

(Aus der Pathologisch-anatomischen Abteilung des „Departamentos 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.

II. Mitteilung.

Klinische und histologische Untersuchungen über die spontane Reaktion der tuberkuliden Lepra.

Von

Prof. Dr. **W. Büngeler** und Privatdozent Dr. **I. M. Fernández.**

Mit 19 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 11. August 1939.)

In der ersten Mitteilung über allergische Reaktionen bei der Lepra haben wir bereits kurz auf die prinzipiellen Unterschiede zwischen der lepromatösen und der tuberkuliden Lepra hingewiesen. Es sei hier noch einmal daran erinnert, daß die lepromatöse Form durch das „Leprom“ charakterisiert ist, d. h. durch diffuse oder knotenförmige Infiltrate, welche sich hauptsächlich aus großen vakuolisierten, lipoidhaltigen, histiocytären Zellen (den sog. Virchowzellen) zusammensetzen, die stets reichlich Leprabacillen enthalten. Es ist dies die maligne Form der Lepra, die in der Regel von visceralen lepromatösen Veränderungen begleitet ist. Zum besseren Verständnis unserer späteren Ausführungen bringen wir in den Abb. 1 u. 2 das charakteristische Bild eines Leproms von einem Falle tuberöser (lepromatöser) Lepra. Im Gegensatz zur lepromatösen Form stellt die sog. „tuberkulide“ Lepra eine gutartige Verlaufsform der Lepra dar, sie ist histologisch durch die *Knötchenbildung* charakterisiert, wobei sich diese Knötchen vorwiegend aus Epitheloidzellen zusammensetzen, welche in der Regel keine Bacillen und keine Lipoiden enthalten. Das Bild dieser tuberkuliden Lepra ist kaum von dem eines Lupus der Haut zu unterscheiden. *Wade* hat als erster darauf hingewiesen, daß bei gewissen Fällen von tuberkulider Lepra spontane Eruptionen in akuter Form auftreten, und zwar als frische tuberkulide Herde oder in der Form einer Reaktivierung älterer, in Abheilung begriffener tuberkulider Herde. Es handelt sich also bei dieser Spontanreaktion der tuberkuliden Lepra um eine Erscheinung, die bezüglich ihres Auftretens eine gewisse Ähnlichkeit mit der Reaktivierung tuberkulöser Herde bei der Tuberkulose (perifokale Infiltrate) hat. *Wade* bezeichnete die Reaktivierung der tuberkuliden Lepra als „tuberkulide Leprareaktion“. Nach den ersten Veröffentlichungen von *Wade* erschienen die Arbeiten von *Schujman*, *Fernández* und *Ryrie*, welche die Angaben von

Wade im wesentlichen bestätigen. *Der klinische Verlauf der Reaktion* ist folgender: Der Prozeß beginnt in der Regel schleichend und zeigt klinisch eine subakute Verlaufsform. Er beginnt mit einer Reaktivierung bereits bestehender, älterer tuberkulider Herde in der Haut, welche sich mit einem frischen, hyperämischen roten Hof umgeben. In diesem Stadium gelingt meistens der Bacillennachweis innerhalb des roten Hofes, während die Infiltrate der tuberkuliden Lepra im „Ruhezustand“ bacillenfrei sind. Nach diesem „Erythemstadium“ kommt es zu einer

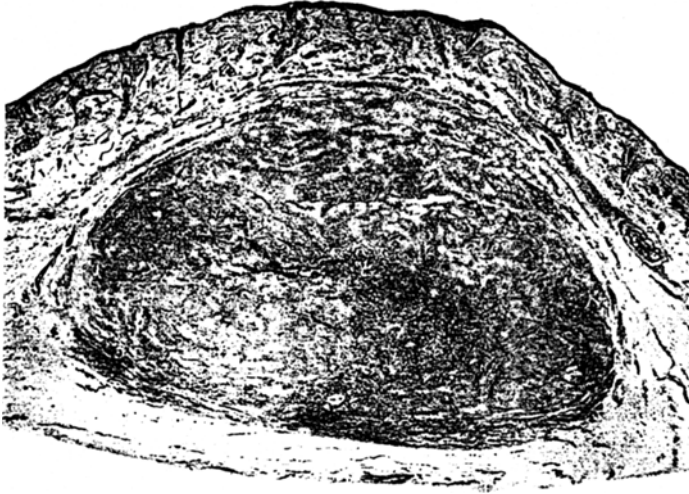


Abb. 1. Typisches *Leprom* bei einem Falle von tuberöser „lepromatöser“ Lepra. Großes knotenförmiges Infiltrat, welches in seinem histologischen Aufbau keinerlei Knötchenbildung erkennen läßt.

stärkeren Hyperämie des ganzen Herdes, besonders des roten Hofes, dessen Infiltrierung stark zunimmt, so daß er deutlich erhaben erscheint. Die Herde sind von weinroter Farbe, mit glatter, samtartiger Oberfläche, stark geschwollen und überragen die gesunde Umgebung deutlich. Während dieser Phase der Reaktion entwickeln sich häufig neue Eruptionen in vorher gesunder Haut. Innerhalb der infiltrierten Höfe und der neuen Eruptionen *gelingt nunmehr der Bacillennachweis fast regelmäßig*. Nach verschieden langer Zeit (bis zu mehreren Monaten) beginnt die Rückbildung der Herde, wobei die Infiltrierung langsam verschwindet, die Herde kleiner werden und die Zahl der Bacillen innerhalb der Infiltrate abnimmt. Nach völliger Rückbildung der Reaktion sind die Herde bacillenfrei; sie erscheinen jetzt leicht eingesunken und mit deutlicher Atrophie der Haut. Der Ablauf der Reaktion vom Beginn bis zur völligen Rückbildung schwankt zwischen 3 und 12 Monaten. Bemerkenswert ist dabei, daß in der Regel Allgemeinerscheinungen fehlen.

Fernández gelang es in einem Falle während der Reaktion Leprabacillen im strömenden Blute nachzuweisen. Eine weitere interessante Beobachtung desselben Autors soll hier kurz erwähnt werden. Bei einem Falle von tuberkulider Lepra, bei dem früher aus diagnostischen Gründen eine Mitsudareaktion (s. Mitt. I) ausgeführt worden war, kam es während einer spontanen tuberkuliden Reaktion auch zu einer Reaktivierung des alten „Restknötchens“ am Orte der Mitsudareaktion. Wir werden in

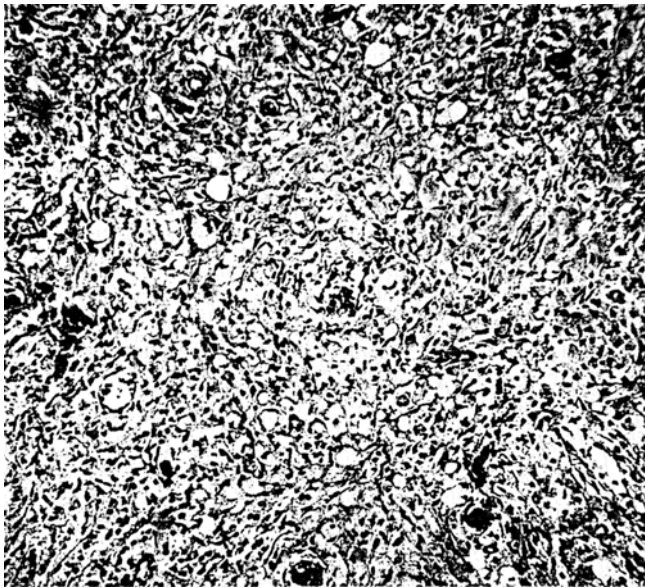


Abb. 2. *Leprom* der Haut von einem Falle tuberöser „lepromatöser“ Lepra. (Der in Abb. 1 dargestellte Herd bei stärkerer Vergrößerung.) Man erkennt die Zusammensetzung aus großen vakuolisierten „Virchowzellen“, die reichlich Bacillen und Lipide enthalten. Keine Bildung von Epitheloidzellenknötchen.

der dritten Mitteilung noch darauf zurückkommen, daß die Veränderungen der Haut bei der spontanen tuberkuliden Leprareaktion auch künstlich zu erzeugen sind, und zwar durch subcutane Einspritzungen von Leprolin bei Fällen ruhender tuberkulider Lepra. Es zeigt sich also auch hier ein ähnliches Verhalten wie bei der Tuberkulose.

