Zur Frage der Zugehörigkeit des Angiolupoids von Brocq-Pautrier zur Tuberkulose der Haut, insbesondere zu Boecks Miliarlupoid.

Von

Priv.-Doz. Dr. Franz Walter.

Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten am Staatl. St. Lazarus-Spital in Krakau (Primararzt Doz. Dr. Fr. Walter).

(Eingegangen am 10. Januar 1922.)

Im Jahre 1913 haben *Brocq* und *Pautrier* eine bis dahin unbekannte Abart der Hauttuberkulose beschrieben und „l'angiolupoide“ benannt. Die 6 von ihnen beobachteten und beschriebenen Fälle waren durch sehr charakteristische Erscheinungen gekennzeichnet, sowohl was das Alter der Kranken als auch was Aussehen, Lokalisation und Farbe der Effloreszenzen, sowie Verhalten der oberflächlichen Hautgefäße anbelangt. Einige Autoren wie *Boeck*, *Jadassohn* und *Zieler* wollten diese Abart als ein besonderes Krankheitsbild nicht anerkennen und faßten sie als zu dem von *Boeck* beschriebenen Miliarlupoid gehörig auf.

Im März 1921 hatte ich Gelegenheit, einen typischen Fall mit denselben klinischen und histopathologischen Merkmalen, wie sie *Brocq* und *Pautrier* angegeben hatten, zu beobachten.

Das 38 Jahre alte Dienstmädchen J. P. erschien am 28. III. 1921 im Ambulatorium der Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten am St. Lazarus-Spital in Krakau mit einer seit 1½ Jahren andauernden krankhaften Veränderung am Nasenrücken. Die Veränderung hatte mit einer kaum merklichen Rötung begonnen, welche sich nur allmählich verbreiterte. Irgendwelche Beschwerden hat die Pat. nie empfunden, sie wünschte nur die Beseitigung des kosmetischen Fehlers. Anamnestisch gibt sie an, sie habe vor 6 Jahren während der Wintermonate (November bis April) stark gehustet und reichlich Sputum mit Blutbeimengungen entleert; sie sei dabei bedeutend geschwächt gewesen und habe besonders an Nachmittagen Frösteln empfunden. Die letzte Menses vor 2 Wochen.

Die Untersuchung am 28. III. 1921 ergibt: Ernährungszustand mittelmäßig, Körperbau zart, Hautdecken blaß und schlaff. Submaxillar- und Cervicaldrüsen vergrößert. Die unteren Lungengrenzen niedriger als normal, Perkussionsschall über den Spitzen gedämpft, Atmungsgeräusche verschärft. Herzdimensionen normal. Bauchhöhlenorgane ohne nachweisbare Veränderungen. Leber und Milz nicht vergrößert, Urin ohne Eiweiß und Zucker, Nervensystem unverändert.

An der Haut des Nasenrückens in seinem oberen Teil und an den Seitenflächen der Nase eine streng umschriebene, über das Niveau der Umgebung etwas erhabene Efflorescenz von 1,4 cm Quer- und 2 cm Längsdurchmesser. Die Oberfläche glatt,

am Rande kaum merkliche Erhebungen in Gestalt flacher Knötchen. Die mittlere Partie tellerartig eingesunken. Das glatte, dünne, gespannte Epithel läßt dortselbst ein reichlich verzweigtes Netz erweiterter Hautgefäße durchscheinen. Nirgends ist die Spur einer Narbe oder Schuppung zu sehen. Die Farbe der Efflorescenz ist gelb-rötlich, in der Mitte mehr rein gelblich; bei der Untersuchung mittels Diaskopie tritt der gelbe Farbenton deutlich in den tieferen Hautschichten hervor. Typische Lupusknötchen nirgends nachweisbar. Der tastende Finger vermittelt den Eindruck weicher Beschaffenheit, bei Druck die Empfindung eines nachgiebigen Infiltrats. Die *Wassermannsche* und *Sachs-Georgi-Reaktion* negativ; eine subcutane Einspritzung von 0,0005 mg Alttuberkulin (*Koch*) ruft weder eine allgemeine noch eine örtliche Reaktion an der Injektionsstelle hervor; die wiederholte Einspritzung von 0,0015 mg verläuft ebenfalls reaktionslos. Die *Pirquet-sche* Hautreaktion mit Alttuberkulin 1 : 10 ausgeführt, ist schwach positiv, 1 : 1 etwas deutlicher positiv. Die Intracutanreaktion *Mantoux* in der Verdünnung 1 : 5000 des Impfstoffes schwach positiv.

Am 2. IV. hat Dr. *Glatzel* den Krankheitsherd in Lokalanästhesie ausgeschnitten und die freigelegte Fläche mit dünnen, dem Vorderarm entnommenen Hautlappen bedeckt. Der Heilungsprozeß verlief normal, nach 2 Wochen hat frisches Epithel sämtliche Lücken gedeckt und nach weiteren 2 Wochen erschien die Pat. mit einem kosmetisch zufriedenstellenden Resultat.

Einen vom Rande des ausgeschnittenen Hautstückes entnommenen Teil der Efflorescenz verimpften wir an zwei Meerschweinchen, und zwar an ein weißes Tier von 380 g Gewicht, subcutan in der Inguinalgegend, an ein graues von 340 g Gewicht intraperitoneal. Das letztere ging nach 3 Tagen zugrunde. Das weiße Meerschweinchen verblieb durch einige Monate vollständig gesund. Die Sektion des am 2. XI. getöteten Tierchens brachte keinerlei verdächtige krankhafte Veränderungen zutage.

Der übrige Teil der Efflorescenz wurde zwecks histologischer Untersuchung in Alkohol fixiert und in Zelloidin eingebettet. Bei Anwendung verschiedener Färbungsmethoden erhielten wir folgendes Bild: Das Epithel im allgemeinen atrophisch, stellenweise — in der Nähe der wenigen erhaltenen Haarbälge — verbreitert, aus 4—5 Zellschichten bestehend, sonst nur 2 Zellschichten darbietend. Die Papillarschicht ist vollständig ausgeglichen und von der Epidermis durch eine gerade Linie abgegrenzt; ebenso sind die zwischen den Papillen gelegenen Oberhautzapfen verstrichen. Die Basalzellschicht enthält reichlich Pigment. Die Stachelzellschicht weist eine bis zwei Lagen verdünnter, flacher, oval in die Länge gezogener Zellen auf, dazwischen hier und da Rundzellen. Die Körnerschicht fehlt, stellenweise sind nur einige ihrer Zellen erhalten. Die verdünnte Hornschicht weist spärlich verstreute Kerne nicht verhornten Epithelzellen auf.

In der verstrichenen Papillarschicht finden wir ein sich tief bis in das Unterhautzellgewebe erstreckendes Infiltrat, welches an einigen Stellen nach oben bis an die Hornschicht heranreicht; es ist von einem einheitlichen, kompakten Bau, in den mittleren Partien weist es konzentrisch gelagerte Herde auf, welche insbesondere rund um die erweiterten Hautgefäße in den oberen Schichten dichter gruppiert, in den Randpartien des Gewebsschnittes vereinzelt, durch bindegewebige Stränge von einander abgeteilt stehen. Diese Herdgruppierung tritt besonders deutlich in den unteren Cutisschichten, bis in die Subcutis hinab, hervor. Die einzelnen Herdgruppen, von verschiedener Größe, und da rundlicher, dort länglicher Gestalt, sind voneinander durch Züge kollagener Bindegewebsfasern geschieden. Größere Herde sind überdies in ihrem Innern durch ebensolche Fasern in kleinere zerteilt. In den Randpartien fließen die einzelnen Gruppen in ein einheitliches Infiltrat zusammen, in dem nur mehr Spuren der obenerwähnten Faser-

züge zu entdecken sind. Das Infiltrat selbst ist aus verschiedenartigen Elementen zusammengesetzt, und zwar in der Mehrzahl aus Rundzellen, sodann aus epitheloiden, Bindegewebs- und Riesenzellen. Die fast überall verstreuten Rundzellen bilden in den oberen Schichten um die Blutgefäße herum Stränge von einheitlichem Bau und eine besonders einheitliche Lage dicht unter dem Epithel, in Gestalt einer Decke über den niedriger gelegenen Schichten der eigentlichen Cutis, stellenweise mit einer geringen Beimischung epitheloider Zellen. Unterhalb dieser Decke finden wir aus Rund- und epitheloiden Zellen gebildete Häufchen. Solche aus Rundzellen allein sind selten und ausschließlich in den Randpartien. Epitheloide Zellen hingegen, mit einem großen, ovalen, bläschenartigen, unregelmäßig geformten Kern innerhalb einer breiten hellen Protoplasmaschicht, bilden Gruppen und Herde für sich im mittleren und unteren Teil des Infiltrates. Im mittleren Teil sind solche Herde mit Riesenzellen untermischt und von Rundzellen umrandet, im unteren Teil fast ausschließlich aus epitheloiden Zellen zusammengesetzt. Bindegewebszellen finden sich reichlich in nächster Umgebung der Herde und in den bindegewebigen Grenzzügen. Riesenzellen von *Langhansschem* Typus, mit einer größeren Anzahl kranzartig um die Mitte gelagerter Kerne und mit nekrotisiertem Protoplasma sind vor allem im mittleren Teil des Infiltrats vorhanden; teils bilden sie dort aus einigen Exemplaren bestehende besondere Gruppen, teils sind sie — in den oberen Schichten — einzeln verstreut zwischen Herden epitheloider Zellen.

