

## VIII.

**Pagets disease und sein Verhältnis zum Milchdrüsenkarzinom.**

(Aus den Pathologischen Instituten der Universität Lund und des Karolinischen Institutes zu Stockholm.)

Von

H. C. Jacobaeus.

(Hierzu Tafel V.)

Bei der Untersuchung dreier Fälle von Pagets disease ist Verfasser zu Ergebnissen gelangt, die von früheren abweichen und dadurch einen neuen Erklärungsgrund für diese Krankheit darbieten. Aus diesem Anlaß sind die nachstehenden Mitteilungen herausgegeben worden.

Pagets disease ist eine exquisit regionäre Krankheit. Von den 70 bis 80 beschriebenen Fällen sind — zwei bis drei ausgenommen — alle an der Mammilla und der dieselbe umgebenden Haut lokalisiert. Die Krankheit beginnt mit einer ekzemartigen Hautaffektion, die in sämtlichen dieser Region angehörenden Fällen an der Mammilla selbst anhebt, um sich dann fast konzentrisch über den Warzenhof und die Haut ringsum fortzupflanzen. Die Mammilla zieht sich stets beim Beginne des Prozesses ein und zwar gewöhnlich im Laufe des ersten Jahres. An gewissen Partien wird die Haut samartig granuliert, an anderen bedeckt sie sich — oft insel förmig — mit neuer Epidermis, an wieder anderen mit gelbbraunen Krusten. Die in den Prozeß gezogenen Partien sind meistens scharf abgegrenzt und von charakteristischem Aussehen. In wieder anderen Fällen ist die Grenze eine diffuse, die Haut braucht bloß in geringem Grade gerötet und abschuppend zu sein, sodaß die Affektion leicht übersehen wird. Ein nie fehlendes Merkmal ist eine pergamentartige Induration der Haut. Subjektiv ruft die Pagetsche Krankheit nur ein lebhaftes Jucken nebst einer zuweilen recht brennenden Empfindung hervor.

Nach kürzerer oder längerer Zeit folgt auf Pagets disease ein Milchdrüsenkrebs. Der Zeitpunkt, wo der Krebs auftritt, ist ein sehr wechselnder. Fälle eines primären Carcinoma

mammae, dem später die Pagetsche Krankheit nachgefolgt wäre, sind nicht beschrieben worden. In einigen Fällen hat die Zwischenzeit zwischen dem Beginn der Hautaffektion und dem Auftreten des Karzinoms nur einige Wochen oder Monate betragen. In den meisten Fällen jedoch sind 1 bis 3 Jahre verflossen. In wieder anderen 8 bis 10, ja sogar 15 bis 20 Jahre.

Auch die Lokalisation des Karzinoms ist eine ganz bestimmte gewesen. Entweder hat man es mit einem oberflächlichen schwammigen Tumor zu tun gehabt, welcher, nachdem die Mammilla beim Beginn der Affektion eingezogen worden ist, an der Stelle derselben aufwächst. Oder der Tumor entsteht in der Tiefe der Drüse wie ein gewöhnliches Drüsenkarzinom. Zuweilen findet man sowohl einen oberflächlichen, papillären Tumor wie einen tieferen in der Drüse gelegenen, solchenfalls durch karzinomatöses Gewebe unter sich verbunden. Manchmal hat man makroskopisch gar keine Geschwulst palpieren können, wo doch die mikroskopische Untersuchung karzinomatöses Gewebe hat erkennen lassen. Der Verlauf des Krebses wird oft als ein relativ benigner beschrieben. Erst spät soll er metastasieren. Beim Durchlesen der verschiedenen Kasuistiken findet man, daß nur in denjenigen Fällen, wo der Krebs ein oberflächlicher gewesen ist, dieser überhaupt einen gutartigen Verlauf genommen hat. In den Fällen wieder, wo das Karzinom in der Tiefe der Drüse entstanden ist, haben sich die Metastasen zu gewöhnlicher Zeit eingestellt.

Das Interesse für die jetzt zu erörternde Krankheit knüpft sich an die Hautveränderungen, die Auffassungen von der Art derselben und ihre Bedeutung für das nachfolgende Karzinom. Dies umsomehr, als letzteres nach älteren Verfassern ein gewöhnliches Drüsenzellenkarzinom ist, dem die Hautaffektion auf Grund ihrer Seltenheit doch keineswegs entspricht.

Paget, der zuerst die Krankheit klinisch beschrieben hat, faßte die Hautveränderungen als Äußerungen eines chronischen Reizzustandes auf, als eine Art von Ekzem. Hiernach entstand ein locus min. resist., an dem sich ein Drüsenkrebs entwickelte, demnach ein der Entwicklung eines Krebses an andern chronisch gereizten Stellen analoges Verhältnis. Der

gleichen Auffassung waren Butlin, Savory, G. Lawson, Morris u. a. m. Andere Verfasser (Duhring, Thin, Depaye, Weile) hielten Pagets disease für eine Krankheit sui generis. Das Karzinom sei primär und gehe von den **Ausführungsgängen** der Drüsen aus: die Veränderungen der Epidermis sollten nach ihnen durch **den Reiz** eines aus den Kanälen sich ergießenden Agens bedingt werden. Sie hatten bei den histologischen Untersuchungen die in den untersten Schichten der Epidermis liegenden großen und klaren Zellen gefunden; dieselben wurden als veränderte Epidermiszellen aufgefaßt.

Ein erhöhtes Interesse erhielt die Pagetsche Krankheit durch die Arbeiten von Darier und Wickham. Die eben erwähnten großen klaren Zellen wurden als Parasiten (*Psorospermies cutanées*) mit einer cyklischen Entwicklung, entsprechend derjenigen der Coccidien, gedeutet.

Dies ist wiederum von deutscher Seite her bestritten, Unna und Karg, welche beiden Forscher nachgewiesen haben, daß diese Zellen sich durch Mitose fortpflanzen und sich im übrigen wie die eigenen Zellen des Organismus verhalten. Unna faßt sie als ödematös veränderte Epidermiszellen auf und meint, die ganze Krankheit sei eine Affektion sui generis, „vom Krebs so verschieden wie von Ekzem“.