Die Pathogenese der tuberkuliden Reaktion ist noch nicht geklärt. *Fernández* hat geglaubt, daß die Reaktion die Folge einer plötzlichen Bacillenaussaat darstellt. Diese hämatogene Streuung soll dann zu einer Reaktivierung bereits bestehender ruhender Herde führen. Bis zu einem gewissen Grade sprechen unsere Beobachtungen über die künstliche Aktivierung tuberkulider Herde durch Leprolineinspritzung zugunsten dieser Annahme.

Das histologische Bild der tuberkuliden Leprareaktion.

Bevor wir auf die histologischen Veränderungen bei der tuberkuliden Leprareaktion eingehen, geben wir eine kurze Beschreibung der tuber-



Abb. 3. Charakteristische Hautveränderungen bei der tuberkuliden Lepra. 35 Jahre alter Brasilianer brauner Hautfarbe. Zahlreiche runde und ovale, zum Teil konfluierende (anästhetische) Flecken mit zentraler depigmentierter Atrophie der Haut und peripherem Knötchensaum. Klinisch gutartiger und sehr langsamer Verlauf (Beobachtung: Prof. Dr. *Abílio Martins de Castro* und Dr. *Nelson Souza Campos* Instituto, Conde de Lara, São Paulo).

kuliden Lepra im Ruhestadium. Klinisch ist diese Form des Aussatzes charakterisiert durch maculöse anästhetische Herde der Haut, die in der Regel zentral unter Pigmentverlust abheilen und in der Peripherie unter Entwicklung kleiner Knötchen langsam fortschreiten. Bis auf die für die Lepra typische Anästhesie ähnelt das klinische Bild weitgehend demjenigen des *Lupus*. Abb. 3 zeigt die wesentlichen Hautveränderungen bei einem Falle von tuberkulider Lepra. Ähnlich wie beim *Lupus* treten auch bei der tuberkuliden Lepra die Hautveränderungen oft *symmetrisch* auf. So zeigt Abb. 4 die vollkommen symmetrische Anordnung der Hautveränderungen bei einem Falle langsam fortschreitender tuberkulider Lepra. Die sich im Verlaufe der Erkrankung vergrößernden anulären Herde berühren sich in vorgeschrittenen Fällen vielfach, so daß oft bizarre Figuren und Zeichnungen der Haut entstehen, die jedoch immer als gemeinsame Eigenschaft die zen-

trale Atrophie, Depigmentierung und Gefühllosigkeit sowie den peripheren verdickten und aus zahllosen kleinen Knötchen bestehenden Wall

erkennen lassen. Die Herde vergrößern sich in der Regel kontinuierlich, nur gelegentlich kommt es in unmittelbarer Nachbarschaft eines älteren tuberkuliden Herdes zum Auftreten kleinerer isolierter Knötchen (vgl. Abb. 5).

Der klinische Verlauf der Erkrankung sowie der stets positive Ausfall der Leprolinreaktion (*s. Mitteilung I*) sprechen dafür, daß es sich bei der tuberkuliden Lepra um eine Infektion bei Individuen mit verhältnismäßig starker Abwehrreaktion bzw. hoher Immunität handelt.



Abb. 4. *Tuberkulide Lepra*. 29 Jahre alter Brasilianer brauner Hautfarbe. Symmetrie der Hautveränderungen. Große, in der Peripherie langsam fortschreitende maculöse Herde mit zentraler Depigmentierung und narbiger Anheilung. Der periphere Wall zeigt deutlich den knötchenförmigen Charakter der Veränderungen (Beobachtung: Dr. Nelson Souza Campos, Departamento de Profilaxia da Lepra, São Paulo).

Es wäre aber falsch, von einer *hyperergischen* „Phase“ der Lepra zu sprechen, der man die lepromatöse Form als die *anergische* „Phase“ gegenüberstellen könnte. Während sich bekanntlich bei der Tuberkulose produktive, langsam verlaufende Erscheinungen mit exsudativen „Schüben“ abwechseln können, kommt dieses „Nacheinander“ der verschiedenen Erscheinungsformen des Aussatzes bei demselben Individuum *nicht* oder nur *äußerst selten* vor. In der Regel tritt die Lepra entweder als tuberkulide oder als lepromatöse Form auf, sie verläuft dann entweder gutartig tuberkulid oder bösartig lepromatös; Übergänge von der einen Form in die andere sind sehr selten und werden von guten Kennern der Klinik der tuberkuliden Lepra (z. B. Nelson Souza Campos) überhaupt bestritten. Bemerkenswert erscheint uns noch die Beobachtung, daß

der tuberkulide Aussatz nach unseren Erfahrungen in Brasilien häufiger bei der schwarzen, die lepromatöse Form häufiger bei der weißen Rasse auftritt. Beobachtungen über den Aussatz bei der schwarzen Bevölkerung Afrikas, bei der die tuberkulide Form vorherrscht, stimmen mit diesen Erfahrungen überein.

Es scheint uns dabei aber zweifelhaft zu sein, daß es sich um eine echte Rassendisposition für die eine oder andere Form der Lepra handelt.



Abb. 5. *Tuberkulide Lepra*. 16 Jahre alte Brasilianerin weißer Hautfarbe. Berührung zweier anularer Herde mit zentraler Vernerbung und Depigmentierung. Am Rande des größeren Herdes zwei frische isolierte, knötchenförmige Infiltrate (Beobachtung: Dr. Nelson Souza Campos, Departamento de Profilaxia da Lepra, São Paulo).

Gerade die Erfahrungen in Afrika sprechen vielmehr dafür, daß das vermehrte Auftreten der tuberkuliden Form im direkten Verhältnis zum Grad der leprösen Durchseuchung einer Bevölkerung steht. In Brasilien ist es mir (B.) immer wieder aufgefallen, daß Deutsche oder Italiener, die als Erwachsene nach Brasilien und besonders in das Innere des Landes eingewandert sind und sich dort am Aussatz infizierten, fast immer an der bösartigen lepromatösen Form erkranken, während umgekehrt bei Weißen wie bei Schwarzen immer wieder festgestellt werden kann, daß Kinder lepröser Eltern, die längere Zeit mit den Eltern zusammengelebt

haben und infiziert wurden, in der Regel auch dann an einer tuberkuliden Form erkranken, wenn die Eltern beide an der bösartigen lepromatösen Form gelitten haben. Es ist vielleicht ebenso wahrscheinlich, daß der Zeitpunkt der Infektion im Kindesalter einen maßgeblichen Einfluß auf die Immunitätsverhältnisse und die Entwicklung einer tuberkuliden Form des Aussatzes hat, als es möglich ist, daß von der leprösen Mutter auf das Kind eine gewisse Immunität übertragen wird. Ich (B.) werde später noch in einer Mitteilung über die angeborene Lepra auf diese Frage eingehender zu sprechen kommen.

Das *histologische Bild* der tuberkuliden Lepra ist bestimmt durch die Knötchenbildung. Die tuberkuliden Infiltrate breiten sich vom Papillarkörper bis an die Grenze des Coriums zum subcutanen Fettgewebe aus.

