

(Aus dem Hygienisch-parasitologischen Institut der Universität Lausanne.)

Untersuchungen über Lepra.

Von

B. Galli-Valerio.

Mit 3 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 24. November 1924.*)

Die angeborene Angst läßt Lepra heute noch vom Publikum im allgemeinen, wie auch von ärztlicher Seite, als eine schreckenerregende Krankheit ansehen, die für das Gemeinwohl eine große Gefahr bildet. Wenn man aber diese Krankheit aus der Nähe studiert, bemerkt man sogleich, daß ihre Ansteckungskraft gering und fast ausschließlich familial ist, und sie somit weit weniger zu fürchten ist als Tuberkulose. Wenn z. B. in den Dörfern Guttet und Oberems im Wallis Tuberkulose anstatt Aussatz aufgetreten wäre, wären diese beiden Ortschaften gänzlich von der Seuche verheert worden, währenddem Lepra spontan aus Oberems verschwunden ist und sich auf 3 Fälle in Guttet reduziert hat¹⁾. Wichtiger ist noch, daß diese als ganz unheilbar gehaltene Krankheit heutigentags sehr wohl heilbar ist, nicht nur im Anfangsstadium, sondern auch die scheinbar hoffnungslosen Fälle.

Die mir gebotene Gelegenheit, mich mit den Aussätzigen des Kantons Wallis zu beschäftigen, hat mich angetrieben, einige Untersuchungen über diese Krankheit anzustellen, welche hier zusammengefaßt werden. Das kürzeste und sicherste Verfahren, welches mir erlaubt hat, in den Ausstrichen das Hansenbacterium klar darzustellen, ist dasselbe, daß sich in den Untersuchungen über *M. tuberculosis* bewährt hat, das heißt die Färbung mit dem warmen Fuchsinfarz von *Ziehl*, nachfolgender Entfärbung mittels wässriger Lösung von *Ac. nitricum* $\frac{1}{3}$, und Wiederfärbung mit Thymolblau (Pianablau). Für die Schnitte bevorzuge ich das Verfahren *Fränkel-Gabbets*. Beide Verfahren lassen nicht nur die guterhaltenen Bakterien hervortreten, sondern auch die durch ihre Lysis erzeugten Granula. Eine Verwechslung mit dem Kochschen Bacterium ist ausgeschlossen. Außer den Fällen, wo man linsenartige Anhäufungen dieses letzteren Bac-

¹⁾ B. Galli-Valerio, Rev. suisse de méd. 1920, Nr. 41 u. 42.

terium vorfindet²), kommt *M. tuberculosis* nie in so großen Häufchen vor wie das Leprabacterium. Die so charakteristische Verteilung des Leprabacterium in Zigarrenbündel, oder in großen Leprazellen wird nie bei *M. tuberculosis* bemerkt. Der erste ist mehr gedrungen, gleichmäßig gefärbt, deutlich keulenförmig, der zweite eher schmal, punktiert, selten in typischer Keulenform.

Auf den von mir untersuchten Leprakranken habe ich die Leprabakterien in allen Läsionen gefunden; in der Nase, manchmal auf der Haut, in einem Falle in den Fäces, nicht aber in einem Ulcus auf einem mit nervöser Form behafteten Leprakranken, da dieses Ulcus wahrscheinlich trophischen Ursprungs war. Ich habe vielmals das Nasensekret der Frau eines Leprakranken untersucht, die selbst keine Anzeichen der Krankheit aufwies, und bis dahin habe ich darin keine Leprabacillen gefunden. Alle von mir und meinen ehemaligen Schülern und Assistenten Dr. *Hartmann* und *Bornand* angestellten Versuche, die Leprabakterien zu züchten aus Lepromen und Nasensekret, mit Antiformin behandelt und auf Eiernährboden besät zu 37° oder zu 20—25°, sind fruchtlos geblieben. Auf diesen Nährboden haben sich weder Säurefest-, noch Nichtsäurefestbacillen entwickelt.

