

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel
[Direktor: Prof. Dr. W. Büngeler].)

Die pathologische Anatomie der Lepra.

II. Mitteilung:

Die pathologische Histologie der Lepra. Ein neues Einteilungsprinzip der verschiedenen Lepraformen auf der Grundlage des histologischen Befundes und der Immunitätsreaktion.

Von
W. Büngeler.

Mit 51 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. November 1942.)

Inhalt.	Seite
I. Einteilungsprinzip	493
II. Das „uncharakteristische“ Infiltrat	495
a) Die einfache Achromie und Hypochromie (Klinik) S. 503. — b) Die Histologie der Achromie S. 508. — c) Die erythematös-hypochromen Flecken (Klinik und Histologie) S. 510. — d) Das flache Erythem ohne Pigmentverschiebung (Klinik und Histologie) S. 513. — e) Die erhabenen uncharakteristischen Flecken. (Die uncharakteristische Papel.) Klinik und Histologie. (Erhabene Achromie, erhabene erythematöse Hypochromie, erhabenes Erythem) S. 516.	
III. Von den Umwandlungen der uncharakteristischen Infiltrate	520
a) Der Begriff der „Umwandlung“ S. 520. — b) Die progressive tuberkulide Umwandlung S. 524. — c) Die atypischen progressiven Umwandlungen S. 531. — d) Über die Rückbildung der tuberkuliden Lepra in das u. I. (Ausheilung des Tuberkulids) S. 538. — e) Die Umwandlung des u. I. in die lepromatöse Form des Aussatzes S. 544. — f) Die Bedeutung des uncharakteristischen Infiltrats S. 548.	
IV. Das Leprom	549
V. Über die Stellung der Nervenlepra und der „Lepra mixta“ in der neuen Einteilung	554
a) Die lepromatöse Form der Nervenlepra S. 556. — b) Die tuberkulide Form der Nervenlepra S. 557.	
VI. Das Klingmüllersche Werk über die Lepra im Lichte der neuen Einteilung	559
VII. Zusammenfassung	563

I. Einteilungsprinzip.

Die Untersuchungen, über die im folgenden berichtet wird, stellen das Ergebnis einer 6 Jahre langen Beschäftigung mit dem Aussatz und einer engen Zusammenarbeit zwischen dem Kliniker, Bakteriologen und Pathologen dar. Dabei wurde ich von meinen langjährigen Mitarbeitern

Lauro de Souza Lima und *F. L. Alayon* unterstützt, die über das wichtigste Ergebnis unserer Zusammenarbeit, nämlich die Erforschung der sogenannten „uncharakteristischen Infiltrate“ bei der Lepra vor kurzem in einer Monographie¹ berichtet haben. Unsere systematischen Untersuchungen der uncharakteristischen Lepraflecken und unsere Beobachtungen über die Entwicklung dieser „Frühveränderungen“ sind bisher in der Literatur nicht oder nur ganz ungenau bekannt, sie eröffnen für die Lepraforschung grundsätzlich neue Richtlinien und sie sollen deshalb in den folgenden Ausführungen einen breiteren Raum einnehmen. Die von uns ausgearbeitete neuartige Klassifizierung der verschiedenen Lepraformen hat sich in den letzten 2 Jahren in Brasilien und in den meisten südamerikanischen Ländern ganz allgemein durchgesetzt und sie ist insbesondere die Grundlage für die prophylaktischen Maßnahmen geworden.

Bevor ich mit der Schilderung der anatomischen Veränderungen bei den verschiedenen Formen des Aussatzes beginne, gebe ich im folgenden eine zusammenfassende Darstellung der histologischen Veränderungen bei den verschiedenen leprösen Krankheitstypen, welche wir nicht nur in der Haut, sondern ganz allgemein auch an den inneren Organen beobachten können. Die bisher in der Klinik üblichen Einteilungen der verschiedenen Lepraformen in *tuberöse*, *maculöse*, *maculo-anästhetische* und *nervöse* Formen oder in *rein cutane*, *rein nervöse* und *gemischte* Formen haben für die anatomische Betrachtungsweise und, wie sich in den letzten Jahren immer deutlicher gezeigt hat, auch für die klinische Beurteilung nur geringen Wert. In den modernen Lepra-Kliniken Brasiliens setzt sich die Einteilung nach dem *histologischen Bau des Granulationsgewebes* immer mehr durch, weil sie uns in diagnostischer und besonders in prognostischer Hinsicht eine viel bessere Einsicht in den Krankheitsverlauf gibt als die rein klinische Einteilung nach der Morphologie der Hautveränderungen. Es ist also besser, den Aussatz nach der Art des ihn kennzeichnenden *Granulationsgewebes* zu klassifizieren, welches sich je nach der Form des Aussatzes in ganz verschiedener Form aufbaut. Wir unterscheiden demnach:

1. das „uncharakteristische“ lepröse Infiltrat (u. I.),
2. die lepromatöse Lepra,
3. die tuberkulide Lepra.

Die Unterscheidung basiert in erster Linie auf dem histologischen Bilde der Hautveränderungen, ferner auf dem immun-biologischen Verhalten (*Mitsuda-Reaktion*) und auf dem Bilde der klinisch wahrnehmbaren Hautveränderungen, welches in typischen Fällen meist schon die Eingruppierung des jeweiligen Falles in eine der genannten drei Gruppen ermöglicht.

¹ *Souza Lima, Lauro de u. F. L. Alayon: Sobre a significação patologica das lesões incaracteristicas. São Paulo 1941.*

II. Das „uncharakteristische“ Infiltrat (u. I.).

(„Unspezifisches“ Infiltrat, *Macula simplex*.)

Bei dieser Form der Lepra handelt es sich um chronisch entzündliche Infiltrate der Haut, welche sich vorwiegend aus kleinen Lymphocyten, Plasmazellen und vereinzelt Leukocyten zusammensetzen. Die Infiltrate finden sich vorwiegend um die Nerven, die Blutgefäße, die Haarfollikel und im lockeren Bindegewebe der Hautdrüsen. Gelegentlich werden derartige Infiltrate auch in den peripheren Nerven (N. ulnaris) gefunden. Der Aufbau dieser Veränderungen läßt zunächst keine für die Lepra typischen Strukturen erkennen. Ihr lepröser Charakter geht entweder aus der Anwesenheit von (meist spärlichen) Leprabacillen oder aus der späteren Entwicklung in eine der charakteristischen Formen der Lepra hervor. Bei einer weiteren Gruppe von u. I. handelt es sich um Residualveränderungen, d. h. sie stellen das depigmentierte Ausheilungsstadium einer tuberkuliden Lepra dar. Die *Mitsuda*-Reaktion (s. unten) verhält sich unkonstant, sie ist in einem Teil der Fälle positiv, in einem Teil negativ. Bei fortlaufender Beobachtung von Fällen mit unspezifischen Hautinfiltraten beobachtet man eine Umwandlung in die tuberkulide oder in die lepromatöse Form. In der Regel entwickelt sich das unspezifische Infiltrat mit *positiver Mitsuda*-Reaktion zu einer tuberkuliden Lepra, während sich das unspezifische Infiltrat mit *negativer Mitsuda*-Reaktion sowohl zu einer malignen lepromatösen als auch zu einer tuberkuliden Form entwickeln kann. Das u. I. stellt offenbar in den meisten Fällen eine *Frühveränderung* des Aussatzes dar, wobei weniger an den ersten Krankheitsherd (den noch nicht sicher nachgewiesenen „Primäraffekt“) zu denken ist als an die Folgen einer primären Generalisierung im Anschluß an die Erstinfektion. Bei der großen Bedeutung dieser eigenartigen Form des Aussatzes, die wenigstens zum Teil als „Frühveränderung“ der Lepra überhaupt aufgefaßt werden muß, seien hier auch die wichtigsten *klinischen* Erscheinungsformen des u. I. erwähnt.

Auf der letzten Internationalen Lepra-Konferenz in Kairo wurde erstmalig der Versuch gemacht, eine neue Klassifizierung der verschiedenen Lepraformen und damit auch eine neue Terminologie zu schaffen. Leider wurde dabei insofern nur halbe Arbeit geleistet, als wieder nur von sog. „Tuberkuliden“ bei der Lepra gesprochen und diese als Sonderformen der „*Lepra nervosa*“ bezeichnet wurden. Diese Einteilung hat in den südamerikanischen Ländern nicht befriedigt, hat sich doch hier und besonders in Brasilien seit Jahren eine klare Scheidung zwischen den lepromatösen und den tuberkuliden *Formen* der Lepra in diagnostischer und prognostischer Hinsicht und nicht zuletzt als Basis für die prophylaktischen Maßnahmen bestens bewährt und allgemein durchgesetzt. Es ist für die ganze Beurteilung der Lepra besser und einfacher,

endlich einmal die veraltete, wenn nicht ganz sinnlose Einteilung nach *topographischen* Gesichtspunkten (Lepra „cutanea“, „nervosa“, „mixta“ usw.) aufzugeben und dafür die Einteilung nach der Art des leprösen Granuloms zu setzen. Diese Einteilung berücksichtigt nicht zuletzt auch das immunbiologische Verhalten und sie besitzt gerade deshalb eine besondere Bedeutung für die prognostische Beurteilung. Es dürfte jedem Dermatologen unsinnig erscheinen, die *Syphilis* nach der Lokalisation in verschiedene Formen einzuteilen; auch hier hat sich die Unterscheidung nach dem immunbiologischen Verhalten, d. h. auch nach der Form des syphilitischen Granuloms ganz allgemein durchgesetzt. Wir sprechen z. B. von einem syphilitischen (ebenso von einem tuberkulösen) *Primäraffekt*, gleichgültig, ob dieser am Genitale oder an einer anderen Stelle der Haut sitzt, und es würde absurd erscheinen, diese Veränderung einfach als „Genitalsyphilis“ bei entsprechender Lokalisation zu bezeichnen. Wenn wir von gummäser Lues sprechen, so ist damit ein scharf umschriebenes Krankheitsbild bezeichnet, welches nicht durch seine Lokalisation, sondern durch den typischen Bau des syphilitischen Granuloms gekennzeichnet ist, wobei es für die Auffassung der Krankheit gleichgültig ist, ob das Gumma seinen Sitz in der Haut, in einem Knochen, in der Leber oder im Gehirn hat. Dieses Einteilungsprinzip nach der Art bzw. dem Bau des Granulationsgewebes ist aber bei der Lepra noch weit mehr berechtigt, handelt es sich doch hier bei den verschiedenen Erscheinungsarten des Aussatzes nicht nur um wohlcharakterisierte Verlaufsarten, für welche jeweils eine typische Form des Granulationsgewebes nachgewiesen werden kann, sondern es liegen vielmehr (wenigstens bei der lepromatösen und der tuberkuliden Lepra) *besondere Arten der Krankheit* vor, welche ihr charakteristisches Verhalten während der ganzen Dauer der Krankheit beibehalten. Man könnte so mit guten Gründen an zwei verschiedene Krankheiten denken, welche mehr zufällig durch denselben Erreger bedingt sind, welcher aber bei verschiedener Immunitäts- und Resistenzlage auch ganz verschiedene Krankheitsbilder erzeugen kann. Sie haben nicht mehr Ähnlichkeit miteinander wie etwa ein Lupus mit einer galoppierenden Lungenphthise oder ein Gelenkrheumatismus mit einer foudroyant verlaufenden Streptokokkensepsis.

Wenn sich auch die Einteilung in tuberkulide und lepromatöse Formen des Aussatzes trotz des verwirrenden Ergebnisses der Kairo-Konferenz in den letzten Jahren immer mehr durchgesetzt hat, so begegnet die Unterteilung in sog. „uncharakteristische“ (bzw. „unspezifische“, „maculöse“) Formen seitens der Kliniker noch manchen Zweifeln. Wir haben deshalb in den letzten Jahren gerade diesen in vieler Hinsicht interessanten Lepraformen unsere besondere Aufmerksamkeit gewidmet und eine größere Zahl von Kranken klinisch, immunbiologisch, bakteriologisch und histologisch mit wiederholten Probeexcisionen der Haut über längere Zeit untersucht. So haben meine Mitarbeiter *Lauro de*

Souza Lima und *F. L. Alayon* in dem Lepra-Asyl *Padre Bento* bei São Paulo seit mehreren Jahren alle in diese Gruppe gehörigen Fälle gesondert untergebracht und klinisch untersucht, wodurch uns eine fortlaufende und sich über längere Zeit (bis zu 6 Jahren) erstreckende Beobachtung über die Entwicklung des klinischen und anatomischen Bildes ermöglicht wurde. Dabei bemerke ich noch, daß eine spezifische Behandlung — soweit es eine solche beim Aussatz überhaupt gibt — bei diesen Fällen nicht durchgeführt wurde. Die Behandlung bestand vielmehr ausschließlich in guter Pflege und bestmöglicher Ernährung. Die unter diesen Umständen beobachteten Umwandlungen in die tuberkulide Lepra sowie die Ausheilungen sind also wirklich *spontane* Ereignisse, wie wir denn überhaupt immer mehr den sicheren Eindruck gewonnen haben, daß Ausheilungsvorgänge beim Aussatz mit einer vorausgegangenen „spezifischen“ Behandlung nicht das geringste zu tun haben.

Die frühzeitige Isolierung der Fälle von u. I. erschien mir aus einem ganz besonderen Grunde für notwendig. Die u. I. sind, wenn sie überhaupt Bacillen enthalten, in der Regel ziemlich bacillenarm. Während eine Umwandlung der tuberkuliden in die lepromatöse Form und umgekehrt praktisch nicht vorkommt, konnten wir die Beobachtung machen, daß das u. I. vielfach nur ein *Durchgangsstadium* bzw. in manchen Fällen ein Ausheilungsstadium des Aussatzes darstellt und sich entweder in die tuberkulide oder in die lepromatöse Form umwandeln kann. Daß bei diesen Umwandlungen exogene Superinfektionen eine Rolle spielen können (ähnlich wie bei der Exacerbation klinisch gutartiger Tuberkulosen durch exogene Neuinfektionen), ist wahrscheinlich. Ich komme darauf später noch bei der Besprechung der tuberkuliden Lepra zurück. So haben wir es vermieden, Fälle mit u. I. durch das Zusammenlegen mit lepromatösen Formen einer Neuinfektion auszusetzen, welche möglicherweise den normalen Ablauf der Entwicklung dieser Frühinfektion beeinträchtigen kann.

Unter der Bezeichnung „uncharakteristisches Infiltrat“ verstehen wir *reine Hautveränderungen* der Lepra, da uns bisher viscerale Lokalisationen nicht bekannt wurden. Es liegt in der Natur dieser Frühveränderungen bzw. Ausheilungsstadien, daß bisher größere Sektionsbefunde fehlen und wir ausschließlich auf das Studium der Hautveränderungen an Probeexcisionen angewiesen sind. Die *histologischen* Veränderungen bestehen in einem chronischen unspezifischen (uncharakteristischen) entzündlichen Infiltrat. Klinisch stellt sich die Veränderung in drei Formen dar; wir unterscheiden:

a) *Das flache Erythem*. Hierbei handelt es sich um eine rosarote, unscharf begrenzte, leichte Rötung der Haut, welche dabei *nicht infiltriert* ist.

b) *Das depigmentierte bzw. pigmentarme Erythem (Erythema hypochromicum)*. Bei dieser Form gesellt sich zu der leichten Rötung eine

fortschreitende Depigmentierung der Haut, wodurch das Erythem besonders bei dunklen Rassen noch deutlicher in Erscheinung tritt.

c) *Die einfache Hypochromie und Achromie.* Bei dieser Form liegt ein unspezifisches Infiltrat ohne Erythem vor, welches lediglich zu Pigmentverschiebungen und fortschreitendem Pigmentverlust nach der Art eines Vitiligo führt. Bei dieser einfachen Pigmentverschiebung handelt es sich in den meisten Fällen um Ausheilungszustände nach tuberkuliden Affektionen.

Die Veränderungen können isoliert und auch multipel auftreten. Da sie sich in der Regel bei Individuen finden, welche außer diesen (häufig isolierten) Hautflecken keinerlei andere leprösen Veränderungen aufweisen, habe ich zusammen mit meinen klinischen Mitarbeitern den Eindruck gewonnen, daß es sich wenigstens bei einem Teil der Fälle um eine *Frühveränderung* handelt, wobei ich weniger an einen eigentlichen leprösen „*Primäraffekt*“, als vielmehr an den Ausdruck einer *Frühgeneralisierung* in der Haut denke, welche am besten mit den sekundären Hautveränderungen bei der Syphilis im Anschluß an den Primäraffekt zu vergleichen ist. Auf der Internationalen Konferenz in Kairo wurde dieses uncharakteristische Infiltrat als „*Macula simplex*“ bezeichnet, womit dieselben achromischen, erythematös-achromischen und erythematös-planen Veränderungen zusammengefaßt wurden. Von verschiedenen Seiten wurde der Vorschlag gemacht, diese Lepraart als „*intermediäre*“ Form zu bezeichnen. Ich glaube aber, daß dieser Ausdruck geeignet ist, noch mehr Verwirrung zu stiften, handelt es sich doch um eine Veränderung, welche nicht *zwischen* der tuberkuliden und der lepromatösen Form steht, sondern entweder diesen beiden Erscheinungsarten vorausgeht oder als depigmentierte Narbe einer tuberkuliden Lepra folgt. *Es sind Früh- oder Spätveränderungen, aber keine Übergangserscheinungen.*

Morphologisch-klinisch sind diese drei Varietäten des u. I. dadurch gekennzeichnet, daß sie keine evolutiven Erscheinungen zeigen. Von den für die Lepra sonst typischen Hautveränderungen, Verfärbung und Infiltrierung, besteht hier nur die Farbabänderung der Haut, wogegen die Infiltrierung, d. h. die flächenhafte Verdickung bzw. die Entwicklung von Knötchen oder von Knoten, stets fehlt. Kommt es beim u. I. zu einer Verdickung der Haut, so bedeutet diese in jedem Falle den Übergang zu einer der klassischen Lepraformen, d. h. die Umwandlung in eine lepromatöse oder eine tuberkulide Lepra. Die Größe des u. I. schwankt in weiten Grenzen. Neben kleinsten Efflorescenzen von Linsengröße und großen Flecken, welche ausgedehnte Partien der Haut einnehmen können, gibt es alle Übergänge. Die Begrenzung des u. I. ist gleichfalls sehr verschieden. Während bei der tuberkuliden Lepra die einzelnen Hautveränderungen in der Regel sehr scharf und bei den lepromatösen Veränderungen ganz unscharf (diffus) begrenzt sind, gibt es beim u. I.

sowohl Flecken mit ausgesprochen scharfer und andere mit ausgesprochen unscharfer diffuser Begrenzung; bei letzteren kann der Übergang von gesunder zu erkrankter Haut oft nicht genau bestimmt werden. Das einzige charakteristische Symptom des u. I. ist die Verfärbung der Haut und von dieser leiten sich die verschiedenen Bezeichnungen ab: entweder besteht ein vollkommener oder weitgehender Pigmentschwund (achromische Form) oder es besteht ein deutliches Erythem (erythematöse-plane Form) oder es besteht eine Kombination zwischen Pigmentschwund und Erythem (erythematös-achromische Form).

Wie ich oben bereits erwähnte, fehlt die für die übrigen leprösen Veränderungen charakteristische Hautverdickung beim u. I. ganz. Dieses stellt vielmehr eine ausgesprochen *plane*, fleckige und nicht erhabene Hautveränderung dar. Kommt es in einem u. I. zu einer Hautverdickung, so verliert die Veränderung die Berechtigung, als solche angesprochen zu werden, auch wenn wir in diesem Stadium durch klinische Methoden oft noch nicht bestimmen können, nach welcher Richtung die Umwandlung (ob tuberkulid oder lepromatös) erfolgte. Diese Unterscheidung ist mit klinischen Methoden meistens erst in einem mehr vorgeschrittenen Stadium möglich, wenn die Infiltrierung stärkere Grade angenommen hat. Histologisch läßt sich dagegen die Differentialdiagnose bei beginnender Infiltrierung schon frühzeitig und manchmal schon vor der klinisch wahrnehmbaren Hautverdickung durch das Auftreten von Knötchen oder durch das Auftreten bacillenhaltiger *Virchow*-Zellen stellen.

Zur Lepradiagnose gehört u. a. die systematische Untersuchung des Nasenschleimes und der Haut auf alkohol-säurefeste Stäbchen. Wir wissen, daß wir die *Hansen*-Bacillen reichlich bei der lepromatösen Form, dagegen nicht oder nur äußerst spärlich bei der tuberkuliden Lepra finden. Bei dem u. I. ergibt die bakterioskopische Untersuchung nun sehr verschiedene Resultate, denen man zunächst keine diagnostische Bedeutung für die Differentialdiagnose der *Form* der Lepra beilegen kann. Im Nasenschleim fehlen gewöhnlich Bacillen bis auf sehr seltene Ausnahmen. Bei der histologischen Untersuchung von Hautexcisionen ist der Nachweis von relativ spärlichen Bacillen in etwa der Hälfte der Fälle möglich, bei der anderen Hälfte fehlen Bacillen ganz. Es sei aber schon hier bemerkt, daß sich in den Anfangsstadien der Krankheit aus dem positiven oder negativen Bacillenbefund *keine Schlüsse über die spätere Entwicklung* der Krankheit ziehen lassen.

Im Verhältnis zur Gesamtzahl der Leprakranken machen die Fälle von u. I. nach meinen Beobachtungen in São Paulo (an rund 6000 Kranken) etwa 30% aus. Besonders interessant ist nun das Verhalten der *Mitsuda-Reaktion*. Bezüglich deren Ausführung und der dabei zu beobachtenden histologischen Veränderungen verweise ich auf meine Mitteilungen in *Virchows Arch.* 305, 236 (1939) über die *Mitsuda-Reaktion*

bei der tuberkuliden Lepra und Bd. 309, S. 800 über die *Mitsuda*-Reaktion beim lepromatösen Aussatz. Wir wissen, daß die *Mitsuda*-Reaktion stets positiv bei der tuberkuliden und immer negativ bei der lepromatösen Lepra verläuft. Beim u. I. haben wir 106mal eine positive und 85mal eine negative Reaktion nachweisen können. Bei 15 Fällen haben wir eine Veränderung der Reaktion in der Form gefunden, daß sie zunächst negativ und nach einiger Zeit (zwischen Wochen und Monaten bis zu 3 Jahren) positiv verlief. Die negative Reaktion, welche wir beim lepromatösen Aussatz als ein Fehlen der Abwehrvorgänge und somit als ein prognostisch schlechtes Zeichen deuten, hat nun nach unseren Erfahrungen an 85 Fällen beim u. I. diese prognostische Bedeutung nicht in demselben Maße, was aus folgenden Beobachtungen hervorgeht: Die negative Reaktion schlägt, wie wir oben erwähnt haben, bei einem Teil der Fälle nachträglich in eine positive um. Wir haben ferner Fälle von u. I. beobachtet, welche jahrelang eine negative *Mitsuda*-Reaktion zeigten und welche sich dann trotzdem in eine tuberkulide, also gutartige Lepra mit nachträglich positiver Reaktion umwandelten. Auf der anderen Seite besitzt aber die *stark positive Reaktion* beim u. I. eine *große Bedeutung*. Alle Fälle, die von Anfang an eine stark positive *Mitsuda*-Reaktion zeigten, wiesen später ohne Ausnahme einen günstigen Verlauf der Erkrankung auf, und zwar entweder eine Umwandlung in die benigne, zur spontanen Ausheilung neigende, tuberkulide Lepra oder eine unmittelbare spontane Ausheilung des u. I. selbst. Ferner haben wir eine positive *Mitsuda*-Reaktion niemals bei denjenigen Fällen nachweisen können, deren fleckige Hautveränderungen sich später in typische Leprome umwandelten. Die Fälle von u. I., die von Anfang an eine positive *Mitsuda*-Reaktion erkennen ließen, sind demnach prognostisch als *gutartig* zu bezeichnen. Interessant ist dabei die Feststellung, daß die *Mitsuda*-Reaktion auch bei solchen Fällen von u. I. positiv verlaufen kann, bei denen wir in den ersten Hautveränderungen histologisch Bacillen nachweisen können. Alle diese Beobachtungen bakteriologischer und immunbiologischer Art haben mich davon überzeugt, daß das u. I. (die „*Macula leprosa simplex*“) in den meisten Fällen — und das trifft besonders für das flache Erythem und für das hypochrome Erythem zu — nichts anderes als eine ausgesprochene „Frühveränderung“ des Aussatzes ist. Sein eingehendes Studium erschien mir deshalb ganz besonders geeignet, um wertvolle Aufschlüsse über den Verlauf dieser Krankheit zu bekommen. Die genaue Kenntnis des normalen Verlaufs des u. I. erscheint mir aber deshalb ganz besonders wichtig, weil sich die meisten Angaben in der Literatur über therapeutische Erfolge beim Aussatz gerade auf Fälle von „Fleckenlepra“ beziehen, wobei dann in der Regel nicht angegeben wird, daß diese Form entweder direkt oder auf dem Umwege über eine tuberkulide Lepra spontan ausheilen kann. Für das u. I. ist der histologische Bau des

Granulationsgewebes in der Haut meistens weit kennzeichnender als das klinisch-morphologische Bild der fleckigen Hautveränderungen; es gestattet uns in der Regel eine scharfe Trennung von den tuberkuliden und den lepromatösen Formen des Aussatzes. Wenn sich auch das histologische Bild in vielen Fällen als vergänglich erweist und sich bei weiterem Fortschreiten der Krankheit in ein Granulationsgewebe von tuberkulidem oder lepromatösem Bau umwandeln kann, so habe ich doch eine größere Zahl von Fällen beobachtet, bei welchen sich der histologische Bau des u. I. über mehrere Jahre hindurch *konstant* erhielt. In diesen Fällen handelt es sich bei den blassen, hypochromen Flecken der Haut oft um nichts anderes als um Residualerscheinungen. Andererseits habe ich aber auch Fälle beobachten können, welche klinisch das typische Bild des u. I. zeigten, wobei ich aber dann histologisch Veränderungen nachweisen konnte, welche vielfach bereits Anklänge oder sogar deutliche Erscheinungen im Sinne einer tuberkuliden Lepra erkennen ließen. Diese Veränderungen von der Art einer noch nicht voll entwickelten tuberkuliden Granulation wurden von *Wade* bereits als „*prätuberkulide*“ Lepra bezeichnet. In dieser Bezeichnung liegt insofern etwas richtiges, als wir unter den gegebenen Umständen in ihnen den Ausdruck einer beginnenden Umwandlung des u. I. in eine tuberkulide Lepra erblicken können. Treten einmal in einem u. I. tuberkelähnliche Veränderungen auf (auch wenn sie noch so gering entwickelt sind und sich nur andeutungsweise als tuberkulide Struktur erkennen lassen), so hat sich bei unserem Material in allen entsprechenden Fällen gezeigt, daß dieser „*prätuberkuliden*“ Veränderung regelmäßig die Umwandlung in das typische Bild der tuberkuliden Lepra folgt. Andererseits haben wir in unserem Material auch Fälle beobachtet, welche zwar klinisch das charakteristische Bild des u. I. zeigten, bei denen wir aber histologisch bereits kleinste echte lepromatöse Infiltrate in Form von gruppenförmig zusammenstehenden bacillenreichen *Virchow*-Zellen um die Gefäße, Nerven, Follikel und Drüsen nachweisen konnten. Dieser Befund ist regelmäßig der sichere Beweis für eine dann folgende Umwandlung des Prozesses in einen lepromatösen Aussatz. Aus diesem Grunde haben wir diese Form des u. I. als die „*prälepromatöse*“ bezeichnet.

