

ZUR MORPHOLOGIE DER LEPRAREAKTION
II. MITTEILUNG. HISTOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN
BEI DER II. TYPUS VON LEPRAREAKTIONEN

VON A. A. STEIN

Aus dem Leprosorium "Krutyye Rutschji"
*Weimarn, Leningrad Bezirk**

In der vorhergehenden Arbeit (2) wurde auf dem Material der Biopsien von 5 Fällen von Leprareaktion I typus-Entstehung auf der Haut der Kranken frischen, "neuer" Knoten das Vorhandensein von Veränderungen, die für hypergische Entzündungen charakteristisch, und spezifische für Leprome mikroskopische Bilder gezeigt. Mittels Untersuchung fünf Biopsien "normalen" Haut von Kranken an Hautform der Lepra—und einem ohne klinische Erscheinungen der Haut—wurde Vorhandensein von für Lepra charakteristische, nicht ausgedehnte lepröse Granulome, festgestellt.

Diese Arbeit bezieht sich auf histologische Veränderungen beim II typus der Leprareaktion—Verstärkung reaktiver Entzündungsveränderungen in schon früher vorhandenen Lepromen gewöhnlichen Aussehens.

Als Material in den Untersuchungen dienten 4 Biopsien von Lepromen bei Leprareaktion. In einem Fall waren auf der Haut der Kranken die vorhandenen Leprome stark entzündet, von grell rotes Farbe, gedrunken. In zwei anderen Fällen waren klinisch stark entzündete Veränderungen und Eiterungen der Leprome. Im letzten Fall öffneten sich die eiternden Leprome, es bildeten sich vielzählige Geschwüre, die ineinanderflossen, es hatten sich grosse nekrotische Gebiete gebildet, die Abgestossen wurden. Bei weiterer Entwicklung des Prozesses kam die Kranke um. Ich erlaube es mir mich auf summarische Beschreibungen der beobachteten Veränderungen zu beschränken.

SPEZIFISCHE VERÄNDERUNGEN

In allen 4 Biopsien von klinisch typischen Lepromen, die sich bei Leprareaktion befanden, waren histologisch, wie auch zu erwarten war, charakteristische Veränderungen in Form von

* Leit. Arzt M. G. Kartaschow; Wissenschaft. Leiter A. A. Stein.

Vorhandensein typischer für diese Lepraform Lepragranulome mit vakuolisierten Virchowzellen und vielzähligen Leprabazillen wie einzeln, so auch in Form von "Zigarrenbündeln" vorhanden (Fig. 1). Eine ausführliche Beschreibung dieser allbekannten Veränderungen ist nicht von Interesse.

Es ist nur notwendig hinzuweisen, dass in Fällen, die mit Eiterungen ohne Öffnen verliefen, unter dem Epithel sich ziemlich grosse Höhlungen befanden (Fig. 2) die oben vom Epithel und unten vom Lepragranulom begrenzt wurden. Starke Blutergüsse und leukozytare Infiltration verdeckten fast ollig den spezifischen Bau des Leproms.

In den Fällen, wo die oberen nekrotischen Massen abgestossen wurden, waren die Papillen entblösst, unter dem Bindegewebestreifen, der frei von spezifischen Veränderungen war, befanden sich verbreitete Infiltrate. Der Zellenbestand der oberflächlichen Infiltrate ist infolge vorhandener nekrotischen Veränderungen nicht zu unterscheiden (Fig. 3). Hier war eine mittels Eosin trübe gefärbt körnige Masse mit Stückchen von Kernen, Restern ausserordentlich stark vakuolisierter Lipoiden, welche nur durch die gelbliche Färbung der Vakuolen, die als gelb gefärbte Ringe vorhanden, kaum zu bemerken sind.

Bei Färbung auf Bazillen ist eine grosse Anzahl von Leprabazillen in degenerativen Formen—Bazillen mit Anschwellungen und ungefärbten Zwischenräumen, ihren Restern, Körnern festgestellt.