Auch in letzterem können noch vereinzelte und isolierte Knötchen auftreten. Das lepröse Knötchen zeigt einen ähnlichen Aufbau wie ein Tuberkel bei der Tuberkulose, nur fehlen in der Regel die Nekrosen bzw. Verkäsungen. Im Zentrum der Knötchen finden sich eine oder mehrere Riesenzellen vom *Langhansschen* Typus, darum ein Kranz radiär angeordneter Epitheloidzellen, in der Peripherie zirkulär angeordnete Bindegewebszellen und Fasern sowie ein Wall von Lymphocyten. Die Knötchen



Abb. 6. *Tuberkulide Lepra*. 44 Jahre alter Brasilianer brauner Hautfarbe (Lepra-Asyl Pirapitinguy, Staat Sao Paulo). Probeexcision eines talergroßen Herdes vom Hals (Randpartie). Klinisch typisches Bild der langsam fortschreitenden gutartigen, tuberkuliden Lepra, kreisrunder Herd mit atrophischem depigmentiertem Zentrum und wallartig erhabenen Rand. Im mikroskopischen Bilde erkennt man die Zusammensetzung des Herdes aus zahlreichen Epitheloidzellenknötchen.

sind gewöhnlich gefäßfrei, säurefeste Bacillen sind nicht nachweisbar und es fehlen die für die lepromatöse Form typischen vakuolisierten „Virchowzellen“. Die Knötchen können sehr dicht liegen und sich zu einem kompakten Infiltrat anordnen, welches vom Epithel der Haut bis zur Subcutis reicht (vgl. Abb. 6). In anderen Fällen erscheinen die Infiltrate vorwiegend im Corium, wobei im Papillarkörper lediglich geringfügige unspezifische und diffus angeordnete lymphocytäre Herde auftreten. In den lockeren Bindegewebsmaschen des Coriums zeigen sich in diesen Fällen vereinzelte Epitheloidzellenknötchen mit Riesenzellen

und lebhafter kollateraler lymphocytärer Infiltration (vgl. Abb. 7). Diese Form des tuberkuliden Aussatzes finden wir vorwiegend innerhalb frischerer Veränderungen, während die in Abb. 6 wiedergegebene Form mehr für die Randpartien älterer Herde charakteristisch ist.

Bei der sog. *tuberkuliden Reaktion*, d. h. der akuten Reaktivierung älterer, in Abheilung begriffener tuberkulider Herde oder bei der akuten



Abb. 7. *Tuberkulide Lepra*. 43 Jahre alter Italiener (Lepra-Asyl Santo Angelo, Staat São Paulo). Probeexcision aus einem jüngeren Herd tuberkulider Lepra vom linken Vorderarm. Lokalisation der Veränderungen vorwiegend im Corium, isolierte Epithelioidzellknötchen mit vielen Riesenzellen und breiter kollateraler, lymphocytärer Infiltration.

Neubildung tuberkulider Herde finden wir nunmehr histologische Veränderungen, die sich wesentlich von denjenigen bei der ruhenden oder langsam fortschreitenden tuberkuliden Lepra unterscheiden und die im folgenden eingehend beschrieben werden sollen. Wie wir schon oben erwähnt haben, entwickelt sich die zuerst von *Wade* beschriebene Reaktion entweder als breiter erythematöser Hof um einen älteren Herd („*perifokale Infiltration*“), oder sie bildet in vorher gesunder Haut frische erythematöse infiltrierte Herde. In den Abb. 8, 9 u. 10 geben wir einige charakteristische Beispiele frischer Reaktionen beim tuberkuliden Aussatz wieder. Unsere Untersuchungen wurden an über 200 Probeexcisionen aus allen Stadien der tuberkuliden Reaktion vorgenommen,

wobei sowohl die perifokalen Infiltrate um ältere Herde als auch die in vorher gesunder Haut neugebildeten Infiltrate berücksichtigt wurden. Unsere Befunde sollen im folgenden durch einige bezeichnende Beispiele erläutert werden.

1. Arlindo A., 26 Jahre alt, Brasilianer brauner Hautfarbe. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra in Reaktion*. Bei dem Kranken wurde seit zwei Jahren eine anästhetische Zone auf dem rechten Fußrücken beobachtet, die neben leichter Atrophie der Haut ein völliges Versiegen der Schweißsekretion zeigte. Vor 8 Tagen traten akute Hautveränderungen auf, die sich innerhalb zwei Tagen entwickelten und dasselbe Bild wie bei der heute vorgenommenen Untersuchung boten. Die Veränderungen bestehen in roten, leicht erhabenen und deutlichen infiltrierten Flecken am Kinn, Nasenrücken, an beiden Vorderarmen und Fußrücken. Die Untersuchung auf säurefeste Stäbchen innerhalb der frischen erythematösen Herde ergibt spärliche Bacillen.

Die am 8. Tage nach Beginn der akuten Erscheinungen (Reaktion) vorgenommene *Probecexcision* aus einem frischen Herd im Bereiche der früher gesunden Haut vom rechten Unterarm ergibt folgendes *mikroskopisches* Bild (B. 2154): Hochgradiges Ödem aller Hautschichten, starke Erweiterung und Blutfüllung der kleinen Gefäße innerhalb des Papillarkörpers. Im Papillarkörper und im Corium, bis an die Grenze der Subcutis findet sich eine ganz diffuse und stellenweise sehr dichte entzündliche Infiltration mit vorwiegender Beteiligung kleiner Lymphocyten und spärlicher eosinophiler Leukocyten. Daneben bestehen sehr eigenartige Veränderungen des lockeren und kollagenen Bindegewebes. Diese bestehen aus herdförmig und knötchenförmig angeordneten Verquellungen der Bindegewebsfasern mit deutlicher Abblassung der Kerne, unregelmäßiger Anordnung der verquollenen Fasern und geringerer lymphocyitärer Infiltration dieser Herde. Bei Hämatoxylinfärbung erscheinen diese Herde schwächer als die übrigen Partien gefärbt, bei der Fibrinfärbung nehmen sie einen bläulichen Farbton an. Die Bacillenfärbung ergibt innerhalb dieser Herde schleimiger Verquellung



Abb. 8. *Reaktion bei tuberkulider Lepra*. In vorher gesunder Haut im Verlaufe von 3 Monaten neu aufgetretene rot-violette Infiltrate (Beobachtung: Dr. Nelson Souza Campos, Departamento de Profilaxia da Lepra, São Paulo).

ganz vereinzelte, nur schlecht darstellbare säurefeste Stäbchen, die aber niemals die charakteristische Häufung und Lagerung der Leprabacillen zeigen, wie sie für die lepromatöse Form der Lepra typisch ist. Es finden sich lediglich innerhalb der großen gequollenen Bindegewebszellen vereinzelte und nur schlecht färbbare Stäbchen sowie kleinste rötliche Granulationen. Die knötchenförmigen schleimigen und fibrinoiden Bindegewebsverquellungen finden sich hauptsächlich an der Grenze



Abb. 9. *Reaktion bei tuberkulider Lepra.* Frische, flache und knotenförmige Infiltrate von rot-violetter Farbe in vorher gesunder Haut. Während dieses akut-entzündlichen Stadiums lassen sich innerhalb der frischen Infiltrate Leprabacillen nachweisen (Beobachtung: Dr. Nelson Souza Campos).

des Papillarkörpers zum Corium, vereinzelt auch innerhalb der Lederhaut und innerhalb des Papillarkörpers selbst, sie sind vorzugsweise in der Adventitia mittlerer Blutgefäße lokalisiert, finden sich daneben aber auch unabhängig von Gefäßen im Bindegewebe verstreut (vgl. Abb. 11).