So ist denn die Beobachtung der Entwicklung der reinen Fleckenlepra von größter praktischer Bedeutung. Wir können demnach im allgemeinen drei Gruppen des u. I. unterscheiden, und zwar a) die *aktive* Form, b) die *ruhende* Form und c) die *Residualform*. *Aktiv* nennen wir ein u. I. dann, wenn es entweder Zeichen der Fortentwicklung oder Zeichen der Rückbildung erkennen läßt. Der Begriff *Aktivität* wird also im Sinne der Progression und der Regression angewandt. Als Zeichen der Aktivität im progressiven Sinne betrachten wir das Erythem mit beginnender Infiltrierung, wobei wir in der Regel Bacillen innerhalb des Herdes nachweisen können. Das Verschwinden der Bacillen, den

Rückgang der Infiltrierung und der Rötung betrachten wir als Zeichen „regressiver“ Aktivität. Als *ruhendes* u. I. bezeichnen wir diejenige Form, welche auch bei längerer klinischer Beobachtung keine Veränderungen erkennen läßt; so können diese Hautflecken sich über Jahre hinaus stets unter dem gleichen Bilde und in gleich großer Ausdehnung zeigen. Andererseits kommt es gelegentlich in diesen ruhenden Herden ganz plötzlich entweder zu einer fortschreitenden Aktivität oder zu rascher Verkleinerung des Herdes. Es hängt also von einer längeren klinischen Beobachtung ab, ob wir einen Herd als „ruhend“ oder „aktiv“ bezeichnen. Als *Residualherd* bezeichnen wir schließlich diejenige Form des u. I., welche nach dem ganzen klinischen Verlauf als terminales Stadium angesehen werden kann. Wir können ebensogut von einer Narbe sprechen und dem entspricht oft die eigenartige flache Verschwielung der Haut, welche auch histologisch in einer starken Hyalinisierung des Hautbindegewebes zum Ausdruck kommt. In den *achromischen* Veränderungen fehlen in der Regel alle Zeichen der Aktivität. Sie zeigen weder ein Erythem noch eine Infiltrierung der Haut. Die achromischen Veränderungen sind also oft, wenn auch — wie wir noch sehen werden — nicht immer identisch mit den „Residual“-Veränderungen. Unsere Beobachtungen haben uns gezeigt, daß der größte Teil dieser achromischen Residualflecken nichts anderes darstellt als vernarbte und depigmentierte Herde nach einer ausgeheilten *tuberkuliden* Lepra. In gewissen Fällen kann die tuberkulide Lepra langsam den Charakter der Infiltrierung, d. h. die knötchenförmige wallartige Verhärtung ihrer Randbezirke verlieren, wobei es gleichzeitig zu einer zunehmenden, vom Zentrum nach der Peripherie fortschreitenden, Erbleichung der Haut kommt, bis dann schließlich nur noch ein weißer, vitiligoartiger Fleck übrigbleibt.

Neben diesen achromischen Residualveränderungen nach ausgeheilter tuberkulider Lepra gibt es aber zweifellos auch achromische, fleckenartig in vorher gesunder Haut auftretende Hautveränderungen, welche als die ersten objektiv wahrnehmbaren Anzeichen eines Aussatzes beobachtet werden und die nach verschieden langer Zeit, in welcher der Prozeß vollkommen stabil bleibt, plötzlich Anzeichen von Aktivität erkennen lassen, wobei dann innerhalb der weißen Herde eine deutliche Rötung sowie eine beginnende Infiltrierung zu erkennen ist. Diese „Aktivierung“ kann sowohl zu einer Umwandlung des depigmentierten Fleckens in die lepromatöse wie in die tuberkulide Form bedeuten.

In den erythematös-hypochromischen Veränderungen betrachten wir das Erythem als ein Zeichen der Aktivität, wenn auch die leprösen Flecken für lange Zeit, oft viele Monate hindurch, vollkommen unverändert bleiben können. Es handelt sich dann um eine mehr „latente“ Form der Aktivität, der aber zu jeder Zeit eine stärkere Aktivierung folgen kann, sei es, daß eine Umwandlung in eine der beiden klassischen Formen erfolgt, oder daß sich der Herd unter zunehmender Abblassung

spontan bis zu vollkommener Heilung zurückbildet. Wenn wir auch noch keine sicheren Beweise dafür haben, um die erythematös-hypochromischen Veränderungen als „Anfangserscheinungen“ des Aussatzes betrachten zu können, so ist doch unzweifelhaft, daß diese Form der Krankheit am häufigsten die einzige und früheste Manifestation der Lepra darstellt. Ich habe sie z. B. wiederholt als einziges und isoliertes Symptom der Lepra bei Kindern von leprösen Eltern gesehen, die mehrere Jahre mit den Eltern zusammengelebt hatten und dann, ohne zunächst Anzeichen der Erkrankung zu verraten, aus prophylaktischen Gründen in ein eigens dazu bestimmtes Kinderheim aufgenommen wurden. Besonders die reinen roten Flecken (das flache Erythem) können in diesem Sinne als eine „Frühveränderung“ der Lepra betrachtet werden. Sie stellen keinesfalls eine Rückbildungserscheinung dar, sondern bilden vielmehr in der Regel den Ausgangspunkt einer tuberkuliden oder lepro-matösen Lepra, wenn es nicht vorher zu einer spontanen Rückbildung kommt.

Ich gebe nunmehr eine Beschreibung typischer Fälle von u. I. aus jeder der drei Untergruppen.

a) *Die einfache Achromie und Hypochromie.*

Sie stellt die banalste Form der leprösen Hautveränderungen dar. Ihre Größe schwankt zwischen 1 und 10—12 qcm und mehr. Die Herde sind scharf begrenzt und zeigen manchmal einen peripheren, dunkel pigmentierten Saum, der die Macula scharf gegen die gesunde Haut absetzt. Nur in seltenen Fällen finden sich fließende Übergänge der Pigmentverschiebungen. Stets bestehen *Sensibilitätsstörungen*. Die *Histaminreaktion* verläuft innerhalb der pigmentfreien Zone negativ. Hauptsächliche Lokalisationen sind: Gesäß, Lendengegend, hinteres oberes Drittel der Oberschenkel sowie mittlerer Teil der Streckseiten der Oberschenkel und Rückseite der Unterarme. Eine weiteres häufige Lokalisation ist die vordere und hintere Achselfalte, wobei wir die merkwürdige Beobachtung machen konnten, daß bei der zuletzt angeführten Lokalisation in der Regel ein bösartiger Verlauf folgt. Bei der Lokalisation an den Extremitäten ist die Form meist oval mit der größeren Achse in der Längsrichtung des Gliedes. Selten sind die Herde rund. Am Gesäß treten die Herde fast immer *symmetrisch* auf, und zwar so, daß sie sich in der Mitte oben berühren (*Schmetterlingsform*). Der obere Rand ist meistens scharf gezeichnet, während der untere ohne deutliche Grenze in die gesunde Haut übergeht. In der Lendengegend sind die Herde oval mit Anordnung der größeren Achse im Sinne der Intercostalnerven. In der Achselgegend erscheinen die Herde ringförmig.

Wir haben insgesamt 101 Fälle einfacher Achromie klinisch und histologisch über längere Zeit beobachtet. Bei allen diesen Fällen bestanden *ausschließlich* u. I. in Form der Achromie bzw. Hypochromie,

dagegen keine anderen Veränderungen, weshalb wir sie als „*primäre Achromien*“ bezeichnet haben. Die weitere Entwicklung der reinen Fleckenform erfolgte in verschiedenen Richtungen: Bei einem Teil blieben die Veränderungen während der ganzen Beobachtungsdauer (bis zu 7 Jahren!) konstant, ohne irgendwelche fortschreitende oder regressive Erscheinungen zu zeigen. Eine weitere Gruppe zeigte spontane, allerdings sehr langsam fortschreitende Rückbildung, wobei die Neupigmentierung im Zentrum beginnt und sehr langsam nach der Peripherie zu fortschreitet. Nur sehr selten kommt es zu einer gleichmäßigen, im ganzen Herd einsetzenden diffusen Pigmentneubildung. Der Rest von Achromien wandelt sich in eine tuberkulide oder in eine lepromatöse Form des Aussatzes um. Wir können also unterscheiden zwischen Achromien mit und solche ohne Umwandlung; dazu kommen dann schließlich noch die Achromien, welche als Residualflecken nach ausgeheilten tuberkulider Lepra aufzufassen sind.

Das *Stabilbleiben reiner Achromien* haben wir bei insgesamt 34 Fällen beobachtet¹. Dabei erstreckte sich die Beobachtungsdauer auf 10–84 Monate. Darunter fallen im einzelnen: 1 Fall mit einer Beobachtungsdauer von 10 Monaten, 2 Fälle mit einer Beobachtungsdauer von rund 2 Jahren, 10 Fälle mit einer Beobachtungsdauer von rund 3 Jahren, 9 Fälle mit einer Beobachtungsdauer von rund 4 Jahren, 8 Fälle mit einer Beobachtungsdauer von rund 5 Jahren, 2 Fälle mit einer Beobachtungsdauer von rund 6 Jahren und schließlich 2 Fälle mit einer Beobachtungsdauer von rund 7 Jahren. Während dieser ganzen Zeit blieben die Achromien in Form, Größe und bezüglich der mangelnden Infiltrierung klinisch unverändert. Die oft wiederholten, mindestens aber in Abständen von 6 Monaten durchgeführten bakteriologischen Untersuchungen des Nasenschleims und der Hautveränderungen hatten stets ein negatives Ergebnis. Besonders aufschlußreich war bei allen Fällen das Ergebnis der *Mitsuda*-Reaktion. Eine stark positive *Mitsuda*-Reaktion (+++) fanden wir bei 9 Fällen, eine deutlich positive *Mitsuda*-Reaktion (++) bei 12 Fällen und eine schwach positive *Mitsuda*-Reaktion (+) bei 8 Fällen. Bei insgesamt 3 Fällen verlief die *Mitsuda*-Reaktion uncharakteristisch, d. h. die residuale Knötchenbildung am Ort der Leprolineinspritzung blieb aus. Ich bemerke noch, daß in den oben erwähnten Fällen die *Mitsuda*-Reaktion während der ganzen Beobachtungsdauer wiederholt ausgeführt wurde und immer wieder dasselbe Ergebnis zeigte. Dabei konnten wir nur bei 2 weiteren Fällen feststellen, daß die *Mitsuda*-Reaktion im Anfang der Beobachtung uncharakteristisch verlief, bei späterer Wiederholung jedoch ein deutlich positives Ergebnis zeigte. Eine einwandfreie negative Reaktion haben wir demnach bei keinem der 34 Fälle von reiner stationärer Achromie feststellen können.

Im klinischen Bild bestanden bei diesen reinen Achromien insofern Unterschiede, als bei einem Teil der Fälle nur isolierte Herde, bei anderen multiple Flecken und bei einer weiteren Gruppe multiple Herde zusammen mit Muskelatrophien (also offenbar mit Beteiligung der Nerven) nachgewiesen wurden. Multiple Flecken

¹ Aus äußeren Gründen muß auf die Darstellung des Krankheitsverlaufes der einzelnen Fälle verzichtet werden, obwohl gerade dieser für die Kenntnis der Frühveränderungen der Lepra besonders aufschlußreich ist. Auch tabellarische Zusammenstellungen können hier aus denselben Gründen nicht gegeben werden, sie stehen aber mit den photographischen und histologischen Belegen zur Einsichtnahme im Pathologischen Institut Kiel zur Verfügung.

haben wir bei insgesamt 15 Fällen beobachtet, isolierte Herde fanden wir 15mal und multiple Flecken mit Muskelatrophien und Krallenhandbildung 4mal. Das histologische Bild des u. I. konnten wir bei insgesamt 24 Fällen nachweisen, prä-tuberkulide Veränderungen fanden wir in den Probeexcisionen der Hautherde 10mal. Dabei handelt es sich dreimal um Fälle mit multiplen Herden und gleichzeitigen Muskelatrophien, bei welchen also offenbar auch prä-tuberkulide Veränderungen der Nerven bestanden.

Charakteristisch für die in dieser Gruppe zusammengestellten Achromien ist also die Beobachtung, daß sich die Hautveränderungen während der ganzen Beobachtungsdauer in keiner Weise veränderten. Dabei finden wir Fälle, bei denen wir eine einzige fleckige Hautveränderung und andere, bei denen multiple Affektionen beobachtet wurden, unter letzteren einige mit Muskelatrophien und Krallenhandbildung. Die offensichtliche Beteiligung der Nerven in diesen letzteren Fällen und die lange Dauer des Stillstandes der Erkrankung (zwischen 40 und 84 Monaten) macht wahrscheinlich, daß es sich hier um Residualveränderungen im Sinne einer ausgeheilten tuberkuliden Lepra handelt. Das trifft besonders für die Fälle mit einer stark positiven *Mitsuda*-Reaktion zu, welche sich über 4 Jahre hinaus unverändert verhielten und die wir deshalb als *abortive Formen* bezeichnen.

Neben diesen stillstehenden und abortiven Formen der reinen Achromie gibt es Fälle mit späterer *Umwandlung*. Als Anzeichen dafür betrachten wir die diffuse oder periphere Rötung der Flecken, so daß sich das Bild der erythematös-achromischen Fleckenlepra entwickelt.

Die spätere *Umwandlung einer einfachen Achromie in eine flache, nicht infiltrierte erythematöse Hypochromie* haben wir bei insgesamt 12 Fällen beobachtet. Die Dauer der Beobachtung betrug bei den einzelnen Fällen 9, 16, 22, 24, 28, 36, 40, 40, 56 und 62 Monate. Die *Mitsuda*-Reaktion fiel bei 6 Fällen während der ganzen Dauer negativ aus, bei 1 Fall verlief sie bei wiederholter Untersuchung im Verlauf von 38 Monaten stets uncharakteristisch, d. h. ohne die späte, für die positive Reaktion typische Knötchenentwicklung. Ein Fall, der 40 Monate lang beobachtet werden konnte, zeigte im Beginn eine negative *Mitsuda*-Reaktion, zum Schluß der Beobachtung jedoch, d. h. nach rund 3 Jahren, eine stark positive Reaktion. Bei 2 Fällen verlief die *Mitsuda*-Reaktion während der ganzen Beobachtungsdauer (16 und 62 Monate) deutlich positiv; bei 2 weiteren Fällen mit einer Beobachtungsdauer von 9 und 36 Monaten war die *Mitsuda*-Reaktion stets schwach positiv. Von allen 12 Fällen zeigten 11 in der Probeexcision während der ganzen Dauer der Beobachtung das histologische Bild eines uncharakteristischen Infiltrats, bei keinem dieser Fälle konnten weder in den Hautveränderungen noch im Nasenschleim Bacillen nachgewiesen werden. Schließlich zeigte ein Fall, der 24 Monate lang beobachtet werden konnte und der stets eine negative *Mitsuda*-Reaktion zeigte, in der Probeexcision aus einem Hautfleck eine bereits deutliche lepromatöse Infiltrierung mit typischen *Virchow*-Zellen und zahlreichen Bacillen, dagegen keine Bacillen im Nasenschleim.

Bei diesen Fällen von Achromien mit Umwandlung in flache erythematöse Hypochromien ist der hohe Prozentsatz von negativer *Mitsuda*-Reaktion auffallend, bei der nach unseren Beobachtungen im allgemeinen eine spätere Umwandlung in die lepromatöse Form des Aussatzes zu

befürchten ist. Bei den hier zusammengestellten Fällen haben wir eine derartige Umwandlung der angegebenen Beobachtungsdauer nicht gesehen. Ich verfüge aber über weitere Fälle mit achromischen Veränderungen, welche sich unter unserer Beobachtung in lepromatöse Formen des Aussatzes umwandelten.

Die *Umwandlung einer Achromie in die lepromatöse Lepra* haben wir 14mal beobachtet. Die Beobachtungsdauer schwankt dabei zwischen 19 und 74 Monaten, sie betrug im einzelnen in Monaten (die in den Klammern beigefügten Zahlen geben jeweils an, wie lange — in Monaten — bei dem betreffenden Fall zunächst, d. h. vor der Umwandlung, das Bild des u. I. bestand): 19 (11), 27 (12), 33 (13), 36 (24), 37 (19), 42 (28), 45 (17), 49 (37), 53 (44), 60 (42), 61 (48), 61 (35), 70 (27), 74 (48). Die *Mitsuda*-Reaktion verlief während der ganzen Dauer der Beobachtung bei 7 Fällen negativ, bei 3 Fällen uncharakteristisch (ohne die terminale Knötchenbildung) und bei 3 weiteren Fällen schwach positiv. Das histologische Bild der Probeexcision in den Hautveränderungen ergab bei 10 Fällen das Bild des uncharakteristischen Infiltrats, bei 3 weiteren Fällen mit einer Beobachtungsdauer von 37, 42 und 53 Monaten bestand im Anfang das Bild des uncharakteristischen Infiltrats, aus dem sich aber bis zum Ende der Beobachtung eine charakteristische lepromatöse Infiltrierung entwickelte, wobei auch der (ursprünglich negative) Bacillenbefund positiv wurde. Einer dieser Fälle zeigte eine schwach positive, einer eine uncharakteristische und einer eine negative *Mitsuda*-Reaktion. Bei einem weiteren Fall mit einer Gesamtbeobachtungsdauer von 36 Monaten bestand von Anfang an eine zunächst nur sehr geringfügige, später deutlicher werdende lepromatöse Infiltrierung mit typischen *Virchow*-Zellen, positivem Bacillenbefund und negativer *Mitsuda*-Reaktion. Es ist dies die einzige Beobachtung, bei welcher sich unter dem klinischen Bilde eines uncharakteristischen Infiltrats, d. h. einer Achromie bzw. einer erythematösen Hypochromie eine echte lepromatöse Infiltrierung verborgen hatte.

Aus der Zusammenstellung geht einmal der hohe Prozentsatz der einwandfrei negativen *Mitsuda*-Reaktion hervor, ferner ist bemerkenswert, daß bei späterer Umwandlung eines u. I. in eine lepromatöse Lepra die Dauer der uncharakteristischen reinen Fleckenlepra auf höchstens 4 Jahre beschränkt bleibt. Umgekehrt kann man daraus schließen, daß dann eine abortive Ausheilung zu erwarten ist, wenn die reine Achromie mit positiver *Mitsuda*-Reaktion länger als 4 Jahre andauert.

Bei einer weiteren Gruppe von Kranken mit reiner Achromie konnten wir die *Umwandlung in eine tuberkulide Lepra* beobachten, wir haben sie bei insgesamt 16 Fällen gesehen.

Die Beobachtungsdauer schwankte dabei zwischen 15 und 60 Monaten (die eingeklammerten Zahlen geben an, wieviel Monate das Bild eines u. I. vor der Umwandlung in die tuberkulide Lepra bestanden hat): 15 (9), 24 (18), 24 (7), 26 (18), 27 (9), 32 (13), 34 (29), 34 (20), 43 (34), 46 (26), 49 (34), 51 (33), 57 (30), 58 (32), 59 (33), 60 (47). Von diesen 16 Fällen zeigten während der ganzen Dauer der Beobachtung 4 Fälle eine schwach positive *Mitsuda*-Reaktion (+), 4 Fälle eine deutlich positive *Mitsuda*-Reaktion (++) und 2 Fälle eine stark positive *Mitsuda*-Reaktion (+++). Bei einem Fall mit einer Beobachtungsdauer von 51 Monaten war die *Mitsuda*-Reaktion anfänglich nur schwach, zum Schluß stark positiv; bei 2 Fällen verlief sie bis zur tuberkuliden Umwandlung negativ, um erst auf der Höhe der tuberkuliden Umwandlung positiv zu werden; bei 3 Fällen mit einer Beobachtungsdauer von 27, 32 und 34 Monaten war die Reaktion anfangs negativ,

bei einsetzender Umwandlung positiv. Vor der Umwandlung in eine tuberkulide Lepra zeigten alle Fälle bei der Probeexcision das histologische Bild des u. I., lediglich bei einem Fall bestanden schon vor der klinisch nachweisbaren Umwandlung prä-tuberkulide und bei einem weiteren Fall tuberkulide Veränderungen. Der Bacillenbefund im Nasenschleim war bei allen 16 Fällen negativ, in den Hautveränderungen konnten nur bei 2 Fällen vereinzelte Bacillen nachgewiesen werden, bei den übrigen 14 Fällen gelang der Bacillennachweis in der Haut nicht.

Auch aus dieser Zusammenstellung geht wieder die vorher beobachtete Tatsache hervor, daß, falls eine Umwandlung erfolgt, dieses spätestens nach 4 Jahren einsetzt. Wenn auch die meisten Fälle von Anfang an eine positive *Mitsuda-Reaktion* zeigten, so finden wir doch auch Fälle mit anfänglich negativer Reaktion, die sich dann später bei einsetzender Umwandlung in die tuberkulide Lepra in eine positive Reaktion umwandelt. Die *Mitsuda-Reaktion* hat also beim u. I. nicht dieselbe prognostische Bedeutung wie bei einer der zwei klassischen Lepraformen.

Wir verfügen dann noch über 25 Beobachtungen von tuberkulider Lepra, bei denen die figurierten Tuberkulide vollkommen unter Hinterlassung von vitiligoartigen Achromien ausheilten. In diesen Fällen zeigte uns nur die Beobachtung über viele Jahre bzw. eine einwandfreie Anamnese, daß es sich in der Tat um Residualveränderungen handelte; im übrigen sind diese „*Residualachromien*“ von den initialen Formen morphologisch nicht zu unterscheiden. Von den 25 Residualachromien nach ausgeheilten tuberkulider Lepra zeigten 21 Fälle noch eine positive *Mitsuda-Reaktion*, bei 4 Fällen verlief die Reaktion negativ. Bei diesen 4 Fällen kann man annehmen, daß mit völliger Ausheilung des leprösen Prozesses auch die spezifische Immunität geschwunden ist, so wie eine *Pirquetsche* Reaktion nach vollkommen ausgeheilten Tuberkulose wieder negativ werden kann. Abb. 1 zeigt eine rein achromische Veränderung bei einem Fall von ausgeheilten tuberkulider Lepra. Es handelt sich um eine isolierte Affektion an der Rückseite des Oberschenkels. Der scharf begrenzte figurierte weiße Fleck entspricht einer an dieser Stelle früher bestandenen tuberkuliden Lepra, die unter Hinterlassung der Achromie vollkommen ausheilte. *Mitsuda-Reaktion* noch stark positiv.

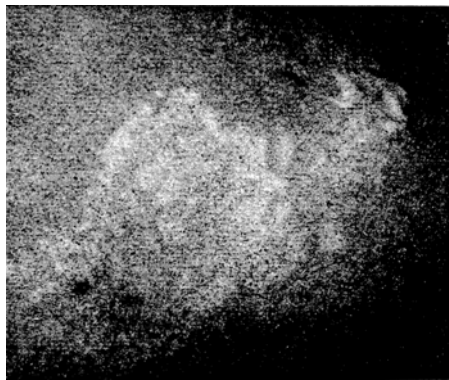


Abb. 1. Residuale Achromie nach ausgeheilten tuberkulider Lepra.

b) *Die Histologie der Achromie.*

Von den 34 Fällen reiner Achromie haben wir alle bis auf 4 wiederholt histologisch untersucht. Von diesen zeigten 21 Fälle das Bild des unspezifischen chronisch-entzündlichen Infiltrats, bei welchem auch in Stufen- und Serienschnitten Bacillen *nicht* nachgewiesen werden konnten. In 8 Fällen fanden wir das Bild der „prä tuberkuliden“ Lepra. Zwei von diesen Fällen zeigten dabei klinisch außer den achromischen Flecken eine deutliche Miterkrankung der peripheren Nerven. Bei einem dieser Fälle von „prä tuberkulider“ Achromie fanden wir in einer Probeexcision des N. ulnaris das typische Bild der käsigen tuberkuliden Nervenlepra.

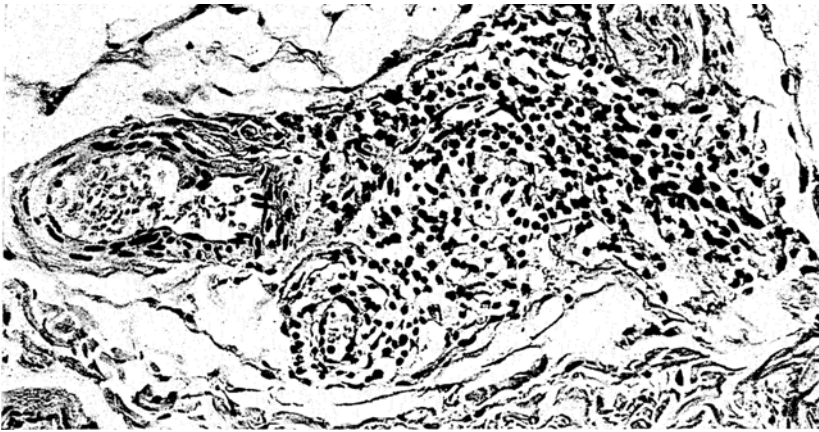


Abb. 2. Perivaskuläres und perineurales u. I. mit zentraler „prä tuberkulider“ Umwandlung. Klinisches Bild der multiplen Achromien mit stark positiver Mitsuda-Reaktion.

Bei den 6 übrigen Fällen hatten 3 isolierte und 3 multiple achromische Flecken. Das charakteristische Bild der vollentwickelten tuberkuliden Lepra haben wir bei nur einem Fall gesehen. Bei diesem handelt es sich also nur scheinbar (nach dem klinischen Bilde) um eine reine Achromie, in Wirklichkeit um eine tuberkulide Lepra mit atypischem klinischen Bild. Als Beispiele für „prä tuberkulide“ Veränderungen in einem u. I. erwähne ich aus der obigen Zusammenstellung 2 Fälle. Bei dem einen bestanden klinisch multiple, depigmentierte Hautflecken. Histologisch (Probeexcision aus einem Randbezirk einer Achromie): typisches Bild des aus kleinen Rundzellen bestehenden u. I. um die Gefäße, Nerven, Follikel und Drüsen der Haut; an einzelnen Stellen der entzündlichen Infiltrierung umschriebene hellere Bezirke aus großen gewucherten epitheloiden Bindegewebszellen in knötchenförmiger Anordnung. Der Befund kann im Sinne einer beginnenden „prä tuberkuliden“ Umwandlung der Achromie gedeutet werden, wofür die positive Mitsuda-Reaktion und der negative Bacillenbefund sprechen. Bei einem weiteren Fall

bestanden klinisch multiple achromische Flecken der Haut, stark positive *Mitsuda*-Reaktion, keine Bacillen in den Hautveränderungen und im Nasenschleim. In der Probeexcision aus der Randpartie einer Achromie perivaskuläre und perifollikuläre Rundzelleninfiltrate im Corium, dazwischen einzelne knötchenförmige Histiocytenwucherungen, die vorwiegend in der Adventitia der Gefäße lokalisiert sind.

Einen ähnlichen Befund gibt Abb. 2 wieder; klinisch: multiple achromische Flecken der Haut, sehr stark positive *Mitsuda*-Reaktion. Keine Bacillen in den Hautveränderungen. Man erkennt ein u. I. aus kleinen Rundzellen um zwei mittlere Hautgefäße und einen Nerven,



Abb. 3. „Prälepromatöse“ Umwandlung eines u. I. Bacillenreicher Herd mit deutlichen Virchow-Zellen.

etwa in der Mitte des chronisch-entzündeten Herdes eine hellere Histiocytenwucherung von annähernder Knötchenform.

Wir verfügen über weitere 14 Fälle von achromischen Flecken mit späterer Umwandlung in die *lepromatöse* Form der Lepra, welche in allen Stadien der Entwicklung bis zum vollentwickelten Leprom beobachtet werden konnten. Als Beispiel für den Übergang eines u. I. in ein Leprom dient die Abb. 3. Klinisch schwach positive *Mitsuda*-Reaktion, aber von Anfang an positiver Bacillenbefund in den Hautveränderungen. Nach 37 Monate langer Beobachtung eines stillstehenden achromischen Herdes beginnende Infiltrierung. Die jetzt vorgenommene Probeexcision ergibt das in der Abbildung dargestellte Bild eines u. I. mit „prälepromatöser“ Umwandlung: In der Nähe eines Hautnerven und mehrerer Gefäße ein umschriebener Rundzellenherd, welcher aber ziemlich zahlreiche vacuolisierte Virchow-Zellen (mit vielen Bacillen) erkennen läßt.

Als weitere Beispiele für die klinischen und histologischen Veränderungen bei der reinen Achromie dienen die Abb. 21, 38 und 39, die unter dem Kapitel der Umwandlungen des u. I. behandelt werden.

c) Die erythematös-hypochromen Flecken.

