

und linken Bein; in den Lungen gangränöse Abscesse; ferner ganz beginnende Peritonitis, Schwellung und eiterige Infiltration der retroperitonealen Lymphdrüsen; der Ductus thoracicus war erweitert, mit dickem Eiter von weißer Farbe gefüllt. Ich halte es für fruchtlos, eine Erklärung dieses Krankheitsprozesses nachträglich zu versuchen. Von Interesse scheint mir daran die Tatsache, daß die Peritonitis bei gleichzeitigem Bestehen schwerer septischer Erscheinungen ganz im Beginn zu stehen schien, während die retroperitonealen Lymphdrüsen bereits in Eiterung übergegangen waren und der Ductus thoracicus nach Angabe Adams' ebenfalls Eiter enthielt. Diese Tatsachen sprechen immerhin für die Wahrscheinlichkeit, daß auch in diesem Falle die pathogenen Mikroorganismen nicht von der Bauchhöhle aus in den Ductus, sondern umgekehrt gewandert sind.

Der Vollständigkeit halber erwähne ich noch den Fall von Lieutaud,<sup>1)</sup> bei dem es sich, soweit aus den kurzen Angaben ein Schluß gezogen werden kann, um eitrige teilweise auch gangränöse Zerstörung des Ductus thoracicus gehandelt hat; gleichzeitig scheinen schwere Veränderungen am Darm und an den Lungen bestanden zu haben.

## XIV.

### Über die unter dem Namen „Paget's disease of the nipple“ bekannte Hautkrankheit und ihre Beziehungen zum Karzinom.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Göttingen und aus der Universitätsklinik für Hautkrankheiten zu Breslau.)

Von

Dr. Karl Zieler,

jetzigem Assistenten der Universitätsklinik für Hautkrankheiten zu Bonn.

(Hierzu Taf. VIII.)

Die in Mitteleuropa außerordentlich seltene Erkrankung wurde im Jahre 1874 von Sir James Paget zuerst in klassi-

<sup>1)</sup> Lieutaud. Hist. anat., 1767, t. II p. 93 Obs. 870.

scher Weise beschrieben und auf Grund der klinischen Erscheinungen als selbständiges Krankheitsbild aufgestellt. Genaue histologische Untersuchungen von Butlin, Thin u. a. haben bald die Berechtigung dazu erwiesen. Nach der umfangreichen Monographie von Wickham<sup>1)</sup>, welche die ältere Literatur vollständig und in der größten Ausführlichkeit berücksichtigt, sind fast nur Einzelbeobachtungen veröffentlicht worden, unter denen wegen ihrer Gründlichkeit die Bearbeitungen des gleichen Falles von Karg<sup>2)</sup> und Unna<sup>3)</sup> zu erwähnen wären. Eine zwar kurze, aber ganz hervorragende zusammenhängende Darstellung der Erkrankung hat jüngst Darier<sup>4)</sup>, gestützt auf eigene reiche Erfahrung, gegeben.

#### Ätiologie.

Die Ätiologie der Erkrankung ist völlig unaufgeklärt. Zu erwähnen wäre, daß man eine Zeitlang geglaubt hat, hier ein sicheres Beispiel einer durch Parasiten (Psorospermien) hervorgerufenen Epithelerkrankung gefunden zu haben. Diese Anschauung hat Darier, der sie zuerst ausgesprochen hatte,<sup>4)</sup> vor langen Jahren schon und auch neuerdings wieder selbst auf eine Täuschung infolge einer weniger vollkommenen Technik zurückgeführt,<sup>5)</sup> was aber nicht hindert, daß sie in der jüngsten Literatur immer von neuem widerlegt wird [Ehrhardt<sup>6)</sup>, Macleod u. a.].

- <sup>1)</sup> L. Wickham, Maladie de la peau dite maladie de Paget. Thèse de Paris, 1890.
- <sup>2)</sup> C. Karg, Über das Karzinom. Dtsche. Ztschr. f. Chirurgie, Bd. 34, 1892.
- <sup>3)</sup> P. G. Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten, S. 737—745, Berlin 1894.
- <sup>4)</sup> J. Darier, Maladie de Paget in Besnier, Brocq et Jaquet, La pratique dermatologique, III, 1902.
- <sup>4)</sup> Derselbe, Sur une nouvelle forme de psorospermose ou maladie de Paget. Soc. de biologie 13. IV. 1889. Zit. nach Wickham (a. a. O.). — Des psorospermoses cutanées. Comptes rendus du congrès international de Dermatologie etc. Paris 1889, p. 390.
- <sup>5)</sup> Derselbe, Note sur l'anatomie pathologique de la maladie dite psorospermose folliculaire végétante. Annales de Dermatologie etc. 1896, p. 742 ff.
- <sup>6)</sup> O. Ehrhardt, Über Paget's disease. Dtsch. Ztschr. f. Chirurgie Bd. 54, 1900.

Ganz kürzlich hat Fabry<sup>1)</sup>, gestützt auf den Befund von Hefen in Vacuolen der Cutis, bei einem Fall von „Paget's disease“ die Vermutung ausgesprochen, daß diese Hefen möglicherweise ätiologische Beziehungen zu der Erkrankung haben könnten, daß also bei einer Bestätigung seiner Befunde in anderen Fällen man vielleicht jenen Prozeß als Blastomykose auffassen müsse. Da die gezüchteten Hefen in der Cutis der erkrankten Hautabschnitte und besonders in deren Vacuolen am stärksten entwickelt waren, so hängt diese Lückenbildung wohl zweifellos, wie Fabry annimmt, mit dem Eindringen der Hefen zusammen. Ähnliche Vacuolen und Hefeansiedlungen sind nun bisher von keinem Untersucher bei Paget's disease gefunden worden, so daß mir eine secundäre, mit der Grundkrankheit nicht zusammenhängende Infektion wahrscheinlich ist.

### Vorkommen und Lokalisation.

Vorwiegend werden Frauen nach dem 40. Lebensjahr, oft im Anschluß an eine Lactation, ergriffen. Jedoch kommt die Erkrankung gelegentlich auch viel früher vor, ist aber bei Jungfrauen oder bei Frauen, die nie geboren haben, und bei Männern sehr selten. Sie tritt fast nur an der Brustwarze auf, und zwar stets nur an einer. Jedenfalls werden nie beide zu gleicher Zeit befallen, sondern nacheinander, wenn überhaupt eine doppelseitige Erkrankung vorkommt, wofür die mikroskopische Bestätigung bisher nicht vorliegt.

Wenn auch der fast regelmäßige Beginn der Erkrankung an der Brustwarze sehr eigentümlich ist und zu den mannigfältigsten Deutungen Anlaß gegeben hat, so muß doch auf das entschiedenste betont werden, daß dies nicht die einzige Lokalisationsstelle ist, eine Behauptung, die erst ganz kürzlich wieder Matzenauer<sup>2)</sup> aufgestellt hat.

Zuzugeben ist ja, daß in der Literatur eine ganze Reihe solcher Fälle angeblicher „Paget's disease“ sich berichtet finden, die ganz sicher keine sind, bei denen die Diagnose auf den Befund von „Psorospermien“ in den Schuppen oder auf die klinischen Charaktere hin gestellt worden ist. Aber es gibt doch eine zwar nicht große, aber vollkommen hinreichende Zahl von Veröffentlichungen, die, was klinische Beobachtung

<sup>1)</sup> I. Fabry und H. Trautmann, Beiträge zur Pagetschen Erkrankung. Archiv für Dermatologie und Syphilis, Bd. 69, 1904.

<sup>2)</sup> Sitzung der K. K. Ges. d. Ärzte in Wien, 20. XI. 1903. Wiener klin. W. 1903, No. 48.

und anatomische Untersuchung anlangt, als durchaus einwandsfrei bezeichnet werden müssen. Ich nenne nur die Fälle von Radcliffe Crocker<sup>1)</sup> (Penis und Scrotum), Darier und Couillaud<sup>2)</sup>, Dubreuilh<sup>3)</sup> (Vulva), Colcott Fox und Macleod<sup>4)</sup> (Nabel), Sheild<sup>5)</sup> (Bauchwand), dann den von Holzknecht<sup>6)</sup> vorgestellten (wahrscheinlicher Beginn in der Gegend der linken vorderen Achselfalte), von Lang<sup>6)</sup> beobachteten Fall. Schließlich kann ich noch über einen berichten (s. u. Fall II), der von Neisser<sup>7)</sup> schon einmal kurz besprochen worden ist und bei dem die Erkrankung in der linken Achselhöhle begonnen hatte. Es sind wohl auch sonst noch zuverlässige derartige Fälle beobachtet worden, doch sind die vorhandenen Berichte nicht eingehend genug, um ein abschließendes Urteil zu erlauben. Außerdem beweist, wie auch Lang (s. o.) in der Diskussion zu Matzenauers Vorstellung hervorgehoben hat, die Lokalisation gar nichts, sondern es kommt nur auf die klinischen und anatomischen Charaktere an. Das lehren ja auch viele andere Erkrankungen.

