

(Aus der Pathologisch-anatomischen Abteilung des „Departamento de Profilaxia da Lepra“ [Instituto Conde de Lara] São Paulo, Brasilien [Prof. Dr. Walter Büngeler.]

Untersuchungen über den klinischen Verlauf und die histologischen Veränderungen allergischer Reaktionen bei der Lepra.

I. Mitteilung.

Klinische und histologische Untersuchungen über die Leprolinreaktion
nach Mitsuda.

Von

Prof. Dr. W. Büngeler

und Dr. J. M. Fernández,

Privatdozent für Dermatologie an der
Medizinischen Fakultät Rosario-Argentinien,
z. Z. São Paulo, Instituto Conde de Lara.

Mit 26 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 12. Juni 1939.)

Schon seit einer Reihe von Jahren ist die Beobachtung allergischer Reaktionen bei Leprakranken nach Einspritzung abgetöteter Leprabacillen Gegenstand zahlreicher klinischer Untersuchungen. Erwähnt seien hier die klinischen Arbeiten von *de Beurmann* und *Gougerot*, *Teagues*, *Mantoux* und *Pautrier*. Es ist das besondere Verdienst von *Mitsuda*, durch Vervollkommenung der Untersuchungsmethoden und genaue klinische Beobachtungen unsere Kenntnisse über derartige allergische Reaktionen wesentlich gefördert zu haben. Nach der intradermalen Injektion einer sterilisierten Emulsion, welche durch Zerkleinerung und Aufschwemmung eines bacillenreichen Leproms in physiologischer Kochsalzlösung gewonnen wurde, beobachtete *Mitsuda* bei einem Teil von Leprakranken, und zwar vorwiegend bei der nervösen Form der Lepra, eine positive Hautreaktion. Diese besteht darin, daß sich im Bereich der Injektion und in der dritten Woche nach derselben ein Knötchen mit sekundärer Geschwürsbildung entwickelt. Bei den lepromatösen Formen wurde diese Reaktion nicht beobachtet. *Mitsuda* erklärt diese positive Reaktion bei der Lepra nervosa als einen Beweis erhöhter Resistenz des Organismus gegen die lepröse Infektion, d. h. als ein Symptom guter Prognose. Damit stimmen die Beobachtungen über den klinischen Verlauf der nervösen und lepromatösen Lepra überein. Die nervöse Form zeigt histologisch vorwiegend das Bild der „tuberkuliden“ Veränderung, d. h. *Knötchenbildung* in den Infiltraten der Nerven und der Haut, die kaum von echter produktiver Tuberkulose zu unterscheiden sind und in denen in der Regel der Nachweis von Bacillen *nicht* gelingt. Diese Form verläuft langsam und neigt zu spontaner Ausheilung. Viscerale lepröse Veränderungen kommen nach unseren Erfahrungen an

zahlreichen Sektionen bei dieser Form nicht vor. Die „lepromatöse“ Form ist durch das „*Leprom*“ charakterisiert, d. h. durch diffuse oder knotenförmige Infiltrate (*Leprom* oder *Macula leprosa infiltrata*), welche sich vorwiegend aus den großen histiocytären und stark vakuolisierten „*Virchow-Zellen*“ zusammensetzen und die stets reichlich Leprabacillen enthalten. Knötchenbildung kommt bei dieser Form nur selten vor; sie verläuft rasch, Spontanheilungen werden nicht beobachtet und sie stellt somit die maligne Form der Lepra dar. In der Regel ist sie von visceralen lepromatösen Veränderungen (*Lymphknoten*, *Milz*, *Leber*) begleitet.

Nach den Arbeiten von *Mitsuda* sind über die nach ihm benannte Reaktion zahlreiche Einzelarbeiten erschienen, welche im wesentlichen seine Angaben bestätigen (*Mariani, Bargehr, de Langen, Montanés, Negro, Hayashi, Muir, Ambroggio, Stein und Steperin, Souza Araujo, Chiyuto, Fernández, Dubois und Degotte, Rothberg, Souza Campos, Schujman, Rodriguez u. a.*).

Herstellungstechnik des Antigens „Leprolin“.

Das Herstellungsprinzip des Antigens für die *Mitsuda*-Reaktion (des sog. *Leprolins*) ist bei den verschiedenen Methoden im wesentlichen dasselbe. Es handelt sich in der Hauptsache darum, eine möglichst reine Suspension oder Emulsion der *Hansen*-Bacillen herzustellen, mit welcher die intradermale Leprareaktion ausgeführt wird. Da die Kultur des Leprabacillus bis jetzt noch nicht in befriedigender Form gelungen ist, benutzt man zur Herstellung des Leprolins bacillenreiche menschliche Gewebe, besonders Hautknoten von Fällen tuberöser lepromatöser Lepra. Wir geben im folgenden eine kurze Beschreibung der hauptsächlich angewandten zwei Methoden:

1. *Leprolinherstellung nach Mitsuda-Hayashi*. Ein frisch von einem Leprakranken (*Lepra tuberosa*) entnommener lepromatöser Hautknoten wird unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung in einem Mörser zu einem feinen Brei zerrieben. Zu je 1 g dieses Breies werden 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt und diese Aufschwemmung dann 30–60 Min. lang gekocht, wobei ständig etwas Kochsalzlösung zugesetzt wird, um ein Einkochen zu verhindern. Das Material wird dann heiß durch Gaze filtriert und während 1 Stunde auf 60°C gehalten. Dem so gewonnenen Kochextrakt wird Phenol bis zur Konzentration von 0,5% zugesetzt.

2. *Leprolinherstellung nach Muir*. Ein bacillenreicher Lepraknoten wird unmittelbar nach der Entnahme (nach Entfernung der Haut) 45 Min. lang gekocht. Danach werden die Knoten in kleinste Stückchen zerschnitten, in einem Mörser zu einem feinen Brei zerrieben und dieser zu einem Pulver eingetrocknet. Das gebrauchsfertige Leprolin besteht aus einer Aufschwemmung von 0,40 g dieses Pulvers in 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Die Lösung wird folgendermaßen hergestellt: Zu dem Pulver fügt man unter Umrühren 10 ccm physiologische Kochsalzlösung. Die Aufschwemmung lässt man absetzen und entnimmt die obenstehende Flüssigkeit mit einer Pipette oder Spritze und gibt sie in ein Reagensglas. Dieser Vorgang wird wiederholt, indem man zu dem abgesetzten Brei jeweils

wieder 10 ccm Kochsalzlösung gießt, umröhrt, die Aufschwemmung absetzen läßt, die klare obenstehende Flüssigkeit abpipettiert und der vorher gewonnenen Flüssigkeit zufügt, bis auf diese Weise 100 ccm Extrakt gewonnen sind. Diese 100 ccm Flüssigkeit werden nunmehr nochmals gut durchgeschüttelt, worauf man sie 10 Min. absetzen läßt und die klare obenstehende Flüssigkeit abpipettiert. Dieser wird dann Phenol bis zur Konzentration von 0,5% zugesetzt und die Lösung im Autoklaven eine halbe Stunde lang bei 120° sterilisiert.

Keine der üblichen Methoden erreicht ein „standardisiertes“ Leprolin, schon weil die Bacillenzahl innerhalb der verschiedenen Leprome stark variiert. Trotz dieser, durch den wechselnden Bacillengehalt des Ausgangsmaterial bedingten Unterschiede der verschiedenen Antigene ist festzustellen, daß die durch verschiedene Untersucher und in verschiedenen Ländern beobachteten *Mitsuda*-Reaktionen im wesentlichen übereinstimmen, wobei immer wieder angegeben wird, daß die Reaktion bei der Lepra nervosa bzw. der tuberkuliden Form der Lepra positiv und bei der lepromatösen Form negativ verläuft.

Die Wirksamkeit des Leprolins hängt dabei direkt vom Bacillengehalt ab. So konnte *Rotberg* nachweisen, daß durch eine Verdünnung des Antigens die Intensität der Reaktion im Verhältnis zur Verdünnung des Antigens abnimmt. *Fernández* konnte zeigen, daß ein aus einem bacillenarmen leprösen Gewebe gewonnenes Leprolin (hergestellt aus Infiltraten tuberkulider Lepra, in welchen histologisch der Bacillennachweis nur ausnahmsweise gelingt) nur sehr schwach positive Reaktionen bei denselben Patienten auslöst, welche eine starke positive *Mitsuda*-Reaktion nach intradermaler Injektion des Standardleprolins zeigten. Daß es sich um eine spezifische Reaktion handelt, geht unter anderem aus Untersuchungen von *Stein* und *Steperin* hervor, welche nachwiesen, daß eine der Leprolinherstellung analoge Aufbereitung normaler Haut keinerlei Reaktionen bei Leprösen auslöst.

Der klinische Verlauf der intradermalen Leprolinreaktion.

Die intradermale Leprolinreaktion, heute allgemein als *Mitsuda-Reaktion* bezeichnet, wird so ausgeführt, daß 0,10 ccm des Standardleprolins im Bereich der gesunden Haut und entfernt von einer sichtbaren leprösen Hautveränderung in die Haut injiziert wird. Bei positiver Reaktion beginnt diese schon wenige Stunden nach der Injektion mit einem Erythem, welches sich unmittelbar um die Stelle der Einspritzung entwickelt. Nach 24 Stunden beobachtet man eine intensive und scharf begrenzte Rötung (Abb. 1), welche im allgemeinen deutlich infiltriert ist und zwischen 48 und 72 Stunden nach der Injektion den Höhepunkt erreicht. Der Durchmesser dieser „Frühreaktion“ schwankt zwischen 10 und 30 mm (Abb. 2). In diesem Stadium zeigt die Reaktion dieselben klinischen Veränderungen wie eine *Mantoux*-Reaktion. Sie wird deshalb als unspezifisch betrachtet. Nach 72 Stunden beginnt das Erythem langsam zu verschwinden, gleichzeitig geht die Infiltration

zurück, wobei der ganze Herd sich rötlichviolett verfärbt. In diesem Stadium zeigt die Haut häufig eine kleinschuppige Abschilferung. Am 4. oder 5. Tag sind in der Regel alle akuten Erscheinungen zurückgebildet, man erkennt dann nur noch am Ort der Reaktion eine kreisförmige braune Verfärbung, in deren Bereich die Haut leicht eingesunken

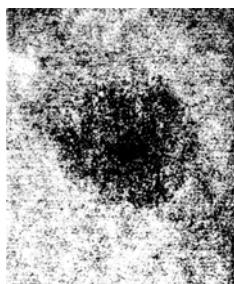


Abb. 1. Intradermale Leprolinreaktion nach *Mitsuda*. Fall von tuberkulider Lepra, intradermale Injektion von 0.1 ccm Standardleprolin. Befund 24 Stunden nach der Injektion, deutlicher roter Hof um die Stelle der Einspritzung.



