefärbte Bacillen traten hier jetzt leuchtend hervor. Bei der Markscheidenmethode und ebenso, wenn auch weniger deutlich, bei der Osmiumsäurefärbung zeigten sich

die Bacillen besonders häufig in Gestalt von Körnchenreihen, und diese sehr gleichmäßigen schön ausgebildeten Granula (wohl den *Muchsen* entsprechend) traten im Dunkelfeld ganz besonders deutlich und leuchtend hervor. Wir behandelten nun derartige Ausstrichpräparate auch mit Äther (24 Std. bei 37°), und dann fanden sich keine nach *Ziehl* färbbaren Bacillen mehr. Daß sie auch nicht leicht angefärbt waren, erwies die Dunkelfelduntersuchung, bei der sich auch keine Bacillen fanden. Es harmoniert dies mit den gleichen Erfahrungen an Schnittpräparaten (s. o.).

Auf *einen eigentümlichen Befund unseres Falles*, den ich bisher bei der mikroskopischen Beschreibung beiseite ließ, muß ich nun noch etwas eingehen. Schon in der Krankengeschichte sind *Knötchen* bemerkt, welche *unter* der Haut durchgefühlt wurden, während diese über ihnen verschieblich war. Sie wurden auch bei der Sektion zunächst gefühlt, und zwar an der Vorderseite der Oberschenkel und dann freigelegt und erwiesen sich als reihenförmig auf der oberflächlichen Muskelfascie gelegene, in das Fettgewebe eingelagerte, glatte, runde, harte, intensiv gelb gefärbte Knoten (s. o.). Sie waren gut stecknadelkopf bis pfefferkorn-groß. In der Umgebung der Knötchen sah man zahlreiche kleine unregelmäßige Fleckchen von ganz dunkler brauner Farbe. Mikroskopisch bestanden nun etwas unterschiedliche Bilder an den großen und kleinen Knoten. Um erstere zuerst zu besprechen, so bestanden sie aus einer bindegewebigen Kapsel und sonst zumeist aus Zügen und Strängen von derbem, hyalinen, kernarmen Bindegewebe. Dazwischen aber lagen ganz unregelmäßig und von dem Bindegewebe durchwachsen größere und kleinere, runde und längliche Lücken, stellenweise, besonders am Rand, bei Eisenhämatoxylinfärbung diffus leicht bläulich angefärbt, bei van-Gieson-Nachfärbung nicht mitgefärbt. Diesen Lücken entsprechende Massen färben sich dagegen bei der Scharlach-R.-Färbung ausgesprochen gelbrot. Sonst fanden sich hier keinerlei besondere Elemente. Die kleinen Gebilde verhielten sich zum Teil etwas anders. Sie bestehen aus einer dicken, aus demselben derben, hyalinen, kernarmen Bindegewebe bestehenden Kapsel. Diese umschließt einen Raum, welcher nur wenig bei Hämatoxylin- und van-Gieson-Färbung nicht recht mitgefärbten Inhalt, welcher zudem sehr leicht ausfällt, umschließt. Dieser färbt sich aber wiederum in toto, zum Teil auch mehr tropfig, bei Scharlach-R.-Färbungen gelbrot, übrigens auch mit Nilblausulfat blau und mit Osmiumsäure schwarz. Diese Fettmassen zeigen bei Polarisation hier und da Doppeltbrechung. Sie geben in ihrer Gesamtheit die denkbar stärkste positive *Fischler*-Reaktion auf Fettsäuren, während das umliegende Fettgewebe nichts davon aufweist. Höchst eigentümlich verhielt sich aber auch das benachbarte Fettgewebe. In diesem fanden sich nämlich in Bindegewebe eingelagert große