Karg faßt die genannten Zellen als die ersten Krebszellen auf, findet von ihnen subcutan gebildete Krebsalveolen und erklärt Pagets disease für ein Hautkarzinom. Spätere Verfasser haben sich dieser Ansicht angeschlossen (Lindt, Török, Benjamins, Ehrhardt, Matzenauer). Ehrhardt beschreibt die fraglichen Zellen als etwas für die Epidermis „Fremdartiges“. Von den Zellen des Rete Malpighii unterscheiden sie sich durch ihre Größe und ihr helles Protoplasma; sie haben keine „Riffe und Stacheln“, zeigen keine Keratohyalinbildung und keine Zusammengehörigkeit mit den benachbarten Zellen. Auffallend oft liegen sie in „Nestern“ in den tieferen Schichten der Epidermis, Ehrhardt bedient sich bei ihrer Erklärung der Hansemannschen Anaplasielehre und ist der Ansicht, diese „fremden Zellen“ entstehen dadurch, daß einzelne oder resistente Zellen eine Krebanaplasie erfahren haben.

Die Abhandlung Matzenauers ist größtenteils eine klinische und geht darauf hinaus, daß die Pagetsche Krankheit vom klinischen Standpunkte aus nur als ein Karzinom aufgefaßt werden kann. In den neueren Lehr- und Handbüchern ist die Auffassung der betreffenden Krankheit als ein Hautkarzinom vorherrschend.

Die von mir selber beobachteten Fälle sind folgende:

I. 68jährige Frau. Vor etwa sieben Jahren erhielt Patientin einen kräftigen Stoß vor die linke Brust. Es entstand kein Geschwür; Empfindlichkeit dauerte längere Zeit an, und eine weißgraue Flüssigkeit sickerte während einer Zeit von sechs Wochen aus der Mammilla hervor. Schon im Laufe desselben Jahres zog sich die Mammilla ein, und eine blutende, leicht abschuppende Fläche trat an ihre Stelle. Die Hautveränderungen breiteten sich allmählich über die Areola und die Haut ringsherum aus. Fünf Jahre später wuchs ein leicht blutender Tumor an der Stelle der Mammilla auf.

St. pr. 28. 5. 1902. An der linken Brust eine teilweise epidermisierte, teilweise nässende und granulierende Fläche von etwa 10 cm Durchmesser. In deren Zentrum an der Stelle der Mammilla ein mehr als haselnußgroßer, leicht blutender, schwammiger Tumor. Axilläre Drüsen nicht vergrößert. Therapie: Amputatio mammae. Geheilt entlassen. Im September 1902 kein Rezidiv.

II. 66jährige Frau. Vorkaum einem Jahre stellte sich ein juckendes und kitzelndes Gefühl in der linken Brust ein. Vor einem halben Jahre fing die Areola an dieser Brustseite an rot und schmerzhaft zu werden und an der Mammilla entstand eine Ulceration, die sich über den Warzenhof ausbreitete. Nach einiger Zeit trat Heilung ein, und nach anderthalb Monaten war die Wunde ganz geheilt. Gleichzeitig wurde die Mammilla eingezogen. Nach drei Monaten fühlte Patientin in der linken Brust einen kleineren Knoten und gleich darauf in der Achselhöhle noch einen. Beide Geschwülste nahmen rasch an Größe zu.

St. pr. Dezember 1902. Die Haut über der linken Brust annähernd normal; nur hier und da erbsengroße, gerötete Partien. Die Mammilla vollständig verschwunden. Eine deutliche Sklerosierung in der Haut fühlbar. In der Mammilla ein etwa gänseeigroßer Tumor, sowohl gegen die veränderte Haut als gegen das unterliegende Gewebe deutlich verschieblich. Keine durch Palpation wahrnehmbare Verbindung zwischen dem Tumor und der Stelle der Mammilla. Taubenei-große Metastasen in der Achselhöhle und in der Fossa supraclavicularis. Therapie: Amputatio mam. + Musc. pect. + Axilläre Drüsen. Geheilt entlassen: die Supraclavicularmetastasen jedoch zurückbelassen.

III. 68jährige Frau. Die Krankheit fing vor vier Jahren mit Wegfall der rechten Mammilla an. Eine juckende ekzematöse Veränderung

an einer scharf begrenzten ringsherum liegenden Partie bildete sich aus. Reichlicher Ausfluß an der Stelle der Mammilla. Seit einem Jahre hatte sich in der Tiefe der Mammilla ein Geschwulstknoten entwickelt. Seit einem halben Jahre oberflächlich ein gestielter fungiformer Tumor.

St. pr. 19. 10. 1900. An der Stelle der rechten Mammilla befindet sich ein 4 cm langer und 3 cm breiter hochroter, gelappter, kurzgestielter Tumor, leicht blutend und Granulationsgewebe ähnlich. Die Geschwulst ist umgeben von einer 9 cm langen und 5 cm breiten, roten, leicht blutenden, zum Teil klebrigen, zum Teil trockenen und abschuppenden Haut oberhalb des erwähnten Tumors, anscheinend mit diesem zusammenhängend, aber sich nicht über die Umgebung erhebend und mit normaler Haut bedeckt. Der Tumor ist hart und fest und gegen die Unterlage verschieblich. Er ist etwas an der Haut fixiert, die über demselben etwas faltig ist. Nirgends vergrößerte Lymphdrüsen. Therapie: Amputatio mammae + Musc. pect. + Axilläre Drüsen. Geheilt entlassen.

### Mikroskopische Untersuchung.

Die angewandte Technik umfaßt außer den gewöhnlichen Hämatoxylin- und van Gieson-Färbungen das Benda-Heidenhainsche Eisenhämatoxylin mit Nachfärbung in Orange oder Eosin.

Bei der Untersuchung der Hautveränderungen sind diese sich in allen drei Fällen so ähnlich gewesen, daß sie sich gut in eine gemeinsame Beschreibung einpassen lassen.