#### Klinisches.

Da mir eigene klinische Erfahrungen nicht zu Gebote stehen — wenigstens kann ich mich nur auf ältere Krankengeschichten stützen, da ich die von mir histologisch untersuchten Fälle nicht selbst gesehen habe —, für den Zweck

<sup>1)</sup> Radcliffe Crocker, zitiert nach Wickham (a. a. O.).

<sup>2)</sup> I. Darier et P. Couillaud, Sur un cas de maladie de Paget de la région périnéo-anale et scrotale. Annales de dermatologie, 1893.

<sup>3)</sup> W. Dubreuilh, Paget's disease of the vulva. British journ. of dermatology, 1901, Bd. XIII.

<sup>4)</sup> Colcott Fox and Macleod, A case of Paget's disease of the umbilicus. British journal of dermatology, 1904, Bd. XVI, H. 2.

<sup>5)</sup> Marmaduke Sheild, A remarkable case of disease of the skin of the abdominal wall. British journal of dermatology, Bd. IX, S. 35-36 u. 80. 1897.

<sup>6)</sup> Sitzung der K. K. Ges. d. Ärzte in Wien, 13. u. 20. XI. 1903. Wiener klin. W. 1903, No. 47 u. 48. (Zusatz bei der Korrektur: Dieser Fall ist jetzt von A. Jungmann und I. Pollitzer [Über Paget's disease, Dermatologische Zeitschrift 1904, Bd. XI, Heft 6] veröffentlicht worden.)

<sup>7)</sup> A. Neisser, Über den gegenwärtigen Stand der Psorospermosenlehre. Verh. d. Deutschen dermat. Ges. III. Kongreß. Leipzig 1891.

meiner Untersuchungen auch wenig wesentlich sind, will ich nur ganz kurz das Bild der Krankheit, wie es sich aus der Literatur ergibt, vorführen. Wegen des Genauerer sei auf die in der Einleitung angeführte Literatur verwiesen.

Die erste Veränderung besteht gewöhnlich in hartnäckig sich erneuernden hornigen Auflagerungen oder Krusten an einer Brustwarze, bei Beginn am Warzenhof oder an anderer Stelle in der Bildung eines erythematösen und schuppenden Fleckes („psoriasisähnlich“), zuweilen mit leicht erhobenem Rand. Jucken und Brennen veranlassen die Kranken, die Auflagerungen zu entfernen, die zwar zeitweilig verschwinden können, aber schließlich immer wiederkehren. Während nun diese Veränderungen, die im Beginn öfter zu Verwechslungen einmal mit chronischem Ekzem (s. u.), dann auch mit Psoriasis Veranlassung gegeben haben, sich flächenhaft auf den Warzenhof und dessen Umgebung ausdehnen, was monate-, ja jahrelang dauern kann, stellt sich eine allmählich zunehmende Einziehung der Brustwarze ein, die zuletzt ganz verschwindet.

Mit der weiteren Ausbreitung tritt auch das sog. „ekzemähnliche“ Stadium immer mehr hervor: die Oberfläche erscheint als erodierte, rote, nässende oder mit Krusten bedeckte, leicht körnige oder mehr glatte Fläche mit scharfer, in der Regel polycyclischer Begrenzung; oft ist der Rand ganz flach erhaben. Erosionen, Ulcerationen und teilweise Überhautungen wechseln miteinander ab. Der Grund der erodierten Fläche bietet dem tastenden Finger häufig das Gefühl einer ganz oberflächlichen „papierähnlichen Verhärtung“ (Induration papyracée ou en „carte de visite“ [Darier]).

Die äußerst harträckige und therapeutisch nicht oder nicht dauernd zu beeinflussende Erkrankung führt meist nach 1—2 Jahren, zuweilen erst nach 10—20jähriger Dauer und noch später und gewöhnlich im Bereich der eingezogenen Brustwarze zur Entwicklung eines Hautkrebses. In manchen Fällen scheint der Beginn der Krebsbildung von Knoten in der Brustdrüse unterhalb der veränderten Haut auszugehen, aber niemals hat sich ein Krebs in der Tiefe (in der Drüse) entwickelt vor Beginn der Hauterkrankung. Dieser Übergang in Karzinom tritt nach Paget stets ein. Später hat man, worauf weiter unten eingegangen werden soll, mehrfach behauptet, daß die Erkrankung stets progressiv verlaufe, aber nicht unbedingt zur Krebsentwicklung führe.

Drüsenschwellungen und sonstige Metastasen treten erst gegen das Ende der Erkrankung auf, die, falls eine operative Heilung nicht möglich ist, zum Tode führt.

Bevor ich zu den für uns wichtigeren anatomischen Befunden übergehe, möchte ich auszugsweise die Krankengeschichten zweier Fälle geben, von denen der eine durch die Art der Ausbreitung, der andere durch die Lokalisation von der Mehrheit der bekannten sich unterscheidet.

## Fall I.

(Aus der konsultativen Praxis von Herrn Geheimrat Prof. Dr. Neisser stammend.)

Frau St. Beginn der Erkrankung im 62. Lebensjahr an der linken Mamilla mit einer kleinen „Blatter“. Mehrere Monate darauf (1885, 27. V.) fand sich eine „wenig juckende, zeitweilig excorierte, talergroße, scharf begrenzte, rot- und weißschuppende Erkrankung (psoriasisähnlich) der linken Brustwarze und ihrer Umgebung. Linke Brustwarze eingezogen, aber nicht starr verlötet (rechte Brustwarze steht vor), tiefe Verwachsungen fehlen, keine Verhärtung, keine Drüsenschwellung“. 5 Jahre später betrug die Ausdehnung der leicht nässenden und eiternden, sich weich, schwammig anführenden erkrankten Fläche die Größe zweier Handteller. Auch später war nie eine feststellbare Beteiligung der Achselfrüsen zu bemerken. Die Erkrankung blieb stets eine ganz oberflächliche und breitete sich allmählich über die ganze linke Seite des Rumpfes (Brust, hier über das Sternum nach rechts hinausreichend, Schulter und ein Teil des Bauches und Rückens) aus. Lange Jahre bestand hochgradige Schwäche, doch ohne klinisch nachweisbare Karzinombildung. Tod ohne nachweisbaren Zusammenhang mit der Hauterkrankung im 71. Lebensjahr.

## Fall II.

(Aus der Königl. Klinik für Hautkrankheiten zu Breslau.)

Die Erkrankung der 42jährigen Bauersfrau J. begann im 37. Lebensjahr während der Erntezeit mit einer schmerzlosen „Beule“ in der linken Achsellöhle, die infolge der Reibung und des Schweißes „aufbrach“ und Jucken verursachte. Einige Zeit Nässen, dann Zurückbleiben eines „roten Fleckes“, der sich allmählich weiter ausbreitete, zeitweilig näßte, auch stärkeres Jucken veranlaßte.

Am 18. XII. 1888 fand man bei der Aufnahme in die Klinik in der linken Achsellöhle unterhalb und dorsal vom Pectoralisrand, teilweise in der Falte zwischen Oberarm und Brustkorb eine nässende, intensiv rote Fläche von 10—12 cm Durchmesser. Der Rand war scharf abgegrenzt gegen das Gesunde und zeigte unregelmäßige, sehr flache Erhebungen. Der schmale, noch überhäutete Saum ging in ein flaches, in der Höhe der Hautoberfläche liegendes, scheinbar aus ganz kleinen Wärzchen bestehendes, leicht blutendes Granulationsgewebe über, in dem sich an einzelnen Stellen kleine weiße (überhäutete), unregelmäßig geformte Flecke zeigten. Nirgends Narbenbildung. Große Schmerhaftigkeit bei Berührung und Armbewegungen.

Der Befund widersprach schon der ursprünglichen Annahme eines chronischen Ekzems. Histologisch wurde die Diagnose „Paget's disease“ gesichert an einem aus der Randpartie excidierten Stück. Gleichzeitig (8. II. 1889) wurde in Narkose der ganze Krankheitsherd ausgekratzt und die Wundfläche bis ins Gesunde hinein mit dem Glüheisen verschorft.

Am 26. III. 1890 wird die Kranke mit einem Recidiv wieder aufge-

nommen. Die scharfe Begrenzung der jetzt nach der Brust und dem Rücken über die Achselhöhle hinausreichenden erkrankten Fläche besteht ventral in guirlandenartigen, nach außen konvexen Bogen. Die Ränder sind infiltriert und leicht schuppend. Die mit den darunter liegenden Lymphdrüsen verwachsene erkrankte Haut wird mit jenen zusammen entfernt. Die Frau entzog sich der weiteren klinischen Behandlung und ist im Juni 1890 wohl an der schon länger bestehenden ausgedehnten Tuberkulose der Lungen gestorben.