Herde zahlreicher größerer spindelig oder mehr ovaler bzw. vielgestaltiger Zellen mit mittelgroßem zentralen Kern, deren Protoplasma aber mit einem körnigen *Pigment* dicht angefüllt war. Sie entsprechen den schon makroskopisch aufgefallenen Farbflecken. Das Pigment war im ungefärbten Zustand gelbbraun, körnig und schollig, zum Teil auch mehr verklumpt, nicht immer scharf abgesetzt. Es gibt mit Scharlach R. keine Färbung, nur in nächster Nähe der in Gestalt der Knötchen ein- und umscheideten Fett-(Öl-) Massen nahm das Pigment einen ganz leichten gelbroten Ton an, der aber bei der Eigenfarbe des Pigments sehr wenig hervortrat und auch bei mit Wasserstoffsuperoxyd gebleichten Schnitten nur sehr gering war; in einiger Entfernung von den Fettmassen gab das Pigment keinerlei Fettreaktion mehr. Auch Fettsäurefärbungen nach *Fischler* fielen negativ aus. Silberlösungen (Bielschowskymethode) reduzierten die Massen nicht. Eisen fand sich nicht. Dagegen war sehr merkwürdig, daß sich das Pigment oder das Substrat desselben, durchgehend und besonders leuchtend rot mit Carbolsäurefuchsin färbte. Ebenso deutlich auch mit einfach-alkoholischem Fuchsin, ferner mit Methylenblau, Methylviolett (nach *Gram-Weigert* entfärbt es sich), Methylgrün und nach *Pappenheim-Unna* mit Pyronin leuchtend rot. Andererseits färbt es sich mit sauren Farbstoffen nicht. Es liegt also ein ausgesprochen *basophiles* Verhalten vor. Dabei treten die so gefärbten Massen strukturell viel deutlicher hervor. Sie haben zuallermeist die Form deutlicher Körnchen, teilweise handelt es sich auch mehr um Ringe um ein heller gefärbtes Zentrum, und vereinzelt erschienen mehr Tropfenformen.

Die beschriebenen pigmenthaltigen Zellen hatten auch öfters mehrere Kerne und stellten mehr zusammenhängende Zellmassen dar. Teilweise sind die Zellen größer, epitheloidzellartig mit etwas weniger und feiner verteiltem Pigment, zumeist, wie schon erwähnt, spindelig oder dergleichen, von massenhaftem Pigment ganz überdeckt. Zwischen diesen Zellen lagen nun an einigen Stellen eingefügt eine Reihe sehr großer Zellen mit zahlreichen Kernen vom Charakter von Riesenzellen. Diese Riesenzellen zeigten außen am Rand Kerne in großer Zahl, meist nicht die ganze Peripherie ausfüllend, der Rest der Zelle bestand aus gleichmäßigem Protoplasma ohne Besonderheiten, jedoch fanden sich zentral öfters auch noch einige undeutliche, schlecht färbbare Kerne oder auch mit Hämatoxylin dunkel tingierte Körnchen, welche am meisten an karrhyorektisch zerfallene Kerne erinnerten. Es handelt sich unzweifelhaft um Fremdkörperriesenzellen. Die Knötchen und ihre Umgebung ließen *nirgends Leprabacillen* erkennen. Auch bei Behandlung mit dem Antiforminverfahren ließen sich keine solchen darstellen, im Gegensatz zu allen leprösen Herden mit ihren großen Bacillenmassen; ebensowenig fanden sich hier *Muchsche Granula* mit

der protrahierten Grammethode, wie sie bei der Lepra, z. B. von *Arning-Lewandowsky* sowie *Nobl*, empfohlen wurde.