Mastzellen sind nur in geringer Anzahl zu sehen. Die kollagenen Bindegewebsfasern sind im Infiltrat nur vereinzelt erhalten und teilen hier einzelne Herde ab. In den unteren Schichten finden wir sie in größerer Anzahl wieder, sie fehlen nur in den größeren und mehr kompakten Infiltratsherden. Die rundlichen Herde in den mittleren und unteren Hautschichten sind von Strängen solcher kollagener Fasern umgeben, welche stellenweise dicht, wie durch die benachbarten Herde zusammengedrängt, gelegen sind. Selbst innerhalb mancher Herde finden wir erhaltene kollagene Fasern als vereinzelte Züge, welche den Herd in kleinere Teile teilen.

Elastische Fasern, in den oberen Schichten erhalten, treten in den mittleren und unteren Partien als Stränge auf, ebenfalls als Abgrenzung von Herdgruppen und einzelnen kleineren Herden.

Die Blutgefäße sind in den obersten Schichten bedeutend erweitert, mit verbreitetem Endothel ausgekleidet, mit einer Scheide von Infiltratzellen umgeben. Ähnlich erweitert finden wir die Lymphgefäße. Die Schweißdrüsen gut erhalten, in eine dichte Zellenmasse gehüllt. Die Talgdrüsen atrophisch.

Die Untersuchung der gefärbten Gewebsschnitte und eines Antiforminauszuges aus dem Gewebe auf säureresistente Stäbchen ergab ein negatives Resultat.

So haben wir nun bei der 38jährigen Patientin eine sehr charakteristische Hautveränderung am Nasenrücken festgestellt. Die Efflorescenz war — wie bereits erwähnt — über das Niveau der Umgebung erhaben, in der Mitte eingedellt, an der Oberfläche glatt, gelblichrot gefärbt und durch ein reich verzweigtes Netz erweiterter oberflächlicher Hautgefäße gekennzeichnet.

Die histologische Untersuchung der ausgeschnittenen Efflorescenz ergibt das Vorhandensein eines Infiltrats, welches in den oberen Hautschichten einheitlich ist und aus Rundzellen, sowie aus epitheloiden, Riesen- und hypertrophischen Bindegewebszellen besteht; in den unteren Schichten hingegen sehen wir einen für *Boecks* Miliarlupoid charak-

teristischen Gewebsbau. Das Infiltrat zerfällt in einzelne, hauptsächlich aus epitheloiden Zellen bestehende Herde, welche voneinander durch Reste erhaltener kollagener und elastischer Fasern geschieden sind. Die subepithelialen Hautgefäße sind bedeutend erweitert; die Untersuchung auf säureresistente Bakterien ist negativ, ebenso ergeben biologische Reaktionen mit *Kochs* Alttuberkulin ein negatives Resultat.

Die oben erwähnten Kennzeichen stimmen mit der Beschreibung von *Brocq* und *Paotrier* vollständig überein, und erlauben uns, das Krankheitsbild als Angiolupoid anzusprechen. „Diese besondere Hautkrankheit sollte ihre Stelle in der Gruppe der Hauttuberkulose einnehmen, und zwar neben dem Lupus und dem *Boeckschen* Sarkoid; der Bau der beiden Erkrankungen ist in Wirklichkeit fast identisch. Das negative Ergebnis von Impfversuchen und das Fehlen *Kochscher* Bacillen in den Gewebsschnitten weisen darauf hin, daß man sie zu der Gruppe atypischer Hauttuberkulose rechnen sollte, das heißt zu jenen Erkrankungen, welche bei einem typisch tuberkulösen Bau keine Tuberkelbacillen enthalten und nie oder sehr selten bei Tieren echte Tuberkulose hervorrufen¹⁾.“

Ein großer Teil der deutschen dermatologischen Schule stellt sich der Auffassung der französischen Autoren, daß in der beschriebenen Abart ein besonderes Krankheitsbild vorliege, entgegen; darunter vor allem *Zieler*, welcher die klinischen und histologischen Veränderungen als eine Form des *Boeckschen* Miliarlupoids betrachtet. *Boeck* selbst ist der Ansicht, daß die Krankheit mit der von ihm beschriebenen identisch ist. Eine ähnliche Ansicht spricht auch *Jadassohn* aus, daß nämlich das Angiolupoid dem Miliarlupoid und dem Lupus pernio histologisch nahesteht. Hingegen unterliegt für *Lewandowsky* das Bestehen dieser besonderen Krankheitsform trotz ihrer großen Ähnlichkeit mit dem Lupus vulgaris und der Knötchenform des Miliarlupoids keinem Zweifel. „Nach der sehr präzisen klinischen Beschreibung der Autoren und nach dem Eindruck, den ich von einem Fall gehabt habe, den ich vor einigen Jahren bei *Brocq* zu sehen Gelegenheit hatte, scheint es mir nicht möglich, das Angiolupoid mit irgend einem der anderen Lupoide zu identifizieren, so daß man ihm einstweilen einen Platz für sich einräumen muß²⁾.“

Das von *Boeck* beschriebene multiple benigne Sarkoid, später Miliarlupoid genannt, hat seine deutlich ausgesprochenen besonderen Kennzeichen sowohl im klinischen Bild und Verlauf als auch im histologischen Bau. Als eine große Seltenheit besitzt es naturgemäß viel ungeklärte Einzelheiten. *Boeck*, welcher in den ersten Fällen keine tuberkulöse Krankheitsgrundlage angenommen hatte, kam später erst zur Überzeugung, es handle sich um den Ausdruck abgeschwächter tuberkulöser Infektion. Andere, wie *Darier*, zählen das Miliarlupoid zu den Tuberkuliden, *Lutz* und *Altmann* zur Hauttuberkulose. *Lewandowsky* meint, die Mehrzahl der als Sarkoid beschriebenen Fälle gehöre mit der allergrößten Wahrscheinlichkeit zur Hauttuberkulose; die Ursache ihrer Entstehung sei vor allem eine besondere Reaktionsfähigkeit des Organismus dem tuberkulösen Virus gegenüber. In demselben Sinne spricht sich neulich auch *Sachs* aus.

Demgegenüber schließen andere Autoren, wie *Zieler*, *Bittdorf* und *Kuznitsky* eine tuberkulöse Grundlage aus; es ist für sie das Miliarlupoid ein chronisches Granulom von unbekannter Ätiologie.

Von den von *Boeck* beschriebenen drei typischen Erscheinungsformen des Miliarlupoids ist die eine durch kleine Knötchen (papulae), die zweite durch größere, in Herden verteilte Knoten (tubera), die dritte durch ausgebreitete Infiltrate

¹⁾ *Brocq et Paotrier*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1913.

²⁾ *Lewandowsky*, Tuberkulose der Haut. 1916, S. 206.

gekennzeichnet. Die zweite dieser Formen hat die größte Ähnlichkeit zu dem Angiolupoid; wir sehen bei ihr mehr oder weniger erhabene Knoten von verschiedener Größe, glatter Oberfläche und ovaler, rundlicher oder auch unregelmäßiger Gestalt. Die anfangs unveränderte Hautfarbe nimmt später einen hochroten Farbenton an und wird sodann livid oder bräunlich. Im weiteren Verlaufe läßt sich ein Unterschied in der Färbung zwischen Mitte und Randpartien beobachten; die Mitte wird livid und läßt erweiterte Hautgefäße durchscheinen, der Rand wird gelblich-braun. Gleichzeitig kann die Mitte etwas einsinken und der Rand erscheint wallartig erhaben. Unter dem Druck eines Objektträgers werden Herde in Gestalt kleiner gelber oder gelblich-brauner Flecke sichtbar; sie scheinen jedoch weniger deutlich durch als Lupusknötchen. Das Miliarlupoid führt nie zur Erweichung oder Geschwürsbildung und läßt, wenn es verschwindet, eine ausgesprochen pigmentierte Hautatrophie mit dauernder Gefäßerweiterung zurück.

Das Miliarlupoid kann überall, sowohl am Rücken, auf der Brust, als auch an den Extremitäten lokalisiert sein, befällt jedoch mit Vorliebe das Gesicht und die oberen Gliedmaßen. Es findet sich auch auf Schleimhäuten, besonders auf der Nasenschleimhaut vor (*Boeck*) und kann in der Form chronischer Katarrhe dem Auftreten von Hautveränderungen vorausgehen. Es kommt jedoch auch in anderen Organen vor, so in den Lymphdrüsen, und zwar in der Kubital-, Femoral- und Inguinaldrüsen, wobei der histologische Bau mit demjenigen der Hautveränderungen übereinstimmt (*Darier*, *Terebinsky*). Auch Veränderungen am Auge wurden beschrieben als Iridocyclitis tuberculosa (*Unna*, *Bernig*, *Broers*, *Ehrmann*, *Habermann*, *Hussen*, *Plancherel*), sowie — in der älteren Literatur — Lungenveränderungen in Gestalt spezifischer, chronischer Bronchial- und Lungenkatarrhe.