An ersichtlich normalen Hautpartien keine Veränderungen im Bau der Epidermis. An der Grenze gewahrt man keine Übergangszone, sondern wir können das direkte Auftreten der für die Affektion in ihrem ganzen Umfange so charakteristischen „großen und hellen Zellen“ feststellen, die einzeln oder gruppenweise in den tieferen Schichten der Epidermis liegen (Fig. 1. o. 2). Von den Epidermiszellen unterscheiden sie sich, wie frühere Verfasser hervorgehoben haben, wesentlich. Sie sind größer, oft zweimal so groß, jedoch etwas wechselnd in den verschiedenen Fällen. Ihre Kerne sind groß und chromatinreich mit einem oder mehreren großen Nucleoli versehen. Das Protoplasma ist hell und klar, oft fein granuliert, durch scharfe äußere Umrisse gekennzeichnet, entbehrt jedoch der Riffe und Stacheln und ebenso der Keratohyalinkörner. Sehr oft trifft man in ihnen Mitosen, und zwar in einer Menge, die zur Genüge die große Anzahl dieser Zellen erklärt. Von den genannten Mitosen sind

sehr viele abnorm, bald Riesen-, bald Abortivmitosen. Ihnen zur Seite gewahrt man in besonders großer Anzahl einfache Abschnürungen oder Fragmentierungen von Zellkernen. In morphologischer Hinsicht verhalten sich also die genannten Zellen wie die eigenen Zellen des Organismus, zeichnen sich aber durch Eigenschaften aus, welche bei Geschwulstzellen im allgemeinen besonders ausgesprochen, wenn auch bei weitem nicht spezifisch für dieselben sind. Wie verhalten sich nun diese Pagetzellen — wie man sie genannt hat — zur Epidermis und den Epidermiszellen? Die Epidermis ist gewöhnlich verdickt, mitunter mehrfach verdoppelt, bisweilen wieder normal dick. Als eine allgemeine Regel kann gelten, daß die Dicke der Epidermis in direktem Verhältnis zur Menge der vorhandenen Pagetzellen steht. Die Epidermiszellen selbst scheinen durch dieselben in Unordnung gebracht zu werden, und in dem Maße, wie die Pagetzellen an Anzahl zunehmen, werden jene schmal und atrophisch, schließlich nur als schmale Leisten zwischen den anderen hervortretend. Besonders beim Gebrauch des Eisenhämatoxylin (Benda und Heidenhain) gelingt es, die Epidermis als ein dunkles, oft rein schwarz gefärbtes Gewebe darzustellen, dessen Zellen sich von den zwischen ihnen liegenden „großen und hellen“ scharf abheben. Gibt es nun allmähliche Übergänge von der einen Zellenart zur anderen, von den Zellen der Epidermis zu den eben erwähnten „großen und hellen“? Diese Frage ist schwer zu beantworten. Zwar gewahrt man — wenngleich selten — Zellen, von denen man nicht mit Bestimmtheit sagen kann, ob sie zu dieser oder jener Zellenart gehören. Diese deswegen gleich als Übergangszellen zu deuten, ist nach meiner Meinung übereilt. Es sind in den meisten Fällen mehr oder weniger entartete Zellen oder Teilstücke von solchen. Das direkte Studium der beiden Zellenarten läßt nach meiner Meinung die Frage unbeantwortet; was der eine Untersucher als Übergänge deutet, wird vom anderen verneint. Überwiegend bin ich der Ansicht, daß Übergänge nicht existieren. Wären solche vorhanden, so müßten sie in jedem oder jedem zweiten Gesichtsfelde zu finden sein. An gewissen Stellen hat es den Anschein, als ob eine Pagetzelle an einer Seite „Riffe“ trüge. Bei ver-

schiedener Einstellung findet man jedoch stets eine Fläche, wo die Begrenzung an der betreffenden Seite absolut scharf (ohne ein Spur von „Riffen“) ist. Die richtige Deutung eines solchen Bildes scheint mir diejenige zu sein, daß die benachbarte Epidermiszelle über der Pagetzelle gelegen hat, und daß die Riffe zu ersterer gehörten.

Bisweilen kann man in den Epidermiszellen selbst Veränderungen finden, die in etwas die Pagetzellen imitieren können. Man findet dann einen geschrumpften, häufig gänzlich zusammengefallenen Kern, rings um diesen eine oft recht breite helle Zone, welche durch denselben leicht der ganzen Zelle eine gewisse Ähnlichkeit mit den Pagetzellen verleihen kann. Diese Veränderungen treten stets in einem ganzen Gebiet auf einmal auf und nicht bei einzelnen Zellen. Diese sind am zahlreichsten oberflächlich unter der eigentlichen Hornschicht und nehmen ab, je tiefer man in die Epidermis hineingelangt. Bei starker Vergrößerung sieht man stets einen kleineren Rest des Epidermisprotoplasmas. Der Prozeß ist sicherlich aufzufassen als ein Schrumpfungsprozeß der Epidermiszellen und hat mit den Pagetzellen nichts gemein.

In bezug auf degenerative Veränderungen macht sich ein anderer Unterschied unter denselben geltend. Die Pagetzellen sieht man nie Keratohyalinbildung und Verhornung erleiden. Statt dessen treten Vacuolen auf, zuerst im Protoplasma und schließlich im Kern. Die Vacuolisierung wird bisweilen so hochgradig, daß die Zelle berstet und der Inhalt zwischen die Epidermiszellen heraustritt. Hierdurch entstehen eigenartige Bilder. Die Epidermis scheint hier und da auseinander-gesprengt, so daß oft recht große Lücken entstehen. In diesem sieht man Reste der zersplissenen Pagetzellen.

Die vorstehende Beschreibung gilt, wie zuvor erwähnt, von allen drei Fällen. Eine Verschiedenheit zwischen denselben ist nicht vorhanden außer betreffs der vacuolären Degeneration, die bedeutend mehr in Fall II als in einem der anderen entwickelt ist, was auch später seine Erklärung finden wird.

Die Übergänge zwischen den Hautveränderungen und den Tumoren sind in sämtlichen Fällen an Serienschnitten untersucht worden.

In Fall I ist das Hautepithel mit seinen Pagetzellen enthaltenden Papillen bis hinauf auf die Seiten des Tumors beibehalten, ganz wie an den übrigen Stellen. Hier und da kann man, Schnitt bei Schnitt beobachtend, sehen, wie die Pagetzellen am Boden eines solchen Zapfens an Menge zunehmen. Schließlich bleiben nur Pagetzellen übrig, welche dann einen Krebsbalken von gewöhnlichem Aussehen bilden, der von den benachbarten nicht zu unterscheiden ist. An einer anderen Stelle erhält man mehr den Eindruck eines sekundären Zusammentreffens eines Epidermiszapfens und eines Karzinombalkens. Man sieht dann die direkte Fortsetzung der Pagetzellen in den Balken oder vice versa. Demnach besteht hier direkte Verbindung und Identität zwischen den Pagetzellen und den Zellen des Karzinoms.