Wie waren nun diese Bildungen zu verstehen? Makroskopisch war an Tuberkulose gedacht worden. Doch verhehlten wir uns nicht, daß die Bildungen ein Bild boten, wie wir es bei der gewöhnlichen Tuberkulose nie sehen. Auch der ungewöhnliche Sitz sowie die besonders intensive Gelbfärbung der Bildungen, besonders der großen, sprach dagegen. Wir dachten auch an die in der Literatur beschriebenen Flecken und Knoten, welche bei Lepra besonders in den berühmten aus Hawai von *Arning* mitgebrachten Organen sich fanden, und welche früher allgemein als tuberkulös bei bestehender Lepra aufgefaßt wurden, jetzt als echt lepröse Veränderungen gedeutet werden (s. u.). Nun lag aber in unserem Falle keinerlei Tuberkulose, insbesondere auch keine solche der Lungen, vor. Auf jeden Fall erwarteten wir ausgedehnte verkäste Herde. Aber wie geschildert war das mikroskopische Bild ein recht anderes, in nichts an ein tuberkulöses oder auch tuberkuloides erinnerndes. Auch die Riesenzellen der Nachbarschaft entsprechen nicht solchen der Tuberkulose, auch lagen sie nicht in Epitheloidzellknötchen, sondern sie boten durchaus das Bild eigenartiger Fremdkörperriesenzellen. Ebenso war das dunkle Pigment etwas Besonderes. Die Knötchen aber zeigten keinerlei Rest von leprösen Veränderungen, auch fanden sich ja keine Leprabacillen hier. Dagegen erinnerten diese Gebilde sehr an mehrere frühere Fälle von Paraffininjektion in späteren Stadien, wenn auch nicht in so späten, bei denen ich die dann operativ wieder entfernten Gebiete zu untersuchen Gelegenheit hatte. Und so glaube ich auf die richtige Spur gekommen zu sein. *Ich glaube mit Bestimmtheit, daß es sich hier um die Folgen von Injektion von fett- bzw. ölhaltigen Massen handelt, und da erscheint mir als das bei weitem Wahrscheinlichste das Chaulmoograöl (bzw. seine Derivate), das ja fast in jedem Fall von Lepra in dieser oder jener Form verwendet wird und auch in unserem Fall injiziert worden war.* Die Verteilung war offenbar auf dem Wege der Lymphgefäße erfolgt — daher die reihenförmig angeordneten Knötchen — und lokal, wo das Öl liegen blieb, hatten sich dann seinerzeit die Knötchen gebildet, und das Öl war jetzt noch in ihnen nachweisbar. Daß fast nur *freie Fettsäuren* vorliegen, spricht durchaus im Sinne unserer Auffassung. Ebenso das in der Umgebung gefundene Pigment, das mit keinem im menschlichen Körper vorkommenden übereinstimmt. Wegen dieses eigentümlichen Befundes möchte ich mit wenigen Worten noch auf das *Chaulmoograöl* eingehen.

Dasselbe wird durch Auspressen des Samens von *Gynocardia* (*Hydnocarpus*) *odorata*, eines besonders in Indien und Hinterindien vorkommenden Baumes, nach den Untersuchungen von *Warburg* bzw. *Heiser* am besten aber aus *Taraktogenos Kurzii* (*Warburg*) gewonnen. Be-

sonders *Rogers* stellte die Chaulmoogra-, Hydnocarpus- und Gynocard-säuren als Gemische leicht schmelzender Fettsäuren fest. Er stellte (wie übrigens früher schon *Roux*) Natriumseifen dieser Fettsäuren her und verwandte sie therapeutisch. Auch waren schon 1906/07 von *Engel* bzw. *Beyer-Elberfeld* Äthylester der frei gewonnenen Fettsäuren des Chaulmoograöls als „Antileprol“ hergestellt und verwendet worden, nach zahlreichen Berichten mit gutem Erfolg. *Power* und *Gornall* stellten fest, daß die Fettsäuren des Chaulmoograöles im Polarisationsapparat rechts drehen und ihre Atome — unterschiedlich von allen anderen Fettsäuren — in einem geschlossenen Kohlenstoffring mit 5 Kohlenstoffatomen gebunden sind. *Dean* stellte 4 Fettsäuren aus dem Chaulmoograöl dar und führte sie ähnlich wie *Engel* in Äthylester über. Das Wirksame bei der Lepra ist aber (*McDonald* und *Dean*) nicht diese oder jene der so isolierten Fettsäuren, sondern ihre Gesamtheit zusammen. Dies und das Zurückführen der Wirksamkeit auf die besonderen Eigentümlichkeiten der Chaulmoograölfettsäuren zeigten auch *Walker* und *Sweeny* in vitro, andere an Lebenden, indem unter deren Einwirkung die Bacillen in Granula übergehen, ihre Säurefestigkeit verlieren und dann zumeist ganz zerfallen sollen (Genaueres über das Chaulmoograöl s. a. *Olpp*, Klinische Wochenschr. 1922, Nr. 47). Zumeist wurden intramuskuläre Injektionen benutzt (von Gaben per os oder subcutan abgesehen) und so wohl auch in unserem Fall. Besonders seit 1916 (*Rogers*) wird intravenöse Injektion bevorzugt. Erwähnen möchte ich noch, daß sehr große Mengen des Chaulmoograöles und sehr lange injiziert werden.