NICHT SPEZIFISCHE VERÄNDERUNGEN

In allen 4 untersuchten Stückchen der Cutis waren stark ausgeprägte Blutergüsse und verbreitete leukozytare Infiltrationen, welche in Form von riesigen Anhäufungen von teilweise zerfallenden Leukozyten die lepröse Granulome vollständig bedecken (Fig. 4), die Fasern des Bindegewebes sind stark gequollen, bei Färbung nach van Gieson, ergeben sie eine gelbe Farbe (Fig. 5). In unmittelbarer Nähe von den leprösen Granulomen sind die gequollenen Fasern des Bindegewebes, welche teilweise trübe gefärbt sind und kaum von den Leukozyten (Fig. 3) die zwischen die kollagenen Fasern durchringen zu unterscheiden sind, auseinander geschoben (Fig. 6).

Wie in dem Bindegewebe, so auch in den leprösen Granulomen sind die Gefässe stark verändert. Das Lumen des grössten Teiles der Gefässe ist mit einer grossen Anzahl von Leukozyten und Eritrozyten angefüllt. Die Bindegewebefasern der Gefäss-

mände sind stark gequollen, färben sich trübe (Fig. 7). Es ist eine scharf ausgeprägte Leukozyteninfiltration der Gefässwände vorhanden, wobei die ersteren einzelne kollagene Fasern auseinander schieben (Fig. 8). In einigen Fällen sind die Gefässwände überhaupt nicht zu unterscheiden.

Seitens des Epithels waren verschiedene Veränderungen vorhanden. In Fällen sich nicht öffnender Leprome, war das Epithel an den Rändern der Leprome dünn, atrophiert. Ueber dem Eiterherd wurde Verdickung des Epithels auf Rechnung der verbreiteten str. spinosum vermerkt. Nur auf der Stelle, wo sich unter dem Epithel Lücken gebildet haben, war Verdünnung des Epithels vorhanden (Fig. 2). In einigen Fällen, an Stellen unmittelbarer Berührung des Epithels mit dem Granulom, waren Epithelauswüchse, die in das unter ihnen gelegene Infiltrat einwuchsen. In einigen Stelle befanden sich intraepitheliale Höhlungen, die oben von der Horn- und körnigen Schicht und unten von der str. spinosum und str. germinativum begrenzt wurden.

Beim Zusammenfassen der Untersuchungsangaben über Leprareaktion, welche mit starken Entzündungserscheinungen in den schon früher vorhandenen Lepromen verlaufen, muss man sagen dass auch in dieser Gruppe, wie in der ersten, wir auf für Lepra nicht spezifische Erscheinungen stossen, die hyperergische Entzündungen charakterisieren. Hier sehen wir auch fibrinoide Verquellung, Nekrose des Bindegewebes, stark ausgeprägte Infiltration von Leukozyten, starke Blutergüsse, nekrotische Veränderungen der Leukozyten, charakteristische Veränderungen der Gefässe, in einer Reihe von Fällen—Eiterung. Das alles weist darauf hin, dass hier eine noch stärker ausgeprägte hyperergische Entzündung, als in der I Gruppe, vorhanden ist und an das erinnert, was wir im Experiment, z.B. Phänomen Schwartzmann erhalten.

Besonders starke Veränderungen wurden im letzten Falle, welcher auch klinisch sehr schwer verlief und das Leben der Kranken bedrohte, festgestellt. In diesen Fall führte klinisch der Verlauf des Lepraprozesses zur völligen Nekrose, Zerfall der vorhanden Leprome histologisch-Nekrose der oberen cutisschicht, welche grosse Gebiete angegriffen hat.

Nekrobiotische Veränderungen begnügten sich nicht mit dem Bindegewebe, sondern verbreiteten sich auch auf spezifische Granulome. In einer dieser Gruppen wurden Veränderungen

in für Leprome pathognomonischen Virchowzellen in Form von ausserordentlich stark ausgeprägter Vakuolisierung der in ihnen eingeschlossenen Lipoiden vermerkt. In zwei anderen Fällen von Lepromeiterung wurden ebenfalls dieselben Erscheinungen hyperergischer Entzündung festgestellt. Das fällt mit dem von uns mehrmals in der Klinik beobachteten Faktum zusammen Fehlen irgend welcher Erreger ausser den Hansenbazillen im Eiter der Leprome mit unverletztem Epithel (die nicht geöffnet sind). Aber sogar auch nach dem Öffnen werden in den Ausstrichen des Eiters keine anderen Erreger entdeckt. Die bei Lepra-reaktion vorkommende aseptische Eiterung der Leprome ist eine Erscheinung der allergischen Entzündung.

