

Aus der Hautklinik (Direktor: Prof. Dr. med. ALBIN PROPPE) und der Psychiatrischen und Nervenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. HANS GERHARD CREUTZFELDT) der Christian-Albrechts-Universität Kiel.

Tuberkuloide Lepra*.

Ein kasuistischer Beitrag mit besonderer Berücksichtigung ihrer neurohistologischen Veränderungen und der therapeutischen Anwendung von Thiosemicarbazonen (Conteben).

Von

HANS GERHARD CREUTZFELDT und HEINZ-EGON KLEINE-NATROP.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. September 1953.)

Im Sommer 1951 wurde der Kieler Hautklinik durch den hiesigen Hafenarzt der chinesische Koch eines in der Werft liegenden norwegischen Tankschiffes wegen Hautveränderungen im Gesicht, die sich als Lepra herausstellten, zugewiesen**.

In eben dem Maße, wie eine solche Tatsache für die Krankenhäuser und Kliniken der Lepraländer eine Alltäglichkeit darstellt, bedeutet sie in Deutschland inzwischen eine Rarität. Infolgedessen ist die Zahl der zum Thema der Lepra im deutschen Fachschrifttum (HASSELMANN, HOHENNER, JORDAN, WULF, KIMMIG und FEGELER, SCHÖNFELD, GROSCH und KALIEBE) in den letzten Jahren entsprechend klein geblieben.

Außer der Seltenheit als Motiv für eine kasuistische Bearbeitung kamen als weitere Argumente hinzu: die Möglichkeit, die therapeutische Wirkung der Thiosemicarbazone zu erproben, deren Anwendung, wenn auch heute nicht mehr ganz aktuell und bereits wieder überholt, immerhin eine Etappe auf dem Weg der Chemotherapie der Lepra darstellte, sowie die günstige Gelegenheit zu einer Untersuchung und Darstellung der neurohistologischen Veränderungen bei der tuberkuloiden Lepra.

Schließlich ergab sich ein letztes Motiv mit vorwiegendem Lokalcharakter in der Tradition der Kieler Hautklinik, die durch ihre beiden ersten Direktoren v. DÜRING und KLINGMÜLLER (siehe bei PROPPE, STADE) lange Zeit lebhaften und maßgeblichen Anteil an der Leprafor-schung nahm, ohne je selbst — soweit heute noch feststellbar — über stationäre Patienten verfügt zu haben.

* Herrn Prof. Dr. med. SCHÖNFELD, Heidelberg, zum 65. Geburtstag am 15. 5. 1953 gewidmet.

** Der Kranke wurde sowohl bei der 54. Sitzung der Kieler Med. Gesellschaft am 13. 12 1951 als auch bei der 2. Sitzung der Vereinigung Schleswig-Holsteinischer Dermatologen am 18. 11. 1951 in Kiel klinisch vorgestellt.

Die Erhebung der Anamnese gestaltete sich bei unserem nur chinesisch und malayisch sprechenden Pat. schwierig. Soweit festzustellen, handelte es sich um einen 42jährigen, in der Provinz Kanton geborenen, seit 1930 in Singapur ansässigen Mann, der dort zuletzt als Bäcker und Koch tätig gewesen war und dann zur See ging. Die Hautveränderungen bestanden bei der Einweisung vermutlich bereits seit vier Jahren.

Sie imponierten als maskenartiges, teils nahezu kupferfarbenes Erythem des Gesichts, welches hinsichtlich Lokalisation und Konfiguration an einen Erythematoides. unter Einbeziehung der Morphe eher an eine Mykose, auch an ein Boëcksches Sarkoid

erinnerte. Es fand sich nahezu symmetrisch angeordnet auf Hautarealen beider Wangen, ferner waren Oberlippe, Stirn und Nase beteiligt. Im erkrankten Bereich der re. Wange war ein inselförmiger Bezirk ausgespart. Der Rand des Erythems fand sich betont wallartig infiltriert, ebenso die Oberlippe sowie ein spangenartiger Bereich über der Glabella, der die Nase platter und breiter erscheinen ließ. Der Krankheitsherd zeigte an der Peripherie ursprünglich eine zarte, feinlamellöse Schuppung, die nicht wenig mit dazu beitrug, den Eindruck vom Vorhandensein einer Mykose zu vermitteln.

Die Haut war allgemein im Bereich des Herdes in ihrer Zeichnung verändert, fein gefältelt und machte einen stellenweise atrophischen und vorzeitig senilen Eindruck.

Die neurologische Untersuchung ergab beiderseits eine leichte Parese des Nervus

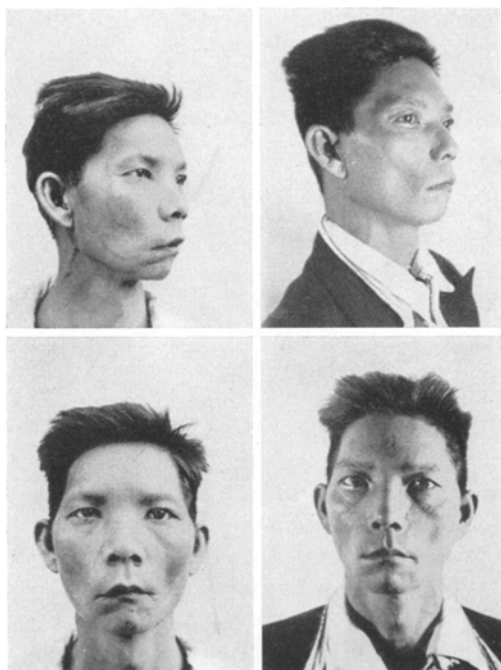


Abb. 1. F. G. Tuberkuloide Lepra.
Links vor, re. nach der Behandlung mit Conteben.