Ich möchte also annehmen, daß unsere Knötchen aus liegengeliebenen Substanzen des Öles (Fettsäuren) entstanden sind, und auch die Riesenzellen als Fremdkörperriesenzellen auffassen, mit Wahrscheinlichkeit auch die Pigmentmassen auf in dem Chaulmoograöl enthaltene Farbstoffe beziehen. Etwas Ähnliches finde ich nirgends in der Lepraliteratur beschrieben. Höchstens läßt sich hier eine klinische Beobachtung von *Pantrier*, *Dessaux* und *Rabreau* anführen, welche nach in Pausen gegebenen Injektionen von Chaulmoograöl (am Gesäß) eine große cystische Abkapselung fanden, aus der sich 50 ccm ölige Flüssigkeit — völlig frei von Mikroben — aspirieren ließen. Da im ganzen 60 ccm gegeben worden waren, zeigt dies, wieviel lokal liegen bleiben kann. Unsere Bildungen entsprächen natürlich einem unendlich viel späteren Stadium. Es schien mir wichtig, diese Bildungen zu beschreiben, damit sie, wenn sie öfters vorkommen sollten, nicht zu Trugschlüssen Veranlassung geben und an eigenartige Lepraformen oder -folgen denken lassen. Ähnliche Knötchen hat ganz neuerdings (*Virchows Archiv Bd. 240, H. 1/2*) *Wail* ebenso wie zuvor auch andere russische Autoren bei Fleckfieber geschildert, wenn auch noch im Granulations-

zustand. Hier war ähnlich die Frage aufgetaucht, ob nicht Residuen von Campherölinjektionen vorlägen. Auf Grund von Färbungen mit Sudan, Nilblausulfat und Osmiumsäure zieht *Wail* den Schluß, daß es sich hier nicht um solche, sondern um verändertes Fett des Fettgewebes des Körpers handle; herbeigeführt werde die Veränderung durch Störungen der Blutzirkulation und toxische Einflüsse bei Fleckfieber. Lipoidfärbungen hat *Wail* leider nicht mitgeteilt. Rückschlüsse in ähnlichem Sinne für unseren Fall sind jedenfalls nach dem Ansfall der Fett- und Lipoidfärbungen nicht möglich.

