VIII.

Beitrag zur Kenntnis von „Pagets disease of the nipple“.

Von

Prof. Dr. **Ali Krogius,**

Direktor der chirurgischen Universitätsklinik in Helsingfors.

(Mit 3 Abbildungen im Text und Tafel II. III.)

Die rätselhafte Affektion der Brustwarze und umliegenden Haut, die unter dem Namen „Pagets disease of the nipple“ bekannt ist, hat seit dem Jahre 1874, wo sie zuerst von Sir James Paget als eine besondere Krankheitsform beschrieben wurde, den Gegenstand eines lebhaften, wenn auch nur sporadisch aufflammenden Interesses von seiten der Chirurgen und Dermatologen nicht weniger als der pathologischen Anatomen gebildet und eine stattliche Reihe von Veröffentlichungen, hauptsächlich aus der Feder englischer und amerikanischer, französischer und in den letzten Jahren auch deutscher Forscher, gezeitigt. Eine ganz besondere Aufmerksamkeit lenkte diese Krankheit auch in weiteren Kreisen auf sich um das Jahr 1890, wo Darier und nach ihm Wickham in der alterierten Haut Zellbildungen beschrieben, die sie als „Psorospermien“, d. h. zur Klasse der Sporozoën gehörige Parasiten erklärten, und die sie als die eigentliche Ursache der Krankheit betrachteten. Da die Pagetsche Hautkrankheit, wie bekannt, in der Regel nur ein Vorstadium eines später in der Haut oder in der Brustdrüse auftretenden Karzinoms bildet, lag ja die Vermutung nahe, daß man gleichzeitig den lange gesuchten Karzinomparasiten auf die Spur gekommen sei. Spätere Untersuchungen haben nun allerdings gezeigt, daß die von Darier und Wickham als Psorospermien erklärten Zellbildungen nichts mit Parasiten zu tun haben, sondern daß sie schlechtweg Epithelzellen sind, die ihren Zellencharakter verändert, oder, um einen modernen Ausdruck zu gebrauchen, eine sog. Anaplasie erlitten haben. Aber hierdurch scheint mir die Pagetsche Krankheit in keiner Weise an Interesse eingebüßt zu haben, denn gerade für das Stadium dieser Anaplasie der Epithel-

zellen, die nach der modernen Auffassung der Karzinomentwicklung zugrunde liegt, bietet die in Rede stehende Krankheit ein ganz besonders geeignetes Material dar, und auch die Histogenese der Krankheit an sich weist immer noch so viele dunkle Punkte auf, daß jeder neue Fall des seltenen Leidens schon von diesem Gesichtspunkt ein eingehenderes Studium verdient.

Bereits 1890 sah ich in der hiesigen chirurgischen Klinik einen Fall von Pagets disease, der von Professor af Schultén behandelt und später von ihm veröffentlicht worden ist. Die mikroskopische Untersuchung, die ich in diesem Fall auf seine Veranlassung vornahm, war, da sie nur ein kleines exzidiertes Hautstück nebst einem Stück des Karzinoms zum Gegenstand hatte, nicht geeignet, über die Entwicklungsgeschichte der Krankheit irgendwelches Licht zu verbreiten. Seit dieser Zeit ist in der hiesigen chirurgischen Klinik, wo doch jährlich eine große Anzahl Brustgeschwülste behandelt werden, ein neuer Fall von Pagets disease erst 1901 von mir beobachtet worden. Da nun das Resultat der mikroskopischen Untersuchung, die ich in diesem Falle an der amputierten Brust vornahm, manches von Interesse zu bieten scheint, will ich den Fall hier ausführlich mitteilen. Vorher will ich jedoch einen kurzen Rückblick auf die frühere Geschichte der Krankheit werfen.

Allgemeiner bekannt und beachtet wurde Pagets disease of the nipple erst durch Wickhams überaus verdienstvolle Monographie¹⁾ dieser Krankheit aus dem Jahre 1890, in welcher alle vordem publizierten Fälle zusammengestellt sind und mehrere neue, genau untersucht mitgeteilt werden. Auf dieses Material gestützt entwirft der Verfasser in der Hauptsache folgendes klinische Bild von der Krankheit. Sie tritt vorzugsweise bei Personen zwischen 50 und 60 Jahren auf. Der Ausgangspunkt ist fast immer die weibliche Brustwarze gewesen; doch ist eine ähnliche Affektion einige Male auch an der männlichen Brustwarze, sowie am Penis und Skrotum beobachtet worden. Die Krankheit beginnt in der Regel in der Form einer Fissur oder Kruste an der Brustwarze oder als ein juckender, roter Fleck an derselben Stelle. Allmählich breitet sich die Affektion über die Areola mammae aus, die ein rotes, exkoriertes, feuchtes Aussehen annimmt. Die affizierte Partie ist scharf gegen die umliegende Haut abgegrenzt und weist einen mehr oder weniger ausgeprägt polyzyklischen, gewöhnlich etwas erhöhten Rand auf. Die Oberfläche ist glänzend,