Abb. 2. *Mitsuda*-Reaktion 48 Stunden nach der intradermalen Injektion von 0.1 ccm Standardleprolin. Infiltriertes Erythem um den Ort der Injektion. Fall von tuberkulider Lepra.

erscheint. Im Zentrum dieser Zone erscheint am Ende der ersten Woche eine kleine violette Papel (s. Abb. 3), deren Infiltration und Größe langsam zunehmen, um im Verlauf der dritten Woche ein violettes

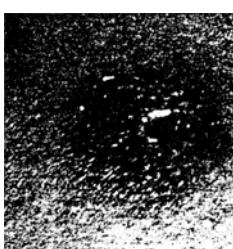


Abb. 3. *Mitsuda*-Reaktion im Beginn der 2. Woche. Fall von tuberkulider Lepra. Der nach 48 Stunden beobachtete rote Hof ist nunmehr ersetzt durch ein flaches Infiltrat, in dessen Zentrum sich eine kleine Ulceration gebildet hat.

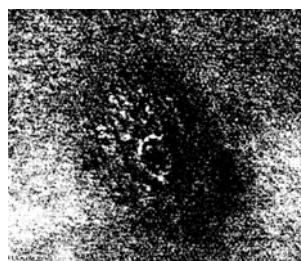


Abb. 4. *Mitsuda*-Reaktion in der 4. Woche. Derselbe Fall von tuberkulider Lepra, der in Abb. 2 dargestellt wurde. Infiltriertes Knötchen mit zentraler Geschwürsbildung und dickem Schorf über der Ulceration. Lediglich diese „Spätreaktion“, d. h. die Knötchenbildung, wird als positive Reaktion gedeutet.

Knötchen zu bilden. Diese knötchenförmige Reaktion, welche die Größe eines Maiskorns erreicht, zeigt ihren Höhepunkt zwischen der dritten und vierten Woche nach der Injektion. In dieser Zeit zeigen stark positive Reaktionen oft eine zentrale Geschwürsbildung (Abb. 4). Von der vierten Woche ab bildet sich die „Spätreaktion“ unter langsamem Rückgang der Infiltration zurück. Im Falle vorausgegangener Ulceration

können Resterscheinungen (Narben) noch lange Zeit bestehen. Über einstimmend geben alle Autoren, besonders auch *Mitsuda*, an, daß die Reaktion innerhalb der dritten Woche abgelesen werden muß, wobei betont wird, daß *als positive Reaktion nur die späte Knötchenbildung* angesehen werden kann. Das anfängliche Erythem wird dabei als eine unspezifische Veränderung betrachtet, welche als Folge einer unspezifischen Eiweißwirkung zu deuten sei. Wir haben dagegen zeigen können, daß die innerhalb der



Abb. 5. Vergleichende *Mitsuda*-Reaktion mit Standardleprolin und mit filtriertem bacillenfreiem Leprolin nach 48 Stunden. Fall von tuberkulöser Lepra. Bei 1 intradermale Injektion von 0,1 ccm Standardleprolin, bei 2 intradermale Injektion von 0,1 ccm filtriertem bacillenfreiem Leprolin. Beide Reaktionen ergeben im Frühstadium, d. h. nach 48 Stunden, das gleiche positive Ergebnis.



Abb. 6. Vergleichende *Mitsuda*-Reaktion mit Standardleprolin und mit filtriertem bacillenfreiem Leprolin in der 3. Woche. Fall von tuberkulöser Lepra. Bei 1 positive Reaktion mit Bildung eines infiltrierten und ulcerierten Knötchens am Ort der intradermalen Injektion von 0,1 ccm Standardleprolins. Bei 2 negative Reaktion am Ort der Injektion von 0,1 ccm filtriertem bacillenfreiem Leprolin, nicht infiltrierte, noch eben erkennbare Macula als Resterscheinung des Früherethems.

ersten 48 Stunden beobachtete „Frühreaktion“ (der infiltrierte erythematöse Hof um die Injektion) bereits im positiven Sinne verwertbar ist und ihr deshalb die gleiche Bedeutung wie der „Spätreaktion“ in der dritten Woche zukommt. Wir konnten nachweisen, daß sich dieses Erythem nur in den Fällen entwickelt, welche die charakteristische Knötchenbildung zeigten. Da ferner die „Frühreaktion“ alle klinischen und histologischen Eigenschaften einer allergischen Reaktion zeigt (wie wir noch sehen werden), muß es sich bei diesem rasch auftretenden Erythem bereits um eine spezifische Reaktion handeln.

Wenn man eine intradermale *Mitsuda-Reaktion* mit filtriertem bacillenfreiem Leprolin (*Berkefeld-Filter L 3*) ausführt, beobachtet man

bei positiver Reaktion das Erscheinen eines erythematösen Hofes innerhalb von 48 Stunden in gleicher Weise wie nach einer *Mitsuda*-Reaktion mit Standardleprolin (Abb. 5). Dagegen bleibt die für die Spätreaktion charakteristische Knötchenbildung in der dritten Woche aus, welche regelmäßig bei der *Mitsuda*-Reaktion mit Standardleprolin auftritt (Abb. 6). Dieses Phänomen macht wahrscheinlich, daß die Frühreaktion durch filtrierbare und lösliche Toxine des *Leprabacillus* hervorgerufen wird, während die knötchenförmige Spätreaktion der dritten Woche durch bestimmte Stoffe oder Toxine hervorgerufen wird, welche an den Bacillenkörper selbst gebunden sind.

Die klinische Bedeutung der Leprolinreaktion.

a) Bei den Leprakranken selbst.

In den ersten Arbeiten über die Leprareaktion nach *Mitsuda* wurde dieser ein großer Wert für die Diagnose der Lepra überhaupt beigemessen (*de Beurmann* und *Gougerot*, *Pautrier* u. a.). Besonders *Gougerot* bezeichnete die Leprolinreaktion als ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel bei zweifelhaften Fällen. Neuere Untersuchungen haben dann aber zeigen können, daß die eigentliche Bedeutung der Leprolinreaktion weniger darin besteht, die Lepra und besonders deren Frühformen zu erkennen als vielmehr darin, verschiedene Formen der Lepra bzw. deren Immunitätsverhältnisse unterscheiden zu können und damit wichtige Schlüsse auf die Prognose der Krankheit zu ermöglichen. Erwähnt seien hier die Untersuchungen von *Hayashi* in Japan, *Muir* in Indien, *Rodriguez* auf den Philippinen, *Rotberg* und *Souza Campos* in Brasilien, *Schujman* und *Fernández* in Argentinien, welche in ihren Schlußfolgerungen bezüglich der Brauchbarkeit der Reaktion darin übereinstimmen, daß diese keinen Wert als diagnostisches Hilfsmittel besitzt, dagegen eine äußerst wertvolle Methode für die Beurteilung der Prognose darstellt. Sie ermöglicht die sichere Unterscheidung der allergischen, gutartig verlaufenden Lepraformen von den anergischen, therapieresistenten Abarten. Die von den genannten Autoren veröffentlichten Statistiken zeigen in der Tat, daß die *Mitsuda*-Reaktion in der großen Mehrzahl der Fälle von nervöser und besonders der tuberkuliden Lepra (d. h. den allergischen Formen) positiv verläuft, während sie bei den lepromatösen anergischen Formen negative Resultate ergibt.

b) Bei Personen aus der Umgebung Leprakranker.

Die *Mitsuda*-Reaktion wurde außer bei Leprakranken selbst auch von mehreren Untersuchern bei Personen aus der Umgebung von Kranken systematisch ausgeführt, d. h. bei Personen, die mit Leprösen zusammenleben oder jahrelang zusammengelebt haben (Verwandten, Pflegern und Ärzten) und keine klinischen Anzeichen der Erkrankung aufweisen. Dabei zeigte die Reaktion in rund 70% ein positives Ergebnis. Die

ausführlichste und eindrucksvollste Untersuchung dieser Art stammt von *Souza Campos*, der die Reaktion bei 300 Kindern lepröser Eltern ausführte, die im Staate São Paulo in besonderen Asylen untergebracht sind. Die Ergebnisse geben wir zusammengefaßt wieder:

1. Der Prozentsatz der positiven Reaktionen ist um so größer, je älter die Kinder sind (bis zu 3 Jahren 22,6%, von 3—13 Jahren 53,4%, über 13 Jahre 86%).

2. Unmittelbar nach der Geburt von den leprösen Eltern abgesonderte Kinder zeigen niemals eine positive *Mitsuda*-Reaktion.

3. Kinder von Eltern mit *Lepra nervosa* bzw. tuberkuloider *Lepra* zeigen einen höheren Prozentsatz negativer Reaktionen als Kinder von Eltern mit lepromatösen, bacillenreichen Formen.

4. Wenn Kinder von Eltern mit offener, bacillärer lepromatöser, *Mitsuda*-negativer *Lepra* gleichfalls eine negative *Mitsuda*-Reaktion zeigen, so müssen sie ganz besonders beobachtet werden, da in diesen Fällen eine bereits erfolgte Infektion und eine beginnende lepromatöse Form sehr wahrscheinlich ist.

c) Bei Personen, die keine Möglichkeit zur leprösen Infektion hatten.