2. Aparecido L. M., 38 Jahre alt, Brasilianer weißer Hautfarbe. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra in Reaktion.* Der Kranke zeigt seit mehreren Jahren die charakteristischen Zeichen der tuberkuliden, langsam fortschreitenden und gutartig verlaufenden Lepra. Vor etwa 30 Tagen beobachtete er frische, akute Veränderungen im Gesicht, am Rumpf und an den Vorderarmen in Form leicht erhabener und infiltrierter roter Flecken. Die *Probexcision* wird 30 Tage nach Beginn der frischen Erscheinungen (Reaktion) aus der Haut der vorderen Brustwand vorgenommen, d. h. aus einer früher gesunden Hautpartie, welche jetzt eine frische

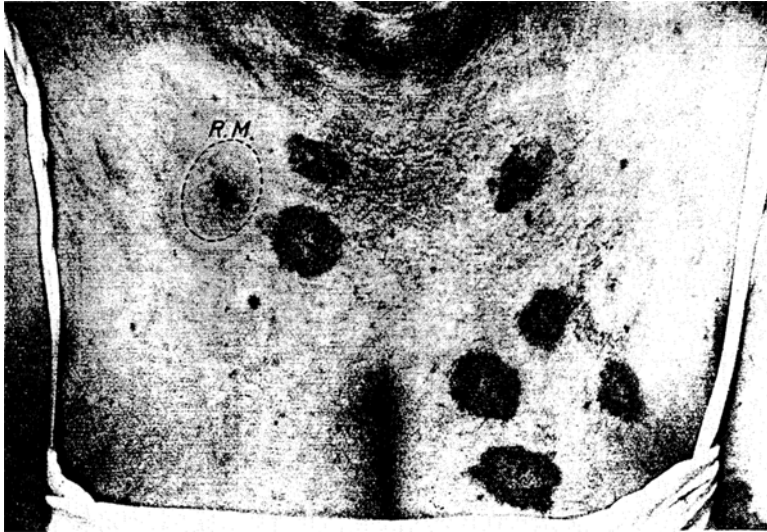


Abb. 10. *Reaktion bei tuberkulider Lepra.* Alte tuberkulide, kreisförmige und ovale Herde mit frischer perifokaler Infiltration. Man erkennt im Zentrum die blassen älteren tuberkuliden Herde und um diese je einen breiten rötlich-violetten infiltrierten Hof (positiver Bacillenbefund!). *R.M.* bezeichnet die Stelle, an der früher eine Mitsudareaktion mit Standardleprolin ausgeführt wurde (positive Reaktion). Um das zentrale knötchenförmige „Restinfiltrat“ der Mitsudareaktion hat sich wie bei den tuberkuliden Herden eine typische perifokale Reaktion in Form eines breiten roten Hofes entwickelt.
(Beobachtung: Dr. Nelson Souza Campos).

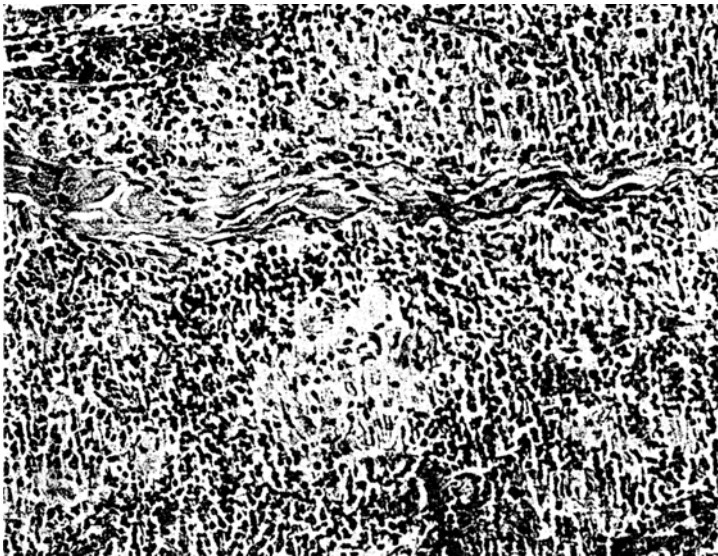


Abb. 11. *8 Tage alte Reaktion bei tuberkulider Lepra.* Probeexcision aus der vorher gesunden Haut des Unterarms. Grenze des Papillarkörpers zum Corium. Man erkennt die dichte lymphocytäre Infiltration und dazwischen die rundlichen und länglichen Herde schleimiger und fibrinoider Verquellung des Bindegewebes.

Reaktion in Form eines roten, erhabenen und deutlich infiltrierten Fleckens mit violetten und sehr scharf begrenzten Rändern zeigt. *Mikroskopisch* zeigen alle Hautschichten ein hochgradiges Ödem sowie starke Erweiterung und Blutfüllung der Gefäße, besonders innerhalb des Papillarkörpers, weniger im Bereich der Lederhaut. Neben einer leichten diffusen lymphocytären Infiltration im Papillarkörper und Corium finden sich in beiden Schichten sehr zahlreiche dichter angeordnete und herdförmig vorwiegend um die Gefäße, Haarfollikel und Drüsen angeordnete entzündliche Infiltrate mit vorwiegender Beteiligung kleiner Lymphocyten und spärlichen eosinophilen Leukocyten. Diese herdförmigen Infiltrate lassen in der Regel im Zentrum

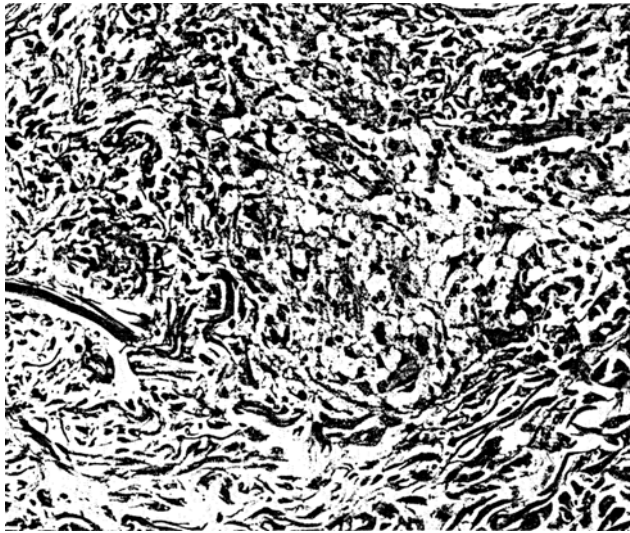


Abb. 12. 30 Tage alte Reaktion bei tuberkulider Lepra. Starkes Ödem und lymphocytäre Infiltration des Hautbindegewebes. Im Zentrum des Infiltrats ein knötchenförmiger Herd fibrinoider Nekrose mit bereits vorgeschrittener Organisation durch große histiocytäre Epitheloidzellen. Das Präparat stammt aus einer vor Beginn der Reaktion gesunden Hautpartie.

oder etwas außerhalb des Zentrums eine eigenartige Veränderung des Bindegewebes erkennen, welche hauptsächlich rundlich oder oval, knötchenförmig, auftritt und durch eine starke schleimig-fibrinoide Verquellung der Fasern und starker Abblassung der Bindegewebskerne charakterisiert ist. Diese Knötchen sind in der Regel scharf begrenzt, sie finden sich hauptsächlich in der Adventitia eines mittleren Blutgefäßes, kommen aber auch unabhängig von diesen im lockeren perifollikulären und periglandulären Bindegewebe vor. Zahlreiche dieser Knötchen zeigen zentrale Nekrosen, welche eine schwache Fibrinreaktion ergeben (*fibrinoide Nekrose*), vereinzelt Knötchen lassen bereits eine deutliche Mobilisierung großer histiocytärer Zellen erkennen. An einzelnen Stellen zeigt sich eine mehr oder weniger vollständige Organisation einer knötchenförmigen fibrinoiden Nekrose durch große epitheloide histiocytäre Zellen (vgl. Abb. 12). Der Nachweis säurefester Stäbchen innerhalb der Infiltrate gelingt *nicht*. Lediglich in einzelnen Knötchen mit deutlicher fibrinoider Nekrose finden sich amorphe säurefeste Massen oder Granulationen, die jedoch nicht mehr die typische Anordnung und Gestalt der Leprabacillen erkennen lassen.

