

(Aus dem Pathologischen Institut Bern.)

## Über die Pagetsche Erkrankung der Brustwarze.

Von

Dr. Willi Arnd,  
I. Assistent.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. März 1926.)

Nach *Vignolo-Lutati* sollen schon im Jahre 1854 *Lorain* und *Robin* eine deutliche Beschreibung der Pagetschen Krankheit gegeben haben, und im Jahre 1872 beschrieb *Porter* eine chronisch destruktive Entzündung der Brustwarze, die sich wohl auf einen Fall von *Pagets disease* bezieht. Jedoch wurde erst mit der Veröffentlichung der 15 Fälle von *James Paget* im Jahre 1874 dem Krankheitsbilde die nötige Aufmerksamkeit geschenkt. *Paget* selbst gibt keine mikroskopische Beschreibung seiner Fälle, sondern schildert nur das klinische Bild. Seine Fälle betrafen ausschließlich Frauen von über 40 Jahren. Die Erkrankung beginnt am Warzenhofe, der ein rotes Aussehen zeigt, die Hornschicht löst sich dort von der Unterlage, die Cutispapillen liegen frei und sondern eine dünne seröse Flüssigkeit ab. Das Krankheitsbild entspricht einem chronischen Ekzem, doch geht dasselbe langsam in Carcinom über. Die Krankheit dauert jahrelang, kann an einzelnen Stellen abheilen, während sie an anderen Stellen fortschreitet.

Obschon das Krankheitsbild in der Folge auch bei Männern beobachtet wurde, so bei den Fällen von *Forrest*, *Crocker*, *Brocq*, *Elbogen*, *Hartzell* und *Nobl* und in gleicher Weise später auch außerhalb der Mammilla, so bleibt doch die klassische Beschreibung der Fälle, die *Paget* gibt, wenigstens für den mammillären Sitz, noch heute zu Recht bestehen. Extramammilläre Lokalisation der Pagetschen Krankheit wurde von *Crocker*, *Pick*, *Tommasoli*, *Darier* und *Couillaud* am Penis und Scrotum, von *Dubreuilh*, *Arzt* und *Kren* an der Vulva und am Anus, von *Sheild* an der Bauchwand, von *Calcot Fox* und *Macleod* am Nabel, von *Brocq* am Rücken, von *Morris* am Halse, von *Ravagli* an der Nase, von *Hartzell* am Unterarm und in der Glutaealgegend, von *Nobl* in der Temporalgegend und von *Neisser* in der Achsel beschrieben.

Die ersten Untersucher, die sich mit dem *mikroskopischen Bilde* der Krankheit beschäftigten, waren *Bullin*, *Thin*, *Schweinitz*, *Duhring* und *Wile*, *Darier* und

*Wickham.* Besonders wichtig ist die Arbeit von *Darier*; er unterscheidet 2 Stadien. Im ersten ist die Struktur der Epidermis zwar durch die Anwesenheit von großen hellen Zellen gestört, aber es sind noch sämtliche Schichten erhalten. Als 2. Stadium führt *Darier* hochgradige Veränderungen in der Epidermis an. Die Hornschicht und ein Teil des Rete sind verloren gegangen, so daß nur noch wenige Epidermisschichten, die zahlreiche große helle Zellen und Leukocyten enthalten, unter einer Kruste von Trümmern und Eiterkörperchen liegen; oft liegen sogar die Papillen frei. Die große Zahl der hellen Zellen, allgemein als Pagetzellen bekannt, findet sich auch in den Mündungen der Milchdrüsengänge und in den Talgdrüsen, deren Epithel gewuchert ist. An manchen Stellen sind die Papillarerhebungen geschwunden. Im Corium kleinzellige, namentlich perivasculäre Infiltration, Erweiterung der Gefäße und stellenweise mehr oder weniger deutliche Sklerose des Bindegewebes. *Darier* sieht die Pagetzellen als Parasiten (Coccidien) an, wie er solche in der nach ihm benannten „Psorospermose“ der Haut gefunden hatte, und er erklärt demgemäß die Bilder von Degeneration des Epithels für Veränderungen, die durch das Eindringen tierischer Parasiten in das Epithel zustande kommen. *Darier* findet diese Coccidien nicht nur massenhaft im Deckepithel, sondern auch in den Milchgängen und einzelne Exemplare sogar im Corium, weiterhin auch in dem wuchernden Epithel der Brustwarze. Alle späteren Forcher interessierten sich nun namentlich für diese großen hellen Zellen und trachteten danach, sie richtig zu deuten.

Für die Parasitentheorie der Pagetzellen trat vor allem *Wickham* im Jahre 1890 in seiner These ein, er machte sogar Züchtungsversuche, jedoch mit negativem Erfolg. *Hutchinson* (1890) hielt die Pagetzellen auch für Coccidien, ebenso *Ravogli* (1894), der sogar amöboide Bewegungen der Parasiten feststellte und *of Schulzen* (1894), *Fabry* und *Trautmann* fanden Hefepilze in den erkrankten Teilen. *Lang* (1905) ist auch ein Anhänger der Parasitentheorie, doch äußert er sich nicht über die Natur der Parasiten selbst. Eine zurückhaltende Stellung bezogen *Darier* und *Couillaud* im Jahre 1893; sie schrieben wörtlich: „Comme on ne peut se contenter d'impressions personnelles dans les questions de ce genre, nous concluerons que l'interprétation de la nature de ces corps est encore incertaine.“ Im Jahre 1902 widerrief dann *Darier* seine Parasitentheorie und betrachtete die Pagetzellen als degenerierte Epithelien.

Die Parasitentheorie bekämpfte dann namentlich *Unna* im Jahre 1894; er sieht die wichtigste Veränderung bei der Pagetschen Krankheit in einer eigentümlichen Degeneration der Stachelzellen, die man als besondere Art von epithelialem Ödem bezeichnen könne. Einen ähnlichen Standpunkt nehmen auch *Hannemüller* und *Landois* (1908) ein, die die Pagetzellen als durch Osmose und Diösrose gequollene Epidermiszellen auffassen. Die Quellung wird ausgelöst durch den Granulationswall, der bei ganz langsam fortschreitenden Mammakrebsen auftritt. Auch *Elbogen* läßt die Pagetzellen durch Ödem und sekundäre Degeneration von Epidermiszellen entstehen, die durch Druck von Seiten eines Adenocarcinoms der Mamma hervorgerufen sein sollen. Ebenso sollen nach *Gaarenstroem* die Pagetzellen durch Metaplasie aus den Epidermiszellen hervorgehen. *Lindt* (1894) betrachtete die Pagetzellen als degenerierte Epidermiszellen und fand, daß zwischen den normalen Epidermiszellen und den typischen Pagetzellen eine ununterbrochene Kette von Übergängen besteht.

Eine andere Deutung fanden die Pagetzellen bei den nun folgenden Untersuchungen von *Benjamins*, *Karg*, *Török*, *Matzenauer*, *Krogius* und *Winiwarter*. Sie betrachten die Pagetzellen als die erste Äußerung einer krebsartigen Umwandlung des Plattenepithels und fassen die Pagetsche Krankheit als primäres Hautcarcinom auf. Auch *Tschlenoff*, *Kronheimer* und *Ehrhardt* treten der letz-

teren Anschauung bei. Von *Zieler* wird die Pagets disease als ein präcarcinomatöser Zustand aufgefaßt; von den Pagetzellen sagt er, daß sie eine zu Geschwulstbildung führende Epithelveränderung seien, doch noch keinen Krebs darstellen. Später änderte er dann seine Meinung, wie wir sehen werden.

Einen neuen Gesichtspunkt brachten die Untersuchungsergebnisse von *Jacobaeus*. Er fand (1904) in seinen 3 Fällen ein Carcinom der Milchdrüse und konnte in einem Falle Übereinstimmung der Pagetzellen mit Krebszellen feststellen. Die Pagetzellen sieht er als eingewanderte und intraepidermoidal wuchernde Krebszellen an. Zur gleichen Auffassung sind *Ribbert*, *Schambacher*, *Kytle* (für seinen Fall), *Hirschel*, *Reuter*, *M. B. Schmidt*, *Dietrich* und *Aschoff* gekommen. *Schambacher* betont, daß er keine Übergangsformen von Epidermiszellen in Pagetzellen gefunden habe. *Hirschel* nimmt an, daß die Pagetzellen durch Quellung und Vakuolisierung der Zellen aus den Mammadrüsencräbsen ihren Ursprung nehmen. In den Fällen von *Schambacher*, *Dietrich*, *Reuter* und wahrscheinlich auch von *Hirschel* waren die Milchgänge der Ausgangspunkt des Krebses, in den Fällen von *Kytle* und *M. B. Schmidt* hingegen der Drüsenkörper der Mamma.

Einem weniger ausschließlichen Standpunkt nehmen einige Autoren ein, die sowohl eine primäre Krebsentstehung in der Epidermis als auch in den Milchdrüsen für möglich erachten, so *Arzt* und *Kren*, *Sekiguchi* und *Tashiro*. *Sekiguchi* und *Tashiro* glauben, daß die von den Milchgängen in die Epidermis eingedrungenen Krebszellen und die Epidermiszellen in loco Veränderungen erleiden durch Zirkulationsstörungen im Corium und so das Bild der sog. Pagetzellen darbieten. Die Kreislaufsstörung scheint veranlaßt zu sein durch das langsame Wachstum der krebsig degenerierten Milchgänge. Auch *Kytle* gibt zu, daß das klinische Bild der Pagetschen Krankheit pathologisch-anatomisch bald durch einen Plattenepithelkrebs der Epidermis, bald durch einen Zylinderzellen- oder Drüsencräb der Milchgänge oder des Drüsenkörpers der Mamma hervorgerufen werden könne.

Eine durchaus eigentümliche Auffassung vertritt *Kreibich* (1911). Er faßte die Pagetzellen als anaplastische Melanoblasten auf, bei welchen die Lipoidfunktion noch zum größten Teil erhalten, die Pigmentbildung aber bis auf geringe abortive Ansätze erloschen ist. Er sieht in der Pagetschen Krankheit ein flaches Melanoblastom. *Zieler* (1914) hat dieser Ansicht von *Kreibich* Rechnung getragen, wenn er sagt, daß die Pagetsche Krankheit sowohl ein primärer Drüsenzellkrebs, als auch ein Epidermascarinom oder ein Melanocarcinom sein könne.

Da ich bis jetzt hauptsächlich die Veränderungen in der Epidermis angeführt habe, so möchte ich nun kurz das Wichtigste, was in der Literatur über das Corium angegeben ist, erwähnen. Was wohl von allen Untersuchern beobachtet wurde, ist das meist bandförmige, dicht unter der Epidermis der erkrankten Abschnitte verlaufende massive Infiltrat. Es setzt sich zum größten Teil aus Plasmazellen zusammen.

*Krogius* betrachtet diesen Infiltrationswall als eine Reaktion des Bindegewebes auf den Reiz, der von der geschädigten Epidermisschicht ausgeht. *Unna* selbst sprach von einem Plasmom, es erinnert ihn an dasjenige, das häufig längere Zeit den Beginn einer Krebsbildung einhüllt, bevor noch die reißende Einwucherung in das Corium beginnt. *Karg* faßt dieses Plasmom geradezu als Wall gegen die Krebswucherung auf. Daneben besteht das Infiltrat aus Lymphocyten und meist wenigen eosinophilen Leukocyten. Vereinzelte Untersucher erwähnen auch Mastzellen, so *Krogius*, *Ehrhardt*, *Dietrich*, *Zieler* und *Winiwarter*. *Karg* fand sogar epitheloide Zellen. Neutrophile Leukocyten wurden meist nur wenige gefunden. Zahlreicher treten sie nur da auf, wo die Epidermis durch ein zell- und gefäßreiches Granulationsgewebe ersetzt wird. Die Gefäße in der Infiltrationszone sind meist erweitert.

Die Schweißdrüsen und Talgdrüsen, die oft nicht erwähnt werden, zeigen erweiterte Ausführungsgänge. Zieler fand auch Veränderungen in den Schweißdrüsen, nämlich häufig Wucherung und Schichtung des Epithelien bis zum völligen Verschluß des Lumens, selbst papilläre Bildungen mit mehrschichtigem Epithelbelag und Erweiterung der Gänge in einzelnen Drüsennäueln. Hieran schließen sich dann Veränderungen, die zu einer Zerstörung der ursprünglichen Anordnung und Gestalt führen. So ist zuweilen zwar eine Schicht basaler Zylinderzellen vielleicht nur auf einer Seite erhalten, während sonst der ganze erweiterte Gang mit Rundzellen angefüllt ist. Aber auch hier sieht man schon zwischen den der Unterlage fest aufsitzenden und nur etwas auseinander gedrängten hohen, schmalen Zylinderepithelien einzelne typisch entartete gequollene Zellen. Ja, man kann gelegentlich die Lichtung eines Ganges auf eine größere Strecke hin verfolgen, während die umgebenden geschichtetet, 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. Dieselben Bilder fand auch *Krogius*.

*Duhring* und *Wile*, *Wickham* und *Lindt* sahen eine mehr oder weniger deutliche Sklerose des Bindegewebes. Über das elastische Gewebe äußern sich *Ehrhardt*, *Schambacher*, *Zieler*, *Sekiguchi* und *Tashiro* und *Vignolo-Lutati*. Letzterer fand das elastische Gewebe atrophisch. *Ehrhardt* und *Schambacher* fanden die entzündliche Infiltration oberhalb der elastischen Fasern. Bei Zieler's Fällen war das elastische Fasernetz aufgelockert, zum Teil zerstört, stellenweise auch etwas zusammengedrängt. *Sekiguchi* und *Tashiro* machen auf eine Hypertrophie des elastischen Gewebes in der Umgebung der Milchgänge aufmerksam.

Die pathologischen Veränderungen in den Milchgängen und in der Milchdrüse sind ebenfalls noch einer Besprechung zu unterziehen. Die nicht krebsig degenerierten Milchgänge waren meist stark erweitert.

*Butlin* und *Thin* fanden die Milchgänge mit Epithelien angefüllt, diese durchbrechen die Wand der Gänge und wuchern ins umgebende Bindegewebe. In der Umgebung der Ausführungsgänge der Milchdrüse fand *Butlin* carcinomatöse Knoten. *Schweinitz* beobachtete in den Lymphspalten des Bindegewebes Epithelzellnester und in der Tiefe der Drüse einen Scirrus, während *Morris* im Bindegewebe Gruppen von carcinomatösen Zellen und um die Gefäße und Milchgänge große Zellen, die auf Carcinom schließen lassen, fand. *Duhring* und *Wile* sahen, wie der Wucherungsvorgang des Deckepithels auf die Milchgänge übergriff, so dann auf das Drüsenepithel, welches schließlich als Krebs in das Drüsengewebe einbrach. *Crocker* und *Wickham* beobachteten je einen Krebsknoten, bestehend aus runden, ovalen oder polygonalen Zellen mit großen Kernen. Im Zentrum des Krebsknotens fanden sie Psorospermien.