1) Wickham, *Maladie de la peau, dite maladie de Paget*. Thèse de Paris. 1890.

fein granuliert, sammetartig, von intensiv roter Farbe, sowie stellenweise nässend, stellenweise mit Schuppen und Krusten bedeckt. Hier und da sieht man kleine, leicht blutende, oberflächliche Ulzerationen. Die Hautaffektion umfaßt in weiter vorgeschrittenen Fällen nicht bloß die ganze Areola mammae, sondern auch die sie zunächst umgebende Haut. Die Brustwarze retrahiert sich schon früh bis zum Niveau der Umgebung, und an ihrem Platz fühlt man eine spezielle Induration. Dagegen zeigen die übrigen Teile der affizierten Haut nur eine oberflächliche papierartige Verhärtung und sind auf der Unterlage vollkommen verschieblich. Subjektiv wird der Patient von Jucken und Brennen, bisweilen auch von wirklichen neuralgischen Schmerzen beschwert.

Nachdem diese Hautaffektion eine Zeit bestanden hat, die sich im Durchschnitt auf zwei bis sieben Jahr belaufen hat, ist in der affizierten Brust fast immer ein Karzinomknoten entstanden. Dieser hat sich in einem Teil der Fälle an der Oberfläche entwickelt und zwar alsdann gewöhnlich in der Mitte der Hautaffektion, an der Stelle der Mammille, in Gestalt einer Ulzeration mit indurierter Basis. In anderen Fällen ist er in der Brustdrüse selbst aufgetreten. Ein gleichzeitiges Auftreten von Karzinomknoten in der Haut und in der Tiefe ist nach Wickham nicht beobachtet worden.

Was die histologischen Eigentümlichkeiten der Krankheit betrifft, war schon früher von englischen und amerikanischen Forschern, Butling, Thin, Duhring und Wile eine Verdickung der Epidermis nebst einer eigentümlichen Entartung und Wucherung der Zellen des Rete Malpighii sowie eine dichte kleinzellige Infiltration in der Pars papillaris des Corium beobachtet worden; auch hatten dieselben Forscher konstatiert, daß die Milchgänge mit proliferierenden Epithelzellen prall gefüllt waren, welche stellenweise Henles Kapsel durchbrachen und in das umgebende Bindegewebe eindrangten, hierdurch die Karzinombildung einleitend.

Ein besonderes Interesse schenkten Darier und Wickham dem Studium der früher als alterierte Epithelzellen angesehenen Bildungen. Wie oben bereits erwähnt wurde, sah Darier diese für Psorospermien an, die in die Gewebe eingedrungen waren und dieselben zu einer spezifischen Reaktion reizten. Dieser Gedanke wurde später von Wickham aufgenommen, welcher auf ihn seine ganze Auffassung und Darstellung der Pagetschen Krankheit gründet. Die fraglichen Bildungen beschreibt er als große, runde oder ovale Zellen, deren Protoplasma gegen das Zentrum um einen oder mehrere Kerne retrahiert ist und außen von einer dicken glänzenden Membran begrenzt

wird. Nicht selten findet man dieselben in Epithelzellen eingeschlossen, deren Kern alsdann abgeplattet und verschoben erscheint. Diese Psorospermien kommen, bisweilen in sehr großer Menge, zwischen die Zellen des Rete Maphighii eingestreut vor, dessen sonst so regelmäßige Struktur dadurch vollständig gestört wird. Zu gleicher Zeit läßt sich eine Verdickung der Epidermisschicht und eine Verlängerung der interpapillaren Leisten der letzteren konstatieren. Unter der alterierten Epidermis findet man im Stratum papillare eine intensive kleinzellige Infiltration, und die Drüsen, sowie deren Ausführungsgänge sind der Sitz einer lebhaften Zellproliferation und enthalten zahlreiche Psorospermien. Das Karzinom kann nach Wickham sowohl von der Epidermis wie von den Talg- und Schweiß-, resp. Milchdrüsen seinen Ausgang nehmen.