Mein Fall und alles Dargelegte bezieht sich auf die Lepraform, in welcher hauptsächlich die Haut, und diese vor allem in Gestalt von Knoten und Platten, verändert gefunden wird, die sogenannte *Lepra tuberosa*. Bekanntlich teilten zuerst in ihrem grundlegenden Werke *Danielssen* und *Boeck* in eine *Lepra tuberosa*, *Lepra anaethetica* und endlich *Lepra mixta* ein. *Hansen-Looft* unterschieden dann die *Lepra tuberosa* und die *Lepra maculo-anaethetica*, strichen dagegen die gemischte Form, da jeder Fall gemischt sein oder werden könne. Diese Auffassung fand später durch die meisten Autoren Bestätigung, indem manche sogar die Mischung als komplette *Lepra* bezeichnen (z. B. *Leloir*), während einzelne Autoren, wie vor allem auch *Glück*, später noch für die gemischte, von ihm im Anschluß an *Dehios* Vorschlag *Lepra tuberosa-anaethetica* genannte, Form als mehr selbständige eintraten. Doch ist dies mehr ein Streit um Worte. Wichtiger erscheint, daß eine Trennung in *Lepra tuberosa* bzw. *cutanea* und *Lepra nervorum* (*Neisser*) nicht aufrecht erhalten werden konnte, wie auch *Hansen* sich schon gegen den letztgenannten Namen wandte. Denn jede *Lepra* scheint in der Haut- bzw. Schleimhäuten ihren Anfang zu nehmen, in der Haut zunächst meist in Gestalt maculöser Infiltrate, die Nerven aber bei beiden Formen sehr früh mitergriffen zu werden, wenn auch stärker bei der sogenannten anästhetischen auch nichttuberös genannten Form, aber auch hier peripher beginnend und zentralwärts vorwärts schreitend (vor allem nach *Dehio-Gerlach*, *Klingmüller*, *Woit*). Die frühe Mitveränderung der Nerven auch bei der tuberösen Form wurde schon von *Hansen* hervorgehoben und von *Klingmüller* und vor allem auch *Askanaazy* (s. o.) eingehend beleuchtet. Trotzdem wird auch heute noch meist nach den Hauptsymptomen zwischen *Lepra tuberosa* und *maculo-anaethetica* bzw. *anaethetica* unterschieden, wenn auch zahlreiche Autoren mit Recht betonen, daß dies eben nur quantitative Verschiedenheiten sind und die *Lepra* eine — ja auch ätiologische — Einheit darstellt, wie schon *Virchow* eine scharfe Grenze der beiden Lepraformen bestritt, und wie dies auch z. B. von *Hansen-Looft*, *Neisser*, *Babes*, *Leloir*, *Darier*, v. *Bergmann*, v. *Düring*, *Jeanselme*, *Dehio*, *Sakurane* und besonders scharf auch von *Dom Sauton* sowie *MacDonald* hervorgehoben wurde.

Ein zwar ja auch nur quantitativer, aber fast stets sehr deutlicher und äußerst stark in die Augen fallender und wichtiger Unterschied besteht aber darin, daß sich bei der tuberösen Form fast stets, wie auch in unserem Falle, die Leprabacillen sehr leicht und in ungeheuren Mengen z. T. auch in Form der „Globi“ finden, bei der anästhetischen Form aber fast stets erst bei langem Suchen und sehr spärlich, besonders auch mit Hilfe des Antiforminverfahrens, während sie vor allem anfangs hier sehr häufig überhaupt vermißt wurden. Dieser Unterschied äußert sich nun auch im histologischen Bilde, ein Punkt, der, da mir hier eigene Erfahrungen fehlen, nur gestreift sei. Fast nach allen Schilderungen, z. B. von Hansen-Looft, Neisser, Klingmüller, McLeod und vor allem Jadassohn, werden bei der anästhetischen Form jene typischen vakuolisierten Leprazellen, wenigstens in größerer Zahl, vermißt. Das Bild gleicht mikroskopisch mehr dem allgemeiner produktiver Entzündung, indem neben spärlichen Leukocyten, die auch hier höchstens im ersten Beginn in größerer Zahl auftreten, sich Rundzellen, Plasmazellen und vor allem ovale oder längliche Zellen finden, letztere in späteren Zeiten das Bild beherrschend. Daneben Bindegewebsentwicklung, anscheinend hochgradiger, wie ja diese Formen lokal mehr zur Abheilung neigen. Die länglichen Zellen, die auch Epitheloidzellencharakter annehmen können, entstammen wohl mit Sicherheit den gleichen Zellen wie bei der Lepra tuberosa, also den Reticuloendothelien, aber die Zellen bieten — ob sie lipoid degeneriert sind, ist nicht sicher bekannt — infolge Fehlens der Massen von Bacillen nicht das Bild der vakuolären Zerklüftung. Es erscheint dies wichtig, weil es indirekt auch ein schwerwiegender Hinweis darauf ist, daß jene typischen Vakuolenzellen, die Virchowschen Leprazellen, durch die Aufnahme größerer Mengen von Leprazellen und unter deren Einwirkung entstehen.