facialis, die besonders den oberen Ast betraf. Denn der Lidschluß war beiderseits unvollkommen. Das BELLsche Phänomen war positiv. Auch im Gebiet des Trigeminus war li. mehr als re. die Empfindung für Berührung, Temperatur und Schmerz herabgesetzt. Die Austrittsstellen waren nicht druckempfindlich.

Die elektrische Untersuchung der Gesichtsmuskeln ergab das Vorliegen einer partiellen Entartungsreaktion im Facialisbereich.

An den Extremitäten waren außer am re. Unterarm keine Nervenveränderungen zu finden. Sicher verändert war der Radialisstamm, an dem sich zumeist spindelförmige, schmerzlose Auftreibungen ertasten ließen. Paresen waren aber in seinem Ausbreitungsgebiet nicht nachweisbar; auch eine sichere Empfindungsstörung bestand nicht.

Der N. auricularis magnus war beiderseits von der Umschlagstelle am M. sternocleidomastoideus an sichtbar bleistiftartig verdickt und zeigte stellenweise perl-

schnurartige Ausbuchtungen. Ähnliche Verdickungen waren am re. Radialisstamm tastbar. Der Pat. klagte im übrigen über periodisch auftretende, neuralgische Beschwerden hauptsächlich im Bereich von Stirn und Augen. Augenbefund vom 26. 7. 1951 (Univ.-Augenklinik Kiel: Direktor Prof. Dr. MEESMANN): Es fand sich bei einem Sehvermögen von re. 5/7 und li. 5/10 eine Facialisparesie beiderseits mit unvollständigem Lidschluß und beginnendem Ektropium beider Unterlider. Wimpern und Augenbrauen zeigten keine krankhaften Veränderungen. Die Conjunktiva, insbesondere die Conjunctiva tarsi beider Augen fiel durch ihre bräunlich-rote Farbe auf und war etwas sulzig verdickt. Die Carunkel zeigte eine knollige Verdickung. Im Tarsus superior waren deutlich etwas weißliche Follikel sichtbar, die keine eigentliche Prominenz zeigten, außerdem fand sich re. eine Macula corneae, wohl nach Verletzung. Der übrige Augenbefund war beiderseits regelrecht.

Nasenbefund vom 26. 7. 1951 (Univ.-Klinik für Ohren-, Nasen- und Halskrankheiten: Direktor Prof. Dr. VOGEL): Es fanden sich am Septum und an der li. unteren Muschel höckerige, nicht sehr harte Verdickungen, sonst bot sich nur das Bild einer chronischen Rhinitis. Im Mund, im Rachen und am Kehlkopf konnten keine Veränderungen nachgewiesen werden.

Eine groborientierende interne Untersuchung des Patienten erbrachte keine Besonderheiten, vor allem keine Anzeichen einer viszeralen Lepra. Hansen-Bazillen waren trotz mehrmaliger Untersuchung von Abstrichen der Nasenschleimhaut sowie der Conjunctiven nicht zu finden.

Die Morphe der Hautveränderungen bot im Einklang mit dem neurologischen Befund ein so charakteristisches klinisches Bild, daß daraus nicht zuletzt unter Berücksichtigung der fremdländischen Herkunft des Kranken trotz des negativen Bacillenbefundes die Diagnose Lepra gestellt werden konnte, — und zwar lag sie nach der jetzt gültigen Nomenklatur (GAY PRIETO) in der tuberkuloiden Form vor, die zuerst JADASSOHN beschrieb und deren klinisches und pathologisch-anatomisches Bild später vervollständigt und als selbständige Erscheinungsform der Lepra ausdifferenziert werden konnte (siehe bei BÜNGELER, GAY PRIETO, KLINGMÜLLER).

Die feingewebliche Untersuchung¹ eines Schnittes aus der Wangenhaut, welche typische tuberkuloide Infiltrate mit Lymphocyten, Epitheloid- und Riesenzellen zeigte, konnte die klinische Diagnose bestätigen und — auch hier trotz fehlenden Bacillenbefundes — in Richtung auf die tuberkuloide Sonderform ergänzen.

Von dem oben beschriebenen Nervus auricularis magnus wurde am 5. Januar 1952 ein Stückchen herausgeschnitten.

Die Kapsel war nicht ganz glatt und zeigte feine knötchenförmige Verdickungen. Auf der Schnittebene erschien sie deutlich verdickt.

Von dieser Kapsel war ein weiß-graues, käsig aussehendes Gewebe umgeben, das sich recht scharf von ihr absetzte. An einem Ende, wo sich das Stückchen etwas verjüngte, schien nur grau-weißes, derbes Gewebe,

¹ Den Herren Professoren BÜNGELER, Kiel, und HAMPERL, Marburg, die Gelegenheit nahmen, die histologischen Präparate anzusehen, sei auch an dieser Stelle für die Mithilfe bei der Sichtung der Diagnose gedankt.

das wie ein Bindegewebestrang aussah, vorzuliegen. Das ganze Stückchen war 13 mm lang und an der dicksten — verkästen — Stelle 5 mm, an der dünnsten — mehr bindegewebigen — 3 mm stark.

