

(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.

IV. Mitteilung.

Klinische und histologische Untersuchungen über die spontane Reaktion
beim lepromatösen Aussatz.

Von

Prof. Dr. Walter Büngeler und Dr. A. F. Martins de Castro.

Mit 9 zum Teil farbigen Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 4. Mai 1940.)

Im Verlauf der bösartigen, „lepromatösen“ Form des Aussatzes kommt es häufig zur sog. spontanen „*Leprareaktion*“, welche schon von *Danielssen* und *Boeck, Hansen* u. a. beschrieben wurde. Die Reaktion ist klinisch gekennzeichnet durch Fieber (bis 41°), Pulsbeschleunigung, allgemeine Abgeschlagenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Magen-Darmerscheinungen und manchmal durch rheumatische Gelenkbeschwerden. An der Haut kommt es zur Reaktivierung alter lepromatöser Veränderungen, d. h. zu starker Rötung und Schwellung älterer lepromatöser Herde. Nach unseren Beobachtungen dürfen wir annehmen, daß sich ähnliche Reaktivierungen und frische entzündliche Veränderungen auch an den lepromatösen Veränderungen der inneren Organe, besonders in der Leber und in der Milz entwickeln. Es spricht für diese Annahme die klinisch häufig zu beobachtende Milz- und Leberschwellung während einer spontanen Reaktion. Außer der Reaktivierung alter Hautveränderungen können in der Haut auch frische Knoten und Schwellungen in vorher scheinbar gesunder Haut auftreten. Wir werden weiter unten noch auf die Frage eingehen, ob es sich dabei wirklich um neue, frisch entstandene (hämatogene) Metastasen handelt oder ob es sich um die Aktivierung bereits vorher vorhandener Infiltrate handelt, welche wegen ihrer geringen Ausdehnung der klinischen Untersuchung entgingen. Nach der Reaktion verschwinden die neuen Eruptionen zum Teil ganz, andere bleiben bestehen. Die reaktivierten älteren Herde bilden sich nach der Reaktion teilweise etwas, selten sogar ganz zurück, andere Herde dagegen können vergrößert und verhärtet bleiben; auch geschwüriger Zerfall einzelner Knoten wird beobachtet. Beziiglich aller Einzelheiten über den klinischen Verlauf der Reaktion verweisen wir auf die ausführliche Darstellung von *Klingmüller*, sowie auf die neueren Untersuchungen von *A. A. Stein*. Die Ursache der Spontanreaktion wird

verschieden beurteilt. Veränderungen der Ernährungsverhältnisse, des Klimas, Überanstrengung, Gravidität u. a. Bedingungen wurden beschuldigt, wobei man ganz allgemein an eine Herabsetzung der Widerstandskraft durch äußere oder innere Faktoren denkt, ähnlich wie beim Wiederaufflackern einer latenten oder langsam fortschreitenden Tuberkulose. Wahrscheinlich ist dabei, daß alle diese Faktoren in der Hauptsache eine frische Bacillenstreuung bedingen, die dann ihrerseits für die Reaktivierung bis dahin latenter Herde verantwortlich zu machen ist. So führt *Canadan* die Reaktion auf eine Toxämie oder Bacillämie zurück. Auch *Muir* glaubt, daß die im Anschluß an eine Jodbehandlung auftretende akute Leprareaktion so zustande kommt, daß Leprome unter dem Einfluß des Jods zerfallen, wobei es zur Eröffnung bacillenhaltiger Virchowzellen und deren Einschwemmung in die Blutbahn kommt. *Muir* sieht in dieser Bacillämie die eigentliche Ursache der Leprareaktion. Tatsächlich findet man nach unseren Erfahrungen bei der lepromatösen Form des Aussatzes mit größter Regelmäßigkeit in der Leber und in der Milz lepromatöse Intimagrannulome in den kleinen Gefäßen, welche man leicht als die Quelle einer Bacillämie ansehen kann. *Muir* hat die klinischen Erscheinungen der Leprareaktion eingehend beschrieben, er unterscheidet dabei: erstens die Schwellung der bereits vorhandenen leprösen Infiltrate, die Schwellung der Nerven, der Leber, Milz, Lymphdrüsen und der Hoden, zweitens das Auftreten frischer rötlicher Knoten, deren Entstehung er als embolisch bedingt erklärt und die nach wenigen Tagen wieder verschwinden können, drittens Fieber und viertens Bacillämie, Leukocytose, beschleunigte Erythrocytensenkung. Nach zahlreichen Angaben in der Literatur und nach unseren eigenen Beobachtungen ändert sich häufig im Anschluß an eine Reaktion der Verlauf des Aussatzes, er gestaltet sich milder und es kommt gelegentlich zur völligen Heilung einzelner Infiltrate. Gelegentlich des letzten nationalen Leprakongresses in São Paulo (1939) sind auf Grund dieser Beobachtungen die Ärzte des Paulistaner Lepradienstes zu dem Schluß gekommen, die Leprareaktion und ihre Symptome klinisch *nicht* mehr zu behandeln, da sie als ein durchaus günstiges Ereignis im Verlaufe der Erkrankung angesehen werden kann.

Histologische Untersuchungen der leprösen Infiltrate während einer spontanen Reaktion wurden bereits von mehreren Untersuchern durchgeführt. So hat *Siebert* Leprome untersucht, nachdem er vorher durch Jodbehandlung künstlich eine Reaktion hervorgerufen hatte. Abgesehen von einer gewissen Hyperämie während der Reaktion konnte er Unterschiede im histologischen Bilde nicht feststellen. Nach *Green* kommt es während der Reaktion zu einer serösen Durchtränkung des Leproms und zu relativer Abnahme der Bacillenzahl. Ähnliche Angaben macht *Hopkins*. *Lowe* fand Leukocytose und gleichfalls Verringerung der Bacillenzahl. Wir zitieren ferner hier die Arbeiten von *Barrera* und *Chavarria* sowie die Untersuchungen von *Braul*, deren Ergebnisse genauer bei *Klingmüller* beschrieben sind und die hier entsprechend der Beschreibung von *Klingmüller* wiedergegeben werden sollen. *Barrera* und *Chavarria* fanden während der Reaktion

in der Cutis und im subcutanen Zellgewebe reichliche Neubildung von Capillaren, Hypertrophie des Bindegewebes bei auffallender Armut an Bindegewebeszellen und in vielen Gefäßen das Bild einer oft zum Verschluß führenden Endangitis. Typische Leprazellen haben sie nicht gefunden. Die frischen Knötchen sitzen dabei an den Lymphgefäßen unter der Haut, die Epidermis selbst zeigt keine Veränderungen. Es fehlen ferner in den Knötchen Leprabacillen, welche sich dagegen unter der Epidermis um und innerhalb der Blutgefäße nachweisen lassen. *Braul* beschreibt Abflachung der Papillen und stärkere Pigmentation der verdünnten basalen Epithelschicht; neben diesen, für alte „erloschene“ Leproms typischen Veränderungen fand *Braul* um die Schweißdrüsen und um die Capillaren neue Infiltrate, welche aus jungen epithelialen Zellen mit stark vakuolisierterem Protoplasma und großen Mengen von Leprabacillen in Gestalt von Globi bestehen. Auch vakuolierte, bacillenhaltige Riesenzellen hat *Braul* beobachtet. Er betrachtet diese Veränderungen als Zeichen eines Aufflackerns alter, bereits vor Beginn der Reaktion bestehender lepröser Herde.

Neuere Untersuchungen über das histologische Bild bei der spontanen Lepra-reaktion verdanken wir *A. A. Stein*. Diese Untersuchungen wurden gleichzeitig mit unseren eigenen durchgeführt und führten zum Teil zu ähnlichen Ergebnissen. *Stein* untersuchte frische Knoten, welche 12 Stunden, 1, 2, 3 und 4 Tage nach Beginn der Reaktion durch Probeexcision entnommen wurden. Es handelte sich dabei um frische, d. h. erst während der Reaktion neu entstandene Infiltrate von Erbsen- bis Nußgröße. *Stein* fand bereits in den 12 Stunden alten Infiltraten Ansammlungen von Leprazellen in den tieferen Schichten der Cutis. Diese lipoidhaltigen Leprazellen enthalten Leprabacillen verschiedenster Form, d. h. typische Stäbchen bis zum körnigen Zerfall der Bacillen. Außer den Virchowzellen finden sich lymphocytäre Infiltrate und Fibroblastenwucherungen. Ferner fand *Stein* Leprazellen um erweiterte Gefäße der oberen Cutisschichten. Diese Infiltrate nehmen im Verlauf der ersten 24 Stunden an Größe und Ausbreitung zu, wobei man regelmäßig reichliche Hansenbacillen nachweisen kann. Im Verlaufe der nächsten 2–3 Tage entwickelt sich aus diesen mehr diffus angeordneten Infiltraten ein regelrechtes knotenförmiges Leprom mit stark vakuolisierten und lipoidreichen Leprazellen, großem Bacillenreichtum und vielen degenerierten Bacillen. Nach 4 Tagen besteht das typische Bild des Lepragranuloms, welches sich von den oberen Hautschichten kontinuierlich bis in die Subcutis erstreckt. Nach *Stein* handelt es sich also bei den frischen Eruptionen um nichts mehr, als um ein rasch wachsendes spezifisches Granulom, welches alle charakteristischen Eigenschaften des Leproms in mehr oder weniger deutlicher Form von Anfang an aufweist. Außer diesen, von *Stein* als „spezifische“ Veränderungen bezeichneten Erscheinungen beobachtete er noch „unspezifische“ Veränderungen, welche uns mit Rücksicht auf unsere eigenen Untersuchungen und mit Rücksicht auf die früheren Untersuchungen von *Büngeler* und *Fernández* besonders wichtig erscheinen. *Stein* beobachtete im Bindegewebe der frischen Infiltrate eine starke Quellung der kollagenen Fasern, Homogenisation und Kernschwund. Bei Färbung nach *van Gieson* färben sich die Fasern gelb. In den tieferen Schichten der Cutis beobachtete er Erythrocyten- und Leukocytenansammlungen. Diese Schwelling der Bindegewebefasern und deren Homogenisierung ist nach 24 Stunden noch wesentlich deutlicher ausgeprägt, wobei es gleichzeitig zu einer starken leukocytären Infiltration der einzelnen Herde kommt. Ferner beobachtete *Stein* eigenartige Veränderungen an den Gefäßwandungen in Form von Schwellungen, Zerfaserungen, netzartigen Aufsplitterungen und selbst Gefäßwandnekrosen. Nach 2 Tagen entwickelt sich das typische Bild einer fibrinoiden Degeneration und Nekrose. Nach *Stein* weisen diese unspezifischen Veränderungen in der Haut, und zwar die fibrinoide Quellung des Bindegewebes, das Ödem, die fibrinoide Nekrose, die beschriebenen Gefäßwand-

veränderungen, die Blutungen und leukocytären Infiltrate auf das Vorhandensein einer *hyperergischen Entzündung* im Sinne von *Rössle, Gerlach, Schwartzmann* und *Abrikossow* hin, er betrachtet sie als ähnliche Veränderungen, wie sie beim *Shwartzmannschen Phänomen* beobachtet werden.