Mit Lepromen im Urzustande oder vorher mit Antiformin behandelt, habe ich verschiedene Versuche gemacht, Meerschweinchen, Kaninchen oder Ratten zu infizieren. In meinem Laboratorium arbeitend, hat *Shin Maie*³) Inokulationen an Goldfischen vorgenommen. Unter der Haut oder in die Vorderkammer des Auges vom Kaninchen eingespritzt, verschwinden die Bacillen in sehr kurzer Zeit. Wie ich schon veröffentlicht habe⁴), sind nach 30 Tagen alle die Bakterien in der Vorderkammer des Auges aufgelöst.

An Goldfischen wurde von *Shin Maie* festgestellt, daß die eingespritzten Bacillen sich rasch in Gehirn, Leber, Milz, Nieren ansammeln und dort 3 bis 4 Monate erhalten bleiben können, während sie im Auge in kurzer Frist vernichtet werden. In einem Falle, wo sie in das Gehirn eines Goldfisches eingespritzt wurden, haben sich die Bacillen entwickelt und vermehrt. Diese interessante Beobachtung hat mich verleitet, an 2 weißen Ratten die intracerebrale Einspritzung von Leprabacillen zu versuchen. Die Bacillen stammten aus Lepromen, die mit Antiformin 15 proz. behandelt worden waren. Die Impfung mittels Trepanation, mit Trepan und Fixationsapparat, die ich schon bei Infizierung von Ratten mit Tollwutvirus angewandt habe⁵), wurde

²) *B. Galli-Valerio*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **39**, 234. 1905.

³) *Idem*, **88**, 28. 1922.

⁴) *Idem*, **76**, 511. 1915.

⁵) Zentralbl. f. Bacteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig., **40**, 167. 1905.

im linken Gehirnteile vorgenommen. Eine der Ratten ging 2 Tage später ein und ich fand bei der Obduktion zahlreiche Leprabacillen in der linken Gehirnseite, weniger zahlreich im Hinter-, als im Vorder- teile desselben, seltener im rechten Gehirnteile, sehr selten im Kleinhirn und noch seltener im verlängerten Mark. Sie waren in sehr gut erhaltenem Zustande einzeln oder in großen Häufchen. In allen anderen Organen kamen keine vor. Die zweite Ratte verstarb nach 4 Monaten. Seit einiger Zeit bewegte sie sich nur sehr mühsam und war stark abgemagert. Bei der Obduktion konnte ich keine augenscheinlichen Veränderungen bemerken. In beiden Gehirnteilen habe ich extracelluläre Leprabacillen gefunden, einzeln oder in kleinen Häufchen, sich sehr gut und gleichmäßig färbend, und mehrere sehr kurze und granulierte Formen. Die Bacillen fehlten ganz in den anderen Teilen des Zentralnervensystems und in den verschiedenen Organen. Mit dem Gehirn dieser Ratte habe ich 2 andere weiße Ratten ins Gehirn eingespritzt. Leider waren es 2 sehr junge Ratten, und sie erlagen der Operation.

Dieser Versuch bestätigt denjenigen von *Shin Maie* am Goldfisch, d. h. daß ins Gehirn eingespritzte Leprabacillen sich rasch in der Nachbarschaft verteilen und dort in gutem Zustande längere Zeit (4 Monate) verbleiben können. Es wäre vielleicht möglich, durch allmäßliche Passage diese Bacillen für Ratten pathogen zu machen, jedenfalls auf intracerebralem Weg. Es ist das große Verdienst Sir Leonhard *Rogers*, den endgültigen Beweis geliefert zu haben, daß Lepra eine heilbare Krankheit ist⁶⁾. Seit altersher war im Osten die Wichtigkeit des Chaulmoogra-Öles in der Behandlung des Aussatzes bekannt. Die Sage berichtet ja, daß ein leprakranker König von Burma sich im Walde zurückgezogen hatte und dort genas, dank den Früchten und Blättern von Teraktogenes kurzii⁷⁾. Aber die Behandlung per os, wie ich selbst bemerkt habe, wurde schlecht vertragen und die Einspritzungen in die Muskeln waren sehr schmerhaft, was eine längere Behandlung ziemlich ausschloß. *Rogers* aber hat aus diesem Öl Fettsäuren isoliert, die lösliche Sodiumsalze geben (Gynocardaten), welche man unter die Haut, in die Muskeln, in die Venen oder in die Leprome einspritzen kann und die sehr gut vertragen werden. Ihrerseits isolierten *Mc Donald* und *Dean*⁸⁾ aus dem Chaulmoogra-Öl noch wirksamere Ethylester, so daß man heute mit 25% Heilung der Leprafälle rechnen kann, auch der vorgeschrittenen. Diese Behandlung spielt prophylaktisch eine große Rolle, denn heutzutage, anstatt sich zu verstecken, um der