Die klinischen Befunde der übrigen vier Fälle bieten nichts, was von dem gewöhnlichen Bilde abwiche, außer vielleicht das aus dem Pathologischen Institut zu Göttingen herrührende Präparat, das von einer 61jährigen Virgo stammte, bei der 1½ Jahre nach Beginn der Erkrankung (Brustwarze und ein Teil des Warzenhofes) die Amputatio mammae vorgenommen worden war. (Kein Recidiv.) In allen diesen Fällen hatte die Erkrankung ihren Ausgang von einer Brustwarze genommen. Viermal (Fall II und drei andere) konnte schon klinisch eine ausgedehnte Krebsbildung mit Erkrankung der zugehörigen Lymphdrüsen festgestellt werden.

#### Material und Methoden.

Zur genauen Untersuchung standen mir im ganzen 6 Fälle dieser seltenen Erkrankung, von der kaum 100 bekannt sein dürften, zur Verfügung. Einer wurde mir von meinem damaligen Chef, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Orth, zur Bearbeitung überwiesen, die übrigen fünf stammen aus der Sammlung meines späteren Lehrers, des Herrn Geheimrats Prof. Dr. Neisser. Beiden Herren sage ich auch an dieser Stelle für die Überlassung des seltenen Materials sowie für die Anregung zu seiner Bearbeitung meinen ehrerbietigsten Dank.

An Fixierungs- und Färbungsmethoden wurden die üblichen verwendet, vor allem auch die, welche zum Studium der Epithelstrukturen und Degenerationen angegeben sind.

#### Histologie der Erkrankung.

Was die histologischen Veränderungen der Erkrankung anlangt, so glaube ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen im Zusammenhang besprechen zu können, da die Befunde im allgemeinen mit denen der meisten anderen Untersucher übereinstimmen. Es wird sich dabei noch Gelegenheit finden, auf einzelne Punkte genauer einzugehen, sowie auch die Anschauungen anderer Autoren, soweit nötig, zu besprechen.

Wie makroskopisch, so erscheint auch mikroskopisch am Epithel die Erkrankung meist gegen das Gesunde scharf abgesetzt. Zwar zeigen die

benachbarten, sonst noch unveränderten Hautabschnitte eine wechselnde Durchsetzung mit gelapptkernigen Leukocyten; der Rand des Erkrankungs-herdes ist aber, auch wenn makroskopisch ein peripherischer Wulst nicht zu erkennen ist, stets sehr deutlich nachzuweisen, da die noch zu besprechenden, für die Erkrankung typischen Veränderungen des Epithels fast unvermittelt auftreten. Außerdem findet man selbst bei fehlender makroskopischer Randverdickung fast stets eine ziemlich plötzlich beginnende Verdickung der Epidermis. Die Hornschicht ist hier meist verbreitert, lamellös, abschilfernd und setzt sich dadurch ebenfalls scharf ab (Fig. 1, Taf. VIII).

Das Stratum granulosum ist in der Regel gut erhalten, teilweise auch noch mitten in sonst schon stark veränderten Abschnitten. Die erwähnte Verdickung der Epidermis beruht in erster Linie auf einer „Hypertrophie“ des Stratum mucosum, dessen interpapilläre Zapfen verbreitert und oft auf das Drei- bis Vierfache verlängert sind. Dabei runden sich die Epithelleisten ab, entsprechend den ebenfalls abgerundeten und ödematösen Papillen.

Im Stratum mucosum tritt nun ganz plötzlich eine große Zahl regellos verteilter abnormer Elemente auf von verschiedener Größe, aber meist bedeutend größer als die Zellen des Stratum mucosum, und zwar von der Basalschicht bis zum Stratum granulosum. Zum Teil enthalten diese Gebilde Riesenkerne und Riesenkernkörperchen, auch mehrkernige Zellen sind unter ihnen nicht ganz selten. Das Protoplasma erscheint stark aufgehellt und fein granuliert, die ganze Zelle aufgequollen, daher rund oder oval. Die Kerne sind wie die Zellen fast durchweg größer als normal, meist bläschenförmig mit dickfädigem Chromatingerüst. Karyokinesen sind in diesen abnormen Zellen häufig, aber in der Regel nicht oder nur wenig häufiger als in den normalen. Die veränderten Epithelien sind oft, vorwiegend in den oberen Lagen, begrenzt von einer doppelt konturierten Membran, ausnahmsweise findet sich auch ein epithelialer Kern gegen die Membran gepreßt und bestätigt so scheinbar den intracellulären Sitz der eingekapselten Körper (Darier), die doppelt und dreifach in derselben Höhle vorkommen können. Selten, aber in manchen Fällen auch etwas häufiger, liegt ein Kernhaufe im Innern einer granulierten Substanz (Fig. 2, Taf. VIII).

Diese einst als Coccidien angesehenen (s. Figg. 1 und 3) Zellen sind gequollene (Kompression der Nachbarzellen) Epithelien, die ihre Protoplasmafaserung verloren und eine eigenartige Degeneration durchgemacht haben. Darier (a. a. O. in *La pratique dermatologique*) bezeichnet sie ganz allgemein als „Cellules dyskératosiques“ und läßt unentschieden, ob es sich dabei um eine schleimige, hyaline oder parakeratotische Degeneration handelt. Karg (a. a. O.) spricht weit bestimmter von

„jugendlichen Zellen, die im Sinne einer progressiven Metamorphose verändert sind“. Unna (a. a. O.), der sich mit der Histologie dieser Erscheinung eingehend beschäftigt hat, führt sie auf „eine besondere Art von epithelialem Ödem“ zurück, auf eine „Metaplasie mit Umwandlung zu faserlosen, beweglichen Elementen“.

Diese Zellen, die bis in die Hornschicht aufrücken, wo man sie auch in den Schuppen (Fig. 1) finden kann, bleiben rund und gequollen („Corps ronds“, „runde Zellen“) und verhornen nicht wie die anderen Epithelien. Ebenso wenig kommt es in ihnen zur Bildung von Keratohyalin oder wenigstens nur in seltenen Fällen und dann nur in geringem Maße, wenn die Veränderungen ganz unbedeutende sind.

Jene „runden Zellen“, ihr regelmäßiges und gehäuftes Vorkommen, ihre Zunahme von der Basalschicht zur Hornschicht und von der Peripherie nach dem Zentrum der Erkrankung sind für „Paget's disease of the nipple“ charakteristisch.

Der Pigmentgehalt der untersten Epidermiszelllagen bleibt auch in den erkrankten Abschnitten gelegentlich noch erhalten, ja selbst die „runden Zellen“ können Pigment führen, während die normalen davon frei sind.<sup>1)</sup>

Was nun die erodierten und ulcerierten Flächen anlangt, so tritt zunächst die starke Verdünnung der Epidermis selbst bis auf 1—3 Zellreihen hervor. Von hier gehen dann meist in höherem Maße als in den Randabschnitten zum Teil recht große, nach der Tiefe zu vielfach anschwellende Zapfen aus. In diesen Bezirken werden die „runden Zellen“ viel reichlicher gefunden, und es wird nach Darier durch das damit in Verbindung stehende Reißen der Epithelfasern zugleich mit dem Durchtritt zahlreicher Wanderzellen der Eindruck der Auflösung und Verwirrung der Epithelschicht hervorgerufen. Vielfach bilden jene Zellen ein zusammenhängendes Ganze; an Stelle der verschwundenen basalen Cylinderzellenschicht findet sich ein Durcheinander degenerierter Zellen, meist mit Mitosen und ohne deutliche Zellgrenzen. An anderen Stellen liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt: die basale Zellschicht ist vollständig oder annähernd erhalten und erst in den darauf folgenden Zellreihen findet sich das geschilderte Bild der Strukturauflösung. In den zentralen Abschnitten der interpapillaren Fortsätze sind die Zellen dann vielleicht wieder wenig verändert, so daß eine gewisse Zonenanordnung

<sup>1)</sup> Darier hat mir auch persönlich noch kürzlich bestätigt, daß er gerade durch den Pigmentgehalt, den die „runden Zellen“ in manchen Fällen zeigen, weniger durch ihre Beweglichkeit dazu bestimmt worden ist, an Parasiten zu denken.

zustande kommt. Diese Art der Anordnung scheint mir häufiger vorzukommen als die zuerst geschilderte, beide gelegentlich nebeneinander beim selben Fall. Stellenweise erscheinen die interpapillaren Epithelleisten verstrichen<sup>1)</sup>, dann meist mit vorwiegender Veränderung der basalen Zellschicht. Oft sind sie auch hier wie in der Randschicht hypertrophisch, als ob sie in die Tiefe wuchern wollten. An diesen Stellen findet man gelegentlich Epithelperlen, wie es auch Wickham (a. a. O.) u. a. beschrieben haben, „unabhängig von jeder Krebsbildung“. Auch Verzweigungen der Zapfen, die trotz starker Tiefenwucherung häufig nur aus wenigen Zellreihen bestehen, mit netzartigen Verbindungen, sind nicht selten. Gelegentlich sieht man nichts mehr von einer oberflächlichen Epithelschicht, sondern nur wuchernde, im Corium eingebettete, anscheinend isolierte Zapfen.