Bevor wir auf die Pathogenese der Reaktion eingehen, geben wir im folgenden die Beschreibung einiger typischer Erscheinungen während der Reaktion. Im Verlaufe der letzten 3 Jahre haben wir an einer großen Zahl von Kranken mit tuberkulider und lepromatöser Lepra Probeexcisionen in den verschiedensten Stadien der Krankheit und besonders auch während spontaner oder künstlich hervorgerufener Reaktionen ausgeführt. Über die Beobachtungen allergischer Reaktionen bei der tuberkuliden Lepra haben *Büngeler* und *Fernández* bereits ausführlich berichtet; im folgenden sollen die entsprechenden Veränderungen bei der malignen, lepromatösen Form des Aussatzes beschrieben werden. Wir geben zuerst eine Beschreibung der von uns beobachteten klinischen Veränderungen.

Das klinische Bild der Leprareaktion.

Die klinischen Erscheinungen der Leprareaktion treten in ganz verschiedener Form auf, sie können indessen schematisch in zwei großen Gruppen zusammengefaßt werden, nämlich:

1. Die neuen Eruptionen, welche das am meisten charakteristische Phänomen der Reaktion darstellen und
2. die Reaktivierung alter, bereits vor der Reaktion nachweisbarer lepromatöser Veränderungen.

Die *neuen Eruptionen* entwickeln sich in vorher „klinisch“ gesunder Haut, sie entwickeln sich als Flecken, Papeln und am häufigsten als Knötchen. Die *makulöse* Form der Reaktion bildet hochrote Flecke, die teilweise auf leichten Druck mit dem Glasspatel verschwinden, deutlich infiltriert sind und isoliert münzenförmig oder zusammenfließend auftreten, wobei sie ausgedehnte Herde mit unregelmäßigen Rändern bilden können. Bei dieser Form werden oft kleinste Herde klinisch nachweisbar, die wegen ihrer geringen Ausdehnung und bei fehlender Infiltrierung vorher der klinischen Untersuchung entgangen waren. Die *papulöse Form* der Reaktion tritt gewöhnlich zusammen mit der makulös-erythematösen Form auf, wir bezeichnen sie dann als *erythematös-papulöse Form*. Sie zeigt klinisch lenticuläre, hochrote entzündete Flecke mit zentraler Papel. In manchen Fällen finden wir Flecke mit abgebläßtem, vesiculärem oder bullösem Zentrum und sprechen dann von *papulo-vesiculösen* oder *papulo-bullösen* Herden. Diese Veränderungen treten in sehr verschiedener Zahl auf, entweder isoliert oder gruppiert (letzteres wird gelegentlich mit vorwiegender Lokalisation an den Gliedern beobachtet). Die Veränderungen sind während des akuten Stadiums sehr schmerhaft. Die *knötchenförmige* Abart der Reaktion bildet unter der lebhaft geröteten Haut entsprechend der Reaktionsphase

mehr oder weniger harte und bewegliche knotenförmige Infiltrate, welche sich sehr schnell entwickeln und deutlich druckschmerhaft sind. Die Schmerhaftigkeit auf Druck ist um so größer, je akuter die Veränderungen sind. Die Grenzen der Knoten in der Tiefe der Haut sind unscharf. Die Größe der Knötchen schwankt sehr, etwa zwischen der einer Erbse und einer Nuß; in der Regel können sie schon mit bloßem Auge leicht wahrgenommen werden. In Fällen heftiger Reaktion finden wir die Veränderungen über die ganze Haut verteilt; bei weniger stürmischem Verlauf macht sich eine Bevorzugung der Glieder und des Gesichts bemerkbar (d. h. der hauptsächlich dem Licht ausgesetzten Hautpartien). Die noduläre Form ähnelt gelegentlich sehr einem *Erythema nodosum*.

Die beschriebenen Veränderungen können mit Flüssigkeitsansammlungen im Papillarkörper und innerhalb des Epithels verbunden sein, d. h. die exsudativen Vorgänge können so stark sein, daß es zu einer intra- und subepithelialen Blasenbildung der Haut kommt. Die intraepithelialen Blasen finden sich stets unter der Hornschicht, sie erscheinen gewöhnlich am 4. oder 5. Tage nach Beginn der Reaktion. Sie sind meist stark gespannt und prall mit einer citronengelben Flüssigkeit gefüllt. Durch das Platzen der Blasen kommt es oft zu oberflächlicher Ulceration. In anderen Fällen bilden sich durch Mischinfektionen (Staphylokokken und Streptokokken) impetigoähnliche oder erysipelatöse Sekundärveränderungen, die das klinische Bild stark verwischen können. Innerhalb der Flüssigkeit lassen sich in der Regel Hansenbacillen nachweisen. In seltenen Fällen haben wir größere Abscesse mit weitgehender Zerstörung aller Hautschichten gefunden. Die Veränderungen heilen je nach ihrer Intensität mit einfacher Pigmentation, Depigmentation oder mit tiefer Narbenbildung aus.

Was die *Reaktivierung bereits vorher bestehender lepromatöser Herde* betrifft, so konnten wir beobachten, daß im allgemeinen die Stärke dieser Reaktivierung von der Intensität der allgemeinen Erscheinungen abhängt. Wir konnten Fälle beobachten, welche ausschließlich neu entstandene reaktive Herde aufwiesen, ohne daß es gleichzeitig zu einer Reaktivierung alter Herde kam; es handelt sich dabei um Kranke, die während der Reaktion keinerlei Allgemeinerscheinungen aufwiesen. In anderen Fällen fanden wir neben den frischen Eruptionen eine starke Reaktivierung älterer Herde, wobei es sich stets um Fälle mit schweren Allgemeinerscheinungen handelte.

Eine besondere Erwähnung verdienen noch die Fälle von *Lepra mixta*, genauer gesagt, die Fälle maligner lepromatöser Lepra mit Lokalisation in der Haut *und* in den Nerven (bezüglich der grundsätzlichen Unterschiede zwischen der lepromatösen und tuberkuliden Form verweisen wir auf die Arbeiten von Büngeler und Fernández. Hier sei nur erwähnt, daß die *Lepra nervosa im allgemeinen eine tuberkulide Lepra ist*,

daß es aber auch Formen von gemischter Lepra gibt, bei der die Hautveränderungen und die Nerveninfiltrate histologisch das Bild des Leproms, also der malignen lepromatösen Form zeigen). In allen Fällen von Lepra mixta, die wir während einer spontanen Reaktion beobachteten, fanden wir auch reaktive Veränderungen an den Nerven, die besonders leicht am N. cubitalis nachweisbar waren (gelegentlich auch an einem oder an beiden Nn. poplitei). Bei der Palpation läßt sich leicht eine Verdickung der Nerven feststellen, außerdem sind die Nerven spontan und auf Druck schmerhaft. Diese Schmerhaftigkeit kann so stark werden, daß man bei der Behandlung ohne Opiate und andere schmerzstillende Mittel nicht auskommt.

Das histologische Bild der Leprareaktion.

Das Material für unsere mikroskopischen Untersuchungen stammt ausnahmslos von Fällen mit *bacillenpositiven* Hautveränderungen, d. h. von Fällen mit tuberöser Lepra der Haut oder von Fällen lepromatöser „Lepra mixta“. Entscheidend für diese Diagnose war einmal der histologische Befund früherer Untersuchungen, der typische bacillenreiche Leprome mit vielen Virchowzellen ergeben hatte und ferner der *negative* Ausfall der Reaktion nach *Mitsuda*. Ferner finden sich in unserem Material einige seltene Fälle reiner nervöser Lepra mit negativer Mitsudareaktion und positivem Bacillenbefund, die wir dementsprechend gleichfalls als lepromatösen Aussatz bezeichnen.

Entsprechend der oben gegebenen Beschreibung des klinischen Bildes der Reaktion stammen unsere Probeexcisionen teils von älteren reaktivierten Herden, teils von frischen Eruptionen. Es handelt sich bei dieser Unterscheidung zwischen frischer Eruption und altem reaktiviertem Herd lediglich um eine *klinische* Unterscheidung. Wir konnten nämlich im Verlauf unserer Untersuchungen nachweisen, daß sich in dem aus frischen Eruptionen stammenden Untersuchungsmaterial (welches also — nach dem klinischen Bilde wenigstens — aus einer vorher gesunden und erst frisch während der Reaktion erkrankten Hautpartie entnommen wurde) in verschiedenen Hautschichten kleine umschriebene oder mehr diffus angeordnete Infiltrate fanden, welche hauptsächlich um die Gefäße, Drüsen, Nerven und Follikel angeordnet waren, reichlich vakuolisierte, schaumige, lipoidhaltige Virchowzellen enthielten und in denen sich immer reichliche, manchmal massenhafte und selbst in Globi angeordnete Hansenbacillen fanden. Dieser, zuerst überraschende Befund ist leicht erklärlieh. *Maurano* hat kürzlich auf dem 4. Kongreß des Paulistaner Lepradienstes über Untersuchungen an „gesunder“ Haut bei Kranken mit lepromatösem Aussatz berichtet. Er konnte in einem großen Prozentsatz der Fälle nachweisen, daß die klinisch gesunde Haut histologisch kleinste lepromatöse Infiltrate erkennen läßt, er hat diese Veränderungen in Übereinstimmung mit *Wade*

als „*Lepra cutanea diffusa*“ bezeichnet. Diese diffuse Hautlepra ist offenbar viel häufiger, als es nach dem Ergebnis der klinischen Beobachtungen scheint. So fand z. B. *Stein* bei 6 Fällen von Knotenlepra in allen Probeexcisionen aus der klinisch gesund erscheinenden Haut typische, allerdings kleine, perivasculäre lepromatöse bacillenhaltige Infiltrate. Dem entsprechen auch die Untersuchungen von *Köbner*, *Müller* und *Doutrelepont*, die in Blutstropfen, welche aus klinisch unveränderter Haut (bei Fällen von lepromatösem Aussatz) gewonnen wurden, Hansenbacillen nachweisen konnten. *Stein* und *Steperin* fanden



Abb. 1. Kleines typisches Leprom mit zahlreichen stark vakuolisierten und bacillenhaltigen Virchowzellen. Das Präparat stammt aus einer Hautpartie, die klinisch als gesund angesprochen wurde und die keinerlei makroskopisch wahrnehmbare Veränderungen aufwies.