Bei diesen leprösen Flecken gesellt sich zu der einfachen Achromie bzw. Hypochromie der Haut eine Rötung der blassen Stellen. Aber auch hier handelt es sich um *plane* Veränderungen. Kommt es zu einer Infiltrierung, dann können wir nicht mehr von einem u. I. sprechen. In der Regel liegt eine diffuse Rötung der depigmentierten Bezirke vor, seltener ein peripheres ringförmiges Erythem um den weißen Fleck. Wie bei der einfachen Achromie können wir unterscheiden zwischen

1. Veränderungen, die *konstant* bleiben und
2. Veränderungen, die sich in eine tuberkulide oder lepromatöse *Lepra umwandeln*.

Unter den *konstant* (ohne spätere Umwandlung) verlaufenen Fällen haben wir verschiedene, die sich aus einer ursprünglichen reinen Achromie entwickelten, während die Mehrzahl von Anfang an erythematös-hypochrome Flecken aufwiesen.

In dieser Gruppe haben wir 38 Fälle zwischen 3 und 80 Monaten beobachtet. Die Beobachtungsdauer betrug im einzelnen zwischen 3 und 12 Monaten bei 8 Fällen, zwischen 13 und 20 Monaten bei 5 Fällen, zwischen 21 und 30 Monaten bei 6 Fällen, zwischen 32 und 42 Monaten bei 6 Fällen, zwischen 47 und 56 Monaten bei 9 Fällen, bei 2 Fällen 61 und 62 Monate, bei 1 Fall 72 Monate und bei 1 Fall 80 Monate. Die *Mitsuda*-Reaktion verlief bei diesen 38 Einzelbeobachtungen 17mal negativ, 4mal uncharakteristisch, d. h. ohne die terminale Knötchenbildung, 5mal schwach positiv (+), 6mal deutlich positiv (++) und 6mal stark positiv (+++). Im Nasenschleim konnten bei keinem Fall Bacillen nachgewiesen werden; in den Hautveränderungen fanden wir lediglich 4mal ganz vereinzelte, 5mal spärliche, 2mal etwas reichlichere und 1mal zahlreiche Bacillen. In allen übrigen Fällen konnten Bacillen in den Hautveränderungen nicht nachgewiesen werden. Der Kranke mit stark positivem Bacillenbefund in den Hautveränderungen zeigte histologisch in der Probeexcision bereits deutliche lepromatöse Infiltrierung mit vielen *Virchow*-Zellen. Hier hatte sich also unter dem klinischen Bilde einer erythematösen Hypochromie eine lepromatöse *Lepra* verborgen. Das histologische Bild der meisten übrigen (27) Fälle war das eines uncharakteristischen Infiltrats. Von diesen zeigten nur zwei im Schnittpräparat spärliche Bacillen. Bei zwei weiteren Fällen ergab die Probeexcision tuberkulide Strukturen ohne Bacillen im Schnitt. Es handelt sich dabei um die Fälle mit stark positiver *Mitsuda*-Reaktion. Eine mehr oder weniger deutliche lepromatöse Infiltrierung konnten wir bei 9 Fällen nachweisen. Es handelt sich hier durchweg um Fälle mit negativer oder zweifelhafter *Mitsuda*-Reaktion, bei welchen im Schnitt innerhalb der meist nicht sehr zahlreichen *Virchow*-Zellen auch Bacillen nachgewiesen werden konnten.

Aus der Zusammenstellung geht zunächst das ganz uncharakteristische Verhalten der *Mitsuda*-Reaktion hervor (55% negative und zweifelhafte Reaktionen und 45% positive Reaktionen). Dabei ist jedoch die Möglichkeit einer späteren Umwandlung der Reaktion bei den Fällen in Rechnung zu stellen, die weniger als 4 Jahre beobachtet wurden.

Das histologische Bild des *konstant* bleibenden erythematös-hypochromen Flecks zeigte bei 22 von 38 Fällen das Bild der ganz uncharakteristischen Entzündung der Haut mit vorwiegender Beteiligung kleiner Rundzellen, wobei Bacillen in der Regel nicht nachzuweisen waren. Bei 3 Fällen fanden wir jedoch bei der Probeexcision neben der kleinzelligen Infiltrierung auch typische *lepromatöse* Veränderungen in Form von gruppenförmig angeordneten bacillenreichen *Virchow-Zellen* um die Nerven, Gefäße und Drüsen der Haut, wir können diese Fälle demnach als *atypische Leprome* unter dem Bilde der erythematösen Hypochromie betrachten. Drei weitere Fälle zeigten zwar histologisch das Bild des u. I., bei spezifischer Färbung konnten wir jedoch einzelne alkoholsäurefeste Stäbchen nachweisen. Wir haben sie als „*lepröse Infiltrate*“ bezeichnet. Aus der Zusammenstellung geht vor allem die große Bedeutung der *Mitsuda-Reaktion* gerade für diese Gruppe von u. I. hervor. Alle Hautflecken mit histologisch lepröser bzw. lepromatöser Struktur zeigten eine negative *Mitsuda-Reaktion*.

Unter der Gruppe von nicht konstant verlaufenden *erythematösen Hypochromien* beobachteten wir insgesamt 57 Fälle, davon zeigten:

- 8 Fälle eine spontane Rückbildung,
- 18 „ eine Umwandlung in die tuberkulide Lepra,
- 16 „ eine Umwandlung in den lepromatösen Aussatz und
- 15 „ erwiesen sich als „Residualflecken“.

Die Beobachtungsdauer bei den 8 Fällen mit *spontaner Rückbildung einer erythematösen Hypochromie* betrug 38, 40, 44, 65, 50, 53, 56 und 57 Monate. Bei diesen 8 Fällen haben wir nur 2mal eine negative *Mitsuda-Reaktion* während der ganzen Beobachtungsdauer festgestellt, in 1 Fall war die Reaktion anfangs negativ, wurde aber dann im Verlaufe der Beobachtung und fortschreitender Rückbildung deutlich positiv (++), bei 1 Fall verlief die Reaktion zweifelhaft, bei 2 Fällen schwach positiv (+), in 1 Fall deutlich positiv (++) und bei einem weiteren Fall stark positiv (+++). Bei 3 Fällen mit positiver *Mitsuda-Reaktion* fanden sich in den Probeexcisionen histologisch deutliche *tuberkulide Strukturen*, bei den übrigen das Bild des u. I. Bacillen konnten bei keinem Fall, weder in den Hautveränderungen noch im Nasenschleim nachgewiesen werden. Von den 8 Fällen erfolgte 5mal eine vollständige Rückbildung, d. h. eine glatte Heilung der Hautveränderungen, bei 3 Fällen kam es lediglich zur Rückbildung der Rötung unter Hinterlassung einer residualen Achromie.

Das erste klinisch wahrnehmbare Anzeichen der Umwandlung ist im allgemeinen die zunehmende Infiltrierung entweder des ganzen Herdes oder seiner peripheren Bezirke. Die *Umwandlung in eine tuberkulide Lepra* haben wir bei 18 Fällen gesehen.

Die Beobachtungsdauer betrug bei den einzelnen Kranken in Monaten (die eingeklammerten Zahlen geben die Monate an, während denen das Bild eines u. I. bestand): 19 (4), 27 (9), 28 (17), 28 (16), 29 (16), 34 (16), 36 (19), 41 (8), 43 (5), 49 (19), 47 (13), 51 (36), 52 (18), 54 (38), 59 (33), 56 (18), 62 (13), 64 (30). Bei keinem dieser Fälle konnten während der ganzen Beobachtungsdauer weder im Nasenschleim noch in den Hautveränderungen Bacillen nachgewiesen werden. Die *Mitsuda-Reaktion* verlief bei nur 2 Fällen negativ, bei 5 Fällen anfänglich negativ oder zweifelhaft und später schwach bis deutlich positiv, bei allen übrigen Fällen

deutlich bis stark positiv. Als Endergebnis der vollzogenen Umwandlung zeigten 8 Fälle das Bild der figurierten tuberkuliden Lepra, die übrigen 10 Fälle ein reaktives Tuberkulid. Vor der Umwandlung ergaben die Probeexcisionen aus den klinisch unveränderten Hautveränderungen nur 5mal das Bild des uncharakteristischen Infiltrats, bei den übrigen Fällen konnten vor der klinisch nachweisbaren Umwandlung in den Probeexcisionen prä-tuberkulide Strukturen nachgewiesen werden.

Eine spätere *Umwandlung einer erythematösen Hypochromie in die lepromatöse Form des Aussatzes* haben wir bei insgesamt 16 Fällen gesehen.

Dabei betrug die Beobachtungsdauer in Monaten (die eingeklammerten Zahlen geben die Dauer — in Monaten — an, während der das klinische Bild des u. I. vor Beginn der Umwandlung bestand): 13 (5), 16 (12), 20 (14), 21 (10), 22 (12),

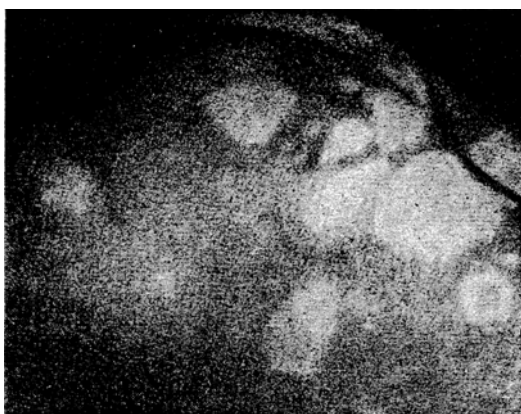


Abb. 4. Erythematöse Hypochromien.

29 (14), 33 (5), 36 (30), 38 (28), 39 (30), 55 (31), 71 (40), 72 (62), 74 (50), 33 (24), 52 (26). Von diesen 16 Fällen zeigten 12 während der ganzen Dauer der Beobachtung eine negative Mitsuda-Reaktion, bei 1 Fall war die Reaktion zweifelhaft und bei 3 Fällen schwach positiv. Bacillen konnten in den Hautveränderungen 11mal nachgewiesen werden. Das histologische Bild der Probeexcision vor der klinisch nachweisbaren Umwandlung war in 10 Fällen das des uncharakteristischen Infiltrats, in den

übrigen Fällen konnten schon vor der Umwandlung mehr oder weniger reichliche *Firchow*-Zellen mit Bacillen innerhalb der im übrigen uncharakteristischen entzündlichen Infiltrierung nachgewiesen werden.

Bei kritischer Betrachtung des klinischen Verlaufs und der pathologisch-histologischen Veränderungen dieser 95 Fälle von erythematös-hypochromen Flecken erscheint es wenig wahrscheinlich, daß es sich bei dieser Form der Fleckenlepra um initiale „Primärläsionen“ handelt. Das Erythem scheint vielmehr in der Regel eine Sekundärveränderung bei einer reinen Achromie zu sein, welche in ihrer reinen Form gelegentlich zunächst der Beobachtung entging. Es scheint sich so bei den erythematös-hypochromen Flecken stets um eine *Übergangsveränderung* zu handeln, sei es, daß sich die Achromie auf dem Umwege über die erythematös-hypochromen Flecken in eine tuberkulide oder in eine lepromatöse Form umwandelt, sei es, daß auf diesem Umwege die Heilung bzw. Rückbildung der reinen Achromie oder der tuberkuliden Lepra erfolgt. Dieses Übergangsstadium kann offenbar für lange Zeit stationär bleiben.

Das klinische Bild und die histologischen Veränderungen bei der erythematösen Hypochromie werden in den Abb. 4 und 5 erläutert.

Ich verweise ferner auf die Abb. 19, 22, 41, und 43. die im Abschnitt der Umwandlungen des u. I. behandelt werden.

Die Abb. 4 und 5 zeigen folgende Veränderungen der erythematösen Achromie und Hypochromie:

Abb. 4: Plane erythematös-depigmentierte Hautflecken an den Nates, welche sich später in eine typische tuberkulide Lepra umwandelten.

Abb. 5: Uncharakteristisches Infiltrat um einen Haarfollikel. Das Präparat stammt von einem Fall mit erythematös-hypochromen Flecken und beginnender Infiltrierung. Später erfolgte dann die Umwandlung in eine tuberkulide Lepra. Man erkennt die unspezifische kleinzellige Infiltrierung; neben dem Follikel ein kleiner, heller Herd mit „prä-tuberkulider“ Wucherung histiocytärer Zellen. Mitsuda-Reaktion stark positiv. Keine Bacillen.



Abb. 5. Erythematöse Hypochromie mit „prä-tuberkuliden“ Veränderungen.

d) Das flache Erythem ohne Pigmentverschiebung.

Die dritte Abart des u. I. stellt das flache Erythem ohne Pigmentverschiebung dar (*Erythema simplex*). Auch bei ihm fehlt die Infiltrierung der Haut; als Zeichen der Aktivität finden wir lediglich die Rötung der Haut. Die Größe der Flecken schwankt wie bei den übrigen u. I., die Begrenzung ist wie bei diesen scharf oder verwaschen. Sehr selten finden wir das Erythem als isolierte Veränderung, meistens besteht es neben anderen Formen des u. I. oder neben tuberkuliden, ja selbst lepromatösen Herden. Das einfache Erythem ist *niemals eine initiale Veränderung*, es stellt vielmehr die fortgeschrittene Phase einer der anderen Formen des u. I. oder aber die Rückbildungsphase einer tuberkuliden Lepra dar. Wir haben das flache Erythem bei insgesamt 53 Fällen beobachtet, dabei handelt es sich: bei 10 Fällen um stationäre Formen (bei einer Beobachtung zwischen 10 und 75 Monaten); bei 8 Fällen um flache Erytheme, welche sich später spontan zurückbildeten;

bei 4 Fällen um flache Erytheme, welche später eine zunehmende Infiltrierung der Haut erkennen ließen (erhabene Erytheme); bei 4 Fällen um flache Erytheme, welche sich später in die tuberkulide Form der Lepra umwandelten; bei 6 Fällen um flache Erytheme, welche sich später in die lepromatöse Form umwandelten und bei 21 Fällen um flache Erytheme, welche als *Residualerscheinungen*, d. h. als Ausheilungsstadien nach reaktiver tuberkulider Lepra aufzufassen waren.

Flache Erytheme mit stationärem Verlauf haben wir bei 10 Kranken beobachtet. Die Beobachtungsdauer betrug dabei 14, 15, 33, 42, 42, 57, 61, 61, 64 und 75 Monate. Die *Mitsuda*-Reaktion war in allen Fällen während der ganzen Beobachtungsdauer positiv, und zwar bei 4 Fällen schwach, bei 3 Fällen deutlich und bei den übrigen Fällen stark positiv. Das histologische Bild entsprach in 9 Fällen dem des uncharakteristischen Infiltrats, bei welchem nur 2mal spärliche Bacillen im Schnitt nachgewiesen werden konnten. In allen übrigen Fällen wurden Bacillen in den Hautveränderungen nicht gefunden. Nur bei einem Fall ergab die histologische Untersuchung prä-tuberkulide Strukturen. Die positive *Mitsuda*-Reaktion scheint also für die flachen Erytheme mit stationärem Verlauf charakteristisch zu sein und dem entspricht auch der durchweg gutartige Verlauf.

Bei der *Rückbildung des flachen Erythems* verschwindet die Rötung langsam. Sie hinterläßt in der Regel eine Hypochromie, seltener eine vollkommene Achromie. Meist beginnt die Abblassung im Zentrum. Auch die residuale Achromie kann später noch unter langsamer Neupigmentierung ganz verschwinden, d. h. es kann zu einer vollkommenen Wiederherstellung der Haut kommen.

Die Rückbildung flacher Erytheme haben wir bei 8 Fällen beobachtet, dabei betrug die Beobachtungsdauer 17, 28, 29, 33, 36, 56, 57 und 67 Monate. 2mal bestand dabei eine negative, 1mal eine zweifelhafte, 2mal eine schwach positive, 2mal eine deutlich positive und 1mal eine stark positive *Mitsuda*-Reaktion. Die Rückbildung bis zu einer Achromie konnten wir 2mal, eine vollständige Heilung 6mal beobachten. Die histologische Untersuchung der flachen Erytheme ergab in 7 Fällen das Bild des uncharakteristischen Infiltrats, wobei nur 2mal vereinzelte Bacillen im Schnitt nachgewiesen werden konnten. Nur in einem Fall, der sich später in eine Achromie zurückbildete, konnten prä-tuberkulide Strukturen im histologischen Bilde nachgewiesen werden.

Wie alle u. I. kann sich auch das flache Erythem in eine lepromatöse oder tuberkulide Lepra umwandeln. Als erstes Anzeichen der Umwandlung kommt es zur Infiltrierung des Herdes, es entwickelt sich das *erhabene Erythem*. In diesem Stadium ist es in der Regel noch nicht möglich zu entscheiden, welche der klassischen Formen des Aussatzes beginnt, weshalb wir auch das erhabene Erythem zunächst noch zu den u. I. rechnen. Immerhin gestattet in diesem Stadium die histologische Untersuchung in der Regel bereits die Differenzierung zwischen Leprom und Tuberkulid.

Die Umwandlung in ein erhabenes Erythem geschieht unter langsamer diffuser Verdickung des Erythems (seltener nur am Rande). In der Regel schreitet die Umwandlung vom erhabenen Erythem zur tuberkuliden oder lepromatösen Lepra fort, in seltenen Fällen bleibt der

Prozeß in Form der erhabenen Rötung für längere Zeit konstant. Rückbildungen sind die Ausnahme. Das Stationärwerden eines erhabenen Erythems für längere Zeit (bis zu 3 Jahren) haben wir nur bei 4 Fällen beobachtet.

Dabei betrug die Beobachtungsdauer 26, 28, 56 und 63 Monate. Bei einem Fall war die *Mitsuda*-Reaktion negativ, einmal während der ganzen Dauer der Beobachtung (26 Monate) zweifelhaft, bei einem weiteren Fall im Anfang zweifelhaft, dann schwach positiv und bei dem letzten Fall während der ganzen Dauer der Beobachtung (63 Monate) schwach positiv. Als Endergebnis der Umwandlung der flachen Erytheme beobachteten wir 2mal ein erhabenes Erythem und 2mal ein flaches Erythem mit Infiltrierung der Randpartien. Die histologische Untersuchung aus den Randpartien im Beginn der Umwandlung ergab einmal prätuberkulide Strukturen ohne Bacillen, einmal prätuberkulide Strukturen mit ganz vereinzelter Bacillen, einmal ein uncharakteristisches Infiltrat mit spärlichen *Virchow*-Zellen und vereinzelter Bacillen sowie einmal deutliche lepromatöse Strukturen mit vielen *Virchow*-Zellen und zahlreichen Bacillen.

Bei der relativ kurzen Beobachtungsdauer (unter der kritischen Zeit von 4 Jahren) läßt sich naturgemäß nicht sagen, ob es auch in diesen Fällen nicht später noch zu einer Umwandlung in eine der extremen Lepraformen kommen wird. Ich halte es vielmehr für wahrscheinlich, daß sich auch diese scheinbar konstanten Formen von erhabenem Erythem später in den tuberkuliden oder lepromatösen Aussatz umbilden.

Bei nur 4 Fällen von flachem Erythem konnten wir eine *Umwandlung in die tuberkulide Lepra* beobachten. Dabei betrug die Beobachtungsdauer 15, 27, 53 und 53 Monate. Die Dauer des Verlaufs unter dem Bilde des u. I. betrug bei denselben Fällen in gleicher Reihenfolge 8, 18, 4 und 43 Monate. Die *Mitsuda*-Reaktion war in einem Fall negativ, in zwei Fällen schwach und in einem Fall deutlich positiv, Bacillen konnten bei keinem Fall nachgewiesen werden. Bei dem Kranken mit negativer *Mitsuda*-Reaktion ergab die histologische Untersuchung das Bild eines u. I., bei den übrigen 3 Fällen wurden prätuberkulide Strukturen nachgewiesen.

In 6 Fällen sahen wir die Umwandlung *flacher Erytheme in die lepromatöse Form des Aussatzes*. Dabei ist bemerkenswert, daß klinisch das Bild des u. I. lange Zeit erhalten bleiben kann, auch wenn die histologische Untersuchung bereits einwandfreie lepromatöse Veränderungen ergibt.

Die Beobachtungsdauer betrug bei den einzelnen Fällen in Monaten (die eingeklammerten Zahlen geben die Dauer des Verlaufs unter dem Bilde des u. I. in Monaten an): 14 (5), 47 (21), 36 (26), 36 (13), 61 (40), 64 (40). Die *Mitsuda*-Reaktion war bei 4 Fällen negativ, bei 2 Fällen schwach positiv. Bacillen, durchweg in größerer Zahl, konnten bei 5 Fällen nachgewiesen werden, nur 1 Fall mit dem histologischen Bild des u. I. und positiver *Mitsuda*-Reaktion war bacillenfrei. Noch ein weiterer Fall, allerdings mit negativer *Mitsuda*-Reaktion und positivem Bacillenbefund zeigte in der Probeexcision das histologische Bild des u. I., die übrigen 4 Fälle dagegen deutliche lepromatöse Infiltrierung mit typischen *Virchow*-Zellen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß das flache Erythem auch eine *Residualveränderung* darstellen kann. Diese relativ häufige Form des Erythems findet sich ausschließlich als *Ausheilungszustand* nach abgeklungener tuberkulider Lepra, und zwar des *reaktiven* Tuberkulids.

Ich komme darauf später noch einmal zurück. Interessant ist dabei die Feststellung, daß bei diesem Residualerythem oft eine negative *Mitsuda*-Reaktion beobachtet werden kann.

Das *residuale Erythem als Restzustand nach abgeheilten reaktiver tuberkulider Lepra* haben wir 21 mal gesehen. Davon zeigten 9 Fälle eine negative, die übrigen eine deutliche bis stark positive *Mitsuda*-Reaktion. Bei keinem Fall konnten Bacillen im Nasenschleim oder in den Hautherden nachgewiesen werden. In der Probeexcision zeigten noch 6 Fälle mehr oder weniger deutliche tuberkulide Strukturen, bei den übrigen 15 Fällen bestand lediglich noch das Bild des u. I.

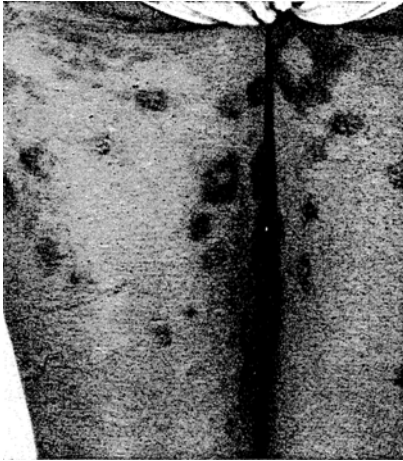


Abb. 6. *Residualerytheme* nach abgeheilten tuberkulider Lepra.

Als Erläuterung des klinischen und histologischen Bildes des flachen Erythems ohne Pigmentverschiebung dienen die Abb. 6—8. Sie stellen im einzelnen dar:

Abb. 6: Residuale flache Erytheme an den Oberschenkeln nach abgeklungener reaktiver tuberkulider Lepra.

Abb. 7: Flaches Erythem. Typisches Bild des u. I. In allen Schichten der Haut kleine, vorwiegend perivaskulär angeordnete Rundzelleninfiltrate ganz unspezifischen Aussehens.

Abb. 8: Flaches Erythem. Dichte perivaskuläre Infiltrierung durch kleine Rundzellen. Etwa in der Mitte des Zellherdes eine kleine, knötchenförmige Histiozytenwucherung. Der Fall kann demnach als „prä-tuberkulide“ Form aufgefaßt werden. Die spätere Umwandlung des Erythems in eine tuber-

kulide Lepra, die stark positive *Mitsuda*-Reaktion und die Tatsache, daß schon im erythematösen Stadium keine Bacillen nachgewiesen werden konnten, berechnen die Bezeichnung „Prätuberkulid“.

e) *Die erhabenen uncharakteristischen Flecken.*

(Die uncharakteristische Papel.)

Wie ich oben gezeigt habe, ist für das u. I. bezeichnend die *flache* Hautveränderung, es fehlt ihm die für die tuberkulide und lepromatöse Form typische Infiltrierung der Haut. Letztere ist in der Regel das erste Anzeichen einer beginnenden Umwandlung, welche immer zuerst in diskreter Form auftritt und die vorher flachen Flecken gegen die angrenzende Haut leicht abhebt. In diesem Stadium finden wir histologisch gewöhnlich bereits die bezeichnenden Strukturveränderungen, so daß man dann eigentlich schon nicht mehr von einem u. I. sprechen kann. Immerhin ist das klinische Bild — und der Leprologe ist oft ganz auf dieses angewiesen — noch für längere Zeit so unklar, daß wir auch diese Form der Lepra in die Gruppe des u. I. einreihen wollen.

Verhältnismäßig selten ist die Infiltrierung der reinen Achromie („*erhabene Achromie*“), ihr häufigster Sitz sind die Schulter- und Achsel-



Abb. 7. Uncharakteristisches Infiltrat beim *flachen Erythem*.

gend sowie die Rückenhaut. Die Infiltrierung kann vorübergehend verschwinden und trotzdem eine Umwandlung, meist in die lepromatöse Form, folgen. Bacillen finden wir so gut wie immer, ohne daß diesem Befund eine entscheidende Bedeutung für die spätere Umwandlung zukommt. In seltenen Fällen wandelt sich ein Leprom oder ein Tuberkulid in eine erhabene Achromie um.

Erhabene Achromien haben wir 13mal beobachtet. Von diesen zeigten 9 Fälle während der ganzen Dauer der Beobachtung eine negative *Mitsuda*-Reaktion, bei einem Fall verlief sie zweifelhaft, bei zwei weiteren Fällen zunächst uncharakteristisch, dann deutlich positiv bei gleichzeitiger Rückbildung der Infiltrierung und bei einem Fall, der sich später in eine tuberkulide Lepra umwandelte, stark positiv. Eine Umwandlung der erhabenen Achromie in die lepromatöse Lepra haben wir 8mal beobachtet; hier handelt es sich um Fälle mit ständig negativer

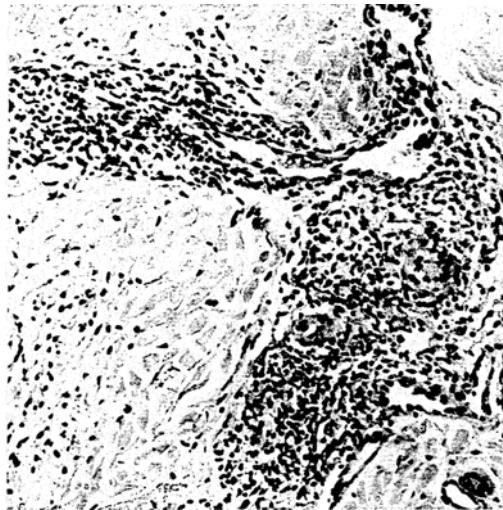


Abb. 8. „*Prätuberkulides*“ u. i. beim *flachen Erythem*.

Mitsuda-Reaktion und reichlich Bacillen in den Hautveränderungen. Eine Rückbildung der Infiltrierung sahen wir 3mal und eine Umwandlung in die tuberkulide Lepra nur einmal.

In der Zusammenstellung finden sich 2 Fälle, bei denen sich die negative bzw. zweifelhafte *Mitsuda*-Reaktion in eine positive bzw. stark positive umwandelte. Diese Umwandlung ist insofern interessant, als sie in der Regel von einer Änderung der histologischen Struktur des Granulationsgewebes begleitet wird. In beiden Fällen kam es zu einer Rückbildung der Infiltrierung bis zur einfachen Achromie, wobei noch einzelne Bacillen im Herd nachweisbar waren. Bei einem weiteren Fall kam es zur Umwandlung in eine reaktive tuberkulide Lepra, was insofern besonders bemerkenswert ist, als die achromischen Herde Bacillen enthielten und wir vereinzelte Bacillen sogar vor der Umwandlung in die tuberkulide Form *im Nasenschleim* nachweisen konnten. Diese Fälle zeigen, daß man dem Bacillenbefund in einem u. I. keine ausschlaggebende Bedeutung für die Prognose beimessen kann, viel wichtiger ist in dieser Hinsicht die stark positive *Mitsuda*-Reaktion. In weiteren 4 Fällen bildete sich die Infiltrierung spontan vollkommen zurück; bei positivem Bacillenbefund blieb schließlich nur noch das Bild der einfachen Achromie. Bei den restlichen Fällen kam es zur Umwandlung in eine lepromatöse Form.

