

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

Die pathologische Anatomie der Lepra.

IV. Mitteilung:

Die lepröse Hepatitis.

Von

W. Büngeler.

Mit 18, zum Teil farbigen, Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. November 1942.)

Inhalt.

1. Technik des Bacillennachweises S. 582. — 2. Die Lepra der Leber in der Literatur S. 584. — 3. Eigene Befunde. a) Die multiplen Leprome S. 590. b) Die diffuse produktive lepromatöse Capillaritis S. 598. c) Die lepromatöse seröse Hepatitis (Leprareaktion der Leber) S. 601. d) Die lepromatöse Lebercirrhose S. 607. e) Die lepromatöse Infiltrierung mit Amyloidose S. 619. f) Lepra und Tuberkulose der Leber S. 623. — 4. Zusammenfassung S. 630.

1. Technik des Bacillennachweises.

Bevor ich mit der Beschreibung der visceralen Veränderungen bei der lepromatösen Lepra beginne, bei welcher des öfteren auf die Bacillenfunde hingewiesen wird, sei ein kurzer Hinweis auf die von uns angewandte Technik der Bacillenfärbung gestattet. Wenn auch mit den üblichen Methoden der Nachweis der Leprabacillen leichter gelingt als der Tuberkelbacillennachweis, besonders wenn es sich um frisch fixiertes Material aus Probeexcisionen der Haut handelt, so kann der Bacillennachweis am Leichenmaterial und ganz besonders in Paraffinschnitten mitunter schwierig sein. In der Literatur ist wiederholt darauf hingewiesen worden, daß sich für den Nachweis von Leprabacillen im Schnitt nach der *Ziehl-Neelsen-Methode* nur Gefrierschnitte eignen. Das ist nun nach einer Abänderung der Methode nicht der Fall, der dünne Paraffinschnitt ist vielmehr nach der hier angegebenen Färbemethode dem Gefrierschnitt in jeder Hinsicht überlegen. Den Gefrierschnitt benutzen wir zum Nachweis von Leprabacillen nur dann, wenn es sich um äußerst *bacillenarme* lepröse Granulationen handelt, so besonders bei der tuberkuliden Lepra und beim uncharakteristischen Infiltrat der Haut. Dabei bedienen wir uns des Antiforminanreicherungsverfahrens, bei welchem zahlreiche Gefrierschnitte (etwa 30—50 Schnitte) in Antiformin aufgelöst werden und das Material zentrifugiert wird. Der Abstrich vom Zentrifugat wird dann wie auf Tuberkelbacillen nach *Ziehl-Neelsen* gefärbt. Mit dieser Methode gelingt der Nachweis von sehr spärlichen

Bacillen manchmal auch dann, wenn selbst bei Durchsicht zahlreicher Schnitte der Nachweis von Bacillen nicht geführt werden konnte.

Die von *Schallock* ausgearbeitete Methode des Tuberkelbacillennachweises im histologischen Schnitt durch die Fluoreszenzmethode nach *Hagemann* hat sich uns für den allgemeinen Gebrauch nicht bewährt, wir haben lediglich bei der Untersuchung von Nasenschleimabstrichen brauchbare Resultate mit dieser Methode erzielt.

Die von uns angewandte *Methode der Leprabacillenfärbung im Paraffinschnitt* ist eine Abänderung der *Ziehl-Neelsen-Methode*, die im wesentlichen auf einer nachträglichen Einfettung der Paraffinschnitte beruht. Die Methode wurde von *Faraco* ausgearbeitet und eingehend in portugiesischer Sprache veröffentlicht, sie hat sich uns in jahrelangem Gebrauch bestens bewährt und sie kann als die Methode der Wahl nicht nur für den Nachweis der Leprabacillen, sondern auch für den Tuberkelbacillennachweis im Paraffinschnitt angesehen werden. *Faraco*¹ ging bei der Ausarbeitung seiner Methode von der Beobachtung aus, daß sich Leprabacillen im Gefrierschnitt im allgemeinen leicht, im Paraffinschnitt dagegen nur sehr schwer und oft überhaupt nicht mehr nachweisen lassen, so daß häufig von demselben Präparat reichliche Leprabacillen im Gefrierschnitt, dagegen fast keine im Paraffinschnitt gefunden werden. Als Ursache für dieses Verhalten konnte er die Vorbehandlung der Paraffinschnitte mit *Xylol* aufdecken, wobei das *Xylol* in der Hauptsache *entfettend* auf den Schnitt und damit auf die Lipoidhülle der Leprabacillen einwirkt. Von dieser Beobachtung ausgehend, versuchte er eine nachträgliche Einfettung der Schnitte mit verschiedenen Ölen oder Fetten, wobei er eine wesentliche Verbesserung der Resultate erzielte.

Wenn für die Einbettung des Materials warmes *Xylol* und Paraffin benutzt werden, so wird damit eine für die spätere Bacillenfärbung wichtige Substanz, d. h. das Bacillenlipoid bzw. die Wachshülle der *Hansen*-Bacillen extrahiert. Die Aufhellungsmittel wirken entfettend und wir haben bereits die Feststellung machen können, daß eine möglichst kurze Behandlung mit *Xylol* unter Vermeidung von Erwärmung der Präparate schon eine bessere Bacillenfärbung ergibt. Darüber hinaus aber ergibt eine nachträgliche Einfettung der Schnitte noch wesentlich bessere Resultate. Für diese Einfettung haben wir folgende Öle benutzt: Singer-Maschinenöl, Olivenöl, Hühnerfett, grobes Maschinenöl und Lebertran, wobei mit allen angewandten Ölen und Fetten gleich gute Resultate erzielt wurden. Die von uns benutzte Methode ist folgende: 1. Einbettung des Materials in Paraffin, 2. Entparaffinierung der Schnitte in *Xylol*, 3. Abgießen des *Xylols* und wiederholtes Übergießen der Schnitte mit einem der genannten Öle (Öle bzw. Fette *warm* auftragen, wiederholt abgießen und erneuern; in der Hauptsache haben wir Lebertran oder dünnflüssiges Hühnerfett benutzt), 4. nach dem Einfetten abkühlenlassen der Schnitte und vorsichtiges Abtupfen des überschüssigen Öls mit Fließpapier, bis die Schnitte opak erscheinen, 5. Bacillenfärbung in der Hitze nach der Methode von *Ziehl-Neelsen*, 6. Wässern; im Anschluß daran Entfernung der überschüssigen Farblösung und des mitgefärbten überschüssigen Fettes in flüssiger, leicht verdünnter Seife, 7. erneutes Wässern mit reichlichem Wasser und Differenzierung in 70%igem Alkohol, 8. Wässern und Differenzierung in 25%iger Schwefelsäure, 9. Wässern in

¹ *Faraco, José*: Rev. Brasil. Leprologia 6, 177 (1938).

flüssigem Wasser, Kontrastfärbung mit Methylenblau oder Methylenazur, 10. Entwässern in absolutem Alkohol, Alkohol-Xylol, Xylol, Eindecken in neutralem Canada-Balsam.

Ein Vergleich der mit dieser Methode erzielten Resultate mit einer nach der üblichen *Ziehl-Neelsen*-Methode erzielten Färbung zeigt ihre unvergleichliche Überlegenheit (vgl. dazu die Abb. 8). Wenn wir im folgenden den Bacillennachweis im Gewebe erwähnen, so wurde dieser ausnahmslos mit der hier angegebenen Methode geführt. Ich möchte noch erwähnen, daß sich dieselbe Methode nach meinen Erfahrungen auch ganz ausgezeichnet für den Tuberkelbacillennachweis im Paraffinschnitt bewährt hat.

2. Die Lepra der Leber in der Literatur.

Von den leprösen Erscheinungen der Eingeweide wurden bisher am häufigsten untersucht und beschrieben die anatomischen, histologischen und gelegentlich auch die klinischen Veränderungen, welche im Verlauf des *lepromatösen* Aussatzes an der *Leber* auftreten. Wie ich selbst zeigen konnte (vgl. die III. Mitteilung), kommen lepröse Veränderungen bei der tuberkuliden Lepra in der Leber offenbar nicht vor, sie sind jedenfalls bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Die zahlreichen Einzelveröffentlichungen über die pathologische Anatomie der Lepra-Leber, welche sich mit Ausnahme der Bearbeitung von *Kobayashi* fast nur auf einzelne Beobachtungen an einem oder einigen wenigen Fällen beziehen, sollen im folgenden kurz referiert werden, bevor ich mit der Schilderung der eigenen systematischen Untersuchung beginne.

Zusammenstellungen über die bisherigen Beobachtungen von leprösen Erkrankungen der Leber finden sich bei *Klingmüller* sowie in der Bearbeitung von *Gruber* im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie Bd. V/1, auf die hier verwiesen wird. Nach *Klingmüller* spielen *klinische Zeichen* von Lepra der Leber in dem Krankheitsbild des Aussatzes so gut wie gar keine Rolle. Nur gelegentlich ist die Lepra von Gelbsucht begleitet. Erst in den späteren Stadien des Aussatzes zeigen sich gelegentlich klinische Beschwerden, die aber nicht für die Lepra kennzeichnend sind. Trotz der beim lepromatösen Aussatz sehr häufigen und oft schweren anatomisch nachweisbaren Beteiligung der Leber werden also klinische Symptome seitens dieses Organes meist vermißt. So habe ich in Zusammenarbeit mit *Bechelli* nachweisen können, daß gelegentlich selbst dann klinische Lebersymptome fehlen, wenn die kurz nach der letzten Untersuchung vorgenommene Sektion schwerste Leberveränderungen in Form lepromatöser Infiltrate des periportalten Bindegewebes, generalisierter Endothelhyperplasie mit positivem Bacillenbefund und oft schwerer Amyloidose aufwies. Die Tatsache, daß sich die leprösen Veränderungen hauptsächlich im bindegewebigen Stützgewebe der Leber abspielen, macht uns verständlich, warum die Funktionen des eigentlichen Leberparenchyms lange Zeit erhalten bleiben können. Das einzige klinische Symptom besteht gewöhnlich in der palpatrisch nachweisbaren Lebervergrößerung und Leberverhärtung, wozu sich manchmal unklare Schmerzen in der Lebergegend gesellen können, welche hauptsächlich durch die Spannung der Leberkapsel und deren chronisch-entzündliche (*lepromatöse*) Verdickung bedingt sind. In verschiedenen Literaturangaben über die *Sektionen* von maculöser und anästhetischer (also offenbar tuberkulider) Lepra

werden lepröse Krankheitsherde in der Leber vermißt. Andererseits wird dagegen die Häufigkeit der Leberbeteiligung beim Aussatz betont (*Baumgarten, Sticker, Babes, v. Reißner, Schäffer*). Nach *Hansen* und *Looft* beteiligte sich die Leber unter 89 Fällen von *Lepra tuberosa* 65mal, wobei 12mal eine Kombination von Tuberkulose vorlag. Unter diesen 89 Fällen finden sich 38 mit Leberamyloid. *Herzheimer, Rikli, Jadassohn* und *Storch* geben an, daß die Lepra-Leber makroskopisch unverändert ist. Dagegen beschreiben *Neißer, Hansen, Schäffer, Nonne, Babes, Sticker, D'Outrelepoint* und *Wolters, Jadassohn* die Leber als makroskopisch in mäßigem Grade vergrößert, wobei sich häufig eine Verdickung der Kapsel und eine mäßige Verhärtung nachweisen läßt. Die Verhärtung kann nach *Neißer, Hansen* und *Looft* durch die gleichzeitig bestehende Amyloidose bedingt sein.

Das Gewicht der Leber schwankt in weiten Grenzen. *Rikli* gibt in einem Fall von *Lepra tuberosa* ein Lebergewicht von 1870 g an. Er beschreibt dabei gleichzeitig ein eigenartiges gesprenkeltes Aussehen der Schnittfläche durch das Auftreten eigenartiger graugelber Punkte. Nach den Beobachtungen von *Babes, Neißer, D'Outrelepoint, Storch, Uhlenhuth* und *Westphal* kommen auch eigenartige cirrhoseähnliche Indurationen der Leber im Verlaufe der Lepra vor. Die mikroskopische Untersuchung ergibt nach den Angaben der Literatur fast regelmäßig interstitielle Veränderungen. Sie bestehen in entzündlicher Wucherung des inter- und intraacinösen Lebergerüstes (*Baumgarten*). *Rikli* fand bei einem von ihm beobachteten Fall schon bei schwachen Vergrößerungen zellige lepröse Infiltrate im Kapselgewebe innerhalb der Läppchen zwischen den Leberzellbalken. *Nonne* und *Storch* haben eine Verbreiterung des periportal Gewebes beschrieben, welche durch kleinzellige Infiltrierung bedingt ist (nach *Babes* und *Sion* vorwiegend plasmacelluläre Infiltrate). Immerhin sind auch von *Cornil, Rikli, D'Outrelepoint* und *Wolters* in der Leber eigenartige große vakuolisierte Leprazellen (*Virchow-Zellen*) beschrieben worden. Nach *Neißer* sind die Leberinfiltrate reich an Leprabacillen, die sich nach *Rikli* besonders in den akut verlaufenden Fällen in großer Zahl sowohl perilobulär als intralobulär nachweisen lassen. Nach spezifischer Färbung finden sie sich in kleineren und größeren Haufen in vorwiegend herdförmiger Anordnung. Die Bacillen wurden auch innerhalb der Leberzellen festgestellt (*Wynne, Babes, D'Outrelepoint* und *Wolters, Musehold, Uhlenhut* und *Westphal*). Im Gegensatz dazu haben *Nonne, Storch, Sokolowsky* und *Herzheimer* Bacillen innerhalb der eigentlichen Leberzellen vermißt. Es sei schon hier vermerkt, daß wir in unseren eigenen Untersuchungen die *Hansen-Bacillen* stets nur in den eigentlichen *Virchow-Zellen*, niemals dagegen in den epithelialen Leberelementen nachweisen konnten. Da bei der starken Aufblähung, Vakuolisierung und Verfettung die *Virchow-Zellen* manchmal nur schwer von den epithelialen Leberzellen zu unterscheiden sind, glaube ich, daß es sich bei den oben zitierten Angaben um Verwechslungen zwischen *Virchow-Zellen* und Leberzellen handelt. *Thoma* hat Bacillen im Blut der Lebercapillaren gefunden, *Rikli* und *Cornil* fanden sie in allen Wandschichten der Pfortader, der Leberarterien und der Lebervenen. *D'Outrelepoint* und *Wolters* haben Gefäßwandwucherungen in den Zentren der Leberläppchen mit sekundärer Atrophie des Leberepithels beschrieben. Nach *Babes* und *Musehold* kommen die Bacillen auch in den Endothelzellen der feinen und gröberen Blutgefäße der Leber vor. *Babes* hat Bacillen in den Lymphgefäßendothelien und den *Kupfferschen Sternzellen* beschrieben. Nach *Nonne* kommen sie in den Gallengängen nicht vor.

Schäffer beschreibt abgesehen von diffusen Granulationsbildungen auch weißgelbliche, knotenartige Bildungen, die sich durch eigentümliche nekrotische Zonen auszeichnen. Diese Herde besitzen epitheloide Zellen und Riesenzellen und es lassen sich in ihnen nur spärliche Bacillen nachweisen. Immerhin hat *Schäffer* ihren sicheren leprösen Charakter nicht beweisen können und nach der ganzen Beschreibung ist eine Verwechslung der von ihm beobachteten knötchenförmigen Veränderungen mit echter Tuberkulose sehr wahrscheinlich. In einigen Fällen, in

welchen ich Knötchenbildungen in der Leber nachweisen konnte, handelte es sich um sichere *tuberkulöse Veränderungen*. Ähnliche Knötchenbildung, gelegentlich mit zentraler Verkäsung, haben auch *Lie* bei maculoanästhetischer Lepra und *Rikli* beschrieben. Bei dem Fall von *Rikli* wurden nur die Milz und die Leber eingehend untersucht und auch hier ist es wahrscheinlich, daß die von ihm beschriebenen Veränderungen tuberkulöser und nicht lepröser Art waren. Wir wissen, daß die Tuberkulose eine häufige Komplikation der lepromatösen Lepra darstellt, wobei die käsige exsudativen Formen der Tuberkulose überwiegen. Die oben erwähnten knötchenförmigen Veränderungen der Leber sind also mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine gleichzeitig bestehende Tuberkulose zurückzuführen. Daß Riesenzellen von *Langhansschem* Typus auch bei der lepromatösen Form des Ausatzes vorkommen und so auch in den Lepromen der Leber gefunden werden können, ist nichts Besonderes. Das Vorkommen dieser Riesenzellen hat aber nichts mit einer tuberkuliden Lepra oder einer gleichzeitig bestehenden Tuberkulose zu tun. Die Trennung tuberkulöser und lepröser Veränderungen in der Leber ist, wie ich noch zeigen werde, im allgemeinen leicht möglich.

Bacillen sind in der Leber häufig beschrieben worden, und zwar in den interstitiellen Infiltraten (*Storch*), in den Blutcapillaren (*Schäffer*), in den Lymphgefäßen (*Musehold*), angeblich (s. oben) in Leberzellen (*Rikli*, *Babes*, v. *Bergmann*, *D'Outrelepoint* und *Wolters*, *Uhlenhuth* und *Westphal*, *Musehold*, *Anglada*, *Kobayashi*). *Jeanselmie*, *Bloch*, *Blum*, *Hutinel* vermuten eine agonale Aussaat von Bacillen. Auch in makroskopisch normaler Leber sind Bacillen nachgewiesen worden. Bei genauer Untersuchung fanden sich dabei aber doch häufig teils gelbe, teils weiße Herdchen und Streifen, sowie eigenartige cirrhotische Veränderungen, die zuerst von *Cornil* beschrieben wurden. *Jeanselmie* weist auf die Ähnlichkeit der leprösen Veränderungen mit einer *Fettleber* hin. *Sugai* hat bei 12 Sektionen nur bei einem Fall hanfsamengroße Knötchen auf der Oberfläche der Leber gefunden. *Riecke* fand in einem Fall von vorgeschrittener tuberöser Lepra eine stark vergrößerte Leber, in dieser glänzende und kleine gelbe, nicht hervorragende Punkte. Nach *Sugai* ist die Leber häufig vergrößert und da sich die Lepra in den intracinösen Gefäßen und Capillaren abspielt und hier Bindegewebswucherungen verursacht, kann die Oberfläche eigentümliche Körnung zeigen; er bezeichnet diesen Zustand als „*lepröse hypertrophische Lebercirrhose*“. Einen Fall von lepröser Hepatitis in der Form einer *Cirrhose* mit Ascites haben *Carrieu* und *Anglada* beschrieben. Bei dem Fall bestand eine Lepra erst seit 2 Jahren, im Verlauf der letzten beiden Monate hatten sich dabei die klinischen Symptome einer Lebercirrhose mit Ascites entwickelt. Klinisch bestanden außerdem die Symptome einer Lepra nodosa und maculosa. Bei der Sektion fanden sich Bacillen ausschließlich in der Leber, dagegen nicht in irgendeinem anderen Organ. Die Zahl der Bacillen der Leber war sehr groß, sie lagen hier meistens in Gruppen zusammen, die Inokulation von Lebergewebe beim Meerschweinchen ergab keine positiven Resultate. Die Autoren betrachten die lepröse Affektion der Leber als eine ausgesprochen *seltene* Komplikation, welche sich nur zusammen bei allgemeiner Beteiligung der Eingeweide und bei gleichzeitigem Amyloid derselben findet. Insbesondere betrachten sie die cirrhotischen Formen als sehr selten, besonders dann, wenn diese einen positiven Bacillenbefund ergeben. Die Autoren vergleichen die Veränderungen mit denjenigen einer *Laennerschen* Cirrhose, wobei sie soweit gehen, daß sie die Entwicklung der Cirrhose mit dem beim Leprösen häufigen Alkoholabusus und nicht mit der leprösen Infektion in Verbindung bringen. *Adriani* hat einen Fall von Lepra bei einem Mann von 53 Jahren untersucht, der 15 Jahre in Südamerika gelebt hat. Er fand dabei eine Leber mit einem Gewicht von 1850 g mit stark verdickter Kapsel, vermehrter Konsistenz und granulierter Oberfläche. Schnittfläche von gelblicher Farbe. Normaler Befund an der Gallenblase und den Gallengängen. Gleichzeitig bestand eine starke Milzvergrößerung (850 g). Mikroskopisch zeigte die Leber breite Züge fibrillären Bindegewebes,

welche auch an einzelnen Punkten inselförmig angeordnet waren und welche zum Teil das eigentliche Parenchym vollkommen ersetzen. *Hansen*-Bacillen wurden in den intracellulären Räumen nachgewiesen, und zwar sowohl vereinzelt als in großen Haufen. Vereinzelt fand er sie auch innerhalb der Leberzellen; größtenteils jedoch in großen vakuolisierten *Virchow*-Zellen. Die cirrhotischen Veränderungen der Leber entsprachen zum Teil denen einer atrophischen Cirrhose vom Typus der *Laennec*-schen Cirrhose. Die *cirrhotischen* Veränderungen der Leberlepra haben vor allem *de Beurmann* und seine Mitarbeiter beschrieben. Sie unterscheiden zwei Formen, und zwar Veränderungen, bei welchen die Sklerosierung noch in voller Entwicklung begriffen ist und Bacillen zahlreich vorhanden sind, und zweitens Formen mit sekundärer Vernarbung. Die Cirrhose zeigt sich in sklerotischen Veränderungen, die periportal, inselförmig oder streifig, periarteriell, perivenös, aber besonders peribiliär sitzen; die Lobuli werden nicht ergriffen. Eine chronische portale Cirrhose haben ferner *Vaucher* und *Guy Laroche* beschrieben. *de Beurmann* und *Gougerot* fanden *sklerosierte Fettleber*, inselartige peribiliäre Cirrhose und alte narbige Veränderungen ohne sichere Bacillen. *Groen* beschreibt gleichfalls eine periportal entwickelte Cirrhose. *Rikli* sah Vermehrung und Verbreiterung des periportal Bindegewebes mit ziemlich starker und ungleichmäßiger, kleinzelliger Infiltration sowie Neubildung von Gallengängen, wie bei beginnender Cirrhose. *Storch* hebt hervor, daß die periportal Bindegewebiszüge mit leprösen Herden herdweise durchsetzt sind, welche zwischen den Spalten bis nahe an die Zentralvene dringen und reichlich Bacillen in den Zellen der dichtesten Infiltration enthalten. Besonders starke Grade einer *hypertrophischen peribiliären Cirrhose* haben *de Beurmann*, *Gougerot*, *Laroche* beschrieben (Leber bis 1810 oder 2300 g schwer). Auf die interlobuläre Bindegewebsvermehrung ist noch besonders hingewiesen worden von *d'Outrelepoint* und *Wolters* sowie *Musehold*. Auch *Uhlenhuth* und *Westphal* fanden in einem älteren Fall von gemischter Lepra starke interstitielle Bindegewebswucherung. In einer neueren Mitteilung beschreibt *A. A. Stein* die Leberveränderungen folgendermaßen: Die normale Struktur ist im allgemeinen erhalten, in der Umgebung der Verzweigung der Vena porta finden sich Zellanhäufungen von lymphoidem Typus, unter diesen auch zahlreiche Leprazellen, in letzteren sind die Lipoeinschlüsse stark vakuolisiert und färben sich mit Sudan III dunkelgelb; sie enthalten einzelne Bacillen sowie deren Bruchstücke, außerdem finden sich Riesenzellen vom *Langhans*-Typ mit peripher gelegenen, zahlreichen, dunkleren Kernen, im Protoplasma viel Lipoeinschlüsse und einzelne spärliche kleine Höhlen, das faserige Bindegewebe in den periportal Räumen etwas vergrößert; in der Umgebung der Vena centralis sind ebenfalls lymphocytaire Herde von geringerer Größe mit einzelnen Leprazellen, *Kupffersche* Zellen wenig vakuolisiert und fett-haltig, mit zahlreichen sich gut färbenden Bacillen, in Häufchen, Bündeln und nur selten einzeln gelagert; Bacillen auch im Endothel der großen Gefäße; längs der intraacinosen Capillaren in größerer Menge feine kollagene Fasern.

