

(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.

III. Mitteilung.

Klinische und histologische Untersuchungen über die künstliche
Aktivierung der tuberkuliden Lepra.

Von

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

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 8. September 1939.)

Auf dem internationalen Leprakongreß in Kairo 1938 hat *Fernández* über künstliche Aktivierung lepröser Hautveränderungen durch subcutane Einspritzungen von Leprolin berichtet. Bei diesen Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß Leprakranke auf die parenterale Einführung abgetöteter Leprabacillen in ganz verschiedener Weise reagieren, je nach der klinischen Form des Aussatzes. Bei den lepromatösen, malignen und durch das „*Leprom*“ charakterisierten Formen des Aussatzes ruft die subcutane Einspritzung von 1,5 ccm Standardleprolin (über die Herstellung des Leprolins s. Mitteilung I) keinerlei klinische Veränderungen allgemeiner Art oder im Bereich der lepromatösen Hautveränderungen hervor. Dagegen kommt es bei der tuberkuliden Form der Lepra nach Einspritzung derselben Dosis Leprolin unter die Haut zu einer typischen *dreiachen Reaktion*. Diese Reaktion ist durch folgende Erscheinungen gekennzeichnet:

1. *Die starke allgemeine Reaktion* beginnt etwa 6 Stunden nach der Einspritzung. Sie besteht in hohem Fieber (bis 40°), Schüttelfrost, allgemeiner Abgeschlagenheit und Gelenkschmerzen. Diese Erscheinungen verschwinden nach 24 Stunden, danach besteht nur noch für einige Tage eine allgemeine Schwäche und Müdigkeit.

2. *Die Herdreaktion* beginnt gleichfalls einige Stunden nach der subcutanen Leprolinjektion (etwa 6 Stunden). Sie betrifft alle nachweisbaren tuberkuliden Hautveränderungen, welche stark anschwellen und sich mit einem breiten roten Hof umgeben und bei dem Kranken das Gefühl starker lokaler Reizung (Beißen und Brennen) hervorrufen. Diese Herdreaktion läßt sich in gleicher Weise auch an den Stellen der Haut nachweisen, in deren Bereich früher einmal eine *Mitsuda-Reaktion* (vgl. Mitteilung I) ausgeführt wurde. Die fokale Reaktion erreicht ihren Höhepunkt bis zu 24 Stunden nach der Injektion, danach klingt sie



Abb. 1. Veränderungen der Haut am rechten Oberarm bei einem Falle tuberkulider Lepra vor der Aktivierung durch Leprolin. Bei L.P. ein „Restknöpfchen“ von einer alten, vor 3 Monaten ausgeführten (positiven) *Mitsuda*-Reaktion.



Abb. 2. Der in Abb. 1 dargestellte Fall, 24 Stunden nach Einspritzung von 1,5 ccm Standardleprolin unter die Haut des Oberschenkels. Deutliche *Herdreaktion*, breiter roter Hof um die tuberkuliden Herde und um das „Restknöpfchen“ der alten *Mitsuda*-Reaktion.

langsam ab. 48—72 Stunden nach der Einspritzung haben sich in der Regel alle klinischen Symptome zurückgebildet.

3. Die *Herdreaktion* am Ort der subcutanen Leprolineinspritzung ist charakterisiert durch eine entzündliche Schwellung und Induration,

welche sich innerhalb 24 Stunden entwickelt und die sich später langsam in ein tiefes Knötchen umwandelt. In der dritten oder vierten Woche nach der Einspritzung kommt es in der Regel zu einer oberflächlichen Geschwürsbildung über dem Infiltrat.

In Abb. 1 geben wir die tuberkuliden leprösen Hautveränderungen bei einer Patientin *vor* der Einspritzung des Leprolins wieder. Es handelt sich um eine klassische Form tuberkulider, gutartiger Lepra mit scharf



Abb. 3.

Abb. 3. Hautveränderungen bei tuberkulider (ruhender) Lepra vor der Aktivierung durch Leprolin.



Abb. 4.

Abb. 4. Der in Abb. 3 dargestellte Fall tuberkulider Lepra 24 Stunden nach subeutaner Einspritzung von 1,5 ccm Standardleprolin unter die Haut des Oberschenkels. Man erkennt die aktivierte und mit einem breiten roten Hof umgebenen Herde tuberkulider Lepra.

umschriebenen knötchenförmigen Infiltraten am rechten Oberarm. *L. T.* bezeichnet die Stelle, an der vor 3 Monaten eine (positive) *Mitsuda*-Reaktion ausgeführt wurde und an der sich jetzt noch das typische „Restknötchen“ findet. Bei der Kranken wurde jetzt unter die Haut des Oberschenkels 1,5 ccm Standardleprolin gespritzt. Abb. 2 gibt die Herdreaktion 24 Stunden nach dieser Einspritzung wieder. Außer den oben beschriebenen charakteristischen Allgemeinerscheinungen zeigt sich die *deutliche Fokalreaktion* in Form eines breiten roten Hofs um die tuberkuliden Veränderungen. Das „Restknötchen“ der alten *Mitsuda*-Reaktion zeigt gleichfalls deutliche Aktivierung in Form eines breiten roten Hofs. Die Abb. 3 und 4 zeigen die entsprechenden Veränderungen bei

einem Falle tuberkulider Lepra vor und 24 Stunden nach der Einspritzung von 1,5 ccm Leprolin unter die Haut des Oberschenkels. Die Abb. 5 zeigt bei der mit *B* markierten Stelle ein Geschwür der Hant, welches sich 2 Monate nach der subcutanen Einspritzung von 1,5 ccm Standardleprolin bei einem Falle tuberkulider Lepra entwickelt hat.

Entsprechend unseren früheren Untersuchungen (I. und II. Mitteilung) über das histologische Bild in den verschiedenen Stadien der *Mitsuda*-Reaktion und über die histologischen Veränderungen bei der spontanen Reaktion der tuberkuliden Lepra haben wir bei einer Reihe von Fällen mit künstlicher Aktivierung tuberkulider Herde durch subcutane Leprolineinspritzung die lokalen Veränderungen der Haut in den verschiedenen Stadien der Reaktion untersucht. Im folgenden geben wir auszugsweise die Beobachtungen an einigen Fällen wieder.