Histologisch haben wir 8 Fälle von erhabener Achromie untersucht. Dabei stellte es sich heraus, daß bei der Achromie mit Infiltrierung der Charakter des u. I. im mikroskopischen Bilde *nicht* mehr existiert. In 2 Fällen fanden wir das Bild der „prä-tuberkuliden“ Lepra, bei den übrigen das Bild des Leproms.

Während eine Infiltrierung der einfachen Achromie selten ist, kommt sie bei der erythematösen Achromie häufiger vor, wie sprechen dann von einer „*erhabenen erythematösen Hypochromie*“. Auch bei dieser Form handelt es sich um eine ausgesprochene *Übergangserscheinung* von begrenzter Dauer, welcher in der Regel die Umwandlung in die tuberkulide oder lepromatöse Form folgt. Die Infiltrierung ist meistens diskret, dabei nimmt die Rötung zu (besonders in den Randpartien). Von einem u. I. kann man in diesem Stadium nur noch vom klinischen Gesichtspunkt aus sprechen, die histologische Struktur hat stets schon typische Formen angenommen.

Erhabene erythematöse Hypochromien mit Randinfiltrierung haben wir bei 13 Kranken beobachtet. Bei diesen Fällen kam es bei 3 Fällen mit negativer *Mitsuda*-Reaktion und positivem Bacillenbefund in den Hautherden zu einer späteren Umwandlung in die lepromatöse Form des Aussatzes. Vor der Umwandlung bestanden innerhalb des u. I. bereits prälepromatöse Strukturen. Die spätere tuberkulide Umwandlung haben wir bei 4 Fällen gesehen. Diese zeigten vor der Umwandlung bereits in den Probeexcisionen deutliche prä-tuberkulide Strukturen bei negativem Bacillenbefund im Nasenschleim und in den Hautherden sowie eine deutliche bis stark positive *Mitsuda*-Reaktion. Eine Rückbildung der erhabenen erythematösen Hypochromien in eine einfache flache Achromie haben

wir 4mal beobachtet. Auch hier handelt es sich um Fälle mit negativem Bacillenfund in den Hautherden und mit positiver *Mitsuda*-Reaktion. Histologisch zeigten die Probeexcisionen aus den Hautherden das Bild des prätuberkuliden Granuloms. Bei 2 Fällen kam es schließlich zur Rückbildung in eine nicht infiltrierte erythematöse Hypochromie. Diese Fälle zeigten anfänglich eine negative bzw. zweifelhafte *Mitsuda*-Reaktion, die sich während der Rückbildung in eine deutlich positive Reaktion umwandelte. Bei beiden Fällen keine Bacillen in den Hautherden und prätuberkulide Strukturen in den Probeexcisionen.

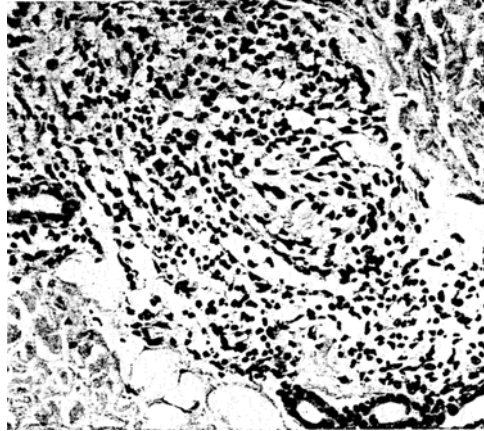


Abb. 9. Erhabene Achromie, „prätuberkulides“ Infiltrat.

Von den 13 Fällen kam es also 4mal zu einer Umwandlung in die tuberkulide Lepra, 5mal erfolgte die Rückbildung zur einfachen Achromie bzw. zum flachen hypochromen Erythem, der Rest wandelte sich in die lepromatöse Form um. Die 4 Fälle mit Umwandlung in die tuberkulide Form zeigten



Abb. 10. Erhabene erythematöse Hypochromie, „prälepromatöses“ Infiltrat.

entweder von Anfang an eine positive *Mitsuda*-Reaktion oder die anfänglich negative Reaktion wurde während der Umwandlung positiv, während die in Leprome umgewandelten Formen von Anfang an negativ reagierten.

Auch beim flachen Erythem kann es zu einer Infiltrierung kommen („*erhabenes Erythem*“). Wir haben 10 einschlägige Fälle beobachtet und dabei im wesentlichen dieselben Feststellungen machen können wie bei der erhabenen erythematösen Hypochromie. Auf Einzelheiten können wir deshalb verzichten.

Zur Erläuterung der histologischen Befunde bringe ich zwei Abbildungen (9 und 10); sie zeigen:

Abb. 9: Histologisches Bild einer *erhabenen Achromie*. Fall mit stark positiver *Mitsuda*-Reaktion. Im Herd vereinzelte Bacillen. Man erkennt in der Umgebung einer Schweißdrüse ein u. I., im Zentrum beginnende Entwicklung eines Epitheloidzellenknötchens („*prätuberkulide Form*“). Bei dem Fall erfolgte später die Umwandlung in eine typische tuberkulide Lepra.

Abb. 10: *Erhabene erythematöse Hypochromie* mit diffuser Infiltrierung. Bacillenhaltiger Herd. Negative *Mitsuda*-Reaktion. Spätere Umwandlung in eine *lepromatöse* Lepra. Der Schnitt stammt vom Zentrum der Infiltrierung, in der uncharakteristischen Infiltrierung viele stark vacuolisierte *Virchow*-Zellen („*prälepromatöse Form*“).

III. Von den Umwandlungen der uncharakteristischen Infiltrate.

a) Der Begriff der Umwandlung.

Wie wir im ersten Teil bei der Besprechung der uncharakteristischen Infiltrate gezeigt haben, zeigt ein gewisser Teil der u. I. längere Zeit (bis zu 4 Jahren) keine morphologisch wahrnehmbaren Strukturveränderungen, um sich dann schließlich doch in eine der klassischen Formen des Aussatzes, d. h. in die tuberkulide oder die lepromatöse Lepra umzuwandeln. Andererseits habe ich schon darauf hingewiesen, daß sich die tuberkulide Lepra zu einem u. I. zurückbilden kann (Ausheilung). So stellt das u. I. ein *Initialstadium*, ein *Terminalstadium* oder ein *Übergangsstadium* dar und seine eingehende Untersuchung gibt uns einen genaueren Einblick in die Vorgänge während dieser Umwandlungsperiode und damit in die biologischen Vorgänge während des Verlaufs der leprösen Infektion überhaupt. Wir haben deshalb dem eingehenden Studium dieser Umwandlungserscheinungen einen besonderen Abschnitt dieser Arbeit vorbehalten. Dabei müssen wir zunächst zu dem *Begriff der „Umwandlung“* Stellung nehmen. Wenn wir von einer Umwandlung sprechen, so meinen wir die Entwicklung eines u. I. zu einer lepromatösen oder zu einer tuberkuliden Lepra, oder aber den Ausheilungsvorgang der tuberkuliden Lepra auf dem Umwege über das u. I. Dieser Begriff der „Umwandlung“ weicht von dem in der Literatur gebräuchlichen ab. Die ältere Lepraliteratur bis zu dem neueren Standardwerk von *Klingmüller* unterscheidet die verschiedenen Lepraformen nach vorwiegend *topographischen* Gesichtspunkten; für sie bedeutet demnach der Begriff der „Umwandlung“ lediglich eine *Ausdehnung* des pathologischen Prozesses, z. B. von der Haut auf die Nerven oder umgekehrt von den

Nerven auf die Haut; in diesen Fällen, bei denen lediglich ein *Fortschreiten* des Prozesses vorliegt, wird dann von einer „Umwandlung“ in die *gemischte* Form der Lepra (*Lepra cutanea et nervosa* = „*Lepra mixta*“) gesprochen. In einzelnen Fällen hat man auch mit „Umwandlung“ die Fixierung des leprösen Prozesses in einem einzelnen Organ oder Organsystem bezeichnet, während er in anderen vorher befallenen Organen verschwindet, wie das z. B. in dem Terminalstadium der systematisierten Hautform (*Leloir*) vorkommt, wenn sich diese im Endstadium in die sog. „sekundäre nervöse“ Lepra „umwandelt“.

Wir gebrauchen den Ausdruck „Umwandlung“ nur dann, wenn es sich um eine echte Abänderung der Struktur des leprösen Granuloms handelt. Diese Abänderung der histologischen Struktur ist gleichbedeutend mit einer fundamentalen Änderung des immun-biologischen Verhaltens (*Mitsuda-Reaktion*), sowie mit einer Änderung des Bacillengehaltes der leprösen Infiltrate. Diese Umwandlung bedeutet letzten Endes nichts anderes als eine entscheidende Stellungnahme des Organismus bezüglich seiner Abwehrmaßnahmen gegenüber der Infektion mit *Hansen-Bacillen*. Im folgenden beschäftigen wir uns ausschließlich mit den bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen, aber grundsätzlich sehr wichtigen Umwandlungen der uncharakteristischen Form in die beiden extremen Formen der Lepra, d. h. die Umwandlung des u. I. in die Struktur des Leproms oder des Tuberkulids. Wir befassen uns hier nicht mit der Umwandlung der einen extremen Form in die andere, d. h. der tuberkuliden Lepra in das Leprom und umgekehrt, da derartige „Umwandlungen“ (wenn sie überhaupt vorkommen) so extrem selten sind, daß sie eine praktische Bedeutung nicht besitzen.

Den eigentlichen Umwandlungsvorgang, der sich oft im Zeitraum von nur einem Monat abspielt, konnten wir in zahlreichen Fällen täglich in allen seinen Stadien beobachten, wobei es uns möglich war, das Verhalten der *Mitsuda-Reaktion*, den Bacillenbefund und die histologische Struktur mittels Probeexcisionen fortwährend zu kontrollieren. Wir beschränken uns zunächst darauf, die hierbei gemachten Beobachtungen wiederzugeben, um sie am Schluß der Arbeit zusammengefaßt kritisch zu besprechen.

Wir können eine Umwandlung im *progressiven* und eine Umwandlung im *regressiven* Sinne (Ausheilung) beobachten. Wir unterscheiden:

- a) Umwandlungen des u. I. in die tuberkulide Lepra,
- b) Umwandlung des u. I. in den lepromatösen Aussatz,
- c) Umwandlungen der tuberkuliden Lepra in das u. I.

Theoretisch wäre noch an eine Umwandlung des Leproms in das u. I. zu denken. Wir haben es indessen niemals beobachten können und ich selbst zweifle daran, daß bei dem stets bösartigen Verlauf der lepromatösen Lepra derartige Umwandlungen, die ja mit einer Ausheilung

identisch wären, überhaupt vorkommen. Was wir allein beobachten konnten war ein gelegentlicher Stillstand einer lepromatösen Veränderung, wobei diese dann vorübergehend klinisch das Aussehen eines u. I. annehmen kann; dabei finden wir aber immer im histologischen Bilde das typische Bild des lepromatösen Infiltrats und nicht die Strukturen des u. I.

Die Umwandlung des u. I. in eine tuberkulide Lepra erfolgt in zwei verschiedenen Richtungen, einmal im Sinne der Umwandlung in eine *figurierte tuberkulide Lepra*, und ferner im Sinne der Umwandlung in eine *reaktive tuberkulide Lepra*. Im ersten Fall wandelt sich das u. I. progressiv so um, daß wir am Schluß dieser Entwicklung das klassische Bild der figurierten tuberkuliden Lepra vorfinden¹. Während dieses Umwandlungsprozesses können wir im klinischen und histologischen Bilde alle *Übergangsveränderungen* nachweisen. Im zweiten Falle (Umwandlung eines u. I. in eine reaktive tuberkulide Lepra) fehlen diese Übergangsbilder; das initiale u. I. wandelt sich dabei *plötzlich* ohne prämonitorische Anzeichen in eine tuberkulide, nicht figurierte, reaktive Lepra um, wie ich sie in Virchows Arch. 305, 473 (1939) eingehend beschrieben habe². Wir haben deshalb die Umwandlung in eine figurierte tuberkulide Lepra als *progressive* Umwandlung und die Umwandlung in eine reaktive tuberkulide Lepra als *abrupte* Umwandlung bezeichnet. Bei der progressiven Umwandlung, welche immer mit dem Bilde der figurierten tuberkuliden Lepra endet, kommt es oft zu einem vorübergehenden Stillstand des Umbildungsprozesses, wobei gelegentlich sogar eine Rückbildung bis zum Initialstadium beobachtet werden kann. Während des Überganges in die figurierte tuberkulide Lepra finden wir ferner immer eigenartige Histocytenwucherungen von angedeuteter Knötchenform innerhalb der entzündlichen Infiltrierungen des u. I.; diese Bilder haben wir als „*prätuberkulide*“ Erscheinungen bezeichnet.

Die *abrupte* Umwandlung, welche von intensiven Krankheitserscheinungen begleitet wird und welche *plötzlich das klinische Bild fundamental ändert*, zeigt nur gelegentlich im histologischen Bilde diese „*prätuberkuliden*“ Strukturen. In sehr seltenen Fällen haben wir noch eine besondere Abart der progressiven Umwandlung beobachtet, welche dadurch charakterisiert ist, daß sich die tuberkuliden Granulationen in der Form von kleinen Papeln entweder in der Peripherie oder diffus verstreut über das ganze u. I. anordnen. Wir sprechen dann von einer „*papulösen*“ Transformierung. Schließlich sei noch erwähnt, daß sich die abrupte und progressive Form der Umwandlung gelegentlich bei demselben Kranken kombinieren können, und zwar so, daß es entweder bei dem-

¹ Zum Begriff der figurierten tuberkuliden Lepra verweise ich auf die Abbildung eines typischen Falles in Virchows Arch. 305, 476.

² Vgl. dazu die Abbildung in Virchows Arch. 305, 482 (1939).

selben Kranken an verschiedenen Herden teils zu einer abrupten, teils zu einer progressiven Transformierung kommt oder daß die Umwandlung aller Herde zunächst progressiv erfolgt, um dann mit einer abrupten Transformierung in die reaktive tuberkulide Lepra zu enden. Der größeren Klarheit halber besprechen wir beide Formen getrennt.

Zwischen dem Verlauf der Umwandlung eines u. I. in eine tuberkulide Lepra und der Umwandlung des u. I. in den lepromatösen Aussatz bestehen gewisse Ähnlichkeiten. Auch bei der Umwandlung des u. I. in ein Leprom kennen wir eine *progressive* Transformierung des u. I., bei welcher dieses sich langsam fortschreitend in ein Leprom umwandelt und alle Übergangserscheinungen in Form des „prälepromatösen“ Granuloms beobachtet werden können, bis schließlich das eindeutige Bild des Leproms besteht. Dabei ist bemerkenswert, daß in derselben Zeit, in welcher sich vorher bereits bestehende u. I. in ein Leprom umwandeln, an anderen Stellen der Haut neue u. I. auftauchen können, während andererseits ein Teil der u. I. nicht nur nicht fortschreitet, sondern sich im Gegenteil zurückbilden kann. Auch bei der Umwandlung des u. I. in ein Leprom gibt es eine *abrupte* Transformierung. Dabei wird die Umwandlung durch einen Schub von erhabenen Erythemen eingeleitet, welche entweder sehr an das Bild einer *Urticaria* erinnern oder gelegentlich wie ein *Erythema nodosum* aussehen können. Das plötzliche Auftreten dieses urticariellen Exanthems bzw. des leprösen *Erythema nodosum* ist im allgemeinen ein deutlicher Hinweis für die bevorstehende Umwandlung eines u. I. in den lepromatösen Aussatz. Wenn so auch zwischen den Umwandlungsvorgängen des u. I. in die tuberkulide oder lepromatöse Lepra gewisse Ähnlichkeiten bestehen, so besteht doch ein deutlicher Unterschied: Bei der Umwandlung des u. I. in eine tuberkulide Lepra beobachten wir immer die Transformierung *jedes* Herdes bei dem betreffenden Kranken, während wir bei der Umwandlung des u. I. in ein Leprom diese Transformierung in der Regel nur bei den frischeren Herden des u. I. beobachten können.

Schließlich erwähne ich noch die Umwandlung der tuberkuliden Lepra in das u. I. Bei der regressiven Phase (Ausheilungsphase) der tuberkuliden Lepra beobachten wir eine Umkehr derselben Veränderungen, die wir bei der progressiven Umwandlung eines u. I. in die figurierte tuberkulide Lepra gesehen haben: Die Infiltrierung und das Erythem, welche die tuberkulide Lepra charakterisieren, verschwinden progressiv bis zum völligen Verschwinden der tuberkuliden Veränderungen, so daß entweder eine vollkommen normale Haut übrigbleibt oder aber diese nur noch eine narbige Atrophie erkennen läßt. Die verschiedenen Umwandlungsprozesse sollen in den folgenden Abschnitten genauer analysiert werden. Wir geben zunächst eine Übersicht über die verschiedenen Transformierungen:

Umwandlungen der uncharakteristischen Infiltrate.

A. Progressive Umwandlung:

1. Transformierung des u. I. in die tuberkulide Lepra,
 - a) progressive Umwandlung
 - α) in das figurierte Tuberkulid,
 - β) bis zum Prätuberkulid,
 - γ) mit Papelbildung;
 - b) abrupte Umwandlung
 - α) durch intensiven Schub reaktiver Tuberkulide,
 - β) durch diskreten Schub reaktiver Tuberkulide.
2. Transformierung des u. I. in die lepromatöse Lepra,
 - a) progressive Umwandlung,
 - b) abrupte Umwandlung
 - α) durch urticariellen Schub,
 - β) durch einen Schub reaktiver lepromatöser Lepra bzw. lepröses Erythema nodosum.

B. Regressive Umwandlung:

1. Umwandlung der tuberkuliden Lepra in das uncharakteristische Infiltrat (u. I.).

b) Die progressive tuberkulide Umwandlung.

Als Beispiel erwähne ich zuerst die *Umwandlung einer einfachen Achromie in die tuberkulide Lepra*. Das erste Symptom ist die Rötung des vorher reaktionslosen blassen Herdes, der sich so in eine flache erythematöse Achromie umwandelt. Dabei ist die Rötung in der Peripherie stets stärker als im Zentrum. Nach dieser ersten Phase folgt die zunehmende Infiltrierung entweder des ganzen Herdes oder dessen Peripherie (*infiltrierte erythematöse Achromie*). Histologisch finden wir schon im Zustande der Rötung prätuberkulide Veränderungen. Auf der Höhe des Umwandlungsprozesses, d. h. im Zustande stärkster Rötung und Infiltrierung treten am Rande, seltener mitten im Herd, Papeln auf, gleichzeitig schlägt die vorher intensive Rötung in einen weinroten bis kastanienbraunen Ton um. Damit ist das Bild der tuberkuliden figurierten Lepra erreicht und die Umwandlung vollständig. Wir geben im Auszug das Protokoll von 3 typischen Fällen wieder.

Fall 1. Ines N.: *Mitsuda-Reaktion* vor der Umwandlung negativ, nachher stark positiv (+ + +). Befund am 11. 7. 37: Leichtes Erythem an beiden Fersen, erythematös-hypochrome Flecken über der rechten Augenbraue, in der linken Lendengegend und an den Oberschenkeln. 20. 9. 37: Erythem an beiden Fersen, Augenbrauen wie vorher, die erythematös-hypochromen Flecken sind jetzt schärfer konturiert und lebhafter gerötet, aber nicht infiltriert. 10. 10. 38: Zustand unverändert. Eine am Rande des erythematös-hypochromen Herdes vorgenommene Probeexcision (also 20 Tage nach Beginn der Umwandlung) ergibt eine unspezifische kleinzellige Infiltrierung um die Hautgefäße, die Nerven und Follikel, aber an einzelnen Stellen eine bereits deutliche knötchenförmige Histiocytenwucherung

(„prä-tuberkulide“ Umwandlung). Dabei im Schnitt nur ganz vereinzelte Bacillen nachweisbar. Wenige Tage nach der Probeexcision stärkere Rötung der Randpartien von den Herden in der linken Lendengegend und bereits deutliche Infiltrierung. Deutliches livid verfärbtes Erythem an den Nates; am rechten Oberschenkel ein nichtinfiltriertes Erythem. 31. 11. 39: Augenbrauen-Herd unverändert, dagegen zeigt der Herd in der linken Lendengegend nunmehr das bereits sehr deutliche Bild der tuberkuliden Lepra mit kastanien-braunroter Peripherie, deutlicher wall-artiger Infiltrierung und Papeln. 10. 12. 39: Zustand wie vorher, *Probeexcision* aus dem Herd der linken Lendengegend, Beschreibung bei Abb. 11. 12. 2. 40: Deutliche Rückbildung der Herde an den Oberschenkeln und der linken Lendengegend. 3. 7. 40: Nur noch plane erythematöse, nichtinfiltrierte depigmentierte Flecken.



Abb. 11. Probeexcision aus den Randpartien des in eine tuberkulide Lepra umgewandelten Herdes in der linken Lendengegend, 2 Monate nach Beginn der Umwandlung. Typisches Bild der tuberkuliden Lepra mit vielen Riesenzellen.

Dieser Fall zeigt also die *Umwandlung einer planen erythematösen Achromie in eine tuberkulide Lepra* und die daran anschließende Rückbildung des tuberkuliden Herdes.

Fall 2. João d. S.: *Mitsuda-Reaktion* vor, während und nach der Umwandlung deutlich positiv (++) . 11. 5. 36: Am linken Oberschenkel erythematöse Hypochromie, am rechten Oberschenkel einfache Achromie. 29. 5. 37: Am Rücken reine Achromie, am rechten und linken Arm erythematöse Hypochromien, am linken Oberschenkel erythematöse Hypochromie mit deutlicher Rötung aber ohne Infiltrierung der Randpartien; am rechten Oberschenkel achromischer Herd mit überpigmentierten Rändern. 20. 9. 37: Deutliche Infiltrierung der Flecken an den Armen und den Oberschenkeln, die im Verlauf der nächsten 14 Tage noch zunimmt (vgl. Abb. 12), am 1. 10. 37 *Probeexcision* aus den infiltrierten Herden des rechten Armes und des rechten Oberschenkels. Histologisch: Sehr starkes Ödem der Haut und diffuse, nur um die Gefäße und Follikel dichter angeordnete kleinzellige Infiltrierung. In einzelnen Bezirken, besonders um die mittleren Hautgefäße, umschriebene Histiocytenwucherungen in annähernd knötchenförmiger Anordnung („prä-tuberkulide“ Veränderungen). 9. 10. 37: Die am 20. 9. beobachteten Veränderungen sind noch deutlicher geworden. An beiden Unterschenkeln frische hypochrome Erytheme. *Probeexcision* vom rechten Oberschenkel (also etwa 20 Tage nach Beginn der Umwandlung). Histologisch: Deutliche Knötchenbildung zwischen unspezifischen perivaskulären, periglandulären und perifollikulären Rundzelleninfiltraten. 19. 12. 37: Weitgehende Rückbildung der Umwandlungserscheinungen, die Infiltrierung der Herde an den Armen fast ganz zurückgebildet, an den

Oberschenkeln nur noch geringe Infiltrierung. 1. 3. 38: Vollkommene Rückbildung der Infiltrierung, es besteht jetzt wieder das Bild des u. I. (erythematöse Hypochromie). 25. 4. 39: Lokalisation der Flecken wie vorher, dagegen erneute Infiltrierung der Ränder und stärkere Rötung. 20. 7. 39: Veränderungen unverändert, wie am 25. 4. 5. 9. 39: Erneute Rückbildung der Herde, die jetzt wieder flach, achromisch und nicht infiltriert erscheinen. 4. 1. 40: Alle Herde vollkommen reaktionslos, depigmentiert. 9. 5. 40: Erneute Aktivierung aller Herde, starkes Erythem und beginnende Infiltrierung, in einzelnen Herden multiple Papeln, besonders in den Randpartien. 26. 6. 40: Erneute Rückbildung der Infiltrierung



Abb. 12. *Hypochromes Erythem* am rechten Arm im Beginn der Umwandlung. Stärkere Rötung und beginnende Infiltrierung in den Randpartien.



Abb. 13. Der in Abb. 12 dargestellte Herd nach 21 Monaten. Zentrale depigmentierte Atrophie. In den Randpartien das Bild der figurierten tuberkuliden Lepra.

und des Erythems, Schuppung in den Randpartien, letztere zeigen dagegen deutliche figurierte Knötchenbildung, besonders an den Armen und den Oberschenkeln (ruhende *figurierte tuberkulide Lepra*). Siehe Abb. 13. 30. 9. 40: Weitere Rückbildung der Herde, auch der knötchenförmigen Randpartien. Völlige Depigmentierung der Herde und Hautatrophie (*Heilung*).

Der hier geschilderte Fall ist insofern bemerkenswert, als die zuerst beobachtete beginnende Umwandlung nur bis zur Entwicklung einer prä-tuberkuliden Lepra führte, um sich dann wieder zu einem u. I. zurückzubilden. Erst später folgte dann eine zweite Umwandlung, diesmal bis zum typischen Bilde der figurierten tuberkuliden Lepra, welche dann die völlige Heilung einleitete.

Fall 3. Lazaro G. S.: *Mitsuda-Reaktion* vor, während und nach der Umwandlung positiv (+ +). 3. 3. 37: Kleine achromische Herde neben der rechten Mamille, am rechten Gesäß und Vorderseite des rechten Oberschenkels. 26. 6. 37: Befund unverändert. 14. 8. 37: Neues hypochromes Erythem an der rechten

Rumpfseite, die übrigen Herde unverändert. 6. 7. 38: Die umschriebene Achromie an der rechten Mamma ist jetzt deutlich gerötet und in den Randpartien leicht



Abb. 14. *Achromie* der Mamma im Beginn der Umwandlung, leichte diffuse Rötung und beginnende Infiltrierung der Randpartien.

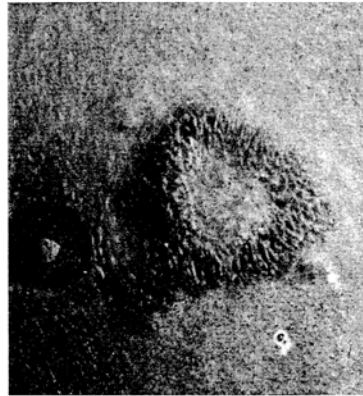


Abb. 15. Der in Abb. 14 dargestellte Herd nach 14 Monaten. Zentrale Depigmentierung, braunroter knötchenförmiger Wall, Bild der *figurierten tuberkuliden Lepra*.

infiltriert (vgl. Abb. 14), beginnende Umwandlung. Am linken Arm eine bei der letzten Untersuchung noch nicht beobachtete Achromie mit starker Rötung und



Abb. 16. *Achromie* am Arm im Beginn der Umwandlung. Starke Hyperämie und beginnende Infiltrierung der Ränder.



Abb. 17. Der in Abb. 16 dargestellte Herd nach 14 Monaten, zentraler Pigmentverlust, knötchenförmiger Wall. Vollendete tuberkulide Umwandlung.

leichter Infiltrierung des Randes (vgl. Abb. 16). 6. 8. 38: Befund wie vorher, Infiltrierung aber wesentlich stärker ausgebildet. Probeexcision vom rechten Gesäß aus einem achromischen Herd mit starker Randhyperämie und deutlicher Infiltrierung. Sie ergibt das typische Bild der „*prä-tuberkuliden*“ Lepra. 3. 3. 39:

Befund wie vorher. 2. 9. 39: Starke zentrale Depigmentierung aller Herde. Umschlag des Farbtons in Kastanienbraun, peripherer Knötchenwall (vgl. Abb. 15 und 17). Eine Probeexcision aus dem wallartig erhabenen Rand des Herdes am Gesäß ergibt das vollentwickelte Bild einer tuberkuliden Lepra mit vielen Epitheloidzellenknötchen und Riesenzellen. 1. 10. 39: Deutliche Rückbildung aller Herde, geringere Infiltrierung der Ränder, Fortschreiten der Depigmentierung nach der Peripherie. 29. 12. 39: Erneute Aktivierung aller Herde, stärkere Rötung und Infiltrierung der Randpartien. 9. 1. 40: Bild wie vorher, aber neue reaktive Herde am Gesäß. 12. 4. 40: Ablassen der Erytheme und Rückbildung der Infiltrierung. 14. 5. 40: Neuer entzündlicher Schub in allen Herden. Starke Rötung und Infiltrierung der Ränder, neue Herde an der Nase, am Kinn, an den Hüften,



Abb. 18. Aus einer Achromie entstandene *figurierte tuberkulide Lepra*.