Augenscheinlich, da wir in dieser zweiten Gruppe von Lepra-reaktion mit grossen Lepromen typischen Aussehens resp. mit ausgeprägten Sensibilisation zu tun haben, beobachten wir in diesen Fällen eine scharf ausgeprägte Reaktion, der zu nekrotischen Veränderungen Zerfall führen. In Verbindung mit der angegebenen Besonderheit—schärfere Reaktion—sind auch schwerere Epithelveränderungen vorhanden. Hier haben wir entweder Epithelentzündung, die zur Verdickung der Epidermis, zur Akan-tose und Einwachsen in das Granulom an Stellen der Berührung führt (2 Entzündungstypus des Epithels nach Sachariwskaja) oder Entstehung grosser Höhlen mit stellenweisem Zerfall des Epithels oder seine völlige Verinchting.

Wie es über die Leprareaktion erwähnt wurde, stossen wir wie auf Vorhandensein spezifischer Lepraveränderungen, so auch nicht spezifischen Charakters, welche wie quantitativ, so auch qualitativ über den ersten dominieren. Die Untersuchung von Hautstückchen "neuer Ausschläge" und Lepromen bei Lepra-reaktion ergab Vorhandensein der hyperergischen Entzündung. Das Vorhandensein spezifischer Veränderungen in der dem Aussehen nach gesunder Haut der Kranken an Hautform der Lepra, überzeugt uns im Vorhandensein des Phänomens Schwartzmann.

Die dem Aussehen nach unveränderte Haut bei Kranken an Hautlepra mit Vorhandensein spezifischer Leprome zeigt auf die unbedingte Veränderung ihres reaktiven Zustandes. Wie auch bei anderen Erkrankungen sprechen die Resultate klinischer Untersuchungen, welche scharfe Reaktionen bei Leprareaktion ergeben, dafür (R. O. Stein, Green, A. A. Stein und Steperin). Auf diese Weise ist die erste Bedingung von Schwartzmanns Phänomen—vorgehende Sensibilität—unbedingt vorhanden.

Die zweite Bedingung des Phänomens—unspezifischer auslösender Faktor—ist auch gegeben.

In einer meiner Arbeiten (1) wurde gezeigt, dass die Leprareaktion durch die meteorologischen Veränderungen hervorgerufen werden. Als solche treten die Unstätigkeitsschichten auf, die sich an der Behrührungsgrenze zweier Luftmassen (Luftkörper) verschiedenen Ursprungs bilden. Da sich die Luftkörper beim Uebertreten der "Unstätigkeitsschichten" nicht vermischen (in unseren öfteren zyklonalen, Systemen sind es die kalten und warmen Fronten der Zyklone) kommen die lebenden Organismen aus einem Milieu in ein ganz andere mit anderen Eigenschaften (Temperatur und Luftdruck verändern sich stossweise, so auch die Niederschläge, Feuchtigkeit, positives und negatives Laden der Aerosalen u.s.w.). Solch eine krasse Veränderung des Milieus, in dem sich der Mensch befindet, wird vom gesunden Individuum gut vertragen, bei Kranken aber (Lungentuberkulose, Glaukome, Rheuma, Herzfehler, Asthma u. a.) ruft sie Verschlimmerung der Krankheit hervor. Bei Leprösen ergibt das Durchdringen der Unstätigkeitsschicht Leprareaktion, welche von Erscheinen einer grossen Anzahl von Hansenbazillen im Blute der Kranken begleitet wird.

Auf diese Weise ist die zweite Bedingung von Schwartzmanns Phänomen—der auslösende Faktor ist auch in Form meteorologischer Veränderungen vorhanden, die Bazillemie hervorzurufen. Solch eine Art von Erklärung der Leprareaktion erklärt eine ganze Reihe Erscheinungen, die bei Leprareaktionen beobachtet werden.

Es ist bekannt, dass nicht alle untersuchten Tiere, sogar von einem Wurf, gleich sensibel zu diesem Phänomen sind. Ein Teil der Tiere ergibt nicht das Phänomen von Schwartzmann; und wir wissen dass das Phänomen Schwartzmann bei ein und derselben Tiere mehr mals erhalten werden kann (Gratia und Linz). Analoge Fakte ergibt uns auch die Klinik der Lepra. Es gibt Kranke an Hautlepra, die starke Leprareaktionen ergaben, andere schwache; es gibt aber Kranke an Hautlepra mit stark ausgeprägten Hauterscheinungen (C3) die nie Leprareaktion ergeben. Dann sind noch Kranke, bei welchen wir oft Wiederholung der Leprareaktion beobachten.