In Fall II war keine Verbindung zwischen dem Tumor und der Haut an der Stelle der Mammilla zu palpieren. Bei Serienschnitten findet man komplizierte Verhältnisse. Verfolgt man die Epidermis über die Stelle der Mammilla hinaus, so findet man peripherisch einzelne Talgdrüsen. Im Zentrum sind sowohl Talgdrüsen als auch die Ausführungsgänge der Milchdrüse völlig verschwunden.

Unter dem Epithel findet sich das gewöhnliche Rundzellengewebe und unter diesem wiederum scirrhöses Bindegewebe und glatte Muskulatur in einer besonders dicken Schicht. Unter diesem Gewebe an der Grenze nach dem Tumor liegen die Ausführungsgänge der Milchdrüse, sämtlich mit Krebsmassen gefüllt. Wenn man die Ausführungsgänge auswärts in das scirrhöse Gewebe verfolgt, werden diese schmaler, die Krebszellen atrophisch, liegen häufig zu riesenzellenähnlichen, undifferenzierten Klumpen zusammengeballt, und Rundzellen umlagern dieselben. Je näher man der Oberfläche kommt, desto weniger Krebszellen. Als eine letzte Fortsetzung der Ausführungsgänge finden sich dickwandige Gewebsspalten, welche vertikal gegen die Epidermis hinaufgehen, sich aber in der subcutanen Rundzelleninfiltration verlieren. Einer solchen Gewebsspalte gegenüber findet man eine entsprechende Vertiefung in der Epidermis. Daß diese Bildungen die Überbleibsel der Ausführungsgänge sind, die einmal an der Oberfläche mündeten,



halte ich für sehr wahrscheinlich. Sicher sind auch die Ausführungsgänge einmal bei Beginn der Krankheit mit Krebszellen gefüllt gewesen. Die Erklärung für das gegenwärtige Verhältnis mit dem gradweisen Verschwinden der Krebszellen, je höher hinauf man in das skirröse Gewebe kommt, kann nach meiner Meinung darauf beruhen, daß die Krebszellen durch Schrumpfung der Bindegewebelemente zu Atrophie und Untergang gebracht worden sind.

Eine direkte Verbindung zwischen dem Krebsgewebe und dem Epidermisgewebe kann man demnach nicht ermitteln, aber es ist alle Wahrscheinlichkeit vorhanden, daß eine solche existiert hat, die nachträglich durch die Retraktion des Bindegewebes unterbrochen worden ist.

In Fall III findet man ähnliche Verhältnisse wie in Fall I. In den Serienschnitten findet man Stellen, wo eine direkte Verbindung zwischen den Zellen der Krebsbalken und den Pagetzellen vorhanden ist. Auch hier kann man, wenn man sie Seite an Seite vergleicht, die Identität der Pagetzellen mit den Zellen des Krebsgewebes konstatieren.

Die nachfolgenden Tumoren sind in allen drei Fällen Drüsenkarzinome.

In Fall I ist der Krebs aus kompakten Balken zusammengesetzt, ein Carcinoma solidum. Bei mäßiger Vergrößerung hat derselbe in Form und Aussehen der Balken eine gewisse Ähnlichkeit mit einem Hautkarzinom. Die einzelnen Zellen sind von wechselndem Aussehen und liefern den deutlichen Beweis ihres Ursprunges. (Zellen mit Riffen und Stacheln habe ich jedoch nicht ausfindig machen können.) In den größeren Balken findet man äußerlich zylindrische oder kubische Zellen, die übrigen sind der Form nach unregelmäßig, aber mit großem, klarem, meistens fein granuliertem Protoplasma. Außer diesen nun erwähnten findet man ohne Ordnung eingestreute spulenförmige, kleine, sehr stark gefärbte Zellen, welche eine bedeutende Ähnlichkeit mit den Basalzellen in der Epidermis und den tiefsten Zellschichten der größeren Drüsengänge darbieten, und, wie man sieht, zu Basalzellenkankroiden Anlaß geben. Andererseits bleibt, wenn die Krebsbalken schmaler und zellenärmer werden, schließlich nur eine Schicht

zylindrischer oder kubischer protoplasmareicher Zellen übrig. Hierbei liegen dieselben gewöhnlich in doppelten Reihen und man erhält den Eindruck davon, daß hier die Überbleibsel eines der Ausführungsgänge der Milchdrüse mit noch relativ beibehaltenem Drüsenepithel vorliegen.

In dem erwähnten Karzinom sind demnach Elemente vorhanden, die sich sowohl auf das Basalzellenkarzinom als auch das Drüsenkarzinom zurückführen lassen. Von diesen ist doch der Drüsenzellentypus bedeutend mehr vertreten als der Basalzellentypus. Der Tumor ist daher als ein von dem modifizierten Drüsenepithel der Milch(drüsenausführungs-)gänge ausgegangener Krebs aufzufassen.

In Fall II ist der nachfolgende Tumor ein reiner Drüsenkrebs, der nahezu an der Grenze zum Medullarkarzinom steht.

In Fall III hat der Tumor große Ähnlichkeit mit Fall I. Der Tumor ist aus teils soliden Balken, teils großen cystischen Gängen mit vielschichtigem Epithel zusammengesetzt und enthält in der Mitte in einem Lumen koagulierte Massen. Sowohl hinsichtlich der Struktur im allgemeinen als auch betreffs der einzelnen Zellen findet man den Drüsenkrebstypus mehr ausgebildet als in Fall I. Basalzellen sind vorhanden, aber nicht so zahlreich als in Fall I. Der Tumor ist also ein vom Epithel der Ausführungsgänge ausgegangenes Karzinom, jedoch mit mehr ausgesprochenem Drüsentypus als in Fall I, aber weniger als in Fall II.