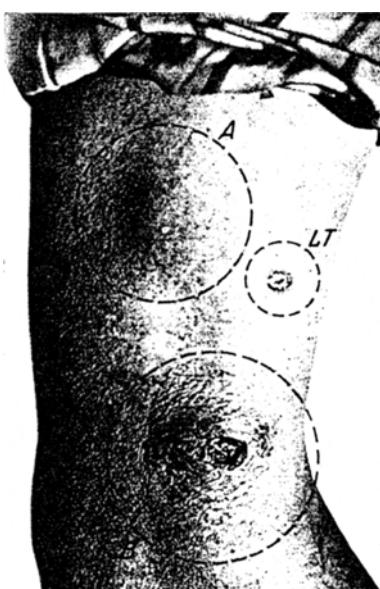


Abb. 5. Breiter Abscess der Haut (*B*), Zustand 2 Monate nach subcutaner Einspritzung von 1,5 ccm Standardleprolin unter die Haut. Stark positive Reaktion am Ort der Injektion mit sekundärer Geschwürsbildung.

1. Sylvio M., Italiener weißer Hautarbe. 47 Jahre alt. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. An Rücken, im Gesicht, an den oberen und unteren Extremitäten zahlreiche anuläre Herde mit atrophischem, depigmentiertem Zentrum und leicht infiltrierten Rändern. Deutliche Muskelatrophie an der linken Hand. Linker Cubitalnerv knotig verdickt. Stark positive *Mitsuda-Reaktion*. Bakteriologische Untersuchung der Hautläsionen negativ. Am 9. I. 39 Subcutane Injektion von 1,5 ccm Standardleprolin in die rechte Hüftgegend. Im Verlauf der nächsten 24 Stunden Allgemeinreaktion, Temperatur bis 38, Geleckschmerzen. Deutliche Reaktivierung aller tuberkuliden Hautherde mit starker Rötung

und Schwellung und deutlichem breitem, hyperämischen Hof um die einzelnen Herde. Probeexcision aus der Randpartie und dem Zentrum eines reaktivierten Herdes 24 Stunden nach der Einspritzung.

Mikroskopische Untersuchung (B. 2508): Das Präparat stammt von der Randpartie eines reaktivierten tuberkuliden Herdes über dem rechten Knie. In der Umgebung des alten tuberkuliden Herdes zeigt die Haut starkes Ödem und hochgradige Hyperämie aller Schichten, besonders aber im Bereich des lockeren fibrillären, periglandulären und perifollikulären Bindegewebes. Starkes Ödem und deutliche Verquellung des adventitiellen Bindegewebes um die mittleren Blutgefäße. Innerhalb des ödematosen und hyperämischen fibrillären Gewebes um die Hautdrüsen und Haarfollikel finden sich kleinere, ziemlich scharf umschriebene Bezirke in knötchenförmiger, rundlicher oder ovaler Anordnung mit starker Verquellung der Bindegewebsfasern, Ablassung der Kerne und schwacher Fibrinreaktion. Diese Herde entsprechen den früher beschriebenen Herden fibrinoider Degeneration bei

positiver *Mitsuda*-Reaktion oder bei spontanen tuberkuliden Reaktionen (vgl. Abb. 6). Die aus dem Zentrum der alten tuberkuliden Hautveränderung stammende Excision zeigt ein anderes Bild. Hier finden sich noch deutliche tuberkulide Herde, welche sich aus epitheloiden Zellen zusammensetzen, im Zentrum eine mehrkernige Riesenzelle enthalten und so ganz dem Bilde einer alten ruhenden tuberkuliden Lepra entsprechen. Dagegen sind die Randpartien dieser Knötchen deutlich verändert. Sie zeigen einmal eine sehr auffallende Vakuolisierung der Epitheloidzellen, ferner



Abb. 6. *Reaktivierter Herd tuberkulider Lepra 24 Stunden nach subcutaner Einspritzung von 1,5 ccm Standardleprolin (Hüftgegend).* Das Präparat stammt aus der Peripherie eines reaktivierten Herdes über dem rechten Knie; man erkennt das starke Ödem des kollagenen Bindegewebes, das Ödem und die schleimige Verquellung des lockeren fibrillären periglandulären Bindegewebes und in letzterem die zahlreichen runden und ovalen Bezirke fibrinoider Degeneration. Starke kleinzellige Infiltration des periglandulären Gewebes. In diesem Bezirk sind säurefeste Stäbchen nicht nachweisbar.

ein starkes kollaterales Ödem mit deutlicher Verquellung der Bindegewebsfasern und einen breiten Lymphocytensaum. Die bakteriologische Untersuchung sowohl des kollateralen, frisch entstandenen Hofes sowie der älteren zentralen Herde ergibt einen *negativen* Befund.

2. Maria Milani A., Brasilianerin weißer Hautfarbe, 27 Jahre alt. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. Die Kranke zeigt lediglich am rechten Ellenbogen einzelne tuberkulide kreisförmige Veränderung mit depigmentiertem Zentrum und scharf begrenzten, deutlich infiltrierten Rändern. *Mitsuda-Reaktion stark positiv*. Bakteriologische Untersuchung des tuberkuliden Herdes *negativ*. Am 21. 1. 39 Injektion von 1,0 ccm Standardleprolin in die rechte Gesäßmuskulatur. Im Verlauf

der nächsten 24 Stunden zeigt die Kranke eine heftige *Allgemeinreaktion* mit Fieber, Gelenkschmerzen, vereinzelten Schüttelfröstern und starken Kopfschmerzen. Dabei tritt eine deutliche *Herdreaktion* im Bereich des tuberkuliden Herdes am Ellenbogen auf, mit starker hyperämischer Schwellung und breitem rotem Hof um die alte Läsion. Nach weiteren 24 Stunden sind die Allgemeinerscheinungen abgeklungen, während der tuberkulide Herd am Ellenbogen noch deutlich hyperämisch und geschwollen erscheint. Der rote Hof hat sich zwar etwas zurückgebildet, ist aber noch deutlich



Abb. 7. Reaktivierter Herd tuberkulider Lepra 48 Stunden nach intramuskulärer Einspritzung von 1,0 ccm Standardleprotin. Schnitt aus der Randpartie eines alten, isolierten Herdes tuberkulider Lepra am Ellenbogen. Reaktivierung eines perifollikulären Infiltrates. Man erkennt die länglichen tuberkuliden Herde mit den Zonen zentraler fibrinoider Degeneration, der starken Vakuolisierung der Epitheloidzellen und der peripheren kleinzelligen Infiltration. Die Infiltrate erscheinen im ganzen stark aufgelockert und unterscheiden sich so deutlich von einer ruhenden tuberkuliden Lepra. Bakteriologische Untersuchung auf säurefest Stäbchen negativ.

sichtbar. 48 Stunden nach der Leprolineinspritzung wird aus der tuberkuliden Veränderung am Ellenbogen eine *Probeexcision* vorgenommen, welche sowohl den Rand der alten Veränderung als auch den frischen reaktiven roten Hof umfaßt.