Es wurde in 10%igem basischen Formol fixiert und in der üblichen Weise gefärbt (Kresylviolett, Haematoxylin/Eosin, v. GIESON, PERDRAU, HERXHEIMERSche Fettfärbung, SPIELMEYERSche Markscheidenfärbung, BIELSCHOWSKYSche Fibrillendarstellung und Leprabacillenfärbung).

Im v. GIESON-Bild erscheint die Kapsel von einem derben, schmalen Bindegewebsbündel gebildet. Die darunter folgende Schicht dieses Bündels war von Gefäßen, deren Wände von Rundzellen und Plasmazellen infiltriert waren, und epitheloiden Elementen — Plasma- und Rundzellen — (Abb. 2) durchsetzt. Dann folgte wieder

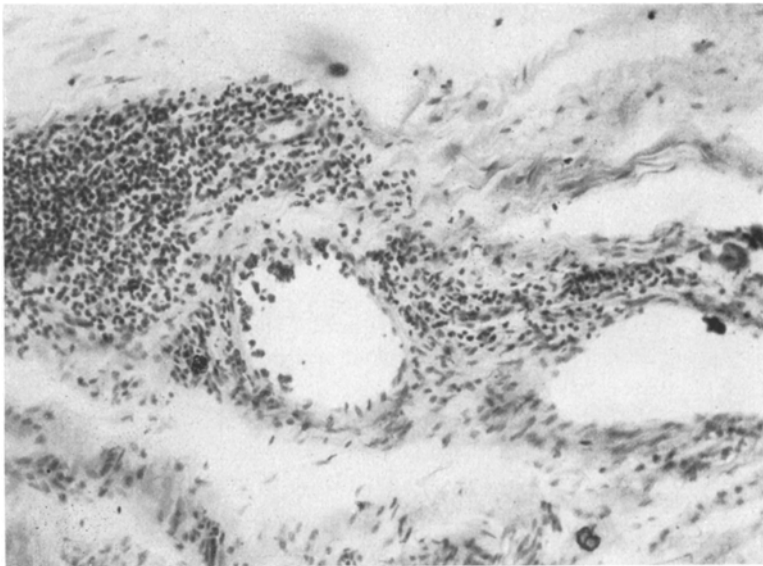


Abb. 2. F. G. Nervenscheide. Hämatoxylin-Eosin. Objektiv 10, Okular 4, Auszug: 40 cm, Belichtungszeit: 2,5 sec, Phasenkontrast.

eine merkwürdig homogene, fast kernlose, etwas blaßrot angefärbte Schicht, in die sich von außen her Bindegewebsfasern der oberen bzw. mittleren Schicht verlieren. Aus dieser Schicht sieht man auf dem Querschnitt fast zwiebelschalenartige Züge in eine homogene, anscheinend feintropfig zerfallene, ganz leicht rauchgrau mit Eisenhaematoxylin angefärbte Masse übergehen. Diese Gerinnung erscheinen in den Schnitten, die auf Leprabacillen gefärbt waren, als kleine und größere, zumeist runde dunkelblaue Kügelchen, die je schwerer der Gewebszerfall ist, desto größer und dichter gelagert sind. Die sind also säure-, alkohol- und xylolfest und geben keine Fettreaktion (Abb. 3). Überhaupt sind in diesem Zerfallsbereich keine Fette oder Lipoide gefunden worden.

Einzelne Bindegewebsfasern lassen sich hier auch nicht mehr feststellen. Selbst bei der Imprägnation nach PERDRAU sind nur faserige Gebilde, die manchmal noch in Zügen verlaufen, oft aber ein weitmaschiges, unregelmäßiges Netzwerk bilden, bräunlich angefärbt (Abb. 4) Es lassen sich auch in ihr nach PERDRAU keine Bindegewebsfasern versilbern. Nur imbibierte Fäserchen, die nach der Mitte des Käse-

herdes hin ganz ungeordnet erscheinen, sind eine Strecke weit sichtbar, dann aber sieht man nur noch eine schollig zerfallene, blaß angefärbte Masse (Abb. 6 oben).

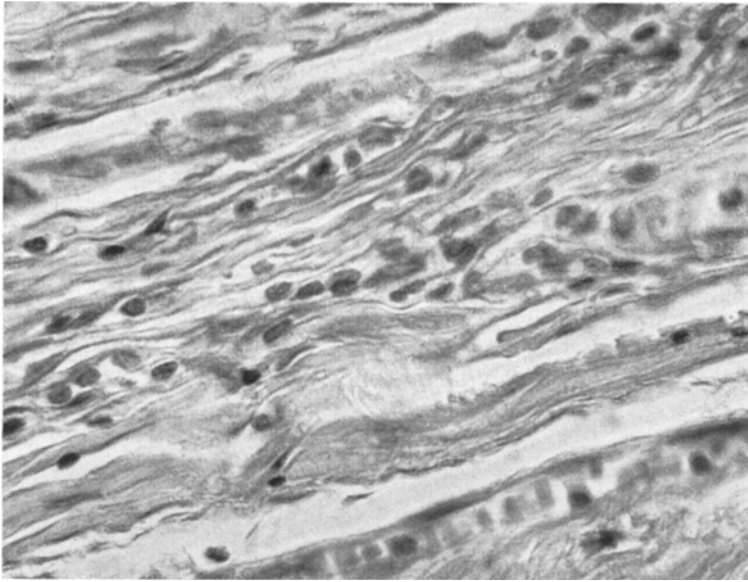


Abb. 3. F. G. Gerinnsel im Käseherd (Leprafärbung). Objektiv 42, Okular 4, Auszug: 40 cm, Belichtungszeit: 40 sec, Phasenkontrast.