An den Veränderungen im Corium läßt sich, da sie ja als secundäre aufzufassen sind, naturgemäß eine so scharfe Grenze wie an denen des Epithels nicht ziehen. In den „noch normalen“ Abschnitten sind subepithelial und in der Tiefe kleine Infiltrationsherde und diffuse Rundzellenanhäufungen, die vorwiegend aus Plasma- und Mastzellen bestehen, um Drüsen und Gefäße zu finden. Dementsprechend besteht hier auch vielfach schon eine Auflockerung der subepithelialen Schicht mit Ödem und geringer Infiltration der Papillen. Auch unterhalb der erkrankten Abschnitte, soweit die Veränderungen der Epidermis nicht hochgradige sind und sich vielleicht nur auf die untersten Zellreihen beschränken, können gelegentlich auf weite Strecken hin fast nur die gleichen unbedeutenden Befunde zu erheben sein, so daß von einer Infiltration wie klinisch auch mikroskopisch kaum geredet werden kann. Erst unterhalb hochgradig veränderter Epithelabschnitte ist eine deutliche Infiltrationsschicht nachzuweisen, die in der Mehrzahl der Fälle schon am Rande der erkrankten Partie beginnt und als zusammenhängende, allmählich dichter werdende, vorwiegend aus Plasmazellen bestehende Zone an der Basis der Papillen sich hinzieht, deren Spitzen nicht selten fast frei davon bleiben, und gegen die Cutis meist in ziemlich gerader Linie sich absetzt. Mastzellen sind hier schon ziemlich häufig, ebenso sieht man auch nicht selten solche, die ins Epithel eingewandert sind. An den erodierten und ulcerierten Abschnitten ist die Infiltration eine breitere, von gleicher Zusammensetzung aber mit viel gelapptkernigen Leukocyten untermischt.

Die Veränderungen an den Blutgefäßen sind die gleichen, wie sie auch bei anderen Prozessen entzündlicher Reaktion in der Haut sich finden.

Plasmazellen trifft man, abgesehen von der Infiltrationsschicht, nur um Drüsen, Milchgänge und Gefäße herum an. Mastzellen sieht man in regelloser Verteilung und auch tief in der Cutis noch sehr häufig.

Die Anhangsgebilde der Haut, Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen sind zuweilen verschwunden, sonst sind ihre Ausführungsgänge

1) So in Fall I, wo sie bis auf vereinzelte Bezirke mit ganz geringer Tiefenwucherung der Papillarkörper völlig verstrichen war (oberflächliche Atrophie der Cutis).

besonders in den obersten Abschnitten, aber auch tiefer im Corium erweitert und mit degenerierten Elementen erfüllt. Der Krankheitsprozeß greift von der Epidermis direkt auf die Auskleidung der Talg- und Schweißdrüsen über.

Besonders an den Schweißdrüsengängen sind die Veränderungen sehr mannigfache und merkwürdige. Bisweilen ist nur eine Erweiterung der Gänge wohl infolge Verschlusses innerhalb der Epidermis, mit Ansammlung abgestoßener Zellen in der Lichtung, zu finden. Trotz ausgesprochener, vom Oberflächenepithel ausgehender Krebswucherung kann das die einzige Veränderung sein. Häufiger sind Befunde, die ins Gebiet „collateraler Hyperplasie“ (Hansemann) gehören (Wucherung und Schichtung der Epitheliien bis zu völligem Verschluß des Lumens, selbst papilläre Bildungen mit mehrschichtigem Epithelbelag und Erweiterung der Gänge, so in Fall II in einzelnen Drüsennäueln). Hieran schließen sich dann Veränderungen an, die zu einer Zerstörung der ursprünglichen Anordnung und Gestalt führen. So ist zuweilen zwar eine Schicht basaler Cylinderzellen, vielleicht nur auf einer Seite, erhalten, während sonst der ganze erweiterte Gang mit runden Zellen angefüllt ist. Aber auch hier sieht man schon zwischen den der Unterlage fest aufsitzenden und nur etwas auseinander gedrängten hohen, schmalen Cylinderepitheliien einzelne typisch entartete gequollene Zellen. Ja man kann gelegentlich die Lichtung eines Ganges auf eine größere Strecke hin verfolgen, während die umgebenden geschichteteten, an die normale Anordnung nicht mehr erinnernden Zellmassen reichlich „runde Zellen“ zeigen und in die Umgebung hinein sprossenartige Fortsätze aussenden, welche die bindegewebige Wand des (ehemaligen) Ausführungsganges teilweise zerstört haben. An solchen Stellen kann man in der Regel sehr schön das direkte Übergreifen der Zellveränderung von der Epidermis aus auf das gewucherte Epithel der Gänge verfolgen, ohne daß eine Abgrenzung möglich wäre. Noch beweisender hierfür scheint mir zu sein, daß des öfteren die der Oberfläche der Haut näher gelegenen Abschnitte weniger erkrankt erscheinen als die tiefer liegenden, daß also der Degenerationsprozeß, wenn er einmal auf das Epithel der Schweißdrüsengänge übergreift, von der Mündung nach der Tiefe zunimmt. Die Wucherung kann sich bis in die Drüsennäuel hinein erstrecken (Fall II, Achselhöhle) und hier wie weiter oben zur Durchbrechung und Zerstörung der Wand führen.

Die Montgomeryschen Drüsen verhalten sich ihrer Abkunft entsprechend wie die Schweißdrüsen.

In ähnlicher Weise sind die Milchgänge zum Teil bis zu ziemlicher Tiefe erweitert und erfüllt mit veränderten Epithelzellen. Gelegentlich kommt es auch hier an der Mündung zu lamellöser Schichtung (Perlbildung) mit Hornreaktion; darum folgen dann degenerierte und sonstige Zellen. Wie bei den Schweißdrüsen scheint es sich nicht nur um Anhäufung abgestoßener Zellen, sondern um ein Weiterschreiten der Zellentartung des äußeren Epithels auf die Auskleidung der Milchgänge zu handeln.

In den oberen noch mit Plattenepithel ausgekleideten Abschnitten sieht man vorwiegend die basalen Zellen befallen wie an den Schweißdrüsennäpfchen, darüber kommt es noch zu normaler Verhornung. Weiter in der Tiefe füllen die gewucherten und zum Teil abgestoßenen „runden Zellen“ die erweiterten Milchgänge in dichter, nach der Drüse zu allmählich abnehmender Schicht aus. Der Übergang in das Cylinderepithel ist meist ein ziemlich unvermitteltes. Teilweise hat man den Eindruck, daß durch die von oben her kommende Wucherung die obere Cylinderzellenlage abgehoben und mechanisch verdrängt wird. An anderen Stellen wieder trifft man auf Bilder, die als direktes Übergreifen der Entartung auf die Cylinderepithelien erscheinen, aber nicht völlig eindeutig sind. Jedenfalls habe ich „runde Zellen“ im Verbande der Cylinderzellen nur an Quer- oder Schrägschnitten der Milchgänge gesehen, nie oder nicht genügend sicher an Längsschnitten wie bei den Schweißdrüsen.

Einer etwas genaueren Besprechung bedarf das Verhalten der elastischen Fasern schon deshalb, weil nur sehr wenige, an einzelnen Fällen gewonnene Mitteilungen darüber vorliegen, die obendrein noch ungenaue oder direkt falsche Darstellungen enthalten.

Man hat merkwürdigerweise behauptet, daß die „elastische Grenzzone“, unter der man doch wohl das subepithiale elastische Netz verstehen muß, von der Epidermis im spitzen Winkel abgehoben würde und daß sich in diesen keilförmig das oben erwähnte Infiltrat einschiebe, daß also auf die Epithelschicht erst das Infiltrat, dann die wellig begrenzte oberflächliche elastische Schicht mit der darunter liegenden fast unveränderten Cutis folge. Dieses Schema ist zwar sehr einfach und bequem, nur schade, daß es für die wenigsten Präparate stimmt und dann auch nur bei schwacher Vergrößerung oder bei ganz oberflächlicher Betrachtung.