Mikroskopische Untersuchung (B. 2549): a) *Randpartie des alten tuberkuliden Herdes*. Leichte Abplattung und Atrophie des Hautepithels, Verlust der Anhangsgebilde bis auf einzelne Haarfolikel. Hochgradiges Ödem und starke Hyperämie aller Hauthöhlen. Im perifollikulären Bindegewebe und einzeln verstreut in der Ledershaut finden sich teils isolierte, teils in Gruppen zusammenstehende knötchenförmige Infiltrate, die in der Regel ziemlich scharf begrenzt sind und sich hauptsächlich aus epitheloiden Zellen zusammensetzen. Im Zentrum dieser Knötchen deutliche Herde frischer fibrinoider Degeneration, die darum angeordneten Epitheloidzellen erscheinen zum Teil stark vakuolisiert, in den Randpartien mäßige kleinzellige Infiltration. Gegenüber einer ruhenden tuberkuliden Lepra erscheinen die Herde

stark aufgelockert, auffallend ist ferner das Auftreten frischer fibrinoider Degenerationen und die starke Vakuolisierung der Epitheloidzellen (vgl. Abb. 7). b) *Excision aus dem kollateralen roten Hof*: Stärkstes Ödem und hochgradige Hyperämie aller Hautschichten, besonders des lockeren perifollikulären und periglandulären Bindegewebes. In letzterem breite lymphocytäre Infiltrate, in deren Zentren sich in der Regel kleinere Bezirke mit starker Verquellung des Bindegewebes und kleinen runden Bezirken fibrinoider Degeneration nachweisen lassen. Bakteriologisch lassen sich im Bereich des ganzen Herdes Bacillen nicht nachweisen (vgl. Abb. 8).

3. I. G., Brasilianer weißer Hautfarbe, 31 Jahre alt. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. Zur Zeit zeigt der Kranke lediglich zwei „maculae tuberculides“.



Abb. 8. *Reaktivierter Herd tuberkulider Lepra 48 Stunden nach intramuskulärer Einspritzung von 1,0 ccm Standardleprolin*. Schnitt aus dem „roten Hof“ um einen kleinen reaktivierten Herd tuberkulider Lepra am rechten Ellenbogen, d. h. aus der vor Beginn der Reaktion gesunden Haut. Man erkennt das starke Ödem des lockeren fibrillären periglandulären Bindegewebes sowie ein größeres Rundzelleninfiltrat, in dessen Zentrum sich ein, und etwas außerhalb des Zentrums ein kleinerer zweiter Bezirk fibrinoider Bindegewebsdegeneration findet. Auch dieser Bezirk erweist sich bei bakteriologischer Untersuchung als bacillenfrei.

in deutlicher Rückbildung begriffen, in symmetrischer Anordnung im oberen Drittel der Vorderseite beider Unterarme. Beide Flecken zeigen ein fast depigmentiertes Zentrum mit entsprechender zentraler Hautatrophie und leicht infiltrierten Rändern. *Mitsuda-Reaktion stark positiv*. Bakteriologische Untersuchung der Hautläsionen negativ. Nach dem ganzen klinischen Bilde handelt es sich um eine *gutartige, in Ausheilung begriffene tuberkulide Lepra*. Am 9. 1. 39 wird bei dem Kranken eine subcutane Einspritzung von 1,5 ccm Standardleprolin unter die Haut der rechten Hüftgegend gemacht. Im Verlauf der nächsten 24 Stunden entwickelt sich eine *Allgemeinreaktion* mit erhöhten Temperaturen, allgemeiner Abgeschlagenheit, Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen. Die beiden erwähnten Herde tuberkulider Lepra an den Unterarmen entwickelten zur gleichen Zeit eine deutliche *Herdreaktion* in Form einer starken Rötung und Schwellung. Um die Herde ein breiter, roter hyperämischer Hof. Im Verlauf weiterer 24 Stunden klingen die Allgemein-

erscheinungen ab, ferner bilden sich die Herderscheinungen fast vollkommen zurück, der rote Hof ist ganz verschwunden und die tuberkuliden Herde selbst zeigen lediglich noch eine leichte Rötung. 72 Stunden nach der Leprolineinspritzung wird von einem reaktivierten tuberkuliden Herd eine *Probeexcision* vorgenommen, welche sich auf den Rand des alten tuberkuliden Herdes sowie auf das Gebiet des kollateralen Hofes erstreckt. Die mikroskopische Untersuchung ergibt (B. 2517): a) Excision aus dem Gebiet des *reaktivierten roten Hofs*. Mäßiges Ödem und leichte Hyperämie aller Hautschichten. Im lockeren perifollikulären und periglandulären Bindegewebe unschriebene Rundzelleninfiltrate, in deren Zentren sich kleine knötchenförmige

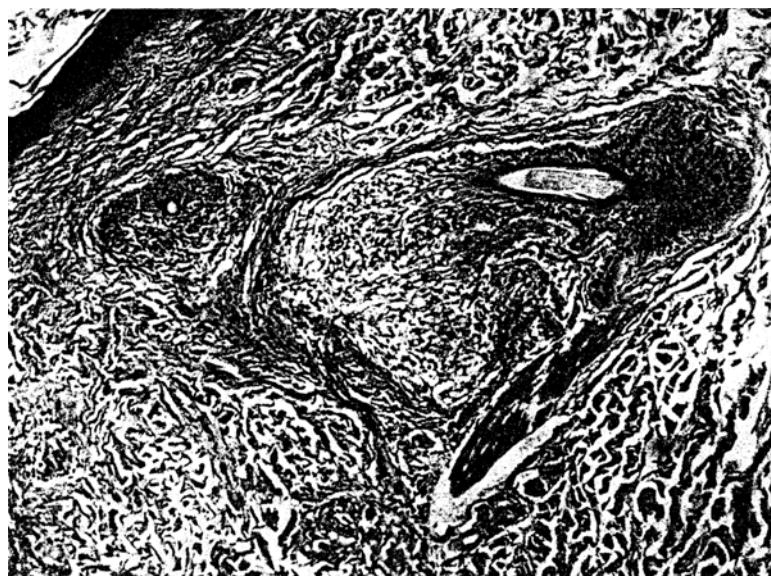


Abb. 9. *Reaktivierter Herd tuberkulider Lepra, 72 Stunden nach der Leprolineinspritzung.* Das Präparat stammt aus dem kollateralen *roten Hof* um den reaktivierten tuberkuliden Herd. Haarfollikel mit kleinzeliger Infiltration des lockeren perifollikulären Bindegewebes, typische schleimig-fibrinoide knötchenförmige Degeneration des Bindegewebes mit deutlicher Mobilisierung histiocytärer, epithelioider Zellen. Der Herd ist bacillenfrei.