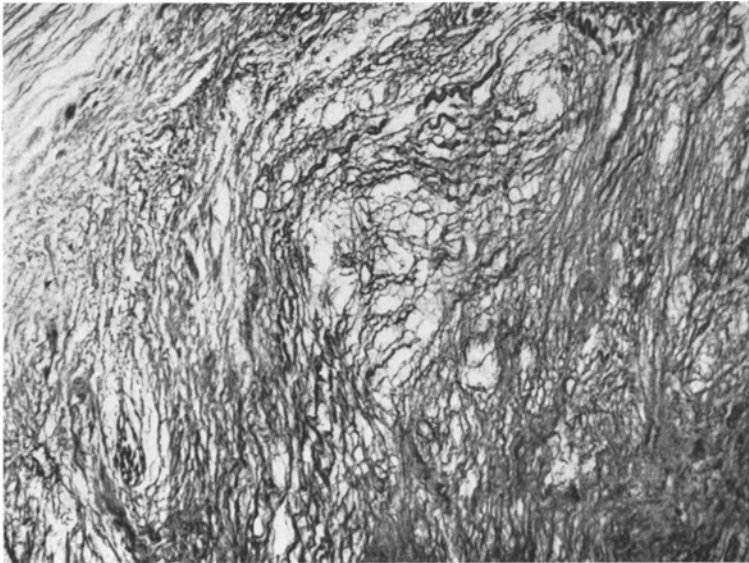


Abb. 4. F. G. Verkäsung. Perdrau. Objektiv 10, Okular 4, Auszug: 42 cm, Belichtungszeit: 4 sec, Phasenkontrast.

Im Längsschnitt des Nerven nun sieht man aus dem dünneren Teil eine straffere Struktur hervortreten. Lange Bündel, die im feineren Aufbau die Züge eines bindegewebig vernarbten Nerven tragen, lockern sich zunehmend auf und verschwinden in der als käsig bezeichneten oben beschriebenen Mittelschicht. Einzelne Fasern behalten, soweit es in dem untersuchten Bereich des Nerven nachzuprüfen ist, die Fuchsfärbung bei. Aber ihre fibrilläre Struktur scheint doch verloren zu gehen. Sie leuchten hyalinartig auf (Abb. 5).

In der Auflockerungszone der Bindegewebsbündel auf Abb. 5 sieht man grau angefärbte, etwas wolkige Massen und große blasige, zumeist allerdings chromatinverarmte, scheinbar freie Kerne, die im Gegensatz zu den chromatinreichen schmalen, zum großen Teil zunehmend pyknotischen Bindegewebskernen eigentlich keinen Plasmaleib erkennen lassen.

Sie sind da, wo die oben beschriebenen grauen Massen am häufigsten sind, verhältnismäßig dicht gelagert, bleiben aber von feinen Bindegewebssträngen umgeben. In diesem Bereich sieht man zunächst auf Abb. 6 deutlich noch vereinzelte Markcheidenreste, in denen sogar noch die LANTERMANNschen Trichter angedeutet sind.

Im Fettfärbepreparat (Abb. 7) sieht man sehr deutlich, wie der fettige Zerfall des Markgewebes zunächst noch im Verlauf der Nervenstruktur sich abspielt, während weiter nach dem käsigen Verödungsbezirk hin schon diese Struktur dadurch verwischt wird, daß das Gewebe aufgelockert und der Faserverlauf nicht mehr geordnet, sondern weitmaschig und leer erscheint (Abb. 4).

In der gleichen Zone sind mit der Silberimprägnation nach BIELSCHOWSKY noch untergegangene Nervenfasern zu erkennen, die mächtig aufgetrieben erscheinen und von ganz feinen Silberstäubchen erfüllt sind. Man hat sogar den Eindruck, daß man bei einigen Nerven noch die RANVIERschen Schnürringe erkennt (Abb. 8).

In dem histopathologischen Befunde traten drei Vorgänge zunächst am deutlichsten hervor. Der eine ist die auf die Kapsel beschränkte Infiltration der Gefäßwände, gelegentlich endarteriitische Veränderungen und die Infiltration des Bindegewebes mit epitheloiden Elementen, Rund- und Plasmazellen. Hier und da sieht man auch eine Riesenzelle. Der andere ist die im Peri- und Endoneurinom feststellbare enorme Wucherung des Bindegewebes. Der dritte ist der Untergang des Bindegewebes.

Diese mesenchymale Lokalisation des Prozesses ist so eindeutig, daß die ektodermalen Elemente — die zumeist überhaupt schon zugrunde gegangen sind, — eigentlich nur eine passive Rolle gespielt zu haben scheinen.