Die Regel ist, daß das subepithiale Netz wie das übrige Gewebe durch Ödem und Infiltrat aufgelockert und zum Teil zerstört, möglicherweise auch einmal etwas zusammengedrängt wird. Das hängt ja von mechanischen Bedingungen ab, ist aber etwas sehr Seltenes, da direkt unter dem Epithel nur Ödem und wenig Infiltrat, das meist erst an der Basis der Papillen stärker wird, gefunden wird. Im allgemeinen bleibt hier recht viel vom elastischen Gewebe erhalten und zwar finden sich die oberflächlichsten, feinsten Fasern in der ödematösen Schicht, während die tieferen, besonders die dickeren, aufgelockert aber zuweilen noch in der alten Anordnung im Infiltrat zum Teil nachgewiesen werden können. Gewiß kommt es vor, daß man in den obersten Schichten bis ins Infiltrat hinein nur wenige oder gar keine elastischen Fasern nachweisen kann, wenn die Erkrankung schon länger besteht. Im Infiltrat gehen sie ja verhältnismäßig schnell zugrunde. Die zusammengedrängten elastischen Elemente, die man dann in oder unter dem Infiltrat findet, können aber wohl immer als Bestandteile des Coriums, nicht des subepithelialen Netzes erwiesen werden.

Ja noch mehr: Über der anscheinend vom Epithel abgedrängten Schicht feiner elastischer Fasern findet man nicht selten Gewebsbestand-

teile, (Bündel glatter Muskelfasern, hyalin entartete Bindegewebszüge, dickere Gefäße usw.), die zweifellos unter dem subepithelialen Netz gelegen haben und die dann auch mit abgedrängt sein müßten. Eine unbedeutende teilweise Abdrängung (und zwar mit Auflockerung und Streckung der Fasern) des subepithelialen Netzes kommt gelegentlich wohl vor, doch nur durch das Ödem des Papillarkörpers; es liegt dann aber nicht unter, sondern über dem Infiltrat oder in dessen oberster Schicht in den Papillen und bis ans Epithel hinan. Daß das subepithiale elastische Netz von den gesunden Hautabschnitten aus ununterbrochen weit ins Kranke hinein verfolgt werden kann, habe ich häufig gesehen, aber nur über oder in dem Infiltrat, niemals Bilder, die als Abdrängung aufzufassen waren, wenigstens nie bei genauer Betrachtung.

### Ausgang der Erkrankung.

Bevor ich auf den weiteren Verlauf und den Ausgang der Erkrankung eingehe, möchte ich die verschiedenen darüber bestehenden Anschauungen, auf die wir später noch zurückkommen müssen, kurz vorführen.

Nach der einen handelt es sich von vornherein um ein Karzinom (Thin<sup>1)</sup> u. a.) und zwar um die oberflächlichste Form desselben (Karg a. a. O.), nach der ganz entgegengesetzten Unnas um ein eigenartiges Leiden, vom Krebs so verschieden wie vom Ekzem, das nicht direkt oder mit Notwendigkeit zum Karzinom führt, wohl aber den Boden dafür auf das beste vorbereitet. Der Standpunkt Darier ist ein vermittelnder, nämlich, daß es sich um eine dem Krebs nahestehende selbständige Erkrankung („maladie précancéreuse“) handle, die nach kürzerem oder längerem Verlauf in Krebs übergehe. Daß sie stets aus einem chronischen Ekzem der Brustwarze (Kaposi) hervorgehe, was ja möglicherweise bei der Beobachtung von Schultén<sup>2)</sup> der Fall gewesen ist, wird jetzt wohl von niemand mehr angenommen.

In den von mir untersuchten sechs Fällen konnte stets ein Übergang in Karzinom wenigstens histologisch nachgewiesen werden. Auch in der Literatur habe ich keinen genügend genau beschriebenen Fall gefunden, der nicht als Krebs geendet.

<sup>1)</sup> G. Thin, Malignant papillary dermatitis of the nipple and the breast tumours with which it is found associated. British med. journ. 1881.

<sup>2)</sup> M. T. af Schultén, Über Page's disease of the nipple. Arch. f. klin. Chir., Bd. 48, 1894.

hätte. Eine vielfach für das Gegenteil angeführte Beobachtung von Jamieson<sup>1)</sup> einer seit mehr als zwanzig Jahren bei einer 72jährigen Frau bestehenden Erkrankung läßt leider eine mikroskopische Beschreibung vermissen; nach dem klinischen Befund (oberflächliche Erkrankung an der Brust, tiefergreifende in der Achselhöhle!) muß man vielleicht schon eine bösartige Tiefenwucherung vermuten. In anderen Fällen, deren Beschreibung nichts von einer Krebsbildung erwähnt, ist, soweit meine Kenntnisse reichen, auch nirgends das Fehlen einer krebsigen Neubildung bemerkt, wohl weil nur kleine Probestücke untersucht sind.

Nur Macleod (a. a. O.) betont ausdrücklich, daß in seinem Falle (seit elf Jahren bestehende handtellergroße typische Erkrankung der Nabelgegend eines 65jährigen Mannes) zwar sehr bedeutende atypische Wucherungen vorhanden waren, daß aber nirgends sichere karzinomatöse Entartung bestand. Das zeigen auch seine Abbildungen: epitheliale Wucherungen, die mindestens den Verdacht auf Krebs sehr nahe legen, aber gelegentlich auch bei sicher gutartigen Prozessen vorkommen.

Daß die Erkrankung sehr lange, selbst Jahrzehnte bestehen kann, ehe es zum Übergang in Krebs kommt, beweist ja gar nichts dagegen, daß dieser Ausgang ein durchaus regelmäßiger ist. Ich erinnere nur an die zum Vergleich allerdings nur teilweise geeigneten Fälle Schuchardts<sup>2)</sup> eines Lippen- bzw. Zungenkarzinoms auf Grund einer seit 30 bzw. 20 Jahren bestehenden Leukoplakia buccalis et lingualis, an seine Fälle von Paraffinkräfte, die erst nach 8—11 jährigem

1) W. A. Jamieson, Diseases of the skin, 1889, S. 482, Nr. 110.

2) K. Schuchardt, Beiträge zur Entstehung der Karzinome aus chronisch entzündlichen Zuständen der Schleimhäute und Hautdecken. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge, Nr. 257, 1885. Nach A. Fournier (Beziehungen der Leukoplakia buccalis zu der Syphilis und dem Cancer, Wiener klin. Rundschau, 1900, Nr. 50, citiert nach Schmidts Jahrbüchern der ges. Medizin) läßt sich bei einem Drittel der Fälle von Leukoplakia buccalis und lingualis später Karzinom nachweisen, eine Zahl, die F. noch für zu niedrig hält. Bei der oft erst sehr spät auf solchen Veränderungen eintretenden Krebsbildung ist diese Anschauung möglicherweise berechtigt. Es entspricht das aber nicht ganz den Erfahrungen anderer Kliniker.

Bestande in Krebs übergingen. Andererseits kann man aber den sicheren Übergang in Krebs, zumal er stets nur an Teilen des erkrankten Herdes auftritt, nicht für die Anschauung verwerten, daß die Erkrankung von allem Anbeginn schon ein echtes Karzinom sei. Es ist wohl noch niemandem eingefallen, das Xeroderma pigmentosum, das doch stets zu multipler Krebsentwicklung führt, deshalb auch für eine Form des Hautkrebses zu erklären.

Meine Überzeugung, daß es sich auch bei „*Page's disease*“ wie der allgemeinen Annahme nach beim Xeroderma pigmentosum um eine durchaus selbständige Erkrankung handelt, werde ich später begründen. Zunächst möchte ich erst die Art und Lokalisation der ersten Krebswucherung kurz besprechen.

Der Beginn der zerstörend ins Bindegewebe einbrechenden Krebswucherung ist häufig im Oberflächenepithel zu suchen, wenigstens sind Fälle beschrieben (z. B. Karg, Unna a. a. O.), bei denen nur ein von der Epidermis ausgehendes Eindringen in die Tiefe gefunden werden konnte, während die Brustdrüse und ihre Ausführungsgänge noch völlig frei von solchen Veränderungen waren.

In 5 bzw. 4 der von mir untersuchten Fälle konnte ebenfalls ein wenn auch nur teilweiser Ausgang der Krebsentwicklung vom Deckepithel festgestellt werden. Der eine davon war noch dadurch merkwürdig, daß trotz einer sehr ausgedehnten Krebswucherung (sog. Lymphgefäßkrebs) und trotz vielfacher sekundärer Vereinigung dieser mit normalen und erkrankten („*Page's*“) Hautabschnitten, mehrfach doch ein direkter Ausgang von der Oberfläche zu erweisen war. In einem anderen Falle war es nicht nur zu soliden Zapfen, sondern stellenweise auch zu einer Wucherung der basalen Cylinderzellenlage gekommen, die zu schleifen- und adenomatigen Bildungen geführt hatte, wie sie auch von Thin (a. a. O.) gesehen worden sind.