Bezirke mit fibrinoider Bindegewebesdegeneration und deutlicher Mobilisierung histiocytärer Zellen finden (vgl. Abb. 9). Diese Herde liegen zum Teil unregelmäßig verstreut und unabhängig von den Gefäßen im fibrillären Bindegewebe, besonders in der Umgebung der Haarfollikel und Hautdrüsen, zum Teil finden sie sich in der Adventitia kleinerer und mittlerer Blutgefäße der Lederhaut. Einzelne dieser Herde lassen im Zentrum eine deutliche fibrinoide Nekrose erkennen, andere zeigen lediglich das Bild zentraler Verquellung und schleimig-fibrinoide Degeneration. Dagegen findet sich ausnahmslos in allen Herden bereits eine deutliche Mobilisierung und Wucherung histiocytärer, epithelioider Zellen, durch welche der Eindruck eines knötchenförmigen Granuloms noch deutlicher wird. b) Excision aus der *Randpartie des reaktivierten tuberkuliden Herdes*. Starke Atrophie des Hautepithels, vollkommener Verlust der Hautanhängegebilde. Leichte Hyperämie und geringes Ödem aller Hautschichten. Dicht unter dem Epithel der Haut, d. h. innerhalb des fast ganz verstrichenen Papillarkörpers finden sich zahlreiche knötchenförmige Infiltrate, größtenteils isoliert und nur vereinzelt in Gruppen zusammenliegend. Diese

Knötchen, die in ihrer Struktur den Infiltraten der tuberkuliden Lepra entsprechen, zeigen deutliche Veränderungen gegenüber dem gewöhnlichen Bild der ruhenden tuberkuliden Lepra. Die Knötchen erscheinen im ganzen stark aufgelockert, sie zeigen im Zentrum nur selten eine Riesenzelle, dagegen fast regelmäßig einen kleinen Bezirk frischer fibrinoider Nekrose und um diesen einen breiten Saum stark vakuolisierte Epitheloidzellen. Diese starke Vakuolisierung stellt für die gewöhnliche tuberkulide Lepra einen ganz ungewöhnlichen Befund dar. Die Randpartien der Knötchen sind gleichfalls stark aufgelockert und regelmäßig dicht mit kleinen Rundzellen infiltriert. Das Corion zeigt bis zur Subcutis außerdem streifenförmige Rundzelleninfiltrate von wechselnder Dichte (vgl. Abb. 10). Der ganze Herd ist sowohl im Zentrum als auch im Be- reiche des Hofes bacillenfrei.

4. Giovanna M., Italienerin weißer Hautfarbe, 39 Jahre alt. Klinische Diagnose: *Tuberkulide Lepra*. Die Kranke zeigt zur Zeit verschiedene tuberkulide Hautherde mit deutlicher Infiltrierung und scharfer Begrenzung, hauptsächlich an der Stirn, am Gesäß und den Unterschenkeln. Bakteriologische Untersuchung der Hautläsionen negativ, *Mitsuda-Reaktion positiv*. Am 9. 1. 39 wird bei der Kranken eine subcutane Einspritzung von 1,5 ccm Standardleprolin in der rechten Hüftgegend gemacht. Innerhalb der nächsten 24 Stunden charakteristische *Allgemeinreaktion* mit Fieber, Gelenkschmerzen, Schüttelfröstern, allgemeiner Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen. Hochgradige *Fokalreaktion* an sämtlichen tuberkuliden Hautherden mit starker Schwellung und Hyperämie sowie breitem rotem reaktivem Hof. Im Verlauf der nächsten beiden Tage bilden sich die Allgemeinerscheinungen wie die lokalen Herdreaktionen vollkommen zurück, 7 Tage nach der Einspritzung lassen sich Abweichungen der Hautveränderungen gegenüber dem Befund vor der Einspritzung nicht mehr nachweisen. Am 7. Tag nach der Leprolineinspritzung wird bei der Kranken eine *Probeexcision* eines (jetzt wieder ruhenden) tuberkuliden Herdes vorgenommen. Die *mikroskopische Untersuchung ergibt* (B. 2521): a) Excision aus dem abgeklungenen „roten Hof“ um den reaktivierten tuberkuliden Herd. Spärliche streifenförmige Rundzelleninfiltrate in der Lederhaut, dichtere und herdförmig angeordnete Rundzelleninfiltrate im lockeren fibrillären Bindegewebe um die Haarfollikel und um die Hautdrüsen. Letztere zeigen ausnahmslos im Zentrum oder etwas mehr an der Peripherie gelegen kleine knötchenförmige, aus Epitheloidzellen bestehende Wucherungen, welche teilweise eine geringgradige lymphocytäre Durch-

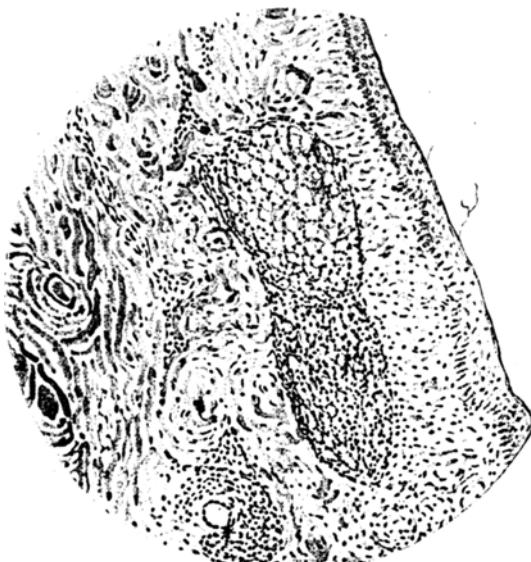


Abb. 10. *Reaktivierter Herd tuberkulider Lepra, 72 Stunden nach der Leprolineinspritzung*. Typische Aktivierung eines alten tuberkuliden Knötchens aus der Randpartie des reaktivierten tuberkuliden Herdes vom Unterarm. Atrophie und leichtes Ödem der Haut, im Papillarkörper eine knötchenförmige fibrinoide Nekrose, um diese ein breiter Wall hochgradig vakuolisierte Epitheloidzellen und in der Peripherie ein breiter Lymphocytensaum.

setzung erkennen lassen. Es überwiegt dabei das Bild der vollkommen organisierten Epitheloidzellenknötchen, fibrinoide Degenerationen und Nekrosen fehlen. Das ganze Bild entspricht bis auf die starke kleinzellige Infiltration dem der ruhenden tuberkuliden Lepra (vgl. Abb. 11). b) *Schnitt aus der Randpartie des 7 Tage vorher aktivierte tuberkuliden Herdes.* Das histologische Bild entspricht weitgehend dem gewöhnlichen Bilde der ruhenden tuberkuliden Lepra, d. h. es finden sich vorwiegend im Papillarkörper und weniger zahlreich in der Lederhaut zahlreiche knötchenförmige Infiltrate mit zentralen Riesenzellen, ohne Nekrosen und mit starker