Die Ansichten über die *Abstammung der Leprazellen* sind in der Literatur nicht einheitlich. Nach *Herzheimer* wandeln sich die Sternzellen in Leprazellen um, das vermehrte Bindegewebe geht von den Gitterfasern aus.

Häufig ist in späteren Stadien *amyloide Entartung* beschrieben worden; zuerst von *Babes* beobachtet, ist sie von *Cornils*, *Neisser*, *Rikli* bestätigt worden. *Babes* meint, daß die Verbreitung anderer Bakterien neben den Leprabacillen für die Entstehung des Amyloids nicht ohne Bedeutung ist oder daß möglicherweise gleichzeitig bestehende Tuberkulose die Ursache der amyloiden Entartung sein kann. (Das trifft sicher nach unseren eigenen Beobachtungen nicht zu.) *Kobayashi* hat bei 60 Sektionen Amyloid *nicht* gefunden.

Bezüglich der Veränderung der Gallenblase und der Galle selbst finden sich in der Literatur nur spärliche Angaben. *Kobayashi* hat bei seinen 60 Sektionen weder auf der Oberfläche noch auf den Schnittflächen der Gallenblase deutliche

Veränderungen gesehen. Histologisch ist das Schleimhautepithel zuweilen getrübt und geschwollen. Leprabacillen sind nicht zu finden. *Sabrazès* macht Angaben über die Befunde bei der Sektion eines Falles von lepromatöser Lepra, bei welchem er in der Galle keine Bacillen fand, trotzdem sie innerhalb der Leber in großer Zahl nachweisbar waren. In dieser wurden sie hauptsächlich innerhalb der Makrophagen und in den Endothelien der intertrabekulären Gefäße gefunden. Die Verhältnisse liegen danach bezüglich der Bacillenausscheidung durch die Galle ähnlich wie bei der Tuberkulose.

Bei allen oben zitierten Beobachtungen handelt es sich um die Schilderung vereinzelter Befunde. Die erste, mehr systematische Bearbeitung verdanken wir *Kobayashi*, dessen zusammenfassende Untersuchungsergebnisse wir hier folgen lassen: Die Oberfläche der leprösen Leber ist glatt und die Form stets normal. Die Farbe ist aber nur bei der Lepra nervosa, einer leichten Erkrankungsform, manchmal normal rötlichbraun, bei vielen Fällen jedoch braun oder gelblichbraun. Auch diese Lebern mit Farbveränderungen besitzen meistens normale Form. Bei den normalgroßen Lebern ist auch die Konsistenz unverändert und nur in seltenen Fällen vermehrt und in noch selteneren verringert. Bei den Fällen mit veränderter Größe findet sich stets Zunahme der Konsistenz. Die Farbveränderung der Leber steht mit dem Alter oder der Krankheitsdauer in keinem Zusammenhang. Vielmehr spielt hier der Krankheitstypus eine Rolle. Die Veränderung der Größe und der Konsistenz scheint mit dem Alter nichts zu tun zu haben. Man bemerkt diese Veränderung häufig bei Fällen von etwa 10jährigem und noch längerem Verlauf.

Die Leberkapsel ist makroskopisch bei vielen Fällen nicht verdickt, nur wenige Fälle weisen Verdickung auf. Auch diese Verdickung der Kapsel hat nichts mit dem Alter und der Krankheitsdauer zu tun, sondern hängt wie die Farbe vom Krankheitstypus ab. Die Leberläppchen sind bei der Lepra nervosa und maculosa bei vielen Fällen deutlich sichtbar, dagegen bei der Lepra tuberosa nur selten deutlich gezeichnet. Auf der Schnittfläche der leprösen Leber sind also Farbveränderung, Verdickung der Kapsel und ein Unterschied in der Deutlichkeit der Läppchen nachweisbar. Auch finden sich häufig als tuberkulös imponierende Veränderungen im Interstitium der Läppchen. Bei den Fällen mit auffällender lepröser Infiltration im Interstitium und undeutlichen Leberläppchen ist die tuberkulöse Veränderung oft undeutlich, doch immerhin noch deutlich genug, um sie scharf von der leprösen unterscheiden zu können. Bei diesen wenigen Fällen mit tuberkulösen Veränderungen findet sich nicht nur stets deutliche Lungentuberkulose, sondern auch fast immer eine Darmtuberkulose.

Bei den *histologischen* Befunden zeigt die Leberkapsel eine meistens deutliche Verdickung. Bei den vielen Fällen mit Verdickung ist Zellinfiltration fast stets nachweisbar, Leprabacillen dagegen nur selten. In dem subkapsulären Gewebe sind histologisch wie in der Kapsel bei den Fällen, deren Läppchen deutlich sind, weder Zellinfiltration noch Leprabacillen zu finden, während bei den übrigen die Zellinfiltration stets vorhanden ist, bei vielen aber keine Leprabacillen festzustellen sind. Das interlobuläre Bindegewebe zeigt nur in den seltenen Fällen, namentlich bei den sog. leichten Formen, wo die Leberläppchen auf der Schnittfläche deutlich zu bemerken sind, keine Wucherung. In den übrigen Fällen ist die Wucherung dagegen fast stets sichtbar und bei denen, die für schwer gelten, wie der Lepra tuberosa, wo die Leberläppchen auf der Schnittfläche undeutlich sind, ist die Wucherung auffallend. In dem Interstitium der Leberläppchen ist ausnahmslos Zellinfiltration anzutreffen, die deutlich bei den Fällen mit vermehrter Konsistenz ist. Die Verdickung der interlobulären Gefäße wird nur selten angetroffen. Auf der inneren Gefäßwand stößt man ziemlich häufig auf hyaline Degeneration, und zwar öfter bei der für leicht geltenden Lepra nervosa als bei der malignen Lepra tuberosa. Die V. centralis im Lebergewebe ist bei vielen Fällen der Lepra nervosa

und maculosa deutlich sichtbar, bei der Lepra tuberosa dagegen meistens undeutlich. Der Gallengang im interlobulären Bindegewebe war bei allen 60 Fällen unverändert. Die Leberläppchen sind, wie schon bei den makroskopischen Befunden erwähnt, bei der für leicht geltenden Lepra nervosa deutlich und bei vielen Fällen von schwerer Lepra tuberosa undeutlich. Ebenso sind die Läppchen histologisch bei der Lepra nervosa deutlich, im Gegensatz zur Lepra tuberosa. Die Leberzellen sind bei 6 von den 13 Fällen, wo die Leberläppchen deutlich sind, normal und vollkommen, aber in den übrigen Fällen getrübt. Besonders bei den Fällen mit undeutlichen Leberläppchen sind sie immer getrübt und geschwollen. In den Blutcapillaren des Interstitiums findet sich bei den Fällen, welche auf der Schnittfläche eine große Menge Blut enthielten, Stauung, die jedoch nicht auffallend ist. In dem Lebergewebe stößt man auf eine durch die leprösen Veränderungen verursachte degenerative Veränderung. Es findet sich nämlich an der inneren Wand der interlobulären Blutgefäße hyaline Degeneration, aber keine amyloide. Fettige Degeneration ist in allen Fällen vorhanden, und zwar unabhängig von den verschiedenen Krankheits-typen; die Grade dieser fettigen Degeneration scheinen in keiner direkten Beziehung zu dem Alter und der Krankheitsdauer zu stehen.

Die Leprabacillen werden in der Leberkapsel, dem subkapsulären Gewebe, in den interlobulären Blutgefäßen und den Lebercapillaren nur selten angetroffen. Wohl aber sind sie in 48,3% der Fälle in den Leberzellen und in 60% im Interstitium der Leberläppchen nachweisbar.

In der Leber der Leprakranken, welche für einen der Lieblingssitze der Leprabacillen gilt, sind die Leprabacillen meistens nachweisbar, und zwar finden sie sich zum größten Teil im Interstitium der Leberläppchen vor. Sie sind bei der Lepra tuberosa häufiger als bei der Lepra nervosa. Wie oben schon gesagt, sind in dem Lebergewebe der Leprakranken fast immer entzündliche Veränderungen zu sehen, die von dem Vorkommen und der Zahl der Leprabacillen unabhängig sind. Aber bei den Leprakranken, wo makro- und mikroskopisch gleichzeitig eine schwere Lungentuberkulose und eine Darmtuberkulose nachzuweisen sind, stößt man oft auf tuberkulöse Veränderungen im Lebergewebe, und in diesen eigentümlichen Verkäsungsherden und *Langhansschen* Riesenzellen findet sich manchmal eine kleine oder hin und wieder eine ziemlich große Anzahl Tuberkelbacillen, während Leprabacillen hier nicht nachweisbar sind.

Soweit die wichtigsten Literaturangaben. Mit Ausnahme der Bearbeitung von *Kobayashi* beziehen sie sich auf die Ergebnisse vereinzelter Obduktionen; die Beschreibungen der leprösen Veränderungen in der Leber sind dementsprechend wenig einheitlich. Es soll deshalb im folgenden der Versuch gemacht werden, auf Grund der eigenen Beobachtungen an 285 Sektionen eine Einteilung der verschiedenen leprösen Lebererkrankungen in die einzelnen typischen Formen sowie die entsprechenden Beschreibungen der makro- und mikroskopischen Veränderungen zu geben.

3. Eigene Befunde.

Im Verlaufe von 6 Jahren habe ich in Brasilien in dem damals von mir geleiteten Lepra-Institut 244 Obduktionen von Lepraleichen ausgeführt. Bei 8 Sektionen handelte es sich um Fälle mit uncharakteristischem Infiltrat der Haut (2) und mit tuberkulider Lepra (6), über das Ergebnis habe ich in der III. Mitteilung berichtet. Bei den übrigen 236 Obduktionen handelte es sich ausschließlich um Fälle von *malignem*

lepromatösem Aussatz. In der gleichen Zeit wurden in verschiedenen Leprosorien des Staates São Paulo 49 Fälle von lepromatösem Aussatz obduziert und die Organe zur Untersuchung an mein Institut geschickt. Damit verfüge ich über ein Material von 285 Fällen mit *lepromatöser Lepra*. Von diesen zeigten keine mit der leprösen Infektion zusammenhängenden Veränderungen 34 Fälle. In den restlichen 251 Fällen konnten lepromatöse Erscheinungen in der Leber nachgewiesen werden. Demnach beträgt der Prozentsatz der Leberbeteiligung beim lepromatösen Aussatz 88%, die Leber ist also bei dieser Form meistens miterkrankt. Berücksichtigt man ferner noch, daß es sich bei den 34 Fällen ohne nachweisbare lepröse Leberveränderungen um Kranke mit nur sehr geringer Ausdehnung der lepromatösen Hauterscheinungen, also um relative „Frühformen“, handelt, so kann man annehmen, daß die Leber im Verlaufe des lepromatösen Aussatzes so gut wie immer mit lepromatösen Veränderungen erkrankt.

Nach der Art der lepromatösen Infiltrierung der Leber können wir folgende *Formen der leprösen Hepatitis* unterscheiden (die eingeklammerten Zahlen entsprechen der Zahl der in jeder Gruppe beobachteten Fälle):

- a) Die multiplen Leprome (periportale lepromatöse Infiltrierung und lepromatöse Intimagranulome) (89).
- b) Die diffuse produktive lepromatöse Capillaritis (18).
- c) Die lepromatöse seröse Hepatitis (22).
- d) Die lepromatöse Lebercirrhose (31).
- e) Die lepromatöse Infiltrierung mit Amyloidose (74).
- f) Die lepromatöse Infiltrierung mit Tuberkulose (17).

Dabei kommen Übergänge zwischen den einzelnen Formen und Mischformen vor. Die Einteilung erfolgte nach den am meisten hervortretenden Veränderungen.

a) Die multiplen Leprome.

Leprome, d. h. entweder knötchenförmige oder mehr diffus angeordnete Granulome aus *Virchow*-Zellen haben wir bei allen 251 Fällen in der Leber nachweisen können. Sie stellen also den *Grundtypus der leprösen Hepatitis* dar, welcher sich aber in vielen Fällen mit einer diffusen lepromatösen Capillaritis, mit einer serösen Hepatitis, mit einer Cirrhose, Amyloidose oder Tuberkulose kombiniert. Eine ausschließliche Erkrankung der Leber mit multiplen Lepromen ohne andere Veränderungen (außer lepromatösen Endothelhyperplasien) haben wir bei 89 Fällen beobachtet. Hier handelte es sich also um die reinste und unkomplizierte Form der Leber-Lepra.

Makroskopisch erscheint die Leber in der Regel vergrößert, ihr Gewicht schwankt zwischen 1300 und 2100 g, das Durchschnittsgewicht beträgt 1720 g. Die Kapsel ist fast immer leicht verdickt und läßt immer kleinste, meist stecknadelkopfgroße, gelbliche Knötchen erkennen,

die sich von miliaren Tuberkeln lediglich durch die hellgelbe Farbe unterscheiden. In den meisten Fällen bestand eine Fettleber verschiedenen Grades, jedoch niemals eine so starke Leberverfettung, wie wir sie bei der Tuberkulose häufig sehen. Auf der Schnittfläche kann das Bild dem einer Miliartuberkulose sehr ähnlich sein, nur daß auch hier die einzelnen Knötchen stets gelb gefärbt sind. Die Größe und Zahl der Knötchen schwankt in ähnlichen Grenzen wie bei der miliaren

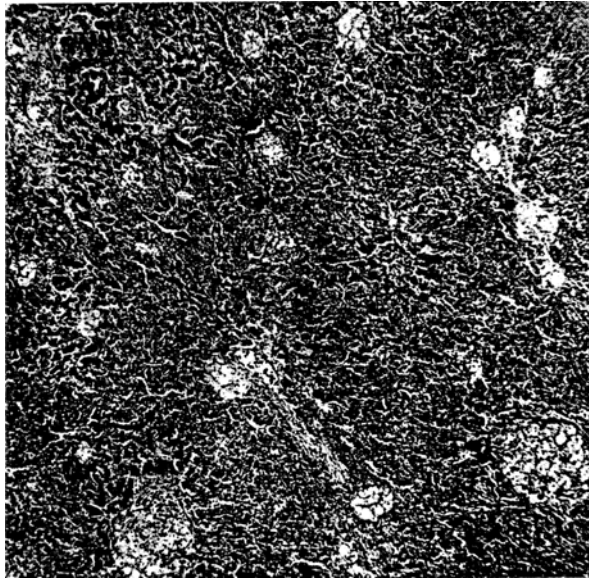


Abb. 1. Multiple Leprome der Leber.

Lebertuberkulose, in den meisten Fällen sind sie nicht über stecknadelkopfgroß, rundlich, oval oder der Form des periportalten Bindegewebes angepaßt. Daneben kommen auch mehr streifig angeordnete und den Zügen des Glissonschen Gewebes entsprechende gelbliche Herde von etwas größerer Ausdehnung vor.

Histologisch lokalisieren sich die Leprome vorwiegend *im periportalten Bindegewebe*. Hierbei handelt es sich entweder um eine isolierte Erkrankung des periportalten Bindegewebes oder um eine Kombination dieser Lokalisation des Leproms mit multiplen, unregelmäßig über die Läppchen verstreuten Intimagranulomen (vgl. Abb. 1 und 8).

Die Abb. 1 zeigt in der Übersicht einen Fall mit *multiplen Lepromen der Leber*, d. h. zahlreiche größere, knötchenförmige Leprome im periportalten Bindegewebe. Daneben viele kleinere und ganz unregelmäßig verstreute Intimagranulome. Die Herde sind durch ihre hellere Färbung gut zu erkennen. Sie bestehen hauptsächlich aus stark vakuolisierten *Virchow-Zellen*, die reichlich Lipide und viele Bacillen enthalten. Mit einiger Übung sind auch die kleineren Herde bereits makroskopisch

durch ihre buttergelbe Färbung leicht zu erkennen. Es handelt sich um einen Fall mit *Lepra lepromatosa* der Haut und der Nerven (*Lepra mixta*), leprakrank seit 12 Jahren, starke Beteiligung der Leber, Milz und Lymphdrüsen.

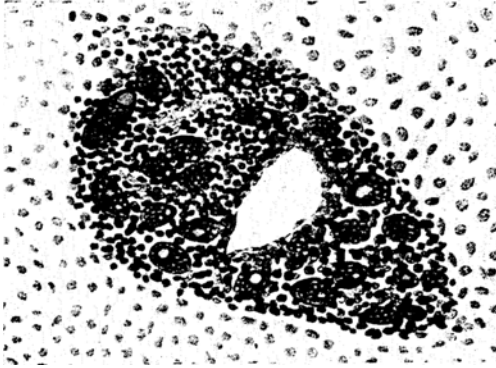


Abb. 2. Periportales Leprom, Fettfärbung.

Bei einem Teil der Fälle gesellte sich zu diesen knötchenförmigen Lepromen noch eine produktive lepromatöse Capillaritis (s. unten). Das periportale lepromatöse Infiltrat als einzige Veränderung des Lebergewebes ist dagegen verhältnismäßig selten, wir haben diese Form nur 22mal gesehen. Bei dem periportalen Infiltrat handelt es sich um die Entwicklung

echter Leprome im periportalen Bindegewebe. Sie treten vorwiegend in Form rundlicher kompakter Granulome auf, welche dann den Pfortaderast, den Ast der Leberarterie und einen oder mehrere Gallengänge enthalten (vgl. Abb. 2—6).



Abb. 3. Periportales Leprom.

Die Abb. 2 zeigt ein rundliches *periportales Leprom* um einen Ast der Pfortader; daneben ein kleinerer Gallengang. *Fettfärbung*. Starke Lipoideinlagerung in den *Virchow*-Zellen. Fall von vorgeschrittener *Lepra lepromatosa tuberosa* mit negativer *Mitsuda*-Reaktion. Leber 1620 g. Die einzelnen Leprome schon makroskopisch als gelbe Knötchen gut erkennbar. In den Herden massenhaft Bacillen.

Die Abb. 3 zeigt ein der Form des periportalen Bindegewebes angepaßtes *Leprom* mit vielen stark vakuolisierten *Virchow*-Zellen. Bacillenreicher Herd. Fall

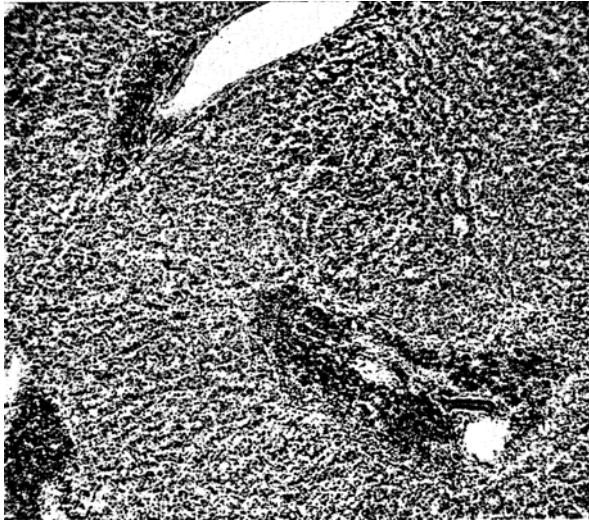


Abb. 4. Spindelige perivaskuläre und periportale Leprome.

von lepromatöser „*Lepra mixta*“, 8 Jahre lang leprakrank, negative *Mitsuda*-Reaktion. Leber 1740 g.