*Jacobaeus*, *Krogius*, *of Schulten*, *Kronheimer* und *Sekiguchi* und *Tashiro* sprechen von einem Carcinoma simplex im Mammagewebe. *Jacobaeus* fand in den gröberen Balken des Carcinoms außen zylindrische oder kubische Zellen, die übrigen der Form nach unregelmäßig oder mit großem, klarem, meistens fein granuliertem Protoplasma. Daneben Zellen, die eine deutliche Ähnlichkeit mit Basalzellen in der Epidermis zeigen. Es sind Bestandteile sowohl vom Basalzellcarcinom als auch vom Drüsenzellcarcinom vorhanden, doch überwiegt der Drüsenzelltypus des Carcinoms. *Kytle*, *Schambacher*, *Hirschel*, *Elbogen*, *Hannemüller* und *Landois*, *v. Winiwarter* und *Ribbert* sprechen ebenfalls von Drüsenzellkrebsen. *Hannemüller* und *Landois* fanden im ersten ihrer Fälle ein Carcinom, bestehend aus länglichen und vielgestaltigen Zellen, die in Haufen angeordnet waren und verschiedentlich Nekrosen zeigten. In ihrem 2. Falle bestand das Carcinom aus

großen kubischen und wenigen zylindrischen Zellen mit runden oder ovalen Kernen. Sie lagen zu großen Haufen angeordnet und zeigten Einbruch in die Milchgänge. *v. Winiwarter* fand in der Mamma selbst dicht unter der Epidermis, doch mit dieser in keinem Zusammenhang, ein Drüsenzellcarcinom. *Ribbert* sah, wie carcinomatöse Stränge mit Pagetzellen das Epithel der Milchgänge oft abhoben und zwischen Epithel und Korbzellschicht nach der Oberfläche hinauf wucherten und in die Epidermis übergingen. *Arzt* und *Kren* fanden in ihren Fällen von metastatischer Pagets disease einzelne über weite Gebiete zerstreute Krebszellen oder ganze Nester, vor allem in Blutgefäßen, evtl. auch in Lymphräumen, dann auch eigenartige große Zellen, vielfach von unregelmäßiger Form und stark gefärbtem Kern im subcutanen Bindegewebe. Daneben fanden sie im Drüsenkörper der Mamma bei diesen Fällen ein Carcinom, meist vom Typus des Carcinoma simplex oder Adenocarcinoms. In der 2. Gruppe von metastatischem Paget bei histologisch nicht nachgewiesenen Primärgewächsen konnten sie Carcinomzellen in den Lymphspalten nachweisen.

Mit Rücksicht auf die außerhalb der Brustwarze beobachteten Fälle von Pagetscher Krankheit möchte ich hier noch kurz eine Krankheit erwähnen, die mit Pagets disease in manchen Punkten übereinstimmt und bis heute noch von den meisten Autoren als selbständiges Krankheitsbild aufgefaßt wird. Ich meine die *Bowensche Krankheit*, die 1912 von *Bowen* zum erstenmal beschrieben wurde und die ebenfalls in ihrem weiteren Verlaufe häufig in Carcinom übergeht. Ich möchte mich auf einen kurzen Vergleich der Pagetschen Krankheit mit der Bowenschen Erkrankung beschränken.

Nach *Martinotti*, der namentlich die Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen scharf hervorgehoben hat, betrifft die Pagets disease selten Männer, die Bowensche Krankheit dagegen kommt bei beiden Geschlechtern vor. Die Bowensche Krankheit hat keine Lieblingsstelle, während die Krankheit von Paget vor allem an der Brustdrüse sitzt. Die Bowensche Krankheit erscheint multipel; die Krankheit von Paget kommt multipel nicht vor. Die Pagetsche Krankheit hat folgende Stadien: Stadium erosivum, Stadium exsudativum, Stadium ulcerosum, dann Retraktion der Brustwarze, an deren Stelle ein Knötchen von fibröser Konsistenz erscheint. Das entstehende Epitheliom hat eine nässende, blutende Oberfläche und geht in die Tiefe, um einen harten, scirrhösen Tumor zu bilden. Die Bowensche Krankheit geht durch ein papuloides Stadium in ein ulcerös oder vegetierendes über, die Geschwüre des Epithelioms haben vegetierende und keratotische Ränder mit indurierter Oberfläche und granulationsbedecktem Grunde. Das Epitheliom bildet hier und da krustenbedeckte vegetierende Herde, auf denen infiltrierte Massen sitzen. *Lauste, Thibaut* und *Barbier* (1924) äußern sich, daß makroskopisch ein Unterschied gegenüber Pagetscher Krankheit nicht zu machen sei: „Quant à la maladie de Paget, la distinction est impossible sans le microscope“.

Nach *Martinotti* ist es unmöglich, einen Teil oder sogar alle Fälle von Pagetscher Krankheit extramammären oder extragenitalen Sitzes von den Fällen von Bowenscher Krankheit zu trennen. Vielleicht ist die Bowensche Krankheit die extramammillare Form der Pagetschen Krankheit.

Nach *Jessner* ist im histologischen Bau für Bowensche Krankheit charakteristisch: das Durcheinanderwürfelte, Ungeordnete des Epithels, die zahlreichen Mitosen, das mehr intra- als interzelluläre Ödem, die Dyskeratose, sowie vor allem das Auftreten von sehr großen Epithelzellen mit verklumpten, unregelmäßigen, fast stets von einer Vakuole umgebenen Riesenkernen mit sehr großen Nucleolen. Ähnelt dieses Bild nicht sehr der Pagetschen Krankheit? Andere Autoren (*Bowen, Gutmann* und *Grütz*) erwähnen dann noch besonders die Hyperkeratose und Parakeratose, die bei Pagetscher Krankheit fehlen sollen.

*Grütz* beobachtete neben den Veränderungen in der Epidermis ödematöse Papillen, im Corium unter den acanthotischen Epidermisbezirken ein dichtes, lymphocytäres Infiltrat, das um die Follikel herum besonders stark ist. Auch in der Subcutis stellenweise Infiltration. Plasmazellen fand *Grütz* ziemlich reichlich und auch vereinzelte Mastzellen. Die Lymph- und Blutgefäße waren leicht erweitert. Die elastischen Fasern zeigten Degenerationserscheinungen; im Bereiche der Cutisinfiltate waren sie völlig aufgelöst. Aus diesen wenigen Angaben läßt sich jedenfalls schließen, daß zwischen Pagetscher und Bowenscher Krankheit weitgehende Analogien vorhanden sind und daß beide die innigsten Beziehungen zur Krebsentwicklung besitzen.

#### *Eigene Fälle.*

Es folgen nun meine eigenen 3 Fälle. Es handelt sich bei allen dreien um Operationspräparate, die zur Diagnosestellung dem Institute zugeschickt wurden. Das Material wurde in Formalinalkohol fixiert und in Celloidin eingebettet. Es wurden Serienschnitte von  $15\text{ }\mu$  Dicke angefertigt und dieselben mit Haemotoxylin-Eosin, Elastin-Weigert, nach *van Gieson*, mit Bestschem Carmin und mit Plasmazellenfärbung nach *Unna-Pappenheim* behandelt. Bei Fall 3 wurde eine Vorfärbung des Blockes mit Hämalaun vorgenommen und erst nachträglich wurden einzelne Schnitte nach anderen Methoden gefärbt.

Leider war in allen Fällen die Mammilla nicht mehr vollständig erhalten, da zum Zwecke der raschen Diagnosestellung Stückchen herausgeschnitten und mit dem Gefriermikrotom geschnitten worden waren. So standen zur Anlegung der Serienschnitte nur die übrigen Teile der Mammilla zur Verfügung.

#### *1. Fall. J. N. 2360/1925, Frau E. E., 75 Jahre.*

Klinische Diagnose: Ekzematöse Mammilla. Cancroid?

Operationspräparat aus dem Hôpital „Bon Vouloir“ Meyriez.  $8 : 5 : \frac{1}{2}$  cm großes spindeliges Stück Mammagewebe mit Haut und Mammilla. Die Mammilla mißt im Durchmesser  $1\frac{1}{2}$  cm und erhebt sich 7 mm über die Umgebung. Sie ist in ihrer ganzen Ausdehnung rötlich verfärbt, von kleinen Schuppen bedeckt, die sich leicht abkratzen lassen. Darunter eine rötliche, leicht unebene Fläche. Die umgebende Haut ist in einer Ausdehnung von ca. 4 cm kreisförmig um die Mammilla von grauweißer bis rötlicher Farbe, ebenfalls von Schuppen bedeckt. Nirgends Tumorgewebe sichtbar. Schnittfläche der Mammilla nur wenig derb, von grauweißer Farbe, ohne Krebsssaft.

Die Patientin ist nach einem  $\frac{1}{2}$  Jahre völlig gesund, die Operationsnarbe gut verschieblich; in der Achselhöhle keine Drüsen.

*Mikroskopischer Befund:* Die Haut in der Umgebung des geröteten Teils ist normal. Gegen die erkrankte Haut hin verbreitern sich die Reteleisten, in den am stärksten veränderten Teilen und in der ganzen Ausdehnung der Mammilla reichen sie weiter in die Tiefe, sind länger und breiter als normal und gegen das Corium hin oft abgerundet, selten spitz zulaufend und schmal. An anderen Stellen ist die Epidermis verdünnt; es reichen die Papillen sehr nahe an die Oberfläche und sie werden hie und da nur von 4—5 Lagen von Epidermiszellen bedeckt. Sie liegen aber nirgends frei zutage. Das Stratum corneum ist nur selten etwas verdickt, seine oberen Schichten sind oft abgehoben und enthalten hie und da noch Kerntrümmer. Ein Stratum granulosum läßt sich nicht überall mehr deutlich erkennen. Da, wo es vorhanden ist, nimmt es 2—4 Zelllagen ein und zeigt

deutliche Keratohyalinkörper. Das Stratum Malpighi (Stachelzellschicht) zeigt nun höchst verwickelte Verhältnisse. Was zunächst auffällt, ist die große Unordnung der Zellen. Höchst selten finden sich noch Teile, deren Stachelzellen den normalen Zusammenhang nicht verloren haben. Meist finden sich kleinere und größere Herde, zusammenhängende Stränge und Inseln von stark vergrößerten, polyedrischen und rundlichen, ziemlich hellen Zellen, deren Protoplasma oft vakuolisiert erscheint. Die Vakuolen erfüllen hier und da den Zelleib, verdrängen den Kern an den Zellrand; er nimmt dort Sichelform an und ist oft sehr chromatinreich. Daneben finden sich auch Zellen mit großen, ziemlich hellen, runden und ovalen Kernen, oft mit deutlich eosinophilen Kernkörperchen und auch einzelne zackige, geschrumpfte, sehr dunkle Kerne. Der Leib dieser Zellen, der blaß-eosinrot gefärbt ist, geht stellenweise ohne scharfe Grenze in den Leib benachbarter

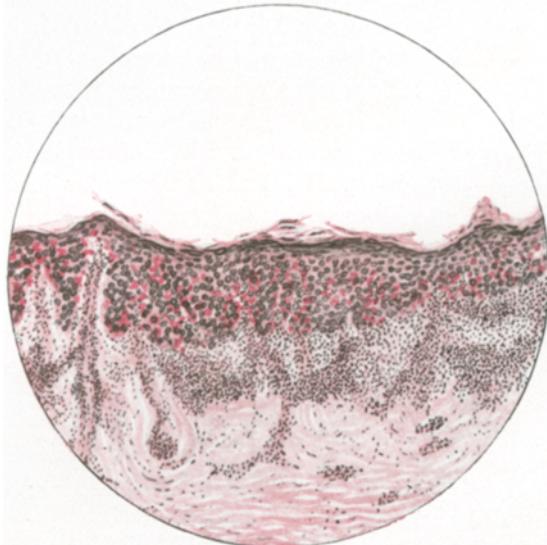


Abb. 1. In der Epidermis zahlreiche glykogenhaltige Pagetzellen. Im Corium ein breiter Infiltrationswall. Fall 1. Glykogenfärbung nach Best. Leitz. Obj. 3, Ok. 1.

Zellen über und es bilden sich so oft schmälere und breitere Protoplasmabrücken zwischen den gelockerten Zellen. An allen diesen Zellen konnte ich mit Sicherheit keine Stacheln nachweisen. Die Lücken, die zwischen diesen Zellen gebildet werden, enthalten hier und da zum Teil schmale, zum Teil größere rundliche Zellen mit braunem körnigen Pigment und vereinzelt neutrophile Leukocyten. Die pigmentierten Zellen geben keine Eisenreaktion. Andere Zellen dieser Zellherde zeigen ganz polymorphe Kerne, die sich ungleich mit Hämalaun färben und hier und da in Pyknose begriffen sind. Dann auch Zellen mit Riesenkernen, die aber nur selten vorkommen. Mitosen sind nur ganz vereinzelt anzutreffen. Besonders erwähnenswert ist noch das Vorkommen von einzelnen scharf begrenzten runden Zellen mit hellem Protoplasma mitten in der Stachelzellenschicht. Sie entsprechen vollkommen den Corps ronds von *Darier*.

Die hellen Zellen der Herde, Stränge und Inseln entsprechen durchaus den als Pagetzellen bezeichneten Gebilden; sie enthalten reichlich Glykogen in Form von Körnern, Tropfen und Schollen (Abb. 1 u. 2). Die Grenze dieser Zellen, die auch in der Einzahl, namentlich in den Randteilen vorkommen, ist scharf. Die Stachel-

zellen in unmittelbarer Umgebung der Pagetzellen sind zusammengedrückt mit länglichen, abgeplatteten, chromatinreichen Kernen. Solche Stränge von komprimierten Stachelzellen finden sich überall zwischen den Anhäufungen von Pagetzellen, es entstehen so oft Bilder, wie wenn in einem Netzwerk von zusammengepreßten Stachelzellen die Lücken von Pagetzellsträngen ausgefüllt würden. Selten finden sich in der Epidermis Hornperlen, deren Zentren hie und da noch Kerntrümmer enthalten.

Eine zusammenhängende deutliche Basalzellschicht mit starker Pigmentierung ist eigentlich nur in den Randteilen der Affektion noch zu erkennen. Da, wo die Veränderung fortgeschritten ist, bilden zum größten Teil Pagetzellherde die Grenze zwischen Epidermis und Corium. Es hat überhaupt den Anschein, als ob die Pagetzellen mehr die unteren Schichten der Epidermis bevorzugen, was aber nicht hindert, daß einzelne Herde bis an die Hornschicht heranreichen.

Die Papillen des Coriums zeigen eine ganz unregelmäßige Form. Stellenweise sind sie ziemlich lang, schmal, oben abgerundet, selten spitz zulaufend, oder auch verkürzt, eingeeckt oder flach. In ihnen und namentlich in den subpapillären Teilen liegt ein meist bandförmiges, selten unterbrochenes, stellenweise 1 bis 3 fach die Dicke der Epidermie betragendes, massiges Infiltrat von Plasmazellen, Lymphocyten, spärlichen eosinophilen Leukocyten und ganz vereinzelten neutrophilen Leukocyten. Mitten im Infiltrate finden sich da und dort Russellsche Körperchen. Nach unten bildet das Infiltrat eine ziemlich scharfe Grenze und es finden sich in den tieferen Coriumabschnitten meist nur perivaskuläre kleinere Infiltrate. In der Infiltrationszone und in den dicht darunter liegenden Schichten des Coriums, hie und da um die Gefäße angeordnet, zahlreiche Chromatophoren. Elastische Fasern fehlen stellenweise unter der Epidermis ganz oder es sind nur feinste elastische Fäserchen nachzuweisen, die vertikal mit den Gefäßen verlaufend, gleichsam vereinzelte Pfeiler im Infiltrationswall darstellen. An der unteren Grenze des Infiltrationswalls sind dann die elastischen Fasern verdickt, zusammengezogen und bilden oft kleinere Knospen, die gegen die Infiltrationszone vorragen. Die Blutgefäße im Infiltrationswall sind zum Teil leicht erweitert und enthalten selten vereinzelte Leukocyten.