Bei Personen, die niemals Kontakt mit Leprakranken hatten, ist eine positive *Mitsuda*-Reaktion nicht zu erwarten. Untersuchungen, die einer von uns (*F.*) an Patienten des Hospitals San Luis in Paris ausführte, welche niemals mit Leprakranken in Berührung gekommen waren, hatten dagegen das überraschende Ergebnis, daß bei wahllos herausgegriffenen Fällen in einem großen Prozentsatz die *Leprolinreaktion positiv* verlief. Es handelte sich dabei um Patienten, die gleichzeitig stark auf Tuberkulin reagierten. Diese Tatsache weist darauf hin, daß bei den erwähnten Fällen eine Gruppensensibilisierung durch den Tuberkelbacillus hervorgerufen wurde. Wir werden auf diese Frage in einer späteren Mitteilung noch näher eingehen.

Klinische und histologische Beobachtungen über den Verlauf der intradermalen Leprolinreaktion.

Die in den 6 großen *Lepra*asylen des Staates São Paulo (vgl. die Beschreibung von *Büngeler*) untergebrachten und durchweg klinisch gut durchuntersuchten rund 6000 Leprakranken stellten für uns ein ausgezeichnetes Material zum klinischen und histologischen Studium spontaner und künstlich hervorgerufener allergischer Leprareaktionen an der Haut dar. So hatte der eine von uns (*B.*) Gelegenheit, seit 1936 annähernd 3000 Probeexcisionen von allen Stadien und Formen der Hautlepra zu untersuchen. Unter diesem Material findet sich eine größere Zahl spontaner frischer tuberkuloider Eruptionen, über deren Befunde in der zweiten Mitteilung berichtet werden soll. Als besonders geeignet zum Verständnis allergischer Reaktionen bei der *Lepra* erschien

uns die künstlich hervorgerufene Leprareaktion („*Mitsuda-Reaktion*“), welche in der Regel bei allen Fällen tuberkulöser Lepra und einem großen Teil der lepromatösen Formen aus diagnostischen Gründen angestellt wird. Aus dem großen von uns untersuchten Material beschreiben wir im folgenden aus den verschiedenen Stadien der Reaktion je einen charakteristischen Fall, und zwar den klinischen Verlauf und das histologische Bild einer Probeexcision am 1., 2., 4., 8., 12., 16. und 30. Tage nach der intracutanen Leprolin injektion.

1. Reaktion mit Standardleprolin nach 24 Stunden.

I. C., 58 Jahre, Portugiese, klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. Am 12. 12. 38 intradermale Injektion von 0,10 ccm *Standardleprolin* in die rechte Scapulargegend.



Abb. 7. Reaktion mit Standardleprolin nach 24 Stunden. Dichtes lymphocytäres und leukocytäres Infiltrat mit Beteiligung zahlreicher eosinophiler Leukocyten um eine Talgdrüse und einen Haarfollikel. Starkes Ödem des lockeren fibrillären periglandulären Bindegewebes.

Nach 24 Stunden am Ort der Injektion ein leicht infiltriertes Erythem von 15 mm Durchmesser im Bezirk der geröteten Haut.

Mikroskopische Untersuchung (B. 2467): Starkes Ödem des Papillarkörpers und des Coriums. Blutgefäße einschließlich des Capillarnetzes des Papillarkörpers hochgradig erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Vereinzelte kleine Diapedeseblutungen. In zahlreichen Gefäßen deutliche Anreicherung von Leukocyten und Randstellung derselben. In der obersten Schicht des Coriums, besonders in der Umgebung der Haarfollikel und der Talgdrüsen finden sich dicke entzündliche Infiltrate, welche sich hauptsächlich aus kleinen Rundzellen und vielen polymorphkernigen Leukocyten (starke *Eosinophilie*) zusammensetzen. Die Infiltrate sind teils herdförmig um die Gefäße angeordnet, zum Teil ordnen sie sich unscharf begrenzt um die Haarfollikel und Talgdrüsen (Abb. 7). Sie liegen in einem hochgradig

ödematösen, aufgequollenen und schwach färbbaren kollagenen Bindegewebe. Im Zentrum der Infiltrate zeigen diese Bindegewebemaschen vielfach das Bild einer fibrinoiden Verquellung unter gleichzeitiger starker Aufquellung der Zellkerne. Die eigenartige fibrinoide Verquellung des Bindegewebes ist besonders deutlich erkennbar im adventitiellen Bindegewebe kleinerer Venen des Coriums (Abb. 8). An einzelnen Stellen finden sich im Zentrum derartiger Infiltrate herdförmig zusammengelagerte große, blasige und schwach färbbare Fibroblastenkerne in einem homogen verquollenen, eine zusammenhängende Masse bildenden Protoplasma, die in dieser Weise ein kleines Knötchen von unscharfer Begrenzung bilden (Abb. 9). Das Epithel der Haut zeigt keine Veränderung, lediglich an der basalen Schicht

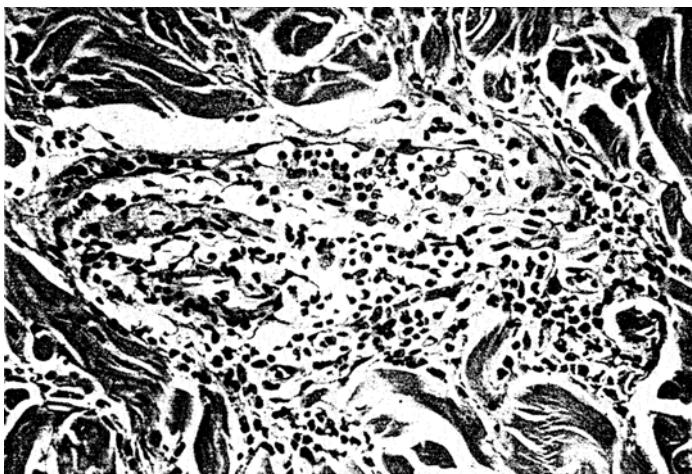


Abb. 8. Reaktion mit Standardleprolin nach 24 Stunden. Eigenartige fibrinoide Verquellung des lockeren Bindegewebes um eine kleinere Vene des Coriums, vorwiegend lymphocytäre Infiltrate, daneben spärlichere eosinophile Leukozyten.

findet sich an einzelnen unbeschriebenen Bezirken eine geringgradige Einwanderung kleiner Rundzellen.

2. Reaktion mit filtriertem Leprolin nach 24 Stunden.

F. M., 64 Jahre, Italiener. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. Am 6. I. 30 intradermale Injektion von 0,10 ccm *filtriertem Leprolin* in die rechte Scapulargegend, welche klinisch keine Anzeichen frischer oder alter lepröser Veränderungen aufweist. 24 Stunden später am Ort der Injektion ein leicht infiltriertes Erythem von 10 mm Durchmesser. Probeexcision im Bereich des Erythems.

Mikroskopische Untersuchung (B. 2504): Hochgradiges Ödem und starke Hyperämie der ganzen Haut sowie dichte leukocytäre Infiltration mit Beteiligung sehr zahlreicher eosinphiler Zellen. Vorwiegende Anordnung der Infiltrate um die Gefäße, Haarfollikel und Hautdrüsen. Die perivasculären Infiltrate zeigen mehr herdförmigen, die anderen mehr diffusen Charakter. An einzelnen Stellen kleine Abscesse mit starker Eosinophilie. Fibrinoide Verquellung des Bindegewebes und besonders die fibrinoiden knötchenförmigen Nekrosen des fibrillären Bindegewebes fehlen. Das Bild entspricht demjenigen einer *lebhaften akuten leukocytären Entzündung unspezifischen Charakters*, bei der höchstens die starke Beteiligung eosinophiler Leukocyten im Sinne einer allergischen Reaktion zu deuten ist (Abb. 10).

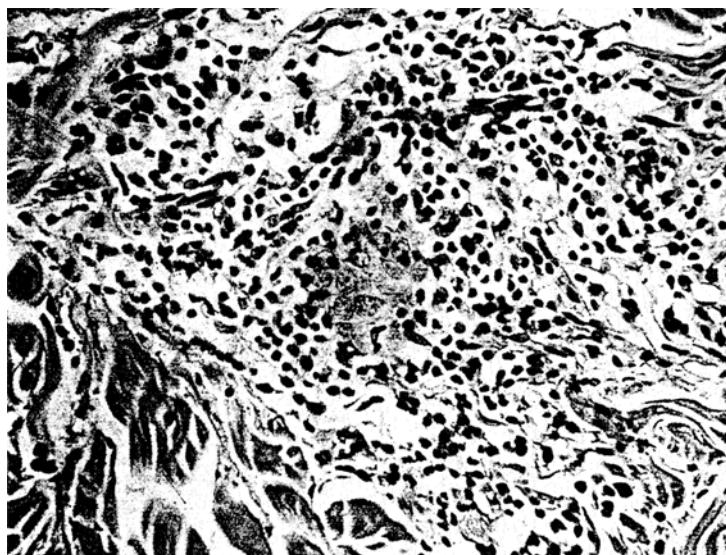


Abb. 9. Reaktion mit Standardleprolin nach 24 Stunden. Spezifische Veränderungen im Zentrum eines entzündlichen Infiltrates am Orte der Leprolineinspritzung. Man erkennt in der Mitte der Abbildung einen ziemlich scharf begrenzten, knötenförmigen Herd mit großen verquollenen und schwach farbbaren Fibroblastenkernen innen einer zusammenhängenden, leicht basophilen Protoplasmamasse. In der Peripherie Infiltrate aus lymphoiden Rundzellen und eosinophilen Leukozyten. Starkes kollaterales Ödem.



Abb. 10. Reaktion mit filtriertem Leprolin nach 24 Stunden. Typus der unspezifischen „Frübreaktion“ mit starkem Ödem der Haut und ganz diffuser entzündlicher Infiltration der Bindegewebsspalten durch vereinzelte Lymphozyten und zahlreiche polymorphkernige Leukozyten bei Beteiligung vieler eosinphiler Zellen. Keine fibrinoiden Verquellungen und Knötechenbildungen.