3. Maria G., 70 Jahre alt, Italienerin weißer Hautfarbe. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra in Reaktion*. Die Kranke zeigt einen über die ganze Haut verbreiteten, generalisierten Ausschlag. Die einzelnen Herde bestehen aus infiltrierten, leicht erhabenen rot-violetten Flecken mit glatter Oberfläche und scharf begrenzten Rändern. Hauptsächliche Verbreitung im Gesicht, auf den Handrücken, in der Glutäal- und Hüftgegend. Daneben bestehen Knötchen verschiedener Größe von ähnlichem Aussehen und derselben Farbe wie die beschriebenen Flecken. Die Hautveränderungen haben diesen akut entzündlichen Charakter, d. h. die starke

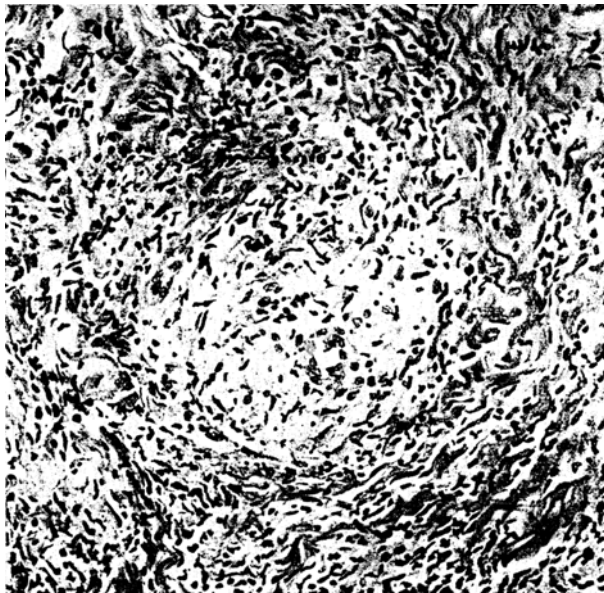


Abb. 13. 60 Tage alte Reaktion bei tuberkulider Lepra. Das Präparat stammt aus einer vorher gesunden Hautpartie. Schnitt aus dem Hautbindegewebe 60 Tage nach Beginn der akut-entzündlichen Veränderungen. Im Zentrum ein kleines Blutgefäß, starke Auflockerung der Adventitia mit deutlicher Wucherung großer protoplasmareicher, epitheloider Zellen. In der Peripherie des Herdes mäßige lymphocytäre, entzündliche Infiltration. Im Gegensatz zu diesen frischen reaktiven Veränderungen zeigen die Knötchen der ruhenden tuberkuliden Lepra keine Blutgefäße.

Hyperämie, Infiltration und die eigenartige rötlich-violette Farbe erst seit ungefähr 2 Monaten angenommen, vorher zeigten sie das typische Bild der ruhenden tuberkuliden Lepra. Innerhalb der Herde bestehen Sensibilitätsstörungen. *Mil-sudareaktion* stark positiv. Die *bakteriologische* Untersuchung eines Infiltrats auf säurefeste Stäbchen verläuft *negativ*. Probeexcision aus einem frischen rotvioletten Infiltrat vom Handrücken *zwei Monate* nach Beginn der frischen Erscheinungen (Reaktion).

Mikroskopischer Befund (B. 1945—1938): Leichte Atrophie und Abplattung des Epithels der Haut, Papillarkörper verstrichen. Dichte und ziemlich gleichmäßige entzündliche lymphocytäre Infiltration des Papillarkörpers und des ganzen Coriums, innerhalb des angrenzenden subcutanen Fett- und Bindegewebes nur vereinzelte kleine Rundzellenherde. Die Infiltrate des Papillarkörpers und des Coriums gruppieren sich etwas dichter um die Blutgefäße, die Nerven, Drüsen

und Haarfollikel, sie bestehen hauptsächlich aus kleinen lymphoiden Rundzellen, ganz vereinzelt Plasmazellen und eosinophilen Leukocyten, sowie aus sehr zahlreichen großen protoplasmareichen schwach färbbaren spindeligen Bindegewebszellen vom Typus der Epitheloidzellen. An zahlreichen Stellen zeigen diese Epitheloidzellenwucherungen die Neigung, sich knötchenförmig anzuordnen, obwohl nirgends das typische Bild der tuberkuliden Lepra in charakteristischer Form erkennbar ist. Die stärkste Epitheloidzellenwucherung findet sich in der Adventitia kleinerer und mittlerer Gefäße. Letzere erscheinen dann entweder in einen breiten Mantel unregelmäßig angeordneter, stark gequollener Epitheloidzellen eingehüllt (vgl. Abb. 13) oder sie lassen nur an einer Seite des Gefäßes eine knötchenförmige Epitheloidzellenwucherung erkennen, in deren Zentrum oft noch Reste fibrinoider Nekrosen erkennbar sind (vgl. Abb. 14). An anderen Gefäßen findet sich in der Adventitia eine eigenartige schleimig-fibrinoide Verquellung des Bindegewebes mit

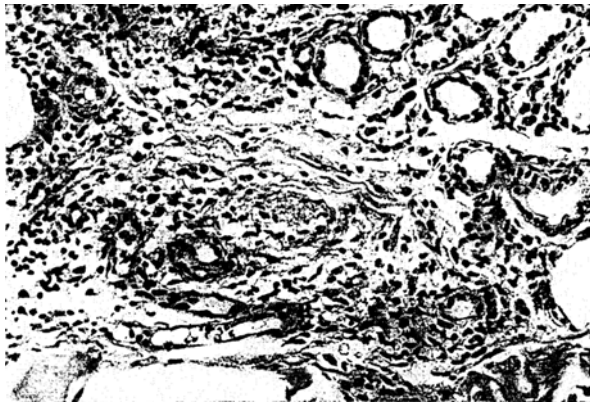


Abb 14. 60 Tage alte Reaktion bei tuberkulider Lepra. Sogenannter „perifokaler“ Herd einer tuberkuliden Leprareaktion, d. h. frische entzündliche Hautveränderung in unmittelbarer Umgebung eines alten ruhenden, tuberkuliden Herdes. Lockeres periglanduläres Bindegewebe. Man erkennt in der Adventitia eines kleineren Blutgefäßes einen knötchenförmigen Herd mit starker schleimig-fibrinoider Verquellung des Bindegewebes und deutlicher Mobilisierung histiocytärer Zellen. Beginnende adventitielle Knötchenbildung.

deutlicher Mobilisierung histiocytärer Elemente in den Randpartien. Der Nachweis säurefester Stäbchen gelingt nicht.

4. A. St., 60 Jahre alt, Italiener weißer Hautfarbe. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra in Reaktion*. Der Kranke zeigt seit drei Monaten ein syphilisähnliches generalisiertes Exanthem, welches hauptsächlich im Gesicht, am Hals, Rumpf und Gliedern ausgedehnt ist. Dabei herrschen papulöse und knötchenförmige rötlich-violette Veränderungen vor. Die Veränderungen sind in Abb. 8 dargestellt. Die klinische bakteriologische Untersuchung ergibt innerhalb der Veränderungen keinen Bacillenbefund. *Mitsudareaktion stark positiv*. Die Probeexcision wird am Unterarm aus einer vorher gesunden Hautpartie 3 Monate nach Beginn der Reaktion vorgenommen.

Mikroskopischer Befund (B. 2308): Starke Atrophie und Abplattung des Epithels der Haut, hochgradige und sehr dichte entzündliche Infiltration aller Hautschichten bis zur Subcutis durch kleine Lymphocyten, viele Plasmazellen und einzelne eosinophile Leukocyten. Die Infiltrate, die besonders dicht um die Nerven, Blutgefäße, Drüsen und Haarfollikel angeordnet sind, zeigen zum großen Teil knötchenförmige Strukturen und lassen dann im Zentrum eine Zusammensetzung vorwiegend aus

epitheloiden Zellen und vereinzelt Riesenzellen erkennen. Hier ist das Bild vielfach typisch für eine *tuberkulide Lepra*, immerhin erscheint für diese die hochgradige lymphocytäre Reaktion ungewöhnlich. Im Zentrum einzelner dieser Knötchen sind noch deutliche Reste fibrinoider Nekrosen erkennbar. An anderen Stellen, an denen die Knötchenstruktur weniger deutlich in Erscheinung tritt, findet sich ein hochgradiges Ödem des Bindegewebes mit starker Verquellung der Fasern. Diese Veränderungen sind besonders deutlich um die kleineren und mittleren Gefäße ausgebildet. So finden sich in den Randpartien schon voll ausgebildeter Epitheloidzellenknötchen frischere Veränderungen in Form eines mächtigen Ödems der Gefäßadventitia mit deutlicher Mobilisierung großer histiocytärer Zellen. Die Gefäße