Die Anhangsgebilde der Haut zeigen nun folgende Verhältnisse.

In den peripheren Teilen der Haarbälge und Talgdrüsenausführungsgänge finden sich hie und da begrenzte, meist rundliche Herde von vieleckigen großen Zellen mit großen, meist hellen, selten verklumpten, vielgestaltigen Zellkernen und reichlichem, hie und da vakuoliertem Protoplasma. Es handelt sich hier um Pagetzellen, die ebenfalls Glykogen enthalten. Ein direkter Zusammenhang mit den Veränderungen der Epidermis konnte nicht nachgewiesen werden.

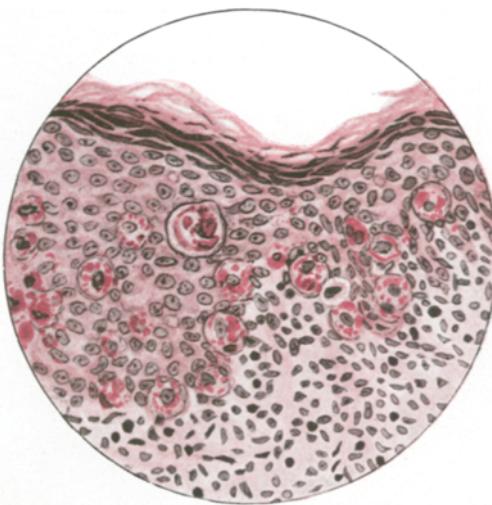


Abb. 2. Übergänge von kleinen, wenig glykogenhaltigen Epidermiszellen in stark mit Glykogen infiltrierte, blasige Pagetzellen. Fall 1. Glykogenfärbung nach Best. Leitz. Obj. 7, Ok. 1.

Bemerkenswert ist der Befund an den Schweißdrüsen. Neben normalen Schweißdrüsen finden sich solche, deren Kanäle erweitert sind. In einzelnen Schweißdrüsendurchschnitten zeigen sich innerhalb der Membrana propria hie und da an Stelle des normalen Epithels sehr große polyedrische Zellen, welche das Lumen beinahe ganz ausfüllen und einen runden, meist bläschenförmigen, selten zackig pyknotischen Kern besitzen. Ihr Protoplasma färbt sich ziemlich stark mit Eosin, ist hie und da fein vakuolisiert und enthält Glykogen. Der Verband dieser Zellen ist oft etwas gelockert. Hie und da schieben sie sich über die benachbarten normalen Epithelien mit ihren kleinen dunklen Kernen hinüber. An einzelnen Stellen sieht man nur eine oder zwei dieser großen Zellen zwischen den kleinen normalen Epithelien. Wieder an einem anderen Orte liegen diese großen Zellen auf einer Seite des Drüsenganges unter dem normalen Epithel, so daß letzteres vollkommen zusammengepreßt auf die entgegengesetzte Seite verschoben wird und dann kein Lumen mehr erkennen läßt. Die Membrana propria ist aber hier noch deutlich zu erkennen. Anderswo findet sich mitten in einem Knäuel eine Zelle mit Riesenkern und wenig Protoplasma, darum herum normale Epithelien. In einem folgenden Schnitte ist der Knäuel frei von Veränderungen, doch finden sich vereinzelte große Zellen im Beginn des Ausführungsganges. Diese wölben sich nach außen vor, wobei an dieser Stelle die Membrana propria nicht mehr deutlich erkennbar ist. Im übrigen ist sie auch bei vollkommenem Ersatz des normalen Epithels durch die großen hellen, glykogenhaltigen Zellen noch erhalten. Was auffällt, ist, daß die Veränderungen immer nur die Knäuel oder dann die Anfangsstücke der Ausführungsgänge betreffen, doch nie sich bis an die Ausmündung der Schweißdrüsen erstrecken; die letzteren zeigen normalen Epithelbelag.

Die Milchgänge der Warze sind zum Teil normal weit, zum Teil cystisch erweitert. Einige besitzen noch normales Epithel mit deutlicher Korbzellenschicht und Membrana propria; in den cystisch erweiterten, deren Durchmesser 1— $1\frac{1}{2}$  mm erreichen, ist das Epithel stark abgeplattet. Einzelne dieser Milchgänge lassen sich bis ganz nahe an die Epidermis verfolgen, ohne daß ihr Epithel eine Veränderung aufweist. Daneben finden sich Milchgänge mit stark gewuchertem Epithel, das bis zu 20 Zellagen bildet. Die Zellen sind vieleckig, oft vakuolisiert, ihre Kerne oval, rund, selten polymorph, ziemlich chromatinreich, ihr Protoplasma stellenweise reichlich. Nur an wenigen Stellen besteht noch eine scharfe Grenze des Epithels gegen das Lumen hin, meistens wuchert es in Form von ganz unregelmäßigen Knospen und Höckern in das Lumen hinein, so daß letzteres eine ganz unregelmäßige Gestalt erhält und hie und da vollkommen verschwindet. Daneben bildet das Epithel an einzelnen Stellen auch richtige Gitterfiguren. An einzelnen Stellen ist das normale Epithel der Milchgänge abgehoben und darunter findet sich ein Wall von glykogenhaltigen Pagetzellen, ohne daß die Membrana propria durchbrochen zu sein scheint, nur da und dort ist sie undeutlich. Im Lumen dieser Milchgänge hie und da homogene eosinrote Massen, ferner abgestoßne Epithelien, oft mit geschrumpften oder zerfallenen Kernen; in einem dieser Milchgänge ist auch reichlich Blut enthalten, das sich mit den desquamierten Epithelien vermischt hat. Letztere haben einen bräunlichen Farbenton angenommen. Verfolgt man diese veränderten Milchgänge nach oben, so sind sie immer bis zur Mündung mit typischen Pagetzellen erfüllt, wobei die glykogenhaltigen Pagetzellen der Milchgänge an diejenigen der Epidermis unmittelbar anschließen. Hie und da Nekrosen und Verkalkung in dem gewucherten Epithel der Milchgänge. Verkalkung findet sich auch im umliegenden Bindegewebe. Gerade so wie unter den erkrankten Teilen der Haut, findet sich auch um manche veränderte Milchgänge ein dichter Wall von Plasmazellen und Lymphocyten.

Die elastischen Fasern um die Drüsengänge sind meist gut erhalten, nur da, wo das gewucherte Epithel die Membrana propria undeutlich erscheinen läßt, ist das elastische Gewebe nicht so scharf ausgeprägt wie in der Norm.

Im Drüsenkörper der Mamma sind wenige atrophische Drüsenlappchen zu finden, deren Gänge zum Teil deutliches Epithel, Korbzellschicht und Membrana propria erkennen lassen, in anderen ist das Epithel stark gewuchert, mehrschichtig, unregelmäßig, die Begrenzung durch eine Membrana propria stellenweise nicht mehr deutlich; es sind hier die gleichen Bilder anzutreffen wie in den veränderten Milchgängen der Mammilla. Das Bindegewebe in der Umgebung der Milchgänge ist ziemlich zellarm. Namentlich in der Adventitia der kleineren Gefäße eine Infiltration von Plasmazellen, Lymphocyten und wenigen eosinophilen Leukocyten. Hie und da auch Russelsche Körperchen. Eine größere Arterie zeigt starke Intimawucherung, eine andere Verkalkung ihrer Elastica interna. Wichtig ist, daß im Drüsenkörper nirgends ein Carcinom nachzuweisen ist.

Daneben am Rande des Drüsenkörpers eine Gruppe von cystisch erweiterten Gängen von  $\frac{1}{2}$ —1 mm im Durchmesser, die mit einem entweder zylindrischen oder kubischen Epithel ausgekleidet sind. Die Epithelien zeigen einen runden, meist chromatinreichen, oft verschiedenen großen Kern, der bald basal, bald in der Mitte der Zelle gelegen ist. Ihr Protoplasma ist teils feinkörnig, stark eosinophil, teils heller und von feinen Vakuolen durchsetzt. Das Epithel sitzt einer Membrana propria auf, an deren Innenfläche oft eine Lage von platten Zellen mit stäbchenförmigen Kernen, ähnlich glatten Muskelfasern, sichtbar ist.

2. Fall. J.-Nr. 291/1925, Frau K. O., 74-jährig. Vor einem Jahre kleines Ulcus an der rechten Brustwarze. Seither leichte Vergrößerung mit Absonderung einer eitrigen Flüssigkeit, hie und da mit Blutbeimischung. Keine Schmerzen in der Brust.

Status (Abt. de Quervain): Mammilla stark gerötet, wenig eingezogen, so daß zwischen ihr und dem Warzenhofe ein erodierter Wall mit scharf begrenztem Rande entstanden ist. Grund der Excoriation höckerig derb, leicht blutend. Ganze Mammilla etwas derb, bei der Palpation leicht schmerhaft. Drüsenkörper der Mamma normal, ebenso die Achsellymphknoten.

Klinische Diagnose: Chronisches Ulcus der Mammilla. Carcinom? Eine Probeexcision ergab kein Carcinom. Operationspräparat aus der chirurgischen Klinik (Prof. de Quercain) Bern.

Spindeliges Mammasstück von 5 : 3 : 2 cm Größe mit Haut und Mammilla. In dessen Zentrum erhebt sich die ca.  $\frac{1}{2}$  cm hohe und 1 cm im Durchmesser große Mammilla. Die Oberfläche derselben ist leicht höckerig, von graurötlicher blutiger Farbe, ulceriert. Auch in der Umgebung und am Rande der Brustwarze ist die Haut ulceriert. An einer Stelle eine keilförmige Excisionswunde von ca. 4 mm Länge, ihr Grund ist blutig infiltriert. Konsistenz der Mammilla grauweißlich. Makroskopisch kein Tumorgewebe nachzuweisen.

Mikroskopischer Befund: Die makroskopisch normale Haut zeigt keine Besonderheiten. Gegen den Warzenhof hin ist die Epidermis höckerig und zeigt normale Hornschicht, Stachelzellschicht und Basalzellschicht, sie erscheint nirgends verbreitert. Im Corium finden sich da und dort kleine perivasculäre Lymphocyteninfiltrate neben Plasmazellen. Wenige Lymphocyten und Plasmazellen sind auch dicht unter der Epidermis nachzuweisen.

An der Stelle der früheren Probeexcision, welche an der Mammilla liegt, ist die Epidermis ulceriert, es liegt hier der Papillärkörper und zum Teil auch die tiefere Schicht des Coriums zutage, stellenweise mit Fibrin, Bakterien und Blut bedeckt. In der Umgebung der Ulceration ist das Corium bis ins subcutane Fettgewebe mit vielen neutrophilen Leukocyten, Lymphocyten, vereinzelten eosino-

philen Leukocyten und Plasmazellen durchsetzt. Der Defekt neben der Mammilla wird bei der Verfolgung der Serie immer breiter. Seine größte Breite beträgt 4 mm und die größte Tiefe ebenfalls 4 mm. Am Anfang der Serie ist er mehr spalt- oder trichterförmig, an ihrem, d. h. am Rande der Mammilla, hingegen auf dem Schnitt ungefähr vierockig. Der Grund des Defektes wird allmählich von einem zell- und gefäßreichen, stark mit Plasmazellen, Lymphocyten, wenigen eosinophilen Leukocyten und neutrophilen Leukocyten durchsetzten Granulationsgewebe gebildet. In den erweiterten Capillaren desselben hie und da Leukocyten. Das Granulationsgewebe schiebt sich auch noch unter die Ränder des Ulcus und löst sich nach und nach unter der Epidermis in umschriebene kleinere Zellansammlungen, weiterhin perivasculäre Infiltrate und zuletzt vereinzelte Lymphocyten auf.

Die Ränder der ulcerierten Partie fallen ziemlich steil ab, und es finden sich dort namentlich in der Stachelzellschicht des Warzenhofes aufgelockerte, nicht sehr scharf umschriebene Zellherde von ziemlich großen, teils vakuolisierten Zellen mit großen, hellen, chromatinarmen, nur selten verklumpten Kernen, also Pagetzellen, die ebenfalls, wie schon im 1. Falle, Glykogen enthalten. Daneben liegen auch solche vakuolierte helle Zellen vereinzelt in der Stachelzellschicht. Ein Stratum basale ist hier noch deutlich zu erkennen, und es enthält reichlich Melanin; nur ganz selten bilden einige Pagetzellen die Grenze zwischen Epidermis und Corium. An einer Stelle ist die Basalzellschicht umschrieben gewuchert und sendet einzelne plumpe Zapfen von meist spindeligen Zellen mit chromatinreichen, ovalen, vorwiegend gleichgroßen Kernen in die Tiefe. Pagetzellen fehlen hier.

Im Corium unter der erkrankten Epidermis findet sich, wie schon im 1. Falle, ein breiter Infiltrationswall aus Plasmazellen und Lymphocyten neben ziemlich vielen Chromatophoren. Die elastischen Fasern reichen meist bis in die Papillen hinauf, nur da, wo Granulationsgewebe sich findet, sind sie zum Teil zerrissen oder nicht mehr vorhanden.

Die Talg- und Schweißdrüsen zeigen nirgends Wucherungen ihrer Epithelien, noch lassen sich in ihren Ausführungsgängen Pagetzellen nachweisen. Die Membrana propria einzelner Schweißdrüsen ist leicht verdickt.

Betrachtet man nun die Mammilla, so ist auch sie zum größten Teil ulceriert, und es bildet ein zell- und gefäßreiches Granulationsgewebe mit Plasmazellen, Lymphocyten, wenigen neutrophilen und eosinophilen Leukocyten den Grund der ulcerierten Stellen.

Die erhalten gebliebene Epidermis zeigt zum Teil normale Hornschicht, Granulosa-, Stachel- und Basalzellschicht, stellenweise mit vereinzelten glykogenhaltigen Pagetzellherden. An anderen Stellen ist sie verdünnt, ihre oberen Schichten abgehoben oder eingetrocknet, hie und da besitzt sie auch leicht verdickte Reteleisten noch mit deutlicher Basalzellschicht. In einem anderen Schnitte ist die Grenze der Epidermis gegenüber dem Corium durch Herde von Pagetzellen gebildet, die hier weiter in die Tiefe gehen als die umgebenden Reteleisten. Eine Basalzellschicht ist hier nicht mehr zu erkennen. An einer Stelle senken sich 2 Epithelzapfen tief in das Corium hinab. In ihnen finden sich ziemlich viele Mitosen. Verfolgt man sie nach der Tiefe hin, so findet man, daß sie gegen die Milchgänge hinführen. Es handelt sich wohl hier um Milchdrüsenausführungsgänge, deren Epithel gewuchert ist. Eine größere Blutung am Grunde der Mammilla röhrt von der Probeexcision her, die hier die Randpartie der Mammilla noch leicht unterwühlt.

Was die Milchgänge betrifft, so bilden diese in der Tiefe zu beiden Seiten der Probeexcision am Rande der Warze mehrere Cysten von  $1-2\frac{1}{2}$  mm Durchmesser. Ihre Wandung ist zum Teil von einem platten Epithel, zum Teil von einem regelmäßigen, einschichtigen Zylinderepithel mit Korbzellenschicht

und Membrana propria ausgekleidet. Einzelne dieser Cysten zeigen nur ein einschichtiges, flaches Epithel mit Membrana propria, aber ohne deutlich abgrenzbare Korbzellenschicht. Im Lumen derselben homogene eosinrote Massen mit wenigen abgestoßenen Epitheliien und Leukocyten. Die normalen Milchgänge in der Mammilla besitzen ein einschichtiges Zylinderepithel, Korbzellenschicht und Membrana propria, sie lassen sich bis dicht unter die Epidermis verfolgen.