Nach Wickham ist die Frage von Pagets Krankheit von Karg¹⁾ af Schultén²⁾, Unna³⁾, Benjamins⁴⁾, Grisel et Salmon⁵⁾, Cumston⁶⁾, Ehrhardt⁷⁾ u. a. behandelt worden. Betreffs des klinischen Bildes der Krankheit ist durch die Arbeiten dieser Forscher nichts besonders Neues zu Tage gefördert, wenn ich von dem von af Schultén nachgewiesenen Faktum absehe, daß die Hautkrankheit in gewissen Fällen eine ganz enorme Ausdehnung erlangen kann. Dagegen ist die Kenntnis von der Histologie der Krankheit durch die neueren Untersuchungen bedeutend erweitert worden, wie auch gleichzeitig die Frage nach ihrer Ätiologie, nachdem die Unhaltbarkeit von Darier-Wickhams Parasitentheorie dargetan worden, wenigstens in eine normalere Bahn eingetreten ist.

Gegen die genannte Theorie trat zuerst Karg mit gewichtigen Gründen auf, indem er zeigte, daß die eigentümlichen Zellformen, die der affizierten Haut ihr charakteristisches Aussehen geben, wegen ihrer

1) Karg, Über das Karzinom. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 34. Bd. 1892. S. 133.

2) af Schultén, Om „Pagets disease of the nipple“, jämte meddelande af ett typiskt och högradigt fall af nämnda sjukdom (Über „Pagets disease of the nipple“ nebst Mitteilung eines typischen und hochgradigen Falls dieser Krankheit). Nordiskt med. arkiv. 1893. No. 9.

3) Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. S. 737.

4) Benjamins, Pagets disease of the nipple. Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde. 1898. (Zit. n. Ehrhardt.)

5) Grisel et Salmon, Un cas de maladie de Paget. Annales de dermatologie et de syphiligraphie. 1898. S. 1126.

6) Cumston, Epitheliomatosis of the breast. Annals of surgery. 1898. p. 716.

7) Ehrhardt, Über Pagets disease. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 54. Bd. 1899. S. 130.

ganzen morphologischen und biologischen Verhältnisse, ihrer Kernteilungen sowie wegen der Übergangsformen, die man zwischen diesen Zellen und den normalen Retezellen findet, als nichts anderes denn als alterierte Epithelzellen oder näher bestimmt, als Produkte einer karzinomatösen Proliferation der Epidermis erklärt werden können. Karg bezeichnet in Übereinstimmung hiermit Pagets Krankheit als die oberflächlichste und flacheste Form des Karzinoms, die möglich ist.

Auch Unna gelangte bei seinen Untersuchungen über die Pagetsche Krankheit zu der Auffassung, daß die umstrittenen Zellen mit Parasiten nichts zu schaffen haben könnten, sich dagegen aber ohne Schwierigkeit als Produkte einer eigentümlichen Degeneration der Retezellen deuten ließen. Diese Degeneration bezeichnet er als eine besondere Art von epithelialem Ödem, durch welches die Zellen ihr Fasersystem verlieren, anschwellen und sich abrunden, sowie sich von den Nachbarzellen trennen. Dieses Zellödem stimmt recht nahe mit dem physiologischen Ödem überein, welches man in Zellen, die in Mitose begriffen sind, antrifft, und in der Tat vermochte Unna in einem großen Teil der veränderten Retezellen Mitosen nachzuweisen. Das subepitheliale Zellinfiltrat bezeichnet er als ein typisches „Plasmom“ und ist geneigt, dasselbe, in Übereinstimmung mit Karg, als einen Schutzwall gegen die Karzinomwucherung anzusehen. Was die letztere anbelangt, kann Unna auf Grund eigener Erfahrung die Angaben früherer Forscher, daß für dieselbe verschiedene Formen und Ausgangspunkte vorkommen, bestätigen. Bisweilen beginnt das Karzinom im Deckepithel, bisweilen in den Milchgängen, bisweilen in der Drüse selbst. Seine Auffassung von der Natur der Krankheit fasst Unna dahin zusammen, daß Pagets disease eine durchaus eigenartige Krankheit sei, ebenso sehr verschieden vom Karzinom wie vom Ekzem, und daß ihre Rolle in Hinsicht auf die sekundäre Karzinomentwicklung nur darin bestehe, daß sie für diese den Boden auf das beste vorbereite.