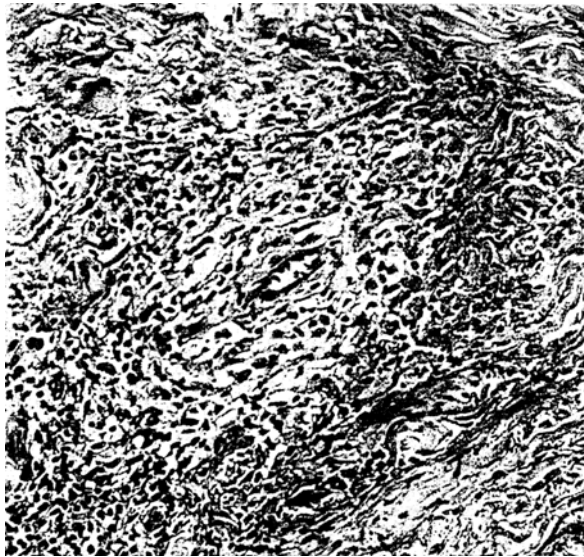


Abb. 15. 3 Monate alte Reaktion bei tuberkulider Lepra. Das Präparat stammt von der Probeexcision aus der vor Beginn der Reaktion gesunden Haut des Unterarms. Während sich größtenteils bereits das Bild der tuberkuliden Lepra mit starker lymphocytärer Reaktion entwickelt hat, finden sich in den Randpartien vollentwickelter Knötchen frische Veränderungen in Form schleimig-fibrinoider Bindegewebsdegenerationen. Man erkennt in der Abbildung ein starkes Ödem und eine deutliche Wucherung histiocytärer Elemente in der Adventitia eines kleineren Gefäßes.

erscheinen dann in einem breiten Mantel eines stark gequollenen, lymphocytär durchsetzten Bindegewebes, welches den Eindruck eines Knötchens vermittelt, welches im Zentrum dann ein kleineres Blutgefäß zeigt. Das ganze Bild wird aber weitgehend beherrscht von produktiven knötchenförmigen Veränderungen; das Bild der fibrinoiden Verquellung und Nekrose ist weniger deutlich ausgeprägt und findet sich in der Hauptsache in der unmittelbaren Nachbarschaft knötchenförmiger Veränderungen. Das ganze Bild entspricht dem einer vollentwickelten tuberkuliden Lepra mit stärkster kollateraler lymphocytärer Reaktion und kleinsten Herden frischer schleimig-fibrinoider Degeneration im Anschluß an die produktiven Herde (vgl. Abb. 15). Keine Bacillen im Schnitt.

5. Candida R., Brasilianerin weißer Hautfarbe, 53 Jahre alt. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra in Reaktion*. Die Patientin erkrankte klinisch vor 6 Monaten, vorher war von einer leprösen Infektion nichts bekannt, doch ist nach dem

ganzen Verlauf der Erkrankung eine bereits ältere, aber klinisch nicht bemerkte Erkrankung an tuberkulider Lepra leichtester Form anzunehmen. Vor 6 Monaten traten zuerst an den Unterschenkeln, dann an den Armen und später im Gesicht (hauptsächlich an der Nase) zahlreiche rötlich-violette, erhabene und deutlich infiltrierte Flecken auf, die sich langsam vergrößerten und noch bis heute in gleicher Form bestehen. Schnupfen hat nie bestanden, der Bacillennachweis im Nasenschleim und aus den Hautinfiltraten gelingt nicht. 6 Monate nach Beginn der

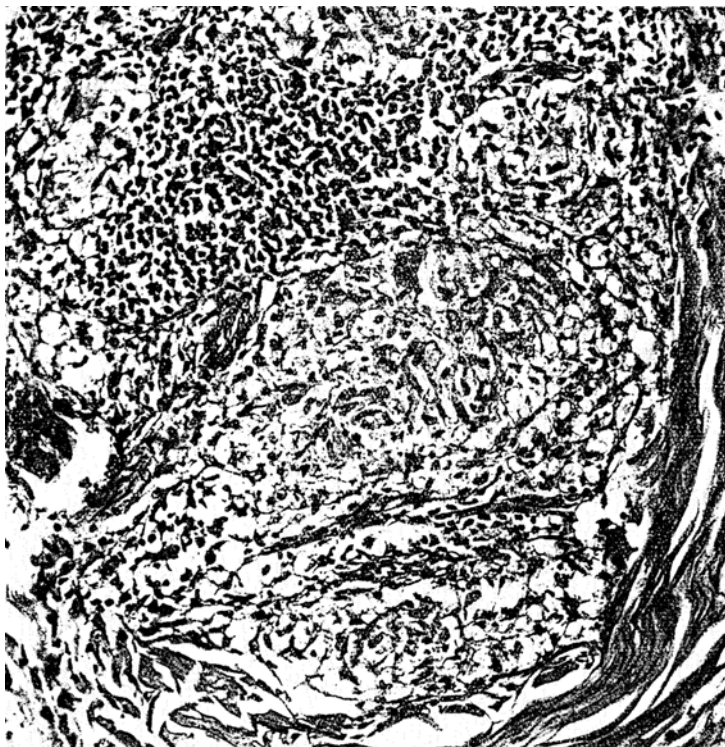


Abb. 16. 6 Monate alte Reaktion bei tuberkulider Lepra. Der Schnitt stammt von der Randpartie eines frischen Herdes vom Arm. Man erkennt die starke kleinzellige Infiltration der Lederhaut sowie die zahlreichen rundlichen und ovalen Herde fibrinoider Degeneration mit starker Mobilisierung histioeytärer Zellen.

akuten Hautveränderungen (Reaktion) wird am Unterarm eine Probeexcision vorgenommen.

Mikroskopischer Befund (B. 2551): Epithel der Haut deutlich abgeflacht und atrophisch, Verlust der Haarfollikel. Im weitgehend verstrichenen Corium und in der Lederhaut finden sich sehr zahlreiche, hauptsächlich um die Drüsen, Nerven und Gefäße angeordnete und in der Regel ziemlich scharf begrenzte entzündliche Infiltrate, die ausgesprochen knötchenförmig angeordnet sind und nur ausnahmsweise zu etwas größeren Herden konfluieren. Diese Knötchen bestehen in der Regel im Zentrum entweder aus einer mehrkernigen Riesenzelle oder aus einem kleineren Herd fibrinoider (schwache Fibrinreaktion gebenden) Nekrose, darum ordnet sich ein Kranz mehr oder weniger radiär angeordneter Epitheloidzellen mit schwach

eosinophilem Protoplasma und darum ein unregelmäßig angeordneter Saum großer histiocytärer Elemente mit ausgesprochener Vakuolisierung des Protoplasmas, so daß vielfach der Eindruck echter Virchowzellen entsteht. In der Peripherie ein ziemlich breiter Lymphocytenaum. Das ganze Bindegewebe der Haut zeigt ein hochgradiges Ödem, dicht unter dem Epithel starke Gefäßerweiterung und Hyperämie sowie eine deutliche Verbreiterung und Verquellung der kollagenen Fasern. Neben den oben beschriebenen, vollentwickelten Knötchen, die durchaus dem Bilde einer tuberkuliden Lepra entsprechen, finden sich innerhalb des lockeren Bindegewebes des Papillarkörpers und im lockeren periglandulären Bindegewebe inmitten breiter, chronisch-entzündlicher lymphocytärer Infiltrate kleinere knötchenförmig angeordnete Bezirke mit stärkster fibrinoider Verquellung des Bindegewebes und hochgradiger Mobilisierung histiocytärer Zellen, welche diesen Herd mehr oder