Leprabacillen in künstlich durch Vereisung erzeugten Hautblasen beim lepromatösen Aussatz, und zwar in klinisch gesund erscheinenden Hautpartien. Wir erwähnen ferner die Beobachtungen von *Melik Bek Sultanow*, *Manalang* und von *Nolasco* über kleine lepromatöse Hautinfiltrate im Bereich klinisch unveränderter Haut bei Fällen von *Lepra lepromatosa*. Eine eigene interessante Beobachtung soll hier noch erwähnt werden.

Es handelt sich um einen Kranken mit diffusem lepromatösem Aussatz, welcher in bestimmten periodischen Intervallen akute und sehr schwere Spontanreaktionen zeigte. Bei diesem Patienten haben wir in den Intervallen zwischen den Reaktionen an der klinisch intakten Haut kleine Scarifikationen vorgenommen und das so gewonnene Material auf säurefeste Stäbchen untersucht. Dabei ergab die bakteriologische Untersuchung in 80% der Abstriche Hansenbacillen. Die im Bereich der Haut mit positivem Bacillenbefund vorgenommenen Probeexcisionen ergaben denn auch histologisch kleinste, aber typische lepromatöse Infiltrate mit vielen Bacillen in den obersten Schichten des Coriums (s. Abb. 1).

Nach allen diesen Untersuchungen halten wir es für wahrscheinlich, daß es sich bei den sog. frischen Eruptionen nicht um neu entstandene hämatogene Metastasen infolge einer akuten Bacillenstreuung handelt, sondern daß vielmehr eine Aktivierung kleinsten bereits vorher bestehender Herde vorliegt. Diese Aktivierung kann allerdings indirekt durch eine allgemeine Bacillämie hervorgerufen werden. Auch Stein hält auf Grund seiner Untersuchungen die frischen Eruptionen für reaktiviert kleinste Herde, die wegen ihrer Kleinheit vorher der klinischen Untersuchung entgangen waren. Daß tatsächlich die Spontanreaktion in der Regel von einer Bacillämie begleitet wird, geht aus den Untersuchungen über positive Bacillenbefunde im Blut während der Reaktion hervor (A. Martins de Castro und Salles Gomes, Azzarello, Sacco, Köbner, Montegazza, Müller, Serra, Viotti, Vacco und Doglia, Barrera und Chavarria). Nur dürfen wir diese Bacillämie nicht als die Ursache der frischen Eruptionen in dem Sinne ansehen, daß es sich bei diesen um frisch entstandene hämatogene Metastasen handelt, vielmehr liegt die Wirkung der Bacillämie mit größerer Wahrscheinlichkeit in einer Aktivierung bereits vorher bestehender kleinsten Infiltrate.

Im folgenden geben wir im Auszug die Ergebnisse unserer histologischen Untersuchungen während der verschiedenen Stadien der Reaktion wieder.

1. A. B. F., Brasilianerin weißer Hautfarbe, 34 Jahre alt. Klinische Diagnose: *Lepra lepromatosa cutanea et nervosa (mixta)*. Die Kranke zeigt das typische Bild der Reaktion in der Form eines polymorphen papulösen Erythems mit vorzugsweiser Lokalisation an den Gliedern und in geringerer Ausdehnung im Gesicht. Die Probeexcision wurde im Bereich einer hochgradig ödematösen Papel vorgenommen, die sich im Verlauf von 2 Tagen in vorher gesunder Haut entwickelt hatte. Starke Allgemeinsymptome, Cubitalnerven leicht verdickt und schmerhaft.

Mikroskopische Untersuchung (B. 129): Maximales Ödem der obersten Hautschichten, besonders des Papillarkörpers, mit leichter diffuser leukocytärer Infiltration (mäßige Eosinophilie). An der Grenze der stark ödematösen Zone gegen die Lederhaut zu findet sich eine dichte, bandförmig angeordnete leukocytäre Infiltration, die in Form einer breiten Demarkationslinie den ödematösen Papillarkörper vom Corium abgrenzt. Die oberflächliche Schicht des Coriums ist mäßig ödematös, die Gefäße zeigen starke Leukocytenanreicherung und leukocytäre Infiltration der Gefäßwände. An einzelnen Stellen Mikroabscesse mit entsprechender Zerstörung der kollagenen Bindegewebsfasern. Die entzündlichen Veränderungen nehmen nach der Tiefe der Lederhaut an Stärke ab. Das subcutane Fett- und Bindegewebe zeigt mäßige Hyperämie, leichte diffuse leukocytäre Infiltration und Leukocytenanreicherung innerhalb der erweiterten Blutgefäße. Mit Fibrinfärbung kann eine leichte fibrinöse Exsudation innerhalb des ödematösen Papillarkörpers und in der Zone der leukocytären Demarkation nachgewiesen werden. Bei der Färbung nach van Gieson ergibt sich ein normales färberisches Verhalten der kollagenen Bindegewebsfasern.

Die sorgfältige Untersuchung des periglandulären, perifollikulären und perivaskulären Bindegewebes ergibt an keiner Stelle lepromatöse Infiltrate. Alkohol-säurefeste Bacillen konnten gleichfalls nicht nachgewiesen werden (vgl. Abb. 2).

2. J. F., Brasilianer weißer Hautfarbe, 15 Jahre. Klinische Diagnose: *Lepra lepromatosa tuberosa cutanea*. Der Kranke zeigt das Bild der spontanen Lepra-

reaktion (tiefe noduläre und schmerzhafte Form). Die einzelnen Herde erscheinen als ziemlich tief gelegene, hochrote und auf Druck stark schmerzhafte Knoten, welche vorwiegend an den Beugeseiten der oberen und unteren Extremitäten lokalisiert sind. Die Probeexcision wurde in diesem Falle an einem Knoten vorgenommen, der sich innerhalb von 2 Tagen an einer Stelle entwickelt hatte, an welcher bereits vor der Reaktion eine lepromatöse Veränderung bestanden hatte. Das knotenförmige Infiltrat wurde im ganzen entnommen.

Mikroskopische Untersuchung (B. 609): Mäßige Abplattung des Epithels und des Papillarkörpers. Papillarkörper, Corium und subcutanes Gewebe hochgradig hyperämisch und ödematos. Im Corium und in den oberen Schichten des subcutanen Fett- und Bindegewebes zahlreiche typische lepromatöse Infiltrate, welche

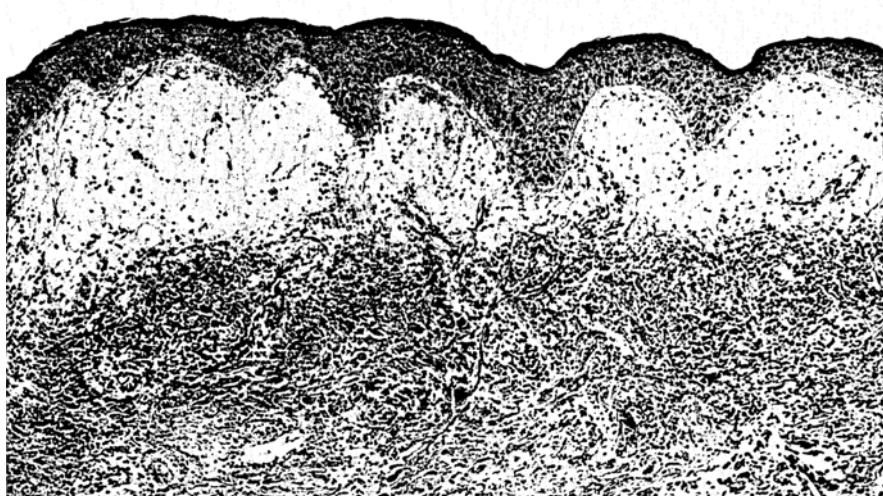


Abb. 2. Spontane Leprareaktion bei Lepra cutanea et nervosa (Lepra lepromatosa mixta). Das Präparat stammt aus einem 2 Tage alten Herd, der sich in vorher klinisch gesunder Haut entwickelt hat. Stärkstes Ödem des Papillarkörpers, breite leukocytäre Demarkation an der Grenze des ödematosen Papillarkörpers zum Corium. Keine alten lepromatischen Veränderungen, bacillenfreier Herd.

hauptsächlich um die Gefäße, um die Follikel, Drüsen und Nerven angeordnet sind. Die Infiltrate sind verschieden groß, um so größer, je tiefer sie in der Haut gelegen sind. In der Subcutis finden sich regelrechte makronoduläre Leprome. Alle diese lepromatösen Infiltrate zeigen nun gegenüber dem gewöhnlichen Leprom bei der ruhenden lepromatösen Lepra starke Veränderungen; sie sind hochgradig ödematos, aufgelockert und mit feinen Fibrinfäden diffus durchsetzt. Außerdem zeigen die Infiltrate eine ganz diffuse Durchsetzung mit zahlreichen polymorphesten Leukocyten. In einzelnen Lepromen finden sich dichte herdförmige Anhäufungen polymorphesten Leukocyten und regelrechte Mikroabscesse. Diese Leprome zeigen sich im Gegensatz zur Norm ganz unscharf begrenzt, das angrenzende kollagene Bindegewebe ist hochgradig ödematos, die Fasern erscheinen stark aufgelockert und auseinanderdrängt, zwischen den Fasern deutliche fibrinöse Exsudation und dichte leukocytäre Infiltration. In allen lepromatösen Infiltraten finden sich zahlreiche Bacillen, vorwiegend innerhalb der vakuolisierten Virchowzellen, viele Globi und granuläre Bacillentrümmer (Abb. 3 u. 4).

3. J. L. S., Brasilianer weißer Hautfarbe, 22 Jahre. Klinische Diagnose: *Lepra lepromatosa tuberosa cutanea*. Klinisches Bild der spontanen Leprareaktion. Die reaktiven Herde finden sich ausschließlich in der Gegend der linken Hüfte und des linken Oberschenkels, und zwar in Hautpartien, die vor der Reaktion keinerlei lepromatöse Veränderungen erkennen ließen. Die alten, über die ganze Haut verteilten lepromatösen Herde zeigen keine reaktiven Veränderungen. Es handelt sich also bei diesem Typ der Reaktion lediglich um das frische Auftreten neuer Veränderungen in der vorher klinisch gesunden Haut. Die frischen reaktiven Herde erscheinen in Form wenig schmerhafter, roter Knoten. Gleichzeitig bestehen starke Allgemeinerscheinungen (Fieber usw.). Die Probeexcision wurde an einem seit 2 Tagen bestehenden, in vorher gesunder Haut entstandenen Knoten vorgenommen.