In diesen drei Fällen hat man also eine ekzematöse Hautveränderung, gefolgt, mehr als ein Glied in der Entwicklung als wie eine Komplikation, von einem Karzinom. Mikroskopisch findet man die für Pagets disease charakteristischen „großen und hellen Zellen“ in der Tiefe der Epidermis, wie auch die Identität zwischen diesen Zellen und denen in dem nachfolgenden Krebs. Der nachfolgende Tumor wiederum ist in allen drei Fällen ein vom Drüsenepithel ausgegangenes Karzinom, demnach in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der älteren Angaben, aber im Widerspruch zu den neueren Untersuchungen, die Hautkrebs gefunden haben. Da die eigentlichen Hautveränderungen, welche nach allem zu urteilen in allen Fällen dieselben sind, nach jenen als ein (beginnendes) Hautkarzinom

aufzufassen sind, müßten diese drei Fälle eine Kombination eines solchen mit einem Drüsenkrebs sein.

Der direkte Übergang der Pagetzellen in die Krebszellen, ihre Übereinstimmung im Aussehen, ferner das klinische Bild einer einzigen Affektion haben mich veranlaßt, zu versuchen, eine und dieselbe Erklärung für die beiden Prozesse zu erhalten. Dabei bin ich vom Drüsenkarzinom als dem in diesem Falle sicheren und handgreiflichen ausgegangen und suche mit diesem Ausgangspunkt die Hautveränderungen zu erklären.

Man kann sogleich einwenden, daß es nicht richtig ist, von dem sekundär auftretenden Krebs auszugehen. In diesem Falle ist die Anamnese von Wichtigkeit. Nicht nur in diesen drei Fällen, sondern in allen Fällen von Pagets disease aus dieser Region gewährt die Anamnese den Aufschluß, daß die Affektion in der Mammilla selbst angefangen hat. Die Epidermis hier bietet keinerlei Verschiedenheiten von anderen Stellen, welche das Aussehen von Pagets disease würden erklären können, als ein Hautkarzinom.

Das für die Mammilla Bezeichnende ist ganz einfach, daß hier der Ort ist, wo die Milchgänge münden. Diese behalten gewöhnlich ihr Drüsenepithel, freilich modifiziert, bis hinauf in die Mammilla bis nahe an ihre Mündungen. Aus diesem Grunde kann man sagen, daß Pagets disease an einer Stelle beginnt, wo der primäre Ursprung derselben ebenso wohl auf das Drüsenepithel wie auf das Hautepithel zurückgeführt werden kann.

In den Schriften älterer Verfasser (Thin, Hallopeau, Depaye laut Referat) findet man auch die Ansicht, daß der Drüsenkrebs das Primäre sei, und die Hautveränderung auf „einem reizwirkenden Agens, das sich aus den Kanälen auf die Umgebung ergösse“, beruhe. Die Deutung für diese Fälle ist folgende: Der Krebs ist das Primäre und entwickelt sich aus dem Epithel der Ausführungsgänge. Der Krebs proliferiert längs der Gänge, wo der geringste Widerstand nach innen und nach außen sein muß. Nach innen gibt er Anlaß zu dem sekundären Tumor. Nach außen stößt er auf das Hautepithel. Die Identität der Krebszellen mit den Pagetzellen hat den Gedanken hervorgerufen, daß die Pagetzellen keine durch die

Reizwirkung eines Agens oder solche von Toxinen umgewandelte Epidermiszellen, sondern direkt eingewanderte Drüsenkrebszellen sind. Hiergegen wird eingewendet: Die Epidermisveränderungen haben am wenigsten von allem Ähnlichkeit mit einem Drüsenkarzinom. Nirgends Drüsentubuli, auch nicht einmal Krebszellbalken, dem Aussehen des sekundären Karzinoms entsprechend. Die Erklärung hierfür erhält man, wenn man die Mitosen in den Pagetzellen beobachtet. Wenn diese Zellen sich teilen, sieht man, wie die Epidermiszellen von beiden Seiten her Zapfen hereinsenden und die neuen Zellen durch eine mehr oder weniger dicke Epidermisbrücke voneinander trennen (Fig. 2, Taf. V). Denkt man sich, daß diese Wirksamkeit der Epidermis in großem Umfange stattfindet, so erhält man eine Erklärung dafür, warum die Pagetzellen einzeln liegen, und, wo die Epidermis nicht ausreicht, sie zu sondern, in kleineren Gruppen. Durch den allseitigen Druck, den ein elastisches Epidermisgewebe auf die Pagetzellen ausüben muß, werden dieselben zu diesen runden und ovalen Zellen umgebildet. Trifft diese Deutung der Rolle der Epidermis hier zu, so muß man dieselben Bilder erhalten, wo Tumoren im allgemeinen und, um speziell diese Fälle zu erklären, Drüsenkarzinome durch die Haut ulcerieren.

Zu diesem Ende sind einige 20 solcher ulcerierenden Drüsenkrebsse untersucht worden. In den meisten derselben ist die Epidermis abgestoßen, so daß die Krebszellen nicht einmal mit der Epidermis in Berührung gekommen sind. In ein paar Fällen kann man, wie Ribbert und Borst hervorgehoben haben, die Krebszellen einzeln wie Leukocyten die Epidermis durchsetzen sehen. In einem Falle wurde eine Stelle gefunden, wo einige größere Krebsbalken in die Epidermis hinauf proliferiert waren. Zu beiden Seiten derselben sieht man zuerst größere Gruppen, dann kleinere und kleinere und schließlich einzelne Krebszellen sich gleichsam aus den Balken in den tieferen Schichten der Epidermis verbreiten. Die Bilder, die hierbei entstehen, stimmen mit dem Aussehen von Pagets disease völlig überein (Fig. 4, 5, Taf. V). Die Krebszellen bilden auch hier diese charakteristischen „großen hellen runden Zellen“ in der Tiefe der Epidermis. Insgesamt