Das Häufigere und Wesentlichere (Fall II kommt hier nicht in Betracht, falls man nicht die Wucherung in den Schweißdrüsenausführungsängen [der Achselhöhle!] und durch deren Wand hindurch damit vergleichen will) ist in meinen Fällen, wie es auch Darier und früher besonders englische Forscher betont haben, der Ausgang der Krebsbildung von der Milchgängen. So in Fall I, bei dem jede klinisch nachweisbare Karzinomentwicklung fehlte. Die wenigen von der Oberfläche ausgehenden Wucherungen konnten zweifelhaft sein. Dagegen fand sich an einer Stelle ziemlich in der Tiefe eine sichere, wenn auch nur mikroskopisch feststellbare destruierende Wucherung, dem Anschein und der Lage nach ausgehend von einem Milchgang, dessen Wand durch das reichliche Granu-

lationsgewebe völlig zerstört war. Wohl infolge des langsamens Verlaufes des ganzen Prozesses war der Krebs erst sehr wenig in die Umgebung vorgedrungen.

In letzter Linie könnte das auch wieder ein Ausgang von der Oberfläche sein. Denn oft lokalisiert sich die Erkrankung lange Zeit allein an den Mündungen der Milchgänge und in deren Umgebung, so daß auch der Gedanke nahe liegt, es finde von den ältesten erkrankten Abschnitten aus eine Wucherung in die Milchgänge hinein statt — die Mündungen sind ja mit geschichtetem Plattenepithel ausgekleidet —, ohne daß ein Übergreifen des Degenerationsprozesses auf die Cylinderepithelien der tieferen Schichten nötig wäre. Jedenfalls füllen sich die Milchgänge mit veränderten Epithelzellen an, und es kommt zu einer dauernden Weiterwucherung in der Lichtung gelegentlich bis in das Gebiet der Drüse hinein, da in dieser Richtung der geringste Widerstand vorhanden ist. Eine sehr bemerkenswerte Bestätigung dieses Vorganges scheint mir die klinische Beobachtung vieler Autoren zu bilden, die lange vor der nachweisbaren Krebsknotenbildung ein Größerwerden der gesamten Brustdrüse mit spannenden Schmerzen berichtet haben. Dieser Prozeß darf aber nicht mit einfachen desquamativen Vorgängen verwechselt werden, die ebenfalls vorkommen.

Bei progressiver Weiterentwicklung findet dann in größerer oder geringerer Tiefe zwischen Epidermis und Brustdrüse oder in dieser zunächst eine Erweiterung der Milchgänge, dann ein allmähliches Eindringen der Geschwulstelemente in deren Wandung mit Auflockerung der dichten elastischen Fasermassen und schließlich ein Durchwachsen mit folgender Ausbreitung des Krebses in der Nachbarschaft statt. Meist kann man schon bei ganz schwacher Vergrößerung feststellen, ob es sich um eine Wucherung im Lumen handelt oder um ein zerstörendes Wachstum durch die Wand hindurch, da in diesem Falle wohl immer eine stärkere Infiltrationsschicht um den Milchgang herum nachzuweisen ist, die sonst ganz oder fast ganz fehlen kann.

Wie ich niemals echten Krebs in der Brustdrüse (bei der Häufigkeit des Brustkrebses ist ein zufälliges Zusammentreffen natürlich möglich) gefunden habe, außer wenn die Krebswucherung von den Milchgängen aus in die Drüse einbrach, so habe ich auch nie bestätigen können, daß, wie oft berichtet worden ist (klinisch und) anatomisch kein Zusammenhang zwischen Hauterkrankung und Krebs der Drüse bestehe. Das Gegenteil erscheint mir nach meinen Erfahrungen sicher. Man kann das übrigens auch mit einer gewissen Bestimmtheit aus den vorhandenen Veröffentlichungen ersehen, denn eine ganze Reihe erwähnen ausdrücklich, daß die „epitheliomatosen“<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> E. Besnier bezeichnet die Erkrankung geradezu als: Épitheliomatose eczématoïde de la mamelle (M. Kaposi, Maladies de la peau. Traduction par E. Besnier et A. Doyon, Paris 1891).

Zellen der „Ulceration“, die in der Regel schon einer Krebsbildung entspricht, mit denen der Brustdrüsengeschwulst und der Achseldrüsenmetastasen übereinstimmen (Butlin, Wickham u. a.). Das scheint mir auch ohne weiteres aus den Figg. 3—5 (Taf. VIII) hervorzugehen.

Daß die „epitheliomatösen“ Zellen des Krebses vielfach ein anderes Aussehen haben als die „runden Zellen“ in der Epidermis, liegt m. E. an rein mechanischen Verhältnissen. Die wenigstens dem Anschein nach normalen verhornten Zellen, die in der Epidermis die Nachbarschaft bilden und nach Unna hier gerade Gestalt und Aussehen der degenerierten Zellen wesentlich beeinflussen, unterscheiden sich von diesen viel mehr als die einzelnen Geschwulstzellen untereinander. Zudem handelt es sich ja auch gar nicht um die gleichen, sondern um solche Elemente, die nur von jenen faserlosen „runden Zellen“ abstammen. Da es sich aber von vornherein im Tumor nur um „faserlose Elemente“ handelt, so ist es selbstverständlich, daß ein Teil der in der Epidermis auftretenden Bildungen nicht zustande kommt.

Jene Veränderung, die dazu führt, daß die betroffenen Zellen die Fähigkeit zu verhornen verlieren, ist auch der Grund, daß die späteren Krebse, soweit ich gesehen habe, nie verhornten. Ich habe stets nur Krebse vom Medullarcharakter, oft teilweise an destruierende Adenome erinnernd, gefunden. Auch in der Literatur kenne ich keinen sicheren Krebs dieser Art; doch scheint Darier (*La pratique dermatologique*) solche beobachtet zu haben.

Da nun die Zahl der „runden“ und eingekapselten Elemente in den Lymphdrüsenmetastasen eine noch weit geringere ist (vgl. Figg. 1, 4, 5), so könnte man vielleicht mit mehr Berechtigung auch annehmen, daß die „cellules dyskératosiques“ nur eine Stufe in der Entwicklung zur Geschwulstzelle darstellen — man muß deshalb wohl mehr von einer Entdifferenzierung als von einer Degeneration sprechen —, daß dann die noch ähnlichen Zellen des Krebses mit großem Kern und etwas gequollenem hellem Protoplasma den Übergang darstellen zu den in den Drüsenmetastasen die Hauptmasse bildenden kleineren Zellen mit dunklerem Protoplasma, die objektiv

nicht von den Zellen einer Metastase nach Brustkrebs zu unterscheiden sind. Es mag also das erste Stadium der „runden Zellen“ wohl eine Degeneration sein, wobei diesen Elementen aber die Fähigkeit bleibt, sich progressiv weiter zu entwickeln. Es bestehen dann zwei Möglichkeiten: entweder es überwiegt die Wucherungsfähigkeit, dann werden die Zellen oder ihre Abkömmlinge zu Geschwulstzellen, oder der Grad der Degeneration nimmt zu und die Zellen gehen zugrunde oder es werden höchstens neue „runde Zellen“ gebildet.

Wie man demnach jenen Vorgang bezeichnet, ob mit Darier als Degeneration, oder als progressive Metamorphose (Karg, Unna) oder im Sinne Hansemanns als Anaplasie, ist im Grunde genommen gleichgültig. Das Wesentliche ist, daß es sich hier um eine gleichviel auf welcher Ursache beruhende Entartung der Epithelien in progressivem Sinne mit Umwälzung ihrer biologischen Eigenschaften (Hauser) handelt, durch welche die Zellen Selbständigkeit und unbegrenzte Wucherungsfähigkeit und damit die Fähigkeit erlangen, zur Geschwulstbildung zu führen. Es gehört also Zellentartung und Wucherungsreiz (Erwerb der Wucherungsfähigkeit) zusammen.

Daß man jene Zellentartung auch bei anderen Prozessen findet — geringe ganz unbedeutende Unterschiede bestehen allerdings —, bei der sogenannten Darierschen Psorospermose (Keratosis follicularis vegetans), in vielen Krebsen, in Hyperkeratosen, überhaupt bei Prozessen, die mit Anomalien der Verhornung einhergehen (ich selbst habe sie z. B. in sehr schöner Ausbildung bei einem Lupus der Gesichtshaut gesehen), beweist ja nur, daß unserer Technik noch manche Mängel anhaften. Uns erscheinen mikroskopisch die Gebilde, die keine Tendenz zur progressiven Weiterentwicklung haben, genau so wie jene Zellen, deren Bedeutung für Paget's disease wir wohl nicht gut bezweifeln können. Die Fähigkeit, unbegrenzt weiter zu wuchern, können wir den entarteten Zellen eben nicht ansehen.