Mikroskopische Untersuchung (B.2257): Leichte Abplattung der Epidermis und des Papillarkörpers, mäßig starkes Ödem und deutliche Hyperämie des Papillarkörpers, des Coriums und der Subcutis. Zahlreiche kleine, aber typische lepromatöse Infiltrate im Corium und im angrenzenden subcutanen Fett- und Bindegewebe, vorwiegend um die Gefäße, Drüsen und um die Haarfollikel angeordnet. Die lepromatösen Infiltrate zeigen gegenüber der Norm wesentliche Änderungen: Auflockerung, Ödem und dichte interstitielle lymphocytäre und leukocytäre Infiltrate. Um die Blutgefäße stärkstes Ödem der Adventitia sowie deutliche Herde fibrinoider Degeneration. Innerhalb der kleinen Leprome deutliche fibrinöse Exsudation. Einzelne Leprome zeigen eine zentrale Riesenzelle vom Langhansschen Typ. Ferner finden sich deutliche Wucherungen histiozytärer Elemente, die vielfach in Knötchenform angeordnet sind und so stellenweise an das Bild einer tuberkuliden Lepra erinnern. Bei Färbung nach van Gieson ergibt sich keine Änderung der Färbbarkeit der kollagenen Bindegewebefasern. Innerhalb der Infiltrate und vorwiegend innerhalb der vakuolisierten Leprazellen spärliche und größtenteils guterhaltene alkohol-säurefeste Stäbchen.

4. A. B., Brasilianer weißer Hautfarbe, 39 Jahre. Klinische Diagnose: *Lepra mixta (lepromatosa cutanea et nervosa)*. Typisches Bild der spontanen Leprareaktion. Noduläre Form des reaktiven Herde, letztere auf Druck stark schmerhaft, hochrot. Es handelt sich bei diesem Falle ausschließlich um neu entstandene

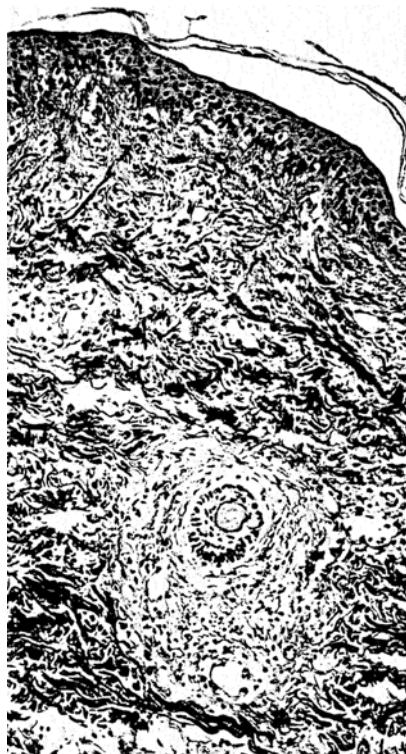


Abb. 3. Spontane Leprareaktion nach 2 Tagen bei *Lepra lepromatosa tuberosa cutanea*. Das Präparat stammt aus einer frischen Eruption in vorher (klinisch) gesunder Haut. Im Zentrum ein Haarfollikel, darum ein stark aufgelockertes ödematoses lepromatöses Infiltrat, von Leukocyten durchsetzt. Starkes Ödem und leichte diffuse leukocytäre Infiltrierung des angrenzenden kollagenen Bindegewebes. Der Herd enthält alkoholsäurefeste Bacillen und Bacilletrümmer.

und in vorher gesunder Haut lokalisierte Eruptionen; die bereits vorher nachweisbaren und über die ganze Haut verstreuten Leprome lassen keinerlei reaktive Veränderungen erkennen. Geringe Allgemeinerscheinungen, Cubitalnerven verdickt und schmerhaft. Die Probeexcision wurde an einem frischen reaktiven, in vorher gesunder Haut entstandenen Knoten vorgenommen, der sich vor 2 Tagen entwickelt hatte.

Mikroskopische Untersuchung (B. 3037): Starke Abflachung der Epidermis, Papillarkörper vollkommen verstrichen, letzterer leicht sklerosiert. Im Corium und im angrenzenden subcutanen Fett- und Bindegewebe finden sich zahlreiche

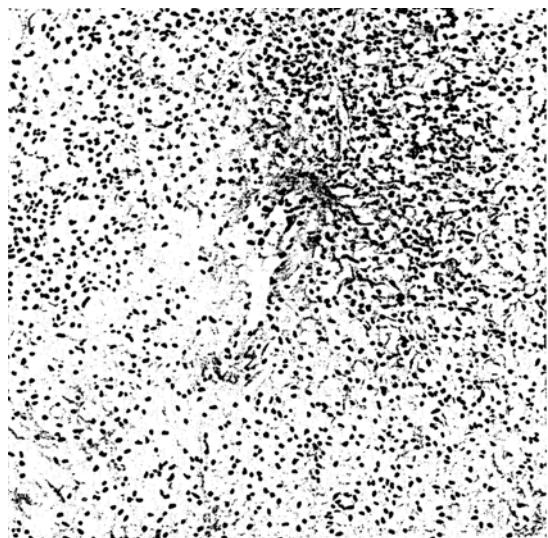


Abb. 4. Das Präparat stammt von demselben Fall wie Abb. 3. Perivasculäres Leprom aus einem in vorher (klinisch) gesunder Haut frisch entstandenen reaktiven Herd. Starke Auflockerung des Leproms. Die Fibrinfärbung zeigt die diffuse interstitielle fibrinöse Exsudation. Leukozytäre Durchsetzung des Leproms, fibrinoide Degeneration der Gefäßwand und der Gefäßadventitia.

dichte Infiltrate, welche sich hauptsächlich aus vakuolierten lipoidhaltigen Virchowzellen zusammensetzen. Diese Infiltrate fließen teilweise zusammen und bilden so größere kompakte „Leprome“. Das an die lepromatösen Infiltrate angrenzende kollagene Bindegewebe ist hochgradig ödematos, die Fasern sind weit auseinandergedrängt, zwischen ihnen deutliche leukozytäre und fibrinöse Exsudation. In den tieferen Schichten des Coriums deutliche lepröse Perineuritis. Blutgefäße stark erweitert, mit geschwollenen Endothelien und deutlicher Vakuolisierung der Adventitialzellen, welche vereinzelt Hansenbacillen enthalten. Einzelne Gefäße zeigen das Bild der Endangitis obliterans mit völligem Verschluß des Lumens. Bei

der Färbung nach *van Gieson* zeigt das um die Leprome angeordnete ödematos kollagene Bindegewebe eine eigenartige Änderung der Färbbarkeit, d. h. die kollagenen Fasern färben sich hier nicht leuchtend hellrot, sondern blaßgelb. Innerhalb der beschriebenen Leprome zahlreiche, vorwiegend innerhalb der Virchowzellen gelagerte Hansenbacillen, welche größtenteils gut erhalten sind, nur vereinzelt degenerierte Formen (vgl. Abb. 5).

5. A. M., Italiener weißer Hautfarbe, 68 Jahre. Klinische Diagnose: *Lepra nervosa pura*. Der Kranke zeigte früher sowie bei späterer Beobachtung Anzeichen von *Lepra nervosa et cutanea*, zur Zeit der jetzigen Beobachtung besteht das Bild der nervösen Form. Bei vorausgegangenen Untersuchungen wurde eine negative Mitsudareaktion nachgewiesen, ferner zeigten Probeexcisionen das Bild der lepromatösen Infiltration innerhalb der Nerven, so daß wir den Fall als eine der seltenen Beobachtungen von lepromatöser *Lepra nervosa* (und nicht „nervöse tuberkulide *Lepra*“) klassifiziert haben. Jetzt zeigt der Kranke das charakteristische Bild

einer spontanen Leprareaktion: Zahlreiche tiefe und auf Druck schmerzhafte Knoten mit entsprechender intensiver Rötung der Haut, ausschließlich auf der Rückseite des linken Armes. Cubitalnerven und Nn. poplitei ext. stark verdickt und auf Druck sehr schmerhaft. Starke Allgemeinerscheinungen. Die Probeexcision wurde an einem seit 3 Tagen bestehenden frischen Knoten vom linken Arm vorgenommen. Der Knoten hatte sich in vorher (klinisch) gesunder Haut entwickelt.

Mikroskopische Untersuchung (B. 608): Hochgradige Abplattung des Hautepithels, Papillarkörper fast ganz verstrichen. Im Papillarkörper, Corium und

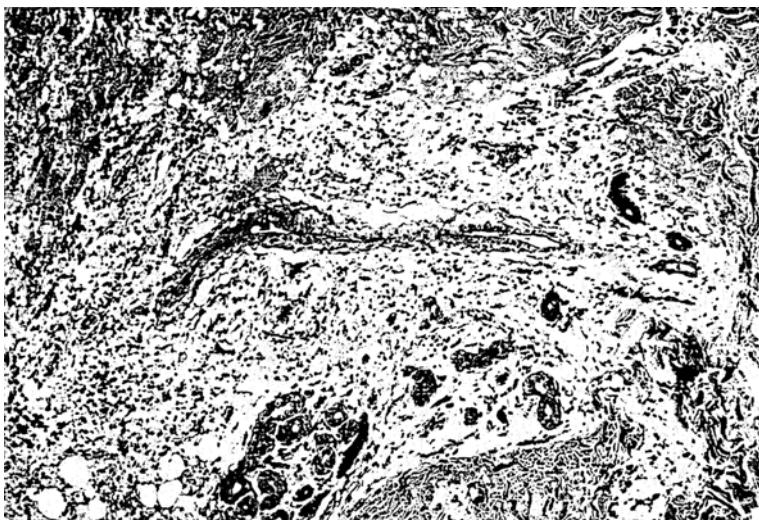


Abb. 5. 2 Tage alte, spontane Leprareaktion bei *Lepra mixta*. Das Bild ist typisch für ein kleines perivasculäres und periglanduläres Leprom mit frischer Reaktivierung. Das Präparat stammt aus einer Hautpartie, welche vor der Reaktion keinerlei klinische Symptome im Sinne einer lepromatösen Infiltration erkennen ließ. Im Zentrum ein längstgetroffenes Gefäß, darunter eine Drüsengruppe. Um das Gefäß und die Drüsen ein stark aufgelockertes, reaktiviertes, hochgradig ödematisches Leprom mit diffuser leukocytärer Infiltration, starker Gefäßerweiterung und Leukocytanreicherung innerhalb der Gefäße. Ödem und mäßige leukocytäre Infiltration des angrenzenden kollagenen Bindegewebes.

im subcutanen Fett- und Bindegewebe starkes Ödem, hochgradige Erweiterung der Blut- und Lymphgefäße und dichte diffuse leukocytäre Infiltration. Zahlreiche kleinere Blutgefäße im Zustand der Leukostase mit dichter leukocytärer Infiltrierung der Gefäßwände und mantelförmiger leukocytärer Exsudation. In vielen kleineren Gefäßen starke Endothelschwellung und fast zum Gefäßverschluß führende Endothelproliferation. Um vereinzelte Gefäße ein Kranz stark vakuolisierte Adventitialzellen (Virchowzellen), welche reichliche Hansenbacillen enthalten. An vielen Stellen dichtere herdförmige leukocytäre Infiltrate, die kleine Abscesse mit unscharfen Rändern und zentralen Nekrosen bilden. Innerhalb dieser Abscesse finden sich manchmal noch Strukturen, die an diejenigen eines Leproms mit Virchowzellen erinnern. Zwischen den vakuolisierten Zellen starke fibrinöse Exsudation. Innerhalb der Virchowzellen reichlich Bacillen, die sich ferner auch verstreut und in degenerierten Formen innerhalb der Abscesse nachweisen lassen. Bei der van Gieson-Färbung zeigt das kollagene, um die Infiltrate

angeordnete Bindegewebe eine schwächere fuchsinophile und leichte Gelbfärbung der Fasern (vgl. Abb. 6).