Nun gibt es histologisch noch eine weitere Form. Sie ist charakterisiert durch ausgesprochenen sogenannten *tuberkuloiden Bau*. Einzelne *Riesenzellen* sind auch bei der tuberösen Form, wenn sie auch zumeist fehlen, wie oben dargelegt, wiederholt gefunden worden, noch weit häufiger aber bei den hier in Frage stehenden Formen. So sahen Riesenzellen bei Lepra außer ihren ersten Beschreibern Thoma und Ramon y Cajal besonders folgende Autoren: Iwanowski, Brutzer, Babes, Dohi, Boinet und Borrel, Storch, Paulson, Arning, Schaeffer, Rikli, Klingmüller, Jadassohn, Mitsuda, Fraser Gurd, Hodara, Darier, Montgomery, Blaschko, Shiota, Beaven Rake, Kedrowski, Merian, Favre und Savy, Unna jun., Bruunsgaard, Garzella. In einem Teil der Fälle ist auch Verkäsung gesehen worden, so in Nerven von Cramer-Orth, Arning, Blaschko, evtl. Glück, Shiota. Und so ergab sich denn das Bild von Herden, welche durch Epitheloidzellen, oft allerdings mehr in Zügen denn in Knötchenform, Riesenzellen, wenn auch oft spärlicher, und Nekrose so sehr an

Tuberkulose erinnern, daß von einer „tuberkuloiden“ Form der Lepra die Rede ist, und *Arning* neben den typischen Lepromen der tuberösen und den früher sogenannten Neurolepriden der maculo-anästhetischen Form eine tuberkuloide unterschied. Nun ist ja die *Kombination* der Lepra mit Tuberkulose besonders häufig (s. die oben erwähnten Statistiken), und so wurden jene Fälle zunächst als Mischung von Lepra und Tuberkulose, jene Herde als tuberkulöse gedeutet. So, nachdem dies schon *Virchow* gegenüber *Danielssen-Boeck* — deren alte Auffassung, Lepra könne direkt in Tuberkulose übergehen, aber sogar noch vor nicht allzulanger Zeit von *Thiroux* sowie, wenn auch vorsichtig, von *Fambri* wieder aufgegriffen wurde — geltend gemacht hatte, von *v. Baumgarten*, *Hansen*, *Neisser* und vielen anderen, später vor allem auch von *Lie*. Einer der ersten hier einschlägigen beschriebenen Fälle, der von *Rikli*, wurde denn auch von *Unna*, *Baumgarten*, *Lie* als Mischinfektion mit Tuberkelbacillen umgedeutet. Aber es fiel doch schon frühzeitig vor allem an Hand der von *Arning* mitgebrachten Präparate auf, daß die in Frage kommenden Herde makroskopisch vom gewöhnlichen Aussehen der Tuberkulose abwichen, wie dies auch *Virchow* anerkannte, und *Arning* hob hervor, daß jene Knoten, die härter und anders gefärbt als bei Tuberkulose erschienen, eher an die Perlsucht der Tiere erinnerten. So wurde zu der Hilfhypothese Zuflucht genommen, die tuberkulöse Infektion verhielte sich, wenn sie zu Lepra hinzukomme, anders wie sonst. Auffallend war nun aber weiterhin, daß diese tuberkulöse Form wenigstens an Haut und Nerven fast ausschließlich bei Lepra anaesthetica vorkommt — *Jadassohn* fand auch Übergänge zwischen beiden —, und ferner, daß fast stets kaum oder wenig Bacillen bzw. Bacillengranula (*Arning* und *Lewandowsky* fanden solche nach dem *Muchsen* Verfahren) zu finden waren, und endlich, daß Tierversuche im Sinne der Tuberkulose negativ blieben, so z. B. bei *Jadassohn*, *Shiota*, *Prugoni* oder *Bruunsgaard*, oder Kulturen, z. B. bei *Beaven Rake*. Der Streit, ob hier Lepra allein, ob Kombination mit Tuberkulose vorliege, ist durch viele Jahre recht lebhaft gewesen. *Arning* und *Schaeffer*, die erst die Frage mehr unentschieden ließen, vertraten aber doch später entschieden die Auffassung, daß die tuberkuloiden Bildungen echte lepröse seien. *Jadassohn* ist besonders für diese Auffassung eingetreten, und nach den oben erwähnten Befunden an inneren Organen von *Arning-Schaeffer* und dann vor allem an Nerven besonders von *Arning*, *Cramer-Orth*, *Blaschko*, *Glück*, *Lie*, *Shiota*, *Frugoni* und ganz entsprechenden auch in der Haut, außer den älteren Mitteilungen von *Jadassohn*, *Tièche*, *Brutzer*, *Dohi*, *Klingmüller*, *Tschlenow*, *Kayser* und *Houtum* vor allem aus den letzten etwa 10 Jahren z. B. von *Kredowski*, *Merian*, *Unna jun.*, *Bruunsgaard*, *Garzella*, ist an der Richtigkeit dieser Auffassung schwer zu zweifeln. Interessant bleibt auf jeden Fall, daß diese