Schwartzmann, der sein Phänomen beschrieben hat, meinte, dass das Phänomen nur dann zum Vorschein kommt, wenn die auslösende Injektion intravenös gegeben wird. Der intravenöse

Weg ist nicht der einzige, welcher dieses Phänomen ergibt; sein Schüler A. J. Fisch erhielt es, als er die auslösende Injektion intraperitoneal nicht später als nach 48 Stunden vollführte. Nach Verlauf von 48 Stunden ist das Phänomen nicht zu erhalten. Deswegen können Widerlegungen aufkommen, dass meine Erklärung der Leprareaktion keine Kritik aushält, d. h. es ist schwer voraus zusetzen (obwohl es gang unbekannt ist) dass die mikroskopischen Veränderungen der dem Aussehen nach unveränderten normalen Haut auf angegriffenen Gebiete eines oder mehrerer Körperteilen und Veränderungen ihrer Reaktivität sich im Laufe von 24-48 Stunden vor Eintritt des auslösenden Faktors, resp. Vordringen, Durchziehen der Unstätigkeitsschichten, entwickelt haben. Die späteren Untersuchungen stellten fest, dass Schwartzmanns Phänomen auch bei längeren Fristen erhalten wird, wenn diese auslösende Injektion eine Woche nach der ersten gemacht wird (Gratia und Linz), sogar nach einigen Wochen (Paul Burnet). Aus diese Weise fällt diese Widerlegung ab.

Wie es mittels meiner Untersuchungen von biopsierten Knotenstückchen bei Leprareaktion festgestellt wurde beobachteten wir allmähliche Entwicklung spezifischen Granuloms, welches sich während der Leprareaktion aus dem tiefen in die oberen Schichten verbreitete und immer grössere Gebiete angriff. Auch diese Erscheinung kann erklärt werden. Aus den Experimenten mit Kaninchen von Rapoport wissen wir, dass man bei den letzteren Hauttuberkelprozess erhalten kann, indem man in diesem Gebiet hyperergische Entzündung hervorruft und dann die Tuberkelkultur intravenös injiziert. In diesen Fällen (auf Stellen die von hyperergischer Entzündung angegriffen sind) entwickelt sich auf dem Grunde der Entzündung spezifischer Tuberkelprozess.

Aus den literarischen Angaben ist es bekannt, dass bei Leprareaktion aus der Nasenhöhle starkes Ausscheiden der Leprabazillen beobachtet wird (Muir), so auch öfteres Vorhandensein von Hansenbazillen im zirkulierenden Blut (s. I. Mitteilung). Höchstwahrscheinlich, wie in den Versuchen von Rapoport, werden sie in den Herden hyperergischer Entzündungen abgelagert und rufen hier Dissimination des Prozesses hervor.

Endlich das klinische Faktum des ausserordentlich schnellen (im Laufe von einigen Stunden) Erscheinens von Entzündungsknoten (von der Grösse einer Walnuss) auf gesunden Hautgebieten wird durch Vorhandensein von hyperergischen Ent-

zündung, vom Typus des Phänomens Schwartzmanns, erklärt. Das letztere tritt in Experimenten auf Tieren nach 2 Stunden, zum Vorschein und erreicht in kurzer Zeit (nach 5 Stunden) seine maximale Grösse indem es späterhin weiteren Veränderungen in der Richtung den Intensität der Entzündung unterworfen ist, und seinen höchsten Punkt nach 24 Stunden erreicht (Schwartzmann).

Wie es schon mitgeteilt wurde, ergibt die Leprareaktion klinisch verschiedenartige Bilder wie z.B. Erscheinen "neuer" Knoten, Entzündungserscheinungen in schon vor handenen Elementen, Eiterung, Zerfall von Knoten manchmal auf grossen Hautgebieten, die vom Lepraprozess und Leprareaktion angegriffen sind. In seltenen Fällen führen die Leprareaktionen zum tödlichen Ausgang (Mitsuda, 4,3%; Lara, de Vera und Eubanas, 2,5%; Pineda, 2,3%; A. A. Stein und Karpichina, 1,5%).