Noch erübrigt es, Ehrhardts sehr eingehende und interessante Untersuchungen über einen Fall der Pagetschen Krankheit zu erwähnen. Auch er konstatierte eine Veränderung in der Anordnung und im Charakter der Epidermisepithelien unter Auftreten von hellen, protoplasmareichen, oft in Nestern vereinigt liegenden Zellen. In der Cutis hatte sich zwischen dem elastischen Fasernetz und der Epidermis eine mächtige Schicht von Granulationsgewebe entwickelt, welches nach unten zu durch Entwicklung eines dichten Plasmoms begrenzt war. Wo die Hautveränderungen am weitesten vorgeschritten waren hatte sich ein Karzinom entwickelt, das unzweifelhaft mit der Epider-

mis in Zusammenhang stand und dessen Zellen an die veränderten Epidermiszellen erinnerten. In den letzteren sieht Ehrhardt, ebenso wie Karg, die ersten Krebszellen und betrachtet die Pagetsche Krankheit als ein primäres Hautkarzinom. Von dem gewöhnlichen Hautkarzinom unterscheidet es sich jedoch dadurch, daß, während bei dem ersteren die Zellenveränderungen, welche zur Karzinombildung führen, vollständig diffus seien und sämtliche Retezellen umfassen, bei Pagets Krankheit nur einzelne isolierte Zellen „entdifferenziert“ werden und der Proliferation verfallen; sowie ferner durch die subepidermale Granulationsbildung, zu der sich bei dem gewöhnlichen Hautkarzinom kein Gegenstück nachweisen lasse.

Nach diesem kurzen Resumé der früheren Untersuchungen über Pagets Krankheit gehe ich zur Beschreibung des von mir beobachteten Falles über.

Marie M., 74jährige Arbeiterswitwe, wurde am 14. Februar 1901 ins chirurgische Krankenhaus in Helsingfors aufgenommen. — Patientin hat sich früher im allgemeinen einer guten Gesundheit erfreut und hat fünf Kinder gehabt, die sie selbst gesäugt. Letzten September, also vor fünf Monaten, bemerkte sie im linken Warzenhof, dicht außerhalb der Brustwarze, eine kleine, mit rötlicher Haut bedeckte Verhärtung; gleichzeitig fühlte sie sich von lanzinierenden Schmerzen in der Brustdrüse beschwert. Der rote Fleck hat sich nach und nach über die ganze Areola mammae und die diese zunächst umgebende Haut ausgebreitet, und an diesen Stellen hat Patientin Jucken und Schmerz verspürt. Patientin hat sich teils mit Breiumschlägen, teils mit Salben und Pflastern behandelt. Ungefähr vor einem Monat bildete sich an der zuerst angegriffenen Stelle eine Ulzeration. Schon vorher war in der Achselhöhle ein harter Knoten entstanden, der schnell an Größe zugenommen hatte. Der allgemeine Zustand ist während dessen bedeutend niedergegangen. Status praesens: Patientin ist von gewöhnlichem Körperbau, Ernährungszustand äußerst schlecht. Die Haut ist trocken und die Elastizität derselben in hohem Grade herabgesetzt. Die Arterien sklerotisch. Aus den inneren Organen im übrigen nichts zu bemerken. Lokale Symptome: Die Gegend der linken Areola mammae und die diese zunächst umgebende Haut ist von einem ca. 5 cm im Durchmesser messenden, gegen die umgebende gesunde Haut scharf abgegrenzten, intensiv roten Fleck eingenommen (vgl. Fig. 1). Die Haut ist auf diesem Fleck stellenweise mit Epidermisschuppen und Krusten bedeckt, an anderen Stellen ist sie exkoriert und sondert eine gelbliche Flüssigkeit ab; stellenweise ist sie auch leicht blutend. Der Rand ist, wie bereits erwähnt, vollständig scharf, leicht über die umliegende Haut erhöht, sowie ziemlich zirkular. An der Stelle der Brustwarze bemerkt man eine über das Niveau der umliegenden Haut etwas emporragende Ulzeration, die sich nach links ein Stück auf das Gebiet des Warzenhofs hinüber erstreckt. Der Boden dieser Ulzeration fühlt sich hart an, während die übrige, alterierte Hautpartie keine erwähnenswerte Induration aufweist. Die linke Brustdrüse ist übrigens von derselben Größe wie die rechte und fühlt sich im allgemeinen weich an; doch kann man im unteren

Teil derselben einen härteren Knoten verspüren. Nach oben und außen von der Brustwarze, am äußeren Ende des *Musculus pectoralis major*, sieht und fühlt man in der Achselhöhle eine gänseeigroße, harte, etwas knotige Geschwulst, die nicht mit der Haut verwachsen, aber gegen den *Musculus pectoralis major* fixiert ist. Auch in der linken fossa supraclavicularis fühlt man einen taubeneigroßen, harten Knoten.