3. Reaktion mit Standardleprolin nach 48 Stunden.

Maria G., 33 Jahre, Brasilianerin, weiße Hautfarbe. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. Am 6. I. 39 intradermale Injektion von 0,1 ccm *Standardleprolin* im Bereich einer alten, abgeheilten depigmentierten tuberkuliden Macula acromica an der rechten Hüfte. 48 Stunden später deutliche positive Reaktion, leicht infiltriertes Erythem im Bereich der Injektion. Probeexcision aus dem Erythem, d. h. aus dem abgeheilten pigmentlosen Zentrum einer alten tuberkuliden Macula.

Mikroskopische Untersuchung (B. 2505): Mäßige Atrophie des Hautepithels mit leichter Abflachung des Papillarkörpers (alte narbige Hautveränderungen, welche

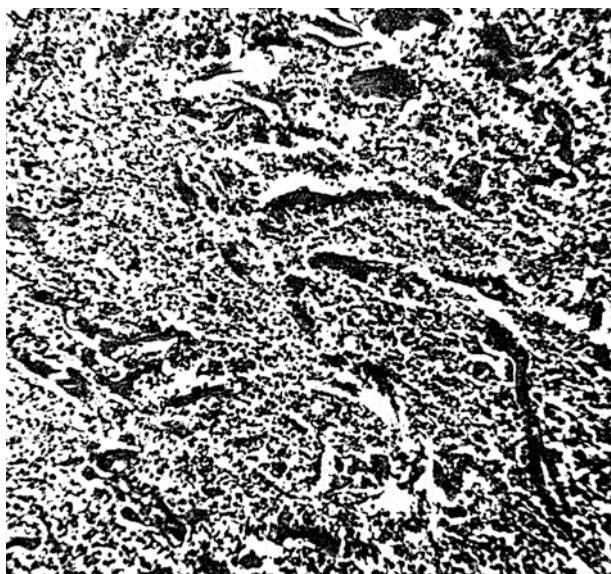


Abb. 11. Reaktion mit Standardleprolin nach 48 Stunden. Unspezifische Veränderungen bei der „Frühreaktion“ in Form diffuser leukozytärer entzündlicher Infiltrate mit Bildung kleiner Abscesse und Nekrosen kollagener Bindegewebsfasern im Corium am Ort der intradermalen Leprolininjektion. Im Bereich der dichten leukocytären Infiltration sind knötehnenförmige fibrinoide Veränderungen im allgemeinen nicht nachweisbar.

dem akromischen Zentrum einer älteren tuberkuliden, makulösen, leprösen Hautveränderung entsprechen). Der Papillarkörper, das gesamte Corium und die angrenzende Schicht des subcutanen Fett- und Bindegewebes zeigen ein hochgradiges Ödem sowie stärkste entzündliche Hyperämie mit hochgradiger Erweiterung der Blutgefäße, welche im allgemeinen Anreicherung und deutliche Randstellung von Leukozyten erkennen lassen. Um die kleineren Hautvenen, um die Haarfollikel und um die Talgdrüsen finden sich neben diffusen diapedetischen Blutungen hochgradige leukozytäre Infiltrate und kleinere Abscesse mit beginnender Nekrose der kollagenen Bindegewebsfasern. Die akut-entzündlichen Infiltrate sind teils herdförmig angeordnet (vorwiegend im Papillarkörper), teils (hauptsächlich im Corium) diffus ausgebreitet und unscharf begrenzt (Abb. 11). Unter den Leukozyten finden sich verhältnismäßig zahlreiche *Eosinophile*. An einzelnen Stellen deutliche Einwanderung der Leukozyten in das Hautepithel, diffuse leukozytäre Durchsetzung desselben

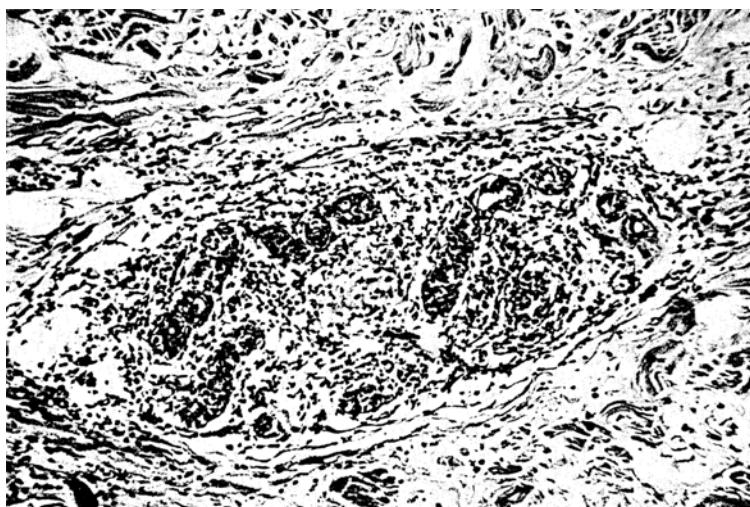


Abb. 12. Reaktion mit Standardleprolin nach 48 Stunden. Spezifische Veränderung im Stadium der „Frühreaktion“. Hochgradiges Ödem der ganzen Haut. In der Mitte der Abbildung ein Drüsenläppchen mit starkem Ödem und dichter, vorwiegend lymphocytärer Infiltration des lockeren fibrillären Bindegewebes. Im Zentrum ein kleiner typischer Herd in knötchenförmiger Anordnung mit fibrinoider Verquellung der Bindegewebsfasern und beginnender fibrinoider Nekrose. Die Veränderungen entsprechen weitgehend denjenigen, die von Wade als „prätuberkulide“ Lepra beschrieben wurden.

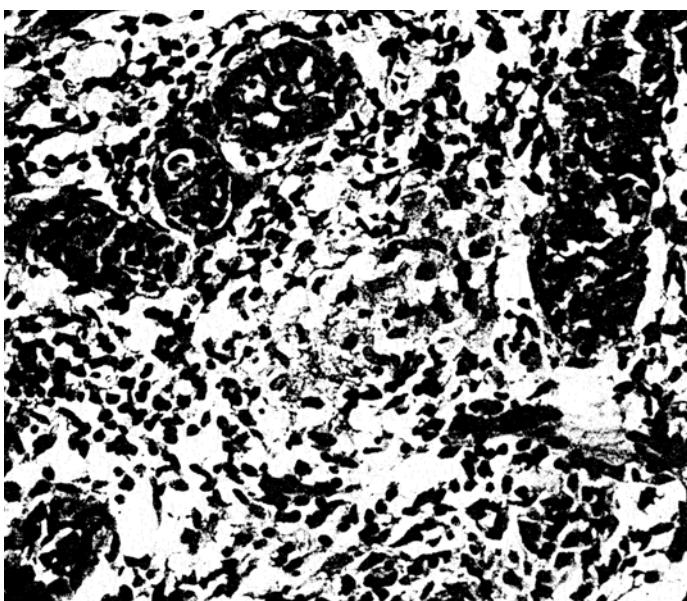


Abb. 13. Reaktion mit Standardleprolin nach 48 Stunden. Der in Abb. 12 dargestellte zentrale Herd fibrinoider Degeneration bei stärkerer Vergrößerung. Man erkennt deutlich die fibrinoiden Verquellung der Bindegewebsfasern und die beginnende Kernauflösung.

und Bildung kleiner leukocytärer Pusteln innerhalb des Epithels unter Abhebung der Hornschicht.

Neben diesen uncharakteristischen Veränderungen, welche einer sehr lebhaften akuten eitrigen Entzündung entsprechen, finden sich innerhalb der Infiltrate eigenartige, ziemlich scharf umschriebene Herde, welche hier genauer beschrieben werden sollen. Es handelt sich um kleine, knötchenförmig auftretende Bezirke mit fibrinoider Verquellung und beginnender fibrinoider Nekrose des lockeren Bindegewebes, hauptsächlich in der Adventitia kleinerer Gefäße und im lockeren periglandulären fibrillären Bindegewebe. Besonders in letzterem sind alle Übergänge von fibrinoider Verquellung bis zu fibrinoider Nekrose und beginnender

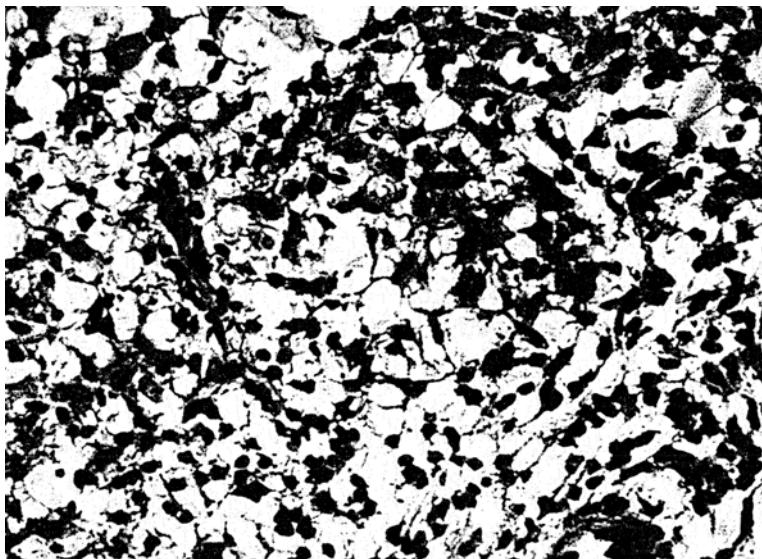


Abb. 14. Reaktion mit Standardleprolin nach 48 Stunden. Spezifische Veränderungen bei der „Frühreaktion“. Dichte kleinzelige lymphozytäre Infiltration des lockeren Bindegewebes an der Grenze des Coriums zur Subcutis. In der Mitte der Abbildung erkennt man die eigenartige fibrinoide Verquellung der Bindegewebsfasern, aber noch keine Nekrosen und Kernveränderungen.