⁶⁾ Indian journ. of med. research 5, 277. 1917. Rev. internat. d'hyg. publ. 1, 303. 1920.

⁷⁾ National geogr. magaz. 1922, S. 243.

⁸⁾ U. St. Public health reports 1920, S. 1959.

Absonderung zu entgehen, kommen die Aussätzigen zahlreich in die Spitäler, um sich behandeln zu lassen. Auf den Hawaischen Inseln konnten in 10 Jahren 242 Leprakranke auf Ehrenwort in Freiheit gesetzt werden, weil sie keine Ansteckungsgefahr mehr darboten; nur 32 zeigten Rückfälle, wovon 7 dann wieder entlassen wurden⁹⁾). *Muir*¹⁰⁾, der 300 Leprakranke behandelte, stellte eine sichtliche Besserung fest in 72% der Fälle und eine Besserung in 32% aller Fälle.

Auf welche Weise wirken diese Einspritzungen auf den Organismus der Leprakranken und auf die Leprabacillen? Nach den Einspritzungen bemerkt man Steigerung der Temperatur, und wenn die Einspritzung in die Venen gemacht worden war, kommen oft Hustenanfälle und ein wenig Beklemmung vor; hier und da Nervenschmerzen und Mühe, die Beine zu bewegen. Die typischsten Veränderungen kommen an den Lepromen vor: Die Knötchen werden größer, heben sich mehr von Haut, Schleimhaut und Nerven ab, und die umgebende Haut reagiert auch. Manchmal werden auch bisher unsichtbare Veränderungen bemerkbar. Dann werden die Leprome weich, ziehen sich zusammen, werden aufgesaugt und sind in kurzer Zeit durch Narbengewebe ersetzt. Wie es *Muir* bemerkt, ist die Bildung von Narbengewebe mit dem nachfolgenden Zusammenziehen der Gewebe ein äußerst ungünstiger Boden zur Entwicklung und Leben des Leprabacillen. Ich habe diese typischen Reaktionen hauptsächlich an einer Patientin bemerkt, die ich der Behandlung unterzogen ließ und die in einem vorgerücktem Stadium tuberöser Lepra war (Abb. 1, 2, 3).

Untersucht man den Inhalt der Leprome, so bemerkt man die der Behandlung folgenden tiefgreifenden Veränderungen des Leprabacillus: Wenn man tatsächlich noch gut erhaltene Bacillen findet, so befindet sich doch die größte Mehrzahl in schon mehr oder weniger fortgeschrittenem Lysis. Einige zeigen noch ihre normale Form, sind aber nur noch in einigen ihrer Teile gefärbt und sind aus einem Kettchen von Granula gebildet. Einige Anhäufungen sind gänzlich in eine Masse feiner Granula umgebildet. Untersucht man das Nasensekret, so stellt man denselben Vorgang und das Verschwinden der Bacillen fest. Wir haben also vor uns eine wahre Zerstörung der Leprabacillen im Organismus, die im völligen Verschwinden der Leprome und ihrer Vernarbung endigt. Ist diese bacilläre Lysis durch direkte Wirkung der Ableitstoffe des Chaulmoogra-Öles auf den Leprabacillen bedingt oder durch Lysinen des Organismus, dessen Erzeugung durch die Behandlung gefördert wurde? Die Tatsache, daß äußerst kleine Mengen von Ethylestern genügen, um Lepraläsionen zu heilen, die sehr entfernt vom Impfpunkte stehen, und um sehr starke Reaktionen zu erzeugen,

⁹⁾ Hasseltine, U. St. Public health bull. 1922, Nr. 130.