Daneben finden sich Milchgänge, die stellenweise stark gewuchertes Epithel zeigen und eine deutliche Membrana propria nicht mehr erkennen lassen. Untersucht man die Epithelwucherung näher, so zeigt sich, daß sie zum Teil die gleichen Zellen besitzt wie die oben beschriebenen, von der Epidermis in das Corium hinabreichenden Zapfen. Sie setzt sich zusammen aus meist vieleckigen, ziemlich großen Zellen mit ovalen und runden und auch polymorphen Kernen, die da und dort Verklumpung zeigen. Hie und da auch Riesenkerne. Ihr Protoplasma ist reichlich, blaß eosinrot. In den Zentren dieser Epithelwucherungen mehr spindelige Zellen, offenbar durch Druck entstanden und stellenweise nekrotische Massen, welche das Lumen ausfüllen. In einzelnen Milchgängen mit gewuchertem Epithel finden sich deutlich vakuolierte glycogenhaltige Zellherde, von den Pagetzelherden nicht zu unterscheiden. In der Tiefe gehen diese Milchgänge, deren Epithel oberflächlich gewuchert und durch Pagetzellen ersetzt ist, allmählich in normal weite Milchgänge mit regelmäßigem Epithel über, deren Membrana propria deutlich sichtbar ist, während sie weiter oben an Stelle der Pagetzellen vielfach fehlt. Vereinzelte dieser Milchgänge senden deutlich solide, unregelmäßig verzweigte Epithelsprossen in das umgebende Bindegewebe hinein. Die elastischen Fasern sind da, wo die Epithelwucherung die Membrana propria durchbrochen hat, nicht mehr erhalten. Auch in diesem Falle findet sich um die Milchgänge mit gewuchertem Epithel eine massive Infiltration von Plasmazellen, Lymphocyten und vereinzelten eosinophilen Leukocyten.

Am Rande des Warzenhofes liegen in der Tiefe wie in Fall 1 cystisch erweiterte Gänge mit einschichtigem Zylinderepithel und runden Kernen und granuliertem eosinophilen Protoplasma, das einer Membrana propria aufsitzt, an deren Innenfläche eine Lage von platten Zellen mit stäbchenförmigen Kernen sichtbar ist.

### 3. Fall. J.-N. 1438/1921, Frau St. B., 46jährig.

Carcinoma mammae. Metastasen in den Achselymphknoten. Seit 8 Monaten bemerkt. Klinisch wurde Paget's disease diagnostiziert. Operationspräparat aus der ehemaligen chirurg. Abteilung Arnd des Inselspitals Bern.

Mamma, deren Mammilla mit einem Umkreis von 2 cm ekzematös verändert ist, sie ist nicht ganz vom Warzenhofe abzugrenzen und der Warzenhof seinerseits kaum von der umgebenden Haut. Ca. 2 cm neben der Mammilla ein derber Knoten von 2 cm Durchmesser, weißlicher Schnittfläche mit Krebssaft, ganz im Drüsenkörper gelegen. In der Achselhöhle vergrößerte Drüsen, eine ca.  $1\frac{1}{2}$  cm im Durchmesser, derb, mit weißlicher Schnittfläche, ohne Krebssaft.

*Mikroskopischer Befund.* Unter der makroskopisch normalen Epidermis vorwiegend perivasculäre Lymphocyteninfiltrate und vereinzelte Lymphocyten im Papillarkörper. Daneben ziemlich viele Chromatophoren in den oberen Schichten des Coriums, hie und da um Gefäße angeordnet. Gegen den Warzenhof hin und an der erkrankten Mammilla ist die Epidermis zum Teil verdickt, die Reteleisten reichen stellenweise ziemlich weit in die Tiefe und zeigen verschiedene Formen, sie sind teils breit, teils schmal, hie und da spitz zulaufend und auch abgerundet. Hie und da ist die Epidermis auch verdünnt, aus wenigen Zellagen bestehend, hier sind die Reteleisten nicht mehr deutlich zu erkennen. Die Papillen liegen nirgends frei zutage. Die Hornschicht ist hie und da verdickt, oft mit den obersten

Schichten des Stratum spinosum abgelöst. In ihr finden sich noch da und dort viele große chromatinreiche polymorphe Kerne, Kerntrümmer und Bakterien. Ein Stratum granulosum läßt sich nicht überall mehr deutlich erkennen. Was in der Stachelzellschicht und in dem Stratum basale auffällt, ist die große Reglosigkeit in der Zellanordnung. Die Zellen sind in ihrer Verbindung mit den Nachbarzellen oft gelockert, so daß da und dort Lücken entstehen. Es finden sich in allen Schichten der Epidermis vereinzelt und in Gruppen angeordnet große vieleckige Zellen mit meist hellem, hie und da vakuolisierterm Protoplasma. Die Kerne sind vielgestaltig, meist ziemlich groß, teils chromatinreich, teils chromatinarm und auch pyknotisch; sie besitzen oft deutliche Kernkörperchen. Nur selten finden sich in ihnen Mitosen. Vereinzelt sind auch einkernige Riesenzellen anzutreffen. Diese Zellen lassen keine Stacheln erkennen, ihre Begrenzung gegen die Nachbarzellen ist oft scharf, hie und da nicht deutlich. Einzelne dieser Zellen unterscheiden sich nur durch ihren größeren Zelleib und Kern und durch ihr helleres Protoplasma von den benachbarten Epidermiszellen. Es handelt sich wiederum um die schon in den beiden ersten Fällen beschriebenen Pagetzellen; sie reichen auch hier bis in die Haarbälge und enthalten ebenfalls Glykogen. Ein Stratum basale mit Zylinderzellen läßt sich stellenweise noch deutlich erkennen, doch wird die Grenze zwischen Epidermis und Corium oft durch Pagetzellen gebildet. Eine Wucherung der Epidermis in die Tiefe konnte nirgends nachgewiesen werden.

Die Papillen des Coriums sind teils breit, spitz zulaufend oder auch abgerundet. Es findet sich in der ganzen Ausdehnung des erkrankten Teils ziemlich dicht unter der Epidermis bald ein mehr massiges, bald ein mehr lockeres Infiltrat von Plasmazellen, Lymphocyten, vereinzelten eosinophilen und neutrophilen Leukocyten. Die Gefäße in diesem Infiltrationswall sind nur selten erweitert. und nur vereinzelt enthalten sie in ihrem Lumen einige neutrophile Leukocyten. Die Infiltrationszone zeigt eine ziemlich scharfe Grenze nach unten. In den tieferen Schichten des Coriums finden sich meist nur noch perivasculäre Zellansammlungen, hie und da mit Russelschen Körperchen. In der Infiltrationszone unter der Epidermis sind die elastischen Fasern zum Teil nicht mehr erhalten, zum Teil lassen sich noch feine elastische Fäserchen zwischen den Rundzellen erkennen. In den Papillen sieht man oft noch elastische Fäserchen bis nahe an die Spitze reichend und die Capillarschlingen umgebend, hie und da sind sie unterbrochen, jedenfalls viel spärlicher als in der Norm.

Die Talgdrüsen besitzen an ihrem Übergang in die Ausführungsgänge in den äußersten Schichten oft ganz deutliche Pagetzellen. Die Schweißdrüsen sind in diesem Falle frei von Pagetzellen.

Was die Milchgänge anbetrifft, so sind sie da und dort cystisch erweitert. Einzelne zeigen normale Epithelauskleidung und enthalten eosinrotes Sekret und abgestoßne Epithelien. Bei anderen ist das Epithel stark gewuchert und bildet bis zu 12 Zellagen. Die Epithelzellen sind vieleckig mit polymorphen Kernen, ihr Protoplasma ist nur selten hell und vakuolisiert, glykogenhaltig. Da und dort mehrkernige Riesenzellen und selten Mitosen. Gegen das Lumen hin ist der Epithelbelag in der Regel stark aufgelockert, so daß keine scharfe Begrenzung vorhanden ist. Im Lumen zeigen einzelne Milchgänge eosinrote Massen, andere sind mit desquamierten Epithelien angefüllt, wieder andere leer. Die Membrana propria ist vollkommen erhalten, manchmal verdickt. In der Umgebung der veränderten Milchgänge oft massive Ansammlungen von Lymphocyten und vereinzelten Plasmazellen.

Ca. 2 cm von der Mammilla entfernt findet sich, im Mammagewebe gelegen, ein richtiger Krebsknoten, der aus anastomosierenden Strängen und Nestern von

großen polyedrischen Zellen mit meist runden, selten polymorphen chromatinreichen Kernen besteht. Ihr Protoplasma ist ziemlich spärlich, meistens dunkel und enthält kein Glykogen. Die Stränge sind zum Teil schmal, zum Teil von mittlerer Breite, nur ausnahmsweise sind auch breite Zellstränge vorhanden. Ziemlich zahlreiche, zum Teil atypische Mitosen lassen sich erkennen. Das bindegewebige Stroma zwischen den Krebssträngen bildet manchmal nur schmale Septen, manchmal erreicht es an Breite die Krebszellstränge oder übertrifft dieselben an Ausdehnung. In ihm und vorwiegend an der Peripherie des Knotens Ansammlungen von Lmpyhocytēn und vereinzelte Plasmazellen. Dieser Knoten lässt sich durch die ganze Schnittreihe verfolgen und besitzt in seiner größten Ausdehnung einen Durchmesser von ca. 13 mm. Die Krebszellstränge wuchern in das umgebende Bindegewebe und lassen oft noch Milchgänge unversehrt. Diese zeigen dann eine stark verdickte Membrana propria. Ihr Epithel ist stark zusammengedrückt und zeigt nirgends krebsige Wucherung. An anderen Stellen sind die Milchgänge am Rande oder in der Mitte des Knotens zum Teil mit gewuchertem Epithel ausgefüllt, das die gleichen Eigenschaften besitzt wie das Epithel der früher beschriebenen, gegen die Mammilla gelegenen Milchgänge.

Neben dem Krebsknoten sind noch große Teile des Drüsenkörpers erhalten, und es finden sich in ihnen noch gut entwickelte Drüsennäppchen, deren Milchgänge normale Epithelauskleidung besitzen. Einzelne Milchgänge sind cystisch erweitert und mit eosinophilem Sekret angefüllt. In der Nähe eines verödeten Milchganges finden sich ovale und runde mehrkernige Zellen mit bräunlichem Protoplasma, das keine Eisenreaktion gibt. Diese Zellen stehen oft in Gruppen oder reihenförmig. Es handelt sich offenbar um Makrophagen. Hier und da in den Drüsennäppchen und um die Milchgänge vereinzelte Lymphocyten. Das Bindegewebe des Drüsenkörpers ist ziemlich zellarm, die Gefäße zeigen keine Veränderungen. Am Rande des Drüsenkörpers, im Bereich des Warzenhofes gelegen, wiederum jene, schon in beiden ersten Fällen beschriebenen weiten Drüsengänge mit einschichtigen, hohen, meist sehr großen Zylinderzellen mit rundlichen, basal oder dann in der Mitte der Zelle gelagerten Kernen mit deutlichen Kernkörperchen. Die Epithelien sitzen auch hier einer Membrana propria auf, an deren Innenfläche platte Zellen, glatte Muskelfasern ähnlich, nachzuweisen sind.

*Zusammenfassung des mikroskopischen Befundes der drei Fälle.* Die Epidermis ist gegen den erkrankten Hautteil hin, im Warzenhofe und an der Warze meist verdickt, nur selten verdünnt, nur im 2. Fall ist sie auf weite Strecken ulceriert. In allen 3 Fällen fällt im Bereich des Warzenhofes und der Mammilla die Reglosigkeit in der Zellenanordnung des Stratum Malpighi auf. In ihm finden sich namentlich im 1. Falle sehr ausgesprochene Herde, Stränge und Inseln von Pagetzellen, während sie im 2. und 3. Falle viel spärlicher sind. *Die Zellen in diesen Herden sind größer als die normalen Epidermiszellen, von polyedrischer und runder Form, vorwiegend hell, ihr Protoplasma ist oft vakuolisiert und enthält reichlich Glykogen in Form von Schollen, Körnern und Tropfen.* Der Kern wird durch eine große Vakuole oft an den Rand der Zelle verdrängt, ist chromatinreich und nimmt oft Sichelform an. Daneben sind Zellen mit vielgestaltigen und Riesenkernen. Selten sind Mitosen zu finden. An allen diesen Zellen konnte ich keine Stacheln nachweisen. Die Pagetzellen sind auch vereinzelt anzutreffen, können in allen Schichten der Epidermis gefunden werden; so sah ich sie sogar in der Horn-

schicht des 2. Falles. Sie scheinen aber meist die unteren Schichten der Epidermis zu bevorzugen. Das Stratum basale ist oft durch Pagetzellen ersetzt, so daß die Grenze zwischen Epidermis und Corium durch dieselben gebildet wird. Hier und da sind auch vereinzelte Zellen in die Stachelzellschicht eingesetzt, welche sich durch ihr helleres Protoplasma und durch den größeren runden Zelleib und Kern von den benachbarten Stachelzellen unterscheiden. Die Stachelzellen um die Pagetzellherde sind oft komprimiert. Ein Eindringen der Epidermis in die Tiefe konnte ich außer im 2. Falle, wo die Basalzellschicht eine umschriebene Wucherung zeigte, nicht beobachten.

In den Papillen, die nur im 2. Falle auf weite Strecken bis an die Oberflächen reichen, sowie vorwiegend in den subpapillären Abschnitten findet sich in allen 3 Fällen ein meist ununterbrochener Wall von Plasmazellen, Lymphocyten, eosinophilen und neutrophilen Leukocyten; im 2. Falle ein richtiges Granulationsgewebe mit obigen Zellen infiltriert. Mitten im Infiltrat hie und da Russelsche Körperchen und Chromatophoren. Der Infiltrationswall zeigt im allgemeinen nach unten eine ziemlich scharfe Grenze. Die elastischen Fasern sind spärlicher als in der Norm, ja sie fehlen auf weite Strecken oft ganz, oder es lassen sich dann nur feine Fäserchen, die vertikal die Capillaren begleiten, nachweisen. Dies ist sehr schön im ersten meiner Fälle zu finden. An der unteren Grenze des Infiltrationswalles erscheinen die elastischen Fasern stellenweise verdickt, wie zusammengezogen und zusammengeballt.

Die Anhangsgebilde der Haut, die Haarbälge, die Talgdrüsen und deren Ausführungsgänge enthalten im 1. und 3. Falle Pagetzellen, die bis in die Epidermis verfolgt werden können und ebenfalls reichlich Glykogen enthalten. Im 2. Falle zeigen sie keine Veränderungen.

Die Schweißdrüsen sind im 2. und 3. Falle normal, hier und da mit verdickter Membrana propria, wie im 2. Falle. Im 1. Falle finden sich hingegen innerhalb der Membrana propria große blasige Pagetzellen, die an manchen Stellen das normale Epithel direkt abheben. Sowohl in den Knäueln als auch in den Ausführungsgängen sind diese nachzuweisen, doch nie in den Ausmündungen der Drüsen, so daß ein Zusammenhang mit den Pagetzellen der Epidermis nicht zu beobachten ist. Sie sind ebenfalls glykogenhaltig.