Eine größere Anzahl genauer Einzelheiten über das Befallensein innerer Organe haben erst die Beobachtungen von *Bittdorf* und *Kuznitsky* gebracht, aus welchen gefolgert werden kann, daß innere Organe beim Miliarlupoid des öfteren affiziert sind; man sollte auf Grund dessen eher von einer Allgemeinerkrankung des Organismus mit besonderer Lokalisation krankhafter Veränderungen auf der Haut sprechen. Eine ähnliche Mitbeteiligung innerer Organe haben neulich *Schauermann*, *Lutz* und *Altmann* beobachtet; es erkrankten Milz, Leber, Nieren (Eiweiß im Harn, hyaline und gekörnte Zylinder im Sediment), Nebenhoden (*Hussen*). Auch über Veränderungen im Knochensystem und in der Blutzusammensetzung wird berichtet.

Alle diese Beobachtungen drängen zu der Schlußfolgerung, man habe es nicht mit einer Hautkrankheit allein, sondern mit einer ernsten Allgemeinerkrankung zu tun. In der letzten Zeit haben außer *Bittdorf* und *Kuznitsky* auch *Weinberger* und *Altmann* diese Ansicht zu der ihrigen gemacht. *Weinberger* vermutet, die Krankheit komme auch ohne Hautveränderungen vor. In seinem in Frage kommenden Falle wiesen die erkrankten Lymphdrüsen denselben histologischen Bau auf, wie typische Hauteffloreszenzen.

Die an der Haut zutage tretende Form des Boeckschen Miliarlupoids kann mit lang andauernder Rötung und Jucken beginnen; insbesondere trifft das für die Knötchenform zu. Die sodann erscheinende Efflorescenz zeichnet sich durch einen eminent chronischen Verlauf aus; es kommt gewissermaßen zu einer Hemmung in der Weiterentwicklung, die Hauterscheinungen können von selbst zurückgehen und nach einiger Zeit wieder erscheinen. Der geschilderte Verlauf nimmt oft Jahre in Anspruch, ohne daß der Kranke irgendwelche Beschwerden empfinden würde.

Einer genauen Beobachtung der Krankheitserscheinungen in ihren allerersten Stadien hat sich in der letzten Zeit *Kyrle* gewidmet, seine Angaben klären

somit auch viel Zweifelhafte in klinischer, bakteriologischer und histopathologischer Hinsicht auf. Nach seinen Feststellungen geht jeder Efflorescenz ein Erythem mit gesteigerter Temperatur voran. Dieses Erythem von akut entzündlichem Charakter gab auf Druck nach. Sehr rasch — nach 4—5 tägiger Dauer — verwandelten sich diese Erytheme in deutlich tastbare, etwas erhabene Infiltrate; gleichzeitig sank die Temperatur und die Farbe der Efflorescenz wurde gelblich-braun, diaskopisch wurden gelbliche Erhabenheiten im infiltrierten Gebiet sichtbar. Die Hautoberfläche begann in geringem Grade abzuschilfern. Charakteristisch war das Erscheinen neuer Efflorescenzen an vorher befallenen Stellen oder in ihrer nächsten Umgebung. Es kamen auf diese Weise in der Mitte atrophische, mit einem wallartigen, aus einem Erythem hervorgegangenen Rande umgebene Formen zustande; das Ganze machte den Eindruck eines lokalen Rezidivs, wie durch ein krankheitbildendes Agens hervorgerufen, welches nach der ursprünglichen Erkrankung zurückgeblieben sein mußte. Das rasche Auftreten weiterer Erscheinungen in der Umgebung, und zwar an vorher nicht befallenen Stellen, sprach jedoch eher für die Verbreitung der Krankheitsursache im Wege des Blutkreislaufs. Wichtig ist die Feststellung, daß die Krankheitserscheinungen spontan zurückgehen können. Dies besitzt klinischen Wert, denn *Boeck* und eine Reihe anderer Autoren vermutete hier die Wirkung des therapeutisch verabreichten Arsens.

Der Vergleich zwischen dem von *Boeck* beschriebenen Miliarlupoid und dem Angiolupoid ihrem äußeren Aussehen nach liefert uns wichtige, für das Angiolupoid kennzeichnende Unterscheidungsmerkmale. Das Angiolupoid tritt meistens in der Gestalt isolierter Efflorescenzen auf, in der Regel in einem einzelnen Exemplar, in rundlicher oder ovaler Form von 2 cm Durchmesser, scharf von der Umgebung abgegrenzt, leicht über das Niveau der normalen Haut erhaben, an der Oberfläche glatt, manchmal mit Knötchen am Rande, bläulichrot gefärbt, meistens jedoch mit einem überwiegend gelblichen Farbenton. Bei der Diaskopie, nach Verdrängung des Blutes aus den Gefäßen, tritt dieser gelbliche Farbenton deutlicher auf, anders jedoch als beim Lupus; man bemerkt keine Lupusknötchen und keine Fleckchen, wie sie für das Miliarlupoid charakteristisch sind. Die Oberfläche ist von einem ungemein verdünnten Epithel bedeckt; glatt, und weist nie Schuppung oder Spuren von Atrophie und Narbenbildung auf. Stets findet man hingegen als besonders charakteristisch eine Erweiterung der oberflächlichen Hautgefäße.

Das Angiolupoid erscheint sozusagen willkürlich, ohne die geringsten subjektiven Störungen. Das von *Kyrle* beim Miliarlupoid so genau beschriebene erythematöse Anfangsstadium wurde von anderen bisher nie beobachtet; ebenso ist keine Neigung zu einem selbständigen Rückgang der Veränderungen vorhanden.

Wenn wir die dem Angiolupoid am nächsten stehende Knötchenform des Miliarlupoids zum Vergleich heranziehen, so finden wir bei ihr dieselbe Färbung, glatte Oberfläche und zentrale Hautgefäßerweiterung, über den Randpartien jedoch — im Gegensatz zum Angiolupoid — sehr oft eine feine Schuppung; ferner bei der Diaskopie einzelne gelblich-braune Fleckchen, während das Angiolupoid durchwegs gelblich gefärbt ist. Die *Boecksche* Miliarlupoid geht — bei typischem Verlaufe — spontan zurück mit Hinterlassung von Pigmentierungen und glatter, oberflächlicher Narbe; beim Angiolupoid findet ein spontaner Rückgang — wie oben erwähnt — nie statt, ebensowenig, wie es nie zu Narbenbildung und Pigmentierungen kommt. Die Efflorescenzen des Miliarlupoids lokalisieren sich hauptsächlich im Gesicht, nicht immer symmetrisch, weiter an den oberen Extremitäten und Schultern, sie können aber an jeder anderen Stelle der Hautdecke, sogar über den ganzen Körper verstreut sein, ja auch Schleimhäute, insbesondere die Nasen-

schleimhaut, befallen. Das Angiolupoid wurde nur im Gesicht, und zwar charakteristisch am Nasenrücken beobachtet; andere Lokalisationsstellen sind nicht beschrieben. Die Multiplizität der Krankheitsherde gehört zum Begriffe des Miliarlupoids und ist für diese Erkrankung ebenso kennzeichnend, wie ihr regelmäßiger Verlauf, während das Angiolupoid in den meisten Fällen in einer einzelnen Efflorescenz aufgetreten ist.

Nach *Boeck* ist das histologische Bild des Miliarlupoids dermaßen charakteristisch, daß ein Blick in das Mikroskop genügt, um den typischen Bau zu erkennen. Dasselbe läßt sich jedoch von den späteren, vielfach abweichenden Darstellungen anderer Autoren nicht behaupten. Die Verschiedenheit des mikroskopischen Bildes hängt vermutlich — nach den Untersuchungsergebnissen *Kyrles* — von dem Zeitpunkt der Materialentnahme, d. i. von dem Entwicklungsstadium der krankhaften Veränderung ab.

Boeck beschreibt Herde, welche in der eigentlichen Cutis gelegen, scharf begrenzt, aus schlecht färbbaren, schwach acidophiles Protoplasma enthaltenden epitheloiden Zellen zusammengesetzt und in der Nähe von Blutgefäßen gelagert sind. Im Gefäßendothel hat *Boeck* außer verschiedener Färbbarkeit der Zellkerne keinerlei Veränderungen bemerkt. Das Bindegewebe umgibt in Strängen die einzelnen Herde, ist sonst nur zur Seite gedrängt und nicht alteriert; elastische und kollagene Fasern fehlen in den Herden. Riesenzellen von *Langhansschem* Typus können in geringer Anzahl vorhanden sein, sind nach *Darier* sehr selten, nach *Unna* überhaupt nicht zu sehen. Hingegen können gemäß *Unnas* Ausführungen einzelne aus obliterierten Gefäßen hervorgegangene Pseudoriesenzellen oder auch Ansammlungen von Kernen vorkommen, welche eine Riesenzelle vortäuschen.

Leukocyten, Plasma- und Mastzellen gehören ebenfalls zu den Seltenheiten. Verkäsungsvorgänge fehlen. Mit der Zeit werden die epitheloiden Zellen atrophisch und es verbleiben an ihrer Stelle nur mehr blasse Zellkerne; sodann folgt eine bedeutende Erweiterung der Blutgefäße.