Auch im Experiment werden verschiedene Grade der Intensität des Phänomens Schwartzmann beobachtet: vom tödlichen Ausgang, Nekrose bis zu schwachen Reaktionen. Auf diese Weise ist auch hier Parallelismus zwischen der Lepra reaktion und Schwartzmanns Phänomen vorhanden. Die während der Leprareaktion bei Kranken beobachteten Gelenkschmerzen rheumatoiden Charakters müssen zu den allergischen Erscheinungen, angenscheinlich auch spezifischen Charakters, zurückgeführt geführt werden.

SCHRIFTTUM

- (1) STEIN, A. A. Lepra reaction and meteorotropism. *Internat. Jour. Lep.* 3 (1935) 137-152.
- (2) STEIN, A. A. Zur morphologie der leprareaction. I. Mitteilung. Histologische veränderungen bei der I. Typus von leprareaktionen. *Internat. Jour. Lep.* 7 (1939) 149-160.

ABSTRACT

This article is a continuation of the author's histological study of lepromata in lepra reaction. The first article [see *THE JOURNAL* 7 (1939) 149] dealt with what he calls Type I, in which new lesions develop in apparently uninvolved skin; and also with the findings in apparently normal skin of nonreaction cases, in which he found changes that led him to conclude that the "new" lesions were actually old but invisible foci made evident because of the reaction changes. The present article deals with the changes in Type II reaction, that which occurs in previously existing lesions, based on biopsy specimens from four cases, three of which showed suppuration.

The specific granuloma, consisting of typical Virchow-cell lepromatous granulomata with many bacilli, was more or less disturbed by the nonspecific

inflammatory changes, which constitute the essential feature of the condition. In the cases with suppuration without ulceration the epithelium was raised by blister-like spaces above the reacting granuloma. Red-cell extravasation and leucocytic infiltration varied in degree, being most marked in the instances where there had been necrosis. Another outstanding feature was swelling of the connective tissue fibers. In both that tissue and the leprotic granuloma, the blood vessels were markedly changed. Usually the lumen was filled with leucocytes and erythrocytes; the connective tissue of the walls showed swelling and leucocytic infiltration; in some instances the vessel walls were not distinguishable. The epithelium was more or less markedly affected.

Here, then, as in the first type of reaction lesion, there are the non-specific features that are characteristic of "hyperergic" inflammation, but the condition is more marked and the changes extend to necrosis and pus formation, suggesting the Schwartzmann phenomenon. The necrobiotic changes involved not only the connective tissue but also extended to the specific granuloma. In one instance there was unusually marked vacuolization of the Virchow cells; in those with pus formation there were acute suppurative in the leproma tissue, without any other organism to account for it. Evidently, in lepra reaction there is a marked sensitization.

The author's views regarding the relation of climatic changes and lepra reaction are discussed in connection with bacillema and the Schwartzmann phenomenon. In this way many of the features of lepra reaction are explained.

—H. W. W.

ERKLÄRUNG DER FIGUREN

TAFEL 14

FIG. 1. Bazillenfärbung, Immersion. Grosse Anzahl von Bazillenbündeln (Zigarrenpäckchen).

FIG. 2. Leprom im Leprareaktion. Epithel verändert, subepithelialen Blase, leukozytare Infiltration des Granuloms, Quellung des Bindegewebes.

FIG. 3. Leprom im Leprareaktion. Epithel ist nicht vorhanden. Nekrose der oberen Cutisschichten. In den tieferen Cutisschichten, Anhäufungen von Leprazellen, starkes Quellung des Bindegewebsfasern.

FIG. 4. Leprom im Leprareaktion. Grosse Anhäufungen, die aus Leukozyten und ihrem zerfall bestehen.

FIG. 1. Bacillus-staining, immersion objective. Numerous bacilli, with "cigarette packs."

FIG. 2. Leproma in reaction. Epithelium affected, subepithelial vesicle, leucocytic infiltration of the granuloma and swelling of the connective tissue.

FIG. 3. Leproma in reaction. The epithelium is lacking. Necrosis of the upper layers of the cutis. In the deeper levels, accumulations of lepra cells and marked swelling of the connective tissue.

FIG. 4. Leproma in reaction. Large accumulation composed of leucocytes and their degeneration products.



TAFEL 15

FIG. 5. Leprom im Leprareaktion. Fibrinoides Quellung des Bindegewebes.

FIG. 6. Leprom im Leprareaktion. Starkes Quellung der Bindegewebsfasern, zwischen ihnen Zahlreiche Leukozyten.