Die Milchgänge in der Warze finde ich zum Teil normal weit mit regelmäßiger Epithelauskleidung, zum Teil cystisch erweitert mit flachem Epithel. Die normalen Milchgänge lassen sich im 1. Falle bis nahe an die Epidermis verfolgen. Daneben finden sich Milchgänge mit stark gewuchertem Epithel. Im 1. Falle stoßen die Pagetzellen der Milchgänge mit gewuchertem Epithel an die Pagetzellen der Epidermis an. Ich habe hier auch wie in den Pagetzellen der Epidermis Glykogen angetroffen. Die Membrana propria ist im 1. und 2. Falle,

wo die Pagetzellen sind, hie und da undeutlich, im 3. Falle ist sie vollkommen intakt. Im 2. Falle finden sich überdies carcinomatöse Epithelsprossen in dem Bindegewebe, das die Milchgänge umgibt. Die elastischen Fasern sind um die Milchgänge nur da nicht mehr vorhanden, wo das gewucherte Epithel die Membrana propria durchbricht. In der Umgebung mancher dieser veränderten Milchgänge finde ich in allen 3 Fällen oft ein massiges Infiltrat von Lymphocyten und Plasmazellen, ähnlich wie unter der veränderten Epidermis.

Im Drüsenkörper der Mamma finden sich teils atrophische, teils gut entwickelte Drüsennäppchen, deren Milchgänge hie und da cystisch erweitert sind. In anderen Milchgängen, so im 1. und 3. Falle, finde ich die gleichen Bilder wie in den Milchgängen der Mammilla, auch hier ist das Epithel gewuchert. Das Bindegewebe des Drüsenkörpers ist zellarm, nur perivasculär mit Plasmazellen und Lymphocyten infiltriert. Die erweiterten Drüsengänge, die sich am Rande des Drüsenkörpers innerhalb des Warzenhofes nachweisen ließen, fasse ich als sog. Montgomerysche Drüsen auf, über deren Natur sich die Autoren noch nicht einigen konnten.

Im 3. Falle findet sich ein richtiger Krebsknoten im Drüsenkörper. Er besteht aus anastomosierenden Strängen von vieleckigen Zellen mit atypischen Mitosen ohne jene hellen blasigen Zellen. Die Epithelien enthalten kein Glykogen. Es handelt sich um ein Carcinoma simplex mammae. Im 2. Falle ist kein gewöhnliches Carcinoma mammae nachweisbar, sondern es findet sich eine carcinomatöse Entartung der Milchgänge.

*Was sind die Pagetzellen?* Wie alle anderen Untersucher habe ich die Pagetzellen in der Epidermis meiner 3 Fälle gefunden, was ja eine Voraussetzung für Paget's disease ist. Ferner kommen dieselben fast regelmäßig in den gewucherten Epithelien der Milchgänge vor und in den Haarbälgen und Talgdrüsen. Besonders deutlich sind sie auch in den Schweißdrüsen, wo meine Befunde durchaus den Bildern von Zieler und Krogius entsprechen.

Handelt es sich um Parasiten, degenerierte, veränderte Epithelien oder um in der Epidermis und ihren Anhängern primär entstandene oder von anderswo eingeschleppte Krebszellen?

*Die Parasitentheorie kann wohl heute abgelehnt werden*, da ja schon die von Wickham unternommenen Züchtungs- und Impfversuche zu keinem Ergebnis geführt haben. Auch Darier hat sie, obschon anfangs Verfechter derselben, später vollständig aufgegeben. Die amoeboiden Bewegungen, die Ravagli für die Parasitennatur ins Feld geführt hat, werden wohl auf einer Täuschung beruht haben.

*Wie verhält es sich nun mit der Annahme, die Pagetzellen seien degenerierte oder veränderte Epithelien?* Zum Beispiel meint Gaarenstroom,

daß die Pagetzellen aus Epidermiszellen durch Metaplasie aus unbekannter Ursache entstanden seien.

Wenn man diese Auffassung vertritt, so muß man in erster Linie nachweisen können, daß Übergänge zwischen normalen Epithelien und Pagetzellen bestehen. Solche Übergänge haben schon *Lindt* und *von Winiwarter* gesehen. *Ribbert* lehnt sie bestimmt ab mit der Bemerkung, daß es mit Übergängen stets mißlich bestellt sei.

*Ich glaube nun Übergänge zwischen Epidermis- und Pagetzellen gefunden zu haben und zwar mittels der Glykogenfärbung, die ich als erster bei der Pagetschen Krankheit angewandt habe.* In der Zusammenfassung der mikroskopischen Befunde habe ich erwähnt, daß ich, wie andere Untersucher, an den Pagetzellen keine Stacheln nachweisen konnte, und daß sich vereinzelte Zellen in der Stachelzellschicht eingesetzt finden, welche sich nur durch ihr helleres Protoplasma und durch den größeren Zelleib und Kern von den benachbarten Zellen unterscheiden. Ich betrachte nun diese Zellen als den Beginn der Epithelveränderung. Sie enthalten in ihrem Protoplasmaleib wenige Glykogenkörper, weit weniger als die ausgesprochenen Pagetzellen der größeren Herde. Ihre Gestalt unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen der benachbarten unveränderten Stachelzellen, da der Glykogengehalt zu gering ist. Je mehr nun der Glykogengehalt in Form von Körnchen, Schollen und kleinen und größern Tropfen zunimmt, um so rundlicher und aufgeblasener werden nun die Epidermiszellen. Das färbbare Protoplasma nimmt an Menge immer mehr ab, da es durch Glykogen ersetzt wird, und zuletzt entstehen die hellen, blasigen, ausgesprochenen Pagetzellen mit ihren scharfen Umrissen, an denen keine Stacheln mehr zu erkennen sind. Wenn nun auch in der normalen Epidermis Glykogen vorkommt, so muß ich doch betonen, daß ich es in so reichlicher Menge noch nie gesehen habe. Jedoch scheint mir der Umstand, daß normal schon Glykogen in der Epidermis vorkommt, eine Stütze für meine Auffassung zu sein, besonders da sich ganz allmähliche Übergänge zwischen Epidermiszellen mit geringem Glykogengehalt und typischen, mit Glykogen vollgepfropften Pagetzellen finden. Es muß sich hier um eine ungewöhnlich reiche Ablagerung von Glykogen handeln,

Was nun die Bedeutung des Glykogens in den Pagetzellen betrifft, so kann ich seine Anwesenheit nicht als eine degenerative Erscheinung betrachten, und zwar deshalb nicht, weil diese Zellen sich unzweifelhaft in Wucherung befinden, wofür auch die *vereinzelten Mitosen*, die ich ebenso wie andere Untersucher (*Karg, Jacobaeus, Krogius, Pautrier, Lévy, Salmon*) gefunden habe, sprechen. *Es würde also die Glykogeninfiltration weit eher auf starke Lebensvorgänge schließen lassen.*

Da ich nun die glykogenhaltigen Pagetzellen auch in den Haarbälgen, Talg- und Schweißdrüsen und den großen Milchgängen gefunden habe,

so möchte ich an dieser Stelle noch kurz über den normalen Befund von Glykogen in den Anhangsgebilden der Haut und in der Mamma berichten. *Gierke* und *Lombardo* fanden normalerweise in den Anhangsgebilden der Haut (Talgdrüsen, Schweißdrüsen und Haarbälgen) Glykogen, während *Brunner* in den Talgdrüsen kein Glykogen nachweisen konnte. Jedenfalls besteht keine Schwierigkeit, die glykogenhaltigen Pagetzellen von den normalen Epithelien der Schweißdrüsen, Haarbälge und Talgdrüsen abzuleiten, wobei freilich bei den letzteren nur die peripheren Teile in Betracht kommen.

*Lubarsch* und *Gierke*, welche die Mamma auf Glykogen untersuchten, geben übereinstimmend an, daß die Mamma glykogenfrei sei. *Gierke* ist der Ansicht, daß sich in der Milchdrüse ein anderes Polysaccharid finde, das sich unserem mikrochemischen Nachweis entziehe. Infolgedessen läßt sich der reichliche Glykogengehalt in den Pagetzellen der Milchgänge nicht als eine Steigerung normaler Verhältnisse erklären. Auch ich habe in den normalen Milchgängen kein Glykogen gefunden. Doch ist es sehr gut denkbar, daß die Epithelien der größeren Milchgänge, falls sie, wie bei der Pagetschen Krankheit, in Wucherung geraten, auch die Fähigkeit annehmen, Glykogen zu speichern.

Für die von *Kreibich* vertretenen und nachher auch von *Zieler* teilweise angenommene Auffassung, daß die Pagetzellen anaplastische Melanoblasten seien, habe ich bei meinen Fällen keine Anhaltspunkte gefunden, da ich in den Pagetzellen nirgends Pigment und auch keine Übergänge zwischen pigmenthaltigen Epidermiszellen und Pagetzellen gesehen habe.

Wenn wir somit die Pagetzellen als umgewandelte Epithelzellen der Epidermis, der Talg- und Schweißdrüsen und der größeren Milchgänge betrachten, so erhebt sich die weitere *Frage, ob die unzweifelhafte Wucherung, der sie ihre Entstehung verdanken, bereits als beginnendes Carcinom betrachtet werden muß*.

Als Kennzeichen der carcinomatösen Wucherung müssen wir nach allgemeinen Erfahrungen das Überschreiten der dem normalen Epithel gezogenen Schranken und ganz besonders das infiltrative Wachstum in das benachbarte Bindegewebe hinein betrachten. In dieser Beziehung sind meine Fälle zum allergrößten Teil völlig negativ; denn ich habe weder isolierte Pagetzellen noch vereinzelte Pagetzellen im Bindegewebe des Coriums und der Mammilla gesehen. Ebenso habe ich sie überall in den Lymph- und Blutgefäßen vermißt. In meinem 2. Falle habe ich allerdings an einer Stelle eine Wucherung der Basalzellschicht in Form einiger unregelmäßiger Zapfen ähnlich einem beginnenden Basalzellencarcinom gefunden, jedoch waren diese Zapfen frei von Pagetzellen, obschon ich solche in der umgebenden Epidermis vorfand. Will man nun annehmen, die Pagetzellen seien Carcinomzellen, so

würde sich die erstaunliche Tatsache ergeben, daß sie als in der Epidermis verbleibende Krebszellen von den in der Tiefe wuchernden Zellen ganz verschieden wären. Nach meiner Auffassung würde eine solche Annahme den Boden der Wirklichkeit verlassen. Daß die Pagetzellen keine oder noch keine Krebszellen sind, ergibt sich auch aus den Beobachtungen anderer Untersucher, welche bei Pagetscher Krankheit der Mammilla einen Krebs vermißt haben (*Butlin* in 2 Fällen, *Sherwell, Duhring* und *Wile, Jamieson, Wickham* in 5 Fällen, *Karg, Lindt, Matzenauer, Fabry* und *Trautmann, Vignolo-Lutati, Arzt* und *Kren* in 4 Fällen und *Lorenzetti*). Im gleichen Sinne sind die Angaben über Pagetsche Krankheit an anderen Körperstellen (so am Rücken von *Brocq*, an der Nase von *Ravogli*, am Scrotum und Perineum von *Darier* und *Couillaud*, an der Vulva von *Dubreuilh*, an der Bauchwand von *Sheild* und an den Labien von *Arzt* und *Kren*) zu verwerten, bei denen auch niemals Krebs gefunden wurde.

Ich selbst habe die Präparate eines *Falles von klinischer Kraurosis vulvae* (J.-Nr. 3337/1925) gesehen, bei dem die histologische Untersuchung kein Carcinom, dagegen den typischen Befund einer Pagetschen Krankheit ergab. Der mikroskopische Befund lautet folgendermaßen:

Das Epithel der Vulva ist an den meisten Stellen stark verdickt und trägt an der Oberfläche hie und da eine sehr dicke Hornschicht mit Parakeratose. In den tieferen Schichten des Stratum corneum fallen einige stark geblähte helle Kerne auf. Das Stratum granulosum ist gut erhalten. Das Stratum germinativum bildet meist verlängerte und stellenweise auch verdickte Leisten, deren Epithelien gegen die Basalschicht aufgelockert sind. Hier finden sich teils einzeln, teils in Herden und Gruppen angeordnet, aufgeblähte rundliche Epithelien mit hellem, glykogenhaltigem, jedoch fettfreien Protoplasma mit runden und ovalen Kernen. Die Basalzellschicht besteht nicht aus zylindrischen, sondern meist aus abgeplatteten Zellen, hie und da fehlt sie ganz. Unter der Epidermis findet sich parallel der Oberfläche verlaufend eine Infiltrationszone von zahlreichen Plasmazellen, einigen eosinophilen und neutrophilen Leukocyten und Gruppen von Lymphocyten. Das Epithel der Talgdrüsen zeigt ähnliche Veränderungen wie die Epidermis. Die Schweißdrüsen zeigen keine Veränderungen. Ich möchte betonen, daß auch in diesem Falle die Pagetzellen stark glykogenhaltig waren.

Was nun die Milchgänge betrifft, so ist auch hier trotz der Wucherung des Epithels die Membrana propria unversehrt wie im 3. Falle oder nur stellenweise undeutlich wie im 1. Falle. Einzig im 2. Falle, wo von vereinzelten Milchgängen mit gewuchertem Epithel solide verzweigte Epithelsprossen in das umgebende Bindegewebe einwuchern, muß bösartige Entartung angenommen werden, jedoch enthalten gerade diese Epithelsprossen keine blasigen Pagetzellen, während sie in den Milchgängen mit gewuchertem Epithel anzutreffen sind. Ich kann auch hier die Pagetzellen im gewucherten Epithel der Milchgänge nicht als Carcinomzellen auffassen, da sie gerade in den Strängen des beginnenden Carcinoms fehlen. Der allmäßliche Übergang des normalen Epithels in das mit

Pagetzellen durchsetzte gewucherte Epithel der Milchgänge spricht dafür, daß die Pagetzellen nur stark mit Glykogen infiltrierte Epithelien darstellen.

Wenn ich nun auch die Anschabung abgelehnt habe, daß die Pagetzellen nichts anderes als in der Epidermis und ihren Anhangsgebilden entstandene Krebszellen sind, und ich weder die Ansicht von *Hannemüller* und *Landois*, die die Pagetzellen als durch Osmose und Diomose gequollene Epithelzellen ansehen, noch die Anaplasielehre von *Hansemann* (*Krogius*) für die Pagetzellen anerkennen kann, so muß doch noch die von verschiedenen Forschern vertretene Ansicht besprochen werden, daß die Pagetzellen Krebszellen sind, die in der Mamma oder in den Milchgängen primär entstanden sind und von hier aus in die Epidermis eindringen.

Unzweifelhaft besteht ja auch eine innige Beziehung zwischen der Pagetschen Krankheit und typischen Carcinomen. Dies geht aus den Befunden von *Butlin*, *Schweinitz*, *Morris*, *Crocker*, *Wickham*, *Jacobaeus*, *Krogius*, *of Schulten*, *Kronheimer*, *Schambacher*, *Hirschel*, *Elbogen*, *Hannemüller* und *Landois*, *Wegelin*, von *Winiwarter*, *Ribbert*, *Arzt* und *Kren* und meinem 3. Fall hervor, bei dem im Drüsenkörper der Mamma ein Carcinoma simplex völlig ausgebildet war. Diese häufige Kombination hat ja zu der obenerwähnten Auffassung geführt, daß die Pagetveränderungen der Mamilla durch ein Einwandern von Krebszellen aus den Milchgängen der Mamma in die Epidermis verursacht werde. Diese Ansicht vertreten *Jacobaeus*, *Schambacher*, *Ribbert*, *Reuter*, *Kyrle*, *Hirschel*, *M. B. Schmidt*, *Kaufmann*, *Aschoff* und *Arzt* und *Kren*, die letzteren für ihre Fälle von metastatischer Pageterkrankung.