ist es mir bei fünf Fällen von ulcerierenden Karzinomen gelungen, Pagets disease-Veränderungen in der Haut zu finden. Die Verhältnisse gestalteten sich anders, wenn Karzinome von verschiedenem Bau in die Haut hinauf proliferieren. Bei einem Karzinom von adenomatösem Bau (Fig. 3, Taf. V) findet man, daß, wenn ein relativ normaler Tubulus in die Epidermis hinauf dringt; diese bleibt heil ohne Disseminierung von einzelnen Zellen. Wächst aber ein solider Balken derselben vom Tumor auf, so sieht man immer Pagetzellen in der Umgebung. Hieraus geht hervor, daß, je geringer der Zusammenhang zwischen den einzelnen Krebszellen ist (d. h. je maligner die Geschwulst ist), desto leichter tritt diese Einwanderung und Ausbreitung der Krebszellen in der Haut ein. Man findet daher einen gewissen Parallelismus zwischen dem Aussehen der Krebszellen im Tumor und den Pagetzellen in der Haut. Ein kleinzelliges Karzinom gibt kleinzelliges Pagets disease, ein großzelliges ebenso ein großzelliges. Sind die Krebszellen im Tumor zu Vacuolisierung geneigt, so tritt dies auch in den Zellen in der Epidermis hervor, und man erhält sogar analoge Zersprengungen in der Epidermis nebst degenerierten Pagetzellen. Dies steht in direkter Analogie zu Fall II, wo ein ausgeprägter Drüsenkrebs vorliegt als in anderen Fällen, wo die Pagetzellen in der Epidermis mehr vacuolisiert sind, und die Epidermis mehr zersprengt ist. Eine Weiterentwicklung von Pagets disease bei ulcerierendem Karzinom habe ich nicht gesehen, dies beruht darauf, daß die Epidermis rascher zugrunde, als das Aufwachsen der Krebszellen vor sich geht.

Dadurch, daß ein Drüsenkarzinom bei seiner Ulceration durch die Haut typische Bilder von Pagets disease abgibt, ist nach meiner Meinung das Verhältnis zwischen Pagets disease und einem scheinbar nachfolgenden Drüsenkrebs klar. Das Drüsenkarzinom ist primär und die Hautveränderungen werden durch die Proliferation des Drüsenkrebses in der Epidermis gebildet.

Da es die Eigenschaften der Epidermis, in erster Linie ihre Elastizität, sind, welche zu der eigenartigen Anordnung der Krebszellen Anlaß geben, so muß man ähnliche Bilder erhalten, wenn die übrigen Geschwulstformen wie die Haut-

karzinome und Sarkome in die Epidermis hinein proliferieren.

In bezug auf Hautkrebs ist zu bemerken, daß sowohl die Hautveränderungen wie die nachfolgenden Tumoren derselben von den späteren Untersuchern als Hautkarzinome aufgefaßt worden sind. Es war ihnen mit Hülfe von Serienschnitten gelungen, eine Verbindung zwischen typischen Zellbalken und den Epidermisveränderungen und vor allem mit den Pagetzellen hier ausfindig zu machen. Irgend welchen Unterschied zwischen dem Epidermisgewebe und den Pagetzellen hatte man nicht wahrgenommen. Die Pagetzellen waren in loco krebsig degenerierte Epidermiszellen. Daher waren sowohl Hautveränderungen wie Tumoren als Hautkarzinome aufzufassen. Der Irrtum, der begangen wurde, besteht demnach darin, daß man nicht daran gedacht hat, daß die Pagetzellen von anderer Seite aus dem Tumor eingewanderte Zellen sein könnten. Hiermit wird aber auch ihr Beweis hinfällig mit dem Ursprung des Tumors aus der Epidermis. Der Bau des nachfolgenden Tumors muß für die Hautaffektion bestimmend sein. Die Beschreibung der Tumoren ist durchweg gar zu knapp bemessen und irgendwelche positive Stützpunkte dafür, daß der Tumor ein Hautkarzinom gewesen ist, habe ich in ihren Beschreibungen nicht gefunden.

Hiermit ist noch nicht ausgeschlossen, daß ein Hautkrebs bei seiner Proliferation in der Haut zu Paget disease würde Anlaß geben können. Im Gegenteil müßte derselbe auf Grund seiner Lage besonders häufig Gelegenheit finden, in die Epidermis hinein zu proliferieren. Ich habe viele Hautkarzinome untersucht, aber nirgends ein an Pagets disease erinnerndes Aussehen gefunden. Bisweilen hat man die Geschwulstzellen nicht von den Epidermiszellen unterscheiden können, bisweilen hat man, wo dies gelang, keine Proliferation in ihrem eigenen Muttergewebe, ähnlich der bei Pagets disease, gefunden. Auch habe ich bei keinem Autor eine Erwähnung einer solchen Art des Wachstums gefunden.

Von anderen Geschwülsten habe ich die Melanome untersucht. Bei wenigen solcher Geschwülste habe ich besonders schöne Bilder von Pagets disease gefunden (Fig. 6, Taf. V). Die Zellen lagen typisch vereinzelt oder gruppenweise, der

Unterschied bestand nur darin, daß diese letzteren mehr oder weniger melanotisch pigmentiert waren. Hierdurch wurde der Kontrast gegen die Epidermiszellen vermehrt, während die Ähnlichkeit mit den Geschwulstzellen um so mehr hervortrat. Die Melanome sind hinsichtlich des Ursprungs sehr strittige Geschwülste, aber für Pagets disease sind sie hierdurch von Interesse. Sie zeigen nämlich, daß Pagets disease nicht spezifisch ist allein für die Proliferation des Drüsenkarzinoms in der Haut, sondern für Geschwülste im allgemeinen gelten muß. Demnach ist man nicht berechtigt, überhaupt irgend eine Diagnose auf die Hautveränderungen zu basieren, vielmehr sind diese von dem vorhandenen Tumor abhängig.

Was speziell das Pagets disease anbelangt, so glaube ich, daß alle Fälle, auch diejenigen, wo die Diagnose auf Hautkarzinom gestellt worden war, auf der Proliferation eines Drüsenkarzinoms in der Epidermis beruht haben. Einen gewissen Stützpunkt hierfür erhält man in der Lokalisation von Pagets disease aus der Mammilla und der umgebenden Haut. Dies ist eine Stelle, wo, wie erwähnt, die Entstehung aus Drüsenepithel ebenso möglich ist, wie aus dem Hautepithel. Das Drüsengewebe stammt aus der Milchdrüse, einem Organ, das besonders oft Sitz einer malignen Neubildung ist, vor allem im Vergleich mit den Hautdrüsen im übrigen. Von Stellen, wo eine ähnliche Möglichkeit für die Proliferation des Drüsenkrebses in der Epidermis vorhanden ist, wie Lippen, Anus usw., unterscheidet sich die Mammilla dadurch, daß die Drüsengänge von einer dicken Bindegewebs- und Muskulaturschicht umgeben sind. Von einem Karzinom, das in einem solchen Drüsengang seinen Anfang nimmt, muß man annehmen, daß es mehr Neigung hat, weiter nach innen und nach außen zu proliferieren, als direkt in dieses Gewebe hinein.