¹⁰⁾ Indian journ. of med. research 11, 543. 1923.

spricht gegen eine ausschließlich unmittelbare Wirkung. Dennoch haben *Walker* und *Sweeney*¹¹⁾ feststellen können, als sie Sodiumsalze der Fettsäuren des Chaulmoogra-Öles auf Kulturen von *M. leprae muris* einwirken ließen, daß Lösungen zu 1 : 100 000 bacterizid sind und solche zu 1 : 1 000 000 die Entwicklung stören. Diese Wirkung bestätigt sich nur an den Säurefestbacillen, somit würden diese Stoffe eine spezifische haptophore und toxophore Gruppe für alle diese Bakterien haben.

Diese Beobachtungen sind von *Schöbl*¹²⁾ auf Kulturen von *M. tuberculosis* bestätigt worden.

Ich setzte zerriebene, mit Leprabacillen überfüllte Leproin Ethylester von Chaulmoogra-Öl und untersuchte während Monaten mehrmals diese Bacillen. Obschon ich eine Auflösung mehrerer Bakterienformen



Abb. 1. Maria K. Vor der Behandlung.



Abb. 2. Idem während der Behandlung.



Abb. 3. Idem. Vernarbung der Lepradefekte an den Beinen.

bemerkte, blieb doch eine große Anzahl Formen ganz normal, und es scheint mir, daß Lysis in den Ethylester nicht ausgeprägter sei als die Leprabacillen von in keimfreies Wasser gesetzter. Ich schließe daraus, daß, obgleich eine entwicklungshemmende Wirkung diesen Stoffen anzuerkennen ist, diese Wirkung sich nur da offenbart, wo die Ethylester in mittelbare Berührung mit den Bacillen kommen. Diese Wirkungsweise kann aber an sich allein nicht die gewaltige Lösung der Leprabacillen erklären, die sich millionenweise in den Lepromen vor-

¹¹⁾ Zit. in Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Ref., **73**, 328. 1922.

¹²⁾ Zit. in Journ. of trop. med. 1924, S. 102.

finden, bei Einwirkung verhältnismäßig kleiner Dosen von Ethylestern. Die Tatsachen stimmen weit eher mit dem Gedanken, daß die Abbau-stoffe des Chaulmoogra-Öles auf den Organismus selbst einwirken, in- dem sie die Erzeugung von Lipasen fördern, welche die äußere Hülle des Hansenbacillus angreifen und dessen Lösung zur Folge hat. Es ist auch sehr wahrscheinlich, daß die Produkte der Lysis, wenn sie resor- biert werden, auf den Organismus wirken und ihrerseits die Bildung von Antikörpern erzeugen, die zur Heilung beitragen.

Wie dem auch sei, können wir mit Sir Leonard *Rogers* schließen: The fact that this drug of vegetable origine, when injected into the blood stream, can thus pick out the diseased tissues and apparently cause the breaking down of the bacilli in them, followed by improvement, is a most remarkable and encouraging discovery, and one to which it is difficult to find a parallel in any human disease of bacillary origin.

Die Entdeckung *Rogers* eröffnet auch neue Aussichten in der Be- handlung der Tuberkulose.

Zum Schlusse der Arbeit danke ich bestens meinem Kollegen *Hasseltine*, Direktor der amerikanischen Station für Lepraunter- suchungen auf den Hawaiiinseln, für die Freundlichkeit, mit welcher er mir die nötigen Mengen von Ethylestern zu den Behandlungsver- suchen der Aussätzigen des Kantons Wallis zur Verfügung gestellt hat.