Es wurden auch anders gestaltete Bilder beschrieben, mit mehr oder weniger ausgesprochen entzündlichen Veränderungen und Gefäßalterationen, wie sie bei Erythema induratum angetroffen werden (endarteritis und endophlebitis) — nach *Unna*, *Poehlmann* und *Winkler* — oder ein weit um sich greifender entzündlicher Prozeß (*Kreibich*, *Kraus*). Die neuesten Untersuchungen *Kyrles* beweisen, daß die Unterschiede im mikroskopischen Bild von dem Entwicklungsstadium des Miliarlupoids abhängig sind, und daß das als typisch zu bezeichnende Bild eben nur einem bestimmten Stadium entspricht.

Kyrle hat seine Untersuchungen an Gewebstücken durchgeführt, welche aus typischen Miliarlupoidherden zu verschiedenen Zeiten, gemäß der Entwicklung der Efflorescenzen, ausgeschnitten wurden. Während im Anfangsstadium in den Gewebsschnitten kein typischer Bau, sondern nur gewöhnliche entzündliche Veränderungen zu sehen waren, zeigten Schnitte am 21. und 36. Krankheitstage exzidierten Stücke charakteristische Gewebelemente, nämlich epitheloide Zellen, in Herden gruppiert. Die Rundzellen verschwanden allmählich, an ihrer Stelle erschienen Riesenzellen (3. Periode), jedoch ohne Verkäsung. Die letzten Schnitte (bis zum 94. Tage nach Ausbruch der Krankheit verfertigt) wiesen bereits degenerative Veränderungen in den Zellen und Atrophie der Papillarschicht auf.

Diese in Kürze wiedergegebenen Beschreibungen *Kyrles* fassen zum ersten Male die histologischen Bilder, welche sich im Verlaufe des Miliarlupoids dem Auge des Untersuchers darbieten, zu einem einheitlichen Ganzen zusammen, und sie bilden den Beweis, daß der histologische Aufbau in typischen Fällen ganz charakteristischen Erscheinungen unterworfen ist. Die prägnanteste Besonderheit sehen

wir im zweiten und dritten Entwicklungsabschnitt, wo es in verhältnismäßig kurzer Zeit, nämlich im Verlaufe von 11 Tagen, zur Bildung von Infiltraten kommt, welche, aus epitheloiden Zellen zusammengesetzt, für die ganze weitere Krankheitsdauer erhalten bleiben. Aus dieser Periode stammen auch die in der Literatur anzutreffenden Schilderungen histologischer Bilder; denn die aus epitheloiden Zellen bestehenden Infiltrate verdrängen in ihrer Entwicklung immer mehr diejenigen, die aus Rundzellen zusammengesetzt, anfänglich an ihrer Stelle zu sehen waren, und nur eine vorübergehende Reaktion des Gewebes bedeuten. Die Rundzellen waren ebenso wie die epitheloiden mit den Blutgefäßen eng verbunden. Erst nach längerer Dauer verwischte sich das Bild und die Lagerung des Infiltrats wurde mannigfaltiger. Die ursprüngliche Gruppierung um die Blutgefäße herum scheint für die Verbreitung der Krankheit im Wege der Blutbahn zu sprechen; allerdings machte *Nobl* die Beobachtung, daß die Herde sich eher an die Lymphgefäße halten; Gruppierung um Blutgefäße herum sah er hingegen bei Erythema induratum.

Kyrle wies eine weitere Einzelheit von allergrößter Wichtigkeit nach, nämlich die Gegenwart säureresistenter Bakterien, die bisher nur von *Boeck* beschrieben worden waren; und zwar fand sie *Kyrle* zur Zeit des anfänglichen entzündlichen Infiltrats. Die Bacillen wurden im weiteren Verlaufe nicht mehr beobachtet, ihr Vorhandensein zu Beginn der Erkrankung kann jedoch mit Recht als Beweis für ihre ätiologische Rolle gelten. Sie blieben im Bereiche der Haut nur ganz kurze Zeit am Leben und wurden bald durch Abwehrmaßnahmen des Organismus unschädlich gemacht und fortgeschafft. Diese Erscheinung ging mit der Verwandlung des mikroskopischen Bildes streng parallel einher; sobald epitheloide Zellen im Bau der Infiltrate die Oberhand gewonnen hatten, waren keine Bakterien mehr nachweisbar.

Das histologisch in zwei Schichten zerlegbare Angiolupoid mit seinem in der oberen Hautschicht verstreuten, in der mittleren und unteren Hautschicht in Zellnestern gruppierten, aus epitheloiden Zellen bestehenden Infiltrat ließe sich mit dem Miliarlupoid aus dessen zweiter und dritter Entwicklungsperiode, wie sie von *Kyrle* beschrieben worden sind, vergleichen. Nester epitheloider Zellen und Riesenzellen sind beiden gemeinsam, nur ist die Zweischichtigkeit des Infiltrates beim Angiolupoid konstant. Die obere Schicht ist aus Rundzellen zusammengesetzt, welche in großer Anzahl die Herde epitheloider Zellen durchsetzen oder um diese herum gehäuft sind; auch finden sich selbständige Rundzellenhaufen. *Zieler* und *Kyrle* sehen beim Miliarlupoid nur solche epitheloide Zellen für typisch an, welche ähnlich den Zellen bei Neugebilden, in Nestern zusammenliegen und das normale Bindegewebe verdrängen oder vernichten; des weiteren betrachten die beiden Autoren das Fehlen einer Rundzellenschicht als typisch. Das charakteristische histologische Bild des Miliarlupoids wäre also vom Bild einer Hauttuberkulose von Grund aus verschieden. Nur in den Anfangsstadien sieht man gehäufte Rundzellen, und zwar in Geweben, die mit Lymphgefäßen reichlich versehen sind, z. B. in der Ohrmuschel.

Nur ein solcher Aufbau aus epitheloiden Zellen wird von *Kyrle* als typisch anerkannt. „Wo neben diesen Veränderungen auch banal entzündliches Gewebe produziert erscheint, soll selbst bei klinischer Ähnlichkeit von B.-Lupoid nicht gesprochen werden.“ Im Gegensatz hierzu ist ein gemischter Gewebsbau mit einer größeren Anzahl von Rundzellen typisch für das Angiolupoid und kann nicht einmal mit dem frühesten Stadium des Miliarlupoids verglichen werden, bei welchem wir das Bild einer banalen Entzündung nur vorübergehend vorfinden.

Ein dem Miliarlupoid ähnliches Bild ist manchmal in Fällen von Lupus vulgaris zu sehen (*Kyrle*, *Lewandowsky*). Es kommen jedoch solche Herde von epithe-

liden Zellen ohne Rundzellen sehr selten vor und dann nicht in so reiner Form wie beim Miliarlupoid. Die epitheloiden Zellen sind auch beim Miliarlupoid kleiner als bei Lupus vulgaris und weniger dicht gelagert, so daß zwischen den einzelnen Zellen leere Zwischenräume entstehen. Außerdem lassen sich auch bei Lupus an Rundzellen reiche Stellen nachweisen; wir müssen also — wie immer — nicht einzelne Gesichtsfelder, sondern das histologische Bild in seiner Gesamtheit in Betracht ziehen. Weiter findet man bei Lupus vulgaris nach genauen Untersuchungen Veränderungen in der Epidermis, und zwar sowohl Atrophie als auch Hypertrophie und entzündliche Prozesse an verschiedenen Stellen.

Das mikroskopische Bild eines Infiltrates in der tuberkulös affizierten Haut hängt nicht nur vom Bau der einzelnen Knötchen, sondern auch von ihrer Verteilung und von ihrem Verhältnis zum umliegenden Gewebe ab und erst diese Umstände bedingen verschiedene Typen. Die Rundzellen können hierbei vollständig verschwinden, so daß ausschließlich aus epitheloiden Zellen zusammengesetzte, mit wenigen Riesenzellen untermischte Herde und Stränge zurückbleiben und der charakteristische Bau eines Tuberkels verwischt wird. Bei einer oft vorkommenden Gruppierung um Blutgefäße herum kann das Bild, wie *Lewandowsky* richtig bemerkt, an gewisse Formen von Tuberkuliden, insbesondere an Sarkoide, gemahnen. Rundzellen sind hierbei am Rande der Herde epitheloider Zellen oder im interzellularen Gewebe zu finden, selten sieht man Plasmazellen.

Eben diese Form des Lupus weist die größte Ähnlichkeit mit dem Miliarlupoid auf, und so wird es verständlich, daß *Boecks* Sarkoide für unumstritten tuberkulösen Ursprungs gehalten wurden.

Wenn wir diese histologisch sarkoidähnlichen Fälle von Lupus vulgaris mit dem typischen Angiolupoid vergleichen, entdecken wir differenzierende Merkmale für beide Formen.

Herde von sarkoidähnlichem Bau lassen sich nur in gewissen Stellen beim Lupus und oft mit Schwierigkeiten auffinden, während sie für das Angiolupoid äußerst charakteristisch und fast in jedem Gesichtsfeld zu beobachten sind, und auch in jeder Beschreibung konstant angeführt werden. Trotz einer großen Ähnlichkeit mit gewissen Formen des Lupus muß man — auf Grund des einheitlichen histologischen Bildes — den Bau des Angiolupoids als spezifisch anerkennen.