In der Abb. 4 sind mehrere spindelige und dreieckige Leprome des periportalen Bindegewebes dargestellt. Fettfärbung (Scharlachrot). Die stark verfetteten

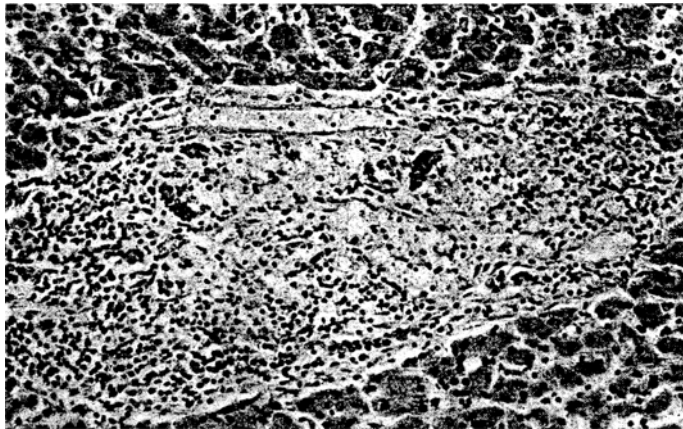


Abb. 5. Streifige lepromatöse Infiltrierung des periportalen Bindegewebes.

Virchow-Zellen erscheinen in der Abbildung schwarz, sie finden sich zu größeren Lepromen gruppiert im periportalen Bindegewebe. Außerdem erkennt man diffus über das ganze Gesichtsfeld verstreut viele zu *Virchow*-Zellen umgewandelte

Capillarendothelien und *Kupffersche Sternzellen* (diffuse produktive Capillaritis). Bacillenreiche Herde. Fall von *Lepra lepromatosa*, seit 12 Jahren leprakrank. *Mitsuda-Reaktion* stets negativ. In der Haut teils knotige, teils flächige infiltrierte Herde. Leber stark vergrößert (1900 g) mit schon makroskopisch deutlich sichtbaren gelben Knötchen in der Kapsel und auf der Schnittfläche.

Die Abb. 5 zeigt eine mehr streifige und diffuse lepromatöse Infiltrierung des periportalen Bindegewebes. Makroskopisch zeigte die stark vergrößerte Leber (1820 g) neben durchschnittlich hirsekorngroßen gelben Knötchen in der Kapsel und auf der Schnittfläche noch sehr zahlreiche gelbliche Streifen, welche oft in ringförmiger Anordnung die einzelnen Läppchen umgaben. Fall von tuberöser *Lepra lepromatosa*, leprakrank seit 12 Jahren. *Mitsuda-Reaktion* stets negativ. *Wassermann-* und *Kahn-Reaktion* positiv. Im Nasenschleim und in den Hautherden reichlich Bacillen. In der Abbildung ein Streifen *Glissonschen Gewebes* mit vielen



Abb. 6. Diffuse periportale lepromatöse Infiltrierung, Fettfärbung.

vakuolisierten *Virchow-Zellen* und starker kleinzelliger Infiltrierung. Im Herd massenhaft Bacillen innerhalb der *Virchow-Zellen*.

In der Abb. 6 erkennt man eine ganz unregelmäßig angeordnete lepromatöse Infiltrierung des periportalen Bindegewebes bei einem Falle von lepromatöser *Lepra tuberosa* (krank seit 19 Jahren). Leber vergrößert (1780 g) und deutlich verhärtet. Auf der Schnittfläche eine ganz unregelmäßige buttergelbe Netzzeichnung. Histologisches Bild der Leber bei Fettfärbung. Es ist bei mittlerer Vergrößerung das periportale Bindegewebe zwischen zwei Leberläppchen dargestellt. Die Abbildung zeigt eine diffuse Infiltrierung des bindegewebig verbreiterten periportalen Gewebes durch sehr zahlreiche lipoidhaltige *Virchow-Zellen*. Letztere ordnen sich vielfach mantelförmig um die Gefäße an (siehe linke Hälfte der Abbildung, in welcher ein Ast der Pfortader schräg getroffen ist und in deren Adventitia ein dichter Kranz lipoidhaltiger *Virchow-Zellen* liegt). Das Bild zeigt den Übergang der diffusen lepromatösen periportalen Infiltration in eine lepromatöse Cirrhose. Gleichzeitig besteht (durch den Gehalt von Lipoiden deutlich erkennbar) eine Umwandlung vieler Capillarendothelien in *Virchow-Zellen*.

Häufig findet sich eine mehr diffuse Infiltration innerhalb der Spalten des periportalen fibrillären Bindegewebes, wobei dieses zwar mächtig aufgetrieben und verbreitert erscheint, aber immer noch seine eigentümliche spindelige oder dreieckige Form erkennen läßt (vgl. Abb. 3

und 4). Diese entweder massiven oder mehr diffus angeordneten periportalen Leprome setzen sich in erster Linie aus großen vakuolisierten und reichlich Bacillen enthaltenden *Virchow*-Zellen zusammen. Neben den charakteristischen *Virchow*-Zellen finden sich gelegentlich in älteren Lepromen vereinzelt Riesenzellen vom Bau der Fremdkörperriesenzellen, welche eine große oder mehrere kleinere lipoidhaltige und an alkoholsäurefesten Massen (Gloea) reiche Vakuolen enthalten. Gut erhaltene Exemplare von Bacillen (evtl. auch in Zigarrenbündelforn gelagerte Bacillen) finden sich in der Regel nur in den einkernigen *Virchow*-Zellen, während die Riesenzellen allenfalls noch Degenerationsformen, meist aber nur die typische Gloea enthalten. Bei der mehr diffusen streifigen leprösen Infiltration des periportalten Bindegewebes werden sie meist vermißt. Neben den *Virchow*-Zellen beteiligen sich an den periportalten Infiltraten Lymphocyten in wechselnder Zahl, d. h. je weniger umfangreich das Infiltrat und je frischer dieses ist, um so mehr herrscht die kleinzellige Infiltration vor. Die älteren xanthomförmigen Leprome bestehen gewöhnlich fast nur aus *Virchow*-Zellen. Neben den Lymphocyten finden wir in der Regel auch vereinzelt Plasmazellen. Polymorphkernige Leukocyten fehlen meistens ganz. Lediglich bei reaktiven Veränderungen (d. h. wenn der Tod während einer Spontanreaktion erfolgte) werden sie angetroffen, wobei sich dann meist mehr oder weniger zahlreiche eosinophile Leukocyten beteiligen. Eine weitere, selten zu beobachtende Veränderung am periportalten Infiltrat ist die zentrale käsige Nekrose, welche aber immer noch einen peripheren Saum des typischen lepromatösen Granulationsgewebes erkennen läßt. Damit ist die lepromatöse Nekrose leicht von einem verkästen tuberkulösen Herd zu unterscheiden. Außerdem bildet die Verkäsung beim lepromatösen Infiltrat gegenüber der Tuberkulose eine seltene Ausnahme, welche sich nur bei größeren Lepromen nachweisen läßt. Wir werden später bei der Besprechung der Kombination von Lepra und Tuberkulose noch auf die Unterschiede der beiden spezifischen Granulome eingehen.

Ein besonderes Interesse beanspruchen noch die Veränderungen der Gallengänge, der A. hepatica, der Pfortader und der Lebervene. Die *Gallengänge* sind fast immer, selbst in größeren und teilweise verkästen Lepromen; *unverändert*, d. h. sie zeigen eine gut erhaltene Membrana propria und ein durchweg gut erhaltenes, nur selten fettig infiltrierte Epithel. Gallengangswucherungen kommen nur dann vor, wenn die lepromatösen Veränderungen zu einer Cirrhose der Leber mit ausge dehntem Untergang des Parenchyms geführt haben. Perforation der Gallengänge durch benachbarte lepromatöse Käseherde haben wir nur äußerst selten beobachten können. Dabei kommt es zu einer galligen Imbibition der Käsemassen, welche dann makroskopisch (ähnlich wie ein Gallengangstuberkel) durch ihre gelbgrüne Verfärbung als sogenannte „Gallengangsleprome“ leicht zu erkennen sind. Während aber die

Gallengangstuberkel bei der Tuberkulose verhältnismäßig häufig vorkommen, ist das Auftreten von gallig imbibierten Lepromen sehr selten. Im allgemeinen läßt sich feststellen, daß der Gallengang einer leprösen Infektion gegenüber resistent ist und dem entspricht auch die Tatsache, daß wir Leprabacillen niemals im Lumen der Gallengänge bzw. innerhalb der Galle selbst nachweisen konnten. Während bekanntlich bei der Tuberkulose die Ausscheidung von Tuberkelbacillen durch die Galle häufig beobachtet wird, kommt diese Bacillenausscheidung bei der Lepra praktisch nicht vor. Anders verhalten sich die großen Blutgefäße des periportalten Bindegewebes, und zwar sind von leprösen Veränderungen hauptsächlich die Lebervenen und die Pfortader, seltener die Äste der Arteria hepatica befallen. Am häufigsten erkrankt die Pfortader, deren

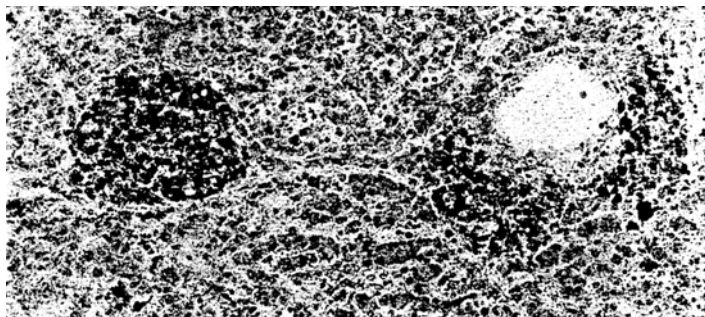


Abb. 7. Gefäß-Leprome, Fettfärbung.

dünne Wandung offenbar weniger resistent gegenüber der Invasion durch lepröses Granulationsgewebe ist. Die lepröse Erkrankung beginnt in der Regel in der Adventitia, d. h. in den adventitiellen Retikuloendothelien. So finden wir sehr häufig in der Adventitia der genannten großen Blutgefäße eine fortschreitende Umwandlung der Adventitialzellen in bacillenhaltige und lipoidhaltige *Virchow*-Zellen. Pfortader, Lebervene und Arteria hepatica können so mantelförmig in einen breiten Kranz von *Virchow*-Zellen eingescheldet sein (vgl. Abb. 4 und 6). Häufiger als diese gleichmäßige ringförmige Entwicklung eines perivasculären Leproms ist das Auftreten knötchenförmiger und einseitig lokalisierter adventitieller Leprome, welche dann in der Art einer *Periarteriitis nodosa* der Gefäßwand außen aufsitzen (vgl. Abb. 7 und 8).

Die Abb. 7 zeigt Gefäßlepröme der Leber bei einem 49jährigen Mann mit *Lepra lepromatosa tuberosa*. Krank seit 8 Jahren. *Lepra lepromatosa mixta*. Keine antilepröse Behandlung, lediglich Asylierung. *Wassermann*- und *Kahn*-Reaktion + + +, *Mitsuda*-Reaktion negativ, *Hansen*-Bacillen stets reichlich in den Hautveränderungen und im Nasenschleim. Anatomisch *Lepra mixta* mit ausgedehnten Mutilationen, hochgradiger lepröser Infiltration der Haut und Zerstörung des Nasenskelets. Leprome des Kehlkopfes, der Milz, der Lymphdrüsen und in den peripheren Nerven. Todesursache: unspezifische Bronchopneumonie.

Leber leicht vergrößert (1600 g), mit vielen schon makroskopisch deutlich erkennbaren knötchenförmigen Lepromen in der Kapsel und auf der Schnittfläche. Die Abbildung zeigt (Fettfärbung mit Scharlachrot) rechts einen Pfortaderast mit zwei typischen, stark verfetteten Lepromen in der Adventitia, links eine Lebervene, welche durch ein lepromatöses Granulationsgewebe ganz verschlossen ist.



Abb. 8. Multiple Leprome. Bacillenfärbung.

Bild der „*Periphebitis und Endophebitis lepromatosa*“. Zwischen den Leberbälkchen viele zu *Virchow*-Zellen umgewandelte Sternzellen.

Die Abb. 8 zeigt multiple Leprome der Leber bei einer Bacillenfärbung nach *Faraco*. Fall von tuberöser *Lepra lepromatosa*, krank seit 16 Jahren, wiederholte Spontanreaktionen, die letzte 2 Monate vor dem Tod abgeklungen. Leber stark vergrößert (1870 g), in der Kapsel und auf der Schnittfläche sehr zahlreiche klein-knotige Leprome. Die Abbildung zeigt drei größere, unabhängig vom periportalen Gewebe entwickelte Leprome mit massenhaften Bacillen in den großen vakuolisierten Leberzellen. Viele Capillarendothelien zu *Virchow*-Zellen umgewandelt, mit vielen Bacillen.

Diese perivaskulären lepromatösen Infiltrate beschränken sich aber nur in ihren Anfangsstadien ausschließlich auf die Adventitia. Ähnlich

wie bei der Periarteriitis nodosa dringen die Infiltrate in vorgeschrittenen Fällen durch alle Gefäßwandschichten lumenwärts vor. Dabei kommt es an den größeren Gefäßen zu einer teilweisen und schließlich vollkommenen Zerstörung der elastischen Membranen, ferner zu einer fortschreitenden Degeneration der Gefäßmuskulatur. Die lepromatösen Infiltrate dringen in Form strangartig zusammenhängender oder auch isolierter *Virchow*-Zellen und einzelner Lymphocyten innerhalb der Lymphspalten der Gefäßwand vor, um so schließlich in das lockere subendotheliale Bindegewebe zu gelangen. Hier entwickeln sie sich zu länglichen, gelegentlich zentral verkästen Lepromen, über denen die Intima lange Zeit erhalten bleiben kann. Erst bei stärkeren nekrobiotischen Veränderungen dieser Intimaleprome kommt es zur Erosion des Endothels und zur Ausschwemmung des nekrotischen bacillenhaltigen Materials in die Blutbahn. Ich habe bei der Besprechung der spontanen Leprareaktion in *Virchows Arch.* Bd. 306, S. 404, darauf hingewiesen, daß die auf diese Weise zustande kommende Bacillämie die Ursache der sogenannten „*Spontanreaktion*“ beim lepromatösen Aussatz ist. Dabei kann es gleichgültig sein, ob die in den Kreislauf gelangenden Bacillen lebend sind, oder ob es sich um abgestorbene Bacillen, Bacillentrümmer oder Gloea handelt. Die Bedeutung dieser Bacillämie beruht im wesentlichen auf der allgemeinen akuten bacillären oder bacillotoxischen Durchseuchung, welche weniger zu einer erneuten leprösen Streuung mit Entwicklung neuer lepröser Herde als vielmehr zu einer Reaktivierung bereits vorher bestehender lepröser Infiltrate führt. Die Verhältnisse liegen hier ähnlich wie bei den „*perifokalen Infiltraten*“ im Verlaufe einer tuberkulösen Superinfektion oder wie bei der Aktivierung eines alten tuberkulösen Herdes durch eine artifizielle Tuberkulinisation.

Echte lepröse Thrombosen, d. h. vollkommene Gefäßverschlüsse durch lepromatöses Granulationsgewebe sind an den größeren Gefäßen des periportalten Bindegewebes selten. Wir haben sie gelegentlich in den Ästen der Lebervene beobachten können (vgl. Abb. 7).

b) Die diffuse produktive lepromatöse Capillaritis.

Als diffuse produktive lepromatöse Capillaritis bezeichnen wir die Umwandlung der Capillarendothelien und der *Kupfferschen* Sternzellen in bacillenhaltige und mit Lipoiden gefüllte *Virchow*-Zellen. Sie ist eine fast regelmäßige Begleiterscheinung der multiplen Leprome; die im vorausgehenden Kapitel beschriebenen Fälle weisen ohne Ausnahme außer den periportalten Lepromen und knotigen Intimalepromen auch mehr oder weniger ausgedehnte Erkrankungen des Capillarendothels auf; ich habe sie bei allen 251 Fällen niemals vermißt. Ist die Capillaritis als Begleiterscheinung der multiplen Leprome also sehr häufig, so gibt es daneben noch eine seltenere Form, bei der die Endothelveränderungen als die einzige lepromatöse Veränderung der Leber auftreten, wobei es

höchstens noch an einzelnen Stellen zu kleineren, vom Capillarendothel ausgehenden Intimagranulomen kommen kann. Diese seltenere Form haben wir nur 18mal beobachtet, sie soll im folgenden näher beschrieben werden.

Es handelt sich bei dieser Erkrankung offenbar um die Folge der Ansiedlung von Leprabacillen im Capillarendothel vom Blute aus, sie stellt also die Folge der beim lepromatösen Aussatz so häufigen Bacillämie

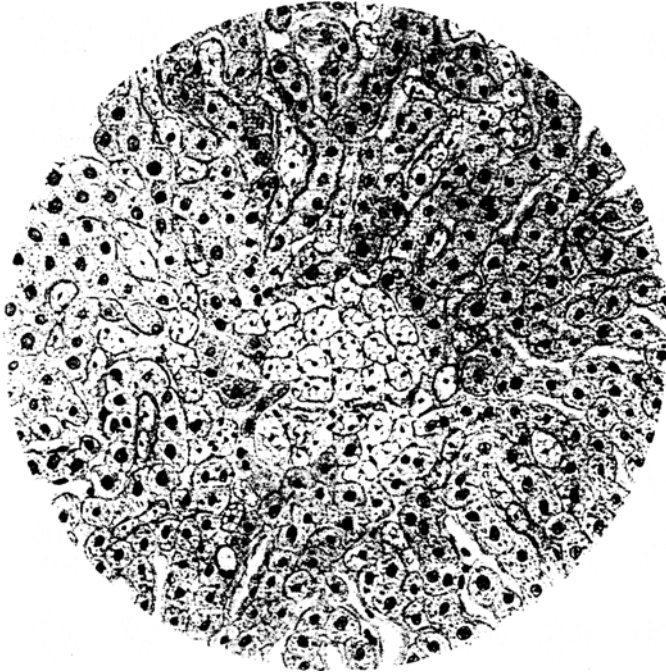


Abb. 9. Diffuse produktive lepromatöse Capillaritis.

dar. In ausgesprochenen Fällen finden wir eine diffuse Hyperplasie der Capillarendothelien, welche sich dabei in große epithelähnliche Zellen umwandeln und dadurch manchmal nur schwer von den eigentlichen Leberepithelien zu unterscheiden sind. Meistens finden sich alle Übergänge zwischen platten und charakteristisch gebauten Endothelzellen und den großen hypertrophischen Endothelien. Die große Endothelzelle hat den gleichen Bau wie eine *Virchow*-Zelle, sie besitzt einen kleinen, manchmal pyknotischen und ausgezackt erscheinenden zentralen Kern. Das Protoplasma ist stark vakuolisiert, enthält reichlich Lipotide (Cholesterin und Cholesterinester) sowie in wechselnder Zahl Bacillen (vgl. Abb. 9).

Die Abb. 9 zeigt die Veränderungen bei der diffusen produktiven lepromatösen Capillaritis. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Fall von Lepra lepromatosa mit sehr

ausgedehnten infiltrierten Flecken im Gesicht, am Rumpf und an den Extremitäten. Leprakrank seit 13 Jahren. *Mitsuda*-Reaktion negativ, *Wassermann*- und *Kahn*-Reaktion positiv. Stets Bacillen im Nasenschleim und in den Hautherden. Leber vergrößert (1790 g), makroskopisch vom Aussehen einer Fettleber, aber mit ganz undeutlicher Acinuszeichnung. Das Bild zeigt die vakuoläre Umwandlung der Capillarendothelien, welche oft nur durch die charakteristische Kernstruktur von den Leberzellen zu unterscheiden ist. Sie enthalten reichlich Lipide sowie massenhafte Bacillen. Im Zentrum ein kleineres, nur aus *Virchow*-Zellen bestehendes, vom Capillarendothel ausgehendes Intimagranulom.