Die Diagnose wurde auf „Pagets disease of the nipple“ mit Karzinom in der Brust und in den regionären Lymphdrüsen gestellt.

Trotzdem die Aussichten auf dauernde Heilung durch eine Operation wegen der Ausbreitung des Karzinoms gering schienen, schritt ich am 25. Februar zur *Amputatio mammae et evacuatio axillae et fossae supraclavicularis*. Die Wunde heilte langsam, und ein lokales Rezidiv gelangte nicht zur Entwicklung, aber unter immer mehr zunehmender Kachexie und schließlich hinzukommenden Lungensymptomen verschied Patientin am 14. Mai desselben Jahres.

Aus dem Obduktionsprotokoll sei folgendes mitgeteilt: In beiden Lungen, besonders in der rechten, wurden eine Menge in das Lungenparenchym eingestreute, erbsen- bis taubeneigroße Knoten von graugelber Farbe, teils von fester Konsistenz, teils weiche, zerfallende, angetroffen. Die Bronchialdrüsen sind vergrößert und zeigen auf dem Durchschnitt dasselbe Aussehen wie die eben erwähnten Knoten. Im übrigen findet man in der Lunge bronchopneumonische Veränderungen. Über die obere Fläche des rechten Leberlappens prominiert ein haselnußgroßer, scharf begrenzter, gelbweißer Knoten von markiger Beschaffenheit, ein anderer bohngroßer Knoten findet sich an der unteren Fläche des linken Leberlappens. Am oberen medialen Rande der linken Niere sieht man einen über die Oberfläche prominierenden erbsengroßen Knoten desselben Aussehens wie die beschriebenen, sowie auf der Rückseite der rechten Niere eine sagokorngroße gleichartige Bildung.

Makroskopische Beschreibung des Präparates. Beim Durchschneiden der amputierten Brust findet man, daß die an der Stelle der Brustwarze befindliche harte Ulzeration in der Form eines ca. 2,5 cm breiten, ca. 1 cm hohen und ca. 2 cm tiefen Zapfens sich nach der Tiefe zu gegen die Brustdrüse fortsetzt. Rings um diesen zentralen Knoten zeigt die Epidermis die oben beschriebenen ekzemartigen Veränderungen an der Oberfläche und erscheint auf dem Durchschnitt etwas verdickt, während das Corium selbst und das Unterhautzellgewebe keine auffälligen Veränderungen aufweisen. Bei näherer Untersuchung der Haut mittelst Serienschnitte durch dieselbe gelang es mir jedoch an einer Stelle, unter dem oberen inneren Quadranten der affizierten Haut, im Corium einen ovalen, etwas mehr als erbsengroßen Knoten von weißer Farbe und harter Konsistenz anzutreffen. Auch fand ich, wie weiter unten beschrieben werden wird, bei der Durchmusterung von Schnitten, die von einem zum Zweck der mikroskopischen Untersuchung von einer anderen Stelle herausgeschnittenen Hautstück herührten, einen kleinen, ca. hanfsamengroßen Knoten in der Cutis. — Was die Milchdrüse betrifft, so zeigt der größere Teil derselben eine relativ weiche Konsistenz und eine drüsenartige Struktur mit erweiterten Acini und Kanälen, die durch ihre gelbe Farbe deutlich hervortreten. In ihrem unteren Teil aber findet man einen langgestreckten Tumor von gleichmäßig weißlicher

Farbe und harter Konsistenz, welcher sich quer durch die beiden unteren Quadranten der Drüse hinstreckt und an einer Stelle einen Fortsatz gegen das Unterhautzellgewebe zu entsendet.

Die vergrößerten Lymphdrüsen weisen am Durchschnitte eine weißgelbe Farbe und eine markige Beschaffenheit auf.

Ich will hier, bevor ich zu der mikroskopischen Untersuchung übergehe, einige Bemerkungen über die Diagnose, den Verlauf und die Behandlung der Krankheit einschieben.