Formen der einfachen Entzündung der maculo-anästhetischen Lepra näher stehen als der tuberösen mit den typischen Leprazellen, und daß im Gegensatz zum Massenbefund der Leprabacillen bei letzterer bei der gewöhnlichen anästhetischen und ebenso tuberkuloiden Lepra gemeinsam nur wenig Bacillen gefunden werden. Von Interesse ist, daß diese bakterioskopisch-morphologischen Verschiedenheiten, welche wohl sicher mit dem verschiedenen Verhalten der Bacillen einerseits, vor allem aber mit unterschiedlichen Immunitätsverhältnissen des Organismus andererseits zu erklären sind, ihre Parallele in der Tuberkulose mit ihren zwei Hauptformen finden, und daß auch die Frage des Dualismus oder Monismus der Wirkung der Tuberkelbacillen ihre historische Parallele in der verschiedenen Auffassung und Einteilung bei der Lepra findet. Auch die ganz gewöhnliche Kombination der tuberösen und maculo-anästhetischen Formen (s. o.) entspricht völlig dem gewöhnlichen Zusammentreffen der beiden Hauptwirkungsformen des Tuberkelbacillus in der Lunge. Auf diese allgemein-biologischen Fragen, die mir gerade bei der Lepra besonders interessant erscheinen, will ich an dieser Stelle nicht weiter eingehen. Erwähnen möchte ich nur noch einen besonders interessanten Befund, der auch ganz in dem Sinne der verschiedenen Lepraformen unter dem eben angedeuteten Gesichtspunkt spricht. *Kedrowski* nämlich fand bei der Excision einer leprösen Hautstelle ganz tuberkuloiden Charakter und nur wenige Bacillen, bei einer neuen Excision 7 Jahre darauf aber ein typisches Leprom und jetzt auch zahlreiche Bacillen.

In diesem Zusammenhang und nur *im Hinblick auf die die leprösen Veränderungen kennzeichnenden Zellformen sollen zum Schluß noch die Tierexperimente gestreift werden.* Sie sind an den verschiedensten Tierarten, vor allem auch an den, wie es scheint, besonders empfänglichen, Ratten, die ja eine Spontanerkrankung, die der Menschenlepra zum mindesten sehr nahe steht, aufweisen, ferner besonders auch an Affen in unzähligen Wiederholungen und mit erfindungsreichsten Variationen von einer großen Zahl von Autoren vorgenommen worden. Das letzte Wort ist noch nicht gesprochen. Überall sind Einwände möglich, aber eine Vermehrung der Bacillen scheint doch in einem Teil der Versuche im Tierkörper stattgehabt zu haben. Hierbei sind nun aber zumeist nur lokale, mehr allgemein entzündliche oder auch mehr tuberkuloide Veränderungen beobachtet worden. Ist hier natürlich der Einwand nahe liegend — und sehr oft erhoben worden —, daß nur Fremdkörperwirkung oder zum mindesten nicht durch den Leprabacillus gesetzte Veränderungen vorlägen, so ist andererseits doch auch daran nach dem oben Gesagten zu denken, daß diese weniger typischen Veränderungen zwar durch Leprabacillen erzeugt sein möchten, aber bei Einwirkung von nur wenigen übriggebliebenen unter den resistenteren Bedingungen, d. h. stärkeren Abwehrmöglichkeiten des ja offenbar sehr