Gelegentlich finden sich mehrkernige Endothelien und damit alle Übergänge zu Riesenzellen vom Bau der Fremdkörperriesenzellen, welche dann regelmäßig Gloea und großtropfiges Lipoid enthalten. Diese Riesenzellen haben im wesentlichen denselben Bau wie die in xanthomatösen Tumoren bzw. Granulomen vorkommenden lipoidhaltigen Riesenzellen. Die diffuse hypertrophische Capillaritis befällt in vorgeschrittenen Fällen fast alle Endothelzellen, wobei es dann gleichzeitig zu einer entsprechenden Vergrößerung des ganzen Organs kommt. Der Lipoidgehalt bedingt makroskopisch eine eigenartige buttergelbe Verfärbung des ganzen Organs, wobei jedoch die Läppchenzeichnung vergrößert und meistens nur noch schwer erkennbar ist. Häufiger und besonders in den weniger vorgeschrittenen Fällen tritt die produktive Capillaritis in Form mehr herdförmiger, umschriebener Endothelgranulome auf. Wir finden dann in umschriebenen Gebieten der Leberläppchen, und zwar am häufigsten in den peripheren und intermediären Zonen, umschriebene Endothelwucherungen in Form knotiger, lipoidreicher Granulome mit entsprechender vollkommener oder nahezu vollkommener Verlegung der Capillaren. Derartige Granulome setzen sich aus 5—10 Einzelzellen zusammen, die alle Eigenschaften der *Virchow*-Zellen besitzen. Meistens bestehen die Granulome ausschließlich aus diesen vakuolisierten Zellelementen, nur selten finden wir zwischen diesen vereinzelte Lymphocyten oder gelegentlich eine Plasmazelle, dagegen fehlen polymorphkernige Leucocyten ganz. Das makroskopische und noch mehr das mikroskopische Bild der diffusen produktiven lepromatösen Capillaritis kann sehr viel Ähnlichkeit aufweisen mit dem Bilde einer Lipoidzellenhyperplasie. Bei der produktiven lepromatösen Capillaritis handelt es sich, wie schon erwähnt, wahrscheinlich um eine primäre Speicherung von Leprabacillen in den endothelialen Elementen als Folge der chronischen oder chronisch rezidivierenden Bacillämie. Diese reaktionslose Bacillenspeicherung ist naturgemäß nur möglich bei einem vollkommenen Verlust der Abwehrkräfte, sie bedeutet also für uns den Ausdruck einer vollkommenen *Anergie*. So wie wir bei der chronischen Streptokokkensepsis (*Endocarditis lenta*) eine reaktionslose Speicherung der Viridans-Streptokokken in den endothelialen Zellen der Leber beobachten, wobei entzündliche exsudative Veränderungen ganz fehlen können und sich lediglich produktive Intimawucherungen entwickeln, so sehen wir auch bei

der lepromatösen Lepra als Folge der reaktionslosen Überschwemmung des ganzen Organismus mit Leprabacillen *lediglich Speichervorgänge*, dagegen *keine entzündlichen Reaktionen*. Nun lassen sich histologisch alle Übergänge zwischen der Speicherung einzelner Erreger in noch unveränderten oder fast unveränderten Endothelien und der Speicherung massenhafter Bacillen (vielfach in Zigarrenbündelform) in hypertrophischen und stark vakuolisierten Endothelzellen nachweisen. Die Vakuolisierung entspricht einer *fettigen Degeneration* der Endothelien, welche um so stärker ist, je mehr Bacillen die Zelle enthält. Diese fortschreitende Degeneration kann bis zur Zellnekrose führen. Die Fettspeicherung ist also bei der Lepra *sekundär* und sie stellt den Ausdruck der durch die Bacillenspeicherung bedingten Zelldegeneration dar. Im übrigen kann das histologische Bild der mit Fettkörpern beladenen Endothelien weitgehend demjenigen ähneln, welches wir bei echten Lipoidspeicherkrankheiten finden, bei welchem wir ja auch infolge hochgradiger Lipoidablagerungen sekundäre Zelldegenerationen nachweisen können.

Die zunehmende Veränderung des Endothels bei der produktiven Capillaritis löst naturgemäß Folgeerscheinungen am eigentlichen Leberparenchym aus. Als Folge der lepromatösen Endothelschädigung sehen wir degenerative Veränderungen des Leberstützapparates (besonders der pericapillären Gitterfasern) und des eigentlichen Leberparenchyms. Am Leberreticulum finden wir eine zunehmende Verbreiterung und Verquellung der Fasern, welche schließlich zu sklerosierenden Prozessen führen kann. So ist die Leber bei der diffusen produktiven lepromatösen Capillaritis gelegentlich stark verhärtet, ja es kann makroskopisch das Bild einer Cirrhose entstehen, welches weitgehend den indurativen cirrhotischen Vorgängen bei einer Lipodspeicherkrankheit entspricht. Ferner finden wir degenerative Veränderungen an den Leberzellen in Form hyalintropfiger Entartung des Zellprotoplasmas, fettiger Degeneration der Leberzellen bis zur vollkommenen Nekrose und entsprechender Dissoziation der Zellverbände. Die Übergänge zwischen der reinen diffusen produktiven Capillaritis und einer hypertrophischen Cirrhose sind fließend. Ich komme später bei der Besprechung der lepromatösen Lebercirrhose noch auf diese Übergänge zurück.

c) Die lepromatöse seröse Hepatitis (Leprareaktion der Leber).

Bezüglich des Krankheitsbildes der *serösen Hepatitis* verweise ich auf die Arbeiten von *Rössle*. Nach *Rössle* findet sich das entzündliche Ödem der Leber („seröse Hepatitis“ bzw. „Capillaritis der Leber“) als *Nebenbefund* bei verschiedenen septischen und toxischen Erkrankungen. Es kommt sowohl in diffuser als in fleckiger Form vor. *Helly* hat bereits früher eine eigenartige septische „Fleckung“ der Leber bei septischen Allgemeininfektionen beschrieben, ohne dabei im einzelnen auf die histologischen Veränderungen einzugehen; *Rössle* hat dann später zeigen können, daß dieser septischen Fleckung der Leber das von ihm beschriebene histologische Bild der serösen Hepatitis entspricht. Nach ihm spielt dieses eigenartige

Leberödem eine wichtige Rolle bei dem schubweisen Fortschreiten der Lebercirrhose, und das vor allem bei den diffusen pericellulären elephantiasischen Formen der hypertrophischen Cirrhose. Wir werden später noch sehen, daß wir wenigstens einen Teil der hypertrophischen Cirrhosen bei der Lepra als Folgezustände derartiger interstitieller schubweiser Entzündungen auffassen müssen. Die wichtigsten Merkmale der serösen Hepatitis sind: das pericapilläre Ödem mit histologisch nachweisbaren degenerativen und nekrotisierenden Veränderungen an den Capillarwänden, die Schwellung, Mobilisation und Desquamation der Capillarendothelien und der Kupfferschen Sternzellen sowie die starke Dissoziation der Leberepithelien mit wechselnd starker Degeneration und Nekrobiose derselben. Typisch für die seröse Hepatitis ist nach *Rössle* ferner der negative Befund stärkerer entzündlicher Zellansammlungen und, was besonders wichtig erscheint, die unmittelbare Umwandlung der serösen Entzündung in eine Bindegewebsverdickung (*Sklerose*) bei auffällig geringer Vermehrung von Fibroblasten, ohne daß sich zwischen das Stadium der serösen Exsudation und der Bindegewebsneubildung die Entwicklung eines narbenbildenden Granulationsgewebes einschaltet. *Rössle* hat diese Form von unmittelbarer Lebersklerose in erster Linie bei den thyreotoxischen Schädigungen des Lebergewebes, dann aber auch als Folge von verschiedenen Infektionskrankheiten (z. B. Tuberkulose) beschrieben. Er beobachtete z. B. an der Leber von Basedowkranken alle Abstufungen und alle Stadien dieser fortschreitenden und zu Parenchymverlusten führenden Lebersklerose, wobei er in derselben Leber vielfach das Nebeneinander verschieden intensiver und verschiedenzeitiger Veränderungen hauptsächlich in den subkapsulären Zonen der Leber beschrieb. Auch die Langsamkeit, mit der die epithelialen Verluste bei diesen schwächeren Entzündungsformen auftreten, läßt grundsätzliche Deutungen über das Verhältnis der Epithelolyse zur Gesamthistolyse bzw. zur Vernarbung des Leberparenchyms zu. *Rössle* setzt diese „toxischen Sklerosen“ in direkte Beziehung zu den sog. „tuberkulösen Lebercirrhosen“, wie sie z. B. von *Schürmann* gelegentlich der Kindersektionen nach dem Lübecker Unglück beschrieben wurden und die uns auch sonst als Komplikation der Lungen- und Darmtuberkulose hinreichend bekannt sind. Dabei spielt vielleicht neben der schweren Tuberkulose im Quellgebiet der Pfortader auch eine direkte Intoxikation der Leber infolge der Resorption giftiger Darmfaulnisprodukte eine Rolle, welche durch die geschwürigen Darmveränderungen bedingt sein kann. Auch in diesen Fällen findet sich auf dem Boden einer schweren Capillaritis eine weitverbreitete sklerosierende Entzündung der Leber mit geringer zelliger Infiltration und mit sekundärer Faserbildung, ohne daß das Bild der chronischen, mit Neubildung von Granulationsgewebe einhergehenden Entzündung nachgewiesen werden kann. Das wesentliche dieser Hepatitis ist also nach *Rössle* das pericapilläre Ödem, welches *unmittelbar* in eine pericapilläre Sklerose übergeht. Die Grundkrankheiten dieser serösen Organentzündung und sekundären Organ-sklerose sind verschiedener Natur. Offenbar sind Toxine verschiedener Art (Bakterientoxine, Stoffwechselgifte, krankhaft veränderte Hormone, chemische Giftstoffe usw.) instande, diese milde Form von Entzündung der Leber (und anderer Organe) hervorzurufen. Der Grund, weshalb diese eigenartigen Entzündungen bisher nicht genügende Beobachtung gefunden haben, liegt wohl darin, daß man meist erst die *Folgezustände* zu sehen bekommt und daß die sich daraus entwickelnden Sklerosen sich wenig von anderen narbigen Sklerosen im Gefolge der verschiedenartigsten und produktiven Entzündungen unterscheiden. Unterschiede bestehen nach *Rössle* höchstens in ihrer Kernarmut, ihrer Feinheit und im Erhaltensein der Parenchymelemente, doch sind die beiden letzteren Eigenschaften keine durchaus kennzeichnenden Merkmale. Gelegentlich kann die bindegewebige Verdichtung ziemlich grob und der Parenchymverlust bedeutend sein.

Die von *Rössle* beschriebene seröse Hepatitis ist nun eine im Verlauf der lepromatösen Lepra verhältnismäßig häufig vorkommende Erkan-

kung der Leber. Sie kommt nur sehr selten als einzige Leberveränderung vor, d. h. wir finden in diesen Fällen ausschließlich das pericapilläre Leberödem mit entsprechender Dissoziation der Leberzellen oder in späteren Stadien die sekundäre Sklerosierung, welche schließlich zum Bilde einer hypertrophischen elephantiasischen Lebercirrhose führen kann. So beobachtet man in seltenen Fällen beim vorgeschrittenen lepromatösen Aussatz eine echte, entweder hypertrophische oder auch atrophische (*Laënnecsche*) Lebercirrhose, ohne daß eigentliche lepromatöse Veränderungen (wenigstens nicht in stärkerem Ausmaße) nachweisbar sind. Diese reine Form der leprösen serösen Hepatitis, bei welcher eigentliche lepromatöse Veränderungen, d. h. lepröse Granulationen in der Leber nicht gefunden werden, ist wahrscheinlich die Folge allgemeiner bakterieller Intoxikationen entweder spezifischer Art oder die unspezifische Begleiterscheinung irgendeiner Mischinfektion. Letztere kann von den Geschwürsbildungen der Haut ausgehen, häufiger dagegen spielt die *Tuberkulose* als Mischinfektion für das Zustandekommen der serösen Hepatitis eine ursächliche Rolle. Wie wir noch später sehen werden, ist die maligne lepromatöse Form des Aussatzes sehr häufig von einer rasch verlaufenden und meist käsig-exsudativen Lungentuberkulose begleitet. Nun hat aber schon *Rössle* darauf hingewiesen, daß gerade die Tuberkulose eine wichtige Ursache der serösen Hepatitis darstellt. Die sogenannte „tuberkulöse Lebercirrhose“, bei welcher echte tuberkulöse Veränderungen in der Leber fehlen und in dieser lediglich das Bild der elephantiasischen diffusen Sklerose nachweisbar ist, ist deshalb wahrscheinlich als Endstadium multipler Schübe von seröser Hepatitis aufzufassen. Wir haben das Bild der serösen Hepatitis bzw. dasjenige einer diffusen Sklerose mit cirrhoseartigen Veränderungen ohne lepromatöse Veränderungen nur zweimal gesehen, in beiden Fällen handelte es sich um Fälle von Lepra lepromatosa tuberosa und gleichzeitiger käsiger Lungen- und geschwüriger Darmtuberkulose. Da hier die seröse Hepatitis möglicherweise nur eine Begleiterscheinung der komplizierenden Tuberkulose darstellt, lassen wir die Fälle unberücksichtigt. Das gleichzeitige Vorkommen von Lepromen in der Leber und einem pericapillären Ödem haben wir dagegen in 22 Fällen gesehen. Bei allen Beobachtungen handelt es sich um Leprakranke, welche während einer *Spontanreaktion* zum Exitus kamen.

Bei diesen Fällen müssen wir die seröse Hepatitis als eine „perifokale“ Entzündung in der Umgebung eines lepromatösen Granuloms auffassen, wie uns diese perifokalen Entzündungen bei der Tuberkulose hinreichend bekannt sind. Ich habe früher gezeigt (vgl. Virchows Arch. Bd. 306), daß die Spontanreaktion beim lepromatösen Aussatz insofern als die mittelbare Folge einer allgemeinen Bacillämie oder mit anderen Worten als Folge einer allgemeinen Bakterieneiweißvergiftung aufzufassen ist, als diese Bakteriämie zu einer *Reaktivierung* bereits bestehender

lepröser Granulationen führt. An der Haut sind uns diese Veränderungen für die klinische Beobachtung und für die histologische Untersuchung leicht zugänglich, in der Leber und in anderen inneren Organen finden wir sie dagegen nur dann, wenn der Tod im Verlaufe einer akuten Reaktion eingetreten ist. In unserem Material verfügen wir über 22 Fälle von lepromatösem Aussatz mit starker allgemeiner lepröser Durchseuchung der inneren Organe, welche während einer Spontanreaktion zum Exitus kamen. Die reaktiven Veränderungen eines Hautleproms bestehen, wie ich gezeigt habe, in einer ödematösen Durchtränkung und Aufquellung des lepromatösen Granulationsgewebes, in einer diffusen fibrinösen Exsudation und in einer zunehmenden leukocyitären Durchsetzung des Leproms, woran sich viele eosinophile Leukocyten beteiligen und welche oft zur Bildung von Mikroabscessen und gelegentlich zur völligen eitrigen Einschmelzung des Leproms und zu seiner klinisch nachweisbaren Rückbildung führen kann. Dieselben reaktiven Veränderungen finden wir nun auch als „kollaterale“ oder „perifokale“ Entzündung in der Umgebung der Leprome. Daß diese akut-entzündlichen Veränderungen nicht durch die Neuansiedlung von Bacillen bedingt sind, geht aus zwei Tatsachen hervor: 1. nimmt die Zahl der Bacillen innerhalb eines Leproms während der Reaktion und mit fortschreitender Entzündung ab; bei der eitrigen Einschmelzung des Leproms sind Bacillen meistens überhaupt nicht mehr nachweisbar, 2. ist die „perifokale“ Entzündung *bacillenfrei*. Wir sind also berechtigt, den ganzen Vorgang der reaktiven Aktivierung eines Leproms als eine toxische Entzündung aufzufassen (wie die Entstehung der perifokalen gelatinösen Entzündung bei der Lungentuberkulose). Die entsprechenden reaktiven Veränderungen finden wir bei der Lepra außer in der Haut auch an den inneren Organen und hier besonders in der Leber. Bei der lepromatösen Form des Aussatzes bilden die lepromatösen Granulationen in der Leber die Regel und diese Granulome beteiligen sich an der allgemeinen Spontanreaktion in gleicher Weise wie die Leprome der Haut, d. h. wir finden intra- und perifokale, akut entzündliche exsudative Vorgänge und später die entsprechenden sklerosierenden Prozesse des Leberbindegewebes.

Das histologische Bild der *serösen Hepatitis bei der Lepra* entspricht in allen Einzelheiten den von *Rössle* beschriebenen charakteristischen Veränderungen. Wir fassen sie in folgendem kurz zusammen: Im *akuten Stadium* ist die Leber stark hyperämisch, die Capillaren sind in allen Läppchengebieten sowie im periportal Bindegewebe stark erweitert und blutgefüllt. Um die Capillaren besteht ein deutliches Ödem, welches besonders um die intralobulären Capillaren deutlich sichtbar ist. Hier finden wir die *Dissesseschen* Lymphräume hochgradig erweitert, so daß die Capillaren wie in breite Lymphräume eingebettet erscheinen. Das pericapilläre Ödem setzt sich aber auch zwischen die Leberzellen fort. Dabei kommt es einmal zu einer fortschreitenden *Dissoziation* der

Leberzellen, welche aus ihrem epithelialen Verband gelöst, frei in den verbreiterten Lymphräumen liegen. Die Leberzellen selbst zeigen dabei fortschreitende degenerative Veränderungen in Form albuminöser trüber Schwellung, fortschreitender Kernabblassung, fettiger Degeneration und schließlich Nekrose. Es können dabei in unregelmäßiger Anordnung kleinere und größere Läppchenbezirke der vollkommenen Nekrose anheimfallen. Als Ausdruck der echten Entzündung sehen wir außer dieser serösen Exsudation auch wechselnde Beteiligung von fibrinöser und von

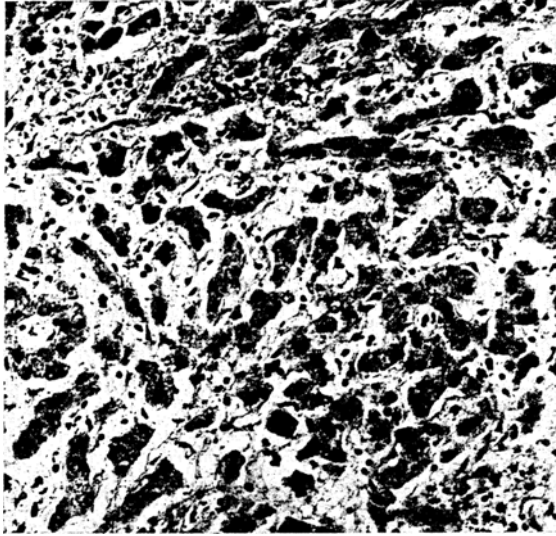


Abb. 10. Seröse Hepatitis.

kleinzelliger lymphocytärer und leukocytärer Exsudation. Immerhin ist die Beteiligung polymorphkerniger Leukocyten äußerst spärlich. Sie erreicht nicht die Stärke wie z. B. bei einer Spontanreaktion innerhalb eines Hautleproms. Regelmäßig finden wir das Bild der Endothel-Aktivierung, wobei die stark geschwollenen und vielfach fettig degenerierten Capillarendothelien knopfförmig in das Lumen der Capillaren vorspringen. Ferner finden sich alle Erscheinungen der Endothelablösung bis zur völligen Isolierung der Endothelien, welche dann als große rundliche oder länglich ovale Zellen frei im Lumen liegend angetroffen werden (vgl. Abb. 10 und 11).

Die Abb. 10 zeigt das charakteristische Bild der *serösen Hepatitis*. Vorgeschrittelte Dissoziation und vielfach feintropfige Verfettung der Leberzellen. Mächtiges pericapilläres Ödem mit stärkster Erweiterung der lymphatischen pericapillären Spalträume. Es handelt sich um einen Fall von lepromatöser Lepra, welcher im Stadium eines akuten *reaktiven Schubes* zum Exitus kam. Klinisch Lepra lepromatosa mit teils knotigen, teils flächenhaften Infiltrierungen im Gesicht,

am Rumpf und an den Extremitäten. Leprakrank seit 11 Jahren, im Verlauf der letzten 6 Jahre vier Spontanreaktionen. Beginn des letzten reaktiven Schubes vor 3 Monaten. Sektionsbefund: Reaktive lepromatöse Lepra mit starker Schwellung der Milz (420 g) und der Leber (1810 g). Leber makroskopisch graurot, mit sehr feuchter Schnittfläche, auf der sich zahlreiche kleine, gelbliche Leprome von etwa Stecknadelkopfgröße abheben. In der Abbildung sind lepromatöse Infiltrate nicht sichtbar, der Fall zeigt dagegen an anderen Stellen der Leber teils periportale Infiltrate, teils das Bild der vakuolären leprösen Umwandlung des Capillarendo-



Abb. 11. Reaktives periportales Leprom, seröse Hepatitis.

thels. Das hier wiedergegebene Bild der serösen Hepatitis ist als ein „perifokales“ toxisches Ödem aufzufassen.