Sie scheinen einfach durch die Bindegewebswucherung erdrückt, mindestens erstickt zu sein. Das geht aus den Bildern, die ihre letzten Reste darstellen, eindeutig hervor. Vor allen Dingen scheint eine Gefäßvermehrung im Nervenstamm nicht erfolgt zu sein.

Die Veränderungen in der bindegewebigen Nervenscheide zeigen das Bild, das dem der tuberkuloiden Lepra eigentümlich ist. Auch das Fehlen von Einschmelzungserscheinungen ist für diese Form der Lepra kennzeichnend. Die homogenisierende Veränderung der Fasern ist ebenfalls, wie es mir wenigstens scheint, charakteristisch für diese chronisch-entzündliche, infektiös-toxische Form lepröser Erkrankung.

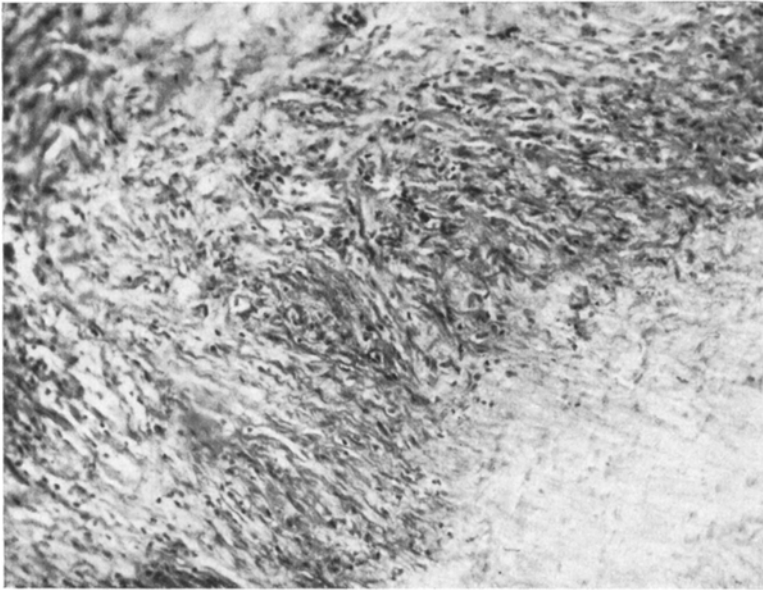


Abb. 5. F. G. Grenzen von Bindegewebsnarben und Käseherd (VAN GIESON). Objektiv 10, Okular 4, Auszug: 40 cm, Belichtungszeit: 4,5 sec, Phasenkontrast.



Markscheiden

Abb. 6. F. G. Markscheidenreste an der Grenze der Zerfallszone (SPIELMEYER). Objektiv 10, Okular 4, Auszug: 40 cm, Belichtungszeit: 4,5 sec, Phasenkontrast.



Abb. 7. F. G. Verfettungszone. Links noch organisiert, re. desorganisiert (HERXHEIMER).
Objektiv 10, Okular 4, Auszug: 40 cm, Belichtungszeit: 4 sec, Phasenkontrast.



Abb. 8. F. G. Feinstaubige Degeneration der Nerven (BIELSCHOWSKY). Objektiv 42,
Okular 4, Auszug: 40 cm, Belichtungszeit: 35 sec, Phasenkontrast.

Von Bedeutung scheint mir hier die Feststellung, daß derartige Veränderungen des mesenchymalen Peri- und Endoneuriums bei keiner anderen Form der Neuritis in solcher Eindeutigkeit, Schwere und Ausdehnung auftreten wie hier. Das Steckenbleiben der Regeneration traumatisch durchtrennter Nerven in der Bindegewebswucherung ähnelt zwar dem hier beschriebenen Vorgang, ist aber doch durch die Gefäßbeteiligung von ihr zu unterscheiden. Auch beim Gumma sind die Gefäße, wenn auch wohl schwer geschädigt, so doch ein nicht fortzudenkender Faktor des Prozesses. Bei der tuberkulösen Neuritis habe ich niemals einen Tuberkel gefunden, der aus der Kapsel in den Nerven eindrang und dadurch eine Querschnittsläsion bedingte.

Die kleine Nervenstrecke, die für diese Untersuchung zur Verfügung stand, zeigt nun recht überzeugend, daß nur da, wo markhaltiges Gewebe zugrunde geht, eine fettige Degeneration erfolgt. Und zwar sieht man diese Markscheidenreste und Myelophagen nur in dem Teil der Fibrosierung, in dem diese noch an die vorgebildeten Strukturen gebunden ist, das heißt isomorph bleibt.

Dagegen finden wir da, wo bei dem Untergang dieser strukturellen Ordnung, das heißt im anisomorphen Bereiche, nur noch Haufen von Fettkörnchenzellen, bis auch diese verschwinden. In diesem Bereich bleiben zwar kollagene Faserbündel erhalten, aber sie verschmelzen mehr und mehr hyalin und erscheinen schwach angefärbt, enthalten jedoch keine Silberfibrillen (PERDRAU), sondern bleiben bandartige Züge. Diese scheinen sich dann aufzulockern, so daß sie ein unregelmäßiges Maschenwerk bilden.