Auch betreffs der zwei bis drei Fälle dieser Krankheit, die an anderen Stellen als an der Mammilla aufgetreten sind, bin ich gleichfalls geneigt anzunehmen, daß sie ihren Ursprung von Karzinom in den Hautdrüsen haben. Sie kommen, obwohl ihre geringe Anzahl innerhalb der Grenzen des Zufalles liegt, in Regionen (am Scrotum und am Perinaeum) vor, wo die Hautdrüsen besonders kräftig entwickelt sind.

Schließlich will ich noch die Beziehungen der Hautveränderungen und des nachfolgenden Karzinoms hinsichtlich der Zeit zwischen dem Auftreten derselben behandeln. Die Fälle, wo der Krebs einige Wochen oder Monate nach Beginn der Hautaffektion entdeckt wird, sind dadurch zu erklären, daß eine Hautaffektion sogleich die Aufmerksamkeit weckt, ein mehr weniger in der Tiefe liegender Tumor dagegen muß immer eine gewisse Größe erreichen, um bemerkt zu werden. In den Fällen, wo zehn Jahre oder mehr darüber hingehen, bevor der Tumor sich einstellt, fragt man sich, ob dies nur auf der Benignität und dem langsamen Anwachsen des Tumors in dem speziellen Falle beruhen kann, oder ob andere Umstände dabei mitsprechen?

Dieser Frage füge ich eine zweite hinzu. Warum proliferiert nicht jedes und jedes zweite Mammakarzinom durch die Ausführungsgänge heraus und verursacht Pagets disease? Nicht ein einziger Fall von primärem palpablem Tumor, begleitet von sekundärem Pagets disease, ist publiziert worden. Man bedarf demnach eines Umstandes, der einerseits das späte Auftreten des Krebses nach Beginn der Hautveränderungen erklärt, andererseits etwas, was erklärt, warum ein in der Drüse palpabler Tumor nicht nach außen die Ausführungsgänge entlang proliferiert und Pagets disease verursacht. Die bei Carcinoma mammae gewöhnlichen ekzematösen Hautveränderungen sind sicher sehr wenig untersucht. Im übrigen ist es wahrscheinlich, daß dieselbe Ursache für beide vorhanden ist, nämlich die anatomische Beschaffenheit der Mammilla. Diese ist hauptsächlich aus glatter Muskulatur und Bindegewebe aufgebaut, ein Gewebe, das erfahrungsgemäß sehr widerstandsfähig gegen die Proliferation des Karzinoms ist. Die Einziehung der Mammilla, welche auf Schrumpfung der Bindegewebelemente beruht, ist bei Pagets disease stets früh vorhanden und sehr gewöhnlich bei Carcinoma mammae. Hierdurch würde einerseits ein temporäres Hindernis für das Vordringen in die Tiefe der Pagets disease-Hautaffektion gebildet. Andererseits würde ein in der Tiefe beginnendes Karzinom gehindert werden, an die Oberfläche vorzudringen. Die allgemeine Regel, daß die oberflächlichen Tumoren benign sind, beruht nach meiner Meinung



in erster Linie auf den eigenen Eigenschaften der Tumoren. In zweiter Linie hat man das Hindernis zu setzen, das dieser Bindegewebewall herbeiführen muß.

In gewissem Maße positive Stützpunkte hierfür meine ich in den zwei ersten Pagets disease-Fällen gefunden zu haben. In Fall I hat man den Krebs nach innen durch einen aus dickem Bindegewebe und glatter Muskulatur bestehenden Wall begrenzt, in welchem Zellbalken in den oberflächlichsten, aber nicht in den tieferen Schichten zu sehen sind. In Fall II kann man auf Grund des klinischen Verlaufs und an der Hand der mikroskopischen Präparate sagen, daß eine Verbindung durch Krebsgewebe zwischen Tumor und Hautveränderungen vorhanden gewesen ist, daß diese aber aller Wahrscheinlichkeit nach durch die Retraktion des Bindegewebes unterbrochen worden ist.

Irgendwelche Mammakarzinome mit eingezogenen Mammillen habe ich noch nicht untersucht, behalte mir indessen vor, in einer späteren ausführlichen Mitteilung hierauf zurückzukommen.

Die Endresultate, zu welchen ich gelangt bin, sind:

1. Pagets disease ist von Anfang an ein Karzinom, ausgegangen vom Drüsenepithel der Ausführungsgänge.

2. Die Epidermisveränderungen beruhen auf der Proliferation des Drüsenkrebses im Epithel.

3. Die Pagetzellen sind keine in loco krebsig degenerierte Epidermiszellen, sondern eingewanderte Drüsenkrebszellen. Ihr Auftreten, isoliert oder in kleineren Gruppen, beruht auf den eigenen Eigenschaften der Epidermis.

4. Der Beweis hierfür liegt in dem Umstande, daß dem Pagets disease ähnliche Hautveränderungen entstehen, wenn ein gewöhnlicher Drüsenkrebs durch die Haut ulceriert.

5. Das in vielen Fällen späte Auftreten des scheinbar sekundären Krebses, die Benignität der oberflächlichen Tumoren, beruht nach meiner Meinung teils auf der Benignität des Karzinoms im einzelnen Falle, teils auf dem Hindernis für die Proliferation des Tumors, welches Bindegewebe und vielleicht auch glatte Muskulatur bieten, das bei der Einziehung der Mammilla entsteht.

6. Aus demselben Grunde halte ich es für möglich, daß ein in der Tiefe beginnender Krebs gehindert wird, durch die Ausführungsgänge nach der Oberfläche vorzudringen und zu Pagets disease Anlaß zu geben.

Weitere Mitteilungen über diese Krankheit werden in der Chirurgischen Abteilung des Nord. Med. Archivs erfolgen.

Herrn Professor J. Borelius, der mir diesen Stoff zu behandeln gab, Herrn Professor J. Forßman, der mir anfänglich mit Rat und heilsamer Kritik zur Seite gestanden hat, wie auch Herrn Professor C. Sundberg, der durch seine Aufmunterung meiner Ideen vor allem die Ausführung und Vollendung derselben bewirkt hat, beehre ich mich meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. V.