6. A. C., Portugiese weißer Hautfarbe, 60 Jahre. Klinische Diagnose: *Lepra lepromatosa cutanea*. Klinisch charakteristisches Bild der spontanen Leprareaktion in ihrer nodulären Form. Zahlreiche, über den ganzen Körper verbreitete frische Knoten. Prädilektion der reaktiven Herde an den Extremitäten. Die Knoten liegen zum Teil tief in der Haut, zum Teil ziemlich oberflächlich; sie finden sich in allen Stadien der Entwicklung: ganz frische, noch in der Entwicklung begriffene Veränderungen neben anderen auf dem Höhepunkt der Reaktion. Die frischen



Abb. 6. 3 Tage alte spontane Reaktion bei *Lepra nervosa lepromatosa* (negative Mitsudareaktion). Das Präparat stammt von einem frischen reaktiven Herd, welcher sich im Verlauf von 3 Tagen in der vorher (klinisch) gesunden Haut des Armes entwickelt hatte. Starke Gefäßreaktion, hochgradiges Ödem und diffuse leukozytäre Infiltrierung. Bei stärkerer Vergrößerung lassen sich um die kleineren Gefäße bacillenhaltige Virchowzellen erkennen.

Veränderungen zeigen eine intensiv-hellrote Färbung der bedeckenden Haut, während die älteren reaktiven Herde von dunkelroter Haut bedeckt sind. Die alten Herde, die bereits vor Beginn der Reaktion klinisch feststellbar waren, zeigen eine im Verhältnis zu den frischen Eruptionen nur geringfügige Reaktivierung. Die Probeexcision wurde an einem Herd vorgenommen, welcher sich im Verlaufe von 5 Tagen in einer Hautpartie entwickelt hatte, welche vorher keinerlei lepröse Veränderungen erkennen ließ.

Mikroskopische Untersuchung (B. 465): Deutliche Abflachung des Häutepithels, Papillen ganz verstrichen. Im Papillarkörper, im Corium und im angrenzenden subcutanen Fett- und Bindegewebe finden sich zahlreiche entzündliche Infiltrate, welche hauptsächlich um die Haarfollikel, um die Blutgefäße und um die Hautdrüsen angeordnet sind. Die Infiltrate stehen dicht zusammen und bilden stellenweise durch Zusammenfließen größere, zusammenhängende und unregelmäßig begrenzte Herde. Diese Infiltrate zeigen durchweg hochgradige Erweiterung der Lymph- und Blutgefäße, welche zum Teil mit massenhaften Leukocyten

angefüllt sind. In vielen Gefäßen deutliche Randstellung der Leukocyten und leukocytäre Exsudation. Um diese Gefäße finden sich in mantelförmiger Anordnung dicht zusammenstehende stark vakuolierte, lipoid- und bacillenhaltige Virchowzellen. Diese perivasculären Leprome zeigen indessen gegenüber der Norm wesentliche Abweichungen. Sie sind hochgradig ödematös, stark aufgelockert und dicht von polymorphkernigen Leukocyten durchsetzt. Bei Fibrinfärbung erkennt man außerdem eine feinfädige fibrinöse Exsudation zwischen den einzelnen Leprazellen. An einzelnen Stellen ist die leukocytäre Infiltration so stark, daß sich kleine Abscesse mit entsprechender Zerstörung des Leproms bilden, es findet sich

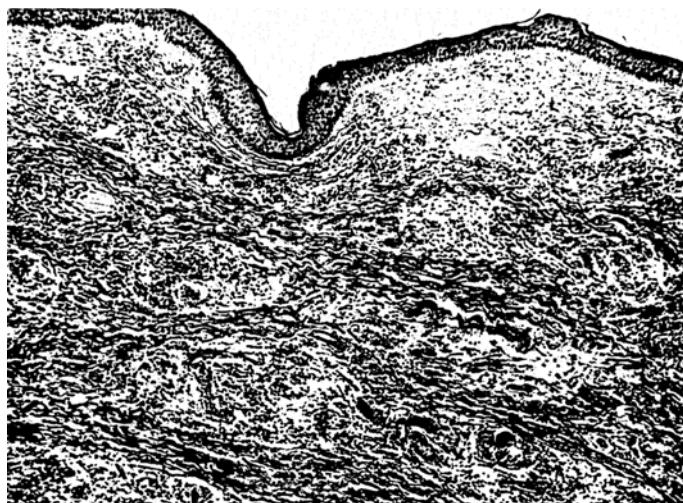


Abb. 7. Frischer reaktiver Herd am 5. Tag der Entwicklung. Man erkennt die Abflachung des Epithels und den vollkommenen Verlust der Papillarkörperstruktur. Unter dem Hautepithel, vorwiegend in der Lederhaut, zahlreiche kleinste perivasculär angeordnete Leprome, die dicht von polymorphkernigen Leukocyten durchsetzt sind. Die zentralen Blutgefäße zeigen größtenteils das Bild der Lenkostase. An einzelnen Stellen (z. B. links oben) Absceßbildung in einem perivasculären Leprom. Starkes allgemeines Ödem. Der reaktive Herd hatte sich im Verlauf von 5 Tagen in einer vorher (klinisch) gesunden Haut entwickelt.

dann ein kleinerer oder größerer Absceß, in dessen Randpartien sich noch ver einzelte bacillenhaltige Leprazellen nachweisen lassen (s. Abb. 7).

7. A. R., Brasilianer weißer Hautfarbe, 39 Jahre. Klinische Diagnose: *Lepra lepromatosa cutanea et nervosa*. Klinisch typisches Bild der spontanen Reaktion, *papulöse* Form. Die frischen reaktiven Herde bilden isolierte und konfluierende Papeln, welche vorwiegend auf der Haut der Extremitäten angeordnet sind. Während der Reaktion bildeten sich vorwiegend neue, in vorher (klinisch) gesunder Haut entstandene Herde, welche fast ohne Ausnahme das Bild der papulösen Reaktion zeigen. Außerdem zeigen aber auch die bereits vorher beobachteten alten leprösen Hautveränderungen deutliche Zeichen der Reaktion: Schwellung, starke Rötung und Druckschmerhaftigkeit. Cubitalnerven verdickt und druckschmerhaft. Die Probeexcision wurde an einem frischen, papulösen reaktiven Herd vorgenommen, welcher sich in vorher gesunder Haut im Verlaufe von 5 Tagen entwickelt hatte.

Mikroskopische Untersuchung (B. 3030): Starke Abflachung des Epithels, Papillarkörper vollkommen verstrichen. Im Corium und im subcutanen Fett- und

Bindegewebe zahlreiche perifollikuläre, periglanduläre, perivasculäre und perineurale entzündliche Infiltrate, welche sich hauptsächlich aus stark vakuolisierten Virchowzellen zusammensetzen. Diese in Form schmaler Säume angeordneten Leprome sind stark aufgelockert, ödematos und dicht von polymorphkernigen Leukozyten sowie einzelnen Lymphocyten durchsetzt. Außerdem findet sich eine feinfädige fibrinöse interstitielle Exsudation. Die einzelnen Herde sind von breiten Bändern kollagenen Bindegewebes umschlossen, deren innere Schicht aufgesplittet und stark ödematos erscheint. Diese, unmittelbar an das Leprom angrenzende Schicht kollagener Bindegewebsfasern färbt sich nach *van Gieson* gelb. Die einzelnen lepromatösen Infiltrate sind reich an Bacillen.

S. E. B., Brasilianer weißer Hautfarbe, 35 Jahre. Klinische Diagnose: *Lepra lepromatosa tuberosa cutanea*. Der Kranke zeigt das typische Bild der malignen tuberösen Hautlepra mit zahlreichen, über die ganze Haut verstreuten Knoten. Seit 8 Tagen besteht die spontane Reaktion (klassische noduläre Form): An beiden Ellenbogen zahlreiche tiefe, harte, auf Druck und spontan schmerzhafte Knoten, die leicht verschieblich sind, die darüber gelegene Haut ist hochrot. Einzelne Knoten, besonders am rechten Ellenbogen, sind oberflächlich ulceriert und zeigen starke eitrige Sekretion. Die Probeexcision wurde aus einem knotigen reaktiven Herd von der Größe einer Erbse vorgenommen, welcher sich im Verlauf von 8 Tagen in der vorher (klinisch) gesunden Haut der Streckseite des linken Unterarmes entwickelt hatte.

Mikroskopische Untersuchung (B. 607): Deutliche Abflachung des Epithels, Papillarkörper verstrichen. Im Papillarkörper, im Corium und im subcutanen Fett- und Bindegewebe mäßiges Ödem und geringe Hyperämie. In der Tiefe des Coriums ein größeres Leprom typischer Struktur, zwischen diesem und dem Hautepithel zahlreiche kleinere perivasculäre, periglanduläre und perifollikuläre lepromatöse Infiltrate. Diese kleineren Leprome sind von kollagenem Bindegewebe eingeschlossen, dabei stark aufgelockert, ödematos und dicht von Leukozyten durchsetzt. Sie zeigen ferner geringe, aber deutliche interstitielle fibrinöse Exsudation. Die leukocytären Infiltrate bilden vielfach kleinere und größere, zusammenfließende Abscesse. Während die Leprome in den weniger stark leukocytär durchsetzten Teilen noch reichlich Hansenbacillen erkennen lassen, nimmt deren Zahl in den dichter infiltrierten Teilen ab, um schließlich in den meist im Zentrum eines Leproms gelegenen Abscessen ganz zu verschwinden. Dieses umgekehrte Verhältnis, zwischen der Zahl der polymorphkernigen Leukozyten in einem Leprom und der Zahl der alkohol-säurefesten Stäbchen, lässt sich in allen Teilen der lepromatösen Infiltrate feststellen. Bei der Färbung nach *van Gieson* findet sich wieder eine deutliche Gelbfärbung der kollagenen Bindegewebsfasern, welche sich unmittelbar an ein reaktiv verändertes Leprom anschließen.