Weshalb nun bei den meisten Prozessen jene „runden Zellen“ keine Neigung haben, zu Zellen sich umzuwandeln, die zur Geschwulstbildung führen, warum sie bei „Paget's disease“

das stets und nach so wechselnder Zeit tun, vermögen wir nicht zu sagen. Hier fehlt das letzte Glied in der Kette, das uns zwar die Ätiologie aufklären könnte und dafür ja auch großen Wert hätte, für das Verständnis des Wesens der Erkrankung aber nur von untergeordneter Bedeutung ist. Dieses unbekannte Agens ruft vielleicht jene Zellentartung nicht hervor, sondern ist nur die Ursache dafür, daß sich die sonst unschuldige Veränderung progressiv weiter entwickelt. Dafür aber, daß dieser „Reiz“ schon zur Zeit der ersten Zellveränderung wirksam ist oder sein kann, scheint mir der Umstand zu sprechen, daß Karg (a. a. O.) ein lokales Recidiv vom Charakter der ursprünglichen Hauterkrankung beobachtet hat. Denn es muß hier wohl beide Male die gleiche Ursache für die typische Zellentartung vorausgesetzt werden. Eine ähnliche Beobachtung hat Munro<sup>1)</sup> veröffentlicht. Ich selbst habe nur ein Recidiv in der Hautnarbe vom Charakter der entfernten Geschwulst (aber der Hautveränderung fernerstehend!) untersuchen können. Die darüberliegende Haut war hier jedoch nur sekundär ergriffen und teilweise von der Krebswucherung zerstört.

Sichere Herde in der Nachbarschaft der ursprünglich erkrankten Partie, die ja ein großes theoretisches Interesse bieten würden, sind nie beobachtet worden. Wickham erwähnt zwar solche bei zwei Fällen, aber ohne mikroskopische Bestätigung, und Darier, der den einen zugehörigen Krankheitsfall beschrieben hat, führt jene (später heilende!) Erscheinung auf frühere Reizung der Haut durch Sekretersetzung zurück.

Nach allem handelt es sich bei „Paget's disease“ im Endstadium um ein Karzinom, also um eine echte Geschwulst, deren erste Anfänge wir in den ihre Faserung verlierenden Stachelzellen der Epidermis, den „cellules dyskératosiques“ Dariers zu suchen haben. Diese von ursprünglich normalen Zellen ausgehende Veränderung der Epithelien scheint zunächst in keinem Zusammenhang mit nachweisbaren Vorgängen im Bindegewebe zu stehen. Die Entartung greift vom Oberflächenepithel aus auf die epitheliale Auskleidung der Milchgänge und

<sup>1)</sup> Munro, Paget's disease of the nipple. The Glasgow med. journ., 1881, Nov. Zitiert nach Wickham.

Schweißdrüsen über, die veränderten Zellen wuchern unaufhalt-  
sam weiter und dringen, meist ohne daß eine bestimmende  
Bindegewebsbeteiligung möglich wäre, direkt oder vom Innern  
der Drüsenausführungsgänge aus durch deren Wand ins Binde-  
gewebe. Das entspricht dann schon in jeder Beziehung dem  
auf Kosten der zugrunde gehenden Umgebung wachsenden  
Karzinom.

Es scheint mir deshalb hier ein typisches Beispiel einer  
primären zur Geschwulstbildung führenden Epithel-  
veränderung vorzuliegen. Sie erfüllt sämtliche Bedingungen,  
die Hauser<sup>1)</sup> als Voraussetzung für die Annahme einer  
solchen Erkrankung fordert. Besonders scheint es mir nach  
den gegebenen Befunden, daß die Annahme einer Entstehung  
aus verlagerten Zellen oder versprengten embryonalen Keimen  
völlig auszuschließen ist.

Diese primäre Epithelveränderung führt zwar schließlich  
zur Krebsbildung, ist aber an sich kein Krebs, wie Karg (a. a. O.)  
will, der sagt:

„Die einzelnen Zellen im Epithel mit dem dunklen Kern und dem  
hellen Protoplasmahof sind die ersten Karzinomzellen und ihr regelloses,  
aber noch auf das Epithel beschränktes Wachstum ist atypisch im Sinne  
der Karzinomlehre. Es ist das erste Zeichen der beginnenden Karzinom-  
wucherung im Epithel. Diese Wucherung kann lange Zeit, an vielen  
Stellen dauernd, auf das Epithel beschränkt bleiben. Es gibt also einen  
Epithelkrebs der Haut, der sich nur in der Epidermis abspielt, bei dem  
ein Einbruch in das Bindegewebe überhaupt nicht oder nur an wenigen  
Punkten erfolgt.“

Nun, wenn ein Einbruch ins Bindegewebe überhaupt nicht  
erfolgt, so ist die Erkrankung höchstens als hyperplastische  
Zellwucherung, nie aber als Karzinom zu bezeichnen. Denn  
zum Begriff des Karzinoms gehört doch nun einmal nicht nur  
die atypische Wucherung des Epithels, die wir ja bei den ver-  
schiedenartigsten Prozessen, bei gutartigen und bösartigen, finden,  
sondern vor allem der Einbruch ins Bindegewebe, das die Nach-  
bargewebe unaufhaltsam zerstörende Wachstum. Handelte es  
sich wirklich von allem Anfang an schon um eine krebsige

<sup>1)</sup> G. Hauser, Gibt es eine primäre zur Geschwulstbildung führende  
Epithelerkrankung? Beiträge zur pathologischen Anatomie usw.,  
Bd. 33, 1903.

Erkrankung, so wäre es immerhin sehr auffallend, daß es nicht dauernd bei der oberflächlichen Wucherung bleibt, sondern daß der einmal ausgebildete Krebs (auch im klinischen Sinne) ganz energisch in die Tiefe dringt und in der Regel bald zu ausgedehnten Lymphdrüsenmetastasen führt. Krebse der Haut neigen bekanntlich sehr wenig zur Metastasenbildung (abgesehen von den an den Übergängen der äußeren Haut in die Schleimhaut sitzenden) und gerade von den oberflächlichsten Formen — es sind das wohl immer Basalzellenkrebs, die sich also mit „*Page's disease*“ durchaus nicht verwechseln lassen — wissen wir, daß sie zuweilen selbst bei Jahrzehntelangem Bestand kein wesentliches Tiefenwachstum zeigen und fast nie die benachbarten Drüsen ergreifen (Figg. 5 u. 6, Taf. VIII).<sup>1)</sup>

Nach meinen Erfahrungen ist die Krebsbildung im Anschluß an „*Page's disease*“ weder mit echten Drüsenkrebsen (der Mamma), an die manche Befunde erinnern, noch mit den gewöhnlichen Krebsen der Haut in einen näheren Zusammenhang zu bringen. Aber da einmal Hautkrebs nur zu einem Teil verhornen, andererseits untereinander die größten Verschiedenheiten zeigen und die vom sogenannten alveolären Typus wenigstens

1) Vielleicht darf ich bei dieser Gelegenheit auf einen derartigen merkwürdigen Fall aus der Breslauer Klinik für Hautkrankheiten hinweisen.

Bei einer 62jährigen sonst gesunden Frau fand sich in der Mitte des Rückens eine seit etwa 12 Jahren bestehende und langsam gewachsene, dicht über dem Kreuzbein beginnende und in der Mittellinie bis zur Höhe des unteren Schulterblattwinkels reichende Neubildung von über Handflächengröße und sehr unregelmäßiger Begrenzung (Moulage Nr. 639). Die Mitte ist eingenommen von einer etwa 3—4 cm breiten und etwa 8 cm langen, teils wenig vertieften, teils etwas erhabenen eitrig belegten Geschwürsfläche mit unregelmäßigen aber scharfen, etwas wallartigen Rändern. Hieran schließt sich eine  $\frac{1}{2}$  bis 7 cm breite, nach dem Zentrum hin blaurote, weiter nach außen leicht pigmentierte, oberflächlich atrophische Zone mit scharfer, meist polycyclischer, guirlandenartiger Begrenzung. Der wieder etwas stärker pigmentierte Rand wird von einer Reihe feiner, vielfach mehr fühlbarer als sichtbarer braunroter Knötchen gebildet. Oberhalb dieses großen Herdes findet sich in der Mittellinie eine kaum pfennigstückgroße pigmentierte leicht atrophische Stelle ohne deutliche Randknötchen. Mehrere andere bis zur Markstückgröße sind links oben über dem Schulterblatt festzustellen, aber mit deutlich fühlbaren, zum Teil etwas durchscheinenden Knötchen am Rand,

gewisse Ähnlichkeiten aufweisen, so empfiehlt es sich m. E. nicht, hier eine Abgrenzung vorzunehmen. Aus der Krebswucherung allein wird niemand die Beziehungen der Neubildung zu „*Paget's disease*“ erkennen.

Das ist auch schließlich eine müßige Frage. Denn es wird sich im einzelnen Falle wohl nur äußerst selten feststellen lassen, ob es sich handelt um eine Krebswucherung, ausgehend von dem entarteten Oberflächenepithel, oder von dem ebenso erkrankten Epithel der Milchgänge und Schweißdrüsen.