In der Abb. 11 ist die seröse Hepatitis bei einem Fall von lepromatöser Lepra dargestellt. Klinisch Lepra lepromatosa, krank und interniert seit 13 Jahren. Mitsuda-Reaktion stets negativ, Wassermann- und Kahn-Reaktion positiv. Im Nasenschleim und in den Hautherden bei wiederholter Untersuchung reichlich Bacillen. Exitus während eines akuten Schubes spontaner Lepra-reaktion. Bei der Sektion typisches Bild der reaktiv veränderten tuberösen Lepra lepromatosa, starke Schwellung der Milz (390 g) und der Leber (1900 g). Auf der grauroten, sehr saftreichen Schnittfläche der Leber schon makroskopisch zahlreiche miliare rundliche und spindelförmige Leprome von gelber Farbe sichtbar. Die Abbildung zeigt bei Hämatoxylin-Eosinfärbung die charakteristischen reaktiven Leberveränderungen. Im Zentrum der Abbildung ödematöses periportales Bindegewebe mit Gallengängen und einem erweiterten Ast der Pfortader. In den Maschen des Bindegewebes vereinzelte vakuolisierte Virchow-Zellen sowie zahlreiche Lymphocyten

und polymorphkernige Leukocyten. Mächtiges reaktives Ödem. Die Veränderungen des periportalen Leproms entsprechen den reaktiven Veränderungen eines Hautleproms. Um das periportale Gewebe ein breiter ödematöser Saum, welcher sich unmittelbar in die pericapillären Spalträume der Leberläppchen fortsetzt. Das eigentliche Leberparenchym zeigt die charakteristischen Veränderungen einer serösen Hepatitis mit bereits deutlicher Dissoziation der Leberzellen.

Die *Spätstadien* der lepromatösen serösen Hepatitis sind durch vorwiegend sklerosierende Prozesse am Leberbindegewebe gekennzeichnet, wobei sich gleichzeitig die exsudativen Veränderungen zurückbilden. So konnten wir bei einem Falle von lepromatösem Aussatz, welcher nach einer 9 Monate lang bestandenem Spontanreaktion („große Reaktion“) zum Exitus kam, alle Übergänge von den akut-entzündlichen, exsudativen Erscheinungen der serösen Hepatitis bis zur sekundären Organsklerose nachweisen. Hier fanden sich außer allen oben beschriebenen akuten exsudativen Erscheinungen auch sklerosierende Prozesse, ohne daß sich ein eigentliches Granulationsgewebe entwickelt hätte. Die Gitterfasern sowie die Capillarwände erscheinen durch ein grobfaseriges, aus plumpen Bindegewebsfibrillen aufgebautes, kernarmes Gewebe verdickt. Makroskopisch war die Leber dabei deutlich vergrößert (1800 g) und verhärtet. Dieser Vergrößerung und Verhärtung entsprach im histologischen Bilde die diffuse elephantiasische Bindegewebsvermehrung, welche sich auch zwischen die einzelnen Leberzellen fortsetzte und dadurch zu weitgehender Isolierung vieler Leberzellen führte. An letzteren fanden sich alle Übergänge zwischen normalen Leberzellen, trüb geschwollenen und fettig degenerierten Zellen und völlig abgestorbenen kernlosen Zellmassen. Stark beteiligt war gleichzeitig das periportale Bindegewebe, in dessen verdickten Bindegewebsfasern sich zahlreiche, entweder isolierte oder in Gruppen zusammenliegende *Virchow-Zellen* mit reichlichen Bacillen nachweisen ließen.

Die oben beschriebenen Veränderungen zeigen, daß die reaktiven Schübe von seröser Hepatitis durchaus geeignet sind, eine hypertrophische oder bei entsprechender Parenchymzerstörung und narbiger Bindegewebschrumpfung eine atrophische Cirrhose vom Bau der *Laënnec'schen* Cirrhose hervorzurufen. Wir werden weiter unten noch einmal auf diese Genese der „leprösen Cirrhose“ zurückkommen.

d) Die lepromatöse Lebercirrhose.

Im Verlaufe des lepromatösen Aussatzes kommt es bei vorgeschrittenen Fällen mit visceraler Beteiligung in einem verhältnismäßig großen Prozentsatz zur Entwicklung des klinischen und anatomischen Bildes der *Lebercirrhose*. Wir haben sie unter 251 Fällen mit leprösen Veränderungen in der Leber 31 mal gesehen. Das entspricht einem Prozentsatz von 12,4%. Bei den lepromatösen Cirrhosen können sich alle Sekundärerkrankungen dieser Krankheit entwickeln (Ascites, Milztumor, allgemeine Anämie, Entwicklung eines Kollateralkreislaufes mit

den entsprechenden varicösen Erweiterungen der Oesophagusvenen, der epigastrischen Venen und der rekanalisierten Nabelvene usw. Bei zwei von meinen Fällen erfolgte der Tod durch Blutung aus einer geplatzten Oesophagusvene. Der Pfortaderkreislauf zeigt gewöhnlich in seinen intra- und extrahepatischen Ästen stärkste Erweiterung der Portalvenen. Gelegentlich kommt es auch zur Thrombosebildung im Stamm der Pfortader oder in einem größeren intrahepatischen Ast. Das ganze Bild der sogenannten „lepromatösen Cirrhose“ entspricht also zunächst in vielen Einzelheiten dem klassischen Bilde der gewöhnlichen *Laënnecschen* Cirrhose. Wir müssen aber bei der lepromatösen Cirrhose verschiedene Formen unterscheiden, welche sich sowohl hinsichtlich ihrer Pathogenese als auch hinsichtlich des mikroskopischen Baues unterscheiden. Auffallend ist zunächst die Tatsache, daß die lepröse Cirrhose makroskopisch meistens das Bild der *hypertrophischen*, feinkörnigen, und nur selten das Bild der *atrophischen* Cirrhose zeigt. Es handelt sich meist um eine mehr oder weniger stark vergrößerte Leber, deren Gewicht nach unseren Beobachtungen zwischen 1500 und 2500 g schwankt. Die Vergrößerung kann also gelegentlich beträchtlich sein. In nur seltenen Fällen bietet die Leber das Bild einer *atrophischen* (*Laënnecschen*) Cirrhose, wobei ich jedoch Gewichte unter 1000 g nicht beobachtet habe. Auffallend ist ferner, daß sich diese Cirrhosen meistens unter dem Bilde der *feinkörnigen* (oft „glatten“) Cirrhose darstellen. Es besteht gewöhnlich eine starke Verhärtung des ganzen Organs, sowie eine gleichmäßige diffuse, gelegentlich zuckergußartige Verdickung der Kapsel, wobei die Oberfläche fein granuliert erscheint (Körnchengröße zwischen Stecknadelkopf- und Erbsengröße). Auf der Schnittfläche bietet die Leber das Bild der diffusen Bindegewebshyperplasie mit Abschnürung etwa erbsengroßer und kleinerer Läppchenteile. Dieses Bild der feingranulierten hypertrophischen Cirrhose verdankt nun seine Entwicklung verschiedenartigen Veränderungen und dementsprechend können wir die lepröse Cirrhose in pathogenetisch verschiedene Formen einteilen, die ich im folgenden getrennt behandeln will. Schon hier sei aber darauf hingewiesen, daß Übergänge bzw. Mischformen zwischen den einzelnen Typen vorkommen.

Wenn die cirrhotischen Veränderungen beim Aussatz verhältnismäßig häufig sind, so müssen wir uns dabei darüber im Klaren sein, daß trotz der anscheinend einheitlichen Ätiologie der leprösen Lebercirrhose doch ganz verschiedene Faktoren beim Zustandekommen dieses Krankheitsbildes beteiligt sind. Die Auffassung, daß es sich bei der Lebercirrhose um eine *primäre* interstitielle chronisch *entzündliche* und produktiv verlaufende Erkrankung der Leber handelt, kann für die lepröse Cirrhose aufrecht erhalten werden. Bei der *leprösen Cirrhose* handelt es sich vorwiegend um Folgezustände einer interstitiellen chronischen, rezidivierenden *Hepatitis*. Daneben kommen aber auch cirrhoseförmige Verände-

rungen der Leber vor, welche denjenigen indurativen Texturveränderungen entsprechen, welche gelegentlich bei generalisierten Lipoidosen beobachtet werden. Die leprösen Cirrhosen gehören also nach der Rössle'schen Einteilung unter die Gruppen der *Laënnec'schen Cirrhose* vom Typus der histolytischen Cirrhose (chronische interstitielle Hepatitis mit sekundärer Hepatose), der *hypertrophischen Cirrhosen* als Ausdruck einer rein interstitiellen chronischen Hepatitis, und der *Mischformen* der obengenannten Typen, d. h. Formen interstitieller Entzündungen, teils atrophischer, teils hypertrophischer Art mit sekundärem Parenchymschwund. Daneben kommen auch beim Aussatz Leberveränderungen vor, welche den *selteneren Formen* der Lebercirrhose entsprechen, worunter Rössle besonders die Cirrhose bei Speicherkrankheiten (z. B. Morbus Gaucher) gruppiert.

Formalgenetisch stellt also die lepröse Lebercirrhose einen einheitlichen Prozeß dar, insofern als auch bei ihr der charakteristische Umbau durch regressive, sklerosierende und regenerative Prozesse bedingt ist. Die für das Zustandekommen des Umbaus notwendige *ständige* Einwirkung einer schädigenden Noxe gehen von den lepromatösen Infiltraten aus, die *rezidivierende* Einwirkung toxischer Art besteht in der leprösen Spontanreaktion.

Bekanntlich ist das anatomische und histologische Bild der Lebercirrhose kein einheitliches und es stellt oft nur eine bestimmte *Phase* des Krankheitsprozesses dar. Das gilt ganz besonders auch für die lepröse Cirrhose. Die Leber ist als Organ des intermediären Stoffwechsels der verschiedensten Speichervorgänge, des Umsatzes und verschiedenartiger Ausscheidungsprozesse wie kaum ein anderes Organ Einflüssen verschiedenster Art ausgesetzt, welche sich qualitativ und quantitativ auswirken können. Dabei werden diese Einwirkungen dann besonders schwer verlaufen, wenn das Organ durch irgend einen Krankheitsprozeß bereits vorher eine Schädigung erfahren hat. So dürfte die allgemeine lepröse Kachexie oder die begleitende Tuberkulose einen entscheidenden Einfluß auf die Auswirkung der unmittelbaren leprösen Infektion dieses Organs haben. Das geht schon daraus hervor, daß ich die lepröse Cirrhose besonders häufig bei kachektischen Individuen und ferner bei Fällen mit begleitender Lungentuberkulose beobachtet habe. Schließlich haben wir beim Zustandekommen des Bildes der leprösen wie der gewöhnlichen Cirrhose auch noch die verschieden große *regenerative Potenz der Leber*, und zwar des mesenchymalen als auch des parenchymatösen Anteils in Rechnung zu stellen. Diese regenerative Potenz kann zum Teil wenigstens konstitutionell, z. B. rassisch bedingt sein. Wir wissen, daß Angehörige der schwarzen Rassen eine auffallend hohe Neigung zu regenerativer Bindegewebswucherung besitzen. Die bei Angehörigen schwarzer Rassen häufige Entwicklung des Narbenkeloids ist uns ein sichtbarer Ausdruck für diese Rassedisposition. So erklärt

sich, daß die gleiche entzündliche Schädigung des Leberbindegewebes zu ganz verschiedenen Bindegewebshyperplasien in diesem Organ führen kann. Das sehen wir auch bei der chronischen leprösen Infektion der Leber, bei welcher die Bindegewebswucherung trotz annähernd gleichartiger lepröser Infektion bei verschiedenen Rassen ganz verschiedene Grade erreichen kann und besonders (nach meinen Beobachtungen) häufig bei Negern vorkommt.

Die Vorstellung, daß der Alkohol die hauptsächliche Ursache der Lebercirrhose sei, hat dazu geführt, daß einzelne Beobachter die Lebercirrhose bei der Lepra lediglich mit dem beim Leprösen häufigen Alkoholabusus in Zusammenhang gebracht haben (s. die Literaturbesprechung). Das trifft nach meinen Beobachtungen sicher nicht zu. Unter unseren 31 Fällen mit Cirrhose finden sich nur 6, bei denen ein mäßiger Alkoholgenuß nachweisbar war. Im übrigen gestatten die Verhältnisse in den Leproserien einen stärkeren Alkoholgenuß nicht. Für die Ätiologie der leprösen Cirrhose sind lediglich wichtig die pericholangitischen leprösen Entzündungen der Leber; es besteht eine gewisse Ähnlichkeit zwischen der spezifisch-entzündlichen leprösen Cirrhose und den Cirrhosen, die wir im Verlaufe von anderen chronischen Infektionskrankheiten beobachten können (Syphilis, Malaria, Tuberkulose, Lymphogranulomatose, das brasilianische parakokzidioidale Granulom und die Schistosomose).

Die Unterscheidung der Lebercirrhose in eine *atrophische* und eine *hypertrophische* Form gründet sich klinisch und anatomisch auf rein morphologische Merkmale der Leber und einige begleitende Veränderungen, vor allem den Ikterus, den Milztumor und den Ascites. Eine kleine Leber mit fehlendem Ikterus, geringem Milztumor, aber vorhandenem Ascites kennzeichnet die *atrophische* Cirrhose; eine große Leber, andauernder Ikterus und großer Milztumor ohne Ascites kennzeichnen die *hypertrophische* Lebercirrhose. Wenn auch vereinzelt reine und weitgehend typische Fälle dieser beiden Formen, vor allem der atrophischen Cirrhose bei der Lepra zur Beobachtung kommen, so zeigen sich andererseits doch recht häufig Übergänge zwischen beiden Formen. Die *lepröse Cirrhose* nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als sie zwar einerseits fast immer die Anzeichen der hypertrophischen Cirrhose aufweist, d. h. sie führt meistens zur Vergrößerung des Organs, dabei aber zu Ascites und zu gewöhnlich mächtigem Milztumor, ohne daß dabei Ikterus besteht. Nach der üblichen Klassifizierung stellt also die lepröse Cirrhose eine Mischform zwischen atrophischer und hypertrophischer Form dar.

Bei der Besprechung der multiplen Leprome und der diffusen produktiven lepromatösen Hepatitis habe ich bereits darauf hingewiesen, daß die Umwandlung der Capillarendothelien in lipoidhaltige *Virchow-Zellen* und die aus den gleichen Zellen bestehenden Granulome der Leber makro- und mikroskopisch ein Aussehen verleihen, welches oft sehr an das Bild einer Lipoidspeicherkrankheit (*Gaucher-* und *Niemann-Picksche* Krankheit) erinnert. Das trifft noch mehr für die Fälle zu, bei denen sich die Wucherung der *Virchow-Zellen* mit indurierenden

Prozessen der Leber kombiniert. Bekanntlich kommen bei den Lipoidspeicherkrankheiten cirrhotische Veränderungen vor, die *Rössle* unter die „seltenen Cirrhosen“ gruppiert. Ich erinnere an die Beschreibungen von Cirrhose bei den einander verwandten Splenomegalien vom Typus der *Gaucherschen* und *Niemann-Pickschen* Krankheit (*Pick*, *Riesel*, *Mandelbaum-Downey*, *Rössle*, *Coreau*, *Oberling* und *Dienst*). Sind die cirrhoseartigen Vorgänge in der Leber bei der *Gaucher*- und der *Niemann-Pickschen* Krankheit ebenso wie die cirrhotischen Leberveränderungen nach der diffusen produktiven lepromatösen Capillaritis allein aus der Tatsache zu verstehen, daß sich zwischen den eigentümlichen Ablagerungen der beiden Lipoidspeicherkrankheiten bzw. zwischen den lipoidhaltigen *Virchow*-Zellen ein zu sklerotischer Umwandlung fähiges Granulom ausbildet, so ist dies erst recht in den Fällen zutreffend, wo das Wesen der Krankheit selbst in dem Aufbau von spezifischem Granulationsgewebe in der Leber besteht. So kann es auch bei der lepromatösen Lepra zur narbigen Umwandlung der granulomatösen Neubildung und damit zur Entwicklung einer „seltenen Cirrhoseform“ im Sinne von *Rössle* kommen.

Bei der lepromatösen Lepra, besonders bei älteren Fällen kommt es (wie gelegentlich bei der Tuberkulose und Lymphogranulomatose) zu eigenartigen narbigen Veränderungen der zunächst periportal angeordneten Leprome, wobei sich einerseits ein schwieliges narbiges Bindegewebe um die Leberläppchen entwickelt und dann auch degenerative Veränderungen am Parenchym auftreten. So kommt es zu einem fortschreitenden Umbau der Läppchenstruktur der Leber und schließlich zu einem Bilde, welches von der *Laënnecschen* Cirrhose makroskopisch und mikroskopisch kaum zu unterscheiden ist. Lediglich der Befund spezifischer lepromatöser Veränderungen innerhalb des narbigen Schwielengewebes gibt noch einen Aufschluß über die Ätiologie dieser besonderen Form der Cirrhose. Nach der *Rössleschen* Einteilung gehört also dieser Typus der Cirrhose zu den chronisch entzündlichen, interstitiellen Cirrhosen. Daß hierbei auch sekundäre Veränderungen (im Sinne einer serösen Hepatitis im Verlaufe wiederholter spontaner Reaktionen) das Bild weitgehend verwischen und seine Deutung schwierig gestalten können, liegt auf der Hand. Die lepromatöse Lebercirrhose ist geradezu ein Schulbeispiel dafür, wie verschiedenartige Prozesse schließlich zu dem gleichen Bilde an der Leber, nämlich zur Cirrhose führen können.

Nach den obigen Ausführungen müssen wir pathogenetisch verschiedene Formen von Cirrhosen unterscheiden, welche im Verlaufe der lepromatösen Form des Aussatzes auftreten können. Ich gebe im folgenden eine Beschreibung dieser verschiedenartigen Leberschrumpfungen.

Die elephantiastische Cirrhose als Folge der serösen Hepatitis. Bei der Besprechung der *serösen Hepatitis* haben wir bereits darauf hingewiesen, daß nach den Untersuchungen von *Eppinger* und *Rössle* diese toxische

Leberentzündung eine große Bedeutung für das Zustandekommen einer Cirrhose hat. Die grundlegenden Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der serösen Hepatitis und der vorwiegend hypertrophischen Form der Cirrhose verdanken wir *Rössle*, der zeigen konnte, daß das schubweise Auftreten einer serösen Entzündung der Leber zur fortschreitenden Sklerosierung des interstitiellen Bindegewebes und damit zur Cirrhose führen kann. Für das Verständnis der Entwicklung dieser fortschreitenden Organsklerose sind die Untersuchungen über die direkte Umwandlung von Exsudaten in kollagene Substanzen von großer Bedeutung. So haben eine Reihe von Arbeiten den Beweis liefern können, daß sich Exsudate *unmittelbar* in paraplastische Bindegewebssubstanzen umwandeln können. Das trifft besonders für die kollagenen Bindegewebsfibrillen zu, welche das Produkt einer Umwandlung paraplastischer Substanzen (Plasma und Fibrin) unter dem Einfluß von Bindegewebszellen darstellen (*Nageotte, Herringa, Baitzell, Doljanski und Roulet*). Diese Erkenntnisse stellen eine wichtige Basis zur Erklärung der *leprösen Cirrhose* im Gefolge der serösen Hepatitis dar. Bei vorgeschrittener lepromatöser Lepra finden wir gelegentlich das Bild einer hypertrophischen Cirrhose mit mächtiger Faserentwicklung, bei welcher wir spezifische lepröse entzündliche Veränderungen entweder ganz oder fast ganz vermissen. In jedem Falle aber sind die eigentlichen leprösen Infiltrate in Form der produktiven Capillaritis oder in Form der periportal Infiltrate so geringgradig, daß sie nicht als die Ursache der mächtigen diffusen und unabhängig von den leprösen Infiltraten auftretenden elephantiasischen Faserneubildung angesehen werden können. Das Bild dieser Cirrhose ist charakterisiert durch eine Verdickung der faserigen Grundmembranen der Capillaren, durch eine plumpe Verdickung der intercellulären retikulären Fasern und durch eine mächtige, oft weitgehend hyalinisierte Faserneubildung im periportal und intralobulären Bindegewebe. Durch die schrankenlose Retikulumfaserhyperplasie kommt es zu einer fortschreitenden Auseinanderdrängung, Isolierung und Dissoziation der Leberzellen, in vorgeschrittenen Fällen ist jede einzelne dieser Zellen durch verbreiterte, korbähnlich verflochtene Retikulumfasern umspinnen und so von ihrer Nachbarzelle und nicht zuletzt auch vom Endothel der Capillaren getrennt. Daß mit diesen Veränderungen Ernährungsstörungen der Leberzellen verbunden sein müssen, liegt auf der Hand und als ihre Folge sehen wir denn auch alle Übergänge zwischen trüber Schwellung, hyalintropfiger Entartung und Verfettung bis zu schließlicher Nekrose der Leberzelle. Alle diese Parenchymveränderungen sind aber zweifellos *sekundärer* Natur. Sie stellen eine sekundäre „*Hepatoze*“ im Gefolge der primären Gefäß- und Bindegewebsveränderungen dar. Auffallend ist ferner die Tatsache, daß trotz weit vorgeschrittener interstitieller elephantiasischer Bindegewebswucherungen regenerative Veränderungen am eigentlichen Leber-

parenchym meist vermißt werden. Auch lebhaftere Wucherungen der Gallengänge, welche für die gewöhnliche atrophische Lebercirrhose so charakteristisch sind, werden hier meistens vermißt.

Diese eigenartige diffuse interstitielle Bindegewebshyperplasie, welche fast ausschließlich für die makroskopische Vergrößerung und feinkörnige Granulierung des ganzen Organs sowie für die fibröse Kapselverdickung verantwortlich zu machen ist, stellt nun wahrscheinlich die Folge wiederholter Schübe der leprösen *serösen Hepatitis* dar. Wir haben sie besonders in denjenigen Fällen gefunden, welche klinisch oft wiederholte Spontanreaktionen im Verlaufe des lepromatösen Aussatzes aufwiesen. Es handelt sich dabei besonders um Leprakranke, welche wiederholt das Bild der sog. „großen Reaktion“ geboten haben.