Eine weitere Krankheitsform, welche im Mikroskop an das Miliarlupoid und an das Angiolupoid erinnert, ist Lupus pernio (*Besnier-Tenneson*); er bildet gewissermaßen den Übergang zwischen dem typisch gebauten Lupus vulgaris und den Tuberkuliden, besonders dem Sarkoid von *Boeck* und *Darier*. Es haben ihn auch einige Autoren mit dem *Boeckschen* Miliarlupoid in engere Verbindung gebracht; andere hingegen verneinen seinen Zusammenhang mit der Tuberkulose und betrachten ihn eher als eine Lymphogranulomatose, mit Berufung auf das Fehlen der Tuberkelbacillen und der Tuberkulinreaktion (*Schaumann, Zieler, Kühlmann Kreibich, Bloch, Licharew*). In der letzten Zeit glückte es jedoch *Gans* — wie vor ihm *Jünglings* —, die tuberkulöse Natur der Erkrankung durch Verimpfung auf Meerschweinchen nachzuweisen.

Histologisch erinnert der Lupus pernio an Lupus vulgaris durch sein aus epitheloiden, Rund-, Riesen- und Plasmazellen bestehendes Infiltrat, sowie durch die Verteilung des zur Verkäsung neigenden Granulationsgewebes, welches nur stellenweise den Bau eines typisch tuberkulösen Gewebes besitzt, oft sieht man um Blutgefäße herum gelagerte Nester von epitheloiden Zellen und Bindegewebe, mit Zerfallerscheinungen in den Zellkernen, und mit einer geringen Beimengung von Rund- und Riesenzellen; die letzteren sind selten in einer größeren Anzahl, oft aber gar nicht vorhanden. Manchmal kommt es zu einer reichlichen Bildung neuer Blutgefäße mit bedeutend vergrößerten Zellen im Endothel; daneben zuweilen

eine Anhäufung von Lymphocyten und jungen Bindegewebszellen. Die aus epitheloiden Zellen bestehenden Infiltratherde sind durch das Fehlen elastischer und kollagener Fasern gekennzeichnet und in der eigentlichen Cutis und Subcutis gelagert in ovaler oder rundlicher Gestalt, sind aber auch als flache Infiltrate, dann nur in der Subcutis, zu finden.

Allen zur Hauttuberkulose und zu den Hauttuberkuliden gehörenden Krankheitsformen ist also eine Mannigfaltigkeit des histologischen Bildes gemeinsam, welches je nach der ausgeschnittenen Partie der in Frage kommenden Efflorescenz, oft je nach dem untersuchten Gewebsschnitt variiert. Einen dem Angiolupoid ähnlichen Bau finden wir fast nur zufällig, und zwar in beschränktem Umfange, als eine teilweise Abweichung vom typischen Gewebsbau, z. B. beim Lupus vulgaris.

In die klinische und histologische Beschaffenheit des dem Angiolupoid am nächsten stehenden und die meisten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bietenden Miliarlupoiden von *Boeck* haben wir dank den neuesten Untersuchungen genauere Einsicht gewonnen. Sein histologischer Bau muß überall einheitlich sein und nur dann können wir andere ähnliche Erkrankungen wie z. B. den Lupus vulgaris ausschließen. Das Bild einer Entzündung, so häufig beim Lupus vulgaris, wird beim Miliarlupoid nie angetroffen. Das Stadium der Entzündung (frühes erythematöses Stadium des Miliarlupoids) dauert nur ganz kurz (1. Stadium *Kyrles*) und weicht bald der typischen histologischen Gestaltung, welche im ganzen weiteren Verlaufes konstant bleibt. *Kyrle* sagt deutlich: „Wo neben diesen Veränderungen auch banal entzündliches Gewebe produziert erscheint, soll, selbst bei klinischer Ähnlichkeit, nicht von B.-Lupoid gesprochen werden.“ Man soll also ein Miliarlupoid nie allein klinisch, sondern histologisch diagnostizieren. Im Gegensatz zu dieser Einheitlichkeit beim Miliarlupoid zeichnet sich das Angiolupoid, wie den vorangegangenen Erörterungen zu entnehmen ist, durch seine Mannigfaltigkeit und durch die typische Verteilung des Infiltrates aus.

Die Erklärung der Entstehungsart typischer Bilder bei der Hauttuberkulose und den Tuberkuliden ist vor allem *Jadassohn*, *Lewandowsky*, *Zieler* und *Kyrle* zu verdanken. Sie vermochten die Einwirkung verschiedener Einflüsse auf die Gestaltung des für Tuberkulose charakteristischen Gewebes darzutun. Es ist hierbei nicht nur mit dem krankmachenden Agens (Bacillen), sondern auch mit der individuellen Veranlagung zu rechnen. Wir haben sowohl die angeborene als auch die erworbene Veranlagung, eventuelle Überempfindlichkeit oder Immunität, ferner die verschiedene Abwehrfähigkeit des Organismus in Betracht zu ziehen. Dies gilt vor allem für Erkrankungen der Haut. Die Mannigfaltigkeit der durch verschiedene Schädlichkeiten hervorgerufenen Krankheitsbilder, vor allem der tuberkulösen Hauterkrankungen läßt sich dadurch erklären, daß eben die Allergie der Haut, die Intensität der Abwehrfunktionen, welche das Virus unschädlich machen und weg-schaffen sollen, verschieden ist (*Jadassohn*, *Lewandowsky*, *Kyrle*). Es läßt sich daraus das biologische Gesetz folgern: wo Bakterien unter Einwirkung von Antikörpern langsam zerfallen, da entstehen Tuberkel

und tuberkulide Strukturen. Der Grad dieser Hautreaktion hängt von dem Zustand der Hautallergie ab. Daß individuelle Eigenschaften von größter Wichtigkeit sind, beweist die Tatsache, daß nur ein gewisser Prozentsatz der Kranken an Tuberkuliden erkrankt.

Der typische Aufbau eines Tuberkels muß als Ausdruck der Abwehrfähigkeit des Organismus gegen fremde Schädigungen aufgefaßt werden; und zwar ist diese Fähigkeit, das fremde Agens mit einem Wall zu umgeben und unschädlich zu machen, nicht erworben, sondern angeboren. Ein solcher Vorgang würde — abgesehen von Lepra, Lues, Leishmaniosis, Blastomycosis, Sporotrichosis — den Bau tuberkulösen Gewebes als auch den Bau eines Tuberkels als eine Reaktion auf eingedrungene Fremdkörper erklären. Es werden hierbei immer dieselben Gewebelemente neu gebildet, und die Haut speziell besitzt die Eigenschaft auf das fremde Agens mit der Bildung eines tuberkuloiden Granuloms (*Kyrle*) zu antworten.

Doch nicht immer verhalten sich die Gewebe in der Weise; bei einer größeren Menge des infektiösen Materials entsteht das Bild einer banalen Entzündung zu dem Zwecke, die Krankheitsursache möglichst rasch unschädlich zu machen und ihre Entwicklung im Organismus aufzuhalten. Die Aufgabe, das Gift definitiv zu vernichten, fällt jedoch der spezifischen tuberkulösen Gewebsreaktion, dem oben erwähnten tuberkuloiden Granulom zu. Den Anfangsstadien der Entstehung tuberkulösen Gewebes entspricht also das Bild einer Entzündung, das Endstadium dieses Prozesses sehen wir in dem ausschließlich aus Rundzellen gebildeten Tuberkel. Sein Gewebe bildet nur einen kurz dauernden Übergang zur Anhäufung von epitheloiden Zellen. Die längere Dauer der entzündlichen Vorgänge hängt von den lokalen Eigenschaften des erkrankten Bezirkes und von der individuellen Veranlagung des Organismus ab.

Zwischen den epitheloiden Zellen vorkommende und aus ihnen entstandene Riesenzellen sprechen für fortdauernde Anwesenheit des Krankheitsagens oder seiner Zerfallsprodukte; sie besorgen die Phagocytose. Sobald die Zahl der Bakterien geringer wird, nimmt auch die Zahl der Riesenzellen ab, so daß wir mikroskopisch nur mehr epitheloide Zellen vorfinden. *Kyrle* betrachtet ein solches Bild geradezu als Beweis der vollzogenen Ausschaltung aller Bakterien.

Ein aus Riesenzellen bestehendes Tuberkel bedeutet die Einleitung zum Kampfe mit den Tuberkelbacillen und ist nur der Vorläufer eines aus epitheloiden Zellen zusammengesetzten. Wenn wir nun auf die Hypothese zurückgreifen, daß der Vorrat an Antikörpern an verschiedenen Stellen verschieden groß ist, dann kommen wir zum Verständnis der Tatsache, daß die Tuberkelbacillen nicht überall gleichzeitig vernichtet werden, und zur weiteren Folgerung, daß sie in epitheloiden Zellen vollständig fehlen, dort jedoch vorhanden sind, wo sich Rund-

zellen anhäufen. Diese Verschiedenheit in den lokalen Immunitätsverhältnissen kann beim Lupus vulgaris in gewissen Fällen die Ursache einer dem lupoiden Gewebe sehr ähnlichen Gewebsbildung sein. Ähnlich beim Miliarlupoid, wo epitheloides Gewebe vorherrscht und Riesenzellen gar nicht oder spärlich vorhanden sind. Zugleich ist das histologische Bild vom Stadium der Erkrankung abhängig, das Überwiegen epitheloider Zellen bedeutet eine Hemmung des krankhaften Prozesses. Dies erklärt auch das Fehlen säureresistenter Bakterien nach *Kyrle* in diesem Stadium, es kann aber auch für Schädigungen sprechen, welche die Bakterien im Organismus erlitten haben (Verlust der Färbbarkeit). Daß trotzdem die Bakterien in gewissen Stadien der Krankheit ihre Lebensfähigkeit an und für sich beibehalten, ist durch die positiven Impfversuche *Boecks* und *Kyrles* erwiesen; diese Lebensfähigkeit ist jedoch nur kurzdauernd, denn bald wird sie unter Einwirkung der Abwehrkräfte des Organismus aufgehoben.