Abb. 19. Erythematöse Achromie in beginnender Umwandlung, histologisch: Bild der „prä-tuberkuliden“ Umwandlung.

Ober- und Unterarmen. 27. 9. 40: Vollkommene Rückbildung der Entzündungserscheinungen. Die meisten Herde zeigen nunmehr das Bild der vollentwickelten ruhenden tuberkuliden Lepra mit zentraler Depigmentierung und kastanienbraunem, knötchenförmigem Rand.

Der vorstehende Fall ist wegen seines Verlaufs in mehreren Schüben besonders bemerkenswert, nach denen jeweils eine gewisse Rückbildung der Infiltrierung erfolgte. Am Schluß der Entwicklung fand sich dann das typische Bild der *figurierten tuberkuliden Lepra*. Bei allen drei Fällen stellt sich der Verlauf der Erkrankung bzw. der Umwandlung im wesentlichen so dar, daß in den flachen Achromien zunächst in den Randpartien ein Erythem auftritt, dann folgt eine Infiltrierung der Ränder bei gleichzeitigem Auftreten von Papeln, dann kommt es zu dem typischen Umschlag der Randverfärbung in ein Kastanienrotbraun unter gleichzeitiger zentraler Depigmentierung und der Entwicklung von Knötchen in den Rändern. Die Umwandlung geht entweder in einem Zuge vor sich oder sie erfolgt in Schüben mit Remissionen.

Einige weitere Beispiele von progressiver Umwandlung der verschiedenen Formen des u. I. in die figurierte tuberkulide Lepra seien im folgenden an mehreren Abbildungen gezeigt.

Die Abb. 18 zeigt die Innenseite des Oberschenkels von einem Fall mit u. I. in Form eines großen depigmentierten Herdes an der Rückseite bis über die Mitte der Innenfläche des Oberschenkels reichend. Bei dem Fall entwickelte sich eine langsam fortschreitende progressive Umwandlung in die tuberkulide Lepra im Verlaufe von 6 Monaten. Die Aufnahme wurde am Ende der vollzogenen Umwandlung gemacht; sie zeigt rechts die vollständige Achromie und links die normale Haut. An der Grenze zwischen beiden ein strichartiger Wall kastanienbraunroter Farbe mit zahlreichen Knötchen („*figurierte tuberkulide Lepra*“). Der Fall zeigte während des ganzen Verlaufs der Umwandlung eine stark positive *Mitsuda*-Reaktion.

Die Abb. 19 zeigt an der Außenseite des rechten Oberarms ein größeres u. I. in Form einer leicht erythematösen Achromie. Man erkennt die zentrale Abblässung, in der Peripherie eine ziemlich breite hyperämische und bereits leicht infiltrierte Hyperämie. Das Bild entspricht dem einer beginnenden tuberkuliden Umwandlung. In der Probeexcision das typische Bild des Prä-tuberkulids; ganz vereinzelte Bacillen im Herd. *Mitsuda*-Reaktion deutlich positiv.



Abb. 20. *Papelbildung* einer Achromie.

Die Abb. 20 zeigt einen größeren pigmentfreien Herd, welcher im ganzen noch reaktionslos ist (bis auf eine leichte und wenig ausgedehnte Randhyperämie). Als Zeichen einer *beginnenden Umwandlung* traten bei dem Herd im Verlauf von 4 Tagen ungefähr im Zentrum gelegene größere *Papeln* auf. Die Aufnahme zeigt die *zentrale Papelbildung in der Achromie*. Im Anschluß an diese entwickelte sich eine langsam fortschreitende papulöse Umwandlung des ganzen Herdes, welche sich dann im Verlauf von 11 Monaten in eine typische figurierte tuberkulide Lepra umwandelte. *Mitsuda*-Reaktion vor der Umwandlung zweifelhaft, während der Umwandlung deutlich und jetzt stark positiv. Von Anfang an Bacillen nicht nachweisbar.

Abb. 21: Histologisches Bild eines u. I. in Form einer reinen *Achromie*. Man erkennt die spärlichen, vorwiegend perivascular angeordneten Rundzellenherde. Die basale Zellschicht ist vollkommen pigmentfrei (es handelt sich um einen *Mullatten*). Weder tuberkulide noch lepromatöse Veränderungen erkennbar. *Mitsuda*-Reaktion schwach positiv. Innerhalb der entzündlichen Infiltrierung ganz vereinzelte Bacillen. Bei diesem Fall erfolgte 4 Wochen nach der Probeexcision eine progressive tuberkulide Umwandlung, welche mit dem Bilde der figurierten tuberkuliden Lepra endete. Nach abgeschlossener Umwandlung stark positive *Mitsuda*-Reaktion.

Abb. 22: *Erythematöse Achromie* im Beginn der progressiven tuberkuliden Umwandlung. Die Probeexcision stammt aus der Randpartie des u. I., sie zeigt

ein größeres Rundzelleninfiltrat, in dessen Zentrum bereits eine eigenartige knötchenförmige Wucherung histiocytärer Zellen erkennbar ist. Der Fall zeigte eine deutlich positive *Mitsuda*-Reaktion, keine Bacillen im Herd, 6 Monate nach dieser



Abb. 21. Histologisches Bild der reinen *Achromie*.

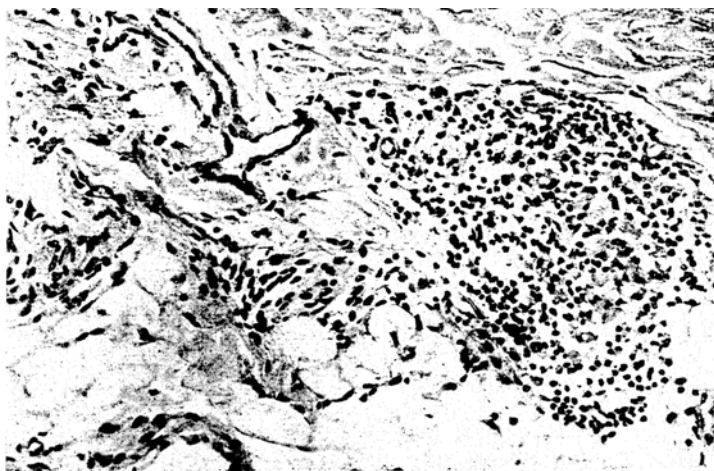


Abb. 22. Histologisches Bild einer *erythematösen Achromie* mit „prä-tuberkuliden“ Veränderungen. *Mitsuda*-Reaktion positiv, spätere Umwandlung in die tuberkulide Lepra.

Probeexcision bestand bei dem Fall das typische Bild der figurierten tuberkuliden Lepra.

Abb. 23 stammt von einem Fall mit vollendeter progressiver tuberkulider Umwandlung einer vorher reinen *Achromie*. Der Fall zeigte von Anfang an eine stark positive *Mitsuda*-Reaktion und keine Bacillen im Herd. Die progressive Umwandlung erfolgte im Verlauf von 11 Monaten. Das mikroskopische Bild (aus der Randpartie der infiltrierten *Achromie*) zeigt ein typisches Knötchen mit breitem

Lymphocytenaum. Zur Zeit der Probeexcision stark positive *Mitsuda*-Reaktion, Bacillen im Herd nicht nachweisbar.

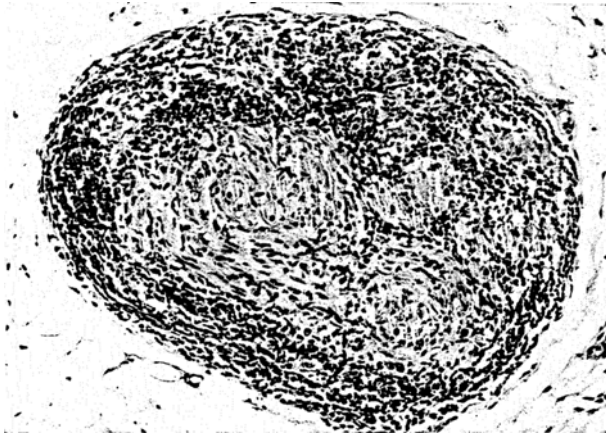


Abb. 23. Tuberkulid umgewandelte *Achromie*.

c) Die atypischen progressiven tuberkuliden Umwandlungen.

Die Umwandlungen des u. I. bis zum Prätuberkulid, die Umwandlungen mit Papelbildungen und die verschiedenen Formen der „abrupten“



Abb. 24. Im Zustande des Erythems stationär gewordene *Achromie*. Histologisch: Prätuberkulid.



Abb. 25. Der in Abb. 24 dargestellte Fall nach 22 Monaten. Rückgang des Erythems, sonst unverändertes Bild.

Transformierung behandle ich im folgenden Abschnitt zusammen. Da es sich hier um seltenere Formen der progressiven Umwandlung handelt,

kann ich auf eine eingehende Darstellung verzichten und die verschiedenen Umwandlungsformen durch eine Reihe von Fällen mit entsprechenden Abbildungen erläutern. Ich beginne mit Beispielen der *Umwandlung*

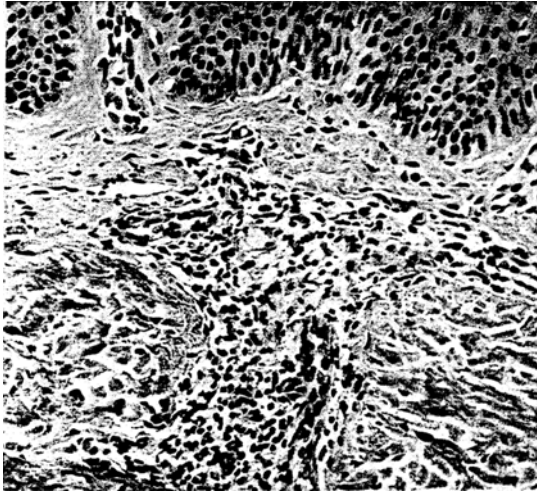


Abb. 26. Flaches Erythem im Beginn der tuberkuliden Umwandlung. In diesem Zustand stationär geworden.

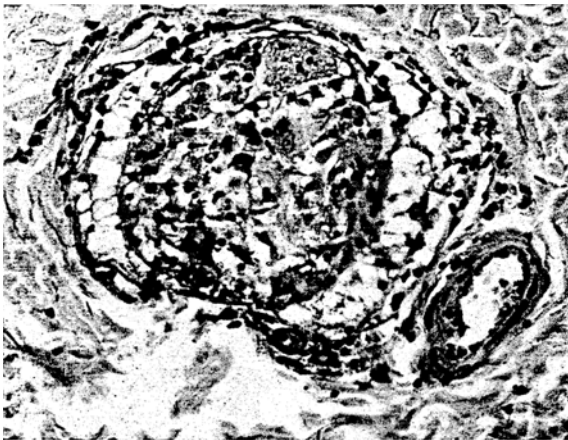


Abb. 27. Stationäre erythematöse Hypochromie mit dem Bilde des Prätuberkulids.

bis zur „prä-tuberkuliden“ *Lepra*, bei welcher die Erkrankung in diesem Stadium *stationär* wird.

Abb. 24 zeigt die Hautveränderungen bei einem Fall von vorher reiner *Achromie*. 3 Monate vor dieser Aufnahme erfolgte eine leichte Rötung des Herdes bis zu einer geringfügigen Infiltrierung der Randpartie. Diese Veränderungen

blieben während der ganzen Beobachtungsdauer (22 Monate) *stationär*. Die histologische Untersuchung aus der Randpartie ergab das Bild der „prä-tuberkuliden“ Lepra. Es handelt sich also hier um eine im Zustand des Prä-tuberkulids *stationär* gewordene, nicht mehr progressive Umwandlung. *Mitsuda*-Reaktion schwach positiv. Die Abb. 25 stammt von demselben Fall, der in Abb. 46 besprochen wurde. Die Aufnahme wurde 22 Monate nach Beginn der Umwandlung gemacht. Man erkennt den *stationär* gebliebenen Herd, bei dem sich das Erythem weitgehend zurückgebildet hat, wodurch die Achromie noch deutlicher in Erscheinung tritt. Rechts oben am Rande des Herdes eine Narbe, die der früher vorgenommenen Probeexcision entspricht.

Die Abb. 26 zeigt das histologische Bild eines u. I. in Form eines einfachen, nicht infiltrierten *flachen Erythems* im Beginn der progressiven tuberkuliden Umwandlung. Klinisch bestand ein einfaches Erythem mit nur geringer Infiltrierung der Randpartien, welche sich im Verlaufe der letzten 7 Wochen entwickelt hatte. Das hier wiedergegebene Bild der Probeexcision stammt aus dieser Zeit. Man erkennt das u. I., in dessen Zentrum sich bereits ein etwas hellerer, vorwiegend aus Histocyten bestehender Herd abhebt. Im Infiltrat ganz vereinzelte Bacillen. *Mitsuda*-Reaktion deutlich positiv. Die Veränderungen blieben in diesem Stadium *stationär*. Eine weitere Untersuchung nach 2 Jahren ergab dasselbe klinische und histologische Bild bei unverändert positiver *Mitsuda*-Reaktion.

Abb. 27: *Hypochromes Erythem* 9 Wochen nach Beginn der progressiven tuberkuliden Umwandlung. Fall mit stark positiver *Mitsuda*-Reaktion noch während der Zeit des ruhenden u. I. Die Abbildung zeigt das histologische Bild aus der Rand-



Abb. 28. Papulöse Umwandlung einer Achromie.

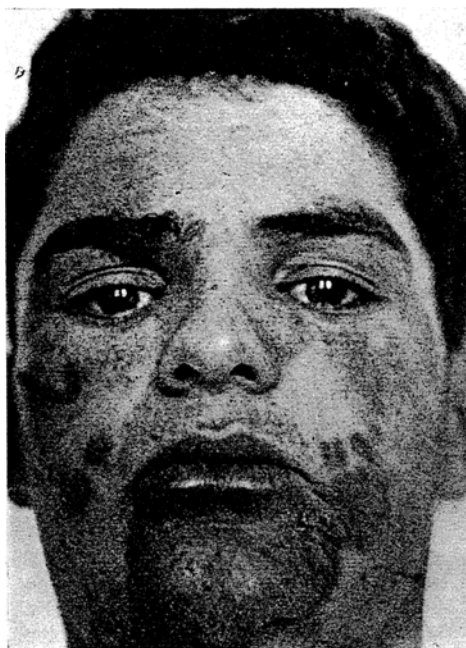


Abb. 29. Abrupte tuberkulide Umwandlung einer Achromie im Beginn.



Abb. 30. Abrupte tuberkulide Umwandlung einer Achromie, spätes Stadium.



Abb. 31. Diskrete abrupte Umwandlung einer Achromie. Histologisch: Prä tuberkulid.

partie des hypochromen Erythems in der 9. Woche nach Beginn der tuberkuliden Umwandlung. Starkes Ödem, am Rande eines Gefäßes scharf ein konturiertes Epitheloidzellenknötchen mit vielen nekrotischen Zellen. Innerhalb des Herdes konnten vereinzelte Bacillen nachgewiesen werden. Die Veränderungen wurden 29 Monate lang beobachtet und blieben während dieser Zeit im Zustand des „Prätuberkulids“ stationär.

Ich gebe nunmehr ein Beispiel der *progressiven Umwandlung eines u. I. in die tuberkulide Lepra mit Papelbildung*.

Die Abb. 28 zeigt die *papulöse Umwandlung einer Achromie* in die tuberkulide Lepra. Man erkennt an der Außenseite des linken Gesäßes einen hypochromen Herd und in dessen Randpartien zahlreiche kleine Papeln. Das histologische Bild einer in diesem Stadium vorgenommenen Probeexcision zeigte die vorwiegend subepithelial angeordnete hochgradig ödematöse Infiltrierung mit deutlichen „prä tuberkuliden“ Veränderungen. Mitsuda-Reaktion stark positiv, in den Herden ganz vereinzelte Bacillen. Bei dem Fall erfolgte im Verlaufe von weiteren 9 Monaten nach dem ersten Auftreten der Papeln die vollkommene Umwandlung in eine tuberkulide Lepra.

Zum Schluß zeige ich noch an einigen Beispielen den Verlauf der „abrupten“ *Umwandlung eines u. I. in eine tuberkulide Lepra*.

Die Abb. 29 gibt ein Beispiel für die *abrupte Transformierung einer reinen Achromie* in die tuberkulide Lepra. 6 Tage vor Anfertigung der hier wiedergegebenen Aufnahme bestanden bei dem Fall am Kinn und an beiden Wangen ausschließlich pigmentfreie und reaktionslose Flecken. Die Abbildung zeigt jetzt ein sehr starkes Erythem und eine deutliche Infiltrierung der Achromie. Die Probeexcision aus den Randpartien des größeren Herdes am Kinn ergab

bereits jetzt das charakteristische Bild der prä tuberkuliden Lepra, dagegen keine Bacillen. *Mitsuda*-Reaktion sehr stark positiv. Einen Monat später hatte sich das Erythem und die Infiltrierung fast vollkommen zurückgebildet. Die Herde



Abb. 32. Histologisches Bild eines flachen Erythems (u. I.) vor der abrupten Umwandlung.

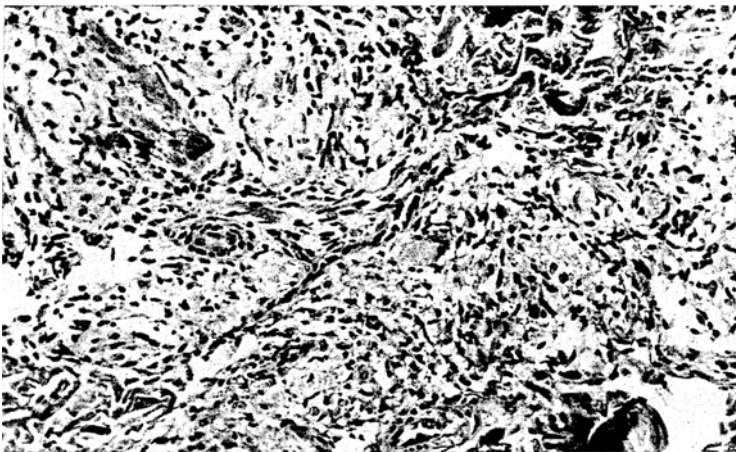


Abb. 33. Derselbe Fall wie Abb. 32, 3 Wochen nach der abrupten tuberkuliden Umwandlung.

bestanden dann nur noch aus zentral atrophischen, achromischen Flecken mit knötchenförmigem, wallartig erhabenen Rand von kastanienbrauner Farbe (figurierte tuberkulide Lepra).

Die Abb. 30 zeigt einen weiteren Fall von *abrupter Transformierung einer Achromie* in die tuberkulide Lepra in einem späteren Stadium. Der Fall zeigte

früher ausschließlich flache, nichtinfiltrierte, Achromien im Gesicht, welche sich im Verlauf von 14 Tagen stark röteten und diffus infiltrierten. Die Umwandlung bis zu dem in der Abbildung wiedergegebenen Bilde erfolgte im Verlauf von 4 Wochen. Die Abbildung zeigt auf der Stirn noch größere Herde reiner Achromie, am Kinn und beiden Wangen vollzogene Umwandlung der Achromie in eine tuberkulide Lepra. Die in diesem Stadium vorgenommene Probeexcision ergab histologisch

das typische Bild der ruhenden tuberkuliden Lepra. *Mitsuda*-Reaktion während der ganzen Beobachtungsdauer stark positiv.

Die Abb. 31 zeigt einen weiteren Fall von *diskreter abrupter Transformierung* einer vorher reinen Achromie. Der Fall wandelte sich im Verlauf von 2 Monaten in eine typische tuberkulide Lepra um. Man erkennt in der Abbildung auf beiden Seiten des Gefäßes die unscharf konturierten hypochromen Herde mit einem teils nur auf die Randpartien beschränkten, teils über den ganzen Herd ausgedehnten Erythem. Histologisch in diesem Zustande das Bild der prä-tuberkuliden Lepra mit ganz vereinzelter Bacillen. *Mitsuda*-Reaktion stark positiv.

Abb. 32 zeigt das histologische Bild einer Probeexcision aus einem einfachen flachen, nichtinfiltrierten Erythem 3 Wochen vor der dann einsetzenden *abrupten Umwandlung* in eine tuberkulide Lepra. Man erkennt die spärlichen, ganz uncharakteristischen Rundzellenherde um die Hautgefäße und um eine Talgdrüse. In den Infiltraten konnten ganz vereinzelte Bacillen nachgewiesen werden.



Abb. 34. Akute Entzündung eines u. I. (hypochromes Erythem) 6 Tage nach Beginn der abrupten Umwandlung.

Mitsuda-Reaktion zu dieser Zeit schon stark positiv. Die Abb. 33 stammt von dem in Abb. 32 dargestellten Fall, aber 3 Wochen nach der klinisch festgestellten abrupten Transformierung. Die Probeexcision wurde aus der Randpartie desselben Herdes vorgenommen, der bereits in Abb. 32 dargestellt wurde. Man erkennt die Stärke der Infiltrierung und die deutliche Histocytenwucherung. Im Zentrum ein prä-tuberkulider Herd mit einer Riesenzelle. 7 Wochen nach dieser Probeexcision hatte sich der Fall in eine charakteristische figurierte Lepra umgewandelt.

Die Abb. 34 ist ein sehr typisches Beispiel für eine rasche *abrupte Umwandlung* eines flachen hypochromen Erythems in die tuberkulide Lepra. Die vollkommene

Umwandlung vollzog sich hier im Verlauf von nur 6 Wochen. Die Abbildung stammt von einer Probeexcision, welche 6 Tage nach Beginn der Infiltrierung vorgenommen wurde. Man erkennt die starke Hyperämie und das vorwiegend subepithelial ausgebildete Ödem sowie die diffuse kleinzellige Infiltrierung. Der

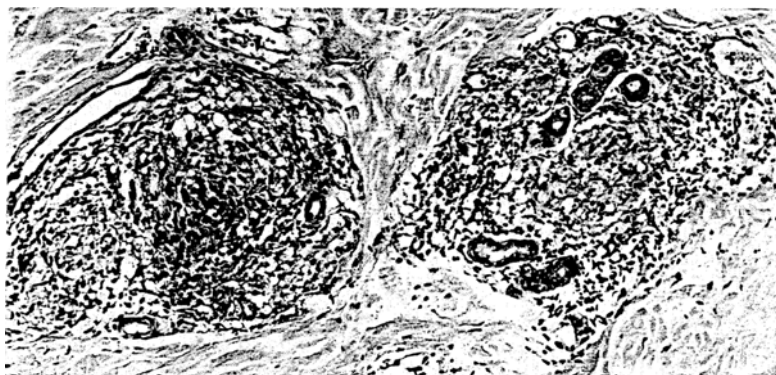


Abb. 35. Derselbe Fall wie Abb. 34 nach weiteren 14 Tagen. *Tuberkulide Strukturen.*

Herd enthielt auffallend zahlreiche Bacillen. *Mitsuda*-Reaktion deutlich positiv. Die Abb. 35 stammt von demselben Fall, aber von einer 14 Tage später vorgenommenen Probeexcision. Die prä-tuberkuliden Strukturen sind jetzt bereits deutlich ausgebildet. Nach weiteren 3 Wochen war die Umwandlung in eine ruhende

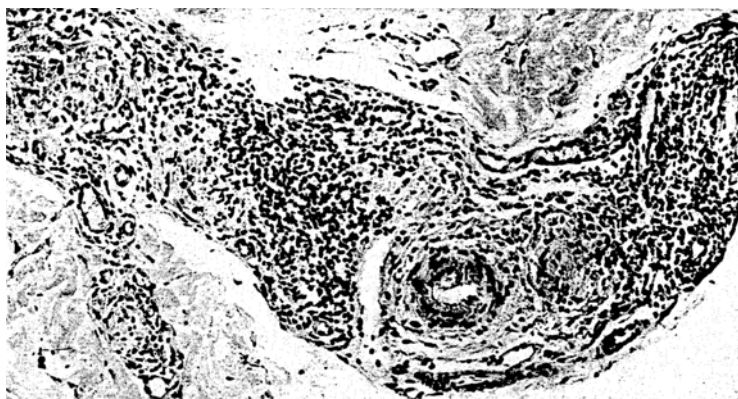


Abb. 36. Diskrete abrupte Umwandlung einer Achromie, 14 Tage nach Beginn. *Prä-tuberkulide Strukturen.*

tuberkulide Lepra abgeschlossen. Nach der Umwandlung stark positive *Mitsuda*-Reaktion. Keine Bacillen mehr in den Hautherden.

Abb. 36 gibt ein weiteres Beispiel für die histologischen Veränderungen bei der *diskreten abrupten Umwandlung* einer Achromie in die tuberkulide Lepra. Die Probeexcision wurde 14 Tage nach Beginn der Infiltrierung vorgenommen. Die Abbildung zeigt ein größeres, noch uncharakteristisches Infiltrat mit stärkerer Histiocytenwucherung um ein zentrales Gefäß. Vereinzelte Bacillen im Herd.

Mitsuda-Reaktion deutlich positiv. Die vollzogene Umwandlung erfolgte im Verlaufe weiterer 5 Wochen, danach *Mitsuda*-Reaktion stark positiv, die am Ende der Umwandlung vorgenommene erneute Probeexcision ergab das typische Bild der ruhenden tuberkuliden Lepra.

d) *Über die Rückbildung der tuberkuliden Lepra in das u. I.*

(*Ausheilung des Tuberkulids*).

Wie ich schon des öfteren betont habe, stellt die tuberkulide Lepra eine in der Regel durchaus gutartige Form des Aussatzes dar; sie führt meistens zur spontanen Rückbildung bzw. zur Ausheilung. Diese Rückbildung kann in der Form vor sich gehen, daß sich alle tuberkuliden Veränderungen der Haut gleichzeitig und unter gleichartigen Erscheinungen in ein residuales u. I. vom Bau der *Achromie* umwandeln; wir haben aber auch Fälle beobachtet, bei welchen es nicht zu dieser gleichzeitigen systematisierten Rückbildung kommt; wir sehen dann die Rückbildung einzelner Tuberkulide, während andere zunächst unverändert bestehenbleiben; wir können folgende Arten der Ausheilung unterscheiden:

1. Die tuberkulide Hautveränderung verschwindet vollkommen, ohne auch nur Spuren in der Haut zu hinterlassen. In anderen Fällen bleibt als einziges Überbleibsel des Tuberkulids eine einfache Hautatrophie zurück. Diese Form der vollkommenen Rückbildung kommt bei der figurierten tuberkuliden Lepra häufiger vor.

2. Der tuberkulide Herd verliert langsam die Zeichen seiner Aktivität und bildet sich rückschreitend in ein u. I. vom Typus der *Achromie*, der erythematösen *Hypochromie* oder des flachen Erythems um. Diese Art der Rückbildung kommt wiederum besonders bei der figurierten tuberkuliden Lepra vor, weniger häufig bei der reaktiven Form des tuberkuliden Aussatzes.

3. Die ursprünglich tuberkulide Hautveränderung bildet sich in eine sehr typische *Narbe* um. Diese Narbenbildung wird vor allem bei der lupusartigen tuberkuliden Lepra beobachtet; sie gleicht dabei der Narbe, die wir im Endstadium einer sehr stark positiven *Mitsuda*-Reaktion sehen. Wir haben diese Form der residualen Narbenbildung gelegentlich auch als Ausheilungszustand der reaktiven tuberkuliden Lepra gesehen.

Hier interessieren uns allein die unter 2 erwähnten Rückbildungsvorgänge, bei welchen sich die tuberkulide Lepra in ein u. I. umwandelt. Diese Umwandlung ist im Grunde nichts anderes als eine Umkehr des oben beschriebenen Prozesses der progressiven Umwandlung des u. I. in die tuberkulide Lepra. Die tuberkuliden Veränderungen verlieren bei der Rückbildung in fortschreitendem Maße die Infiltrierung und das Erythem, bis schließlich nur noch eine *residuale Achromie* bzw. eine erythematöse *Hypochromie* oder ein flaches Erythem übrigbleibt.