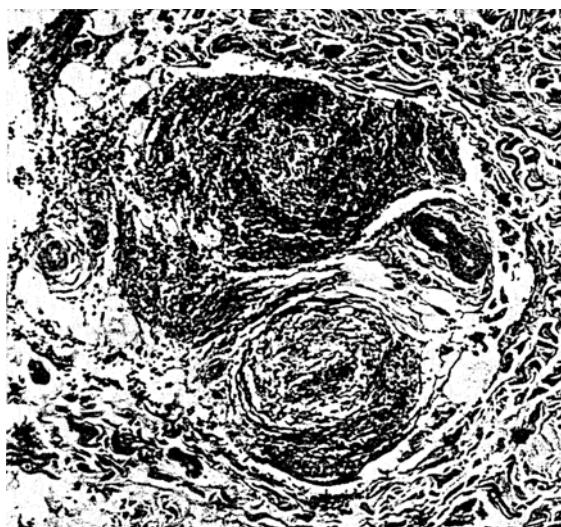


Abb. 11. Reaktivierte tuberkulide Lepra nach Abklingen der Reaktion am 7. Tage nach der Leprolineinspritzung. Während die zentralen alten tuberkuliden Herde bereits das Bild der ruhenden tuberkuliden Lepra zeigen, finden sich hier, im Bereich des früheren roten, reaktiven Hofs neben den neu gebildeten Epitheloidzellenknötchen breite kollaterale Rundzelleninfiltrate. Bacillenfreier Herd. Schnitt aus dem roten Hof um die reaktivierte tuberkulide Lepra.

Wucherung (*nicht vakuolisierte*) Epitheloidzellen. Lediglich in den Randpartien findet sich eine auffallende kleinzellige Infiltration, welche im allgemeinen bei der ruhenden tuberkuloiden Lepra nicht, wenigstens nicht in diesem Maße, nachweisbar ist. Untersuchung auf säurefeste Stäbchen *negativ*.

Zusammenfassung.

Die ersten Untersuchungen über Reaktionen bei Aussätzigen nach parenteraler Zufuhr abgetöteter Leprabacillen (Leprolin) verdanken wir *Beurmann* und *Gougerot* (1907). Nach ihren Angaben kommt es nach Leprolinbehandlung regelmäßig zu reaktiven Erscheinungen allgemeiner und lokaler Art, wobei sich die Autoren auf *alle* Arten der Lepra beziehen, ohne Unterschiede der Reaktion entsprechend der Form des Aussatzes beobachtet zu haben. Die von uns wieder aufgenommenen Studien haben nunmehr eindeutig ergeben, daß die Reaktion gegenüber der parenteralen Leprolinzufuhr je nach der Form der Lepra ganz verschieden ausfällt.

Die typische „*dreifache Reaktion*“ wird ausschließlich bei der tuberkuliden Form des Aussatzes beobachtet, sie kommt dagegen niemals bei der lepromatösen, malignen Form der Lepra vor. Bei der in Rückbildung begriffenen tuberkuliden Lepra beobachteten wir nach Einspritzung von 1,5 ccm Leprolin innerhalb der nächsten 24 Stunden eine *Allgemeinreaktion* mit mäßigem Fieber, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, allgemeiner Mattigkeit. Am Ort der Einspritzung kommt es zu einer charakteristischen *lokalen Reaktion* mit entzündlicher Rötung und Schwellung und gelegentlicher späterer Abszedierung. Die vorher bereits existierenden tuberkuliden Herde der Haut zeigen nach der Leprolineinspritzung eine deutliche *Herdreaktion* in Form einer Reaktivierung der in Rückbildung begriffenen „ruhenden“ Herde, d. h. Hyperämie, Ödem, Schwellung und perifokale Rötung. Mit noch größerer Regelmäßigkeit und wesentlich stärker entwickeln sich diese Symptome bei den *aktiven Formen der tuberkuliden Lepra*. Während bei der in Rückbildung begriffenen Form der tuberkuliden Lepra die dreifache Reaktion im allgemeinen leicht verläuft und oft in der einen oder anderen Erscheinung nur angedeutet ist, bildet sie sich in größter Regelmäßigkeit und sehr intensiv bei der aktiven tuberkuliden Lepra aus. Die Allgemeinreaktion besteht dabei in hohem Fieber bis über 40°, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen und schwerster allgemeiner Abgeschlagenheit. Diese Symptome beginnen 5—6 Stunden nach der Einspritzung, erreichen ihr Maximum gegen 12 Stunden, bilden sich dann bis zu 24 Stunden nach der Einspritzung schon etwas zurück und verschwinden ganz im Verlaufe des zweiten Tages nach der Einspritzung. Die *fokale Reaktion* beginnt innerhalb 5—6 Stunden nach der Einspritzung, sie zeigt sich sowohl an den vorher bestehenden aktiven tuberkuliden Herden als auch an der Stelle, an der vorher aus diagnostischen Gründen eine *Mitsuda-Reaktion* ausgeführt wurde. Subjektiv macht die Fokalreaktion die Erscheinungen des Brennens, lokaler Hitze und manchmal Juckreiz, objektiv findet sich eine Schwellung und Rötung der tuberkuliden Herde, welche ihr Maximum zwischen 12 und 14 Stunden nach der Injektion erreichen. Dabei umgeben sich die Herde mit einem 2—3 cm und gelegentlich noch breiteren roten hyperämischen Hof. Diese Herdreaktion ist an allen tuberkuliden Hautveränderungen nachweisbar, auch an den kleinsten Herden, welche vorher der klinischen Beobachtung wegen ihrer Kleinheit entgingen und so erst infolge der reaktiven Rötung und Schwellung und wegen der Hofbildung sichtbar werden. Die ganze Reaktion ist flüchtig. Nachdem sie ihren Höhepunkt innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Leprolineinspritzung erreicht hat, klingt sie im Verlaufe des zweiten und dritten Tages ab. Die *lokale Reaktion* am Orte der parenteralen Leprolinzufuhr verläuft bei den aktiven Formen der tuberkuliden Lepra gleichfalls intensiver als bei der in Ausheilung begriffenen Form. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Einspritzung entwickelt sich eine diffuse, schmerzhafte, entzündliche

Infiltration mit starker Rötung der umgebenden Haut. An diese akut entzündliche Schwellung schließt sich im Verlaufe der ersten Woche die Entwicklung eines tiefen, knotenförmigen Infiltrats in der Größe eines Taubeneies an, welches auf Druck und spontan schmerhaft ist und mit der Unterlage sowie mit der Haut fest verwachsen erscheint. Die umgebende Haut bleibt dabei gerötet und stark ödematös. Nach 2—3 Wochen kommt es zur Einschmelzung des Infiltrats und in der Regel zur Geschwürsbildung der Haut mit spontaner Entleerung des Abscesses. So bildet sich ein tiefes Geschwür mit glatten, wie ausgestanzt erscheinenden Rändern, welches mit pigmentierter Narbe nach etwa einem Monat ausheilt.