Schließlich sieht man in den Gebieten schwersten Zerfalles eine blasse homogene, kaum noch eine Faserung erkennen lassende schollige Masse, in der lediglich kleinere oder größere homogene Tropfen, die säure-, alkohol- und xylolfest zu sein scheinen und mit Methylenblau tief blau gefärbt sind, sichtbar bleiben.

Da nun die als käsige bezeichnete Zerfallszone in der Hauptsache aus dieser fast amorphen Masse besteht und keinerlei Fettfärbung gibt, erscheint es berechtigt zu sein, hier den Endzustand der leprosen Neuritis zu sehen (Abb. 2a und b).

Diese Neuritis unterscheidet sich von anderen Neuritiden dadurch, daß hier ein produktiv entzündlicher Prozeß im Peri- und Endoneurium, an dem im Bereich des nervösen Kernes die Gefäße nicht mehr beteiligt sind, zum Untergang der Markscheiden und der Neuriten führt.

Der Zerfall der Bindegewebsstränge und -knäuel scheint in der Verflüssigung und weiterhin Ausfällung von Eiweißgerinnseln sein Ende zu finden. Leprabacillen wurden nicht gefunden.

Daß der hier untersuchte Nerv wirklich funktionsunfähig war, ist bewiesen durch die Anästhesie, die in seinem Versorgungsbereich klinisch festgestellt werden konnte.

Da bereits seit 1950 Erfahrungen über die Therapie der Lepra mit Thiosemicarbazonen vorlagen, die in Analogie zum Vorgehen bei der Tuberkulose angewendet worden waren, entschlossen wir uns bei unserem Patienten ebenfalls zu einer Contebenmedikation.

(CECCARINI, GOMEZ ORBANEJA, SUCH und GARCIA PEREZ, GROSCH und KALIEBE, HOHENNER, JOHANSEN und ERICKSON, RYRIE, SCHNEIDER und Mitarbeiter, VEGAS und Mitarbeiter, WALTHER.)

Die Behandlung erfolgte, beginnend mit dem 31. Juli 1951, mit täglichen Dosen von 1—3 Tabletten (25—75 mg) bis zu einer Gesamtdosis von 16,5 g Conteben am 30. Januar 1952.

Die Krankheitserscheinungen machten im Verlauf der Behandlung eine Reihe von Veränderungen durch, die wenigstens zum Teil einen Schluß auf den therapeutischen Effekt des Präparates zulassen.

Sehr bald nach Einsetzen der Therapie, am 7. und am 16. August zeigten sich erysipelähnliche Rötungen und Schwellungen der erkrankten Gesichtspartien, besonders der Oberlippe, dabei nahmen die neuritischen Beschwerden vor allem im Gebiet der Augen schubweise derart zu, daß stärkere Analgetica gegeben werden mußten, bis schließlich Impletol-Injektionen im Bereich der Nervenaustrittsstellen eine Linderung und einen erträglichen Zustand schufen.

Ähnliche Zustandsbilder traten, von kleineren Attacken abgesehen, die zum Teil zeitlich nicht genau abzugrenzen waren, nochmals betont im September und zweimal im Oktober 1951 auf, nachdem bereits die Hauterscheinungen weitgehend, zum Schluß völlig abgeklungen und die Sensibilität, soweit feststellbar, wieder normalisiert war. Bei diesen Anlässen, die mit starken Juckkrisen, entsprechenden Kratzattacken und ihren Folgen verknüpft waren, ließ sich dann feststellen, daß neben einer noch mehr oder weniger zu bemerkenden Rückfälligkeit der Hautveränderungen die Sensibilität erneut gestört wurde und sich auch in solchen Bezirken eine vorübergehende Anästhesie zeigte, die ursprünglich bei der Aufnahme normal gewesen waren und sich außerhalb der erkrankten Hautareale befunden hatten.

Bereits am 23. August waren die höckerigen Veränderungen der Nasenschleimhaut, wie eine Nachuntersuchung in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten ergab, verschwunden und die Schleimhäute wieder normal feucht, während die Veränderungen der Augenbindehäute bis dahin unbeeinflusst geblieben waren. Am 19. September war nach Applikation von insgesamt 4,25 g Conteben der wallartige, anfangs sehr stark betonte Randsaum der leprösen Bezirke ausge-

glichen und verschwunden, am 20. Oktober die Sensibilitätsstörungen im Trigeminusbereich soweit normalisiert, daß nur noch je ein kleiner Bezirk im Bereich der rechten Stirnhälfte und im Bereich der Nasenspitze anästhetisch waren.

Mit dem Schwinden der Anästhesie stellten sich, auch unabhängig von den schon geschilderten akuten Exacerbationen, ein verhältnismäßig kontinuierlicher Juckreiz ein, der dem Patienten durchweg erhebliche Beschwerden verursachte. Die chronische Entzündung der Conjunktiven war auch im Dezember 1951 noch unverändert, lediglich die eingangs erwähnten weißlichen Follikel im Tarsus superior hatten sich zurückgebildet, ebenso klangen die neuritischen Schmerzen zu der Zeit allmählich ab, ohne nochmals zu rezidivieren. Die Symptome der Facialisparese besserten sich ebenfalls im Verlauf der Behandlung und zwar zuerst im, Bereich der linken Gesichtshälfte, der Zustand blieb dann lange stationär und war erstmalig im November 1951 so, daß dem Kranken wieder ein Lächeln und gelegentlich ein Mundspitzen gelang. Sie waren jedoch auch bei der Entlassung am 4. März 1952 noch nicht völlig geschwunden, ebenso bestand noch eine restliche Sensibilitätsstörung an der Nasenspitze.