Die Verbreitung der Bakterien vollzieht sich auf dem Blutwege, wofür das Entstehen neuer Herde, während ältere in vollster Florition stehen, beweisend ist. Nicht alle Bakterien jedoch werden gleichzeitig vernichtet; daher die Ähnlichkeit mancher histologischer Bilder zu typisch tuberkulösem Gewebe. Das entzündliche Stadium ist nur vorübergehend, in typischen Bildern überhaupt nicht zu sehen. Die Ursache für die Bildung histologisch verschiedenen Gewebes liegt in den biologischen Eigenschaften dem Tbc.-Virus gegenüber. Daß beim sonst typischen Miliarlupoid manchmal einfach lupöses Gewebe zu finden ist, spricht nur für die Möglichkeit verschiedener Übergänge zwischen Lupus und Lupoid; sogar in zweifelhaften Fällen läßt sich jedoch immer klinisch und histologisch die diagnostische Entscheidung fällen, ob man es mit *Boecks* Miliarlupoid oder anderen lupoiden Formen der Hauttuberkulose zu tun hat.

Ein konstant wiederkehrendes histologisches Bild bildet naturgemäß den schlagenden Beweis für die Einheitlichkeit einer gegebenen Erkrankung. So ist das Miliarlupoid durch ein typisches, aus Herden epitheloider Zellen gebildetes Gewebe, besonders auf dem Gipfel seiner Entwicklung, gekennzeichnet. Größere Abweichungen von diesem Bilde bei bisher beschriebenen Fällen lassen Zweifel aufkommen, ob es sich wirklich um Fälle von Miliarlupoid handelte. Das Miliarlupoid ist — nach *Kyrle* — selten, viel seltener als es diagnostiziert wird. Man muß für einen typischen Fall den Nachweis von in Nestern gehäuften epitheloiden Zellen verlangen. Demgegenüber muß für das Angiolupoid ein mehr differenzierter Aufbau aus verschiedenen Infiltratzellen als typisch angenommen werden, bei gleichzeitiger verschiedener Verteilung des Infiltrates. Ein ähnlicher, dem Angiolupoid nahestehender Bau des Miliarlupoids ist, wenn entzündliche Vorgänge oder verschiedene

Infiltratzellen (Riesen- und reichlich Rundzellen) auftreten, vom Stadium der Erkrankung abhängig, in dem histologisch untersucht wird, — ferner nach *Kyrle* vorübergehend, während das Bild beim Angiolupoid vom Beginn bis zum Ende unverändert bleibt und als solches von allen Autoren ohne Abweichungen beschrieben wird.

Die bisherigen Nachforschungen nach *Koch*schen Bacillen in Fällen von Angiolupoid verliefen negativ, ebenso wie Impfversuche an Tieren. Weder in gefärbten Präparaten noch mit der Antiforminmethode gelang es mir, säureresistente Bakterien nachzuweisen; Verimpfungen auf Meerschweinchen blieben ohne Erfolg. Das Fehlen säureresistenter Bakterien schließt jedoch eine spezifische Krankheitsursache nicht aus. Bis vor kurzem waren doch solche Bakterien beim Miliarlupoid nicht beobachtet worden, außer in einem Fall von *Boeck*, und zwar in einer Nasenschleimhautveränderung. Erst später vermochte *Kyrle* durch Verimpfung auf Meerschweinchen die Anwesenheit säureresistenter Bakterien in einem Ausschnitt aus einer Miliarlupoidefflorescenz nachzuweisen. Der dritte Nachweis glückte ebenfalls *Kyrle*, und zwar im frühen (I. und II.) Stadium des Miliarlupoids bei noch vorhandener Entzündung. In diesem — bereits mehrfach erwähnten — Falle wurde ein positives Impfresultat erzielt, und zwar durch Verimpfung von Blut auf Meerschweinchen, ein Beweis, daß lebende Bacillen in den Blutkreislauf gelangt waren; Impfung mit Gewebsteilen war negativ. *Kyrle* konnte dann auch die Behauptung aufstellen, daß „das *Boeck*sche Miliarlupoid eine durch säurefeste Bacillen hervorgerufene Dermato-“ ist.

Ebenso stellten *Ganz* und *Jünglings* (zit. *Gans*) erst in der letzten Zeit die Anwesenheit säureresistenter Bakterien beim Lupus pernio durch Impfversuche fest.

Dies waren die letzten aus der Gruppe der Tuberkulide, bei denen genaueste Untersuchungen nach Bakterien fehlgeschlagen hatten. Und doch bietet der Nachweis von Bacillen auch in anderen Tuberkuliden bis heute große Schwierigkeiten, trotzdem er vorher zu wiederholten Malen geführt worden ist. Dies mahnt zur äußerst vorsichtigen Wertung negativer Ergebnisse, welche durch Immunität des Versuchstieres und durch technische Schwierigkeiten verursacht sein können; ferner muß das Ergebnis nicht nur makroskopisch, sondern vor allem histologisch, im Wege einer Untersuchung innerer Organe des geimpften Tieres, beurteilt werden. Sogar in Fällen typischer Hauttuberkulose fällt es schwer, Bakterien zu finden oder durch Impfung deren Anwesenheit festzustellen.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß wir es beim Angiolupoid entweder mit derselben Erscheinung oder aber mit dem Tuberkelbacillus in veränderter Gestalt zu tun haben, so daß er durch die üblichen Methoden

nicht nachgewiesen werden kann. Beim Miliarlupoid wird der Bacillus rasch vernichtet und weggeschafft, was vielleicht in der Besonderheit des Terrains oder in angeborenen oder erworbenen Eigenschaften (histogene Immunität) begründet ist. Die Haut mit Angiolupoid behafteter Menschen befindet sich, ähnlich wie beim Miliarlupoid, in einem Zustand der Unempfindlichkeit (Anergie), so daß der Tuberkelbacillus nicht imstande ist, seine biologischen Fähigkeiten voll zu entwickeln und die für ihn typische Reaktion hervorzurufen, weil er eben des geeigneten Bodens entbehrt. Seine Bedeutung sinkt unter diesen Verhältnissen zur Bedeutung eines gewöhnlichen Fremdkörpers herab. Der Organismus bildet nun in seinem Bestreben, den schädlichen Eindringling zu vernichten, ein Granulom von tuberkulösem Bau.

Diese Anergie erklärt es, warum *Kyrle* nur in den Anfangsstadien des Miliarlupoids säureresistente Bakterien nachweisen konnte. Beim Angiolupoid gehen die Bakterien mutmaßlich gleich zu Beginn auf einem für ihre Entwicklung ungeeigneten Boden zugrunde, so daß sie bei klinisch bereits manifester Erkrankung nicht zu finden sind. Sie können im kleinzelligen Infiltrat noch vorhanden sein, jedoch verändert und unseren Färbemethoden nicht mehr zugänglich.

Die bisherigen Versuche, eine positive Tuberkulinreaktion zu erreichen, sind sowohl bei subcutaner Einspritzung als auch bei Vornahme der Proben von *Pirquet* und *Mantoux*, wozu ich in meinem Falle Alt-tuberkulin verwendete, mißlungen. Ich halte dies nicht für einen zwingenden Beweis gegen ein spezifisches Krankheitsagens. Es kommen doch auch bei Fällen typischer Hauttuberkulose negative Ergebnisse vor; so erhielt z. B. *Föns* in gewissen Fällen von Lupus vulgaris trotz Anwendung großer Dosen von Tuberkulin (bis zu 0,02!) kein positives Resultat. Ein solches ist bei Tuberkuliden nicht immer und nicht bei jeder Form zu erlangen. Besonders resistent ist in dieser Beziehung *Boecks* Miliarlupoid; schon *Jadassohn* macht auf diese Unempfindlichkeit typischer Sarkoide und zur Sarkoidgruppe gehörender Formen aufmerksam. „Die Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin ist in dieser Gruppe wirklich beachtenswert.“ Demgegenüber sind Beobachtungen positiver Tuberkulinreaktionen zu verzeichnen, welche von einigen Autoren angeführt werden (*Kreibich*, *Kraus*, *Opificius*, *Darier*, *Stümpke*, *Lutz*, *Altmann*). Der letztgenannte berichtet über eine intensive allgemeine und lokale Reaktion, diese allerdings nur im Bereiche eines Krankheitsherdes; in einem zweiten Falle war die *Pirquetsche* Reaktion sehr schwach, fast als negativ zu bewerten, auf der gesunden Haut hingegen positiv.