Fig. 1, 2, 3, 4 und 6 Verick Obj. 3, Oc. 2. Vergrößerung 150fach.

Fig. 5 Verick Obj. 2, Oc. 1. Vergrößerung 60fach.

Fig. 1. Typisches Bild von hochgradiger Infiltration der großen hellen Zellen besonders in den tieferen Schichten der Epidermis: Das Epidermisgewebe besteht nur aus schmalen Leisten.

Fig. 2. Im Grenzgebiet einer solchen Infiltration. Eine Mitose ist in diesen Zellen vorhanden, wobei man das Epidermisgewebe von beiden Seiten her Zapfen hineinsenden und die neuen Zellen von einander trennen sieht.

Fig. 3. Ein Adenokarzinom, das in die Epidermis hinauf proliferiert. Man sieht ganze Drüsentubuli in die Epidermis hinauf vordringen, wobei durch die Epidermiszellen ein verdickter dunkler Rand um dieselben gebildet wird.

Fig. 4. Solide Balken von demselben Tumor dringen hinauf in die Epidermis. Die Zellen liegen hierbei vereinzelt und geben hierdurch denen bei Pagets disease ähnliche Bilder.

Fig. 5. Übersichtspräparat von der Proliferation von Krebsbalken hinauf in die Epidermis. Peripherisch schnüren sich gruppenweise und vereinzelt Krebszellen im Epidermisgewebe ab.

Fig. 6. Eine melanotische Geschwulst, die in die Epidermis hinaufreicht, wobei die Zellen vereinzelt liegen, gerade wie bei Pagets disease sich nur dadurch von dieser unterscheidend, daß sie melanotisches Pigment tragen.

#### Literatur.

- Benjamins, Pagets disease of the nipple. Nederl. Tijdschrift. 1898.  
Ehrhardt, Über Pagets disease. Zeitschr. f. Chir. 1900. Bd. 54.

- Jarisch, Die Hautkrankheiten. Wien 1900. Nothnagels Handb. der spez. Patholog. und Therap.
- Karg, Über das Karzinom. Zeitschr. f. Chir. 1892. Bd. 34.
- Lindt, R., Über Pagets Krankheit. Mitteilungen aus den Kliniken und medizinischen Instituten der Schweiz. Basel 1894.
- Matzenauer, Pagets disease. Monatshefte für praktische Dermatologie. Bd. 35. 1902.
- Paget, On disease of the mammary areola preceeding cancer of the mammary gland. St. Bartholomews Hospital Rep. 1874.
- Schultén, Über Pagets disease of the nipple. Arch. f. klin. Chir. 1894.
- Thin, Malignant papillary dermatitis of the nipple and the breast. Brit. med. Journ. 1881.
- Unna, Pagets Karzinom der Brustwarze. Histopathol. d. Hautkrankh.
- Wickham, Maladie du mamelon, dit de Paget. Ann. de Derm. et de Syph. 1890.

---

## IX.

### **Veränderungen in dem Nervensystem beim plötzlichen Übergang vom hohen zum normalen Barometerdruck.**

Von

Dr. H. P. Lie,

Prosektor am städtischen Krankenhaus in Bergen, Norwegen.

(Hierzu Tafel VI.)

---

Schon vor mehr als 50 Jahren wurde man darauf aufmerksam, daß eine schnelle Veränderung des Luftdrucks sehr ernste Folgen haben könnte. So beschrieben die Franzosen Pal und Watelle<sup>1)</sup> 1854 mehrere solche Fälle bei Minenarbeitern, die nach Trizus Erfindung 1839 in Hohlzylindern mit komprimierter Luft arbeiten mußten. Später kamen mehrere und vollständigere Mitteilungen anderswoher, wo man in Taucherglocken arbeitete, oder unter ähnlichen Verhältnissen wie beispielsweise bei Schwammfischereien. Es wurde bald klar, daß

<sup>1)</sup> Pal et Watelle, Memoire sur les effets de la compression de l'air appliquée au cruisement des puits à houille. Annales d'hygiène publique et de médecine légale. Deuxième serie, Tome I, 1854.

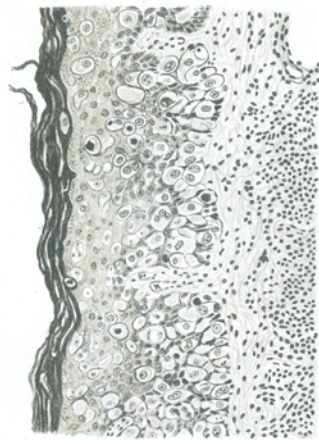


Fig. 1

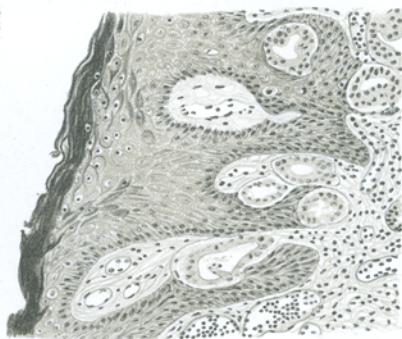


Fig. 3

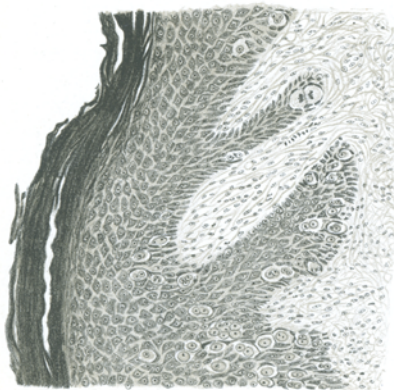


Fig. 2

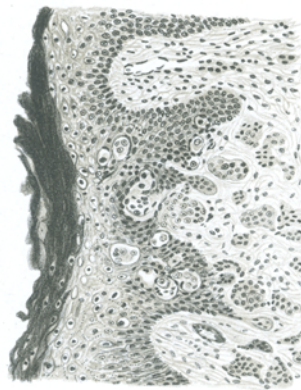


Fig. 4



Fig. 5

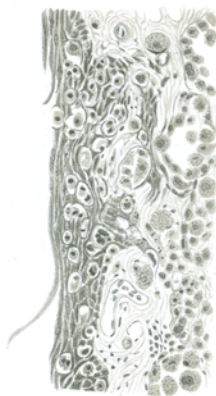


Fig. 6