Wie verhalten sich nun meine Fälle? Das Carcinoma simplex solidum meines 3. Falles, das aus anastomosierenden Strängen von großen vieleckigen Zellen mit meist runden, selten vielgestaltigen Kernen besteht, läßt keine blasigen Zellen erkennen. Das Corium zwischen Carcinomknoten und Epidermis ist völlig frei von Carcinomzellen, in der Epidermis hingegen sind an zahlreichen Stellen Pagetzellen zu finden. In den Milchgängen sind freilich auch Pagetzellen nachzuweisen, doch treten sie hier völlig selbstständig auf, ohne daß ein Einwuchern derselben aus dem Carcinom des Drüsenkörpers nachweisbar wäre. Es muß also die Bildung der Pagetzellen in dem gewucherten Epithel der Milchgänge völlig unabhängig vom Krebs der Mamma vor sich gegangen sein.

In meinem 2. Falle, wo von einzelnen Milchgängen carcinomatöse Epithelsprossen ausgehen, sieht man nicht etwa ein Fortschreiten des Carcinoms innerhalb der Milchgänge nach der Epidermis, sondern die Epithelsprossen wuchern nach Durchbruch der Membrana propria ins umgebende Bindegewebe. Sie enthalten keine Pagetzellen.

Wenn nun wirklich die Pagetzellen der Epidermis eingewanderte Krebszellen sein sollen, so kann ich mir nicht erklären, weshalb sie dann in der Epidermis oft nur in Gruppen oder vereinzelt zwischen normalen Epidermiszellen vorkommen sollten. Es ist doch wohl eher anzunehmen, daß die Epidermis durch Krebszellen ersetzt würde und daß sich die letzteren ganz ununterbrochen von den Mündungen der Milchgänge aus in der Epidermis ausbreiten würden. Zugleich wäre dann zu erwarten, daß diese Krebszellen da und dort ein Tiefenwachstum ins Corium hinein zeigen und sich nicht auf die Epidermis allein beschränken würden.

*Ribbert* spricht freilich von einem Wandern der Krebszellen innerhalb der Epidermis, und *Jacobaeus* erklärt die verstreute Lage der Pagetzellen in der Epidermis dadurch, daß sich die Epidermiszellen zwischen die sich teilenden Krebszellen hineinschleichen und sie so voneinander trennen.

Gegen eine derartige Erklärung spricht jedoch, wie schon von *Winiwarter* betont hat, daß die Pagetzellen in ekzemähnlich veränderten Hautstellen vorkommen, die bei Untersuchung in Serienschnitten mit dem zentralen Krebs nicht zusammenhängen. In meinem 3. Fall ist dies ebenfalls sehr ausgeprägt. *Ribbert* erklärt dies freilich damit, daß es sich hier um Metastasen durch verschleppte Krebszellen handle. Auf welchem Wege jedoch die Metastasen zustande gekommen sein sollen, sagt *Ribbert* nicht. Gewöhnlich sind ja die Hautmetastasen des Mammakrebses im Corium und nicht in der Epidermis lokalisiert und ein alleiniges Vorkommen in der Epidermis ist deshalb ganz unwahrscheinlich. Ebenso kann die Erklärung von *Jacobaeus* nicht befriedigen, denn daß die Krebszellen infolge Einschiebung von Epidermiszellen an Stellen gelangen, die von den Ausmündungen der Milchgänge weit entfernt sind, erscheint ganz ausgeschlossen. Ich glaube nicht, daß ein Carcinom sich so ausschließlich nur in der Epidermis ausbreiten würde, was doch eigentlich der Natur eines Krebses widerspricht. Damit will ich nicht behaupten, daß Krebszellen nicht in die Epidermis eindringen können, was ja tatsächlich bei Mammakrebsen, die direkt in die Haut einwachsen, nicht selten vorkommt. Ich habe zum Beispiel bei solchen Krebsen die Bilder, die *Ribbert* beschrieben hat, ebenfalls gesehen, und hier und da zeigen auch die in die Epidermis eingedrungenen Krebszellen eine gewisse Ähnlichkeit mit Pagetzellen, indem sie helle Vakuolen enthalten können oder sogar Siegelringzellen gleichen, jedoch fehlen die typischen vereinzelt liegenden runden blasigen Zellen in den oberen Schichten der Epidermis, wie sie bei der Pagetschen Krankheit vorkommen.

Ferner möchte ich darauf aufmerksam machen, daß das Einwuchern von Krebszellen in die oberflächlichen Schichten der Haut in der Epidermis noch andere Veränderungen verursacht, die *Wegelin* beschrieben hat.

*Wegelin* berichtet über 2 Fälle von Mammacarcinom, die das Corium infiltrierten und zum Teil in die Epidermis hineingewachsen waren. Die Krebszellen ließen sich meist von den Epidermiszellen leicht unterscheiden, da die Kerne der Krebszellen etwas größer waren und ihr Protoplasma heller erschien als das der Epidermiszellen. Innerhalb der Epidermis über den krebsig infiltrierten Teilen fanden sich Hohlräume, die in der Stachelzellschicht noch sehr klein waren, nach der Oberfläche hin sich vergrößerten und schließlich in Bläschen übergingen, welche zwischen den Lamellen der Hornschicht ein kavernöses System bildeten. In den Hohlräumen fand sich eine dem Schilddrüsenkolloid vergleichbare Masse. Die eigentümliche Bläschenbildung in der Epidermis beruht nach *Wegelin* auf einer ödematösen Durchtränkung des Papillarkörpers und der Epidermis, die eine Folge der Kompression der abführenden Hautgefäße durch die krebsige Infiltration des Coriums ist. Seither hat *Wegelin* (nach mündlicher Mitteilung) die gleichen Veränderungen noch in zahlreichen anderen Fällen von Mammacarcinom, aber auch im Schleimhautepithel über Lippen- und Zungencarcinomen gefunden. In seiner Arbeit bespricht er ausführlich unter Vergleichung mit einem Falle von Pagetscher Erkrankung die Beziehungen der Epidermisveränderungen über eingewucherten Mammarkrebsen zu der eigentlichen Pagetschen Krankheit und kommt dabei zur völligen Ablehnung der Gleichheit beider Affektionen.

von *Winiwarter* hat ebenfalls, wie auch ich in einem Falle, in der Tiefe ein Drüsencarcinom gefunden, ohne Pagetzellen darin nachweisen zu können. Er fand ebenfalls keinen Zusammenhang mit der Haut, doch faßt er, wie auch andere Untersucher (*Benjamins, Ehrhardt, Karg, Török, Matzenauer und Krogius*) die Pagetzellen als in der Epidermis entstandene Krebszellen auf.

Da ich nach der weiter oben dargelegten Auffassung die Pagetzellen nicht als Krebszellen ansehen kann, sondern als Epidermiszellen, die einer Glykogeninfiltration unterworfen sind, kann ich auch diesen Standpunkt nicht einnehmen.

Nun kann man sich aber auch die Frage vorlegen, ob nicht die Pagetsche Krankheit, falls man sie als primären Hautkrebs auffaßt, sekundär zu einem Carcinom in der Mamma führen kann (*Krogius*). Auch *Duhring* und *Wile* nehmen an, daß sich der Wucherungsvorgang vom Deckepithel auf die Milchgänge und dann auf das Drüsenepithe ausbreite, welches schließlich als Krebs in das Drüsenvolumen einbricht. Jedoch habe ich den Eindruck, daß sie die Pagetzellen selbst noch nicht als Krebszellen betrachten, wenigstens äußern sie sich nicht bestimmt über ihre Natur. Ich selbst kann jedenfalls nicht zugeben, daß die Pagetzellen einfach aus der Epidermis in die Milchgänge und von dort in den Drüsenkörper der Mamma einwandern, denn dagegen sprechen die gleichen Gründe, wie

sie gegen das Einwandern der Pagetzellen in umgekehrter Richtung, d. h. von den Milchgängen in die Epidermis von mir geltend gemacht wurden.

*Wie steht es nun mit der Auffassung, die Pageterkrankung sei eine präcarcinomatöse Veränderung?* In meinem 1. Falle habe ich wohl eine Wucherung des Epithels der größeren Milchgänge gefunden, doch blieb die Membrana propria überall intakt, so daß ein malignes Wachstum nicht angenommen werden konnte. Nun findet sich aber im 2. Falle eine Basalzellwucherung in der Epidermis, die allerdings noch nicht bestimmt als Carcinom angesehen werden kann, da sie in einer granulierenden Wunde an der Stelle einer früheren Probeexcision auftrat und infolgedessen vielleicht auch nur eine atypische Epithelwucherung darstellt. Von den Milchgängen jedoch waren Epithelstränge ins umgebende Bindegewebe vorgewuchert, die ich unzweifelhaft als beginnendes Carcinom deuten muß.

Ebenso ist in meinem 3. Falle im Drüsenkörper der Mamma ein typisches Carcinom ausgebildet. Die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen von Pagetscher Krankheit und echtem Krebs der Milchgänge oder des Drüsenkörpers der Mamma sind schon oben angeführt. Die meisten lassen sich nach dem ganzen klinischen Verhalten in dem Sinne deuten, daß die Pagetveränderung der Mammilla der Entstehung des eigentlichen Krebses vorausgeht. Auch in meinem 2. Falle hat man den Eindruck, daß die Epidermisveränderungen älter sind als die nur in geringem Maße ausgesproßenen krebsigen Epithelstränge der Milchgänge. Wenn nun auch in der Basalzellenwucherung und den Epithelsprossen der Milchgänge in meinem 2. Falle und auch in dem Mammacarcinom des 3. Falles die Pagetzellen fehlten, so ist doch die Annahme durchaus zulässig, daß die gewucherten Epithelien, unter denen die Pagetzellen auftreten, mit der Zeit in krebsiges Wachstum übergehen, und daß die Pagetschen Epithelveränderungen verhältnismäßig oft ein Vorstadium eines echten Krebses sind. Dafür scheint mir auch zu sprechen, daß die Epithelveränderung in den Milchgängen bei meinen Pagettfällen hier und da an die entsprechenden Wucherungen erinnert, die von *Krompecher* als cystischer Basalzellenkrebs beschrieben worden sind, wobei sowohl ein gyrriformer und retikulärer als ein festgefügter Typus vorkommen soll. Bei meinem 1. Falle habe ich ja sowohl solide als auch gitterförmige Epithelmassen in den größeren Milchgängen gefunden, jedoch fehlte hier jegliches Einwuchern der Epithelien in das Bindegewebe, so daß von einem Krebs hier noch keine Rede sein konnte.

Nicht zustimmen kann ich der Auffassung von *Arzt* und *Kren*, die sich wörtlich äußern: „Da wir aber auch eine zweite, allerdings kleine Gruppe von präcarcinomatösen Pageterkrankungen aufgestellt haben und für dieselben gerade das Fehlen jeder carcinomatösen Erkrankung im Drüsenparenchym als eines der

wichtigsten Kriterien betonen, so müssen die Pagetzellen in diesen Fällen eine andere Herkunft haben. Bei ihnen handelt es sich auch um Carcinomzellen, aber nicht um metastatisch verschleppte, sondern lokal aus dem Plattenepithel entstandene.“ Ich muß hier auf den Widerspruch, der in dieser Ansicht liegt, hinweisen. Wenn *Arzt* und *Kren* von einer präcarcinomatösen Erkrankung, die dem Carcinom vorausgeht, also selbst noch kein Carcinom ist, sprechen und annehmen, die Pagetzellen der Epidermis seien in diesen Fällen lokal aus dem Plattenepithel entstandene Carcinomzellen, so kann doch sicherlich nicht mehr von einem präcarcinomatösen Zustand gesprochen werden; denn dann handelt es sich eben schon um ein Hautcarcinom und nichts anderes. Es gibt sicherlich nur eine Art von Pagetzellen, die ich als veränderte, mit Glykogen infiltrierte Epithelzellen auffasse. Sie sind ein Zeichen einer präcarcinomatösen Veränderung der Haut, sind aber selbst noch keine Krebszellen.

*Darier* bezeichnet die Pagetsche Krankheit als epitheliomatös, er gebraucht den Ausdruck präcarcinomatös nicht, da er die coccidien-ähnlichen zelligen Degenerationen auch bei Epitheliomen gefunden hat. *Bowen* rechnet die Pagets disease zu den präcarcinomatösen Erkrankungen, wie ja auch die von ihm beschriebene Dermatose. Da nun eine große Analogie besteht zwischen Bowenscher und Pagetscher Erkrankung, erlaube ich mir, kurz meine Fälle mit der Bowenschen zu vergleichen. Meine Fälle sind alle unikulär gegenüber der Bowenschen Dermatose, die multikulär vorkommt. Der Hauptunterschied im histologischen Bau zwischen Pagetscher und Bowenscher Erkrankung wird namentlich von *Bowen*, *Darier*, *Lauste*, *Thibaut*, *Grütz* und *Gutmann* im Vorhandensein von Hyperkeratose und Parakeratose bei der Bowenschen Krankheit gesehen, die bei der Pagets disease fehlen sollen. In *Reuters* Fall war die Parakeratose freilich vorhanden. Dagegen läßt *Sequeira* überhaupt keinen Unterschied im histologischen Bau gelten und betont, den gleichen Befund bei beiden Affektionen gefunden zu haben. *Savatard* hält die präcarcinomatöse Dermatose von *Bowen* für eine extramammilläre Form von Paget-Erkrankung und konnte mit *Macleod* Hyperkeratose auch bei der Pagetschen Krankheit nachweisen.

In meinen Fällen von Pageterkrankung der Brustwarze konnte ich nirgends Hyperkeratose noch Parakeratose nachweisen, während in dem Präparat von der Vulva mit Pagets disease eine deutliche Hyperkeratose und Parakeratose vorhanden war. Die verklumpten Riesenkerne, welche von verschiedenen Forschern (*Jessner*, *Lauste*, *Thibaut*, *Barbier*, *Grütz*, *Ducrey*) als ein besonderes Merkmal der Bowenschen Krankheit hingestellt werden, waren hier nur sehr spärlich vertreten. Immerhin möchte ich doch eine sehr weitgehende Ähnlichkeit der beiden Leiden annehmen, und ich glaube, daß man wohl die *Pagetsche Krankheit als präcarcinomatös auffassen darf*, dafür spricht sowohl die klinische Erfahrung als auch die unzweifelhafte Wucherung, die in den tiefen Schichten der Epidermis und im Epithel der Milchgänge nachweisbar ist.