Aus klinischen Beobachtungen heraus ist uns bekannt, daß die Spontanreaktionen im Verlauf des lepromatösen Aussatzes zu vorübergehenden Schwellungen der Milz und der Leber führen, welche sich nach Abklingen der Reaktion wieder spontan zurückbilden. Diese Schwellungen beginnen beim Ausbruch des reaktiven Fiebers, verlaufen mit geringen Schmerzen und Spannungsgefühl in der Leber- und Milzgegend, dagegen in der Regel *ohne Ikterus*. So hat *Muir* bei den eruptiven Schüben der spontanen Leprareaktion häufig Milz- und Leberschwellungen beobachtet. Auch *Stein* gibt an, daß im Verlauf der spontanen Leprareaktionen eine ausgesprochene Milzschwellung nachzuweisen ist, wogegen allerdings Leberschwellungen nur ausnahmsweise vorkommen sollen. Im Gegensatz zu diesen Autoren geben *Lowe* und *Gougerot* an, daß die Vergrößerung von Milz und Leber während der Reaktion klinisch nur selten nachweisbar sei. Die Frage nach der Milz- und Leberschwellung während der Leprareaktion ist in letzter Zeit in São Paulo eingehend von *Bechelli* studiert worden. Wir geben im folgenden seine Ergebnisse im Auszug wieder:

Milz und Leber vergrößern sich in der Regel im Verlaufe der spontanen Leprareaktion. Dabei ist die Milzschwellung meistens stärker ausgeprägt als die Leberschwellung. Milzschwellungen konnten in 74% und Leberschwellungen in 59% der Fälle klinisch nachgewiesen werden. Die Schwellung der Milz und Leber erreicht ihren höchsten Grad, wenn die Reaktion auf ihrer Höhe angelangt ist. Klingt der eruptive Schub ab, so gehen auch die Milz- und Leberschwellungen langsam zurück. Sowohl die Milz als die Leber können beträchtlich vergrößert sein. In einem von *Bechelli* beobachteten Falle überragte die Leber den Rippenbogen um 9,6 cm, in einem anderen Falle überragte die Milz den Rippenbogen um 13,5 cm. In beiden Fällen wird angegeben, daß bereits vorher eine mäßige Vergrößerung der Milz und der Leber bestanden hat. Wenn die Milz und die Leber palpabel sind, so erscheinen ihre vorderen Ränder stark verdickt und verhärtet. Dabei besteht eine deutliche Druckschmerzhaftigkeit, besonders bei der Leber, weniger bei der Milz. *Bechelli* konnte in keinem Falle von reaktiver Leberschwellung einen Ikterus beobachten. Er führt die Milz- und Leberschwellungen in erster Linie auf Stauungszustände zurück, glaubt aber, daß wahrscheinlich auch eine Hyperplasie der retikuloendothelialen Elemente eine wesentliche Bedeutung für das Zustandekommen der Vergrößerung dieser Organe besitzt.

Nach unserer Ansicht und nach unseren anatomischen und histologischen Untersuchungen sind diese, während der Reaktion beobachteten, Vergrößerungen von Milz und Leber weniger auf eine Stauung dieser Organe zurückzuführen, als vielmehr auf eine seröse Entzündung im

Sinne von *Rössle*. Wie die Spontanreaktion an den Hautlepromen auf eine unspezifische, toxische perifokale Entzündung zurückzuführen ist, so spielen sich auch während der Reaktion unspezifische seröse exsudative Entzündungen an denjenigen Organen ab, welche von der visceralen Ausbreitung des Aussatzes ergriffen werden. Diese Schübe von seröser interstitieller Exsudation in der Leber sind es nun, welche in erster Linie für das Zustandekommen der fortschreitenden diffusen Sklerosierung, d. h. der elephantiasischen hypertrophischen Cirrhose verantwortlich zu machen sind. Von den 31 Fällen mit lepromatöser Lebercirrhose boten in meinem Material 12 Fälle das Bild der hypertrophischen elephantiasischen Cirrhose, bei welcher die Bindegewebszunahme und die Vergrößerung des Organs nicht durch die eigentümlichen (und nur mäßig entwickelten) lepromatösen Granulome bzw. deren Narben, als vielmehr durch die ganz diffuse sklerosierende Bindegewebswucherung als Folge oft wiederholter Schübe von seröser Hepatitis im Verlaufe von spontanen Leberreaktionen bedingt war. In der Abb. 12 gebe ich eine kurze Beschreibung eines typischen Falles.

Die Abb. 12 zeigt eine *hypertrophische Cirrhose* bei einem Falle von weit vorgeschrittener *Lepra lepromatosa mixta* mit ausgedehnten Mutilationen und teilweise geschwürig zerfallenen Lepromen der Haut und leprösen Infiltrationen der inneren Organe. 49 Jahre alter Neger, leprakrank seit 6 Jahren, interniert seit 5 Jahren. Sehr bösartige und schnell verlaufene *Lepra lepromatosa* mit ausgedehnten flächenhaften Infiltrierungen der Haut im Gesicht, am Rumpf und an den Extremitäten. Von Anfang an negative *Mitsuda*-Reaktion, reichlich Bacillen im Nasenschleim und in den Hautherden. Seit 4 Jahren stärkerer Nervenbefall mit trophischen Störungen und Mutilationen. Während der 5jährigen Asylierung 6mal Spontanreaktionen, bei denen jedesmal starke Schwellungen von Milz und Leber beobachtet wurden. Seit einem Jahr Erscheinungen einer Lebercirrhose mit Ascites und großem Milztumor. Bei der Sektion sehr große Leber (2140 g), Milztumor (490 g) und 5 Liter Ascites. Leber sehr derb, auf der Oberfläche und Schnittfläche ganz fein granuliert, mit vollkommen umgebauter Läppchenstruktur und ockergelber Farbe. Die Abbildung zeigt bei Hämatoxylin-Eosinfärbung die cirrhotischen Veränderungen der Leber. Bild der elephantiasischen und weit vorgeschrittenen Cirrhose. Lepromatöse Infiltrate nur sehr spärlich im periportal Bindegewebe, mit vielen Bacillen. Ganz vereinzelte, zu *Virchow*-Zellen umgewandelte, verfettete und Bacillen enthaltende Capillarendothelien. Hochgradige Wucherung kollagenen und teilweise hyalinisierten Bindegewebes. Die Bindegewebswucherung zeigt einmal breite Züge und Stränge, welche das Leberparenchym in ganz unregelmäßigen Zügen durchkreuzen und so zahlreiche Pseudolobuli bilden. Innerhalb dieser Bindegewebsstränge deutliche Gallengangswucherung. Die Pseudolobuli selbst zeigen weit vorgeschrittene Dissoziation und Atrophie der Leberzellen, zwischen welchen sich fibrilläres Bindegewebe ganz diffus entwickelt hat. Es liegt hier eine elephantiasische hypertrophische Cirrhose vor, welche offenbar durch zahlreiche Schübe seröser Hepatitis im Verlaufe der klinisch beobachteten Spontanreaktionen entstanden ist.

Die spezifische entzündliche lepromatöse Cirrhose. Während wir die elephantiasische Cirrhose als Folge einer Sklerosierung im Anschluß an pericapilläre seröse Exsudatbildungen auffassen müssen, liegt bei der spezifischen lepromatösen Cirrhose ein anderer Vorgang hinsichtlich

der Pathogenese und des mikroskopischen Bildes vor. Wenn wir auch hier hauptsächlich hypertrophische Formen finden (durchschnittliches Lebergewicht um 1600 g), so ist das histologische Bild doch grundsätzlich von dem der elephantiasischen Cirrhose verschieden. *Makroskopisch* handelt es sich um meist *grobkörnige* Cirrhosen mit weitgehendem Umbau der Läppchenstruktur, wobei auch regenerative adenomähnliche Leber-

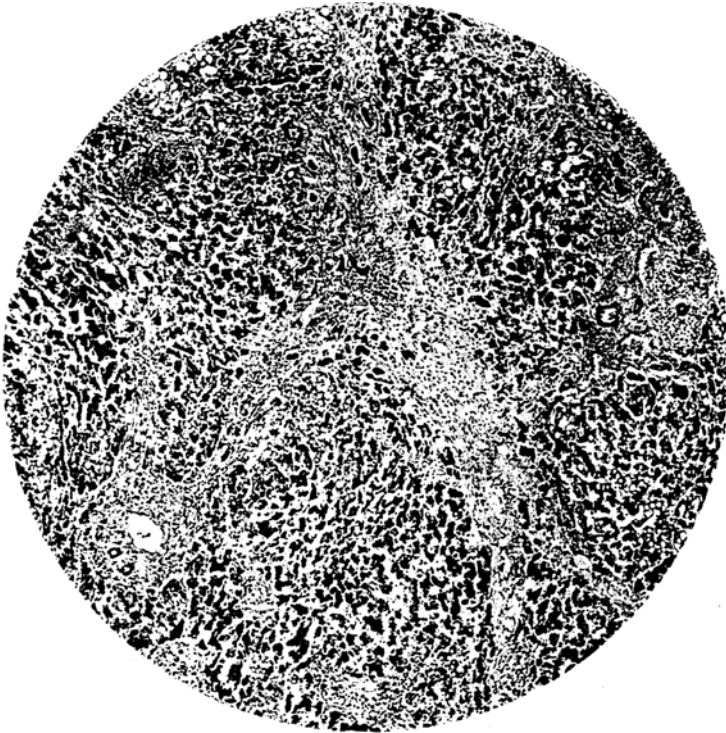


Abb. 12. Hypertrophische Cirrhose.

zellwucherungen nicht fehlen. Das Bild ist charakterisiert durch die Entwicklung mächtiger lepromatöser Infiltrate im periportalen Bindegewebe, welche dabei alle Übergänge zwischen frischeren zellreichen Infiltraten und alten, teilweise hyalinisierten Narben aufweisen. Das periportale Leprom habe ich oben eingehend beschrieben. Hier interessiert uns in erster Linie seine (die Ausheilung des Leproms bedeutende) narbige Umwandlung und der damit verbundene Umbau der Läppchenstruktur. Ein Leprom kann sich, wie jedes andere chronisch entzündliche Granulom, unter zunehmender Faserbildung und weitgehendem Zellschwund in echtes Narbengewebe umwandeln. Das kommt in besonders eindrucksvollen Bildern in der Leber im Anschluß an die lepromatöse periportale

Infiltrierung vor. Wir finden dann das periportale Gewebe mächtig verbreitert und hyalinisiert. Zwischen den Bindegewebsfasern sind *Virchow*-Zellen und Bacillen nur noch spärlich, in manchen Bezirken überhaupt nicht mehr nachweisbar. Das periportale Bindegewebe setzt sich dabei in unregelmäßigen Zügen in die Acini fort und tritt oft mit dem periportal Bindegewebe benachbarter Läppchen in Verbindung. Dadurch schwindet mehr und mehr die ursprüngliche Läppchenstruktur. Gleichzeitig bestehen Parenchymdegenerationen (fettige Entartung). Während aber bei der elephantiasischen Cirrhose regenerative Veränderungen in der Regel fehlen, treten sie bei dieser Form der spezifischen Cirrhose relativ häufig auf. Wir finden sie in Form kleinerer und größerer adenomähnlicher Wucherungen der Leberzellen und der Gallengänge, wodurch sich das Bild der gewöhnlichen Cirrhose noch mehr nähert.

Wenn wir berücksichtigen, daß diese spezifische lepromatöse Cirrhose im Grunde ein Narbenstadium nach einer teils ausgeheilten, teils fortschreitenden leprösen Infektion der Leber darstellt, so wird uns der wechselnde Bacillengehalt verständlich. Das frische, an vakuolisierten *Virchow*-Zellen reiche periportale Leprom enthält immer Bacillen in meist großer Zahl. Die hyalinisierten narbigen Veränderungen des periportal Bindegewebes zeigen dagegen entweder überhaupt keine Bacillen oder nur eine sehr spärliche Zahl. Unter den 31 Fällen von lepröser Cirrhose habe ich das Bild der spezifischen entzündlichen lepromatösen Cirrhose 19mal gesehen, sie kommt also häufiger vor als die hypertrophische Cirrhose als Endstadium oft wiederholter seröser Entzündungen. Der wesentliche Unterschied der spezifischen entzündlichen Cirrhose gegenüber der elephantiasischen Form besteht im histologischen Bild in den sehr ausgedehnten lepromatösen Infiltrierungen, die wir bei der hypertrophischen oder mehr diffusen Form der Sklerosierung nicht antreffen. Die Verhärtung der Leber beruht also auf der Entwicklung (bzw. Vernarbung) spezifischer Granulome und nicht auf der Sklerosierung im Gefolge einer toxischen serösen Entzündung. Dementsprechend entwickelt sich das Narbengewebe vorwiegend im *Glissonschen* Kapselgewebe, wobei die Läppchenstruktur zunächst erhalten bleiben kann, später kommt es aber immer zum Umbau. Bei allen 19 Fällen handelt es sich um weit vorgeschrittene *Lepra lepromatosa* mit chronischem Verlauf zwischen (8 und 29 Jahren) und starker allgemeiner lepröser Durchseuchung bei vorwiegender Beteiligung der Leber, der Lymphdrüsen und der Milz. Die Milz war in allen Fällen vergrößert (zwischen 190 und 520 g), bei 15 Fällen bestand Ascites (zwischen 600 und 3000 ccm). Das Lebergewicht schwankte zwischen 1200 und 2450 g. In den Abb. 13—15 gebe ich einige typische Beispiele.

Die Abb. 13 zeigt eine *beginnende Lebercirrhose* bei multiplen größeren Lepromen der Leber. Fall von *Lepra lepromatosa mixta*. Leprakrank seit 16 Jahren, asyliert seit 9 Jahren. Während der Beobachtung im Asyl zwei Spontanreaktionen

beobachtet. Der Fall zeigte klinisch sehr zahlreiche knotige und flächenhafte Infiltrierungen der Haut im Gesicht, am Rumpf und an den Extremitäten. Die tastbaren peripheren Nerven, insbesondere der Nervus ulnaris diffus verdickt. Starke Sensibilitätsstörungen, sowie Mutilationen an den Händen und Füßen, große perforierende Geschwüre an den Fußsohlen. Kein Alkoholabusus in der Anamnese. Während der klinischen Beobachtung *Mitsuda*-Reaktion negativ, *Wassermann*- und *Kahnsche* Reaktion positiv. Reichlich Bacillen im Nasenschleim und in den Hautherden. Bei der Sektion Leber vergrößert (1700 g) und sehr derb,

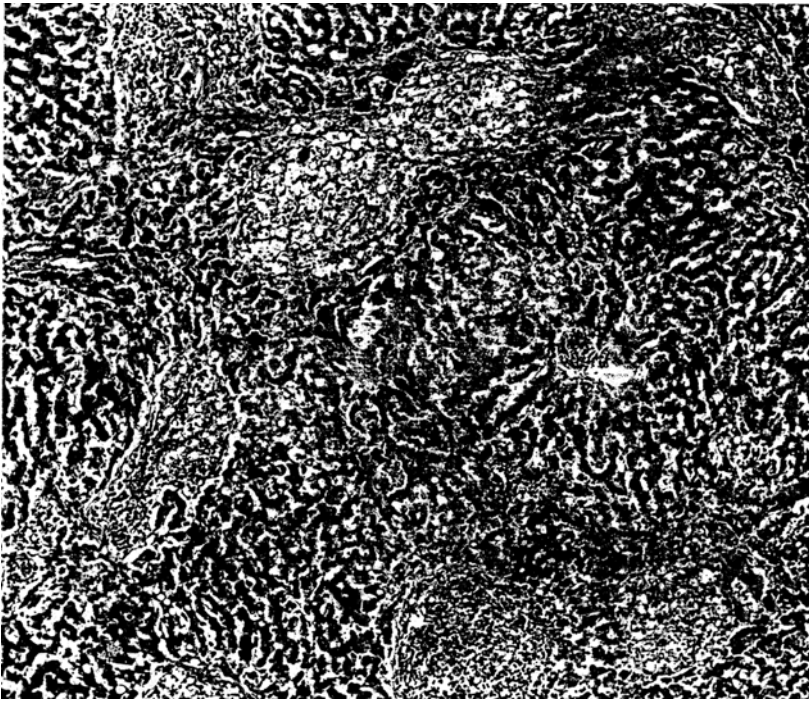


Abb. 13. Beginnende lepromatöse Cirrhose.

aber noch keine deutliche Pseudoläppchenbildung. Auf der Schnittfläche sehr zahlreiche größere knotige und streifige, oft ringförmig angeordnete gelbe Leprome. Milz mäßig vergrößert (240 g) mit vielen auf der Schnittfläche gut sichtbaren gelblichen Lepromen. Geringer Ascites (500 ccm). Im übrigen das Bild der vorgeschrittenen Lepra lepromatosa mit starker Beteiligung der Lymphdrüsen, des Knochenmarks, der Hoden, des Zungengrundes, Kehlkopfes und der Nasenschleimhaut. Die Abbildung zeigt das mikroskopische Bild der Leber. Bei noch verhältnismäßig gut erhaltener Läppchenstruktur viele größere Leprome mit zahlreichen *Virchow*-Zellen und ziemlich starker kleinzelliger Infiltrierung der Randpartien. Diffuse Hyperplasie der Endothelien, von diesen viele zu vakuolisierten *Virchow*-Zellen umgewandelt. Innerhalb der Herde viele Bacillen.

Die Abb. 14 zeigt eine *Lebercirrhose* bei einem Falle von lepromatösem Aussatz. Leprakrank seit 13 Jahren, interniert seit 7 Jahren. Während der Internierung drei spontane Leprareaktionen beobachtet. Klinisches Bild der Lepra tuberosa

mit nur sehr geringen Sensibilitätsstörungen, keine Mutilationen. Reichlich Bacillen im Nasenschleim und in den knotigen Hautveränderungen. *Mitsuda*-Reaktion negativ, Wa.R. positiv. Kein Alkoholabusus in der Anamnese. Seit einem Jahr Erscheinungen im Sinne einer Lebercirrhose. Leber leicht vergrößert und sehr derb. Ascites. Anatomisch typisches Bild der *Laënnec*-Cirrhose. Leber von etwa normaler Größe (1400 g), sehr derb und feinhöckerig. Auf der Schnittfläche deutlicher Umbau und Pseudoacinusstruktur. Dabei läßt das streifige Bindegewebe sehr deutliche gelbliche Einlagerungen erkennen. Am Leberhilus viele stark vergrößerte buttergelbe Lymphdrüsen. Die Milz ziemlich groß und derb (330 g). Auf der Schnittfläche der Milz zahlreiche knotige Leprome. 3000 ccm Ascites. Im übrigen vorgeschrittene Lepra der Eingeweide mit starker Beteiligung

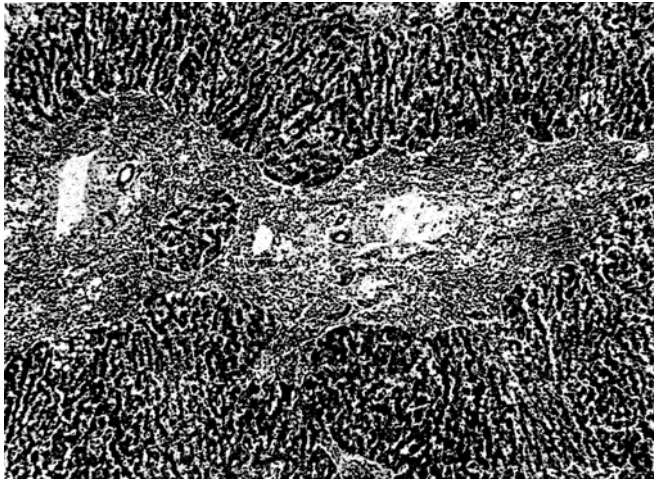


Abb. 14. Lepromatöse Cirrhose.

aller Lymphdrüsen, des Kehlkopfes, der Nasenschleimhaut, der Hoden und des Knochenmarks. Die Abbildung zeigt das stark verbreiterte und kleinzellig infiltrierte periportale Bindegewebe mit deutlicher Gallengangswucherung sowie vielen vakuolisierten *Virchow*-Zellen (auf der linken Seite der Abbildung gut erkennbar). In dem stark verbreiterten Bindegewebe ein abgeschnürtes Leberläppchen. Innerhalb der *Virchow*-Zellen reichlich Bacillen.

Die Abb. 15 zeigt eine *Lebercirrhose* bei einem Falle von *Lepra lepromatosa* von sehr chronischem Verlauf. 64-jähriger Mann, leprakrank angeblich seit 29 Jahren, interniert seit 10 Jahren. Klinisches Bild der *Lepra tuberosa*, reichlich Bacillen im Nasenschleim und in den Hautherden. *Mitsuda*-Reaktion negativ. Keine wesentlichen Sensibilitätsstörungen, keine Mutilationen. Kein Alkoholabusus in der Anamnese. Während der Asylierung nur eine Spontanreaktion beobachtet. Seit 2 Jahren Erscheinungen einer Lebercirrhose mit reichlich Ascites. Anatomisch typisches Bild der atrophischen Lebercirrhose. Leber stark geschrumpft (1100 g), sehr derb, höckerig. Auf der Schnittfläche ist das Bild zunächst von dem einer gewöhnlichen *Laënnec*-Cirrhose nicht zu unterscheiden. Lediglich an der Leberperipherie zahlreiche stark vergrößerte und buttergelbe Lymphdrüsen. Milz 390 g, sehr derb, fibrös, auf der Schnittfläche streifige und knotige Leprome. Vorgeschrittene Lepra der Lymphdrüsen, des Kehlkopfes und der Nasenschleimhaut.

e) Die lepromatöse Infiltrierung mit Amyloidose.