Einwanderung histiocytärer Elemente nachweisbar. Es handelt sich dabei um Veränderungen des lockeren fibrillären Bindegewebes in Form starker Quellung, mitunter mit Verlust der Bindegewebskerne. Dabei nehmen die Fasern plumper Formen an, färben sich mit Eosin intensiver rot als das übrige Bindegewebe, die Fibrinfärbung nach Weigert ergibt eine schwache Blaufärbung der verquollenen Fasern und durch eine Versilberung lassen sich innerhalb dieser Herde noch feinste argentaffine Fibrillen darstellen. Wie schon erwähnt, zeigen die Veränderungen ausgesprochen knötchenförmigen Charakter, der durchaus denjenigen Veränderungen entspricht, die regelmäßig bei der tuberkuliden Lepra, besonders im Stadium frischer, spontaner Leprareaktion nachgewiesen werden können (siehe Mitteilung II). Die Veränderungen sind so charakteristisch, daß sie die Diagnose einer frischen tuberkuliden leprösen Eruption gestatten (Abb. 12—17).

Es sind also deutlich zwei Typen von Veränderungen nachweisbar, einmal die unspezifischen leukocytären Infiltrate mit kleinen Abscessen und starker Beteiligung

eosinophiler Elemente (Abb. 11) und ferner die *spezifischen fibrinoiden Knötchenbildungen* (Abb. 12--17).

4. Reaktion mit filtriertem Leprolin nach 48 Stunden.

L. A., 30 Jahre, Brasilianer, schwarze Hautfarbe. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. Am 14. 1. 39 intradermale Injektion von 0,1 ccm *filtriertem Leprolin* in die rechte Scapulargegend, welche klinisch keine frischen oder alten leprösen Veränderungen aufweist. Am 16. 1., 48 Stunden nach der Injektion und im Bereich

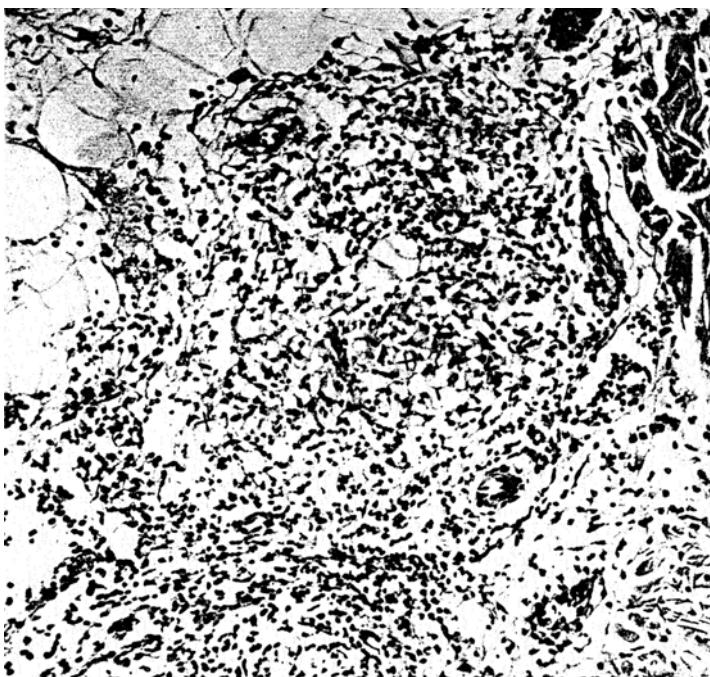


Abb. 15. Reaktion mit Standardleprolin nach 48 Stunden. Spezifische Veränderungen bei der „Fröhreaktion“. Lockeres Bindegewebe an der Grenze des Coriums zur Subcutis. im Bereich der Leprolineinspritzung. Man erkennt ein größeres herdförmiges, lymphozytäres Infiltrat und bei + charakteristische fibrinoide Knötchenbildungen.

dieser ein stark infiltriertes Erythem von 15 mm Durchmesser. Probeexcision im Bereich des Erythems.

Mikroskopische Untersuchung (B. 2539): Pigmentreiche Negerhaut mit deutlichen, aber nicht besonders stark ausgeprägtem Ödem des Papillarkörpers und des Coriums. Mäßige Hyperämie sowie vereinzelte kleinste perivasculäre Diapedeseblutungen. Im Papillarkörper und im Corium zahlreiche, wenig ausgedehnte und in der Regel herdförmig angeordnete, entzündliche Infiltrate, vorwiegend um die Gefäße, die Haarfollikel und um die Hautdrüsen. Diese Infiltrate setzen sich hauptsächlich aus kleinen lymphoiden Rundzellen, spärlichen polymorphekernigen Leukozyten und verhältnismäßig zahlreichen eosinophilen Leukozyten zusammen. Es fehlen fibrinoide Nekrosen und Knötchenbildungen. Das Bild entspricht dem einer subakuten Entzündung der Haut, bei der lediglich die starke Beteiligung eosinophiler Zellen an einen allergischen Vorgang denken läßt.

5. Reaktion mit Standardleprolin nach 4 Tagen.

J. B., Italiener, 74 Jahre. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. Intra-dermale Injektion von 0,1 ccm Standardleprolin am rechten Oberarm. Normaler Verlauf der Frühreaktion. 4 Tage nach der Injektion und in ihrem Bereich eine rötlichviolette Papel. Probeexcision aus der Papel.

Mikroskopische Untersuchung (B. 713): Stark ödematöse Haut mit Abflachung der Papillen und des Papillarkörpers. Im Corium und im angrenzenden subcutanen Fett- und Bindegewebe multiple kleinere und in der Regel scharf begrenzte

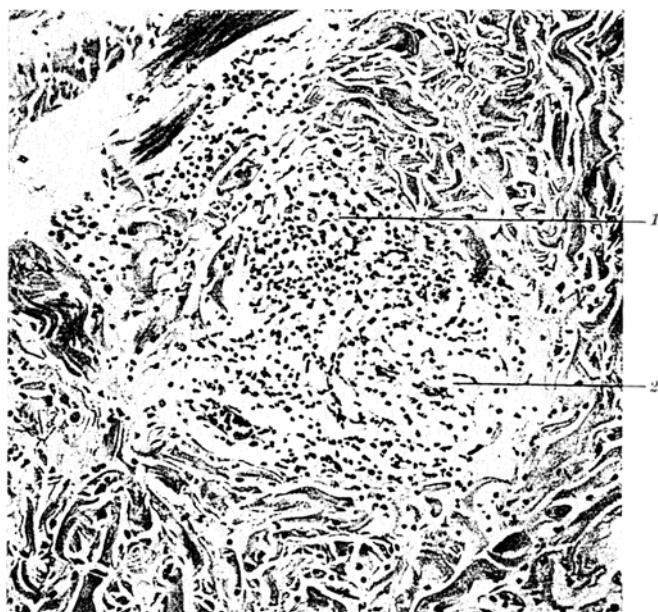


Abb. 16. Reaktion mit Standardleprolin nach 48 Stunden. Spezifische Veränderung bei der „Frühreaktion“. Kleines herdförmiges lymphocytäres Infiltrat im Corium. Bei 1 knötchenförmige fibrinoide Verquellung der Bindegewebsfasern. Bei 2 fibrinoide Verquellung des adventitiellen Bindegewebes um eine kleinere, schräg geschnittene Vene.

Abscesse mit vorgeschrittener Nekrose der Leukozyten und der kollagenen Bindegewebsfasern und deutlicher fibrinöser Exsudation. Außerhalb dieser eitrigen und abscedierten Infiltraten finden sich hauptsächlich in den oberflächlichen Schichten des Coriums sowie im Papillarkörper umschriebene Bezirke mit eigentümlicher fibrinoider Verquellung und fibrinoider Nekrose des Bindegewebes. Diese Herde sind vorzugsweise in der Nachbarschaft kleinerer Blutgefäße anzutreffen; sie zeigen im Zentrum gewöhnlich einen Bezirk vollständiger fibrinoider Nekrose, am Rande vereinzelte blasig aufgetriebene und vakuoliisierte Bindegewebszellen sowie geringfügige lymphocytäre Infiltration. Im Bereiche der leukocytären Infiltrate sind derartige umschriebene fibrinoidne Nekrosen nicht nachweisbar, sie liegen vorwiegend in den oberflächlichsten Hautschichten. Die stets charakteristische Lage in der unmittelbaren Nachbarschaft eines Blutgefäßes läßt darauf schließen, daß die beschriebenen Herde fibrinoider Nekrose aus den entsprechend gelagerten und etwa gleich großen Herden perivasculärer fibrinoider Bindegewebsverquellung während der „Frühreaktion“ am 1. und 2. Tag nach der Injektion hervorgegangen sind (Abb. 18).

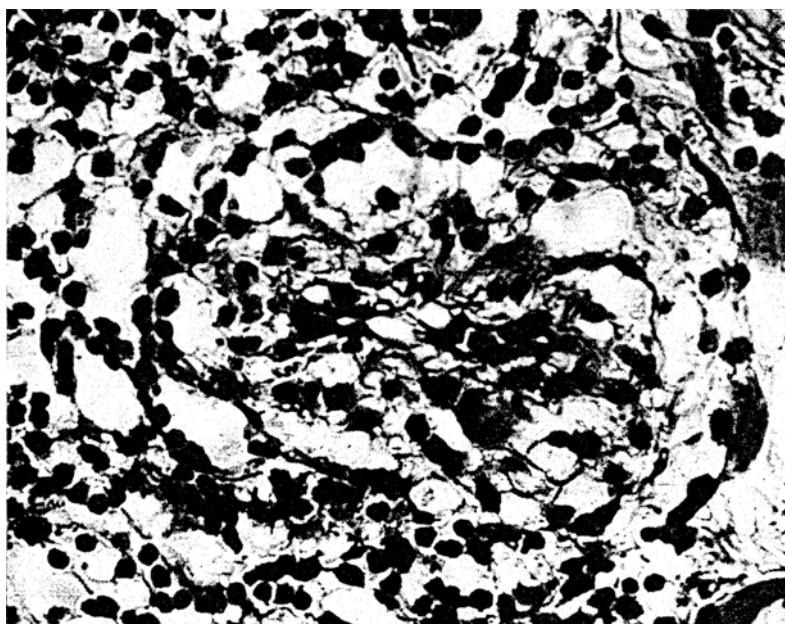


Abb. 17. Das in Abb. 16 unter 2 dargestellte Knötchen bei stärkerer Vergrößerung. Im Zentrum eine kleine postcapillare schräg geschnittene Vene. Deutliche fibrinoide Verquellung der radiär gestellten adventitiellen Zellen, an der Peripherie mehr zirkuläre Anordnung der Bindegewebszellen und außen ein lymphocytärer Wall.