9. W. C. B., Brasilianer weißer Hautfarbe, 18 Jahre. Klinische Diagnose: *Lepra mixta, lepromatosa cutanea et nervosa*. Bei dem Kranken handelt es sich um den dritten reaktiven Schub seit Bestehen der Krankheit. Jetzt besteht das typische Bild der nodulären Reaktion. Die einzelnen Knoten sind verschieden groß und in verschiedenen Entwicklungsstadien. Es finden sich einzelne ganz frische Veränderungen neben anderen in Rückbildung begriffenen. Lokalisation der frischen Herde ausschließlich an den Beuge- und Streckseiten der Extremitäten. Die frischeren Veränderungen zeigen sich als harte, ziemlich tief in der Haut gelegene, spontan und auf Druck schmerzhafte, verschiebbliche Knoten, die darüberliegende Haut ist hochrot. Die in Rückbildung begriffenen, schon längere Zeit bestehenden reaktiven Herde sind weniger hart, die darüberliegende Haut violettrot. Cubitalnerven verdickt und auf Druck sowie spontan sehr schmerhaft. Die Probeexcision stammt aus einem verhältnismäßig frischen Herd, der sich in vorher gesunder Haut im Verlaufe von 9 Tagen am Unterarm, dicht über dem Handgelenk, entwickelt hatte.

Mikroskopische Untersuchung (B. 452): Im etwas verstrichenen Papillarkörper, im Corium und im subcutanen Fett- und Bindegewebe finden sich ausgedehnte entzündliche Infiltrate, hauptsächlich um die Gefäße, Haarfollikel, Drüsen und Nerven. Diese Infiltrate bestehen in der Regel aus einem zentralen, erweiterten und mit Leukocyten gefüllten Blutgefäß, in dessen Adventitia sich ein Kranz stark vakuolisierten und bacillenhaltiger Virchowzellen findet; die adventitiellen Leprome erscheinen stark aufgelockert, ödematos und dicht von polymorphkernigen Leukocyten infiltriert (hochgradige Eosinophilie). Die perivasculären Infiltrate sind unscharf begrenzt, besonders die unspezifischen entzündlichen Veränderungen setzen sich diffus zwischen die Maschen des angrenzenden kollagenen Bindegewebes fort. Zwischen den Leprazellen und in den Randpartien des Leproms deutliche fibrinöse Exsudation. Bei der *van Gieson*-Färbung färben sich nur die inneren Lagen des um das Leprom angeordneten kollagenen Bindegewebes mit einem gelblichen Ton.

10. C. C., Brasilianerin weißer Hautfarbe, 18 Jahre. Klinische Diagnose: Frische, beginnende Form von *Lepra lepromatosa tuberosa cutanea*. Klinisches Bild der spontanen Leprareaktion. Die frischen Eruptionen bestehen aus ziemlich tief in der Haut gelegenen, harten, scharf begrenzten, verschieblichen Knoten. Die darüberliegende Haut ist lebhaft gerötet. Vorwiegende Lokalisation der Veränderungen an den Beugeseiten der Extremitäten. Im Gesicht und am Rumpf finden sich keine reaktiven Herde. Keine wahrnehmbaren Veränderungen an den peripheren Nerven. Die lepromatösen Knoten, welche bereits vor Beginn der Reaktion nachgewiesen wurden, zeigen keinerlei Veränderungen im Sinne einer frischen reaktiven Entzündung. Es handelt sich also um ein sehr typisches Beispiel frischer spontaner Reaktion mit Eruptionen zahlreicher „neuer“ Herde, ohne daß die alten Herde sich an der Reaktion beteiligen. Die Probeexcision wurde an einem erbengroßen reaktiven Herd vorgenommen. Der Herd zeigte eine starke Rötung der Haut, starke Schmerhaftigkeit auf Druck und spontan; er lag leicht beweglich in der vor der Reaktion (klinisch) gesunden Haut an der Außenseite des linken Oberschenkels, wo er sich im Verlaufe von 10 Tagen während der Reaktion entwickelt hatte.

Mikroskopische Untersuchung (B. 450): Leichte Abflachung des Epithels und des Papillarkörpers. Hochgradiges Ödem und starke Hyperämie des Papillarkörpers und des Coriums, weniger des subcutanen Fett- und Bindegewebes. Im Papillarkörper zahlreiche leukocytäre und lymphocytäre perivasculäre Infiltrate starke Gefäßerweiterung mit hochgradiger Leukocytenanreicherung im Gefäßlumen. Diese unspezifischen, entzündlichen Veränderungen sind in der Grenzzone zwischen dem Papillarkörper und dem Corium am stärksten ausgebildet. Die tiefen Schichten des Coriums und das subcutane Fett- und Bindegewebe zeigen die stärksten entzündlichen Veränderungen: Hochgradige Hyperämie, starkes Ödem, Gefäßerweiterung mit entsprechender Leukocytenanreicherung und dichter diffuser leukocytärer und weniger lymphocytärer Infiltration. In allen Hautschichten deutliche interstitielle, fibrinöse Exsudation. Erst bei genauerer Untersuchung können um die kleineren Blutgefäße des Papillarkörpers, des Coriums und des subcutanen Fett- und Bindegewebes kleinste, mantelförmige lepromatöse Infiltrate nachgewiesen werden, welche sich aus stark vakuolisierten, lipoid- und bacillenhaltigen Virchowzellen zusammensetzen. Neben guterhaltenen, stäbchenförmigen Erregern enthalten die Zellen auch viele degenerierte (granuläre) Bacillenformen. An diesen schmalen perivasculären Saum von Virchowzellen schließt sich in der Regel eine schmale Zone kleiner Rundzellen an (vgl. Abb. 8).

11. J. M., Portugiese weißer Hautfarbe, 33 Jahre. Klinische Diagnose: *Lepra mixta, lepromatosa cutanea et nervosa*. *Noduläre* Form der Reaktion, vorwiegende Lokalisation der frischen Eruptionen an den Extremitäten. In den letzten Tagen

starke Allgemeinerscheinungen. Cubitalnerven stark verdickt und druckschmerhaft. Die Probeexcision wird an einer knotenförmigen Eruption vorgenommen, welche sich im Verlauf von 15 Tagen entwickelt hatte und die bereits Anzeichen beginnender Rückbildung erkennen lässt (violette Verfärbung der bedeckenden Haut, geringere Schmerzaftigkeit und geringere Schwellung als vorher). Die Eruption hatte sich in einer vorher (klinisch) gesunden Haut entwickelt.

Mikroskopische Untersuchung (B. 469): Starke Abflachung des Epithels, Papillarkörper ganz verstrichen. In allen Hautschichten geringe Hyperämie und mäßiges Ödem, sowie zahlreiche entzündliche Infiltrate, deren Ausdehnung an Größe kontinuierlich von den oberen Schichten nach der Tiefe zu zunimmt und

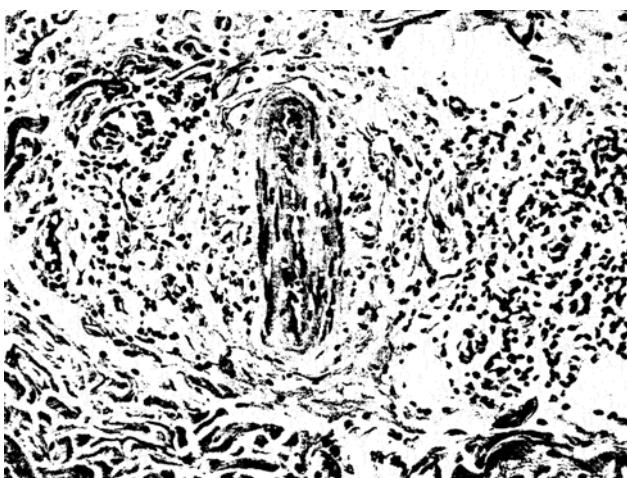


Abb. 8. 9 Tage alte Reaktion bei *Lepra mixta*. Zentral ein kleineres, längsgetroffenes Blutgefäß und in dessen Adventitia in mantelförmiger Anordnung ein Kranz vakuolisierte, lipoidhaltige und reichlich Bacillen enthaltende Virchowzellen. In der Peripherie lymphozytäre und weiter nach außen leukozytäre Infiltration. Starkes Ödem des kollateralen Bindegewebes.

welche hauptsächlich um die Haarfollikel, die Drüsen, Gefäße und Nerven angeordnet sind. Die Infiltrate setzen sich hauptsächlich aus stark vakuolierten Virchowzellen zusammen, die sehr zahlreiche Hansenbacillen enthalten. Außerdem finden sich viele Leukocyten und Leukocytentrümmer. Die leukozytäre Infiltration ist aber weniger diffus angeordnet, wie in den früheren Stadien der Reaktion, sie tritt vielmehr in deutlicherer herdförmiger Anordnung, d. h. in kleinen innerhalb der Leprome liegenden Abscessen auf. Innerhalb der Leprome und in deren Randpartien deutliche fibrinöse Exsudation. Die leprösen Infiltrate sind zum Teil scharf durch kollagenes Bindegewebe abgekapselt, zum Teil setzen sich die unspezifischen, entzündlichen Infiltrate innerhalb der angrenzenden Bindegewebsmaschen fort. Letztere färben sich nach *van Gieson* deutlich gelb (vgl. Abb. 9).

12. J. M., Japaner gelber Hautfarbe, 50 Jahre. Klinische Diagnose: *Lepra mixta, lepromatosa cutanea et nervosa*. Noduläre Form der Reaktion mit vorwiegender Lokalisation an den Extremitäten. Cubitalnerven hochgradig verdickt und druckschmerhaft. Die Probeexcision wurde an einem im Verlauf von 15 Tagen in vorher (klinisch) gesunder Haut frisch entstandenen Knoten (linker Unterarm) vorgenommen.

Mikroskopische Untersuchung (B. 468): Abflachung des Epithels und des Papillarkörpers. In allen Hautschichten geringes Ödem und geringe Hyperämie sowie zahlreiche perifollikuläre, periglanduläre und perivaskuläre Infiltrate, deren Größe kontinuierlich nach der Tiefe zu zunimmt. Die Infiltrate bestehen größtenteils aus unspezifisch zusammengesetzten Herden, welche vorwiegend aus kleinen Lymphozyten, vereinzelten Plasmazellen und zahlreicheren polymorphkernigen Leukozyten bestehen (unter letzteren viele *eosinophile*). Neben diesen unspezifischen Entzündungsherden bestehen vereinzelte typische lepromatöse Infiltrate, welche hauptsächlich mantelförmig um die Gefäße angeordnet sind. Sie enthalten viele

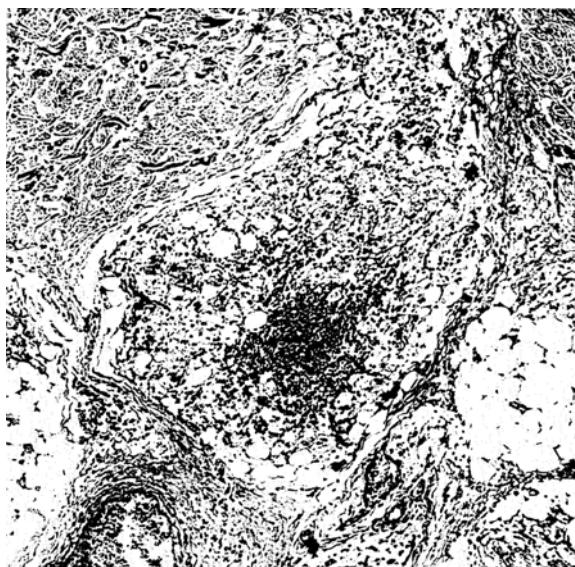


Abb. 9. 15 Tage alte spontane Leprareaktion bei *Lepra mixta*. Man erkennt ein größeres, an der Grenze des Coriums zum subcutanen Fett- und Bindegewebe gelegenes Leprom mit sehr zahlreichen, typischen und stark vakuolierten Virchowzellen. Geringfügige, diffuse leukozytäre Infiltration, fast im Zentrum dagegen ein umschriebener Abscëß.

und größtenteils guterhaltene Hansenbacillen. Die Infiltrate sind von kollagenem Bindegewebe mit normaler Färbbarkeit eingekapselt.