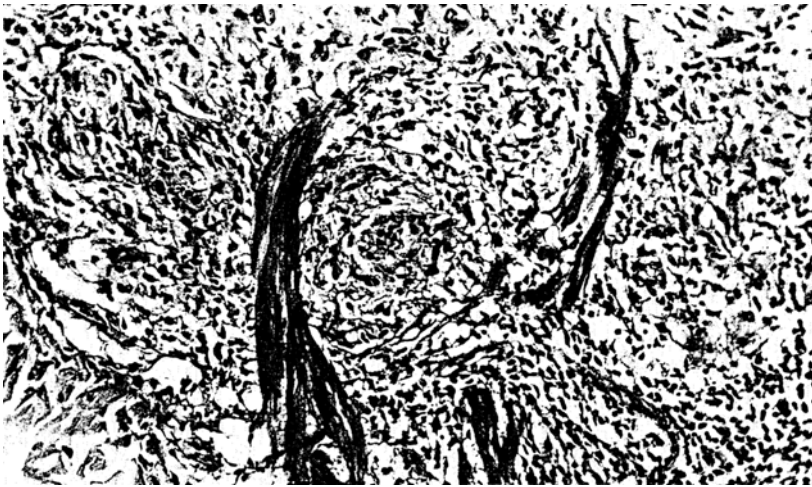


Abb. 17. 6 Monate alte Reaktion bei tuberkulider Lepra. Das Präparat stammt von der Randpartie eines frischen tuberkuliden reaktiven Herdes vom Arm. Grenze des Papillarkörpers zur Lederhaut. Starkes Ödem, diffuse kleinzellige Infiltration sowie zahlreiche kleinere und größere Herde fibrinoider Degeneration mit deutlicher Mobilisierung histiocytärer Zellen.

weniger weitgehend organisieren. Die Größe dieser Herde wechselt stark, stellenweise konfluieren sie, und bilden dann unscharf begrenzte bizarre Herde, in deren Umgebung sich aber regelmäßig eine starke kleinzellige Infiltration nachweisen läßt. An den Randpartien der frisch entstandenen reaktiven Hautherde läßt sich leicht nachweisen, daß die älteren Hautveränderungen mehr durch das vollentwickelte Epitheloidzellenknötchen mit zentraler Riesenzelle und geringerer kleinzelliger, kollateraler Infiltration charakterisiert sind, während die peripherwärts gelegenen und sich an die älteren Herde anschließenden frischen Eruptionen durch eine mehr diffuse und stärkere kleinzellige Infiltration gekennzeichnet sind, in deren Zentren sich dann regelmäßig die erwähnten Herde fibrinoider Bindegewebsdegeneration nachweisen lassen. Gerade der Vergleich älterer mit frischeren Herden zeigt, daß die tuberkulide Reaktion offenbar mit einem Ödem und lymphocytärer Reaktion sowie den charakteristischen fibrinoiden und schleimigen Bindegewebsverquellungen in knötchenförmiger Anordnung beginnt, aus der sich dann später das typische Epitheloidzellenknötchen entwickelt, welches auch für die tuberkulide Lepra im

Ruhestadium kennzeichnend ist. Der histologische Nachweis säurefester Stäbchen gelingt in den älteren, vollentwickelten Knötchen nicht, lediglich in den offenbar frischeren Eruptionen mit starker kleinzelliger Entzündung und frischer fibrinoider Degeneration lassen sich innerhalb der verquollenen Fasern und innerhalb der mobilisierten histiocytären Zellen schwach rötlich gefärbte amorphe Massen und Granulationen nachweisen, deren Anordnung manchmal noch an diejenige der

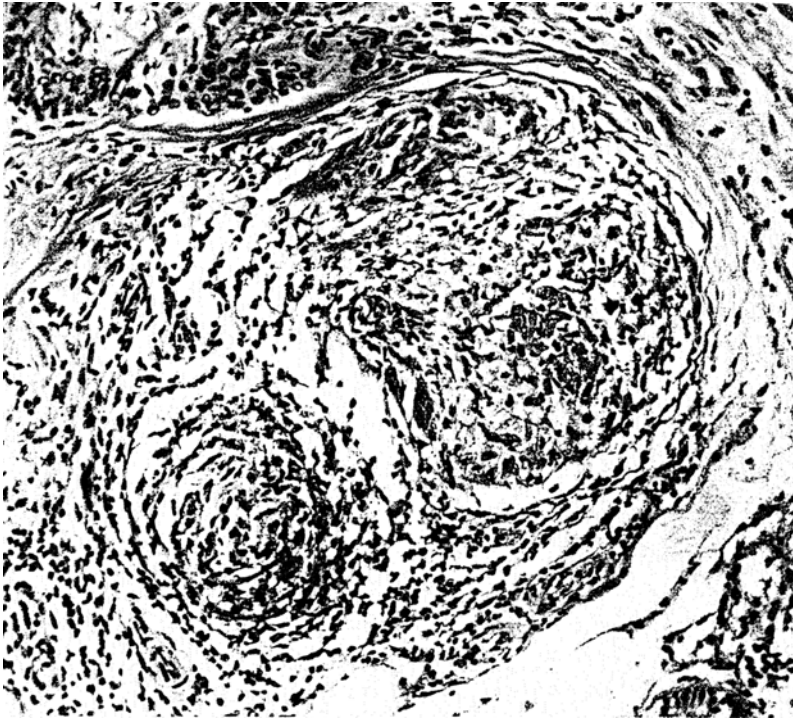


Abb. 18. 10 Monate alte Reaktion bei tuberkulider Lepra. Schnitt aus der Peripherie eines reaktiven Herdes vom Unterarm. Während die zentralen, älteren Teile der Reaktion bereits das typische Bild der tuberkuliden Lepra aufweisen, finden sich in der Peripherie die für die Reaktion kennzeichnenden frischeren Veränderungen. Man erkennt in der Abbildung das starke Ödem und die dichte kleinzellige Infiltration sowie die knötchenförmig angeordneten Herde schleimig-fibrinoider Degeneration mit zentraler Nekrose. Der Herd ist bacillenfrei.

Leprabacillen erinnert und die wir deshalb als in Auflösung begriffene degenerierte Hansenbacillen auffassen möchten. Wir geben in den Abb. 16 u. 17 die für die frischen Eruptionen der Randpartien der leprösen tuberkuliden Reaktion typischen Veränderungen wieder.

6. Paschoal A., 70 Jahre alt, Italiener weißer Hautfarbe. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra in Reaktion*. Die Krankheit machte sich bei diesem Patienten zum ersten Male 1931 bemerkbar, damals traten an den Unterschenkeln infiltrierte Knoten auf, die sich später flächenhaft ausdehnten, dabei bestand Fieber, Gelenkschmerzen, aber niemals Schnupfen. 1932 bei bestem Allgemeinzustand generalisiertes Exanthem im Gesicht (Nase), an den Ohren und Armen in Form großer

flächenhafter rötlich-violetter Papeln. Die sehr oft durchgeführten Untersuchungen auf Bacillen aus dem Nasenschleim und den Hautveränderungen ergaben stets ein negatives Resultat. 1935 erneuter Schub mit ausgedehnten infiltrierten Flecken im Gesicht, am Rumpf und den Extremitäten. Jetzt schon deutliche Atrophie des Handrückens, Sensibilitätsstörungen, Infiltrate im Nervus cubitalis, Pachydermie. Die Erscheinungen bildeten sich im Verlauf von 8 Monaten bis Ende 1935 wieder weitgehend zurück, Bacillen konnten trotz zahlreicher Untersuchungen

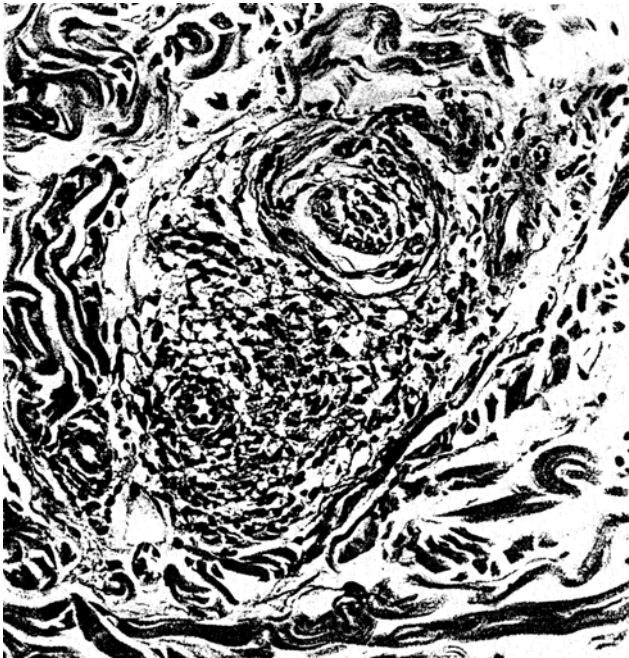


Abb. 19. 10 Monate alte Reaktion bei tuberkulider Lepra. Peripherer frischer Herd, man erkennt ein kleineres Blutgefäß mit stark geschwollenem Endothel und in der Adventitia ein charakteristisches Knötchen fibrinoider Degeneration mit starker Mobilisierung histiocytärer Zellen.