Abb. 18. Reaktion mit Standardleprosin nach 4 Tagen. Bild der positiven Reaktion im Stadium der vollausgebildeten fibrinoiden Nekrose. Kollagenes Bindegewebe des Coriums mit hochgradigem Ödem. Der in der Mitte der Abbildung dargestellte längliche Herd zeigt in der rechten Hälfte eine hochgradige Verquellung der Bindegewebsfasern und Vakuolisierung der Bindegewebszellen. Die linke Hälfte des Herdes zeigt das Bild der vollausgebildeten fibrinoiden Nekrose.

6. Reaktion mit Standardleprosin nach 8 Tagen.

H. A. F., 40 Jahre, Brasilianer, weißbraune Hautfarbe. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. Intradermale Injektion von Standardleprosin in die klinisch

gesunde Haut am rechten Oberarm. Typischer Verlauf der Reaktion mit beginnender Abblässung des Erythems nach 3 Tagen. Nach 8 Tagen kleines infiltriertes, rötlichviolette Knötchen am Ort der Injektion. Probeexcision 8 Tage nach der Injektion und im Bereich des knötchenförmigen Infiltrates.

Mikroskopische Untersuchung (B. 701): Geringfügiges Ödem, dagegen keine wesentliche Hyperämie des Papillarkörpers und des Coriums. In den beiden Schichten der Haut zahlreiche, durchweg scharf begrenzte und herdförmig angeordnete entzündliche Infiltrate, vorwiegend um die Gefäße, die Haarfollikel und

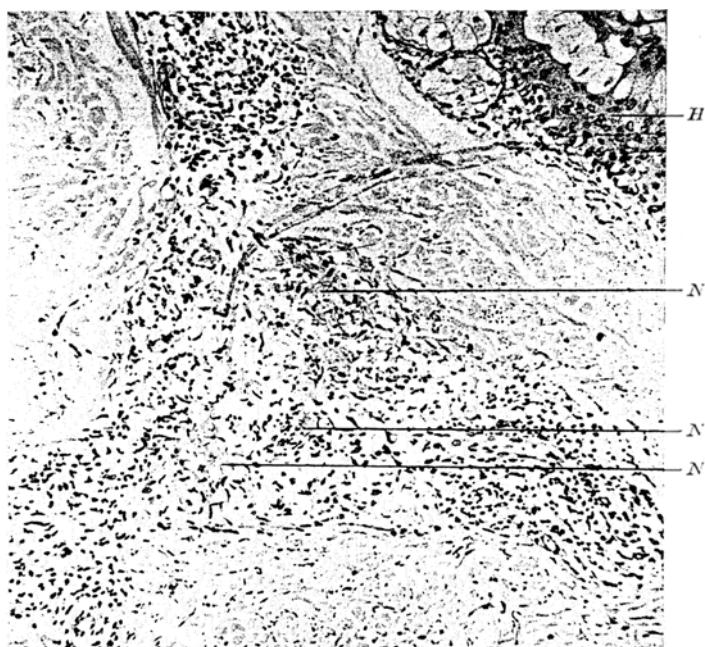


Abb. 19. Reaktion mit Standardleprolin nach 8 Tagen. Charakteristisches Bild einer positiven Reaktion im Stadium des Überganges der „Frühreaktion“ zur „Spätreaktion“ und der sekundären Knötchenbildung. Multiple knötchenförmige fibrinoide Nekrosen (N) in beginnender Organisation durch epitheloide Zellen. Das Infiltrat liegt in der Nähe eines Haarfollikels (H).

die Hautdrüsen. Diese Infiltrate setzen sich hauptsächlich aus kleinen lymphoiden Rundzellen, gewucherten Fibroblasten und histiocytären Elementen sowie verstreut eosinophilen Leukocyten zusammen. Die lymphoiden Zellen sind wallartig an der Peripherie der herdförmigen Infiltrate dichter angeordnet. Im Zentrum erscheinen die Herde heller, sie nehmen hier deutlich knötchenförmigen Charakter an und setzen sich aus großen protoplasmareichen blassen, epitheloiden Zellen zusammen, welche vielfach starke Vakuolisierung des Protoplasmas zeigen und so an die charakteristische *Virchow-Zelle* erinnern. Zum Unterschied von dieser sind sie bacillenfrei. Im Zentrum der Knötchen vielfach Riesenzellen. Das Bild entspricht demjenigen einer tuberkuliden oder dem einer sogenannten „prätuberkuliden“ (*Wade*) leprösen Veränderung. Der Nachweis von Bacillen innerhalb dieser Herde gelingt nicht (Abb. 19—22).

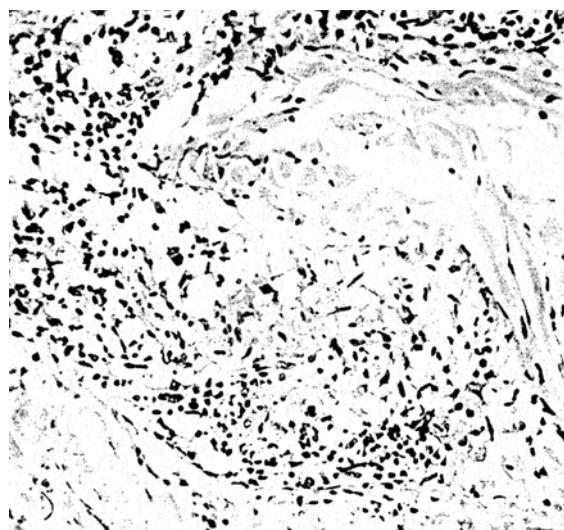


Abb. 20. Reaktion mit Standardleprolin nach 8 Tagen. Positive Reaktion mit beginnender „sekundärer“ Knötchenbildung. Zentrale fibrinoidne Nekrose mit vorgeschriftinem Kernschwund. Einwanderung spindeliger epithelioider Zellen, peripherer Lymphocytensamm. Der Herd ist nicht bacillenhaltig.

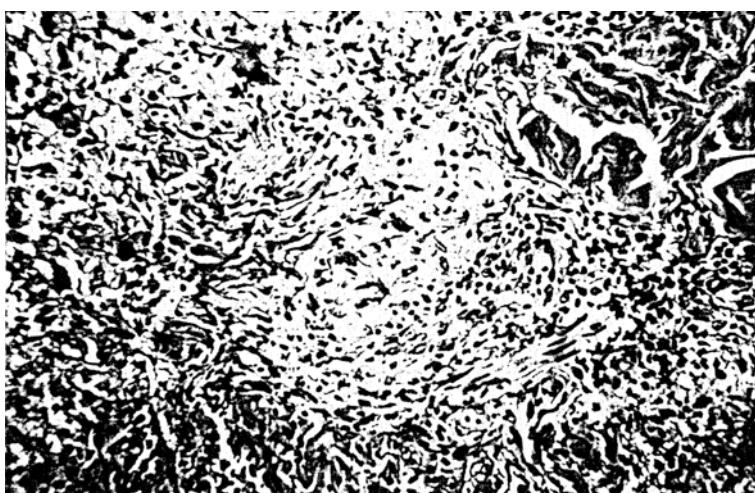


Abb. 21. Reaktion mit Standardleprolin nach 8 Tagen. Übergang zur positiven „Spätreaktion“. Vollentwickelte Knötchenbildung mit totaler Organisation der fibrinoiden Nekrose durch epithelioide histiocytäre Elemente. Im Zentrum der Knötchen Riesenzellen vom Langhansschen Typus, peripherer Lymphocytensamm. Lokalisation der Knötchen im Corium.

7. Reaktion mit Standardleprolin nach 12 Tagen.

P. N. C., 15 Jahre, Brasilianer, braunweiße Hautfarbe. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. Intradermale Injektion von 0,1 ccm *Standardleprolin* am Oberarm im Bereich der klinisch gesunden Haut. Normaler Verlauf der *Mitsuda*-Reaktion. Nach 12 Tagen deutliche Knötchenbildung im Zentrum der Reaktion, von röthlich-violetter Farbe. Probeexcision am Ort der Knötchenbildung 12 Tage nach der Einspritzung.

Mikroskopische Untersuchung (B. 710): Die Haut zeigt die *klassischen Veränderungen einer tuberkuliden Lepra*: Pigmentreiche Mulattenhaut mit hochgradiger entzündlicher Infiltration des Papillarkörpers und des Coriums bis zum

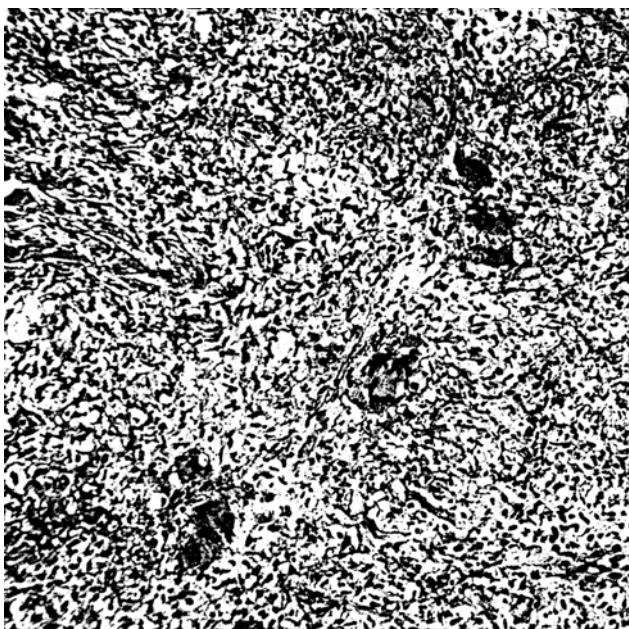


Abb. 22. Reaktion mit Standardleprolin nach 8 Tagen. Bereits vollentwickeltes Bild der positiven „Spätreaktion“ an der Grenze des Coriums zur Subcutis. Haufenweise zusammenliegende Knötchen, die sich aus teilweise stark vakuolisierten Epithelioidzellen und vielen zentralen Riesenzellen zusammensetzen.