Nach unseren Untersuchungen (Kontrollen mit Eiweiß- und Milchinjektionen, Behandlung mit Bakterientoxinen) ist die Reaktion *spezifisch* und als eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem Bakterien-eiweiß der Leprabacillen aufzufassen, welche nur bei den überempfindlichen Formen der Lepra mit relativ hoher Immunität, d. h. bei der tuberkuliden Lepra auftritt. Die anergische, maligne „lepromatóse“ Form des Aussatzes verhält sich gegenüber der Leprolineinspritzung refraktär.

Unsere histologischen Untersuchungen beziehen sich auf die durch die Leprolinbehandlung reaktivierten Herde ruhender, in Ausheilung begriffener tuberkulider Lepra und auf die Aktivierung fortschreitender (also bereits spontan mehr oder weniger „aktivierter“) tuberkulider Lepra. Dabei haben wir möglichst alle Stadien der Reaktion erfaßt und sowohl die reaktivierten Herde selbst als auch die frischen kollateralen „roten Höfe“ untersucht. Wir konnten dabei zeigen, daß es unter dem Einfluß der parenteralen Leprolinzufuhr zu einer Auflockerung der alten tuberkuliden Herde kommt. Diese zeigen ein starkes kollaterales Ödem und mächtige Hyperämie, die Knötchen selbst wandeln sich durch das interzelluläre Ödem, durch die mächtige Vakuolisierung der Epitheloidzellen, die frischen zentralen fibrinoiden Nekrosen und die breite kollaterale Rundzelleninfiltration in typischer Form um. Die Veränderung ist flüchtig, die Hyperämie und das Ödem bilden sich innerhalb von 24—48 Stunden zurück, die fibrinoiden Nekrosen, die Vakuolisierung der Epitheloidzellen und die begleitende periphere Rundzelleninfiltration verschwinden gewöhnlich innerhalb einer Woche, so daß dann auch histologisch wieder das Bild der ruhenden tuberkuliden Lepra besteht. Es ist uns nicht gelungen, während irgendeiner Phase der Reaktion Bacillen oder Bacillentrümmer in einem der Herde nachzuweisen, dadurch unterscheidet sich die künstlich durch Leprolineinspritzung provozierte Reaktion von der spontanen Reaktion bei tuberkulider Lepra, bei welcher sich in der Regel in den reaktivierten Herden (wenigstens in den frischen Stadien) Bacillen oder Bacillentrümmer nachweisen lassen.

Interessanter als die Veränderungen an den tuberkuliden Herden selbst erscheinen uns die histologischen Veränderungen im sog. „roten Hof“.

Klinisch ist dieses perifokale Erythem äußerst flüchtig, es besteht in der Regel nur 24 Stunden lang und verschwindet, ohne sichtbare Hautveränderungen zurückzulassen. Histologisch ist der rote Hof während des akuten Stadiums gekennzeichnet durch eine starke Hyperämie und ein hochgradiges Ödem, sowie durch eine eigenartige schleimig-fibrinoide Bindegewebsverquellung, welche knötchenförmig-herdförmig auftritt und sich später in eine herdförmige fibrinoide Nekrose umwandelt. Sitz dieser Veränderungen ist vorwiegend das lockere fibrilläre Bindegewebe um die Haarfollikel und um die Hautdrüsen, sie finden sich aber auch isoliert im kollagenen Bindegewebe des Coriums. Gewöhnlich liegen die Herde in unmittelbarer Nachbarschaft eines kleineren oder mittleren Gefäßes, d. h. in der Adventitia desselben. Die Randpartien dieser fibrinoiden Degenerationen und Nekrosen zeigen regelmäßig eine dichte Infiltration. In den späteren Stadien der Reaktion kommt es zu einer Mobilisierung histiocytärer Bindegewebselemente und zu fortschreitender Organisation der Nekrosen, so daß schließlich das Bild eines Epitheloidzellenknötchens entsteht. Bacillen haben wir in keiner Phase dieser Entwicklung innerhalb des roten Hofs nachweisen können. Die klinischen Symptome des roten Hofs sind also vorwiegend durch die akuten Gefäßveränderungen, d. h. durch die Hyperämie und die seröse Exsudation bedingt, mit Abklingen dieser akuten Veränderungen verschwindet allerdings die perifokale Reaktion nicht, vielmehr lassen sich noch später histologisch die beschriebenen knötchenförmigen Bindegewebsreaktionen nachweisen.

Ergebnisse.

Unsere Untersuchungen über die Histologie der *Mitsuda-Reaktion*, über die Histologie der *spontanen Reaktion bei tuberkulider Lepra* und über die Histologie der *künstlich aktivierten tuberkuliden Lepra* zusammen mit den klinischen Beobachtungen dieser allergischen Leprareaktionen wurden mit dem Ziel ausgeführt, einmal einen Einblick in die Überempfindlichkeits- und Immunitätsverhältnisse beim Aussatz zu gewinnen und ferner um die histologischen Kriterien für diese Überempfindlichkeitsreaktionen aufzudecken. Schon *Jadassohn* und *Lewandowsky* haben angegeben, daß am Orte schrankenloser Vermehrung von Bacillen das Bild gewöhnlicher Entzündung entsteht, während sich die tuberkuliden Strukturen da bilden, wo Bacillen unter dem Einfluß von Antikörpern langsam zerfallen. Demnach dürfen wir die *tuberkulide Lepra als eine Infektion bei einem Individuum mit hoher Immunität betrachten* und dem entspricht der Verlauf und die Verbreitung der tuberkuliden Lepra. Sie ist gutartig, verläuft langsam, neigt zu spontaner Ausheilung und führt nach unseren Erfahrungen nicht zu visceralen lepromatösen Veränderungen. Experimentell läßt sich diese Immunität gegenüber der leprösen Infektion bei tuberkulider Lepra leicht nachweisen, dies gelingt vorwiegend mit der Reaktion nach *Mitsuda*. Wir haben nun zeigen können, daß diese