niemals nachgewiesen werden. Ende 1936 vollkommene Rückbildung und Vernarbung der Hautveränderungen. In der Zeit vom Februar 1935 bis Anfang 1939 wurden bei dem Kranken insgesamt 71 Untersuchungen auf Bacillen im Nasenschleim und an den Hautinfiltraten vorgenommen, stets mit negativem Ergebnis. Im April 1937 trat wieder ein akuter Schub mit generalisiertem Exanthem auf, welcher bereits nach 4 Monaten wieder mit vollkommener Rückbildung der Hautveränderungen abgeklungen war. Anfang 1938 wieder frische Veränderungen, generalisiertes, rötlich-violettes fleckenförmiges und infiltriertes Exanthem im Gesicht, am Rumpf und den Extremitäten. Leichte Sensibilitätsstörungen. Keine Bacillen im Nasenschleim und den Hautveränderungen. Der Fall wird klinisch als tuberkulide Lepra mit oft wiederholten Reaktionen aufgefaßt, die Diagnose kann durch Probeexcision bestätigt werden. Die letzte Reaktion (1938) bestand bis Oktober 1938, d. h. 10 Monate, ohne daß Rückbildungserscheinungen auftraten. Oktober 1938 wird von einem rötlich-violetten, stark infiltrierten reaktivierten Herd vom Unterarm eine *Probeexcision* vorgenommen.

Mikroskopischer Befund (B. 2520): Der histologische Schnitt stammt von der Peripherie einer Macula und erstreckt sich auf die älteren zentralen und frischen peripheren Veränderungen. Das histologische Bild ist entsprechend polymorph. Es findet sich in allen Teilen eine deutliche und stellenweise weit vorgeschrittene Atrophie des Hautepithels, Papillarkörper verstrichen und in den zentralen Teilen stark sklerosiert. Die Lederhaut ist bis zur angrenzenden Subcutis von sehr zahlreichen, herdförmig angeordneten, entzündlichen Infiltraten durchsetzt, die sich vorwiegend aus kleinen lymphoiden Rundzellen, Plasmazellen und vereinzelt eosinophilen Leukocyten zusammensetzen. In den zentralwärts gelegenen Teilen bestehen die Infiltrate aus typischen Knötchen, welche regelmäßig zentral eine oder mehrere Riesenzellen, einen Kranz epitheloider Zellen, vielfach einen peripheren Bindegewebssaum und nur sehr geringe kollaterale Rundzelleninfiltration aufweisen. Die frischen peripherwärts gelegenen Infiltrate zeigen dagegen ein deutlich verschiedenes Bild. Hier besteht ein hochgradiges Ödem, starke lymphocytaire und stellenweise auch eosinophile Infiltration und innerhalb der Rundzelleninfiltrate lassen sich überall kleinere und größere, zum Teil konfluierende Herde fibrinoid-schleimiger Bindegewebsdegeneration mit zentraler fibrinoider Nekrose nachweisen. Meistens zeigen diese Herde deutliche Einwanderung histiocytärer Zellen. Die knötchenförmigen Degenerationsherde liegen am zahlreichsten im lockeren periglandulären und perifollikulären Bindegewebe, sie kommen aber auch isoliert im kollagenen Bindegewebe der Lederhaut vor. Am häufigsten treten sie in der Adventitia mittlerer und kleinerer Gefäße auf (Abb. 18 u. 19). Der bakteriologische Nachweis säurefester Stäbchen gelingt *nicht*.

Zusammenfassung.

An einem Material von über 200 Probeexcisionen von allen Stadien der Reaktion bei tuberkulider Lepra wurden die histologischen Veränderungen der tuberkuliden Reaktion untersucht und dabei charakteristische Erscheinungen aufgedeckt. Die „perifokal“ um einen alten tuberkuliden Herd frisch entstandene Reaktion zeigt wie die in vorher gesunder Haut neu aufgetretene Entzündung die gleichen histologischen Erscheinungen. Diese sind charakterisiert durch starkes Ödem der Haut, hochgradige Hyperämie, besonders im Papillarkörper, diffuse und herdförmig angeordnete perivaskuläre, periglanduläre, perineurale und perifollikuläre Rundzelleninfiltrate und innerhalb dieser Infiltrate durch das Auftreten einer sehr typischen Bindegewebsdegeneration, welche sich in erster Linie in unmittelbarer Nachbarschaft mittlerer Gefäße (d. h. in der Adventitia) sowie unabhängig von den Blutgefäßen im lockeren fibrillären Bindegewebe des Papillarkörpers und der Lederhaut, vorwiegend um die Haarfollikel und die Hautdrüsen, nachweisen läßt. Diese Bindegewebsdegeneration tritt herdförmig und knötchenförmig in Form eines eigenartigen schleimigen Ödems, ferner in Form der von *Rössle, Gerlach, Klinge* u. a. bei allergischen Krankheiten beschriebenen fibrinoiden Degeneration und fibrinoiden Nekrose auf, welche in späteren Stadien stets eine deutliche Mobilisierung histiocytärer Zellen und schließlich eine vollkommene knötchenförmige Organisation durch Epitheloidzellen erkennen läßt. So stellt nach unseren Beobachtungen das für die tuberkulide Lepra typische Epitheloidzellenknötchen das Endstadium einer derartigen Reaktion dar.

In den frischen reaktiven Veränderungen, besonders im Stadium der schleimigen und fibrinoiden Bindegewebsdegeneration lassen sich in den Herden gewöhnlich säurefeste Stäbchen nachweisen, die aber fast immer deutliche degenerative Veränderungen (schwächere Färbbarkeit, körniger Zerfall und Auflösung in schwach säurefeste amorphe Massen) erkennen lassen. Die älteren Herde sind in der Regel bacillenfrei. Wenn es bereits zur Entwicklung eines Epitheloidzellenknötchens gekommen ist, sind Bacillen *nicht* mehr nachweisbar, weshalb wir das vollentwickelte Knötchen als Ausheilungsstadium auffassen können. Der Ablauf der Reaktion, die perifokale Entwicklung sowie das Neuauftreten reaktiver Herde in vorher gesunder Haut lassen es als wahrscheinlich erscheinen, daß die Ursache der tuberkuliden Reaktion eine hämatogene Streuung von Hansenbacillen ist, wobei es zu einer vorwiegenden Sekundärlokalisation der Bacillen in der Haut kommt. Unsere Beobachtungen bei Sektionen von Fällen tuberkulider Lepra, bei welchen wir niemals tuberkulide Veränderungen an den inneren Organen nachweisen konnten, zeigen, daß entweder eine hämatogene Streuung in die inneren Organe nicht vorkommt oder daß die dorthin verschleppten Bacillen nicht haften. Die Aussaat von Leprabacillen beim tuberkuliden Aussatz erfolgt in einem Organismus mit sehr hoher Immunität, sie führt sehr rasch zu einer Zerstörung der Bacillen, wobei es am Orte der Bacillenhaftung in der Haut zu dem für eine allergische Reaktion weitgehend charakteristischen Bilde der fibrinoiden Degeneration, Nekrose und schließlich zur Entwicklung des Epitheloidzellenknötchens kommt.

Literaturverzeichnis.

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

Das klinische Material unserer Arbeit wurde uns in lebenswürdiger Weise von Herrn Dr. *Nelson Souza Campos* vom Departamento de Profilaxia da Lepra zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle verbindlichst danken.