angrenzenden Fett- und Bindegewebe der Subcutis. Die Infiltrate sind im Bereich des Papillarkörpers mehr herdförmig und perivasculär angeordnet, im Corium gruppieren sie sich hauptsächlich um die Haarfollikel und Hautdrüsen, dringen aber von da aus in breiten Strängen zwischen den Maschen des kollagenen Bindegewebes vor, so daß das Bild eines *Boeckschen Sarkoids* entsteht. Die Infiltrate bestehen durchweg aus einem helleren blassen Zentrum und einem zellreicherem, peripheren Lymphozytenwall. Das Zentrum besteht aus großen, protoplasmareichen, blau färbbaren und zum kleineren Teil stark vakuolisierten Epithelioidzellen. Ferner finden sich im Zentrum oder diesem nahe zahlreiche Riesenzellen vom Typus der *Langhansschen Zelle* bei der Tuberkulose. Daneben findet sich noch eine andere Form von Riesenzellen, welche der Größe einer *Langhansschen Zelle* entsprechen, dagegen in der Regel kreisrund sind, im Zentrum eine große,

fast die ganze Zelle ausfüllende Vakuole enthalten (welche sich bei entsprechender Färbung als lipoidhaltig erweist), um die sich ein syncytialer kernreicher hyperchromatischer Kranz anlagert (vgl. Abb. 23). An der Peripherie findet sich eine wallartige dichte Anhäufung kleiner lymphoider Rundzellen und an der äußersten Peripherie ein schmaler Saum fibrillären Bindegewebes, durch welchen die Infiltrate abgegrenzt sind. Zwischen diesen, für die tuberkulöse Form der Lepra charakteristischen Infiltraten finden sich noch vereinzelte kleinste Abscesse mit pyknotischen Leukozyten und Zelltrümmern. In diesem Stadium der Reaktion, das

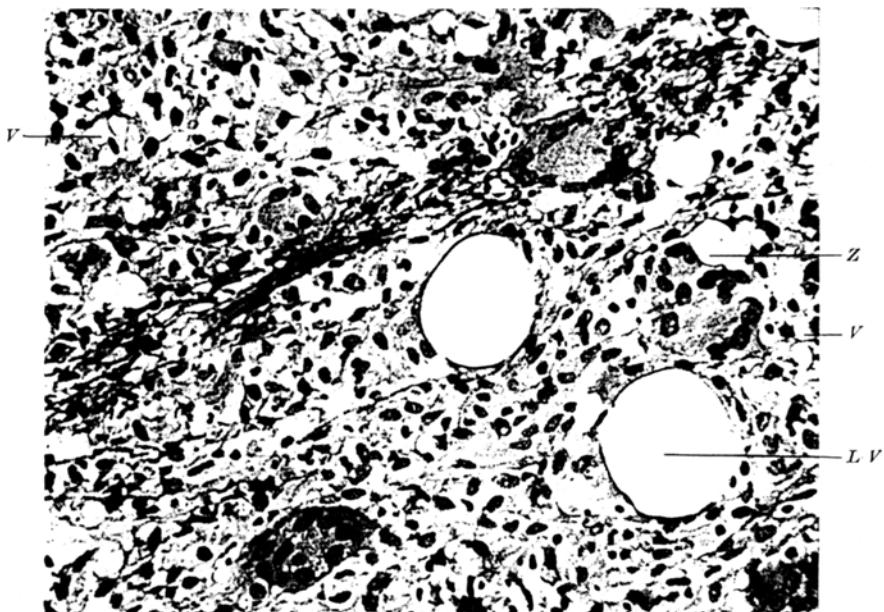


Abb. 23. Reaktion mit Standardleprolin nach 12 Tagen, Teilbild aus einem „tuberkuliden“ Infiltrat der bereits vollenwickelten positiven „Spätreaktion“ an der Grenze von Corium und Subcutis. Starke Proliferation großer epithelioider Zellen, die zum Teil stark vakuoliert sind und so an die typischen „Virchow-Zellen“ der lepromatösen Lepra erinnern (V). Starke Vakuolenbildung innerhalb einiger Riesenzellen (Z). Daneben finden sich große, doppeltbrechende Lipide enthaltende Vakuolen, die von einem schmalen syncytialen Zellsaum eingeschlossen sind (L-V). Auch diese Bildungen kommen häufiger bei der lepromatösen als bei der tuberkuliden Lepra vor, lassen sich dagegen oft bei der *Mitsuda*-Reaktion nachweisen.

klinisch durch den Übergang des „Früherythems“ zur sekundären Knötchenbildung gekennzeichnet ist, finden wir also histologisch bereits alle Veränderungen einer ausgebildeten tuberkuliden Lepra. Es sei noch erwähnt, daß der histologische Nachweis säurefester Stäbchen innerhalb der Infiltrate nicht gelingt.

S. Reaktion mit Standardleprolin nach 16 Tagen.

D. Z., Italienerin, 39 Jahre alt. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. Intra-dermale Injektion von 0.1 ccm Standardleprolin in die gesunde Haut des rechten Oberschenkels. Normaler positiver Verlauf der *Mitsuda*-Reaktion. 16 Tage nach der Injektion findet sich am Ort derselben eine violette infiltrierte Papel. Probeexcision am 16. Tage aus dem Bereich der Papel.

Mikroskopische Untersuchung (B. 843): Unter dem leicht abgeplatteten Epithel der Haut ein etwa maiskorngroßes, chronisch-entzündliches Infiltrat, welches sich vom Papillarkörper bis zum subcutanen Fett- und Bindegewebe erstreckt. Ungefähr in der Mitte dieses Infiltrats ein ziemlich scharf begrenzter Abscess mit vielen polymorphkernigen Leukocyten, Leukocytentrümmern, nekrotischen Bindegewebsfasern und Fibrinfäden (Abb. 24). Der in der Peripherie des Absesses sich anschließende Bezirk des Infiltrates setzt sich aus zahlreichen kleineren knötchenförmigen Herden zusammen, welche ausnahmslos das charakteristische Bild der

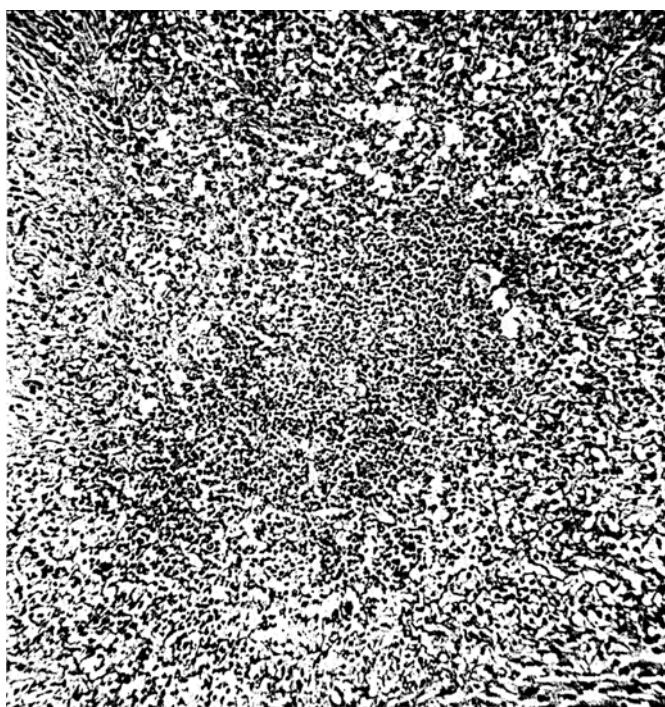


Abb. 24. Reaktion mit Standardleprolin nach 16 Tagen. Positive Reaktion. Zentraler Teil des etwa maiskorngrößen knötchenförmigen Infiltrates. Restabscess als Folge der unspezifischen Frühreaktion mit zahlreichen Leukocytentrümmern, zentraler Gewebsnekrose und geringer fibrinöser Exsudation.

vollentwickelten tuberkuliden Lepra zeigen. Die einzelnen Knötchen setzen sich hauptsächlich aus großen protoplasmareichen epitheloiden Zellen zusammen, die im Zentrum radiär und in der Peripherie zirkulär angeordnet sind. Ein Teil dieser Zellen ist stark vakuoliert, besonders in der Peripherie der Knötchen. Zentral gelegen findet sich in der Regel eine Riesenzelle vom *Langhansschen* Typus.

Vom Bindegewebe der Haut sind die Knötchen durch einen mehr oder weniger breiten Lymphocytewall abgegrenzt (Abb. 25). Die Herde sind bacillenfrei. Die zentralen Teile geben gelegentlich eine schwach positive Fibrinreaktion nach *Weigert* in der Form, daß sich zwischen den epitheloiden Zellen breite, unregelmäßig geformte blautblau färbbare Fasern darstellen lassen. Die Knötchen sind frei von Blutgefäßen. Die stärkste und zahlreichste Entwicklung der Knötchen

findet sich an der Grenze des Papillarkörpers, kleinere Herde finden sich auch unmittelbar unter dem Epithel der Haut innerhalb des Papillarkörpers.

9. Reaktion mit Standardleprolin nach 30 Tagen.

H. P. C., Brasilianerin, weißbraune Hautfarbe, 30 Jahre. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. Intradermale Injektion von 0,1 ccm Standardleprolin in die gesunde Haut des rechten Oberarmes. Normaler Verlauf der *Mitsuda*-Reaktion.



Abb. 25. Reaktion mit Standardleprolin nach 16 Tagen. Positive Reaktion. Typisches Bild der vollentwickelten tuberkuliden Lepra. Knötchenbildung aus epithelioiden, zum Teil vakuolierten Zellen. Zentrale Riesenzenellen, peripherer Lymphocytensaum. Die Herde sind bacillenfrei und frei von Gefäßen.