13. D. S., Brasilianerin weißer Hautfarbe, 27 Jahre. Klinische Diagnose: Anfänglich *Lepra lepromatosa tuberosa cutanea*, später Übergang in *Lepra mixta, lepromatosa cutanea et nervosa*. Die Kranke zeigt insofern einen sehr ungewöhnlichen Verlauf der Erkrankung, als seit Beginn dieser, fast ohne Unterbrechungen, neue Reaktionen aufgetreten sind. Die Krankheit verlief also in Form einer permanenten Leprareaktion, bei welcher lediglich Unterschiede im Grad der Reaktion beobachtet wurden. Die letzte Reaktion besteht seit Monaten, wobei sich die einzelnen Schübe unmittelbar folgten und von starken Allgemeinerscheinungen begleitet wurden. Noduläre Form der Reaktion, die einzelnen Knoten erbsengroß und kleiner. Die Probeexcision wurde an einem in Rückbildung begriffenen, seit 20 Tagen bestehenden Knoten vorgenommen, welcher sich in vorher (klinisch) gesunder Haut entwickelt hatte.

Mikroskopische Untersuchung (B. 451): Geringe Abflachung des Epithels und des Papillarkörpers. In den tieferen Hautschichten geringes Ödem und zahlreiche

subakut-entzündliche Infiltrate um die Gefäße, Follikel und Drüsen, welche sich vorwiegend aus kleinen Lymphocyten und eosinophilen Leukocyten zusammensetzen. In den oberen Schichten des Coriums kleinere „Restabscesse“ mit Leukozytentrümmern und scharfer Abkapselung durch kollagenes Bindegewebe und mobilisierte jugendliche Bindegewebzellen. Lepromatöse Veränderungen konnten nicht nachgewiesen werden. Bakterioskopische Untersuchung ebenfalls negativ.

14. L. M., Italiener weißer Hautfarbe, 43 Jahre. Klinische Diagnose: *Lepra lepromatosa tuberosa cutanea. Nodulärer Typ* der Reaktion mit vorwiegender Lokalisation an den Extremitäten. Die Probeexcision wurde an einem in vorgesetzter Rückbildung begriffenen Knoten vorgenommen, welcher nur noch durch eine unschriebene Verhärtung in der Tiefe der Haut wahrnehmbar war, dagegen keinerlei akut-entzündliche Veränderungen mehr erkennen ließ. Die Eruption hatte sich in vorher gesunder Haut vor etwa 1 Monat entwickelt.

Mikroskopische Untersuchung (B. 467): Geringfügige Abflachung des Epithels und des Papillarkörpers, im Corium zahlreiche perivasculäre, perifollikuläre und periglanduläre Infiltrate, welche sich hauptsächlich aus Lymphocyten und Makrophagen zusammensetzen. In den tieferen Schichten der Haut, an der Grenze zwischen dem Corium und der Subcutis zahlreiche und etwas dichter angeordnete Infiltrate, welche sich hauptsächlich aus Lymphocyten und sehr zahlreichen Eosinophilen zusammensetzen und in deren Bereich sich an einzelnen Stellen Gefäße mit deutlicher Endangitis obliterans nachweisen lassen. Sowohl in den oberflächlich gelegenen als auch in den tieferen Infiltraten finden sich hauptsächlich in der Adventitia der Gefäße in schmaler kranzförmiger Anordnung vakuolierte Virchowzellen, welche ziemlich reichliche Hansenbacillen enthalten. Diese perivasculären Leprome selbst sind frei von leukocytären oder lymphocytären Infiltraten, letztere finden sich höchstens in den Randpartien. Fibrinöse Exsudation läßt sich gleichfalls innerhalb der Leprome nicht mehr nachweisen, so daß das Bild derselben wieder weitgehend demjenigen eines „ruhenden“ *Leprom* entspricht.

15. S. F. S., Brasilianer weißer Hautfarbe, 24 Jahre. Klinische Diagnose: *Lepra lepromatosa cutanea et nervosa. Noduläre Form* der Reaktion. Die Probeexcision wurde von einem Knoten vorgenommen, welcher bereits in vorgesetzter Rückbildung begriffen ist und sich vor über 1 Monat (etwa 6 Wochen) in einer vorher (klinisch) gesunden Haut entwickelt hatte. Jetzt zeigt die über dem Knoten liegende Haut noch eine schwach violettrote Verfärbung. Keine Schmerhaftigkeit, keine Allgemeinerscheinungen.

Mikroskopische Untersuchung (B. 3032): Geringfügige Abflachung des Epithels und des Papillarkörpers, in letzterem ist eine leichte Hyalinisierung des Bindegewebes bemerkenswert. In den tieferen Schichten des Coriums finden sich einzelne verstreute und kleine perifollikuläre, periglanduläre und perivasculäre Infiltrate, welche lediglich aus großen vakuolierten Virchowzellen aufgebaut sind und so ganz einem „ruhenden“ *Leprom* entsprechen. Kein Ödem und keine lymphocytären oder leukocytären Infiltrate unspezifischen Charakters. Die einzelnen Leprome sind scharf durch kollagenes Bindegewebe begrenzt. Innerhalb der Virchowzellen zahlreiche Hansenbacillen in durchweg gut erhaltenen Formen.

Ergebnisse.

Die im vorhergehenden ausführlich geschilderten Beobachtungen, während der verschiedenen Stadien der spontanen Reaktion beim lepromatösen Aussatz, haben im wesentlichen folgendes ergeben:

Die frische Eruption bei der Reaktion ist histologisch gekennzeichnet durch ganz akute entzündliche Veränderungen *unspezifischen Charakters*. Diese entzündlichen Veränderungen, die klinisch immer als Eruptionen

in „gesunder“ Haut erscheinen, sind in Wirklichkeit perifokale Entzündungen um kleine und kleinste, bereits vorher bestehende Leprome, welche wegen ihrer geringen Ausdehnung der klinischen Beobachtung entgingen. Sie entwickeln sich also nur scheinbar in gesunder Haut, in Wirklichkeit stellen sie eine „*Herdreaktion*“, oder besser ein frisches intra- und perifokales Infiltrat dar. Die lepromatöse Lepra ist, wie uns das besonders auch unsere Sektionsbefunde immer wieder gezeigt haben, eine Allgemeinkrankheit, die man gut als eine chronische entzündliche und hyperplastische Reticuloendotheliose bezeichnen könnte und in deren Verlauf es zur Entwicklung typischer Leprome überall da kommt, wo Speicherzellen vorhanden sind. Wir finden sie also auch in geringer, klinisch nicht wahrnehmbarer Form um die kleinen Gefäße der Haut; die größeren Hautinfiltrate erscheinen klinisch als die gutbekannten Knoten oder flachen, flächenhaften Infiltrate, welche für die Lepra lepromatosa charakteristisch sind. Wir sind also nicht berechtigt, bei der spontanen Reaktion von einem multiplen Auftreten frischer Herde zu sprechen, es handelt sich vielmehr um das *Sichtbarwerden älterer, aber sehr kleiner Herde* durch unspezifische akut-entzündliche Veränderungen. Damit erledigt sich auch die Frage, ob die reaktiven Herde frische hämatogene Metastasen darstellen. Wenn wir auch bei der Reaktion eine Bacillämie nachweisen können, ist diese doch nicht die Ursache des anscheinenden „Neuaufretens“ lepromatöser Herde.

Das histologische Bild der Reaktion ist charakterisiert durch das starke Ödem, die Hyperämie und die leukozytäre Infiltration des Leproms und des kollateralen Bindegewebes. Wir finden ferner regelmäßig eine deutliche interstitielle, fibrinöse Exsudation. Die bei der ruhenden Lepra stets scharfe Begrenzung eines Leproms verwischt sich durch die entzündlichen Erscheinungen. Die angrenzenden Bindegewebsfasern verlieren dabei ihre Affinität zum Fuchsin des *van Gieson*-Gemisches und färben sich bei dieser Färbung in einem gelblichen Ton. In den späteren Stadien der Reaktion finden wir eine stärkere Beteiligung eosinophiler Leukocyten innerhalb der Infiltrate, ferner kommt es zu einer dichten, eitrigen Exsudation und zur Absceßbildung. Die Abscesse liegen meist im Zentrum eines Leproms. Es läßt sich dabei zeigen, daß der Bacillengehalt bei zunehmender eitriger Infiltrierung abnimmt; *Abscesse sind in der Regel bacillenfrei*. Etwa vom 8.—9. Tage nach Beginn der Reaktion sehen wir bereits Rückbildungerscheinungen. Die starken Gefäßveränderungen, welche für die erste Phase der Reaktion typisch sind, gehen zurück, die Leukocyten zerfallen und es kommt zu einer gewissen Reinigung des Leproms. Wir konnten dabei zeigen, daß in einzelnen Fällen das eigentliche Leprom ganz verschwindet und daß schließlich nur noch unspezifische, subakute entzündliche Veränderungen (ohne Bacillen!) nachweisbar bleiben. In der letzten Phase, zwischen 2 und 6 Wochen nach Beginn der Reaktion finden wir die

Heilungsvorgänge, welche entweder in narbigen Veränderungen um die noch erhaltenen Teile des Leproms bestehen oder welche an Stelle des Leproms lediglich kleine Rundzelleninfiltrate unspezifischen Charakters erkennen lassen. In Anlehnung an die von Schilling vorgeschlagene Stadieneinteilung der hämatologischen Veränderungen bei akuten Infektionserkrankungen können wir die Reaktion nach ihrem histologischen Verlauf in folgende Stadien einteilen:

1. Die akut-entzündliche, durch schwerste Kreislaufphänomene und eitrig-fibrinöse Exsudation gekennzeichnete „*Kampfphase*“,
2. die durch eitrige Einschmelzung, stärkere Beteiligung von Eosinophilen und von Lymphocyten, sowie Verminderung der Bacillenzahl und Auftreten von Bacillentrümmern gekennzeichnete „*Überwindungsphase*“ und

3. die „*Heilphase*“, bei welcher wir das Verschwinden der entzündlichen Veränderungen bis auf kleine Rundzellenherde nachweisen können. Dabei können die Leprome sich ganz zurückbilden, der Herd ist dann bacillenfrei und kann als *geheilt* angesehen werden. In anderen Fällen kommt es zur Wiederherstellung des Bildes des „*ruhenden*“ *Leproms*, d. h. wir finden dann wieder einen schmalen Kranz von Virchowzellen um die Gefäße, die Drüsen, Nerven oder Haarfollikel mit regulärer Bacillenzahl.