Gelegentlich kommt der Rückbildungsgang im Stadium der erythematösen Hypochromie zum Stillstand. Er ähnelt dann manchmal dem Bilde einer reaktiven tuberkuliden Lepra. Seltener bildet sich die tuberkulide Lepra zu einem flachen Erythem zurück. Im Stadium dieser nicht ganz vollständigen Rückbildung kann der Prozeß für längere Zeit bis zu mehreren Jahren stationär bleiben; es ist aber anzunehmen, daß auch diese für eine gewisse Zeit stationär werdenden Rückbildungsvorgänge bei noch längerer Beobachtung die wahrscheinlich vollkommene Umwandlung in die einfache Achromie zeigen.

Außer diesen typischen Formen der Regression können wir noch eine seltenere Variante erwähnen, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit der progressiven papulösen Umwandlung eines u. I. in die tuberkulide Lepra hat, nur daß der Prozeß jetzt umgekehrt verläuft. In vielen Fällen verläuft die Rückbildung der Randinfiltrierung ganz gleichmäßig, in anderen aber verschwindet sie nur an einzelnen Stellen vollkommen, während sie an anderen Randbezirken bestehenbleibt, wobei dann gleichzeitig in diesen noch infiltrierten Randbezirken zahlreiche Papeln auftreten. So entsteht manchmal ein Zustand, der durchaus dem Bilde der progressiven papulösen Umwandlung entspricht; erst die längere Beobachtung des Falles kann dann darüber entscheiden, ob es sich um einen Prozeß progressiver oder regressiver Umwandlung handelt.

Unser Material über die regressive Umwandlung der tuberkuliden Lepra in ein u. I. ist ziemlich groß. Es umfaßt insgesamt 86 *Einzelfälle*, bei denen wir zum Teil nicht nur die finale Rückbildung des Tuberkulids in ein u. I., sondern vorher auch die initiale progressive Umwandlung des u. I. in eine tuberkulide Lepra beobachtet haben. Hier liegen also in der Literatur bisher *einmalige Beobachtungen des gesamten Umwandlungszyklus* vor. Ich habe die Fälle mit den Angaben über die Form des schließlich erreichten u. I. in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Rückbildung der tuberkuliden Lepra in das u. I.

Ursprüngliche Form der tuberkuliden Lepra	Finales u. I.			Ins- gesamt
	a) Achromie	b) Erythematöse Hypochromie	c) Flaches Erythem	
Figurierte tuberkulide Lepra .	28	19	—	47
Reaktive tuberkulide Lepra .	10	5	24	39
Insgesamt	38	24	24	86

Aus der Tabelle geht hervor, daß die reine Achromie die häufigste Endphase der regressiven Umwandlung der figurierten tuberkuliden Lepra darstellt. Die Zusammenstellung zeigt gleichzeitig die relative Häufigkeit des flachen Erythems im Ausheilungsstadium der reaktiven tuberkuliden Lepra.

Die Zeit, in welcher sich die regressive Umwandlung abspielt, läßt sich bei dem schleichenden Beginn derselben und bei dem zeitlich nur

schwer festzulegenden Abschluß der Heilung nicht genauer bestimmen. Besonders der Beginn der regressiven Veränderungen ist im allgemeinen nur schwer zeitlich genau anzugeben. Wir können nur sagen, daß im allgemeinen die Dauer des Rückbildungsvorganges sehr schwankt und daß selbst bei demselben Kranken sich einzelne Tuberkulide rascher und andere langsamer zurückbilden. Die kürzeste Zeit für eine Rückbildung einer tuberkuliden Lepra in ein u. I. beträgt nach unseren Beobachtungen: 1 Monat bei einem Fall und 3 Monate in 3 Fällen von reaktiver tuberkulider Lepra. Letztere scheint überhaupt nach unseren Beobachtungen rascher zu einer kompletten Rückbildung zu führen als die figurierte tuberkulide Lepra. Bereits bei der Besprechung über die spontane Reaktion der tuberkuliden Lepra¹ habe ich darauf hingewiesen, daß die Reaktion sehr häufig und in verhältnismäßig kurzer Zeitdauer zu einer Spontanheilung der tuberkuliden Lepra führen kann. Diejenigen tuberkuliden Formen, in deren Verlauf keine Spontanreaktionen beobachtet wurden, führen erfahrungsgemäß nur langsamer zur Heilung.

Tabelle 2. *Mitsuda*-Reaktion und Dauer des reaktiven Schubs bei der tuberkuliden Lepra.

Fälle	<i>Mitsuda</i> -Reaktion	Dauer des Schubs in Monaten	Fälle	<i>Mitsuda</i> -Reaktion	Dauer des Schubs in Monaten
1. I. S.	negativ	9	19. L. d. L.	+	20
2. A. P. A.	++	6	20. O. d. B.	+++	10
3. P. B. O.	+	6	21. A. G. S.	++	12
4. S. G.	negativ	9	22. E. S.	+++	8
5. J. B.	++	3	23. A. d. S.	+	6
6. D. L.	+	4	24. R. P.	++	12
7. A. S.	+	6	25. V. M.	+	9
8. E. C.	negativ	3	26. C. M.	negativ	14
9. M. F. M.	negativ	5	27. A. L. M.	++	22
10. J. L. B.	negativ	10	28. J. B. L.	+	10
11. G. S.	negativ	6	29. L. d. L.	++	5
12. J. U.	++	6	30. M. P. G.	negativ	17
13. L. K.	+	10	31. A. G.	++	13
14. J. M.	negativ	7	32. A. A. F.	negativ	9
15. A. V.	+++	5	33. T. F.	+++	16
16. F. V. B.	negativ	15	34. C. S. C.	+	7
17. A. T.	+	8	35. V. C.	++	1
18. J. T.	++	3	36. L. N.	++	6

Eine der auffallendsten Beobachtungen ist unsere wiederholte Feststellung der *negativen Mitsuda*-Reaktion in einem größeren Prozentsatz von reaktiver tuberkulider Lepra während der Umwandlung, während sie vorher deutlich oder stark positiv war. Es ist möglich, daß der Zeitpunkt der Umwandlung der *Mitsuda*-Reaktion gewisse Beziehungen mit der Rückbildung des reaktiven Schubes hat, da wir im allgemeinen die Beobachtung machen konnten, daß die *Mitsuda*-Reaktion dann negativ

¹ Virchows Arch. 305, 473 (1939).

wird, wenn die Rückbildung beginnt. Diese Feststellung läßt sich natürlich nur mit gewissen Einschränkungen machen, da der Zeitpunkt der Rückbildung, wie ich oben angeführt habe, nicht immer genau festzulegen ist. In Tabelle 2 habe ich den Verlauf des reaktiven Schubes bei 36 Fällen von tuberkulider Lepra mit dem Verhalten der *Mitsuda*-Reaktion zusammengestellt. Danach besteht offenbar zwischen der Dauer der Reaktion und dem Verlauf des *Mitsuda*-Tests kein Zusammenhang.



Abb. 37. *Figurierte tuberkulide Lepra* im Beginn der Rückbildung.

Zur Erläuterung gebe ich im folgenden einige typische Beispiele von Rückbildung einer tuberkuliden Lepra in ein u. I. Die Abb. 37 zeigt einen Fall von *figurierter tuberkulider Lepra* mit einer ziemlich großen tuberkuliden Veränderung an der Innenseite des Kniegelenkes. Man erkenne die zentrale Achromie und den wallartig, in Form von zahlreichen kleinen Knötchen verdickten Rand. Letzterer umgibt den depigmentierten Herd nicht vollständig, er ist vielmehr an einzelnen Stellen (besonders oben rechts) durch ein einfaches Erythem unterbrochen. Diese Unterbrechung der Randinfiltration ist bereits als ein Zeichen der Rückbildung zu deuten. Die Abb. 38 zeigt den gleichen Fall nach vollkommener Rückbildung der tuberkuliden Veränderungen. Übrig geblieben ist ausschließlich eine deutliche Hypochromie.

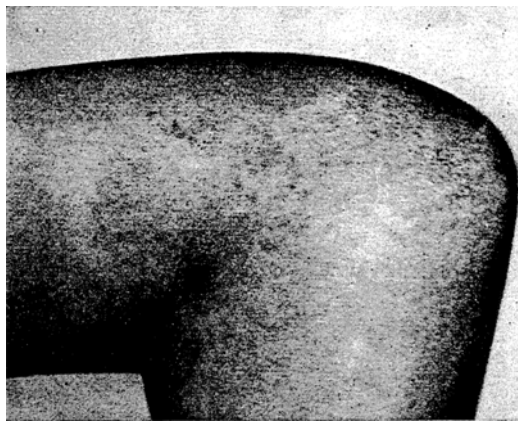


Abb. 38. Derselbe Fall wie Abb. 37 nach vollendeter Rückbildung.

Die Abb. 39 zeigt die residuale Achromie bei einem Fall von reaktiver tuberkulider Lepra. 3 Monate vorher bestand an der Stelle der handtellergroßen, unregelmäßig begrenzten Achromie der rechten Wange das typische Bild einer reaktiven tuberkuliden Lepra. Der Fall ist ein Beispiel für die rasche Rückbildung der reaktiven tuberkuliden Lepra. *Mitsuda*-Reaktion zur Zeit der hier wiedergegebenen Abbildung negativ, vorher schwach positiv.



Abb. 39. Rückbildung einer reaktiven tuberkuliden Lepra zu einer Achromie.

Der in den Abb. 40 und 41 dargestellte Fall ist insofern besonders eindrucksvoll, als wir bei ihm alle Übergänge einer *initialen erythematösen Hypochromie* in die tuberkulide Lepra und die daran anschließende *Rückbildung* des Tuberkulids in eine *erythematöse Hypochromie* mit den entsprechenden Probeexcisionen beobachten konnten. Eine im Beginn der Krankheit vorgenommene Probeexcision aus den Randpartien der *initialen erythematösen Hypochromie* zeigte das typische Bild des u. I. mit spärlichen Rundzelleninfiltraten besonders im Papillarkörper. Der Fall wurde mit diesem Bilde der stationären erythematösen Hypochromie 18 Monate lang beobachtet, ohne daß der isolierte Herd irgendwelche Veränderungen erkennen ließ. Im Schnitt ganz vereinzelte Bacillen, *Mitsuda*-Reaktion zweifelhaft. Die Abb. 40 zeigt den gleichen Fall nach abgeschlossener progressiver

Umwandlung in eine tuberkulide Lepra, etwa 7 Monate nach Beginn der Randinfiltrierung der initialen erythematösen Hypochromie. Zur Zeit der Probeexcision

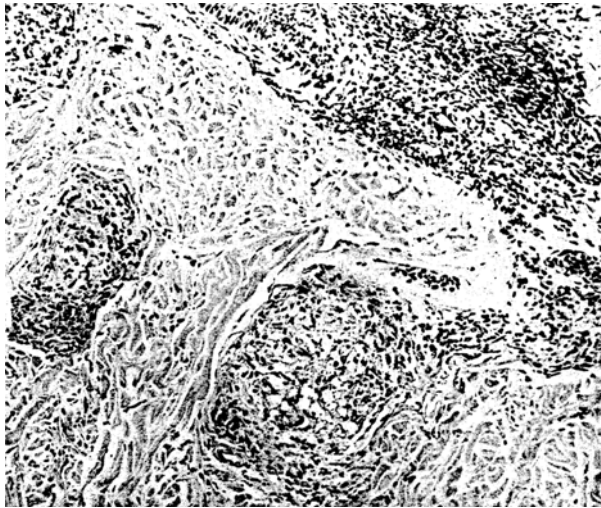


Abb. 40. Erythematöse Hypochromie nach der Umwandlung in eine figurierte tuberkulide Lepra.

bestand das typische Bild der figurierten tuberkuliden Lepra mit zentraler Depigmentierung des isolierten Herdes und kastanienbraunem, wallartig und knötchenförmig verdickten Rand. *Mitsuda*-Reaktion jetzt stark positiv. Der jetzt

typische figurierte tuberkulide Herd blieb unter diesem Bilde im ganzen 7 Monate stationär. Man erkennt in der Abbildung die charakteristischen Epitheloidzellenknötchen mit Lymphocytsaum. Keine Bacillen im Schnitt. Die Abb. 41 zeigt denselben Fall noch einmal nach abgeschlossener Rückbildung in eine *residuale erythematöse Hypochromie*. Man erkennt noch ein deutliches Ödem des Hautbindegewebes, sowie ziemlich zahlreiche uncharakteristische Rundzellenherde, welche aber keinerlei knötchenförmige Struktur mehr erkennen lassen. Die jetzige Probeexcision wurde 12 Monate nach der letzten Excision vorgenommen, das sind 4 Monate nach Beginn der Rückbildung. Wir haben den Fall nach einem weiteren halben Jahr noch einmal nachuntersucht, dabei war auch das Erythem verschwunden und nur noch die reine Achromie geblieben. *Mitsuda*-Reaktion im Stadium des residualen u. I. schwach positiv, keine Bacillen.

Die Abb. 42 stammt von einem Fall von figurierter tuberkulider Lepra. Probeexcision aus der Randpartie eines größeren Herdes. In der Umgebung eines Haarfollikels und in den tieferen Schichten größere tuberkulide Herde von der Struktur eines *Boeckschen Sarcoids*. Keine Bacillen im Schnitt. *Mitsuda*-Reaktion stark positiv. Die Abb. 43 zeigt den gleichen Fall nach abgeschlossener Rückbildung in eine flache erythematöse Hypochromie. Dauer der

Rückbildung 6 Monate, *Mitsuda*-Reaktion stark positiv, keine Bacillen im Schnitt. Die Probeexcision wurde in der Nähe der Narbe von der ersten Excision vorgenommen. Man



Abb. 41. Der in Abb. 40 dargestellte Fall nach vollendeter Rückbildung in eine residuale erythematöse Hypochromie.



Abb. 42. Figurierter tuberkulide Lepra unter dem Bilde eines Boeckschen Sarcoids.

erkennt im histologischen Bilde lediglich noch spärliche und ganz uncharakteristische Rundzellenherde.

e) Die Umwandlung des u. I. in die lepromatöse Form des Aussatzes.

Neben der Umwandlung eines u. I. in die tuberkulide Lepra und die Rückbildung der letzteren in ein u. I. kommt es bei einem gewissen Prozentsatz der initialen u. I. zu einer fortschreitenden *Umwandlung in die maligne lepromatöse Form des Aussatzes*. Während wir aber bei

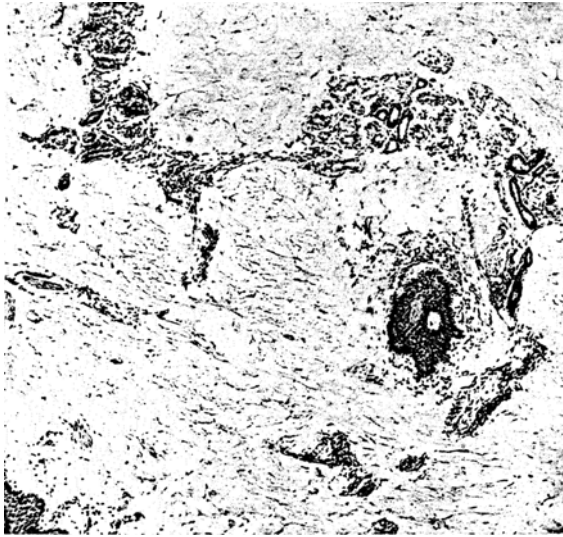


Abb. 43. Der in Abb. 42 dargestellte Fall nach vollendeter *Rückbildung* in eine flache erythematöse Hypochromie.

der tuberkuliden Umwandlung in der Regel den Beginn der Umwandlung leicht feststellen können und diese schon bald charakteristische Formen annimmt, vollzieht sich die lepromatöse Umwandlung unter weniger charakteristischen Symptomen.

Die lepromatöse Umwandlung erfolgt bei einem Teil der Fälle langsam fortschreitend („*progressive*“ Form), wobei es in den u. I. zu einer zunehmenden flächigen Infiltrierung der Herde kommt. Dieser fortschreitende Prozeß kann durch längere Pausen eines Stillstandes, ja einer gewissen Rückbildung unterbrochen werden, dem dann aber die unaufhaltsame vollständige Umwandlung folgt. In selteneren Fällen erfolgt die Umwandlung rasch („*abrupte*“ Form), in Form eines reaktiven Schubes, wobei sich in kürzester Zeit ein u. I. entweder in einen derb infiltrierten Knoten vom Typus des *Erythema nodosum* umwandelt oder aber unter rasch zunehmender flächiger Infiltrierung der Flecken das Bild eines *urticariellen Exanthems* entsteht. Dabei verschwindet die

Urticaria in der Regel sehr schnell, hinterläßt aber infiltrierte Herde vom Typus des diffusen lepromatösen Infiltrats. Wir können also folgende Formen der lepromatösen Umwandlung eines u. I. unterscheiden:

1. die progressive lepromatöse Umwandlung,
2. die abrupte lepromatöse Umwandlung
 - a) unter dem Bilde eines Erythema nodosum,
 - b) unter dem Bilde des urticariellen Exanthems.

Die *progressive lepromatöse Umwandlung* vollzieht sich meistens so, daß die initiale Hypochromie, oder Achromie einen eigenartigen fahlroten Ton, etwa von der Farbe eines Fuchsfelles annimmt, wobei sich die Flecken gleichzeitig diffus verhärten. Gelegentlich beginnt die Umwandlung zunächst mit einem fast völligen Verschwinden der Hypochromie oder Achromie, so daß die Haut zunächst wieder vollkommen normal erscheint, um erst dann den eigenartigen fuchsroten Farbton anzunehmen, der oft in die Farbe einer Apfelsinenschale wechselt. In diesem zunächst flachen Erythem kommt es dann zu einer fortschreitenden Infiltrierung bis zum Bilde der erythematösen Papel, wobei dann histologisch die lepromatösen Veränderungen deutlich ausgebildet sind. Die Herde sind oft annulär angeordnet. Als eines der wichtigsten Anzeichen der lepromatösen Umwandlung ist das Auftreten von Bacillen im Herd zu bewerten; die ersten Anzeichen der lepromatösen Umwandlung bei bereits positivem Bacillenbefund bestehen in folgenden Veränderungen:

1. Auftreten von sehr diskreten gelblichen Flecken, die dann die Farbe einer Apfelsinenschale annehmen, um sich schließlich in einen mehr fuchsroten Ton umzuwandeln. Diese Flecken erscheinen zuerst als verstreute, punktförmige Herdchen, die sich dann zu flachen Ringen konfigurieren, welche einen zentralen Hof von normaler Haut umgeben.

2. Ein mehr diffuses Erythem, welches hauptsächlich an den zentralen Teilen des Gesäßes und an der Hinterfläche des Oberschenkels und der Oberarme (seltener der Vorderfläche) lokalisiert ist. Innerhalb dieses Erythems kommt es zu einer eigenartigen Hypertrophie der Haarfollikel („Spinulismus“).

3. Ein livides Erythem, welches sich gewöhnlich zu einem diffusen Erythem (2) entwickelt, wobei in diesem die mehr violett verfärbten Herde diffus verstreut auftreten.

Da wir bei allen diesen Veränderungen regelmäßig die spätere vollständige Umwandlung in die typischen Leprome beobachten konnten, können wir sie als „prälepromatöse“ Flecken bzw. Erytheme bezeichnen. Alle von uns untersuchten und bis zu vollständiger lepromatöser Umwandlung beobachteten prälepromatösen Flecken zeigten von Anfang an eine *negative Mitsuda-Reaktion* und *positiven Bacillenbefund* in den Hautveränderungen.

Histologische Untersuchungen konnten wir bei einem Teil der Fälle (5) in allen Stadien der Umwandlung ausführen, d. h. im Zustande des u. I., des die Umwandlung einleitenden Erythems und im Zustande des terminalen Leproms. Bei einer weiteren Gruppe konnten wir die Probeexcisionen erst vom Beginn der Umwandlung ab vornehmen. Im histologischen Bilde ist die Umwandlung gekennzeichnet durch eine stärkere entzündliche Infiltrierung des u. I. und durch das Auftreten von bacillenhaltigen *Virchow*-Zellen, welche sich zunächst nur in vereinzelten

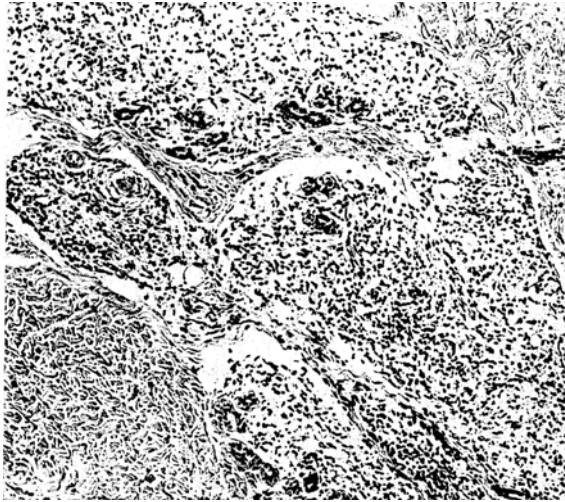


Abb. 44. „Prälepromatöses“ annuläres Exanthem.

Exemplaren, später in gruppenförmig zusammenstehenden Herden vorfinden, und die gewöhnlich zahlreiche *Hansen*-Bacillen enthalten. Ich gebe im folgenden ein typisches Beispiel.

Die Abb. 44 zeigt das histologische Bild einer Probeexcision aus der Randpartie eines annulären Erythems von gelblicher Farbe, welches sich aus seiner initialen Hypochromie entwickelt hatte. Die vor der Umwandlung vorgenommene Probeexcision hatte das typische Bild des u. I. ergeben, allerdings mit vereinzelten Bacillen im Herd. *Mitsuda*-Reaktion im Stadium des initialen u. I. negativ. Das histologische Bild der jetzt, im Stadium der „prälepromatösen“ Veränderung vorgenommenen Probeexcision zeigt eine sehr dichte entzündliche Infiltrierung des Hautbindegewebes in der Umgebung von Hautdrüsen. Innerhalb der vorwiegend lymphocytären Infiltrierung zahlreiche vakuolisierte *Virchow*-Zellen. Bei spezifischer Färbung zahlreiche alkohol-säurefeste Stäbchen nachweisbar.

Die *abrupte Form* der lepromatösen Umwandlung eines u. I. unter dem Bilde eines *urticariellen Exanthems* haben wir bei 10 Fällen während der ganzen Entwicklung beobachten können. Der urticarielle Schub ist gekennzeichnet durch das rasche Aufschließen neuer infiltrierter Erytheme vom Aussehen einer Urticaria, in welchen Bacillen *stets* nach-

weisbar sind. Der urticarielle Schub bildet sich in der Regel in kurzer Zeit (wenigen Wochen) zurück, er hinterläßt dann leicht infiltrierte Erytheme, die histologisch bereits das typische Bild der lepromatösen Infiltrierung bieten und die sich unter weiterer Zunahme der Verhärtung in flache Leprome umwandeln. Bei allen 10 Fällen beobachteten wir während der ganzen Dauer der Umwandlung eine negative *Mitsuda*-Reaktion.

Die *abrupte Umwandlung* unter dem Bilde des *Erythema nodosum* haben wir nur 4mal gesehen. Es handelte sich bei allen 4 Fällen zuerst um flache, leicht gerötete Erytheme mit dem histologischen Bilde des u. I., aber mit positivem Bacillenbefund in den Herden und mit negativer *Mitsuda*-Reaktion. Ich gebe im folgenden ein typisches Beispiel von abrupter lepromatöser Umwandlung eines unspezifischen Infiltrats.



Abb. 45. „Prälepromatöse“, leicht erhabene erythematöse Hypochromie unter dem Bilde des „Spinulismus“.



Abb. 46. Histologisches Bild der in Abb. 45 dargestellten Veränderung. „Prälepromatöse“ Veränderung. Links eine Follikelhyperplasie („Spinulismus“).

Die Abb. 45 zeigt eine ziemlich ausgedehnte und ganz unscharf begrenzte Hypochromie an der Rückseite des linken Oberschenkels, in welcher im Verlauf von etwa einer Woche zahlreiche, vielfach ringförmig angeordnete fuchsrote, leicht

erhabene Flecken mit reibeisenartiger rauher Oberfläche („Spinulismus“) auftraten. Eine vorher vorgenommene histologische Untersuchung ergab das typische Bild eines u. I., aber mit vielen Bacillen im Herd, bei negativer *Mitsuda*-Reaktion. Die jetzt, etwa 8 Tage nach Beginn der abrupten lepromatösen Umwandlung vorgenommene Probeexzision ergab das in Abb. 46 dargestellte Bild: Dichte entzündliche Infiltrierung um einen Follikel, innerhalb des Infiltrats viele *Virchow*-Zellen mit reichlichen Bacillen, also Bild der „prälepromatösen“ Lepra. Die weitere Beobachtung des Falles ergab die terminale Umwandlung in eine lepromatöse Lepra.

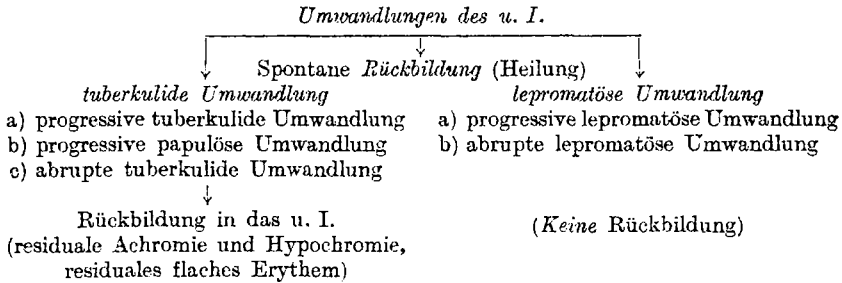
f) *Die Bedeutung des uncharakteristischen Infiltrats.*

Ich habe die Klinik und die pathologische Anatomie des u. I. ausführlicher behandelt, weil es sich hier um ein zum Teil ganz neues und bisher wenig oder nicht bekanntes Gebiet des Aussatzes handelt, welches deshalb besonders interessant ist, weil es uns einen Einblick in die Frühveränderungen der Lepra gestattet. Meine Untersuchungen zeigen ferner die Überlegenheit der histologischen Methoden, die gemeinsam mit der *Mitsuda*-Reaktion schon im Beginn der Erkrankung eine einwandfreie und sichere Diagnose der Lepraform gestattet und die verschiedenen Umwandlungsarten der initialen Veränderungen schon frühzeitig erkennen läßt. Die wesentlichen Frühformen des Aussatzes sind also folgende *Formen des uncharakteristischen Infiltrats* (u. I.):

- a) flache Achromie und Hypochromie,
- b) erythematöse Achromie und Hypochromie,
- c) flaches Erythem,
- d) erhabene Achromie und Hypochromie,
- e) erhabene erythematöse Achromie und Hypochromie.