30 Tage nach der Injektion findet sich am Ort derselben ein derbes, stark infiltriertes, violettes Knötchen. Probeexcision aus dem Bereich des Infiltrates 30 Tage nach der Injektion.

Mikroskopische Untersuchung (B. 734): Im Bereiche des makroskopisch sichtbaren Knötchens zeigt die Haut eine starke Atrophie des Epithels, geringe oberflächliche Abschilferung der Hornschicht und völlig verstrichene Papillen. Unmittelbar unterhalb des Epithels beginnt eine von allen Seiten ziemlich scharf begrenzte, etwa maiskorngröÙe, runde, chronisch-entzündliche Infiltration, welche sich durch das ganze Corium bis an das angrenzende subcutane Fett- und Bindegewebe erstreckt. Das ganze Infiltrat setzt sich aus sehr zahlreichen rundlichen oder ovalen Herden zusammen. Diese zeigen in der Regel ein blasseres Zentrum,

welches sich fast ausschließlich aus großen protoplasmareichen Epitheloidzellen zusammensetzt. Diese zeigen in geringer Zahl starke Vakuolisierung des Protoplasmas und dann auch deutliche Schrumpfung des Kerns, während im übrigen die Kernform derjenigen der Fibroblasten entspricht. Die Knötchen zeigen nur am Rande Vasularisation durch mäßig erweiterte Capillaren, während das Zentrum in der Regel frei von Gefäßen ist. Im Zentrum oder etwas außerhalb desselben finden sich gewöhnlich eine oder mehrere teilweise vakuolierte Riesenzellen vom *Langhans'schen* Typus. Während im Zentrum die Epitheloidzellen gewöhnlich

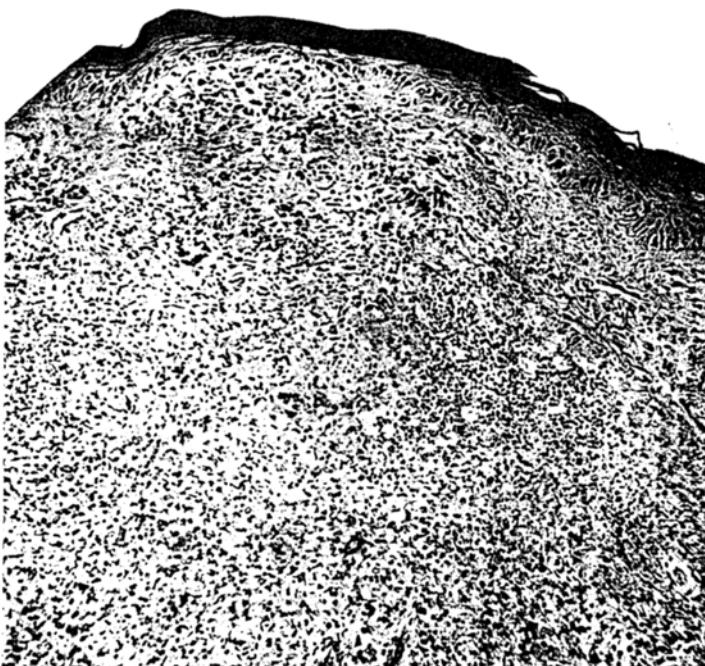


Abb. 26. Reaktion mit Standardleprolin nach 30 Tagen. Charakteristisches Bild der tuberkuliden Lepra. Schwache Vasularisation am Rande der Knötchen. Starke Abplattung des Epithels der Haut.

radiär angeordnet sind, zeigen sie an der Peripherie zirkuläre Lagerung und deutliche Bildung von Bindegewebsfasern. Die Randpartien sind durchweg von kleinen lymphoiden Rundzellen dicht infiltriert. Innerhalb des knötchenförmigen Infiltrates finden sich noch Reste von Haarfollikeln, Talgdrüsen, Schweißdrüsen und Hautnerven (Abb. 26).

Das ganze Bild entspricht demjenigen einer *tuberkuliden Lepra* auf der Höhe der Entwicklung. Bacillen sind im Bereich des Infiltrates nicht nachweisbar.

Ergebnisse.

Wie übereinstimmend von allen klinischen Beobachtern und insbesondere von *Mitsuda* selbst angegeben wird, verläuft die nach *Mitsuda* benannte intradermale Leprolinreaktion bei den tuberkuloiden Formen der Lepra in der Regel positiv. Sie stellt eine Überempfindlichkeits-

reaktion dar, die für eine hohe Resistenz spricht und somit im Falle des positiven Verlaufes als Zeichen einer guten Prognose verwertet werden kann. Nach den Angaben in der Literatur und unseren eigenen Beobachtungen lassen sich bei der Reaktion zwei Phasen unterscheiden, nämlich das *unspezifische „Fröherythem“* und die *spezifische Knötchenbildung* in der dritten Woche. Nur diese letztere wird im allgemeinen als im positiven Sinne verwertbar angesehen.

In unseren Untersuchungen haben wir nun nachweisen können, daß die *Mitsuda-Reaktion* von Anfang an, wenigstens histologisch, alle Anzeichen einer spezifischen allergischen Reaktion aufweist. Bereits 24 Stunden nach der intradermalen Leprolininjektion finden sich in der Haut neben uncharakteristischen leukocytären Infiltraten (welche schon von *Schujman* und *Rodriguez* beobachtet und als Zeichen einer unspezifischen Entzündung gedeutet wurden) eigenartige umschriebene fibrinoide Verquellungsherde des Bindegewebes, ein „schleimiges Ödem“ (*Talalajew*), welches vorwiegend in perivaskulärer Anordnung und in den oberflächlichen Schichten des Coriums und im Papillarkörper anzutreffen ist. Bereits am zweiten Tage zeigen sich Herde umschriebener fibrinoider Nekrosen in der Anordnung kleiner perivaskulärer Knötchen. Das Aussehen und färberische Verhalten dieser herdförmigen fibrinoiden Degenerationen und Nekrosen entspricht den charakteristischen Veränderungen, wie sie besonders von *Klinge* u. a. als typische Bindegewebsveränderungen bei allergischen Reaktionen beschrieben wurden. Diese Herde entsprechen im histologischen Bilde ferner so sehr der von *Wade* beschriebenen „prätaberkuliden“ Lepra, daß aus diesen Veränderungen heraus die Diagnose „taberkulide Lepra“ gestellt werden kann. Innerhalb weiterer 2—3 Wochen nach der Leprolininjektion wandeln sich die knötchenförmigen fibrinoiden Nekrosen in organisierte Knötchen um, die in der Hauptsache aus Epitheloidzellen und Riesenzellen aufgebaut sind und in ihrem mikroskopischen Verhalten den Knötchen einer voll ausgebildeten tuberkuliden Lepra entsprechen.

Unsere Befunde gestatten also eine sichere Diagnose über den Verlauf der *Mitsuda-Reaktion* schon am 2. Tage nach der Injektion des Standardleprolins. Klinisch ist eine Beurteilung der Reaktion um diese Zeit noch nicht möglich, da im klinischen Bilde die unspezifischen akut-entzündlichen Veränderungen das Bild beherrschen; als deren histologisches Substrat haben wir die akut-entzündlichen leukocytären Infiltrate nachgewiesen. Daß es sich bei diesen Veränderungen in der Tat um unspezifische Veränderungen handelt, konnten wir durch Vergleichsuntersuchungen von Reaktionen mit filtriertem *bacillenfreiem* Leprolin nachweisen. Die Frühreaktion mit filtriertem Leprolin zeigt klinisch das gleiche sogenannte „Fröherythem“ wie die Reaktion nach Injektion von bacillenhaltigem Standardleprolin. Dagegen sind innerhalb der ersten beiden Tage und auch später die knötchenförmigen fibrinoiden

Nekrosen und die echten Knötchenbildungen aus epitheloiden Zellen nur bei der Reaktion mit bacillenhaltigem Standardleprolin nachweisbar. Die Frühreaktion mit filtriertem bacillenfreiem Leprolin ist also demnach tatsächlich eine unspezifische Reaktion, welche sich nach kurzer Zeit spontan vollkommen zurückbildet. Dagegen lassen sich im Frühstadium der Standardleprolinreaktion bereits histologisch charakteristische und durchaus spezifische Veränderungen in Form der fibrinoiden Verquellungen und herdförmigen Nekrosen nachweisen, welche eine Beurteilung der Reaktion mit Sicherheit erlauben. Diese Knötchenbildung ist offenbar die Folge einer unmittelbaren Bakterienwirkung, da sie nur nach der Einspritzung bacillenhaltigen Materials auftritt. Dabei ist es nach den Arbeiten von *Paras* wahrscheinlich, daß die Wachshülle der Leprabacillen eine ursächliche Bedeutung für diese Knötchenbildung besitzt. *Paras* konnte nämlich nachweisen, daß die Knötchenbildung bei den Späterscheinungen der *Mitsuda*-Reaktion auch mit Extrakten aus Lepromen zu erzielen ist, wenn diese Extrakte so präpariert wurden, daß sie die Wachsfraktion noch enthielten.

Zusammenfassung.

Auf Grund unserer Untersuchungen kommen wir zu dem Ergebnis, daß die Leprolinreaktion nach *Mitsuda* eine spezifische Überempfindlichkeitsreaktion bei der tuberkuliden Lepra darstellt, bei welcher sich schon am Tage nach der Injektion des bacillenhaltigen Standardleprolins am Orte der Einspritzung Veränderungen nachweisen lassen, welche wir nach den grundlegenden Arbeiten von *Roessle*, *Klinge* u. a. als Ausdruck einer spezifischen Überempfindlichkeit deuten können. Nach unseren Beobachtungen an einem großen Material von Probeexcisionen ist es möglich, die in prognostischer und diagnostischer Hinsicht aufschlußreiche Leprolinreaktion an Hand einer innerhalb der ersten 48 Stunden vorgenommenen Excision zu deuten.

Schrifttum.

Das Verzeichnis der im Text erwähnten Arbeiten findet sich am Schluß der dritten Mitteilung.