Eine der häufigsten Komplikationen des lepromatösen Aussatzes stellt in vorgeschrittenen Stadien die *allgemeine Amyloidentartung der Organe* dar. Ich habe sie unter 251 Sektionen 74mal gesehen, wobei nur diejenigen Fälle berücksichtigt sind, welche eine deutliche und bereits makroskopisch wahrnehmbare Amyloidose zeigten. Von der Amyloidentartung betroffen sind in erster Linie folgende Organe: Die Milz, die Leber, die Nieren, der Herzmuskel, der Magen-Darmkanal,

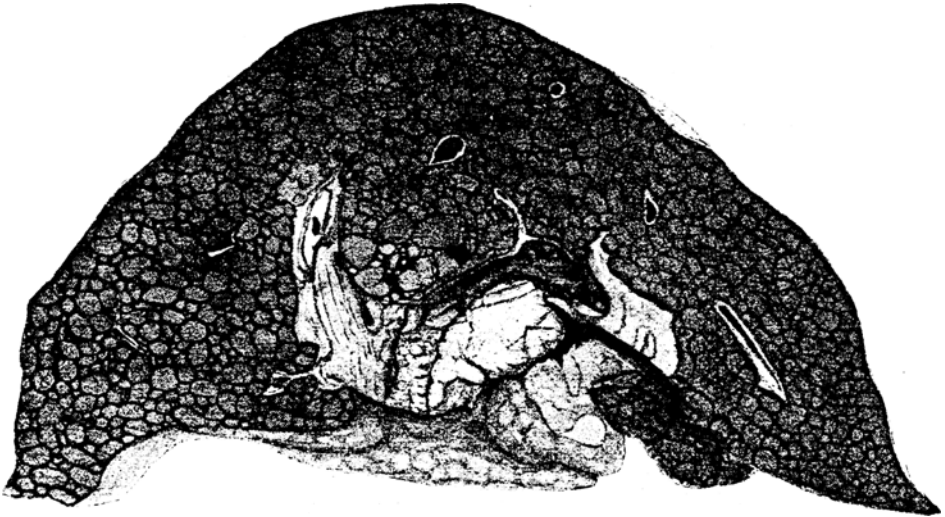


Abb. 15. Lepromatöse Cirrhose.

das Knochenmark, die Lymphdrüsen und schließlich das ganze Bindegewebe. Die Leber ist so gut wie immer beteiligt, es gibt kaum einen Fall von lepromatösem Aussatz mit einer sich über 6—8 Jahre erstreckenden Krankheitsdauer, ohne daß Spuren amyloider Entartung der Leber nachweisbar sind. Ein Zusammenhang zwischen einer chronischen Eiterung und der Amyloidose besteht bei der Lepra sicher nicht. Ich habe die generalisierte Amyloidose aller Organe (auch in stärkstem Grade) bei solchen Fällen gesehen, die weder Mutilationen noch geschwürige Hautveränderungen aufwiesen. Dagegen bestehen offenbar Zusammenhänge zwischen der Häufigkeit spontaner Leprareaktionen und dem Grad der amyloiden Organentartung. Ich habe oben bereits darauf hingewiesen, daß die spontane Leprareaktion mit ihrer perifokalen serösen Entzündung sicher eine Rolle für das Zustandekommen der Organsklerosen und besonders auch der hypertrophischen Lebercirrhose spielt. Warum es in dem einen Falle zu sklerosierenden Organveränderungen, im anderen Falle zur amyloiden Organdegeneration

kommt, ist nicht zu klären. Die spontane Leprareaktion ist, wie ich früher zeigen konnte, eine allergische Reaktion; daß derartige Überempfindlichkeitsreaktionen eine große Bedeutung für das Zustandekommen der Amyloidose haben, darf heute als bewiesen angesehen werden (*Domagk, Arndt, Letterer* u. a.). Die Amyloidose bei der Lepra ist geradezu ein Schulbeispiel dafür, daß chronisch-entzündliche und durch Überempfindlichkeitsreaktionen gekennzeichnete Krankheiten ohne wesentliche Eiterung oder Organzerstörungen zur Amyloidose führen können; der Aussatz ist ja durch das häufige spontane Auftreten von „spontanen Leprareaktionen“ charakterisiert. Bei allen Fällen mit allgemeiner Amyloidose handelt es sich um Leprakranke mit einem Krankheitsverlauf zwischen 6 und 34 Jahren, der durchschnittliche Krankheitsverlauf beträgt 17 Jahre. Alle Fälle zeigten im Verlaufe ihrer Erkrankung zahlreiche Spontanreaktionen (zwischen 6 und 11 Reaktionen, welche sich zum Teil über ein ganzes Jahr erstreckten).

Makroskopisch zeigt die Leber das typische Bild der speckigen Amyloidleber, bei welcher sich aber immer auch Leprome makroskopisch und mikroskopisch in der Kapsel und auf der Schnittfläche nachweisen lassen. Bei keinem der 74 Fälle mit Leberamyloid habe ich Leprome in der Leber vermißt, meistens sind sie sehr zahlreich und fast ausschließlich auf das periportale Bindegewebe beschränkt. Es sei hier noch besonders erwähnt, daß ich bei keiner anderen Krankheit bisher so schwere Formen der Organamyloidose beobachtet habe, als beim lepromatösen Aussatz. Das trifft neben der Leber auch für die Nieren zu. Ich werde später noch zeigen, daß die so oft in der Literatur zitierte „lepröse Nephritis“ überhaupt nicht existiert, daß es dagegen in den Nieren sehr häufig zu schwerster Amyloidose und in einem relativ hohen Prozentsatz zu einer echten Amyloidschrumpfniere mit Niereninsuffizienz kommt.

Die Leberamyloidose zeigt bei der Lepra insofern ein spezifisches Bild, als sie stets mit einer lepromatösen Infiltrierung verbunden ist. Dabei kommen auch Schrumpfungerscheinungen der Leprome vor, welche zu einem weitgehenden Umbau der Läppchenstruktur führen können. Das gemeinsame Vorkommen einer Amyloidose mit einer lepromatösen Lebercirrhose ist relativ häufig, unter den 74 Fällen mit starkem Leberamyloid habe ich cirrhoseähnliche Bilder im ganzen 29mal gesehen. Die Leber ist im allgemeinen sehr groß, in meinem Material zwischen 1700 und 4300 g schwer (Durchschnittsgewicht 2350 g). Auch bei den cirrhoseartigen Schrumpfungerscheinungen kommt es nicht zu einer Verkleinerung des amyloid entarteten Organs, es findet sich dann nur eine feine Granulierung der Oberfläche und ein mehr oder weniger deutlicher Umbau auf der Schnittfläche. In den Abb. 16—18 gebe ich drei typische Beispiele von lepromatöser Hepatitis mit Amyloidose.

Die Abb. 16 zeigt eine hochgradige *Amyloidose der Leber* bei einem 52jährigen Mann mit vorgeschrittener Lepra lepromatosa. Tuberöse und flächenhafte Leprome

der Haut im Gesicht, am Rumpf und an den Extremitäten. Gleichzeitiger Befall der Extremitätennerven mit Anästhesien und Mutilationen. Leprakrank seit 24 Jahren, interniert seit 9 Jahren. *Mitsuda*-Reaktion stets negativ. Reichlich Bacillen im Nasenschleim und in den Hautherden. In den ersten 6 Jahren der Internierung vier Spontanreaktionen, davon eine 6 Monate lang. In den letzten 3 Jahren fast ununterbrochene („große“) Spontanreaktion. Seit dieser Zeit ständige Albuminurie; zunehmende Milz- und Leberschwellung. Sektionsbefund: Lepra lepromatosa der Haut und der Eingeweide, besonders der Lymphdrüsen, der Leber,

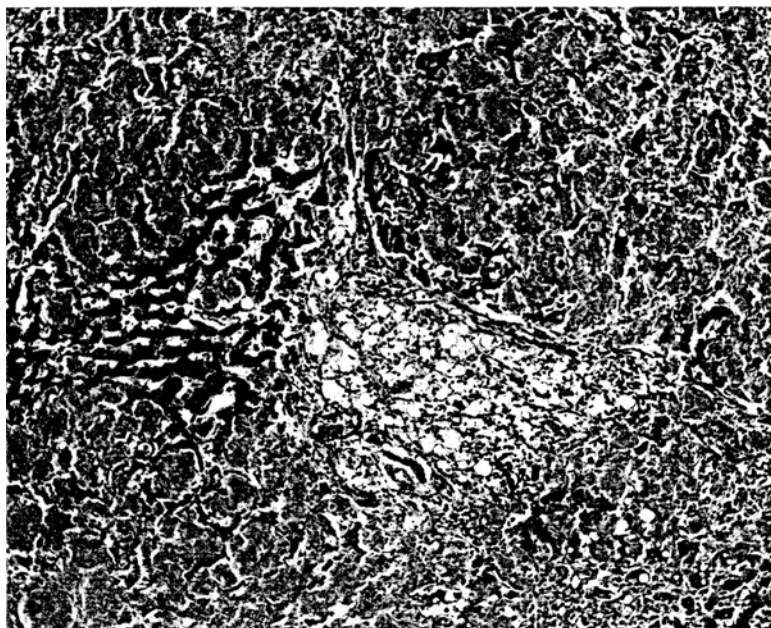


Abb. 16. Periportales Leprom, Amyloid.

der Milz. Hochgradige allgemeine Amyloidose (Leber, Milz, Nieren, Herz, Dickdarm). 4200 g schwere typische Amyloidleber, auf deren Schnittfläche sich zahlreiche kleine, gelbe Leprome erkennen lassen. Die Abbildung zeigt im Zentrum ein typisches periportales Leprom, im übrigen das Bild einer hochgradigen Amyloidose mit entsprechender Atrophie der Leberzellen.

In der Abb. 17 ist eine hochgradige *Amyloidose der Leber* bei einem Fall von Lepra lepromatosa dargestellt. Die Abbildung zeigt die beginnenden Schrumpfungsercheinungen, die vom lepromatös infiltrierten periportalen Bindegewebe ausgehen. Letzteres zeigt eine starke Vermehrung des fibrillären Bindegewebes, sowie zwischen den Bindegewebsfasern noch ziemlich zahlreiche *Virchow*-Zellen mit reichlichen Bacillen (letztere in der Abbildung schwarz dargestellt). Um das periportale Gewebe nur spärliche erhaltene Trabekel, in der Peripherie der Abbildung hochgradiges Amyloid. Die Abbildung wurde nach einer kombinierten Amyloid- und Bacillenfärbung (nach *Faraco*) angefertigt. Das Präparat stammt von einem 48 Jahre alten Manne mit vorgeschrittener Lepra lepromatosa der Haut und der Eingeweide. Leprakrank seit 15 Jahren, interniert seit 8 Jahren. *Mitsuda*-Reaktion stets negativ, reichlich Bacillen im Nasenschleim und in den Hautherden.

Während der Internierung insgesamt 6 Spontanreaktionen beobachtet. In den letzten 3 Jahren zunehmende Vergrößerung der Milz und der Leber. Hochgradige Albuminurie, Ascites, mehrfach punktiert und bis zu 3 Liter entleert, Exitus unter den Erscheinungen der Niereninsuffizienz. *Anatomisch*: Lepra tuberosa der Haut, aber keine geschwürigen Hautveränderungen und keine Mutilationen; starke lepromatöse Infiltrierung der Leber, der Milz, des Knochenmarks, der Lymphdrüsen, des Zungengrundes und des Kehlkopfes, lepröse Hodenatrophie. Starke



Abb. 17. Beginnende Schrumpfung einer Amyloidleber bei periportal lepromatöser Infiltrierung. Bacillenfärbung (Leprabacillen schwarz).

allgemeine Amyloidose, besonders der Leber, der Milz, der Nieren (Amyloid-schrumpfnieren) und des Herzens, weniger des Darmkanals.

Die Abb. 18 zeigt den *cirrroseartigen Umbau einer Amyloidleber* bei vorgeschrittenem lepromatösem Aussatz. In der Abbildung erkennt man bei Hämatoxylin-Eosinfärbung die sehr starke amyloide Degeneration der Leber mit weitgehendem Schwund des Parenchyms bis auf spärliche periphere Epithelreste. Starke bindegewebige Verbreiterung des periportal Gewebes, welches noch viele streifig angeordnete *Virchow*-Zellen enthält. Bereits deutlicher Umbau der Läppchenstruktur (Bild der lepromatösen Cirrhose). Das Präparat stammt von einem 61 Jahre alten Leprakranken, krank seit 22 Jahren, interniert seit 10 Jahren. Klinisch Lepra lepromatosa tuberosa ohne Befall der Nerven, keine geschwürigen Hautveränderungen und keine Mutilationen. *Mitsuda*-Reaktion stets negativ, reichlich Bacillen im Nasenschleim und in den Hautherden. Während der Internierung 9 Spontanreaktionen beobachtet, davon 3 zwischen 6 und 9 Monaten Dauer. In den letzten 3 Jahren ständig zunehmende Vergrößerung der Milz und

der Leber sowie hochgradige Albuminurie. Exitus unter dem Bilde der Niereninsuffizienz (Amyloidschrumpfniere). *Anatomisch:* Weit vorgeschrittene Lepra lepromatosa tuberosa der Haut ohne Geschwürsbildung, keine Mutilationen. Starke Beteiligung der visceralen Organe, besonders der Leber, der Milz, der Lymphknoten, des oberen Respirationstraktus, des Knochenmarks. Hochgradige allgemeine Amyloidose. Amyloidschrumpfnieren. Die Leber 3900 g schwer, sehr derb und von speckigem Aussehen, dabei fein granuliert. In der Kapsel und auf der Schnittfläche viele rundliche, spindelige und sternförmige Leprome. Ascites (2000 cem).

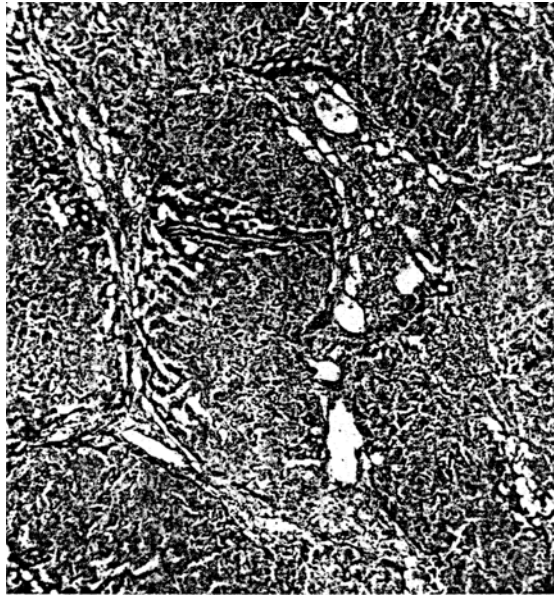


Abb. 18. Cirrhose einer lepromatösen Amyloidleber.

f) Lepra und Tuberkulose der Leber.

Bekanntlich hat der *Erreger der Tuberkulose* viele Ähnlichkeiten mit dem *Erreger der Lepra*; gelegentlich kann es schwierig sein, rein bakteriologisch die beiden säurefesten Stäbchen im Abstrich oder im histologischen Präparat zu unterscheiden, besonders dann, wenn die Leprabacillen vereinzelt und nicht in der typischen zigarrenbündelähnlichen Lagerung auftreten, wie das z. B. bei den uncharakteristischen leprösen Infiltraten der Haut der Fall ist. Zudem können beide Erreger Gewebsreaktionen hervorrufen, welche außerordentlich ähnlich sind; das trifft in hohem Maße für die *tuberkulide Lepra* zu. Diese kann in der Haut histologische Veränderungen hervorbringen, welche oft überhaupt nicht von einer *Hauttuberkulose* zu unterscheiden sind. Wäre nicht der Lupus in den meisten warmen Ländern eine sehr seltene, die Hautlepra dagegen

eine sehr häufige Erkrankung, so würden wahrscheinlich Verwechslungen zwischen beiden Krankheiten viel öfter vorkommen. Dazu kommt, daß die Diagnose der leprösen Natur der tuberkuliden Lepra noch dadurch wesentlich erschwert wird, daß in den Gewebsveränderungen der Haut Bacillen entweder gar nicht oder nur ganz vereinzelt und dazu noch oft nur in degenerierten Formen vorhanden sind. Überlegt man dann noch, daß auch beim Lupus der Tuberkelbacillennachweis im Gewebsschnitt sehr schwierig sein kann und oft versagt, so ergibt sich daraus die Schwierigkeit der Differentialdiagnose. Hier wird man in vielen Fällen, in denen auch die klinischen Unterscheidungsmerkmale (z. B. die Anästhesie bei tuberkulid-lepröser Infiltration der Haut) wenig charakteristisch sind, lediglich mit Hilfe des Tierversuches weiterkommen. Bei der Ähnlichkeit zwischen tuberkulider Lepra und granulierender Tuberkulose hat *Delamare* die Frage aufgeworfen, ob es sich bei ersterer nicht überhaupt um „*Tuberkulide*“ bei *Lepra* handeln könne. Diese Auffassung ist aber abzulehnen, besonders für alle diejenigen Fälle, bei denen Sensibilitätsstörungen nachweisbar sind. Im anderen Falle wäre man gezwungen, eine besondere Neigung der Tuberkulide, sich an den leprös-anästhetischen Stellen festzusetzen, anzunehmen. Das ist aber nicht der Fall. Das nicht lepröse Erythema nodosum lokalisiert sich beispielsweise bei Leprösen in der gleichen Weise wie bei Nichtleprösen, ohne irgendeine Prädilektion für die vorher leprös erkrankte Haut erkennen zu lassen. Gegen die tuberkulöse Natur der tuberkuliden Lepra wurde ferner geltend gemacht, daß in den meisten Fällen von tuberkulider Lepra beginnende oder sichere Verkäsung (innerhalb der Infiltrate) vorhanden ist, wie sie in dieser Form bei der Hauttuberkulose fehlt. Dieses Argument wurde besonders von *Klingmüller* geltend gemacht. Wir haben diesen Einwand aber in dieser allgemeingültigen Fassung nicht bestätigen können. Nach unseren Erfahrungen verläuft die tuberkulide Lepra ebenso *ohne Verkäsung* wie die Hauttuberkulose, ja wir haben in den meisten Fällen nachweisen können, daß dieses *Fehlen von Verkäsung bei der tuberkuliden Lepra* in differentialdiagnostischer Hinsicht ein wichtiges Symptom ist. Lediglich bei der tuberkuliden *Nervenlepra* kommen ausgedehnte Verkäsungen vor, welche dann fälschlich als „*Nervenabszesse*“ bezeichnet werden. Die lepröse Natur der tuberkuliden Lepra ist dann auch in den letzten Jahren (zuerst von *Lie*) rückhaltlos anerkannt worden.