Reaktion histologisch Besonderheiten erkennen läßt, die sich als Ausdruck einer allergischen Reaktion deuten lassen. Neben unspezifischen entzündlichen Veränderungen kommt es am Orte der Einspritzung abgetöteter Leprabacillen zu einer eigenartigen Bindegewebsreaktion, welche wir nach den grundlegenden Untersuchungen von *Roessle*, *Gerlach*, *Klinge* u. a. als das histologische Substrat einer Überempfindlichkeitsreaktion auffassen können. Diese Reaktion besteht in einer eigenartigen schleimig-

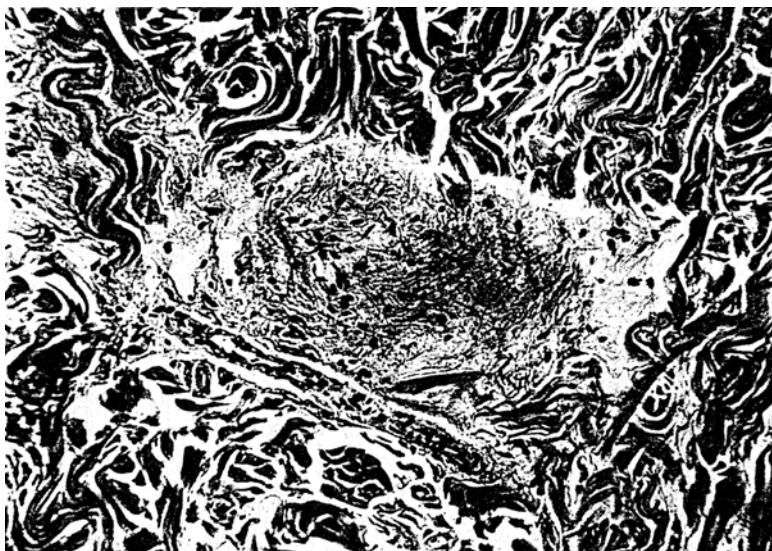


Abb. 12. *Typische schleimig-fibriinoide Bindegewebsdegeneration* aus dem Randgebiet eines Herdes tuberkulöser Lepra (Beobachtung Dr. F. L. Alayon) während einer tuberkulösen Spontanreaktion. Man erkennt in der Adventitia eines längsgetroffenen kleinen Blutgefäßes einen ziemlich scharf umschriebenen Herd mit dem typischen „Bindegewebsschaden“. Diese Veränderung ist kennzeichnend für die *Mitsuda*-Reaktion, für die spontane tuberkulöse Reaktion und für die künstlich durch Leprominzufuhr erzeugte Reaktion bei tuberkulöser Lepra. Die Herde sind bacillenfrei bei der *Mitsuda*-Reaktion, d. h. bei dieser enthalten sie die künstlich eingeführten Bacillen, die aber rasch abgebaut werden, ferner bei der künstlichen Aktivierung tuberkulöser Lepra. Sie enthalten Bacillen bei der spontanen tuberkulösen Reaktion, wenigstens in der ersten Phase, sie werden aber rasch zerstört. An die in der Abbildung dargestellte Phase schließt sich die Nekrose und später die Organisation und Knötchenbildung an. Letztere ist also weniger der Ausdruck einer Lepra, vielmehr der Ausdruck einer Überempfindlichkeit gegenüber der Lepra.

fibrinoiden Verquellung des Bindegewebes, hauptsächlich um die Blutgefäße, in einer fibrinoiden Nekrose und einer sich daran anschließenden Organisation der Nekrosen durch histiozytäre Zellen, so daß schließlich Bilder entstehen, welche nicht von den von *Aschoff*, *Graeff*, *Fahr*, *Siegmund* u. a. beschriebenen rheumatischen Knötchen zu unterscheiden sind und die hauptsächlich von *Klinge* nicht als Ausdruck einer spezifischen Infektion, vielmehr als Ausdruck einer allergischen Reaktion gedeutet wurden. Es sei hier bereits erwähnt, daß mein Schüler *Fernando Lecheren*

Alayon im Herzmuskel Lepröser charakteristische *Aschoffsche Knötchen* nachweisen konnte, wie sie von *Masugi* bei Tuberkulosen gefunden wurden. Mit *Klinge* sind wir der Ansicht, daß diese Knötchen nicht der Ausdruck einer leprösen Infektion, vielmehr der Ausdruck einer Überempfindlichkeit gegenüber der Lepra sind.

Die Untersuchung spontaner allergischer Reaktionen der tuberkuliden Lepra (tuberkulide Leprareaktion *Wade*) hat nun gezeigt, daß bei der Aktivierung ruhender tuberkulider Herde in der Umgebung derselben Veränderungen auftreten, die durchaus denjenigen bei der *Mitsuda*-Reaktion entsprechen, d. h. auch hier finden sich die charakteristischen Bindegewebsveränderungen in Form der schleimig-fibrinoiden Degeneration, der fibrinoiden Nekrose und schließlich der Knötchenbildung (vgl. Abb. 12). Lediglich im Beginn der Reaktion lassen sich (als Ausdruck der durch eine Bakterienaussaat bedingten Entstehung der Reaktion) erhaltene Leprabacillen nachweisen, diese zerfallen aber bald, so daß das vollentwickelte Knötchen regelmäßig bacillenfrei ist. In dieser Beobachtung sehen wir einen Beweis für die von *Jadassohn* und *Lewandowsky* aufgestellte Behauptung, daß die Knötchenbildung bei der tuberkuliden Lepra der Ausdruck der Bacillenzerstörung durch spezifische Antikörper ist.

Die gleichen histologischen Veränderungen, wie wir sie bei der *Mitsuda*-Reaktion und bei der spontanen tuberkuliden Reaktion nachweisen konnten, haben wir bei der künstlichen Aktivierung der tuberkuliden Lepra durch Einspritzung von Leprolin gefunden. Die klinisch sehr eindrucksvolle Reaktion ist auch hier histologisch gekennzeichnet durch die typische Bindegewebsdegeneration (den „*Bindegewebsschaden*“ *Roessle*) in Form der schleimig-fibrinoiden Verquellung, der fibrinoiden Nekrose und der sekundären Knötchenbildung. Die Tatsache, daß wir innerhalb dieser Fokalreaktion niemals Bakterien nachweisen konnten, legt die Annahme nahe, daß diese knötchenförmigen Bindegewebsreaktionen nicht nur der Ausdruck der Bacillenzerstörung unter dem Einfluß von spezifischen Antikörpern sind, sondern daß sie auch als Ausdruck einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Bacillenoxinen aufgefaßt werden können.