Nun ist die Frage noch zu erörtern: *Beginnt die Epithelveränderung in der Epidermis, in den Milchgängen oder vielleicht in den Anhangsgebilden der Haut?* In meinem 1. Falle waren sowohl in der Epidermis als auch in den Ausmündungen der Milchgänge in ziemlich gleichmäßiger Verteilung und ohne größere Unterbrechung Pagetzellen nachweisbar. In den beiden anderen Fällen jedoch war ein Zusammenhang nicht zu finden, was darauf beruhen kann, daß die Ausmündungen der größeren Milchgänge in meinen Schnittserien nicht mehr getroffen waren. Immerhin ist mir eine gleichzeitige autochthone Entstehung der Pagetzellen an verschiedenen Stellen am wahrscheinlichsten, und zwar aus folgendem Grunde: In meinem 1. Falle finden sich nämlich Pagetzellen in den Knäueln und Ausführungsgängen der Schweißdrüsen, doch nie in den Ausmündungen derselben. In diesem Falle ist also ein Eindringen der Pagetzellen von der Epidermis aus in die Knäuel der Schweißdrüsen per continuitatem unbedingt ausgeschlossen und auch eine Verschleppung auf dem Lymphwege kommt nicht in Betracht, da, wie schon erwähnt, die Lymphspalten und Lymphgefäß des Coriums vollkommen frei von Pagetzellen sind und letztere in den Schweißdrüsen stets innerhalb der Membrana propria liegen. Wir dürfen uns hier auch in Erinnerung rufen, daß die Epidermis mit ihren Anhangsgebilden und der Mamma eine genetische Einheit darstellt und daß demnach sehr wohl entsprechende Veränderungen an verschiedenen Stellen dieses Systems auftreten können. In ganz ähnlicher Weise läßt auch Gaarenstrom die Zellwucherung und Entartung, welche zur Bildung der Pagetzellen führen soll, sowohl im Epithel der Haut als in den Milchgängen und Acini der Milchdrüse entstehen.

Wenn nun die Pagetsche Epithelwucherung *multizentrisch* auftritt und an Ort und Stelle in der Epidermis, den Anhangsgebilden der Haut und den Milchgängen entsteht, ist es denn nicht auch möglich, daß das sich anschließende Carcinom an verschiedenen Stellen beginnen kann? Könnte nicht vielleicht gerade der 2. Fall, der eine Basalzellwucherung in der Epidermis und solide krebsige Epithelsprossen an einigen Milchgängen zeigt, vielleicht auf diese Art gedeutet werden? Es würde sich dann hier die Frage der Multizentrität und der Multiplicität der Carcinomentwicklung aufrollen lassen, die ich hier nicht zu entscheiden wage, für die aber gerade die Beobachtungen bei der Bowenschen Krankheit sprechen. Wahrscheinlich ist auf diese Art auch das Carcinoma simplex des 3. Falles entstanden; denn es ist sehr wohl denkbar, daß in den Drüsengangsstücken der Mamma eine krebsige Epithelwucherung gleich wie die Pagetsche Veränderung in der Epidermis und in den größeren Milchgängen selbständig einsetzt. Dabei kann ich freilich nicht entscheiden, ob der Krebs zeitlich vor oder nach den Hautveränderungen entstanden ist, da ja die Epithelwucherung nicht an allen Stellen gleich weit fortgeschritten zu sein braucht, und die Ana-

mnese in diesem Falle fehlt. Nach der klinischen Beobachtung scheint jedenfalls in manchen Fällen die Veränderung der Haut an der Mammilla der Krebsentwicklung in der Mamma vorauszugehen.

Was die Deutung der *Zellinfiltration unter der Epidermis und in der Umgebung einiger veränderter Milchgänge* anbelangt, so schließe ich mich der Auffassung von *Krogius* an, nach welcher der Infiltrationswall als eine Reaktion des Bindegewebes auf den Reiz, der von der veränderten Epidermis ausgeht, zu betrachten ist. Ich füge hier hinzu, daß der gleiche Infiltrationswall um viele Milchgänge, die Pagetzellen enthalten, ausgebildet ist. Der Umstand, daß gerade an einigen Milchgängen mit vielen Pagetzellen die entzündliche Infiltration noch fehlt, spricht auch dafür, daß die Epithelveränderung primär und nicht Folge einer Entzündung ist.

Über die *Ätiologie der Pagetschen Krankheit* haben sich die Autoren meist nicht ausgesprochen. Es hängt das damit zusammen, daß die Forscher, welche die Pagetsche Krankheit als Carcinom auffassen, der Ansicht sind, daß solange die Frage der Ätiologie des Carcinoms für die Wissenschaft noch ein großes Fragezeichen bedeutet, auch über die Pagetsche Krankheit kein Urteil gefällt werden könne (*Krogius*).

Von anderen Untersuchern, die die Pageterkrankung nicht als Carcinom auffassen, äußert sich *Vignolo-Lutati* zur Frage der Ätiologie. Er fand in seinem Falle Atrophie des subpapillären und tiefen Nervenplexus, die er als eine Folge einer Perineuritis und interstitiellen Neuritis auffaßt. Er stellt dann 3 Theorien über die Pagetsche Krankheit auf.

In der ersten glaubt er an eine Dystrophie der Epidermis, die ihre Entstehung nervösen Störungen im erkrankten Gebiete verdankt, diese wiederum sollen dann durch eine Auto intoxikation bedingt worden sein.

In der 2. Theorie spricht er von einer angeborenen Dystrophie der Epidermis, die in einem latenten Zustande verbleiben würde bis zu dem Augenblicke, wo sie unter besonders günstigen, uns völlig unbekannten Verhältnissen ihren Ausbruch nehme. In diesem Falle würden alle histopathologischen Erscheinungen sekundär nach den Veränderungen in der Epidermis auftreten.

In der 3. Theorie glaubt er, daß dermatitische Erscheinungen durch äußere Reize zustande gekommen seien, die sich auch dem oberflächlichen Nervenplexus mitgeteilt hätten. Dadurch komme es zu einer Entstehung einer atrophierenden Perineuritis und Neuritis des tiefen Plexus und die Entartungerscheinungen in der Epidermis wären dann eine sekundäre Erscheinung.

*Vignolo-Lutati* selbst entscheidet sich für keine seiner Theorien. Ich kann dieselben jedenfalls nicht annehmen, da aus meinen histologischen Befunden hervorgeht, daß die Epithelveränderung primär entstanden ist und ich die Veränderungen im Corium als sekundär entstanden auffasse.

Ich konnte aus der Literatur auch keine Angaben finden, ob der Pagetschen Krankheit Traumen oder gehäufte Schwangerschaften vorangegangen sind, wobei man im letzteren Falle an Schädigungen der Brustwarze beim Stillen denken kann. Der Umstand, daß die Mehrzahl der Fälle von Pagetscher Erkrankung bei Frauen nach dem Klimakterium

auftritt (von meinen 3 Fällen waren zwei 75 und 74 Jahre alt), läßt jedoch diesen Faktor ziemlich bedeutungslos erscheinen. Andere äußere Reizwirkungen sind in der Literatur nirgends erwähnt, so daß die Reiztheorie bei der Entstehung dieser praecarcinomatösen Dermatose bis jetzt versagt.

Etwas möchte ich hier aber noch erwähnen. Ich habe in meinen Fällen in den Pagetzellen viel Glykogen gefunden. Wäre es vielleicht möglich, daß die aus dem Glykogen entstehende Milchsäure zu einer Auflockerung der Gewebe führt und so dem entstehenden Carcinom den Boden vorbereitet? Dies ist eine Hypothese, die ich unter allergrößter Zurückhaltung hier ausspreche, namentlich unter Hinweis auf die Arbeiten *Bierichs*, der gestützt auf *Warburgs* Mitteilungen in den Krebszellen durch vermehrte Glykolyse Milchsäure entstehen läßt, welche zu einer Quellung der kollagenen Fasern in der Lederhaut führen soll. Ich möchte freilich vorläufig noch bezweifeln, daß dieses Moment für sich allein das Tiefenwachstum des Epithels herbeiführt, aber es ist immerhin wahrscheinlich, daß die entzündliche Infiltration im Corium bei der Pagetschen Krankheit durch eine gesteigerte Milchsäurebildung durch Glykose herbeigeführt wird.

Daß die Glykogenanhäufung in den Zellen der Milchgänge und der Brustwarze etwa mit der spezifischen Absonderung der Mamma zusammenhängt, ist deshalb unwahrscheinlich, weil, wie schon erwähnt, eine große Zahl von Pagetfällen erst nach Aufhören der Milchung auftritt und andererseits die gleichen glykogenhaltigen Pagetzellen an anderen Stellen der Haut sich abbilden können. Ebenso sprechen die negativen Befunde von *Gierke*, welcher das Glykogen in der normalen Mamma vermißte, gegen einen Zusammenhang der Milchzuckerabsonderung in der Brustdrüse mit dem Auftreten der glykogenhaltigen Pagetzellen bei der Pagetschen Krankheit.

Ich komme nach meiner Beurteilung der Pagetschen Krankheit zu folgenden Schlüssen:

1. *Die Pagetsche Erkrankung der Mammilla ist eine praecarcinomatöse Veränderung.*

2. *Die Pagetzellen sind nicht primär in der Epidermis entstandene oder von anderswoher in die Epidermis verschleppte Carcinomzellen, sondern gewucherte Epithelien, welche ihr blasiges Aussehen einer Glykogeninfiltration verdanken.*

3. *Die Pagetzellen können sich selbständig und multizentrisch in der Epidermis, den Anhangsgebilden der Haut (Talg-, Schweißdrüsen, Haarbälgen) und in den Milchgängen entwickeln.*

4. *Das sich anschließende Carcinom kann sowohl vom Deckepithel als auch von den Anhangsgebilden der Haut und den Milchgängen seinen Ausgang nehmen.*

*5. Die Pagetsche Krankheit weist eine weitgehende Ähnlichkeit mit der Bowenschen Dermatose auf, welche ebenfalls allgemein als praecarcinomatöse Veränderung betrachtet wird.*

### Nachtrag.

Während der Korrektur wurde ich noch auf zwei neuere Arbeiten aufmerksam:

1. *Cheatle, Paget disease of the nipple.* Brit. journ. of surg. **12**, Nr. 46. 1924. (Ref. in Annales d'anat. pathol. med.-chir. **3**, Nr. 7. 1926.) Verfasser nimmt an, daß sich das Carcinom von der Oberfläche der Mamilla aus entwickle und sich auf dem Wege der Milchgänge nach der Tiefe hin ausbreite und das Drüsengewebe zerstöre. Der Ausbreitung auf dem Lymphwege mißt Verfasser keine Bedeutung bei.

2. *Heilmann, Über beginnenden Pagetkrebs der Mamma.* Zeitschr. f. Krebsforschung **23**. 1926. Der Verfasser, der einen eigenen Fall beschreibt, kommt zu folgendem Schluß: „Ein intraepidermales Carcinom kann überall am Körper (wenn auch selten) vorkommen. Die Pagetsche Krankheit kommt nur an der Brustwarze oder dem Warzenhofe vor, gehört anatomisch entweder zu den echten, primär intraepidermalen Carcinomen oder (wohl öfter) zu den sekundär intraepidermal fortschreitenden Carcinomen.“

Diese beiden Arbeiten ändern an meiner Auffassung der Pagetschen Krankheit nichts, da ich die letztere als eine präcarcinomatöse Veränderung ansehe und noch nicht als eigentlichen Krebs.

### Literaturverzeichnis.

*Arzt und Kren,* Die Paget disease mit besonderer Berücksichtigung ihrer Pathogenese. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **148**. 1924. — *Aschoff, L.* Lehrbuch der pathologischen Anatomie Bd. II, S. 626. Jena 1923. — *Asselbergks*, Zwei Fälle von Pagets Krankheit. Presse méd. belg. 1901, Nr. 2; ref. Monatshefte für prakt. Dermatologie **33**, 472. 1901. — *Audry, C.*, Note sur un cas de maladie de Paget. Ann. de dermatol. et de syphilitigr. 1896, S. 644. — *Audry, C.*, Sur un cas d'épithéliomatose de Paget à forme pigmentaire; une théorie du cancer du sein. Ann. de dermatol. et de syphilitigr. 1906, S. 529. — *Benjamins, C. E.*, Pagets disease of the nipple. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. **34**, 914. 1898; zit. nach *Ehrhardt*. — *Bierich, R.*, Zur Energetik der Bildung maligner Tumoren. Zeitschr. f. Krebsforsch. **18**, 59. 1920. — *Bierich, R.*, Über histologische Probleme in der Geschwulstforschung. Zeitschr. f. Krebsforsch. **18**, 226. 1920. — *Bierich, R.*, Über die Beteiligung des Bindegewebes bei der experimentellen Krebsforschung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 1. 1922. — *Bierich, R.*, Untersuchungen über Krebsbildung. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 36, S. 1145. — *Bowen, J. T.*, Precancerous dermatoses, the further course of two cases, previously reported. Journ. of cut. diseases includ. Syphil. 1912; ref. Dermatol. Wochenschr. **55**, 1131. 1912. — *Bowen, J. T.*, Präcanceröse Dermatosen, eine Studie über 2 Fälle chronischer atypischer Epithelproliferation. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **38**. 1920; ref. Dermatol. Wochenschr. **71**, 452. 1920. — *Bracht*, Präcanceröser Vulvatumor. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **80**. 1918. — *Brocq, L.*, Analyse critique de la maladie de Paget. Ann. de dermatol. et de syphilitigr. 1883; ref. Thèse de Wickham 1890. — *Brunner, H.*, Über Glykogen in der gesunden und kranken Haut. Inaug.-Diss. Bern 1907. Verhandl. d. dtsc. dermat.