Die im Verlauf der Behandlung aufgetretenen akuten Verschlechterungen des Zustandsbildes (August sowie September/Oktober 1951), welche teilweise auch ursprünglich nicht erkrankte Hautpartien betrafen, sind unseres Erachtens als Leprareaktionen aufzufassen, wie sie bei jeder Therapieform beschrieben werden, ohne daß dabei in diesem Falle ein spezieller Zusammenhang mit dem Conteben zu suchen wäre. Wir setzten trotzdem während diesen jeweils nur kurz dauernden Perioden mit der Medikation aus. Wenn auch, trotz letztlicher Gewichtszunahme und Besserung des allgemeinen Kräftezustandes, der Appetit unseres Kranken durchweg schlecht war, so fand dieser Zustand doch noch — was bisher nicht erwähnt wurde — zweimal während der Behandlung eine weitere Verschlechterung bis zur völligen Appetitlosigkeit, Übelkeit, Kopf- und Magenbeschwerden, und zwar im August sowie im November 1951. Wir möchten diese Erscheinungen als erste Anzeichen einer Unverträglichkeit auffassen, welche indessen nie so weit reichte, daß die Befunde der laufend durchgeführten Blutkontrollen und Leberfunktionsproben verschiedenster Art irgendwann Abweichungen von der Norm zeigten. Erwähnenswert im Zusammenhang mit den Unverträglichkeitssymptomen wäre noch die Tatsache, daß SCHNEIDER und Mitarbeiter den während der Contebenbehandlung anfallsweise auftretenden starken Pruritus dieser zurechnen, obwohl man andererseits auch als Zeichen eines vor allem bei der tuberkuloiden Form mit einer weitgehenden Wiederherstellung der oberflächlichen Sensibilität einhergehenden Behandlungserfolges auffassen dürfte.

Summiert man diese im Verlauf der Thiosemicarbazonbehandlung aufgetretenen Zustandsveränderungen, so neigt man spontan dazu, sie als Behandlungserfolg zugunsten des Thiosemicarbazons zu verbuchen.

Die übereinstimmende Feststellung einer günstigen Reaktion der Hauterscheinungen findet man in den Publikationen aller schon genannten Autoren, die bisher Conteben bei Lepra verordneten, bei gleichzeitiger Anerkennung einer weitgehend guten Verträglichkeit. Das in Analogie zu den Erfahrungen beim Lupus besonders schnelle Ansprechen der Schleimhautveränderungen bestätigten auch WALTHER sowie GROSCH und KALIEBE, die Wiederherstellung der oberflächlichen Sensibilität GOMEZ ORBANEJA, SUCH und GARCIA PEREZ sowie SCHNEIDER, LAVIRON, LAURET und BASSET.

Trotzdem erscheint es wichtig, bei der Beurteilung des Erfolges etwas Zurückhaltung zu bewahren. Dazu dürften folgende Momente besondere Veranlassung geben: Bei den bisher mit Thiosemicarbazon behandelten und hinsichtlich des Erfolges günstig beurteilten Leprafällen handelte es sich in der überwiegenden Mehrzahl um die lepramatöse Form und nur in ganz vereinzelten Fällen um die tuberkuloide.

Die tuberkuloide Form stellt sowohl formal als auch sachlich ein schlechtes Beobachtungsobjekt für therapeutische Versuche dar: formal, weil wegen der oft geringfügigen Krankheitserscheinungen und besonders wegen des von vornherein zumeist negativen Bacillenbefundes eine etwaige Erfolgskritik nie völlig vom Aspekt des Subjektiven zu lösen ist, und sachlich, weil gerade die tuberkuloide Form wie kein anderes Erscheinungsbild der Lepra zu Spontanremissionen und -heilungen neigt.

BÜNGELER faßt seine diesbezügliche skeptische Einstellung sehr konkret zusammen, wenn er als Objekt für therapeutische Untersuchungen nur die lepramatöse Form anerkennt und im übrigen betont, „mehr und mehr den sicheren Eindruck zu gewinnen, daß Ausheilungsvorgänge beim Aussatz mit einer vorausgegangenen ‚spezifischen‘ Behandlung nicht das geringste zu tun haben“.

Abschließend kann auch von uns nur gesagt werden, daß sich im Verlauf der verhältnismäßig niedrig dosierten Thiosemicarbazonbehandlung bei ausreichender Verträglichkeit eine sehr deutliche Besserung der Krankheitserscheinungen einstellte, ohne daß diese als mit der durchgeführten Therapie obligat in Kausalzusammenhang stehend beurteilt werden könnte.

Zusammenfassung.

Ein Fall von tuberkuloider Lepra bei einem 42-jährigen chinesischen Schiffskoch, der nach einer Contebenbehandlung mit niedrigen Dosen eine wesentliche Besserung zeigte. Ob diese Besserung eine direkte Wirkung des Thiosemicarbazons ist, wird diskutiert.