wenig empfänglichen Tierkörpers, ganz im Sinne des Auftretens solcher weniger typischer Formen auch beim Menschen. Denn eines ist auf jeden Fall auffallend, daß daneben wenigstens vorübergehend in einer Reihe von Tierversuchen — in zahlreichen anderen nicht — auch die oben genau geschilderten typischen vakuolären Leprazellen und in diesen dann auch zahlreiche Leprabacillen, ja selbst „Globi“, gefunden wurden. So werden solche abgesehen von der alten Arbeit von *Damsch* vor allem bei den neuen Versuchen von *Sugai*, *Serra*, *Kedrowski*, *Reenstjerna*, *Kyrle* geschildert und zum Teil auch abgebildet. Von besonderer Wichtigkeit erscheint mir hier die letzte dieser Arbeiten (1916), diejenige von *Kyrle*. Er impfte Affen mit besonders geeignetem Material, d. h. rein leprösem Eiter mit massenhaften Leprabacillen, die er fast als Reinkultur auffaßt. Er erhielt bei 2 von 3 Affen, wenn auch später abheilend, positive Resultate. Hierbei beschreibt er nun in einer früheren Excision Gewebe von Leprastruktur, welches zwar auch *Langhanss*che Riesenzellen aufwies, vor allem aber aus typischen hochgradig vakuolisierten Leprazellen bestand und massenhaft Leprabacillen, Globi und Bacillenzersetzungsprodukte aufwies. Bei einer späteren Excision aber fanden sich fast keine Vakuolenzellen mehr und nunmehr auch nur noch ganz vereinzelte Bacillen. *Kyrle* spricht hier von dem später aufgetretenen „tuberkuloiden Typus“ und bringt diesen, im Gegensatz zum ersten Bild, mit dem Schwinden der Bacillen in Verbindung. Er zieht hieraus Schlüsse, die mit den obigen vollständig harmonieren. Diese Tierversuche und vor allem die *Kyrles*chen, die am meisten den Eindruck positiver Ergebnisse machen, ziehe ich hier aber in erster Linie im Hinblick auf jene vakuolisierten Leprazellen heran, die ja das Hauptobjekt meiner eigenen Untersuchungen darstellen. Und hier im Tierexperiment, wo ja schon wegen des akuterem Verlaufes in mancher Hinsicht übersichtlichere Verhältnisse vorliegen, verfolgt *Kyrle* an diesen Zellen alle Stadien, welche mit denen, wie ich sie oben schilderte, vollständig übereinstimmen (die Fett- und Lipoidverhältnisse der Zellen untersuchte er nicht). Er schreibt auch, daß die säurefesten Körner und ähnliche Formen, die er auch als Zersetzungsprodukte der Bacillen ansieht, geradezu an das Vorhandensein der Vakuolen geknüpft seien und ebenso die säurefesten mehr amorphen Massen, und daß sie den Effekt eines Einflusses darstellen, den das Zellprotoplasma nach Aufnahme der Bacillen auf diese ausübe. Die „epitheloiden“ Zellen ohne Vakuolen aber enthielten auch hier weniger massenhafte Bacillen und vor allem keine Zersetzungsprodukte solcher. Und so schreibt auch *Kyrle*: „Die Vakuolisierung der Zellen ist durch die säurefesten Elemente direkt bedingt.“ Hier ist der Werdegang der *Virchows*chen Leprazellen im Tierkörper verfolgt; meine Beobachtungen und Schlüsse am menschlichen Lepra-material stimmen hiermit vollständig überein.