Ein günstig verlaufender tuberkulöser Prozeß ist von der Bildung einer großen Menge von Antikörpern begleitet; es kann dabei sowohl

die allgemeine als auch die lokale Reaktion auf Alttuberkulin fehlen infolge der Unmöglichkeit eines Umbaues des verwendeten Impfstoffes. Vielleicht liegen die Verhältnisse beim Angiolupoid und gewissen anderen Formen von Tuberkuliden ebenso (Gefäßreichtum im Granulationsgewebe); dies könnte die Grundlage einer Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin bilden.

Unterdessen wurden in der Haut von Kranken, welche an leicht ablaufender Lungentuberkulose leiden oder mit Tuberkulin behandelt wurden, Substanzen nachgewiesen, welche die Wirkung des Tuberkulins und vor allem der beim Zerfall der Tuberkelbacillen entstehenden Toxine neutralisieren; man hat diese Substanzen Antikutine genannt (*Pickert, Löwenstein, Hamburger*). Es wäre plausibel, daß die Menge dieser Antikutine beim *Boeckschen* Miliarlupoid und beim Angiolupoid beträchtlicher ist und die Entstehung der Tuberkulinreaktion verhindert.

Im Gegensatze hierzu stehen jedoch die Untersuchungen *Martens* aus der *Jadassohnschen* Klinik, welcher in der Suche nach einer die Tuberkulinwirkung neutralisierenden Substanz nachgewiesen hat, daß das Serum Lupus pernio-Kranker die Wirkung des Tuberkulins schwächt (Antikutine), das Serum Miliarlupoidkranker sie verstärkt (Prokutine).

Die richtige Einreihung des Angiolupoides unter die tuberkulösen Erkrankungen der Haut stößt auf Schwierigkeiten. *Brocq* und *Pautrier* stellten es neben den Lupus vulgaris oder neben das Miliarlupoid. Mit Rücksicht auf den chronischen und benignen Verlauf sowie auf seinen typischen Bau eines tuberkulösen Granuloms gehört es eher an die Seite des Miliarlupoids als eine besondere Einheit in der Gruppe der bisher so genannten Tuberkulide. Man kann trotz negativer Nachforschung nach säureresistenten Bakterien, trotz negativer Impfversuche und trotz negativer Tuberkulinreaktion das Angiolupoid zu diesen atypischen Formen der Hauttuberkulose hinzuzählen. Es ist doch die Herkunft der Tuberkulide nicht für alle Forscher klar, trotzdem die Annahme einer bakteriellen Grundlage, seit langem von *Jadassohn* und *Darier* verfochten, immer mehr durch neue Beweise gekräftigt wird.

Die Entstehung von Tuberkuliden hängt nicht nur von der Anzahl der im Blute kreisenden Tuberkelbacillen, sondern einerseits von ihrer Virulenz, andererseits von der Reaktionsfähigkeit der Haut ab; irgendwelche Erschwerungen im Blutkreislauf können hierbei das auslösende Moment bilden.

Es liegt die Annahme nahe, daß wir bei der Beurteilung der Zugehörigkeit des Angiolupoids ähnlichen Verhältnissen gegenüberstehen. Das Fehlen von Bacillen, ja, weitere negative Untersuchungen über

seinen Zusammenhang mit der Tuberkulose, können die Beurteilung der Herkunft dieser Erkrankung nicht ganz negativ beeinflussen; wir sind trotzdem genötigt, *Kochs*che Bacillen als ätiologischen Faktor anzunehmen; nur ist der Entstehungsmodus der Hautveränderungen demjenigen der ganzen Gruppe der Tuberkulide, insbesondere demjenigen des Miliarlupoids analog. Es wirken hierbei die individuellen Eigenschaften des gegebenen Organismus mit, welche einerseits die Tuberkelbacillen vernichten, andererseits eine gewisse Unempfindlichkeit der Haut gegen Tuberkulin hervorrufen. Das Resultat ist ein charakteristischer histologischer Bau, ähnlich dem mit dem Angiolupoid nahe verwandten Miliarlupoid von *Boeck*.

Das von *Brocq* und *Pautrier* so genau beschriebene Angiolupoid ist m. E. unbedingt als eine besondere Krankheitsform in der Gruppe der Hauttuberkulose anzuerkennen. Alle bisherigen Beschreibungen sind ganz eindeutig und übereinstimmend. Man beobachtete die Erkrankung bei Frauen immer um das 40. Lebensjahr herum (das Alter der Kranken betrug bei *Brocq* und *Pautrier* 40, 49 und 45 Jahre, bei *Jeanselme* 50 Jahre, im hier beschriebenen Fall 38, in einem von mir beobachteten und nicht beschriebenen Fall 40 Jahre). Der Sitz des Angiolupoids war vor allem der Nasenrücken (auf 5 von 6 Fällen *Brocq* und *Pautriers* war es die Rücken- und Seitenfläche der Nase, in einem Falle die nächste Umgebung des äußeren Augenwinkels). Auch in meinem Falle fand ich die Lokalisation am Nasenrücken vor. Die Efflorescenzen können auch an den Seitenflächen symmetrisch, seltener auf der Wange oder an der Nasenspitze lokalisiert sein.

Die Efflorescenzen können weiters in der Mehrzahl vorhanden sein; *Brocq* und *Pautrier* beobachteten 4—5 Herde von 2—2½ cm Durchmesser. Ihre Farbe ist bläulichrot mit einer gelben Nuance; an der Oberfläche können erweiterte Blutgefäße sichtbar sein. Der Verlauf äußerst langsam, ohne Beschwerden für den Kranken. Es besteht keine Tendenz zu spontaner Rückbildung; es sind auch keine Anzeichen einer Schuppung oder einer Atrophie der Haut zu sehen. Die Oberfläche des Angiolupoids ist glatt, die Mitte der Efflorescenz etwas eingesunken, der Rand erhaben. Bei Druck mit dem Finger fühlt man ein charakteristisches Infiltrat. *Brocq* und *Pautrier* fanden immer entweder verdächtige Lungenveränderungen oder anamnestiche Daten, welche für bereits überstandene spezifische Erkrankungen sprachen. In einem Falle verzeichneten sie 2 überstandene Rippenfellentzündungen, Bronchialkatarrhe, angeblich asthmatische Beschwerden (oppression pseudo-asthmatique), Emphysem und verdächtige Veränderungen der linken Lungenspitze. Im zweiten Falle eine lang andauernde Grippe und Bluthusten; im dritten Falle verdächtige Veränderungen in der rechten Lungenspitze; im vierten Falle einen gleichzeitig bestehenden Lupus

vulgaris. Der letzte Fall ist gerade deshalb besonders wichtig; wir sehen, daß das Angiolupoid neben einer typisch tuberkulösen Erkrankung der Haut bestehen kann, ebenso wie wir es von anderen Tuberkuliden wissen. Die angeführten Daten geben einen wichtigen Fingerzeig zur Beurteilung einer spezifischen Krankheitsgrundlage. Es ist doch bekannt, welche Wichtigkeit der Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen, persönlicher und familiärer Anamnese und dem Zustand innerer Organe besitzt. Auch in meinem Falle sprach die Anamnese für eine spezifische Lungenerkrankung (Bluthusten), ebenso die durch Perkussion und Auscultation nachweisbare Verdichtung beider Lungenspitzen.

Ein recht schwieriges Kapitel ist die Differentialdiagnose zwischen den verschiedenen Formen der Hauttuberkulose. Das Miliarlupoid ist dem Angiolupoid dermaßen ähnlich, daß manche Autoren keinen Unterschied zwischen den beiden Erkrankungen erfassen können. Das Miliarlupoid ist gewöhnlich im Gesicht lokalisiert, kann aber auch an den Gliedmaßen und am Rumpf gefunden werden, während das Angiolupoid vor allem am Nasenrücken in seiner oberen Hälfte, seltener an den Wangen sich entwickelt. Andere Lokalisationsstellen wurden bisher nicht beschrieben. Oft ist das Miliarlupoid in einer größeren Anzahl der Efflorescenzen vorhanden, das Angiolupoid tritt meistens einzeln auf. Die Farbe des Angiolupoids ist mehr gelblich, besonders beim Aufdrücken eines Objektträgers; man sieht keine graugelben Flecke, wie sie beim Miliarlupoid bei der Diaskopie auftreten und dem Infiltrat ein mosaikartiges Aussehen verleihen. Beim Miliarlupoid ist ferner die Erweiterung der oberflächlichen Gefäße ein Merkmal zweiten Ranges und tritt auch erst später auf; beim Angiolupoid hingegen hat dieses Kennzeichen eine besondere Bedeutung als prädominierende Anfangserscheinung (*élément initial*), welche während der ganzen Dauer der Efflorescenz zu sehen ist. Nie beobachtet man eine Hautatrophie oder oberflächliche pigmentierte Narben, nie spontane Rückbildung wie beim Miliarlupoid. Das Angiolupoid ist immer von sehr langer Dauer und beginnt nie ganz akut (*Kyrles* Untersuchungen über das Miliarlupoid). Histologisch ist das Angiolupoid im Gegensatz zum Miliarlupoid durch ein verschiedenartiges, ganz charakteristisch verteiltes Infiltrat gekennzeichnet. Gegenüber dem Lupus vulgaris bilden das hauptsächlichste Unterscheidungsmerkmal die Lupusknötchen und das klinische Verhalten der in der Umgebung der älteren Efflorescenz neu entstehenden Lupusinfiltrate, sekundäre Veränderungen der Oberhaut, die Entstehung von Narben und schließlich das histologische Bild. Der um die Haarbälge lokalisierte Lupus hat eher eine gewisse Ähnlichkeit mit der Knötchenform des Miliarlupoids.