Sie sind am ehesten zu vergleichen mit den Frühexanthemen bei der Syphilis und sie dürften auch bei der Lepra einer *Frühgeneralisierung in der Haut* entsprechen. Sie leiten so die Immunisierungsvorgänge ein, was besonders deutlich in dem zunächst noch uncharakteristischen Verhalten der *Mitsuda*-Reaktion zum Ausdruck kommt. *Das histologische Bild des leprösen Frühexanthems ist das des uncharakteristischen Infiltrats.*

Bei den *abortiven* Formen des Aussatzes kommt es zu einer vollkommenen Rückbildung des Frühexanthems, d. h. zur Heilung. Bei einer zweiten Gruppe kommt es zur *Umwandlung* in die tuberkulide Lepra, an die sich die sekundäre Heilung mit residualem Erythem oder residualer Achromie (u. I.) anschließt. Bei der dritten Gruppe erfolgt die Umwandlung in die maligne lepromatöse Form des Aussatzes. Als Übergangsstadium bei den verschiedenartigen Umwandlungen habe ich die „*prä-tuberkulide*“ und die „*prälepromatöse*“ Form des Aussatzes beschrieben und auf das charakteristische Verhalten der *Mitsuda*-Reaktion hingewiesen. Die verschiedenen Umwandlungsmöglichkeiten der initialen u. I., d. h. der leprösen Frühexantheme, lassen sich in folgendem Schema zusammenfassen:



IV. Das Leprom.

Wenn ich im Prinzip nur drei Formen des leprösen Granulationsgewebes, nämlich

1. das uncharakteristische Infiltrat,
2. die tuberkulide Lepra und
3. die lepromatöse Lepra

unterscheide, so bliebe bei der Darstellung der Histologie des Aussatzes noch die Besprechung der tuberkuliden und der lepromatösen Lepra. Ich habe aber diese beiden Formen in meinen früheren Mitteilungen in Virchows Archiv und auch in den vorhergehenden Abschnitten dieser Arbeit so eingehend behandelt und dabei auch die reaktiven Veränderungen berücksichtigt, daß sich eine Wiederholung dieser Darstellung erübrigt. Ich kann mich darauf beschränken, zunächst einige *atypische Formen des Leproms* zu zeigen. Das charakteristische Bild des Leproms, wie es uns besonders bei der tuberösen Lepra begegnet, habe ich in Virchows Arch. 305, 474, 475 (1939) beschrieben, die mehr diffusen Formen der lepromatösen Infiltrierung sind oben wiederholt behandelt worden. Bei diesen kompakten und diffusen Infiltrierungen ist die Diagnose „Lepra“ im allgemeinen leicht, der Befund der typischen *Virchow-Zellen* und vieler Bacillen im Schnitt ist sehr charakteristisch und läßt Zweifel an der Diagnose nicht aufkommen.

Nach den *klinischen* Erscheinungen kann man bei der lepromatösen Form des Aussatzes verschiedene Typen unterscheiden, welchen anatomisch und histologisch jeweils das bacillenreiche Leprom entspricht. Nach Art und Ausdehnung der Hautinfiltrationen unterscheiden wir in der Hauptsache:

a) das *knotige Leprom* der Lepra tuberosa. Die Größe des knotigen Leproms schwankt zwischen der eines Stecknadelkopfes und einer Bohne. Sie kann ausnahmsweise Nußgröße erreichen. Die Färbung der Haut über derartigen Knoten ist in der Regel etwas dunkler als die ihrer Umgebung. Sie besitzt dabei einen leichten Glanz; bei Druck mit dem Glaspattel hat sie einen eigentümlich gelblichen, oft apfelsinenschalenartigen Farbton (durch den Lipoidgehalt der *Virchow-Zellen* bedingt).

b) die *infiltrierte lepröse Macula*. Die Größe dieser infiltrierten Hautflecken schwankt außerordentlich, wobei die Grenzen der maculösen Veränderungen in der Regel ganz unscharf sind. Die Farbe der leprösen Macula erscheint bei Druck mit dem Glasspatel gelblich (Lipoidgehalt!), sonst erscheinen die Flecken in einem eigentümlichen sepiabraunroten Farbton. Charakteristisch für die lepröse Macula ist die flächenhafte und ziemlich derbe, verhärtende Infiltrierung der Haut bis zur Subcutis.

c) die *erythematösen fahlroten (fuchsfarbigten) Hautveränderungen* (Erythema fulvum). Bei dieser eigenartigen leprösen Hautveränderung handelt es sich um disseminierte Zonen mit starker Rötung der Haut, deren Grenzen verwaschen erscheinen und welche keine eigentliche Infiltrierung bzw. Verhärtung des Hautgewebes erkennen lassen. Auch für diese erythematöse Form des lepromatösen Aussatzes ist die eigenartige braungelbrötliche, durch das Lipoid der *Virchow*-Zellen bedingte Färbung des Erythems charakteristisch, welche bei Druck mit dem Glasspatel einen noch wesentlich deutlicheren *gelblichen* Farbton annehmen.

Bei diesen drei verschiedenen Formen, zwischen denen fließende Übergänge bestehen und welche sich vielfach bei demselben Individuum nebeneinander beobachten lassen, finden wir histologisch immer das *Leprom*, d. h. ein Granulationsgewebe, welches durch das Auftreten stark verfetteter und bacillenreicher histiocytärer Zellen (*Virchow*-Zellen) charakterisiert ist. Verschieden bei den drei Formen ist lediglich der Grad und die Form der Infiltrierung und deren Anordnung in entweder kompakten Zellmassen wie beim knotigen Leprom oder in mehr diffuser zerstreuter Form wie bei den infiltrierten Flecken. Auch bei dem letzten Typ (Erythema fulvum) finden wir die lepromatöse Infiltrierung durch Rundzellen und eingestreute *Virchow*-Zellen, welche hauptsächlich um die Gefäße angeordnet ist, wobei dann diese Blutgefäße in der Regel hochgradig erweitert sind. Alle diese Veränderungen sind sehr reich an Bacillen. Sie zeigen außerdem klinisch fast immer Sensibilitätsstörungen im Bereiche der Infiltrate und werden deshalb noch vielfach als „*Lepra nervosa*“ bezeichnet, worauf ich noch eingehen werde. Die für alle lepromatösen Veränderungen charakteristische sepiabraunrote und ins gelbliche spielende Verfärbung der Hautinfiltrate, welche sehr oft nicht nur klinisch sondern selbst histologisch stark an das Bild eines *Xanthoms* erinnern, ist begründet durch den starken Gehalt an doppelbrechenden Lipoiden (Cholesterin und Cholesterinester). Leprakranke, welche diese Formen des Aussatzes erkennen lassen, zeigen in 98% der Fälle eine *negative Mitsuda-Reaktion* sowie einen bösartigen, unaufhaltsam fortschreitenden Verlauf der Erkrankung.

Das Granulationsgewebe des lepromatösen Aussatzes ist charakterisiert durch die Anwesenheit großer einkerniger Zellen mit kleinem, zentrisch oder exzentrisch gelagertem Kern und stark vakuolisiertem Protoplasma.

Diese Protoplasmapakuolen enthalten neben vielen *Hansen*-Bacillen reichliche Lipoid (Cholesterin und Cholesterinester). Sie sind deshalb bei Bacillenfärbung und bei Lipoidfärbung leicht zu erkennen. Es handelt sich um Bindegewebszellen, welche dem retikuloendothelialen System angehören, ohne dabei wesentliche Degenerationserscheinungen aufzuweisen. Für die Abstammung dieser von *Virchow* zuerst beschriebenen Elemente von den Retikuloendothelien spricht ihre in frischen Veränderungen stets nachweisbare vorzugsweise Lagerung um die mittleren und kleineren Gefäße, wobei man alle Übergänge zwischen den sog. Adventitialzellen und den *Virchow*-

Zellen beobachten kann. Ferner sieht man in der Leber, der Milz, den Lymphdrüsen und im Knochenmark die Lokalisation der *Hansen*-Bacillen hauptsächlich in den Capillar- und Sinusendothelien, sowie in den Retikulumzellen, wobei gleichfalls die fortschreitende Um-

wandlung dieser Zellen in die charakteristischen Leprazellen beobachtet werden kann. Es ist aber sicher, daß sich auch andere Bindegewebszellen zu *Virchow*-Zellen umwandeln können. In älteren und massiven Lepromen der Haut findet man die Lagerung der Leprobacillen vielfach auch in geschwollenen und oft fein vakuolisierten fixen Bindegewebszellen, welche dabei die Form der Fibroblasten annehmen. Manche ältere Leprome sind überhaupt vorzugsweise aus derartigen fibroblastenähnlichen Zellen zusammengesetzt, wobei die typischen *Virchow*-Zellen gelegentlich ganz fehlen können. Besonders in älteren infiltrierten Flecken kann das histologische Bild zunächst ganz uncharakteristisch erscheinen. So zeigt die Abb. 47 das histologische Bild eines harten, flächenhaften Hautinfiltrats bei einem Fall lepromatöser Lepra. Bei dem Präparat waren zunächst keinerlei typische lepromatöse Veränderungen nachweisbar. Es bestand hier lediglich eine keloidartige Verhärtung der Subcutis. Die Bacillenfärbung desselben Präparats (auf

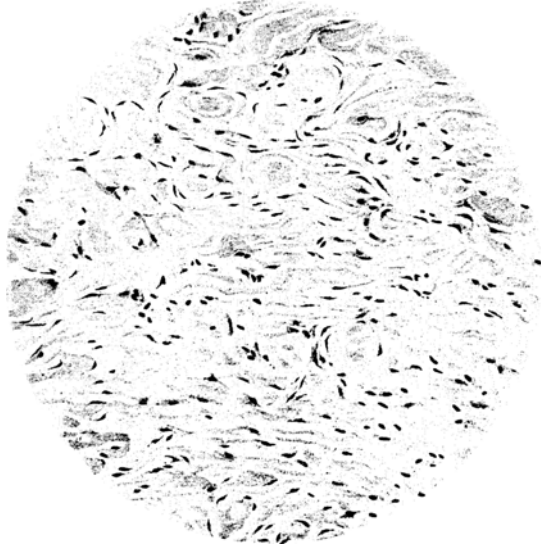


Abb. 47. Altes, größtenteils *vernarbtes* Leprom der Haut ohne typische *Virchow*-Zellen. Der nächste Schnitt aus demselben Block zeigt bei spezifischer Färbung innerhalb der sonst ganz uncharakteristischen Bindegewebszellen zahlreiche säurefeste Stäbchen.

dessen bildliche Wiedergabe hier aus äußeren Gründen verzichtet werden muß) zeigte dann innerhalb der fixen fibrocytenartigen Bindegewebszellen zahlreiche alkoholsäurefeste Stäbchen. Eine Umwandlung der Bindegewebszellen zu *Virchow*-Zellen wurde dabei nicht festgestellt. Der Fall zeigt, daß sich ein Leprom gelegentlich unter dem Bilde eines narbigen Bindegewebes verbergen kann und daß in diesen Fällen nur die Bacillenfärbung die Natur der Erkrankung aufzudecken imstande ist.

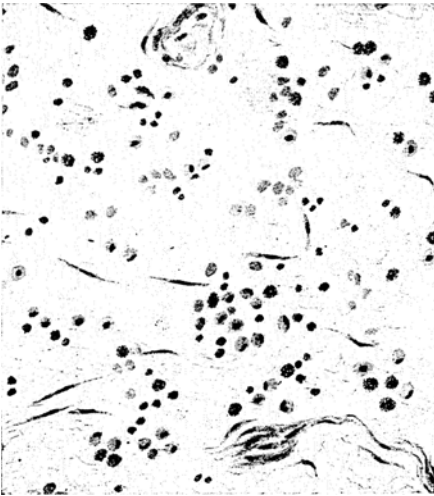


Abb. 48. Aus der Randpartie eines Leproms (*Lepros tuberosa*) während einer *Spontanreaktion*. Ganz uncharakteristisches, stark ödematöses Granulationsgewebe mit vielen eosinophilen Leukocyten und Makrophagen ohne *Virchow*-Zellen. Der nächste Schnitt aus demselben Block zeigt bei spezifischer Färbung massenhafte säurefeste Stäbchen innerhalb der Makrophagen.

Neben fixen Bindegewebszellen finden wir innerhalb eines Leproms kleine Lymphocyten in wechselnder Zahl, während polymorphkernige Leukocyten in der Regel fehlen. Treten in einem Leprom polymorphkernige Leukocyten auf, so ist das entweder (z. B. an der Haut) die Folge einer Geschwürsbildung und Sekundärinfektion oder es handelt sich um einen Fall von *spontaner Leprareaktion*. Plasmazellen kommen, wenn auch spärlich, im lepromatösen Granulationsgewebe vor. Exsudative Prozesse, insbesondere fibrinöse oder seröse Exsudation werden vorwiegend während einer Spontanreaktion beobachtet. Dabei kann das charakteristische Gepräge eines Leproms vollkommen verwischt werden und die spezifische Natur des Entzündungs-

vorganges nur durch die Anwesenheit von Bacillen geklärt werden. So zeigt Abb. 48 das histologische Bild aus einem typischen Leprom von einem Fall von tuberöser *Lepros lepromatosa* während eines intensiven Schubs spontaner Reaktion. Das vorher kompakte, ziemlich derbe Leprom hatte sich während der Reaktion in einen auf das doppelte vergrößerten, unscharf begrenzten, schwammig-ödematösen Herd umgewandelt. Das histologische Bild zeigt ein entzündliches, stark ödematöses Granulationsgewebe mit vielen eosinophilen Leukocyten und zahlreichen großen Wanderzellen, bei dem alle Anzeichen des Leproms fehlen. Bei einer Bacillenfärbung nach *Faraco* (auf die bildliche Wiedergabe des Befundes muß aus äußeren Gründen verzichtet werden) konnten aber in allen großen einkernigen Wanderzellen und nur in diesen massenhaft alkoholsäurefeste Stäbchen nachgewiesen werden.

Dieses Leprom zeigte also zunächst nur das Bild einer akuten exsudativen Entzündung, in der wiederum nur die Bacillenfärbung den spezifischen Charakter der Entzündung aufdeckte. Auffallend ist dabei die Beobachtung, daß die Makrophagen trotz starker Bacillenspeicherung keine degenerativen Veränderungen (insbesondere keine Verfettung) aufwiesen.

Das Leprom macht oft den Eindruck eines *Fremdkörpergranuloms* (von der Art eines Lipogranuloms); Bacillen und Lipotide können ganz reaktionslos gespeichert werden und bleiben als Fremdkörper innerhalb der Zellen liegen, ohne wesentliche Reaktionen entzündlicher Art hervorzurufen. Man gewinnt bei der Untersuchung eines Leproms geradezu den Eindruck einer echten *Symbiose* zwischen dem Leprabacillus und der Körperzelle. So kann man ein Leprom leicht mit einer Speicherkrankheit verwechseln; in der Tat ist das makroskopische Aussehen der Leprome oft täuschend ähnlich dem eines Xanthoms; die durch den Lipoidreichtum bedingte buttergelbe Farbe, das Fehlen wesentlicher Entzündungserscheinungen und das histologische Bild mit den vielen lipoidhaltigen histiocytären Zellelementen kann ganz das Bild eines Xanthoms vortäuschen¹.



Abb. 49. Altes atypisches Leprom der Haut bei Lepra tuberosa. Zahlreiche Riesenzellen mit Bacillentrümmern und Lipoiden.

In älteren Lepromen (hauptsächlich in größeren Hautknoten) treten häufig *Riesenzellen* auf, welche reichlich Bacillen und Globi neben großen Lipoidtropfen enthalten. Das Aussehen dieser Riesenzellen entspricht nicht dem *Langhansschen* Typ, den wir besonders bei der tuberkuliden Lepra finden. Es handelt sich vielmehr um oft monströse Zellgebilde von der Art der Fremdkörperriesenzellen. So zeigt die Abb. 49 das histologische Bild einer Probeexcision aus einem alten Leprom der Haut von einem Fall tuberöser lepromatöser Lepra. Neben kleinzelliger Infiltrierung nur ganz spärliche *Virchow-Zellen*, dagegen sehr zahlreiche große Riesenzellen mit Vakuolen, die Lipotide, Bacillen und Bacillen-

¹ Vgl. die Abbildungen in Virchows Arch. 305, 474, 475 (1939).

trümmer enthalten. Ältere Leprome können sich ferner bindegewebig umwandeln, d. h. vernarben. Das sieht man gelegentlich in den peripheren Nerven, welche sich bei gleichzeitigem Schwund der Nervenfasern in derbe fibröse Stränge umwandeln können (vgl. dazu auch die Abb. 47).

Das Leprom ist der lokale Ausdruck einer allgemeinen Durchseuchung des Organismus mit Leprabacillen und dementsprechend finden wir dieses Granulationsgewebe in einer oft enormen Verbreitung in fast allen Organen des Körpers. Dabei läßt sich als Regel feststellen, daß diejenigen Organe, deren Bindegewebe sich an Speichervorgängen beteiligt (Retikuloendothel), vorzugsweise befallen sind. Das trifft z. B. zu für das lockere Bindegewebe der Haut, für das retikuloendotheliale Gewebe der Milz, der Leber, der Lymphdrüsen, des Knochenmarks, der Nebennieren, des lockeren retroperitonealen Bindegewebes und des bindegewebigen Interstitiums der Hoden, während andere Organe, welche sich an den Speicherprozessen in der Regel nicht beteiligen, auch keine Leprome aufweisen, z. B. die Lungen, die glatte Muskulatur, die Körpermuskulatur, der Herzmuskel, die Nieren und das Gehirn. Die peripheren Nerven, deren Endo- und Perineurium speicherfähig sind, sind dagegen oft befallen. Die besonderen Formen des lepromatösen Granulationsgewebes in den verschiedenen Organen werden später bei der Bearbeitung der visceralen Lepra eingehend besprochen werden.

V. Über die Stellung der Nervenlepra und der „Lepra mixta“ in der neuen Einteilung.

Die bisherige topographische Einteilung der verschiedenen Lepraformen hat zu einer besonders großen Verwirrung mit den Begriffen der „*Lepra nervosa*“ und der „*Lepra mixta*“ geführt. Unter diesen beiden Gruppen werden — eigentlich ziemlich wahllos — lediglich von einem klinischen Symptom ausgehend, oft die beiden extrem verschiedenartigen und ganz verschieden verlaufenden Formen der Lepra unter demselben Begriff zusammengefaßt. Das wird uns besonders deutlich bei der sog. Nervenlepra. *Klingmüller* beschreibt sie noch wie folgt:

„Zuerst zeigen sich meist maculöse Hautflecke, dann neuritische Zeichen, keine Regelmäßigkeit, beide Phasen nebeneinander. Der Beginn mit erythematösen Flecken wird gewöhnlich nicht sofort bemerkt. Nach *Neisser* trägt das Krankheitsbild schon sehr früh einen nervösen Charakter. Flecke sind meist ausgedehnter und symmetrischer als bei der tuberösen Lepra, die Symmetrie bleibt bestehen. Pigmentverschiebungen sind häufiger, manchmal schon zu Beginn oder zur gleichen Zeit mit oder an erythematösen Flecken. Klinisch nachweisbares Infiltrat ist selten und nur geringfügig. Es ist sicher, daß bei nervöser Lepra Flecken sowohl im Beginn wie im weiteren Verlauf fehlen können. Da die Flecken ohne besonders deutliche Nervenzeichen lange bestehen können, hat man diese Form als „*Lepra maculosa*“ beschrieben. Die Lepra mit Flecken und Blasen wird als „*Lepra lazarina*“ bezeichnet, wobei *Pemphigus* lange das einzige Zeichen bleiben kann“.

„Im allgemeinen verläuft die nervöse Lepra viel chronischer als die tuberöse, sie kann bis 60 Jahre dauern, jede einzelne Phase kann viele Jahre bestehenbleiben. Besserungen so lange anhalten, daß die Lepra geheilt zu sein scheint, bis schließlich doch wieder Rückfälle einsetzen. Nicht immer ist das Ende so traurig, wie oben geschildert, sondern zu jeder Zeit kann die Krankheit stillstehen und solcher Ruhezustand bis zum Tode andauern oder nach schweren, akuterer Anfällen bessert sich der Zustand auffallend. Natürlich wird alles, was durch die Krankheit bereits zerstört war, nicht wieder hergestellt und es bleiben Lähmungen, Verstümmelungen, funktionelle Störungen usw. übrig.“

Diese Beschreibung deckt sich zum Teil, was die Hautveränderungen angeht, mit meiner Beschreibung des uncharakteristischen Infiltrats, der prätuberkuliden Lepra und der tuberkuliden Lepra. Ob es sich bei den von *Klingmüller* beschriebenen, nicht zur Ausheilung gekommenen Fällen um die lepromatöse Form des Aussatzes mit gleichzeitigem Befall der Nerven handelt, ist wahrscheinlich, geht aber nicht sicher aus der Beschreibung hervor, da alle erforderlichen Untersuchungen (Probeexcision, bakteriologischer Befund, *Mitsuda*-Reaktion) fehlen. Nun handelt es sich aber bei der nervösen Lepra in den meisten Fällen um eine *tuberkulide* Lepra mit gleichzeitigem oder sogar vorwiegendem Befall der Nerven, es kann aber auch eine echte lepromatöse Nervenlepra vorliegen.

Während das Zentralnervensystem von eigentlichen leprösen Veränderungen fast immer verschont bleibt und während wir im Rückenmark lediglich degenerative Veränderungen an den sensiblen Hintersträngen (nach der Art der *Tabes*) nachweisen können, welche als Folge der Erkrankung der peripheren Nerven aufgefaßt werden müssen, sind die peripheren Nerven selbst ungemein häufig von der Lepra befallen. In vorgeschrittenen Fällen von lepromatösem Aussatz sind die Nerven so gut wie immer erkrankt und bei der tuberkuliden Lepra stellt die begleitende Nervenerkrankung eine typische Komplikation dar, ja die Nervenlepra kann bei der tuberkuliden Form gelegentlich die einzige Manifestation des Aussatzes sein. Die Erkrankung der Nerven kann auf zwei Wegen erfolgen: Entweder handelt es sich um eine *primäre Erkrankung der Haut*, bei welcher, wie wir oben gesehen haben, die Hautnerven in der Regel miterkranken, wobei immer die sensiblen Nerven zuerst befallen sind, oder die lepröse Infektion kann den Nerven entlang und innerhalb der Nervenstränge *aufsteigen* und schließlich selbst die Spinalganglien befallen. Eine eigentliche lepröse Infektion des Rückenmarks tritt dagegen in der Regel nicht ein. Es gibt aber zweifellos auch eine *hämato gene metastatische* Infektion der peripheren Nerven (das sehen wir z. B. bei der rein nervösen, anästhetischen Form des Aussatzes), bei welcher die Haut lediglich Sensibilitätsstörungen, dagegen keine leprösen Infiltrationen aufweist. Dabei handelt es sich bei dieser Form in der Regel um eine *tuberkulide* Lepra. *In den Nerven kommen also beide Formen des Aussatzes vor.* Wir wollen sie im folgenden kurz getrennt beschreiben.

a) Die lepromatöse Form der Nervenlepra.

Tritt bei der Lepra lepromatosa eine Erkrankung der Nerven mit entsprechenden Sensibilitätsstörungen der Haut auf, so sprechen wir von einer „*Lepra mixta*“. *Klingmüller* beschreibt die „*Lepra mixta*“ wie folgt:

„Eine *Lepra mixta* entsteht durch die gleichzeitige Erkrankung der Haut und der Nerven oder wenn sich zu einer reinen *Lepra tuberosa* Nervenerscheinungen hinzugesellen; schließlich kommt auch der umgekehrte Fall vor, daß eine nervöse *Lepra tuberosa* wird. Es gibt eine von Anfang an als *Lepra mixta* auftretende Form und eine sekundäre *Lepra mixta*, indem tuberosöse Fälle anästhetisch oder anästhetische tuberosa werden. Zeigen sich von Anfang an Zeichen beider Hauptformen

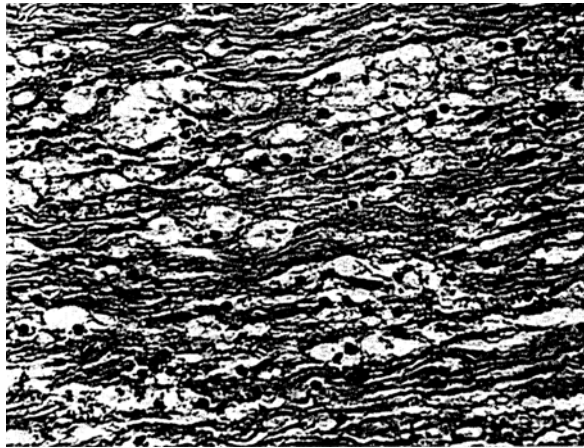


Abb. 50. N. cubitalis bei der lepromatösen Form der Nervenlepra. Bei dem Fall bestanden gleichzeitig lepromatöse Infiltrate der Haut. Die Abbildung zeigt die stark vakuolisierten (lipoidhaltigen und bacillenhaltigen) Virchow-Zellen zwischen den Nervenfasern.

und beherrschen sie dauernd oder zeitweilig in unregelmäßiger Reihenfolge den Verlauf, so bezeichnet man diese Form als „*lèpre mixte d'emblée*“ oder als „*Lepra tubero-anaesthetica*“ (*Leloir, Glück, Dehio*).

Nach dieser Beschreibung denkt also auch *Klingmüller* offenbar bei der „*Lepra mixta*“ in erster Linie an eine *Lepra lepromatosa* mit gleichzeitigem Nervenbefall. Bei den von ihm zitierten Umwandlungen von rein nervöser Lepra in die *Lepra mixta* dürfte es sich wohl kaum um die umstrittene und von uns nie beobachtete Umwandlung einer tuberkuliden Nervenlepra in eine lepromatöse tuberosa Hautlepra handeln. Dazu sind auch die zitierten Beobachtungen von *Leloir, Halopeau* und *Jeanselme* nicht genau genug untersucht, um als Beweise für eine derartige Umwandlung angesehen werden zu können.

Nach unseren Beobachtungen stimmt der Aufbau des leprösen Granulationsgewebes im Nerven und in der Haut immer überein. Das Granulationsgewebe im Nerven ist dasselbe wie in den knotigen oder

infiltrierenden Hautveränderungen, d. h. das Granulationsgewebe setzt sich hauptsächlich aus großen, bacillenhaltigen und lipoidreichen *Virchow*-Zellen zusammen. Diese Granulome entwickeln sich einmal im bindegewebigen Perineurium, ferner in diffuser Form zwischen den Nervenfasern (vgl. Abb. 50, *Lepra lepromatosa des N. ulnaris*. Klinisches Bild der „*Lepra mixta*“, d. h. knotige lepromatöse Infiltrate der Haut, Sensibilitätsstörungen der Haut mit Mutilationen der Hände und Füße. In der Abbildung erkennt man die längsgetroffenen Nervenfasern, welche durch die Wucherung des Endoneuriums stark auseinandergedrängt sind. Letztere besteht aus großen, stark vakuolisierten *Virchow*-Zellen, welche zahlreiche Bacillen und Lipoiden enthalten). Dadurch erfährt der Nerv eine manchmal gleichmäßige, manchmal spindelige und knotige Verdickung, die klinisch besonders leicht am Nervus ulnaris nachweisbar ist. Durch Druckatrophie kommt es zu einem fortschreitenden Schwund der Nervenfasern, so daß sich schließlich bei gleichzeitiger narbiger Rückbildung des lepromatösen Granulationsgewebes der Nerv in einen dicken bindegewebigen und hyalinisierten Strang umwandelt. Derartige fibröse Umwandlungen sehen wir häufig bei weit vorgeschrittenen Fällen der *Lepra mixta* mit schweren Mutilationen der Hände und Füße.

b) Die tuberkulide Form der Nervenlepra.

Nach dem klinischen Bilde können wir bei der tuberkuliden Lepra vorwiegend drei verschiedene Typen unterscheiden, welchen histologisch jeweils das knötchenförmige tuberkulide Infiltrat entspricht. Wir unterscheiden:

1. *Figurierte Veränderungen* (figurierte tuberkulide Lepra). Der Anblick dieser Form ähnelt sehr dem einer Trichophytie, wobei ein zentraler depigmentierter und atrophischer Herd von einem erhabenen Rand umgeben ist, welcher sich aus kleinen Papeln und Knötchen zusammensetzt. Diese Veränderungen schreiten exzentrisch fort und zeigen *immer Sensibilitätsstörungen*.

2. *Tuberkulide Plaques*. Bei diesen tuberkuliden flächenhaften Hautinfiltrierungen handelt es sich um verschieden große Veränderungen der Haut, welche sich etwa bis zur Größe eines Handtellers ausdehnen können. Sie sind deutlich infiltriert, von rötlich-violetter Farbe und scharfer Begrenzung. Die Unterscheidung der in ähnlicher Form auftretenden *Macula leprosa infiltrata* ist in der Regel leicht möglich durch die verschiedene Verfärbung, besonders durch das Fehlen des gelblichen Farbtons bei der tuberkuliden Form (bei Glasdruck). In den tuberkuliden Veränderungen fehlen die lipoidhaltigen *Virchow*-Zellen, deshalb fehlt auch im klinischen Bild der eigenartige gelbliche Farbton, der für die Leprome typisch ist.