FIG. 7. Leprom im Leprareaktion. Färbung nach van Gieson. Fibrinoides Quellung und Nekrose der Gefäßwand, Infiltration mit Leukozyten.

FIG. 8. Detail des vorhergehendes Präparats.

FIG. 5. Leproma in reaction. Fibrinoid swelling of the connective tissue.

FIG. 6. Leproma in reaction. Marked swelling of the connective tissue fibers, between which are numerous leucocytes.

FIG. 7. Leproma in reaction, van Gieson stain. Fibrinoid swelling and necrosis of a vessel wall, with leucocytic infiltration.

FIG. 8. Detail of the preceding preparation.

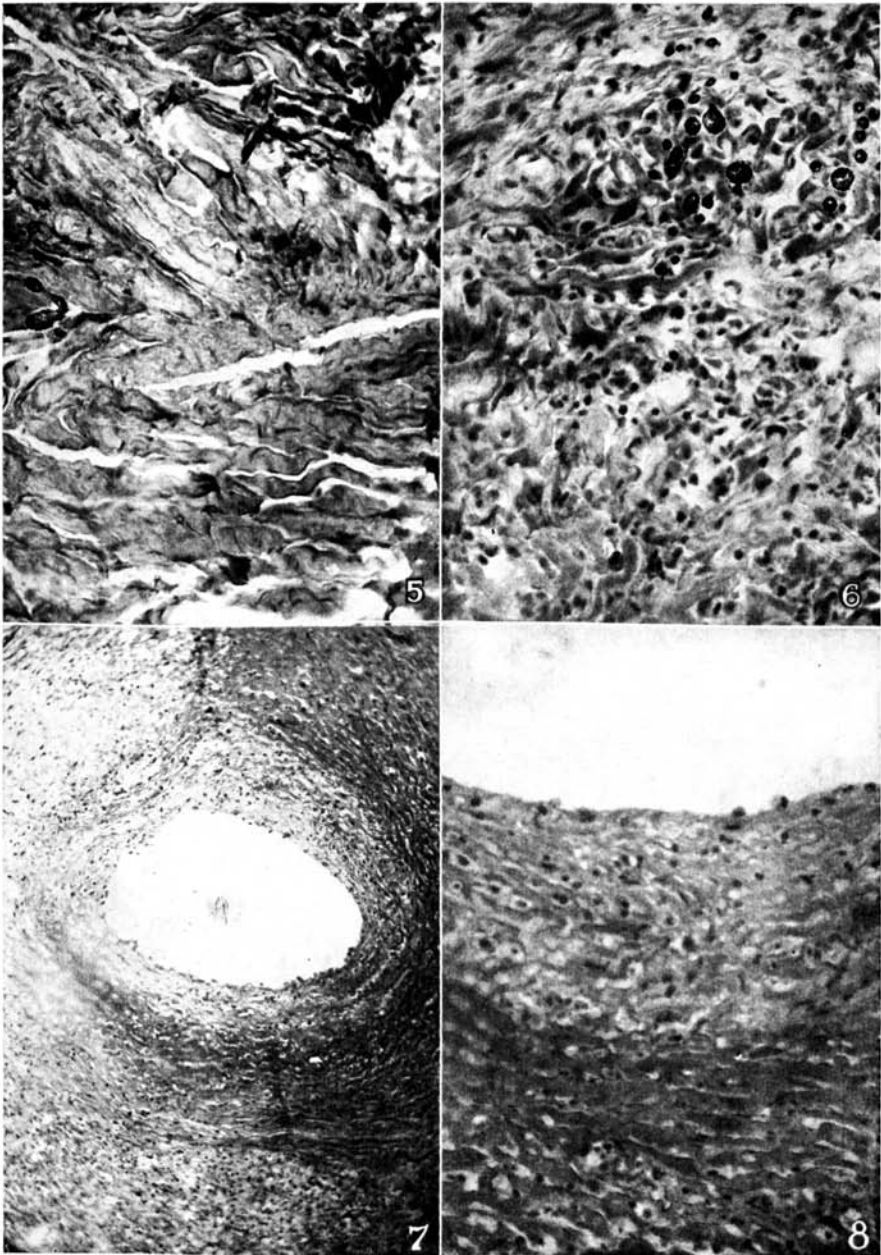


PLATE 15