Zur Histopathologie der Neuritis leprosa wird ein Beitrag geliefert. Klinisch sind beginnende neuritische Veränderungen im Facialis und Radialis eindeutig gebessert worden.

Die histopathologische Untersuchung eines verkästen Leproms im Nervus auricularis ergab, daß der Prozeß in der Nervenscheide (Perineurium) mit Infiltraten beginnt und auf das Endoneurium übergeht, das mit einer Proliferation seiner Elemente reagiert. Dadurch werden die Nervenfasern zerstört. Sodann gehen auch die gewucherten Elemente des Endoneuriums zugrunde. Es entsteht ein faseriges Gewebe, das nicht mehr nach BIELSCHOWSKI und PERDRAU imprägniert, sondern nur bräunlich angefärbt wird und schließlich zu einer entmischten fibrinösen Masse wurde, die keinerlei Fette oder Lipide, sondern nur kleine Klümpchen einer anscheinend proteoiden Substanz enthielt. Verfettung ist nur da zu finden, wo noch markhaltige Nervenfasern zerstört werden. Die Fettspeicherung und Abräumung erfolgt durch die Elemente des Endoneuriums.

Durch diesen Befund ist die völlige Zerstörung des Nervus auricularis dexter und die Anästhesie in seinem Bereich erklärt.

Bei den Neuritiden der NN. facialis et radialis handelt es sich um noch reversible, sehr wahrscheinlich infiltrative Prozesse im Bereiche des Perineuriums und höchstens beginnende hypertrophische Reaktion des Endoneuriums, durch die nur leichte Druckwirkungen auf die Nervenfasern ausgeübt wurden.

Der primäre Sitz des leprösen Prozesses am peripheren Nerven ist also sehr wahrscheinlich im Perineurium zu sehen.

Literatur.

- BÜNGELER, W.: Die pathologische Anatomie der Lepra. I.—IV. Virchows Arch. **308**, 210—236 (1942); **310**, 493—630 (1943). — BÜNGELER, W., u. I. M. FERNÁNDEZ: Untersuchungen über den klinischen Verlauf und die histologischen Veränderungen allergischer Reaktionen bei der Lepra. I.—V. Virchows Arch. **305**, 236—260, 473 bis 493, 593—608 (1940); **306**, 404—426 (1940); **309**, 800—810 (1942) (Bd. 306: BÜNGELER, W., u. A. F. MARTINS DE CASTRO). — CECCARINI: in Progressi di Terapia **2** (1950). — GAY PIETRO, I.: Die Einteilung der Lepra im Lichte der neueren Forschungsergebnisse. Hautarzt **3**, 241—246 (1952). — GOMEZ-ORBANEJA, J., M. LÜCKIG u. A. GARCIA-PÉREZ: Resultados del tratamiento de la Lepra con Thiosemicarbazona. Actas dermo-sifiliogr. **42**, 605—612 (1951). — GROSCH, W., u. H. J. KALIEBE: Über einen Fall von Lepra. Z. Hautkrkh. **9**, 1—9 (1950). — HASSELMANN, C. M.: Bericht über den 5. Intern. Lepra-Kongreß in Habana (Kuba) vom 3.—11. April 1948. Z. Hautkrkh. **5**, 496—500 (1948). — HOHENNER, K.: Ein Behandlungsversuch der Lepra mit dem Thiosemicarbazon TB I/698. Med. Klin. **1949**, 1378 bis 1381. — JOHANSEN, FREDERICK A., u. PAUL T. ERICKSON: Current status of therapy in leprosy. J. Amer. Med. Assoc. **144**, 985—989 (1950). — JORDAN, P.: Lepra in Öffentlichkeit und Presse. Hautarzt **1**, 130—133 (1950). — JORDAN, P., u. K. WULF: Lepraübertragung auf deutschem Boden. Hautarzt **1**, 418—419 (1950). — KIMMIG, J., u. F. FEGELER: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Chemotherapie der Lepra (Sitzungsber. d. Ostbayer. Wiss. Dermatol., Refer.). Zbl. Hautkrkh.

82, 231—232 (1953). — KLINGMÜLLER, V.: Die Lepra, Handb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. **10**, 2 (1930). — RYRILE GORDON, A.: Thiosemicarbazone in the treatment of leprosy. *Lancet*. **1950**, 286—287. — SCHNEIDER, J., P. LAVIRON, LAURET (u. a.): Traitement de la lèpre par le thiosémicarbazone (T. B.). *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **43**, 733—739 (1950). — SCHÖNFELD, W.: Die Lepra des mittelalterlichen Deutschland im Spiegel der Kirche, Rechtspflege, Medizin, ihre Spuren in Regensburg. *Dermat. Wschr.* **126**, 804—819 (1952). — VEGAS, M., J. A. CONNIT, J. A. MEDINA and C. DE BLOMENFIELD: Thiosemicarbazone (TB I) and the treatment of leprosy. *Intern. J. Leprosy* **18**, 451—455 (1950). — WALTER, P.: Über die Behandlung der leprösen Schleimhauterkrankung mit TB I/698. *HNO, Beih. z. Z. Hals- usw. Heilk.* **2**, 218 bis 219 (1950/51).

Prof. Dr. med. HANS GERHARD CREUTZFELDT,
(13b) München 38, Brunhildenstr. 13.