Das Angiolupoid kann auch dem Lupus erythematosus ähnlich sein,

wir finden jedoch beim Ersteren nie Schuppung, Haarbalgpfropfe und nie eine Atrophie der Haut in den mittleren Partien.

Späte papulöse Luesformen unterscheiden sich durch ihre mehr kupferrote Färbung ohne gelbe Nuance, ferner durch das Vorhandensein von Knötchen und Narben, neben anderen diagnostisch wichtigen Symptomen, wie einer positiven Seroreaktion, und schließlich auch durch den histologischen Aufbau.

Das *Radcliffe-Crockersche* Granuloma annulare lokalisiert sich nur ausnahmsweise im Gesicht. Klinisch bildet es einen aus kleinen Knötchen zusammengesetzten, blaßroten Ring; es entwickelt sich langsam, einige Jahre hindurch, verursacht keine Beschwerden für den Kranken und führt nie zur Narbenbildung. Histologisch steht es den Sarkoiden und Lupoiden nahe; einige Autoren betonen gerade die Ähnlichkeit mit *Boecks* Miliarlupoid (*Gregersen, Rasch, Brocq, Galewsky, Hartel*).

Therapeutisch leistet beim Angiolupoid der chirurgische Eingriff die besten Dienste, besonders dann, wenn wir es — wie gewöhnlich — mit einer einzelnen Efflorescenz zu tun haben. Die entblößte Fläche wird nach Thiersch bedeckt. Bei einer größeren Anzahl von Herden kann man die Elektrolyse versuchen. Auch Scarificationen können nützlich sein. Bei kleineren Herden kommt Radium-, bei größeren Röntgenbehandlung in Frage.

Auf Grund des Gesagten lassen sich folgende Schlüsse formulieren:

1. Das von *Brocq* und *Pautrier* beschriebene Angiolupoid ist eine besondere Krankheitsform, welche zur Gruppe der tuberkulösen Erkrankungen der Haut, und zwar zu den sogenannten Tuberkuliden gehört.

2. Trotz großer Ähnlichkeit mit dem *Boeckschen* Miliarlupoid unterscheidet es sich von diesem nicht nur durch klinische Merkmale, sondern vor allem durch einen typischen histologischen Aufbau.

3. Bei den Kranken lassen sich positive Symptome abgelaufener oder bestehender Tuberkulose sowohl anamnestisch als auch klinisch nachweisen.

4. Trotz bisher negativer Untersuchungen auf Tuberkelbacillen, negativer Impfversuche und negativer Tuberkulinreaktion muß die Erkrankung zur Hauttuberkulose gezählt und neben das Miliarlupoid von *Boeck* gestellt werden.

5. Der Verlauf ist chronisch, ungemein charakteristisch und verhältnismäßig gutartig.

6. Als therapeutische Maßnahme ist die chirurgische Beseitigung zu empfehlen.

Literatur.

Jadassohn, Die Tuberkulose der Haut. Mraceks Handbuch der Hautkrankheiten. 1904. — *Zieler*, Hauttuberkulose und Tuberkulide. (Praktische Ergebnisse aus dem Gebiete der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1914.) — *Lewandowsky*, Die Tuberkulose der Haut. 1916. — *Brocq et L. M. Pautrier*, L'angiolupoid. XVI. Congrès internat. de méd. Budapest 1909. Sekt. XII. — *Brocq et Pautrier*, L'angiolupoid. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1913, S. 1. — *Brocq*, Précis-Atlas de pratique dermatologique. 1921. — *Jeanselme et Burnier*, Demonstr. Presse méd. **22**, 219. 1921. — *Altman*, Zur Kenntnis der B.-Erkrankung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **135**. — *Bering*, Zur Kenntnis des B.-Sarkoids. Dermatol. Zeitschr. **17**. — *Bittdorf und Kuznitzky*, B.-Sarkoid mit Beteiligung innerer Organe. Münch. med. Wochenschr. 1915, H. 40. — *Bloch*, Verhandl. d. dtsh. dermatol. Ges. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **119**. — *Boeck*, Weitere Beobachtungen über das multiple benigne Sarkoid der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., Festschr. f. Kaposi. — *Boeck*, Fortgesetzte Untersuchungen über das multiple benigne Sarkoid. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **73**. — *Boeck*, Nochmals zur Klinik und Stellung des benignen Miliarlupoids. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **121**. — *Bruhns und Alexander*, Zur Kenntnis des Lupus pernio und des B.-Sarkoides. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **127**. — *Brunsgaard*, Sur la sarcoïde de Boeck. (Forhandlinger ved Nordisk dermatol. Forenings. 1919.) — *Civatte et P. Vigne*, A propos du traitement de la sarcoïde de Boeck-Darier. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1920, S. 5. — *Darier*, Précis de dermatologie. 1918. — *Föns*, Die Fokalreaktion nach der Tuberkulininjektion beim Lupus vulg. Dermatol. Zeitschr. **24**. — *Gans*, Über Lupus pernio und seine Beziehungen zum Sarkoid Boeck. Dermatol. Zeitschr. **33**. — *Gans und E. Gerhard Dressel*, Über Beziehungen zwischen Blastomykose und Tuberkulose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **130**. — *Grütz und Hornemann*, Beiträge zur Klinik und Histologie des Granuloma annulare. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **136**. — *Habermann*, B.-Sarkoid bei nachgewiesener Tuberkulose. Niederrh. Gesellsch. Dtsch. med. Wochenschr. **50**. 1916. — *Hoffmann*, Tuberkuloseähnliche Gewebsveränderungen bei Syphilis, Lepra und Sporotrichosis. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1564. — *Hoffmann*, B.-Lupoid mit Iridocyclitis, Septum ulcus und Nebenhodenerkrankung. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, 26. Beih. — *Hussen, van*, Ein Beitrag zur Kenntnis des B.-Miliarlupoids und seiner Beziehungen zur Erkrankung anderer Organe. Dermatol. Zeitschr. **28**, H. 1. 1919. — *Jadassohn*, Tuberkulide. Dtsch. dermatol. Ges., IX. Kongr. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **119**, 1. T. — *Jadassohn*, Einige Erfahrungen über lokale Reaktionen mit Moroscher Tuberkulinsalbe bei Hauttuberkulose und Tuberkuliden. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **113**. — *Jesionek*, Biologie der gesunden und kranken Haut. — *Kreibich und Kraus*, Beiträge zur Kenntnis des benignen B.-Miliarlupoids. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. — *Kyrle*, Über eigentümliche histologische Bilder bei Hauttuberkulose und deren Beziehung zum benignen Sarkoid. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **100**. — *Kyrle*, Über die tuberkuloiden Gewebsstrukturen der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **125**. — *Kyrle*, Die Anfangsstadien des B.-Lupoids; Beiträge zur Frage der tuberkulösen Ätiologie dieser Dermatose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **131**. — *Lewandowsky*, Tuberkulose-Immunität und Tuberkulide. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **123**. — *Lewandowsky*, Zur Kenntnis des B.-Sarkoids. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **135**. — *Lutz*, Zur Kenntnis des B.-Miliarlupoids. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **126**. — *Much*, Die Lösung des Tuberkulindrätsels. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **131**. — *Nobl*, Das benigne Miliarlupoid in seinen Beziehungen zum indurativen Erythem. Dermatol. Zeitschr. **27**.

— *Plancherel*, Beitrag zur Lehre vom B.-Sarkoid. Dermatol. Zeitschr. **21**. — *Ruete*, Beiträge zur Frage der Tuberkulide und des Lupus eryth. Dermatol. Zeitschr. **23**. — *Stetter*, Beitrag zur Kenntnis des Granuloma annulare. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **132**. — *Stimpke*, B.-Sarkoid bei ausgedehnter allgemeiner Tuberkulose. Dermatol. Zeitschr. **20**. — *Stokes*, Erythema nodosum and Tuberculosis. Arch. of dermatol. a. syphil. **3**, Nr. 1. — *Unna*, Ein typischer Fall von B.-Krankheit, Sarkoid (Miliarlupoid) Boecks, großknotige und infiltrierende Form. Dermatol. Wochenschr. **55**. — *Volk*, Ätiologie und Pathogenese der Tuberkulide. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **133**. — *Weinberger*, B.-Miliarlupoid und Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1821. — *Wolf-Eisner*, Die histogene und humorale Tuberkuloseimmunität. — *Wichmann*, Die Diagnose der Hauttuberkulose durch Vergleichung der im Krankheitsherde und der Normalhaut angestellten Intracutaninjektionen. Dermatol. Wochenschr. **65**. 1917. — *Wolfheim*, Granuloma multiplex benignum. Iconographie derm. 1912. — *Martenstein*, Wirkung des Serums von Sarkoid-Boeck- und Lupus pernio-Kranken auf Tuberkulin. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **136**, 2.