Unter unseren sehr zahlreichen Beobachtungen, von denen wir nur je einen charakteristischen Fall für jedes Stadium beschrieben haben, findet sich nur 1 Fall, bei dem wir in der anscheinend frisch entstandenen Eruption kein offenbar schon vor Beginn der Reaktion bestehendes Leprom nachweisen konnten, so daß es in diesem Falle zunächst zweifelhaft erscheinen könnte, ob es sich auch in diesem Falle wirklich um ein „perifokales“ Infiltrat handelt. Berücksichtigen wir aber die Tatsache, daß es oft nur nach eingehenden Untersuchungen möglich ist, innerhalb der unspezifischen, entzündlichen Veränderungen noch Reste des alten Leproms und Bacillen nachzuweisen und daß es ferner bei starker Reaktion und Eiterung wiederholt zur völligen Einschmelzung des Leproms und zur Zerstörung der Hansenbacillen kommt, so liegt die Annahme viel näher, daß es sich in diesem Ausnahmefalle um die rasche Zerstörung eines kleinsten lepromatösen Infiltrats handelt und nicht um einen neuen (und in diesem Falle ganz unspezifischen) Herd, dessen hämatogene Entstehung wegen seiner Unspezifität ohnedies nicht zu erklären wäre. Dabei müssen wir uns noch klarmachen, daß die reaktiven Veränderungen um so *stärker* sind, je *kleiner* die lepromatösen Infiltrate waren. Es ist ja auffallend, daß größere, klinisch festgestellte Leprome sich an den reaktiven Veränderungen weniger (oder gar nicht) beteiligen als die kleinen Herde in anscheinend (klinisch) gesunder Haut. Es ist also erklärlich, daß kleinste perivasculäre lepromatöse Infiltrate, die aus einzelnen bacillenhaltigen Virchowzellen bestehen, zwar eine

sehr starke unspezifische, entzündliche Reaktion auslösen können, daß sie aber durch diese Reaktion ganz zerstört werden und histologisch auch bei sorgfältigster Untersuchung nicht mehr nachweisbar sind. Keinesfalls aber sind wir auf Grund dieser Ausnahmehrscheinungen berechtigt, diese Fälle als Zeichen einer „*hämatogenen Metastase*“ anzusehen, wofür auch eindeutig die Tatsache spricht, daß diese Eruptionen bacillenfrei sind.

Ein Vergleich der Ergebnisse dieser Untersuchungen mit den von *Büngeler* und *Fernández* gemachten Beobachtungen bei der *tuberkuliden Lepra* zeigt klar die Unterschiede in der Form der Reaktion bei beiden Formen. Bei der tuberkuliden Reaktion herrscht im reaktiven Herd das Bild der fibrinoiden Bindegewebsdegeneration mit anschließender *Knötchenbildung* vor. Wir haben diese Reaktion als den Ausdruck spezifischer Überempfindlichkeit, oder besser hoher Immunität, gegenüber den Hansenbacillen angesprochen. Bei der lepromatösen Reaktion fehlen insbesondere die Erscheinungen der Knötchenbildung. Diese kommt höchstens, wie wir das in einem Ausnahmefalle zeigen konnten, andeutungsweise in den Randpartien eines kleinen Leproms vor. Die reaktiven Veränderungen bei der lepromatösen Lepra lassen sich am leichtesten vergleichen mit den flüchtigen perifokalen Infiltrierungen bei der Tuberkulose, welche ja auch histologisch ein fast unspezifisches Bild (d. h. keine Knötchenbildung) zeigen und die sich spontan zurückbilden können, wenn sie nicht zur Einschmelzung führen.

Was nun die eigentliche Ursache der Reaktion betrifft, so muß diese irgendwie mit der Bacillämie zusammenhängen; daß letztere tatsächlich während der Reaktion oder zum mindesten im Beginn derselben vorkommt, daran besteht heute kein Zweifel mehr. Wir erinnern besonders an die Untersuchungen von *Salles Gomes* und *Abilio Martins de Castro*, welche die Bacillämie einwandfrei nachgewiesen haben. Die lepromatöse Form des Aussatzes stellt eine Form der Erkrankung vor, in deren Verlauf es zu einer wahren Symbiose zwischen dem Hansenbacillus und dem menschlichen Organismus kommt. Am Ort der Bacillensiedlung kommt es zu einer fast reaktionslosen Speicherung der Bacillen in den Zellen des reticuloendothelialen Systems, und so stellt sich uns die Krankheit fast unter dem Bilde einer Speicherzellenkrankheit vor, ein Eindruck, der noch wesentlich durch den Reichtum an Lipoiden innerhalb der vakuolisierten, histiocytären Elemente verstärkt wird. Spezifische Antikörper sind in den Geweben mittels der Mitsudareaktion nicht nachweisbar, die Leprolinreaktion verläuft stets negativ und sie bildet in Zweifelsfällen für uns ein wertvolles Hilfsmittel zur Unterscheidung der lepromatösen und tuberkuliden Form. Wir können uns also vorstellen, daß bei dem lepromatösen Aussatz die Erreger und die Körperzellen in einem gewissen Gleichgewicht miteinander leben. Kommt es aber bei dieser Form der Krankheit zu einer plötzlichen

Überschwemmung des Organismus mit großen Mengen des Erregers, d. h. zur Bacillämie (als deren Ursache wir den Zerfall eines intravaskulären Leproms anzusehen haben), so kommt es zur Störung dieses Gleichgewichts und zu einer relativ größeren Giftigkeit der Bacillen dem ortsständigen Gewebe gegenüber. Insofern stellt auch die lepromatöse Reaktion ein Überempfindlichkeitsphänomen dar. Wir sind uns dabei klar darüber, daß unsere Anschauung nur den Versuch einer Erklärung darstellen kann, die ebensowenig vollkommen befriedigen kann, wie die verschiedenen Erklärungsversuche für die frischen, reaktiven, perifokalen Erscheinungen bei der Tuberkulose.

Literaturverzeichnis.

- Azzarollo, G.:* Giorn. ital. Dermat. 1901, 137. — *Barrera y Chavarria:* Rev. méd. lat. amer. 21, 138. — Arch. of Dermat. 10, 518 (1924). — Bull. Hopkins Hosp. 35, 47 (1924). — *Bechelli e Sampaio:* Rev. brazil. Leprol. 1936, No 4. — *Braul:* Arch. f. Dermat. 159, 308 (1930). — *Büngeler:* Dtsch. med. Wschr. 1938 I, 686, 721. — Soc. Paulista de Leprol. 1939 (Verh.ber.). — Klin. Wschr. 1940. — *Büngeler e F. L. Alayon:* Va. Reun. Ann. med. serv. profil. Lepra, São Paulo 25.—27. Nov. 1939 (Verh.ber.). — *Büngeler u. Fernández:* Virchows Arch. 305, H. 1/2 (1939); 306, H. 1 (1940). Siehe dort auch Literatur über Reaktion bei tuberkulider Lepra. — *Danielssen u. Boeck:* Zit. nach *Klingmüller*. — *Darier:* Precis de Dermatologie. Paris 1928. — *Devasirdavam:* Lepro (India) 1929, Nr 2. — *Doutrelepoint:* Zit. nach *Klingmüller* und *Stein*. — *Favre e Savy:* Arch. Méd. expér. et Anat. path. 25, 225 (1913). — *Fernández:* Semana méd. Buenos Ayres 20 (1937). — Rev. brazil. Leprol. 1936, No 4. — Rev. méd. del Rosario 1938, No 2. — *Ferreira da Rosa:* Rev. brazil. Leprol. 1938, No 1. — *Fidanza et Schuyman:* Actual. méd. Buenos Ayres 1933. — *Fisichella:* Zit. nach *Klingmüller* und *Stein*. — *Gougerot:* Trib. méd., 2. März 1906. — *Green:* Trans. roy. Soc. trop. Med. 22, 367 (1929). — Zbl. Dermat. 30, 238 (1929). — *Hallopeau et Fouquet:* Bull. Soc. franç. Dermat. 1901. — *Havelberg:* Brazil. méd. 1897, No 14. — *Jadassohn:* In Handbuch der pathologischen Mikroorganismen, herausgeg. von *Kolle* und *Wassermann*, Bd. 5. — *Jeanselme:* Lépre (Paris) 1934. — *Klingmüller, V.:* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 10/2. Berlin 1930. Siehe dort auch Literatur. — *Kibner:* Zit. nach *Klingmüller* und *Stein*. — *Leloir:* Zit. nach *Klingmüller*. — *Lowe:* Zit. nach *Klingmüller*. — *Löwy:* Zit. nach *Stein*. — *Markianos:* Ann. de Dermat. 1933. — *Martins de Castro, A. et M. L. Sales Gomes:* Bull. Soc. franç. Dermat. 8 (1929). — *Maxwell, J. L.:* The leper quaterly, China 1932, Nr 1. — *McCarthy:* Histopathology of Skin Diseases. London 1931. — *Melik Bek Sultanow:* Zit. nach *Stein*. — *Montegazza:* Zit. nach *Stein*. — *Müller:* Zit. nach *Stein*. — *Muir:* Leprosy, Vol. V of „A system of bacteriology in relation to medicine“. London 1930. Weitere Literatur siehe bei *Klingmüller*. — *Pautrier:* Bull. Soc. franç. Dermat. 1928, 2. — *Rabello:* A Folha Médica, 26. Juni 1936. — *Sacco:* Zit. nach *Stein*. — *Serra:* Zit. nach *Klingmüller* und *Stein*. — *Siebert:* Zit. nach *Klingmüller*. — *Souza Lima:* Rev. brazil. Leprol. 1936, numero especial. — *Stein, A. A.:* Trad. Act. Dermat. Vener. 1934, No 3. — Leprakongreß Moskau 1937. — Dermat. Ges. Leningrad 1939. — Internat. J. of Leprosy 7, No 2, 147 (1939). — *Thiroux:* Zit. nach *Stein*. — *Tisseuil:* Bull. Soc. Path. exot. Paris 31, No 6. — *Vacco y Doglia:* Ecos españ. Dermat. 1927, 467, 563, 673, 755. — *Viotti:* Zit. nach *Klingmüller* und *Stein*. — *Wade:* Zit. nach *Büngeler* und *Fernández*. — *Wolff:* Zit. nach *Klingmüller*.