3. *Tuberkulide Knötchen*. Diese können sehr ähnlich aussehen wie ein knötchenförmiges Leprom bei der *Lepra lepromatosa*. Im Gegensatz zu dieser sind sie jedoch sehr spärlich und treten gelegentlich nur in Form eines einzigen Hautknötchens auf. Die Differentialdiagnose gegenüber einem Leprom ist gewöhnlich nur durch die bakteriologische und histologische Untersuchung möglich.

Fast alle Veränderungen bei der tuberkuliden *Lepra* zeigen *oberflächliche Anästhesie*. Charakteristisch ist ferner, daß sich in ihrem Bereiche



Abb. 51. *Tuberkulide Nervenlepra*. N. ulnaris.

niemals eine charakteristische dreifache *Histaminreaktion* nach *Lewis* auslösen läßt. Die *Mitsuda-Reaktion* verläuft in 98% der Fälle *positiv*.

Nun haben die Leprabacillen eine eigenartige Affinität für die Haut und die peripheren Nerven. Worauf diese Affinität zurückzuführen ist, ist nicht bekannt. Die Infektion der Nerven bei der tuberkuliden Form erfolgt entweder von der Haut aus *aufsteigend*, oder hämatogen-metastatisch *absteigend*. Das anatomische Bild ist in beiden Fällen das gleiche. Makroskopisch finden wir einen spindelig oder knotig, rosenkranzförmig verdickten Nerven. Histologisch ist dieser sowohl im Perineurium als auch im Endoneurium zwischen den einzelnen Nervenfasern von gut abgegrenzten Epitheloidzellenknötchen durchsetzt, welche hier ungewöhnliche Größe erreichen können und dabei in der Regel zentrale Verkäsungen aufweisen. So entsteht das Bild des sog. „*Nervenabscesses*“. Daß es sich dabei nicht um einen echten Absceß, sondern lediglich um eine verkäsende Nekrose (ähnlich der tuberkuliden Verkäsung) handelt, ist klar (vgl. Abb. 51, *tuberkulide Lepra des N. ulnaris*. Klinisches Bild

der nervösen, anästhetischen Lepra mit Sensibilitätsstörungen der Haut und Muskelatrophien sowie figurierten tuberkuliden Herden der Haut. Mitten im Nerven multiple kleinere und größere knötchenförmige Infiltrate, welche sich aus Epitheloidzellen zusammensetzen. Die größeren Knoten zeigen ausgedehnte zentrale Verkäsung — „Nervenabsceß“. Vorgeschrittener Schwund der Nervenfasern und Umwandlung derselben infibröse, teilweise hyalinisierte Stränge).

Die Abb. 51 stammt von der Probeexcision aus dem knotig verdickten N. ulnaris von einem Fall von figurierter tuberkulider Lepra, auf dessen bildliche Darstellung hier aus äußeren Gründen verzichtet werden muß, der aber klinisch Erscheinungen bot, welche dem in Virchows Arch. 305, 476 (1939) dargestellten Fall entsprechen. Das histologische Bild einer Probeexcision der Haut zeigte ein typisches tuberkulides Granulom mit vielen Epitheloidzellentuberkeln und Riesenzellen. Es handelt sich also um einen klassischen Fall tuberkulider Lepra mit gleichzeitigem Befall der Haut und der Nerven. Nach der alten Einteilung kann man ihn nach Belieben als „Lepra mixta“ oder „nervöse Fleckenlepra“ bezeichnen, wobei aber dann das wesentliche des Prozesses ganz unberücksichtigt bleibt.

VI. Das Klingmüllersche Werk über die Lepra im Licht der neuen Einteilung.

Das in allen Lepraforschungsinstituten und in den Leproserien am meisten verbreitete und bekannte Werk über die Lepra ist zweifellos die 1930 erschienene Bearbeitung des Aussatzes von *Klingmüller* im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. X/2. Es stellt eine ausgezeichnete Übersicht über die nur schwer zu beschaffende Lepraliteratur dar und es bringt außerdem eine Fülle von Abbildungen der verschiedenen Lepraformen und ihrer histologischen Veränderungen. Nach den neueren Erkenntnissen bedarf aber diese Bearbeitung der Lepra einer Revision, was um so verständlicher ist, als *Klingmüller* selbst nur eine beschränkte eigene Erfahrung über die Lepra besaß und im wesentlichen bei seiner Bearbeitung auf das Literaturstudium angewiesen war. Es würde hier zu weit führen, das ganze für jeden Lepraforscher ganz unentbehrliche Werk einer Kritik zu unterziehen und den Versuch zu machen, alle dort angeführten Krankheitsbilder erneut zu analysieren, was schon deshalb unmöglich ist, weil die notwendigen Ergänzungsuntersuchungen, insbesondere die histologischen Befunde und Angaben über den Ablauf der *Mitsuda*-Reaktion fehlen. Bei der weiten Verbreitung des *Klingmüllerschen* Werks und seiner Bedeutung als Grundlage für jeden, der sich mit dem Studium der Lepra befaßt, sollen im folgenden wenigstens einige durch Abbildungen erläuterte Krankheitsbilder nachuntersucht und mit den entsprechenden Diagnosen versehen

werden. Ich gehe dabei vorwiegend von der bildlichen Darstellung des *Klingmüllerschen* Werkes aus.

Klingmüller gibt auf S. 268 drei photographische Abbildungen (von *Rodriguez*) wieder, welche einen „leprösen Primärintest“ darstellen sollen. Hier handelt es sich ganz offensichtlich um eine sog. *initiale Achromie*, also um ein u. I. Der ziemlich scharf begrenzte weiße Fleck über der rechten Gesäßhälfte bietet das sehr charakteristische Bild der *flachen Achromie*, die wir zwar als eine Frühveränderung, keineswegs aber als den eigentlichen „Primäraffekt“ betrachten können. Wie ich oben eingehend dargestellt habe, handelt es sich bei dem u. I. um den Ausdruck einer „*Frühgeneralisierung*“ in der Haut, nicht aber um die eigentliche primäre Affektion. Eine *Mitsuda*-Reaktion und eine histologische Untersuchung würde voraussichtlich bereits in dem in der Abbildung dargestellten Zustande Aufschluß darüber geben, ob sich die Achromie später zu einer tuberkuliden oder zu einer lepromatösen Lepra umwandelt.

Auf S. 275 gibt *Klingmüller* ein Bild von fleckigen Hautveränderungen, welche von ihm als „*Lepra maculosa*“ bei einem Eingeborenen von Surinam bezeichnet werden. Die Veränderung ist, soweit die Abbildung das klar zum Ausdruck bringt, nichts anderes als eine *Hypochromie*, also ein u. I.

Die auf S. 277 als „*Frühexanthem*“ bezeichnete Veränderung in Form von blassen, leicht pigmentierten Herden mit geringfügigen Sensibilitätsstörungen und rötlichen Rändern stellen offenbar eine *erythematöse Hypochromie*, also wieder ein u. I. dar.

Der auf S. 278 dargestellte Fall von „*Lepra maculo-anaesthetica*“ (rundliche Erytheme im Gesicht und am Rumpf mit auf der Abbildung deutlich erkennbarem wallartig erhabenen Rand) ist ein typisches Beispiel von *tuberkulider Lepra*, wobei die Veränderungen im Gesicht sehr dafür sprechen, daß es sich um eine *reaktive Form* handelt. Der Fall ist prognostisch als durchaus gut zu bewerten. Die *Mitsuda*-Reaktion verläuft in diesen Fällen stark positiv.

Der auf S. 279 dargestellte Fall (von *Binford*), der von *Klingmüller* als „*circinäre serpiginöse*“ Form der *Lepra maculo-anaesthetica* bezeichnet wird, ist wieder ein typisches Beispiel von *tuberkulider Lepra*. Dasselbe gilt für den auf S. 280, Abb. 9, dargestellten Fall von *Bayon*, den *Klingmüller* als „*circinäres Exanthem ohne Gefühlsstörungen*“ bezeichnet. Auch hier handelt es sich offensichtlich um eine *tuberkulide Lepra*. Dasselbe gilt ferner für die beiden nächsten Abbildungen auf S. 280 und S. 281 (Beobachtungen von *Fordyce* und *Wise*), die von *Klingmüller* als „*Lepra mixta*“ bezeichnet werden. Auch hier liegt ganz offensichtlich eine reine tuberkulide Lepra vor.

Die Abbildung auf S. 285 (Fall *Jadassohn* aus der Memeler Epidemie) ist ein typisches Beispiel von *Lepra lepromatosa (tuberosa)* und als solcher auch von *Klingmüller* bezeichnet. Dasselbe gilt für die Abb. 15 auf S. 286, die vom gleichen Fall stammt.

Bei den 3 Abbildungen auf S. 287 (nach Beobachtungen von *Hirschberg-Riga*), von *Klingmüller* als „*Lepra micropapillomatosa*“ und „*Lepra papulo-pigmentosa*“ bezeichnet, handelt es sich um typische Fälle von teils kleinknotiger, teils infiltrierender *lepromatöser Lepra*.

Die Abb. 19 auf S. 289 gibt ein typisches Bild der *Lepra lepromatosa (tuberosa)*, sie ist auch als solche von *Klingmüller* bezeichnet.

Die Abb. 20 auf S. 290 ist ein typisches Beispiel von *Lepra lepromatosa (tuberosa)*, als solche auch von *Klingmüller* bezeichnet. Die Abb. 21 auf S. 291 zeigt die Gesichtsveränderungen eines Falles von offensichtlicher *Lepra lepromatosa* mit teils knotigen, teils flächigen Infiltraten am Kinn, an den Wangen und auf der Stirn, besonders in der Augenbrauengegend. Der Fall ist offenbar wegen bestehender Sensibilitätsstörungen von *Klingmüller* als „*Lepra mixta*“ bezeichnet. Diese

Deutung des Falles zeigt, wie unglücklich gerade die Bezeichnung „*Lepra mixta*“ ist, da sie wahllos einmal für die tuberkulide und dann für die lepromatöse Form des Aussatzes angewandt wird. Im vorliegenden Fall müßte es heißen „*Lepra lepromatosa* der Haut und der peripheren Nerven“, oder wenigstens *Lepra lepromatosa mixta*.

Die beiden Abb. 22 und 23 auf S. 294 zeigen wieder typische Fälle von *Lepra lepromatosa*. Den in Abb. 22 dargestellten Fall bezeichnet *Klingmüller* als „*Lepra tuberosa*“. Die wiedergegebene *Facies leonina* ist außerordentlich typisch für die lepromatöse Lepra. Der auf der gleichen Seite in Abb. 23 abgebildete Neger zeigt im ganzen Gesicht verstreut zahlreiche und sehr typische Leprome. Der Fall wurde von *Klingmüller* als „*Lepra mixta*“ bezeichnet. Besser wäre auch hier die Bezeichnung *Lepra lepromatosa mixta*, um eine Verwechslung mit der tuberkuliden Lepra zu vermeiden.

Die auf S. 295 abgebildete Moulage (von *Lesser*) zeigt die charakteristischen knotigen Veränderungen der *Lepra lepromatosa tuberosa*, sie sind auch von *Klingmüller* als *Lepra tuberosa* bezeichnet. Die starke Rötung der einzelnen Knoten sowie die vielen Geschwürsbildungen lassen aber vermuten, daß es sich um eine *Spontanreaktion* bei lepromatöser Lepra handelt.

Die Abb. 25 auf S. 296 zeigt die typischen Gesichtsveränderungen bei knotiger lepromatöser Lepra (von *Klingmüller* als „*Lepra tuberosa*“ bezeichnet). Dasselbe gilt für die Abb. 26 und 27 auf der gleichen Seite. Die auf derselben Seite in Abb. 28 dargestellte und von *Klingmüller* als „*Lepra tuberosa oedematosa elefantistica*“ bezeichnete Erkrankung (Beobachtung von *Hirschberg*) stellt offenbar den *reaktiven Schub einer lepromatösen Lepra* dar. Dasselbe gilt auch für den in Abb. 29 auf S. 297 dargestellten Fall von „*Lepra tuberosa oedematosa*“ (Beobachtung von *Hirschberg*).

Der in Abb. 34 auf S. 304 dargestellte Fall (von *Klingmüller* als „*Lepra tuberosa*“ bezeichnet) zeigt die typischen Veränderungen bei der *Lepra lepromatosa* mit gleichzeitigem Befall der Haut und der Nerven und den durch die Sensibilitätsstörungen bedingten beginnenden Mutilationen an den Händen. Die drei auf S. 306 abgebildeten Fälle sind typisch für die knotige Form der *Lepra lepromatosa*.

Auf S. 307 bringt *Klingmüller* die Abbildung eines von *Heinemann* beobachteten Falles von Haut- und Muskelatrophien an der Hand (wobei in der Haut selbst keine leprösen Veränderungen erkennbar sind). Falls die trophischen Störungen an der Hand die einzigen Manifestationen der Lepra sind, so dürfte hier eine reine Form der *tuberkuliden Nervenlepra* vorliegen. Entscheidend ist hier der Ablauf der *Mitsuda-Reaktion*, von der anzunehmen ist, daß die stark positiv verläuft.

Die beiden auf S. 311 abgebildeten Fälle zeigen die typischen Erscheinungen der *Lepra lepromatosa* im Gesicht.

Auf S. 315 bringt *Klingmüller* zwei Abbildungen, die besonders aufschlußreich sind. Die Abb. 41 zeigt einen frischeren erythematösen Herd mit Depigmentierung; die Veränderung ist von *Klingmüller* als „*Lepra nervosa*“ bezeichnet. Der Fall ist ein Schulbeispiel für eine *erythematöse, leicht infiltrierte Hypochromie*. Es handelt sich also um ein echtes u. I., bei welchem die *Mitsuda-Reaktion* und eine Probeexzision sicheren Aufschluß darüber geben würden, ob es sich um eine „prä-tuberkulide“ oder um eine „prälepromatöse“ Form des Aussatzes handelt. Die auf derselben Seite wiedergegebene Abb. 42, bei welcher *Klingmüller* von einer „*Lepra maculo-anaesthetica*“ spricht, ist ein klassisches Beispiel einer *figurierten tuberkuliden Lepra*. Bei dem Fall ist mit Sicherheit eine sehr stark positive *Mitsuda-Reaktion* zu erwarten. Prognostisch ist der Fall als sehr günstig zu bewerten. Die Veränderungen entsprechen im übrigen weitgehend denjenigen, die ich in *Virchows Arch.* 305. 477 (1939) wiedergegeben habe.

Auf S. 335 gibt *Klingmüller* in Abb. 70 die Hautveränderungen bei einem Fall wieder, den er als „*Lepra mixta*“ bezeichnet. Er zeigt zahlreiche flächige

Infiltrierungen der Rückenhaut mit „zosterartigen“ Blasen. Eine sichere Diagnose ist nach der Abbildung nicht möglich, doch spricht das ganze Bild sehr für eine akute *Leprareaktion bei tuberkulider Lepra*. Hier wäre also die Bezeichnung „*Lepra mixta*“ für eine tuberkulide Form im Zustande der Spontanreaktion gebraucht!

Auf S. 339 gibt *Klingmüller* eine Abbildung von einem handtellergroßen, kreisrunden und wenig verfärbten Fleck, der kaum von der gesunden Haut absticht. Die Veränderungen sind so gering, daß sie nach *Klingmüllers* Angaben „auf guten Photographien gerade noch sichtbar sind“. Die Stelle ist bräunlichrot und etwas cyanotisch, wobei die Farbtöne ungleichmäßig verteilt und am Rande etwas ausgeprägter sind. Die Verfärbung verschwindet auf Druck mit dem Glasspatel. Schmerzempfindung kaum herabgesetzt. Die Veränderungen bezeichnet *Klingmüller* als „*Lepra maculo-anaesthetica tuberculoides*“. Nach unserer Einteilung ist der Fall als *einfaches Erythem* im Sinne eines *u. I.* zu bewerten, dessen Entwicklung zu einer tuberkuliden oder lepromatösen Form abgewartet werden muß. Wichtig wäre bei dem Fall die *Mitsuda-Reaktion*, die schon in diesem Stadium einen Einblick in den zukünftigen Verlauf ergeben würde.

Der auf S. 343 dargestellte Fall wird von *Klingmüller* als „*Lepra serpiginosa lupoides*“ mit Anästhesie bezeichnet. Nach allem vorher ausgeführten besteht kein Zweifel, daß es sich um eine *figurierte tuberkulide Lepra* handelt.

Klingmüller gibt in seiner Bearbeitung noch eine Reihe von *histologischen Abbildungen* vom Bau des leprösen Granulationsgewebes. Wenigstens einige dieser Abbildungen sollen hier einer kritischen Durchsicht unterzogen werden.

Auf S. 525 bringt *Klingmüller* die Abbildung eines perivaskulären Leproms (nach *Herzheimer*). Die Abbildung ist für die häufigste Form des Leproms keineswegs charakteristisch; die in der Abbildung wiedergegebene mehr feintropfige fettige Entartung von fixen Bindegewebszellen kommt vielmehr nur ausnahmsweise vor. Ein typisches Bild eines Leproms habe ich in *Virchows Arch.* 305, 475 (1939) wiedergegeben.

Die auf S. 526 wiedergegebenen Abb. 123 und 124 zeigen kleine perivaskuläre Leprome, wie sie besonders bei den flächigen *lepromatösen Infiltraten* vorkommen. Die Abb. 127 und 128 auf S. 529 sind nicht ganz klar. In beiden spricht *Klingmüller* von „*Lepra tuberosa*“. Die Abbildungen sind aber nicht sehr charakteristisch für das echte Leprom, da die für dieses charakteristischen *Virchow-Zellen* in den Abbildungen überhaupt nicht erkennbar sind.

Die auf S. 539 wiedergegebene Abbildung aus einem Leprom gibt einen guten Einblick in den außerordentlichen Bacillenreichtum der *Virchow-Zellen*, dasselbe gilt für die Abb. 146 und 147 auf S. 549. In allen diesen Fällen handelt es sich um Leprome bei der *Lepra lepromatosa* (s. auch Abb. 148 auf S. 550).

Auf S. 555 gibt *Klingmüller* die Abbildung von einer Nervenveränderung bei einem Fall von „*Lepra maculo-anaesthetica*“. Die Abbildung zeigt im perineuralen Bindegewebe eine dichte kleinzellige Infiltrierung sowie einzelne Knötchen mit Riesenzellen. Es handelt sich also offenbar um eine *tuberkulide Nervenlepra*.

Die Abb. 151 auf S. 558 zeigt die charakteristische Veränderung der *tuberkuliden Lepra*. Auch bei der Abb. 152 auf S. 559 spricht *Klingmüller* von einer „tuberkuliden“ Lepra. Die Abbildung zeigt ein längsgetroffenes Gefäß mit reichlichen Bacillen in den Gefäßwandzellen. Keine Knötchen, aber auch kein typisches lepromatöses Granulationsgewebe. Nach dem ganzen Bilde kann es sich kaum um eine tuberkulide Lepra handeln, das Bild entspricht vielmehr dem eines *u. I.* Auch die Abb. 153 auf derselben Seite, die von *Klingmüller* als „tuberkulide Lepra“ bezeichnet wird, ist in keiner Weise kennzeichnend für ein Tuberkulid. Das ganze Bild spricht vielmehr für ein *u. I.* Dafür spricht auch die Angabe von *Klingmüller*

über „Bacillen in mäßiger Menge“, die keinesfalls zum Bilde der tuberkuliden Lepra paßt. Die weiteren Abbildungen auf der gleichen Seite gehören offenbar auch in die Gruppe des *u. I.*, sie sind keinesfalls (wie *Klingmüller* angibt) für die tuberkulide Lepra kennzeichnend.

Auf S. 563 gibt *Klingmüller* drei Abbildungen von angeblich „tuberkulider“ Lepra; diese Diagnose hält meines Erachtens einer Kritik nicht stand. In keiner der Abbildungen ist eine typische tuberkulide Struktur erkennbar. Die Abb. 156 und 157 ist mit ihren vielen stark vakuolisierten Zellen („*Virchow-Zellen*“) vielmehr charakteristisch für eine *lepromatöse Lepra*, wofür auch die Angabe *Klingmüllers* spricht, daß in den Herden Bacillen nachgewiesen wurden. Die Abb. 158 und 159 auf S. 564 und 565 zeigen dagegen sehr charakteristische tuberkulide Veränderungen.

Ich mache diese Ausführungen zu dem *Klingmüllerschen* Werk, dessen außerordentlichen Wert ich voll anerkenne, nicht in der Absicht einer ablehnenden Kritik. Die *Mitsuda*-Reaktion war bei der Abfassung des Buches noch nicht als wertvollstes diagnostisches Hilfsmittel eingeführt und reihenweise histologische Untersuchungen bei den verschiedenen Formen der Lepra in allen Stadien der Entwicklung haben wir selbst zum ersten Male systematisch ausgeführt. Die beiden Methoden standen also *Klingmüller* noch nicht zur Verfügung. Zweck meiner Ausführungen ist im wesentlichen nur der, die *Klingmüllersche* Darstellung den neueren Erkenntnissen anzupassen.

VIII. Zusammenfassung.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war es in erster Linie, die histologischen Veränderungen und das Verhalten der *Mitsuda*-Reaktion bei den verschiedenen Formen des Aussatzes zu erforschen. Dabei wurde dem Verlauf der „Frühveränderungen“ bei der sog. „Fleckenlepra“ besondere Beachtung geschenkt. Die Untersuchungen führten zu der Erkenntnis, daß es beim Aussatz drei verschiedene Formen des Granuloms gibt, nämlich das uncharakteristische Infiltrat (*u. I.*), das Leprom und das tuberkulide Granulom. Das histologische Bild dieser drei Formen wird eingehend beschrieben, dabei werden auch die atypischen Granulome erwähnt.

In einer sich über 6 Jahre erstreckenden Beobachtung wurden die uncharakteristischen Infiltrate bis zu ihrer Heilung oder ihrer Umwandlung in die lepromatöse bzw. tuberkulide Lepra klinisch, ferner durch wiederholte Probeexcisionen und *Mitsuda*-Reaktionen untersucht. Dabei konnten alle Übergänge dieser *u. I.* und ihre Entwicklung bis zu den extremen Lepraformen genauestens analysiert und das jeweilige histologische Bild mit dem Bacillenbefund und der *Mitsuda*-Reaktion verglichen werden. Ferner wurden die Heilungsvorgänge der tuberkuliden Lepra bzw. ihre Rückbildungen zu einem *u. I.* in allen Phasen histologisch und immunbiologisch beobachtet.

Die bei diesen Untersuchungen gemachten Erfahrungen führten zu einem neuen Einteilungsprinzip der Lepra unter Aufgabe der klassischen

topographischen Einteilung. Grundlage der neuen Einteilung sind der Bau des Granuloms, der Bacillenbefund und der Ablauf der *Mitsuda*-Reaktion.

Der wesentliche Vorzug der neuen Einteilung liegt darin, daß mit den Bezeichnungen „lepromatöse“ oder „tuberkulide“ *Lepra* das Wesentliche des ganzen Prozesses erfaßt wird, gleichgültig, wo sich der Aussatz (Haut oder Nerven) lokalisiert hat. Nicht zuletzt ist die Einteilung nach diesem Prinzip für die prognostische Beurteilung und damit auch für die prophylaktischen Maßnahmen von größtem Wert. Was sich beim Aussatz nicht in diese extremen Formen eingruppieren läßt, gehört zum *uncharakteristischen Infiltrat*, wobei wir wissen, daß das u. I. in den meisten Fällen ein Frühexanthem der Haut darstellt, welches stationär bleiben, sich spontan zurückbilden (abortives u. I.) oder sich in die lepromatöse bzw. tuberkulide Form umwandeln kann. Die Umwandlungen in die extremen Formen sind schon frühzeitig erkennbar, und zwar durch die histologisch nachweisbaren „prä-tuberkuliden“ oder „prälepromatösen“ Veränderungen; ferner gestatten uns der bakteriologische Befund und der Verlauf der *Mitsuda*-Reaktion schon frühzeitig eine Beurteilung des u. I. insofern, als sie uns einen sicheren Hinweis dafür geben, ob sich das u. I. in eine lepromatöse oder tuberkulide *Lepra* umwandelt. Neben diesen *initialen* uncharakteristischen Infiltraten kommt das u. I. auch als *Terminalstadium* einer ausgeheilten tuberkuliden *Lepra* vor. Den vollständigen Umwandlungszyklus:

Initiales u. I. } → Prä-tuber- } → Tuberkulide } → Residuales u. I.
(z. B. Achromie) } kulid } Lepra } (z. B. Achromie)

habe ich in zahlreichen Fällen beobachtet und eingehend beschrieben.

Schließlich werden die „*Lepra mixta*“ und die „*Lepra nervosa*“ im Hinblick auf die neue Einteilung besprochen. Bei einem gleichzeitigen Befall der Haut und der Nerven hat man bisher von einer „*Lepra mixta*“ gesprochen, ohne Rücksicht darauf, ob es sich um eine tuberkulide (also prognostisch günstige) oder lepromatöse (prognostisch ungünstige) Form handelte. Hier ist eine klare Trennung zwischen der *tuberkuliden* „*Lepra mixta*“ und der *lepromatösen* „*Lepra mixta*“ erforderlich. Diese Trennung erscheint mir auch deshalb notwendig, weil ich bei zahlreichen Obduktionen nachweisen konnte, daß bei der lepromatösen Form die inneren Organe (Lymphknoten, Leber, Milz) so gut wie immer mit-erkranken, während das bei der tuberkuliden Form *nicht* vorkommt. Die lepromatöse „*Lepra mixta*“ ist also nicht nur eine Erkrankung der Haut und der Nerven, sondern auch eine *viscerale Lepra*.

Dieselbe Trennung ist auch für die *Lepra nervosa* notwendig. Wenn auch diese in ihrer reinen Form meistens eine tuberkulide *Lepra* ist, so gibt es doch Fälle von Nervenlepra vom lepromatösen Typus, bei welchem zunächst die nervösen Erscheinungen das Bild beherrschen können.

Die neue Einteilung erscheint mir aber besonders notwendig im Hinblick auf die *Beurteilung therapeutischer Maßnahmen*. Wenn es in vielen Lepraarbeiten heißt, daß durch irgendwelche Maßnahmen *so* viel Prozent der „Fleckenlepra“ geheilt wurden, so ist das eine Angabe, mit der sich nichts anfangen läßt und die nichts beweist. Die „Fleckenlepra“ kann ein u. I., eine tuberkulide Lepra und eine lepromatöse Lepra sein; daß beim u. I. und bei der tuberkuliden Lepra spontane Ausheilungen häufig vorkommen, habe ich an vielen Beispielen zeigen können. So lange nicht bewiesen werden kann, daß eine therapeutische Maßnahme zur Heilung einer histologisch sichergestellten „lepromatösen“ Lepra geführt hat, ist allergrößte Skepsis am Platze. Wir sind seit Jahren dazu übergegangen, bei der tuberkuliden Lepra keine „spezifische“ Behandlung zu machen und die Ergebnisse sind ausgezeichnet. Bei der lepromatösen Lepra versagt dagegen auch die angeblich spezifische Chaulmoogra-Öl-Behandlung. Außer lokalen (kosmetischen) Erfolgen haben wir nichts günstiges von dieser Behandlung gesehen. Was heute in der Lepratherapie oft genug gemacht wird, ist im Prinzip nichts anderes, als wenn man bei der Tuberkulose den Primärkomplex und die anschließende Frühgeneralisierung „spezifisch“ behandeln würde und dann jede der häufigen (spontanen) Heilungen auf das Konto der „spezifischen“ Behandlung setzen würde. Es wird in Zukunft (wie bei der Tuberkulose) notwendig sein, daß sich der Arzt, der sich mit der Behandlung des Aussatzes befaßt, zuerst einmal mit den biologischen Grundlagen der Lepra vertraut macht. Die so oft beobachtete Begeisterung über angebliche Erfolge wäre dann erst gar nicht entstanden und manche falsche Hoffnung wäre nicht unnötigerweise geweckt worden. Die Erfahrungen bei der artverwandten Tuberkulose lassen sich auch auf den Aussatz übertragen und es wäre gut, die bei der Tuberkulose gemachten Fehler und Enttäuschungen nicht auch beim Aussatz zu wiederholen.

Das Schrifttum-Verzeichnis folgt am Ende der letzten Mitteilung.