Daß der Mangel der Verhornung im Krebs nichts für einen Ausgang von den Milchgängen und ihrer epithelialen Auskleidung beweist, scheint mir neben anderen Gründen auch der Umstand zu zeigen, daß auch dort, wo der Krebs oder Teile der Krebswucherung sicher vom Oberflächenepithel ausgegangen sind, keine Spur einer Perlbildung oder Verhornung sich zeigt. Andererseits spricht aber auch das gleiche histologische Aussehen der von der Epidermis und der von den Drüsengängen ausgehenden Krebse durchaus nicht dafür, daß sie alle in der oben angenommenen Weise vom Epithel der äußeren Haut herzuleiten sind.

sämtlich ohne centrale Geschwürsbildung. Zwei etwas größere Herde von gleicher Beschaffenheit und etwas stärkerer Pigmentierung befinden sich dicht nebeneinander in der rechten Schenkelbeuge. Auch hier wird der Rand von einzelnen kleinen, derben Knötchen gebildet. Sonst konnte wie an den anderen Herden, kaum eine merkbare Infiltration nachgewiesen werden. Nirgends waren die regionären Drüsen erkrankt.

Mikroskopisch erwiesen sich sämtliche excidierten Herde (der kleine in der Mittellinie des Rückens und die beiden aus der rechten Ingualbeuge) als ganz oberflächliche Basalzellenkarzinome (s. Fig. 6). Es handelte sich somit um multiple Karzinome, dessen Grundlage wohl eine „herdweise verbreitete Disposition der Haut zur karzinomatösen Erkrankung“ (s. u.) ist.

In unserem Falle ist schon klinisch jeder Gedanke an „*Paget's disease*“ auszuschließen. Ich möchte hier aber darauf hinweisen, daß man in einem ebenso lokalisierten klinisch ähnlichen Falle zuerst an „*Paget's disease*“ gedacht hat (Musée de l'hôpital St. Louis in Paris, Moulage Nr. 1874), und daß erst die histologische Untersuchung Klarheit gebracht hat, deren Ergebnis, wie ich einer persönlichen Mitteilung Dariers entnehme, völlig mit dem unseres Falles übereinstimmte.

Wahrscheinlicher ist, daß die Entartung, welche die Zellen der Epidermis und zwar in der Basalzellenschicht beginnend befällt, auch auf die Zellen des Epithels der Milchausführungsgänge übergreift.<sup>1)</sup> Da deren in den oberen Abschnitten zweireihige (Cylinderzellen) Auskleidung entwicklungsgeschichtlich von den untersten Zelllagen der Epidermis abstammt, so besteht ja eine gewisse Verwandtschaft beider Epithelarten, und es wäre sehr erklärlich, wenn der im Deckepithel wirkende „Reiz“, der ja nach den anatomischen Befunden in den basalen Schichten des Rete Malpighii zuerst zur sichtbaren Wirkung kommt, zur Erkrankung jener Cylinderzellen führte. Mit absoluter, jede Täuschung ausschließender Gewißheit habe ich das allerdings nicht nachweisen können, da hier der Prozeß meist schon ein sehr vorgeschrittener war. Nach der Art, in der die Schweißdrüsengänge erkranken und in der von ihnen aus eine destruierende Wucherung ins Bindegewebe hinein zustande kommt, muß das wohl als gesichert angenommen werden. Es ist daher selbstverständlich, daß alle Krebse bei „Paget's disease“ sich auffallend gleichen. Denn es handelt sich nicht um Krebse, die einmal vom Plattenepithel der Oberhaut, ein andermal von Cylinderepithel der Drüsengänge ausgehen, sondern um solche, die einer primären progressiven Epithelentartung ihre Entstehung verdanken. Diese Epithelentartung ist das Wesentliche und in allen Fällen Gleiche, mag die Veränderung an einstigen Plattenepithelien oder an Cylinderepithelien eingetreten sein. Es wird so eine neue Zellart, grundverschieden von beiden, geschaffen, welche als Voraussetzung der Geschwulstbildung anzusehen ist und deshalb auch zu gleichartigen oder wenigstens ähnlichen Tumoren führen muß. Und das histologische Bild der schließlich entstandenen Geschwülste war in allen meinen Fällen ein sehr ähnliches, wie verschieden das Krankheitsbild im einzelnen — nicht zwei Fälle sahen in ihren Anfangsstadien einander gleich — auch immer sein möchte.

1) Für die vielfach sich ähnlich verhaltenden und, was ihre Entwicklung anlangt, auch ähnlich entstandenen Schweißdrüsenausführungsgänge ist das erwiesen und oben genauer ausgeführt (besonders für Fall II).

Der Krebs bei „*Paget's disease*“ würde demnach zu den vorbereiteten Karzinomen gehören, denn es wird hier eine „herdweis verbreitete Disposition zur karzinomatösen Erkrankung“ (Petersen)<sup>1)</sup> geschaffen. Darin besteht die Vergleichbarkeit mit *Xeroderma pigmentosum*; denn hier wird ebenfalls, je länger die Erkrankung besteht, um so mehr jene Disposition gesteigert. Um etwas Ähnliches handelt es sich auch bei der Krebsbildung im Anschluß an andere chronische Haut- und Schleimhauterkrankungen wie Paraffinkräuze, Leukoplakie, Arsenkeratose, Lupus, senile Warzen, Psoriasis, *Lichen ruber verrucosus* usw., nur mit dem Unterschied, daß hier die Disposition zur karzinomatösen Erkrankung nicht regelmäßig wie bei „*Paget's disease*“ und bei *Xeroderma pigmentosum*, sondern nur in einzelnen Fällen oder sehr selten zutage tritt.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. VIII.

- Fig. 1. Schnitt durch die Randpartie eines Falles von „*Paget's disease*“. Links am Rand Epidermis von normaler Dicke. Nach rechts sofort starke „Hypertrophie“ der interpapillären Zapfen und Auftreten zahlreicher „runder Zellen“. An der Basis des größeren Zapfens (a) völlige Auflösung des Epithelgefüges. Aufrücken der „runden Zellen“ bis in die zum Teil lamellöse, hier stark verbreiterte Hornschicht. (Pikrinsäure, Haematoxylin.) Fall II.
- Fig. 2. Aus einem größeren Epithelzapfen, anscheinend noch keine Krebswucherung. Kernhaufe in feingranulierter Substanz. (Alkohol, Haematoxylin.) Fall IV.
- Fig. 3. a—d Verschiedene „runde Zellen“ aus den unteren Schichten des Oberflächenepithels. (Alkohol, Carmin.) Fall V.
- Fig. 4. Krebsstrang aus einer Lymphdrüsenmetastase mit „runden Zellen“. (Derselbe Fall wie Fig. 3.) (Alkohol, Haematoxylin.)
- Fig. 5. Krebsstrang mit „runden Zellen“ und einzelne „runde Zellen“ aus einer Lymphdrüsenmetastase eines anderen Falles. (Müller, Alauncarmin.) Fall II.
- Fig. 6. Schnitt durch einen ganz oberflächlichen anscheinend aus multiplen Herden zusammengesetzten Basalzellenkrebs der Haut der rechten Inguinalbeuge bei sechsfacher Vergrößerung (s. Ann. S. 313f.). (Formol-Müller, Haematoxylin).

1) W. Petersen, Beiträge zur Lehre vom Karzinom. Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 32, 1902.

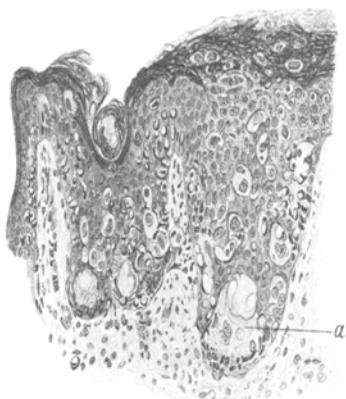


Fig. 1.



Fig. 5.

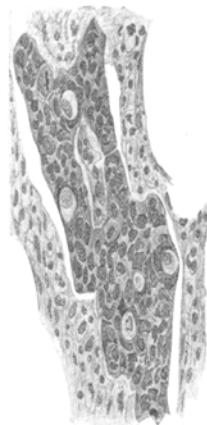


Fig. 4.



Fig. 2.

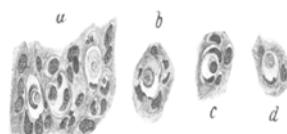


Fig. 3.

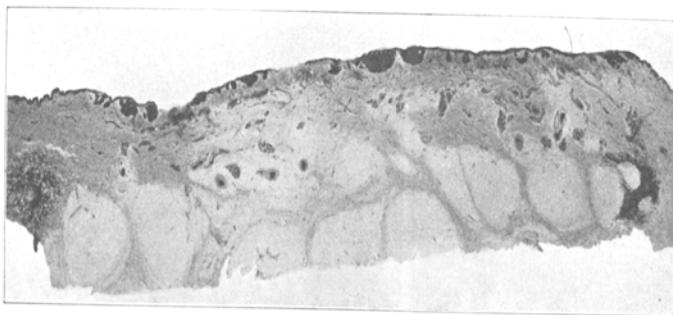


Fig. 6.