Die für die Lepra typische Erscheinung ist das „*Leprom*“, d. h. eine chronische, produktive Entzündung, die durch die Anwesenheit zahlreicher Bacillen und die Entwicklung vakuolierter Epitheloidzellen, d. s. die *Virchow-Zellen*, gekennzeichnet ist. Dieses *Leprom* fehlt bei der tuberkuliden Lepra, letztere ist also nicht schlechthin ein echter Aussatz, von dem sie sich auch durch den ganzen Verlauf und die Neigung zu spontaner Ausheilung klinisch deutlich unterscheidet. *Die tuberkulide Lepra ist vielmehr ein Zustand ständiger Überempfindlichkeit oder besser hoher Immunität gegenüber der leprösen Infektion*, bei welcher letztere lediglich zu lokalen Überempfindlichkeitsreaktionen, nicht aber zu echter Lepra führt.

Literaturverzeichnis.

- Ambrogio, A.:* Pathologica (Genova) **25**, 524—531 (1933). — *Aschoff:* Verh. dtsch. path. Ges. 1904, H. 2, 46f. — *Baelz, E.:* Mh. Dermat. 1885, Erg.-H. 22. — Berl. klin. Wschr. 1897 II, 997. — *Bargehr, P.:* Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indie **65**, 756 (1925); **66**, 188, 603 (1926). — Münch. med. Wschr. 1926 II, 2209. — Z. Immunforsch. **47**, 529 (1926); **49**, 346 (1926). — Arch. f. Dermat. **152**, 462 (1926); **153**, 295 (1927). — *Bechelli, L. M. e José Campos Sampaio:* Rev. Bras. de Leprologia, **4** (1936). — *Beurmann, de et Claude:* Ann. de Dermat. **1938**, 584. — *Beurmann, de et Gougerot:* Trib. méd. **1906**, 757. — Bull. Soc. franç. Dermat. **1907**, 480. — Ikonogr. Salpétrière **23**, No 1 u. 2 (1910). — Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1907**, 1397, 1411. — Lepra (Lpz.) **11**, 175, 179, 301 (1910); **14**, 73 (1914). — *Beurmann, de et Labourdette:* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1912**, 741. — *Beurmann, de et Laroche:* Bull. Soc. franç. Dermat. **1909**, 79. — *Beurmann, de, Roubinovitsch et Gougerot:* Revue neur. **1906**, 292. — Ann. de Dermat. **1906**, 393, 405. — *Büngeler, W.:* Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 686, 721. — *Chiari, H.:* Beitr. path. Anat. **80** (1928); **88** (1931). — Wien. klin. Wschr. **1932 I**; **1937 I**. — Der Rheumatismus. Leipzig 1938. — *Chiyuto, S.:* Monthly Bull. Philippine Health Serv. **12**, 300 (1932). — *Dubois et Degotte:* Bull. Soc. Path. exot. Paris **27**, 802 (1934). — *Fahr:* Virchows Arch. **226**; **232**, 134 (1921). — Dtsch. Arch. klin. Med. **134**. — Klin. Wschr. **1929 II**, 1995. — *Fernández, I. M.:* Rev. Bras. de Leprologia **5**, 419 (1937); **6**, 425 (1938); **7** (1939). — Rev. dermat. argent. **18**, 108 (1934). — *Ferrari:* Zit. bei Klingmueller. — *Geipel:* Dtsch. Arch. klin. Med. **85**, 74 (1906). — Münch. med. Wschr. **1907 u.** **1909**. — *Gerber:* Zit. bei Klingmueller. — *Graeff:* Rheumatismus. Berlin 1936. — *Hayashi, F.:* Mitsudas skin reaction and Leprosy Classification (abstract). — *Hoffmann:* Zit. bei Klingmueller. — *Jadassohn u. Lewandowsky:* Zit. bei Klingmueller. — *Jeanselme:* Zit. bei Klingmueller. — *Klinge:* Erg. Path. **27** (1933). — Allergie und Entzündung. Jena: Gustav Fischer 1937. — *Klingmueller, V.:* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 10/2, Lepra, s. dort Literatur. — *Koch, R.:* Zit. bei Klingmueller. — *Kyrle:* Zit. bei Klingmueller. — *Langen, de:* Meded. Dienst Volksgezdh. Nederl.-Indie **18**, 113 (1929). — *Leloir:* Zit. bei Klingmueller. — *Mantoux u. Pauvrièr:* J. des Prat. **1909**, 733. — *Marchoux:* Zit. bei Klingmueller. — *Mariani, G.:* Giorn. ital. Dermat. **65**, 402 (1924); s. weitere Lit. bei Klingmueller. — *Masugi, Murasawa, Yū-Shū:* Virchows Arch. **299**, 426 (1937). — *Maurano, Flavio:* Rev. Bras. de Leprologia **4**, 49 (1936). — *Mitsuda:* III. Conférence Internationale de la Lépre, Strasbourg 1923, p. 29. — Weitere Literatur s. bei Klingmueller. — *Montañes:* Trabajos del Sanatorio Nacional de Fontilles (España) 1934. — *Motta, J.:* Rev. Bras. de Leprologia **6**, No 4, 387 (1938). — *Muir, E.:* Lep. in India. **5**, 204 (1933); weitere Literatur s. bei Klingmueller. — *Negro, E.:* Trabajos del Sanatorio Nacional de Fontilles, Vol. 1, p. 179. 1932—33. — *Pullock:* Zit. bei Klingmueller. — *Parmakson, P.:* Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **42**, 117, 401 (1938). — *Portugal, H.:* Rev. Bras. de Leprologia **6**, 401 (1938). — *Rabello, Jr.:* Rev. Bras. de Leprologia **5**, 465 (1937). — *Rodriguez, J.:* Internat. J. of Lepr. **6**, No 1 (1938). — *Roessle:* Virchows Arch. **288**. — *Rotberg, A.:* Rev. Bras. de Leprologia **5**, 45 (1937); **6** (1938). — *Ryrie, G.:* Internat. J. of Lepr. **6**, No 2 (1939). — *Schujman, S.:* Rev. Bras. de Leprologia **4**, 469 (1936). — Rev. de dermat. argent. **19**, 411 (1935). — *Souza Araujo, H. G.:* Medicamenta **11**, 2—6 (1932). — *Souza Campos, N.:* Rev. Bras. de Leprologia **6**, 31 (1938). — *Souza Lima-Mendoza, Lauro e S. Schujman:* Rev. Bras. de Leprologia **4**, 129 (1936). — *Souza Lima, Moacyr:* Rev. Bras. de Leprologia **6**, 443 (1938). — *Stein and Steperin:* Urologic Rev. **38**, 860 (1934). — *Talalajew:* Klin. Wschr. **1929 I**, 124. — Zbl. Path. **35**, 70. — Erg. Path. **21**, 2 (1926). — *Teagues, O.:* Philippine J. Sci. **4**, 323 (1909). — *Wade, H. W.:* Internat. J. of Lepr. **2**, 279 (1934); weitere Literatur s. bei Klingmueller.