Ges., 9. Kongreß 1907. — *Bullin-Trentham, H.*, On the minute anatomy of two breasts, the areola of which had been the seat of a long standing eczema. Medic-chirurg. Trans. **59**, 107. 1876; ref. Thèse de Wickham 1890. — *Bullin Trentham, H.*, On the minute anatomy of two cases of carcinoma of the breast preceeded by eczema of the nipple and areola. Medic.-chirurg. Trans. **60**, 153; ref. Thèse de Wickham 1890. — *Cheatle, George*, Paget's disease of the nipple. Brit. journ. of surg. **12**, Nr. 46, S. 284. 1924; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **16**, 570. 1925. — *Crocker, R.*, Affection of the scrotum ressembling Paget's disease of the nipple. Patholog. Society of London 6 and 10 nov. 1888; ref. Thèse de Wickham 1890. — *Danel, L.*, Dyskératose de Bowen. Dégénérescence cancéreuse locale et ganglionnaire. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1923, S. 529. — *Darier, J.*, Sur une nouvelle forme de psorospermose ou maladie de Paget. Bull. méd. 1889; ref. Thèse de Wickham 1890. — *Darier, J.* et *Couillaud*, Sur un cas de maladie de Paget de la région périnéo-anale et scrotale. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1893, S. 33. — *Darier, J.*, Note sur l'anatomie patholog. de la maladie dite „Psorospermatoze folliculaire végétante“. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1896, S. 742. — *Darier, J.*, Des affections précancéreuses de la peau et des muqueuses. Bull. de l'assoc. franc. pour l'étude du cancer 1908, Nr. 1; ref. Zeitschr. f. Krebsforsch. **8**, 137. 1910. — *Darier, J.*, Die präcanceröse Bowensche Dermatose, linsenförmige und scheibenförmige Dyskeratose. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1914; ref. Dermatol. Wochenschr. **61**, 868. 1915. — *Darier, J.*, Le cancer de la dermatose précancéreuse de Bowen. Ann. de dermatol. et de syphiligr. **1**. 1920; ref. Dermatol. Wochenschr. **71**, 475. 1920. — *Darier, J.*, Grundriß der Dermatologie. Deutsche Übersetzung von Zwick, Berlin 1913. — *Davis*, A case of Paget's disease of the nipple. Roy. Soc. Medic. London 1912/1913. **6**. Dermat. Sect. 5; ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **115**, 413. 1913. — *Delbet*, Remarque sur les états précancéreux et leur traitement. Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 1908, Nr. 2; ref. Zeitschr. f. Krebsforsch. **8**, 138. 1910. — *Dietrich, H.*, Über beginnenden Pagetkrebs und über Ekzem bei Carcinom der Mamma. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., Jena, **17**, 329. 1914. — *Dubreuilh, W.*, Paget's disease of the vulva. Brit. journ. of dermatol. 1901; ref. Brit. med. journ. 1901, S. 797. — *Ducrey*, Die präcanceröse Dermatose von Bowen. Klinische und pathologisch-anatomische Studie. Rom 1923; ref. Dermatol. Wochenschr. **77**, 1366. 1923. — *Duhring, L.*, Deux cas de maladie de Paget du mamelon. Americ. journ. of the med. sciences 1883, S. 116; ref. Thèse de Wickham 1890. — *Duhring, L.* and *Wile*, On the pathology of Paget's disease of the nipple. Americ. journ. of the med. sciences 1884; ref. Thèse de Wickham 1890. — *Ehrhardt, O.*, Über Paget's disease. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **54**, 130. 1900. — *Elbogen, G. Ad.*, Zur Kenntnis von Paget's disease of the nipple. H. Chiaris Festschrift 1908; ref. Zentralbl. f. allg. Pathologie **20**, 891. 1909. — *Fabry, J.*, und *H. Trautmann*, Beiträge zur Pagetschen Erkrankung. Ätiologie und Pathologie der Paget disease. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **69**, 37. 1904. — *Fox, C.*, and *J. M. Macleod*, On a case of Paget's disease of the umbilicus. Brit. journ. of dermatol. **16**, 41. 1904; zit. nach *Hannemüller* und *Landois*. — *Forrest, R. N.*, Paget's disease of the nipple. Glasgow med. journ. **14**, 457. 1880; ref. Thèse de Wickham. — *Gaarenstroom*, Pagetsche Erkrankung der Brustwarze. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1913, Nr. 8. — *Gargano Claudio*, La malattia di Paget. Ann. ital. di chir. **1**, 500. 1922; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, 37. 1923. — *Gierke, Ed.*, Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **37**, 502. 1905. — *Gierke, Ed.*, Physiologische und pathologische Glykogenablagerung. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **11**, 871. 1907. — *Grisel et P. Salmon*, Un cas de maladie de Paget. Ann. de dermatol. et de syphiligr.

1891, S. 1126. — *Grütz, O.*, Klinisch-histologische Beobachtungen zum Problem der Krebsentwicklung. Beiträge zur Histologie der Bowenschen präcancerösen Dermatose. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* **21**, 415. 1924. — *Gutmann, C.*, Über die Bowensche Dermatose. *Dermatol. Wochenschr.* **80**. 1925. — *Handley, S.*, Non malignant diseases of the breast and their relation to Mammary Cancer. *Brit. med. journ.* 1911, S. 309. — *Hannemüller, K.*, und *F. Landois*, Paget's disease of the nipple. *Beitr. z. klin. Chir.* **60**, 296. 1908. — *Hansemann, D.*, Über asymmetrische Zellteilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **119**, 299. 1890. — *Hansemann, D.*, Über pathologische Mitosen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **123**, 356. 1891. — *Hapwell-Smith*, Paget's Disease of the gums. *Patholog. Soc. of London* 1904; ref. *Brit. med. journ.* 1904, S. 1574. — *Hartzell, M. B.*, Extramammary Paget's disease, with a report of a case occurring on the forearm. *Journ. Cut. Diseases* **24**, 289; 1906; zit. nach *Sekiguchi*. — *Hirschel, G.*, Über Pagetsche Krankheit. *Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.* **1**, Sup., S. 573. 1905. — *Hissink, C. H.*, Die Bowensche Krankheit. *62. Generalvers. der nied. Dermat.*, Amsterdam 1921; ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* **5**, 21. 1922. — *Hoop, E. van*, Ein Fall von Bowenscher Krankheit. *Nederlandsch tijdschr. v. geneesk.* **65**, Nr. 11. 1921; ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* **3**, 168. 1922. — *Hutchinson jun., J.*, Paget's disease of the nipple with Psorospermie. *Pathol. Soc. of London*, march 1890; ref. *Thèse de Wickham* 1890. — *Jacobaeus, H. C.*, Paget's disease und sein Verhältnis zum Milchdrüsencarcinom. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **178**, 124. 1904. — *Jamieson, W. A.*, Diseases of skin. *Bd. II, Edinb. Pentland*, 1882, S. 600; zit. nach *Wickham*. — *Jessner, M.*, Die Bowensche Krankheit. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **134**, 361. 1921; — *Jungmann, A.*, und *J. Pollitzer*, Über Paget's disease. *Dermatol. Zeitschr.* **11**. 1904; ref. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* **2**, 366. 1904. — *Karg, C.*, Über das Carcinom. *Dtsch. Zeitschr. f. Chir.* **34**, 133. 1892. — *Kaufmann, E.*, Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie. Berlin u. Leipzig 1922, S. 1387. — *Kilgore, Alson R.*, Is Paget's disease of the nipple primary or secondary to cancer of the underlying breast? *Arch. of surg.* **3**, Nr. 2, S. 324. 1921. — *Klestadt, W.*, Über Glykogenablagerung. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **15**, 349. 1911. — *Kreibich, C.*, Zum Wesen der Pagetschen Krankheit. *Berl. klin. Wochenschr.* 1911, S. 2193. — *Krogius, A.*, Beitrag zur Kenntnis von Paget's disease of the nipple. *Dtsch. Zeitschr. f. Chir.* **73**, 165. 1904. — *Krompecher, E.*, Über Schweißdrüsencysten der Brustdrüse und deren Krebse. *Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges.* **16**, 363. 1913. — *Krompecher, E.*, Zur Histogenese und Morphologie der Cystenmamma. *Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.* **62**, 403. 1916. — *Krompecher, E.*, Zur vergleichenden Histologie der Basaliome. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* **19**, 28. 1923. — *Krompecher, E.*, Weitere Beiträge über das Polycystoma mammae und dessen Beziehungen zu den Geschwülsten. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **250**, 495. 1924. — *Kronheimer*, Über Morbus Paget. *Münch. med. Wochenschr.* 1925, S. 540. — *Kyrle, J.*, Drüsencarcoma der Mamma unter dem Bilde der Paget's disease. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* **83**, 187. 1907. — *Lang, E.*, Dermatosis epithelialis degenerativa circumscripta (Paget's disease). *Wien. klin. Wochenschr.* 1905, S. 336. — *Lauste, Thibaut et Barbier*, Un nouveau cas de maladie de Bowen. *Bull. de la soc. franç. de dermatol. et syphil.* 1924, S. 7. — *Lawson, G.*, A case of cancer of the breast following long standing eczema of the nipple. *Chir. Society trans. London* **13**, 34. 1880; zit. nach *Hannemüller* und *Landois*. — *Lindt, R.*, Über Paget-Krankheit. *Mitteil. aus den Kliniken und mediz. Instituten der Schweiz.* Basel 1894/1895, S. 493. — *Lorenzetti*, Morbo di Paget della mamella. *Osp. magg.*, 31. VII. 1925; ref. *Zentralbl. f. Chir.* 1925, Nr. 50, S. 2853. — *Lubarsch, O.*, Glykogenendegene-

ration. *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **1**, II. Abt., S. 166. 1895. — *Lubarsch, O.*, Über die Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerung. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **183**, 188. 1906. — *Mac Call, Anderson*, Note on Paget's disease of the nipple. *Glasgow med. journ.* 1883; ref. Thèse de Wickham 1890. — *MacCormac, H.*, and *L. Savatard*, Discussion on the cancerous and precancerous conditions of the skin. *Brit. med. journ.* 1925, Nr. 3324. S. 457; ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* **16**, 58. 1925. — *Malinowski, F.*, Eine ungewöhnliche Form von Metastasen in der Haut des Mammacarcinoms und das Verhältnis zur Pagetschen Krankheit. *Monatsh. f. prakt. Dermatol.* **44**, 329. 1907. — *Martinotti, C.*, Sulla dermatosi precancerosa di Bowen. *Soc. ital. di Dermatol. et Sifil. Roma*, **12**, 15. 1921; ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* **5**, 477. 1922. — *Martinotti, C.*, Gli epitheliomi superficiali della cute. *Arch. ital. di chir.* **10**, 471. 1924; ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* **16**, 691. 1925. — *Matzenauer, R.*, Paget's disease. *Monatsh. f. prakt. Dermatol.* **35**, 205. 1902. — *Morris, H.*, On two cases of carcinoma of the breast preceded by so-called eczema of the nipple and areola. *Roy. Med. and Chirurg. Society, Sitzg. v. 9. XII. 1879. Medic. chirurg. trans.* **63**, 37. 1880; ref. Thèse de Wickham 1890. — *Morris, H.*, On a case of epithelioma of the neck following a patch of chronic skin disease. *Med. chirurg. trans.* 1880; ref. Thèse der Wickham 1890. — *Neisser*, Über den gegenwärtigen Stand der Psorospermoselehre mit mikroskopischen Demonstrationen. *Verhandl. der deutsch. dermatol. Gesellschaft* 1892, S. 80; zit. nach *Hannemüller* und *Landois*. — *Nobl*, Epitheliom. *Wiener dermat. Gesellsch.*, Sitzung vom Nov. 1922; ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* **7**, 370. 1923. — *Nösske, H.*, Untersuchungen über die als Parasiten gedeuteten Zelleinschlüsse im Carcinom. *Dtsch. Zeitschr. f. Chir.* **6**, 352. 1906. — *Orth, J.*, Präcanceröse Krankheiten und künstliche Krebs. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* **10**, 42. 1911. — *Paget, James*, On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Bartholomew's Hospital reports* 1874; ref. Thèse de Wickham 1890. — *Pautrier, L. M.*, Dermatose pré-cancéreuse de Bowen. *Bull. de la soc. franç. de dermatol. et syphil. Séance du 14 mai 1922*. — *Pick, F. J.*, Der Befund von Psorospermien in einem Fall von Paget-Krankheit an der Glans penis. *Prag. med. Wochenschr.* 1891, Nr. 24, S. 282; zit. nach *Lindt*. — *Pautrier, L. M.*, *Georges Lévy et Salmon*, Maladie de Paget du mameilon. *Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de Syphil.* 1924, Nr. 7, S. 106; ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* **16**, 333. 1925. — *Porter, C. H.*, A disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary glands. Paget's disease. *Brit. med. and surg. journ.* **106**, 412. 1882; ref. Thèse de Wickham. — *Reuter*, Über Paget-Krebs der Mamma. *Inaug.-Diss.* Leipzig 1912. — *Ribbert, H.*, Über Einschlüsse in Epithelien bei Carcinom. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1905, Nr. 31. — *Ribbert, H.*, Das Carcinom des Menschen. Bonn 1911, S. 225. — *Ribbert, H.*, Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Leipzig 1919, S. 671. — *Ribbert, H.*, Über den Paget-Krebs. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1905, Nr. 31. — *Rovigli, A.*, Die Ätiologie der Pagetschen Krankheit. *Monatsh. f. prakt. Dermatol.* **19**. 1894; ref. *Fortschr. d. Med.* 1896, S. 440. — *Schambacher, A.*, Anatomisches über Paget's disease of the nipple. *Dtsch. Zeitschr. f. Chir.* **80**, 332. 1905. — *Schmidt, M. B.*, Paget's Brustdrüsenerkrankung. *Münch. med. Wochenschr.* 1912, Nr. 22, S. 1250. — *Schulten of M.*, Über Paget's disease of the nipple nebst Mitteilung eines typischen und hochgradigen Falles dieser Krankheit. *Arch. f. klin. Chir.* **48**, 917. 1894. — *Schwartz und Busman*, Paget's disease of the nipple. *Arch. of dermatol. a. syphilo.* **10**, Nr. 5, S. 647. 1924; ref. *Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh.* **16**, 571. 1925. — *Schweinitz*, Paget's disease. *Med. News.*, 9 febr. 1884; ref. Thèse de Wickham. — *Sheild, A. M.*, A remarkable

case of disease of the skin of the abdominal wall. Brit. journ. of dermatol. **9**. 1897; zit. nach *Hannemüller* und *Landois*. — *Sekiguchi, Sh.*, Historical Notes on Paget's disease of the nipple. Mitteil. aus dem Pathol. Institut der kais. Universität Sendai, Japan **1**. 1921. — *Sekiguchi, Sh.*, and *Tashiro Osame*, Paget's disease of the nipple. Mitteil. aus dem Pathol. Institut der kais. Universität Sendai, **1**. 1921. — *Sequeira, J. H.*, Multiple carcinoma of the skin „Precancerous dermatose of Bowen“. Brit. journ. of dermatol. a. syphil. **33**, Nr. 5, S. 173. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**, 377. 1922. — *Taylor, J.*, A case of Paget's disease treated by X Rays. Brit. med. journ. 1907, S. 643. — *Thin, G.*, Eczema of the nipple and cancer of the breast. Brit. med. journ. 1880; ref. Thèse de Wickham 1890. — *Thin, G.*, Malignant papillary dermatitis of the nipple and the breast, tumours with which it is found associated. Brit. med. journ. 1881, S. 760 u. 798; ref. Thèse de Wickham 1890. — *Thin, G.*, On the connection between disease of the nipple and areola and the tumours of the breast. Trans. of the Pathol. Soc. of London 1881, S. 218; ref. Thèse de Wickham 1890. — *Tommasoli, P.*, Contributo alla studio dell' epithelioma epidermico (epithelioma verrucoso abortivo; malattia di Paget della verga). Monatsh. f. prakt. Dermatol. **19**, 153. 1894. — *Török, L.*, Die protozoenartigen Gebilde des Carcinoms und der Pagetschen Krankheit. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **16**, 209. 1893. — *Tschlenoff, M.*, Über die Pagetsche Krankheit (Paget's disease of the nipple). Dermatol. Zeitschr. **12**, H. 2, 4, 5. 1905; ref. Zeitschr. f. Krebsforsch. **3**, 337. 1905. — *Unna, P.*, Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1897, S. 737. — *Unna, P.*, Über Pseudoparasiten der Carcinome. Zeitschr. f. Krebsforsch. **3**, 218. 1905. — *Vignolo-Lutati, C.*, Über einen seltenen Fall von Pagetscher Krankheit. Mohnatsh. f. prakt. Dermatol. **42**, Nr. 5. 1906. — *Wegelin, C.*, Über bläschenförmiges Ödem der Epidermis bei Carcinom der Mamma. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, Nr. 39. — *Wickham, L.*, Maladie de peau dite maladie de Paget. Thèse de Paris 1890. — *Winfield, J.*, Ein Fall von Pagetscher Krankheit an den Lippen. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **22**, 314. 1896. — *von Winiwarter, A.*, Über Pagetsche Krankheit. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **85**, 239. 1907. — *Zieler, K.*, Über die unter dem Namen „Paget's disease of the nipple“ bekannte Hautkrankheit und ihre Beziehung zum Carcinom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **177**, 293. 1904. — *Zieler, K.*, Über intraepidermiale Krebsausbreitung und die unter dem Namen „Paget's disease“ bekannte Erkrankung der Haut. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., Jena 1914, S. 335.