Die Frage der *Kombination zwischen Tuberkulose und Lepra* ist insofern von großer Bedeutung, als sicher ist, daß die beiden Krankheiten sich gegenseitig in ihrem Verlauf weitgehend beeinflussen können. Das mag vielleicht darauf zurückzuführen sein, daß es sich um Erreger aus derselben Gruppe handelt, welche in der Lage sind, gewisse *Gruppenimmunitätsreaktionen* hervorzurufen. Derartige Reaktionen sind wiederholt beobachtet und in der Literatur eingehend beschrieben worden. So hat z. B. *Möller* nachweisen können, daß das Serum von an Lepra tuberosa oder an Lepra mixta leidenden Kranken (d. h. also wahrscheinlich in

den meisten Fällen von lepromatösem Aussatz) in 95% bis 100% gegenüber Tuberkulin-Präparaten eine positive Komplementbildungsreaktion zeigte, während die anästhetische und nervöse Form der Lepra (d. h. die tuberkulide Lepra) nur in 23% eine positive Komplementbildung ergab. Im Blutserum der Leprösen fanden sich komplementbindende Antikörper in stärkerem Maße gegenüber der Bacillenemulsion als gegenüber Präparaten aus der Kulturflüssigkeit von Tuberkelbacillen. Nach allen Literaturangaben läßt sich aus dem Befund von tuberkulösen Antikörpern im Blutserum Lepröser ein Rückschluß auf eine gleichzeitig bestehende Tuberkulose *nicht* ziehen. Die Komplementbildung der Leprasera gegenüber Tuberkulosepräparaten tritt um so stärker auf, je mehr sich die Fälle von der anästhetischen (also tuberkuliden) Form entfernen und der gemischten und tuberosen (also lepromatösen) Form nähern. Es scheint daher, daß diese Eigenschaften mit der großen Ausdehnung der leprösen Krankheitsherde im Organismus (also mit dem Grad der allgemeinen leprösen Durchseuchung) zusammenhängen, wofür auch die Beobachtung spricht, daß bei der ausgeheilten Lepra die Reaktion negativ ausfällt. *R. O. Stein* untersuchte die histologischen Unterschiede von Lepra und Tuberkulose und kam zu dem Ergebnis, daß tuberkulöse Meerschweinchen auf eine intraperitoneale Einspritzung von Leprabazillen in gleicher Weise wie auf Tuberkelbacillen mit der Bildung eines reichlichen klaren, lymphocytenreichen und leucocytenarmen Exsudates reagieren. Dabei kommt er zu dem Schluß, daß die Aggressine im Sinne *Baileys* bei beiden Krankheiten gleich sind. Während aber die Exsudatflüssigkeit der mit Tuberkelbacillen wiedergeimpften Tiere schon nach einigen Stunden gar keine extracellulär gelegenen säurefesten Stäbchen mehr enthält, finden sich in dem durch intraperitoneale Einimpfung von Leprabacillen verursachten Exsudat tuberkulöser Meerschweinchen noch extracelluläre Stäbchen in großer Menge. Es scheinen in diesem Versuch also diejenigen Stoffe, welche die extracellulären Tuberkelbacillen zur Auflösung bringen, die Leprabacillen nicht anzugreifen. Die *Aggressine* sind also bei den Krankheiten, der Lepra und der Tuberkulose gemeinsam, dagegen sind die *Lysine* verschieden. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen von *Kraus* und *Hofer*, welche als erwiesen angenommen hatten, daß durch die Vorbehandlung mit säurefesten Bakterien spezifische Antikörper entstehen. Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, daß der Tuberkelbacillus Receptoren enthält, welche Tuberkulin verankern können, während das Leprom solche Receptoren offenbar nicht besitzt. Deshalb gelingt es, gesunde Tiere nach Einbringen tuberkulösen Gewebes in die Bauchhöhle mit einer Tuberkulineinspritzung zu töten, während Tiere, denen man Lepraknoten eingeimpft hatte, durch Tuberkulin nicht getötet werden. Dieser letzte Versuch mißlingt auch, wenn man das Leprom vorher mit Antiformin aufschließt. Dadurch erklärt sich letzten Endes auch das Versagen einer Tuberkulinkur bei Leprösen. Der positive Ausfall einer Tuberkulinreaktion wird nach *Kraus* und *Hofer* nicht durch den leprösen Prozeß, sondern durch eine zufällige, gleichzeitig bestehende Tuberkulose hervorgerufen. *Clegg, McCoy* und *Hollman* fanden, daß das Serum von einigen Leprösen säurefeste Kulturen, welche von Leprösen isoliert waren, agglutiniert, und zwar mit einer geringen Menge der Kultur. Spritzt man bei Leprösen derartige säurefeste Kulturbacillen ein, so erwerben sie in der Mehrzahl der Versuche spezifische Agglutinine. Agglutinationsuntersuchungen ermöglichen außerdem die Klassifizierung in Gruppen bei den säurefesten Bacillen; wenn das Fett extrahiert wird, so wird die Reaktion nicht spezifischer, auch schafft die Immunisierung von Kaninchen mit Lepromaterial keine Agglutinine für säurefeste Kulturen. Das lepröse Serum enthält die normale Menge von Komplement, es bindet Komplement bei Antigen aus Lepromen, doch ist die Reaktion nicht spezifisch.

Diese kurze Übersicht über die serologischen und immunologischen Beziehungen zwischen dem Aussatz und der Tuberkulose mögen zum Verständnis der folgenden Schilderung der morphologischen Beziehungen zwischen beiden Krankheiten genügen.

Es ist bekannt, daß die Tuberkulose bei gleichzeitiger Lepra besonders gefährlich ist und meistens sehr bösartig verläuft. Sie tritt hauptsächlich bei der lepromatösen Form des Aussatzes als Tuberkulose der *Lungen* unter der gewöhnlichen Form der Phthise, aber auch als ausgebreitete Tuberkulose der inneren Organe in Erscheinung. Ihre ungünstige Wirkung auf die Leprösen haben besonders hervor gehoben *Lie*, *Legendre*, *Kerr*, *Denney*, *Hopkins*, *Wolley*, *Lara*. Besonders *Babes* und *Schäffer* haben die große Empfänglichkeit der Leprösen für Tuberkulose betont und *Kobayashi* hat in seinen eingehenden Untersuchungen über die viscerale Lepra feststellen können, daß die Tuberkelbacillen im leprösen Organ ebenso virulent sind wie im nichtleprösen. Er gibt an, daß bei seinen 60 Sektionen von Leprösen in 53,3% bei allen Krankheitstypen im Lungengewebe tuberkulöse Veränderungen zu finden waren.

Die häufigste Form von Kombination der Tuberkulose mit Lepra ist diejenige des gemeinsamen Vorkommens von Lungentuberkulose mit generalisierter lepromatöser Lepra. Die starke Verbreitung der Lungentuberkulose in *Culion* wurde zwar von *Embrey* auf die früher ungenügende Ernährung der Leprakranken zurückgeführt, doch ist die Zunahme der Todesfälle an Lungentuberkulose bei Leprösen sicher zum Teil auf die bessere Differentialdiagnostik zwischen beiden Krankheiten zurückzuführen (*Lara*). Während z. B. in der älteren Lepraliteratur die „*Lungenlepra*“ noch eine große Rolle spielt, wird sie heute kaum noch erwähnt. Ich selber habe eine echte Lepra der Lunge niemals, eine käsige Lungentuberkulose dagegen häufig gesehen. Auch *Sugai* kommt zu der Überzeugung, daß die Leprabacillen eine gesunde Lunge nicht angreifen. Ich erwähne dann noch die Untersuchungen von *Lie* über Tuberkulose in der Milz und in erweichten Halsdrüsen und die Angaben von *Kobayashi*, *Philippson* und *Schäffer* über das gleichzeitige Vorkommen von Tuberkulose und Lepra in den inneren Organen. Bemerkenswert sind ferner die Untersuchungen der Sputa von 210 Leprösen von *Denney*; bei anästhetischer (tuberkulider?) Lepra waren im Bezug auf säurefeste Bacillen 23% positiv, bei nodulärer (lepromatöser) Lepra 67%, bei gemischter 38%, bei allen Leprösen zusammen 47% positiv; von 75 Leprösen wurde das Sputum, in dem säurefeste Bacillen gefunden wurden, gesammelt und in 18,7% Tuberkelbacillen auf *Dorsett*-Eiernährboden gezüchtet; von 7 geimpften Meerschweinchen bekamen 6 Tuberkulose; die 14 Fälle, deren Sputum Tuberkelbacillenkulturen ergab, waren klinisch tuberkulös, 9 von ihnen starben an Tuberkulose, während bei 5 Fällen die tuberkulöse Affektion ausheilte. *McCoy* hat in Molokai während einer Zeit von 9 Monaten unter etwa 650 erwachsenen Leprösen 10 Fälle (1,5%) von Drüsentuberkulose beobachtet. Lungentuberkulose ist dagegen nach *McCoy* bei Leprakranken nicht häufig. Der Beweis einer Tuberkulose in den inneren Organen bei gleichzeitig bestehender Lepra ist noch in folgenden Organen erbracht worden: Mesenterialdrüsen, Bronchial-, Tracheal-, Leisten-, Achsel- und Halsdrüsen, Knochenmark, Niere, Haut, Hoden, Nebenhoden, periphere Nervenstämmе, Leber, Kehlkopf, Milz, Pleura, Peritoneum, Darm, Tonsille, Analfistel (*Auché* und *Carrière*). Nach *Rogers* scheint die tuberkulöse Durchseuchung gegen eine spätere Ansteckung mit Lepra zu immunisieren; er stützt seine Ansicht durch folgende Tatsachen: Lepra als Eingeborenkrankheit ist unter den hochtuberkulisierten Rassen Westeuropas und in den gemäßigten Zonen Nordamerikas (wo in etwa 90% der über 50 Jahre alten Menschen die *Pirquet*-Reaktion positiv ist) äußerst selten; sie ist weit ausgebreiteter zu etwa 1% in China, Indochina und Indien, wo nur etwa 50% der Bevölkerung positiven *Pirquet* hat; dagegen zeigen solche Teile der Welt wie Ozeanien und das tropische Afrika, wo sehr niedrige Grade von Tuberkulisation (etwa 7—15%) vorkommen, die höchste Lepraverbreitung von 5—60%. Für die Ansicht von *Rogers* sprechen unsere Sektionsbefunde bei tuberkulider Lepra insofern, als wir bei dieser gutartigen Lepraform wiederholt einen ausgeheilten tuberkulösen Primärkomplex gefunden haben. Diesen Befund habe ich aber im Sinne

einer Gruppen-Immunität gedeutet, er spricht meines Erachtens mehr dafür, daß bei demselben Individuum eine gleichhohe Resistenz gegenüber der Lepra und der Tuberkulose besteht und er ist nicht so zu deuten, daß eine überstandene Tuberkulose gleichzeitig vor einer Ansteckung mit Lepra schützt. Diese Ansteckung ist, wie ich zeigen konnte, durchaus möglich, nur verläuft sie nach meinen Erfahrungen nur dann bösartig, wenn gleichzeitig eine lepromatöse Lepra besteht.

Danielsen und *Böck* haben offenbar typische tuberkulöse Veränderungen in den inneren Organen und besonders an serösen Hautherden als „leprös“ beschrieben. *Virchow*, *Hansen* und *Arning* haben erst die Lepra der inneren Organe einwandfrei erkannt und diese von gleichzeitiger Tuberkulose getrennt. Das gemeinsame Vorkommen von Lepra und Tuberkulose in den inneren Organen ist dann von *Bjarnhjedinson*, *Denneg*, *Ritter*, *Lie*, *Rake*, *Søgaard*, *Jeanselme* u. a. beschrieben worden. Soweit dies aus den Beschreibungen hervorgeht, handelt es sich nur um Fälle mit offenbar lepromatösem Aussatz.

Diese Angaben aus der Literatur über die Beziehungen zwischen Tuberkulose und Lepra mögen genügen. Wir geben im folgenden eine Schilderung unserer eigenen Beobachtungen über das Vorkommen von *Tuberkulose in der Leber* bei gleichzeitiger Erkrankung des Individuums an Lepra, wobei auch die Leber in der Regel außer den tuberkulösen Veränderungen noch lepromatöse Infiltrate aufwies. Alle hier beschriebenen Fälle von Lebertuberkulose wurden bei Sektionen von Lepromatös-Aussätzigen beobachtet, bei denen gleichzeitig eine Lungentuberkulose bestand.

Das Vorkommen von tuberkulösen Veränderungen in der Leber außer lepromatösen Infiltraten haben wir bei insgesamt 42 Fällen gesehen (16% aller Obduktionen). Dabei handelte es sich bei 5 Fällen um allgemeine Miliartuberkulose mit Beteiligung der Leber, und bei weiteren 20 Fällen um Lungen- und Darmtuberkulose mit multiplen disseminierten Lebertuberkeln. Diese 25 Fälle beanspruchen kein weiteres Interesse, da das Bild der lepromatösen Infiltrierung der Leber keine Besonderheiten bot und die tuberkulösen Veränderungen nicht von dem üblichen und bekannten Bild abwichen.

In 17 Fällen (das sind 6,8% aller Sektionen) haben wir jedoch ein ganz ungewöhnliches Bild der Lebertuberkulose angetroffen, und zwar handelt es sich um perlsuchtähnliche, grobknotige Tuberkulosen, wie wir sie sonst nur in sehr seltenen Fällen generalisierter Tuberkulose sehen. Bei allen 17 Fällen handelte es sich um eine auffallend rasch verlaufene Lepra lepromatosa mit starker Beteiligung der Eingeweide, besonders der Leber, Milz, Lymphknoten und des Knochenmarks sowie besonders bacillenreichen Hautherden, vielen Bacillen im Nasenschleim, negativer *Mitsuda*-Reaktion und positivem Wassermann. Bei 7 Fällen handelt es sich um Neger, dreimal um Mulatten und siebenmal um Weiße europäischer Abstammung. Der Verlauf der Krankheit schwankte zwischen 4 und 9 Jahren (Verlauf von 4 Jahren ein Fall, von 5 Jahren zwei Fälle, von 6 Jahren fünf Fälle, von 7 Jahren sechs Fälle, von 8 Jahren zwei Fälle und von 9 Jahren ein Fall). Der Beginn der Lungentuberkulose

konnte bei 12 Fällen genau ermittelt werden, danach betrug die Dauer der tuberkulösen Lungenerkrankung: 2 Jahre bei fünf Fällen, 14 bis 18 Monate bei drei Fällen, 8—12 Monate bei zwei Fällen, 5—8 Monate bei einem Fall und 3 Monate bei einem Fall. Dabei ist zu bemerken, daß keine Beziehungen zwischen der Dauer der leprösen Erkrankung und der Dauer der Lungentuberkulose bestehen: so wurde der 3 Monate lange Verlauf der Lungentuberkulose bei dem oben erwähnten Fall beobachtet, der seit 9 Jahren leprakrank war. Bei den übrigen fünf Fällen konnte der Zeitpunkt des Beginns der tuberkulösen Lungenerkrankung nicht ermittelt werden.

Bei allen Fällen bestand in der Lunge das Bild einer rasch fortschreitenden käsigen Tuberkulose mit Einschmelzungsherden und großen Herden käsiger Pneumonie. Bei nur drei Fällen gelang der Nachweis eines alten verkalkten Primärkomplexes. Ferner fand ich bei allen Fällen eine sehr ausgedehnte käsige Tuberkulose der Hilusdrüsen, der mediastinalen und paratrachealen Drüsen, dazu in neun Fällen eine kleinknotige Peritonealtuberkulose und käsige Tuberkulose der mesenterialen Lymphdrüsen. Bei allen sieben Fällen bestand außerdem eine ulceröse Tuberkulose der Trachea, des Kehlkopfes und des Darms, ferner eine grobknotige Tuberkulose der Milz und der Leber, im ganzen also das Bild einer rasch verlaufenden generalisierten Phthise. Hier sollen nur die Leberveränderungen beschrieben werden.

An leprösen Veränderungen bestanden bei allen 17 Fällen multiple Leprome der Leber sowie eine diffuse produktive lepromatöse Capillaritis, wie ich sie oben eingehend beschrieben habe. Cirrhotische Veränderungen sowie amyloide Entartung fehlten. Auffallend war lediglich bei vier Fällen die Größe der Leprome, die Glasstecknadelkopf- bis Erbsengröße erreichten und dann auch zentrale Nekrosen aufwiesen, wodurch im makroskopischen Bild die Unterscheidung vom tuberkulösen Herd erschwert sein kann, wenn nicht die gelbliche Farbe der Leprome eindeutig für ihren leprösen Charakter spricht.

Im histologischen Bild macht die Unterscheidung zwischen den leprösen und tuberkuliden Granulomen keinerlei Schwierigkeiten. Die Leprome sind durchweg kleiner als die Konglomerattuberkel und die tuberkulösen Käseherde. Nekrosen kommen in den Lepromen nur ausnahmsweise vor, sie sind klein und stets von einem breiten Saum von *Virchow*-Zellen umgeben. Innerhalb der Nekrosen wie im tuberkulösen Käse viele Lipoid- und alkohol-säurefeste Stäbchen, aber meist zigarrenbündelähnlicher Lagerung, daneben Gloea. In den Randpartien der leprösen Nekrosen *fehlen* Knötchenbildungen und Epitheloidzellenwucherungen *immer*, während sie auch bei den ausgesprochen käsigen Tuberkulosen wenigstens andeutungsweise noch vorhanden sind. Auch da, wo tuberkulöse und lepromatöse Granulation unmittelbar ineinander übergehen, lassen sich die beiden Gewebsarten immer leicht unterscheiden.

Makroskopisch ist das Bild der grobknotigen, manchmal geschwulst-ähnlichen Lebertuberkulose sehr charakteristisch. In allen Fällen war die Leber vergrößert (zwischen 1550 und 1900 g schwer, Durchschnittsgewicht 1740 g), mit grobhöckriger (durch die sich vorwölbenden Tuberkel) Oberfläche. Auf der Schnittfläche neben zahlreichen gelben Lepromen meist viele, nur in vier Fällen vereinzelte, Käseherde in der Größe einer Erbse bis zu einer Pflaume, nur einzelne Herde bei drei Fällen bis kleinapfelgroß. Die über haselnußgroßen Herde durchweg größtenteils verkäst, oft gallig imbibiert, die größten Knoten oft zentral erweicht, mit gallig verfärbter Höhlenwand (Kaverne).

Bei dem außerordentlich bösartigen Verlauf der Tuberkulose, die nicht nur bei klinischer Beobachtung sondern auch in dem besonderen Bild der grobknotigen Eingeweidetuberkulose zum Ausdruck kommt, muß auch daran gedacht werden, daß für das Zustandekommen eine Rassedisposition eine gewisse Rolle spielt und daß es nicht die begleitende lepromatöse Lepra ist, die der Tuberkulose den Weg bahnt. Die Beobachtung, daß sich unter meinen 17 Fällen allein 10 Neger und Mulatten befinden, scheint zunächst im Sinne dieser Annahme zu sprechen. Trotzdem glaube ich, daß es weniger die Rassedisposition als eine durch andere Umstände bedingte Resistenzminderung gegenüber der Lepra und der Tuberkulose ist, welche den bösartigen Verlauf beider Krankheiten bedingt. Dafür spricht einmal die Tatsache, daß wir unter den 17 Fällen auch 7 Weiße europäischer Abstammung haben (das Verhältnis: 17 Neger und Mulatten auf 7 Weiße entspricht ungefähr der Verteilung der verschiedenen Rassen in den Leproserien), ferner aber die Beobachtung über den gutartigen Verlauf der Tuberkulose auch bei Negern, wenn diese an tuberkulider Lepra erkrankt sind. Gerade diese Beobachtung spricht am meisten für das Bestehen einer „Gruppenresistenz“ gegenüber beiden Krankheiten. Deshalb glaube ich auch nicht, daß die Tuberkulose deshalb schwer verläuft, weil das betreffende Individuum bereits durch die Lepra geschwächt und dadurch der tuberkulösen Infektion gewissermaßen der Boden vorbereitet wurde, es verlaufen vielmehr beide Krankheiten unabhängig voneinander schwer in einem von vornherein widerstandslosen Organismus. Nur so kommt es zu einer *gleichzeitigen* oder durch die Zufälligkeit der zeitlich später erfolgten tuberkulösen Infektion *aufeinander folgenden* leprösen und tuberkulösen reaktionslosen Durchseuchung. Daß im übrigen der an lepromatösem Aussatz Leidende gegenüber andersartigen Infektionen nicht geschwächt ist, geht aus zahlreichen Beobachtungen hervor (sehr seltene Allgemeininfektionen mit Eitererregern trotz der Mutilationen und der geschwürigen Hautveränderungen, auffallend gute Heilungstendenz nach operativen Eingriffen, leichtes aseptisches Einwachsen transplanterter Haut bei plastischen Operationen usw.).

Zusammenfassung.

Während bei der tuberkuliden Lepra lepröse Leberveränderungen nicht beobachtet werden konnten, wurde unter 285 Fällen mit lepromatösem Aussatz 251mal eine Beteiligung der Leber nachgewiesen. Die Grundform der leprösen Hepatitis ist die Durchsetzung des ganzen Organs mit multiplen kleinen *Lepromen*, die vorwiegend im periportal Bindegewebe angeordnet sind, aber auch in Form disseminierter Intimagranulome vorkommen. In reiner Form haben wir diese „multiplen Leprome“ 89mal gefunden. Neben dieser Erkrankung der Leber mit multiplen Lepromen gibt es noch eine eigenartige diffuse Endothelzellenhyperplasie mit Umwandlung der Capillarendothelien und der Kupfferschen Sternzellen zu *Virchow-Zellen*. Diese seltenere Form der Leberlepra haben wir als „diffuse produktive lepromatöse Capillaritis“ bezeichnet; wir haben sie in 18 Fällen gesehen. Neben diesen reinen Formen der multiplen Leprome und der produktiven Capillaritis kommen Kombinationen mit sekundären Leberveränderungen vor. Als Ausdruck spontaner Leprareaktionen und perifokaler seröser Entzündung entwickelt sich in der Leber das typische Bild der serösen Hepatitis (*Rössle*), bei der gleichzeitig reaktive Veränderungen der periportal Leprome gefunden werden (22 Fälle). Ferner wird nach Beobachtung an 31 Fällen die lepromatöse Lebercirrhose beschrieben. Diese tritt in zwei verschiedenen Formen auf, einmal als sehr feingranulierte, hypertrophische elephantiastische Cirrhose, die als Endstadium nach oft wiederholten Schüben seröser Hepatitis im Gefolge der spontanen Leprareaktion aufgefaßt wird und ferner als gröber gekörnte Cirrhose vom makroskopischen Aussehen einer *Laënnec'schen* Cirrhose (allerdings ohne Schrumpfung), welche auf stärkere lepromatöse Infiltrierung des periportal Bindegewebes mit sekundärer Schrumpfung des Granulationsgewebes und folgendem Umbau der Läppchenstruktur zurückgeführt wird. Auf der Basis von 74 Beobachtungen wird dann die Kombination der leprösen Hepatitis mit dem Leberamyloid beschrieben, wobei auf die besondere Häufigkeit und Schwere der amyloiden Degeneration hingewiesen wird. Dabei werden auch Fälle von lepromatöser Cirrhose mit gleichzeitiger Amyloidose beschrieben. Am Schluß werden die Beziehungen zwischen der Tuberkulose und der Lepra gezeigt und anhand von 17 eigenen Beobachtungen die Kombinationen zwischen lepröser Hepatitis und grobknotiger käsiger Lebertuberkulose beschrieben.