Obwohl in dem Falle, der hier referiert wurde, die Patientin erst zu einer Zeit unter Beobachtung kam, wo sie bereits unzweideutige Symptome eines Karzinoms in der Brust und den regionären Lymphdrüsen aufwies, war es, wegen des eigenartigen Charakters der Hautaffektion, doch leicht, diese Krankheit von einem banalen Brustkrebs zu unterscheiden. Auch ein solcher kann ja gewiß die Haut um die Mammille sekundär interessieren, aber dies geschieht alsdann immer in der Form der typischen, karzinomatösen Infiltration, durch welche die Haut hart und starr und gegen die darunterliegenden Gewebe fixiert wird, während hier die alterierte Haut um den zentralen Knoten gegen die Unterlage frei beweglich war und die typische Induration nicht aufwies. Auch mit einem primären Hautkrebs hatte die hier vorliegende Affektion nicht die entfernteste Ähnlichkeit, sondern sie zeigte am ehesten die klinischen Charaktere eines Ekzems. Mit einem solchen dürfte die Krankheit denn auch in ihren Anfängen am leichtesten verwechselt werden können, und besonders wenn die Kranke, wie meine Patientin, gegen das unerträgliche Jucken reizende Pflaster, Salben u. dgl. angewandt hat, wäre eine Verwechslung mit einem artifiziellen Ekzem denkbar. Wer einmal einen Fall der Pagetschen Krankheit gesehen hat oder sie wenigstens nach Beschreibungen kennt, für den dürfte es jedoch im allgemeinen leicht sein, im Hinblick auf die im ganzen wohl markierten klinischen Eigentümlichkeiten der Krankheit, dieselbe schon auf Grund dieser Eigentümlichkeiten zu erkennen.

Wie ich bereits erwähnte, entwickelt sich die Pagetsche Krankheit in der Regel langsam, sodaß mehrere Jahre vergehen können, ehe das sekundäre Karzinom entsteht. Ausnahmen von dieser Regel sind jedoch bekannt, und eine solche Ausnahme bildet auch mein Fall. soweit man den diesbezüglichen Angaben der alten und etwas gedächtnisschwachen Patientin trauen darf, hatte nämlich ihre Krankheit erst ca. fünf Monate bestanden, und bereits fand sich in der Brust ein Karzinom mit ausgebreiteten Metastasen vor. Dieses deutet darauf, daß der Prozeß in diesem Falle von ungewöhnlich bösartiger Natur

war. Noch will ich als eine Eigentümlichkeit meines Falles das multiple Auftreten des Karzinoms teils in der Drüse, teils an verschiedenen Stellen der Haut hervorheben. Wie ich weiter unten zeigen werde, hat gerade dieser Umstand meinen Fall zu einem näheren Studium der Histogenese der Krankheit besonders geeignet gemacht.

Die Behandlung eines solch vorgeschrittenen Falls der Pagetschen Krankheit muß natürlicherweise vollständig mit der Behandlung eines gewöhnlichen Brustkarzinoms zusammenfallen; aber es gibt ein Stadium der Krankheit, in dem sich dieselbe noch als eine bloße oberflächliche Hautkrankheit zeigt. Allerdings gab es bisher keine Behandlung, die diese Hautkrankheit zu heilen, oder ihre Entwicklung zu einem Karzinom zu verhindern vermocht hätte, aber es erscheint a priori wahrscheinlich, daß diese Krankheit, ebenso wie das flache Hautkarzinom, ein dankbares Objekt für die Röntgenbehandlung bilden werde. Ich sprach letzten Sommer in einem Aufsatz, den ich über die Röntgenbehandlung bösartiger Tumoren veröffentlichte, eine theoretische Vermutung in dieser Richtung aus und habe später bemerkt, daß diese Behandlung der Pagetschen Krankheit in der Tat schon mit Erfolg angewandt worden ist¹⁾.

Mikroskopische Untersuchung. Aus verschiedenen Teilen der alterierten Haut, sowie aus der Milchdrüse und den geschwollenen Lymphdrüsen wurden Stücke geschnitten, die teils in Sublimat, theils in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet wurden. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, mit Weigerts Lösung zur Färbung elastischer Fasern, mit Unnas polychromem Methylenblau mit Differenzierung in Glycerinäther, nach v. Giesons Methode, mit Heidenhains Eisen-Hämatoxylin, mit Wasserblau-Orcein, nach Kromayers Jodmethode²⁾, usw. gefärbt und der mikroskopischen Untersuchung unterzogen.

Wenn man zunächst bei schwacher Vergrößerung einen Schnitt betrachtet, der sich von der gesunden Haut an radial durch die alterierte Hautpartie bis auf den zentralen Knoten hinein erstreckt, findet man vorerst auf dem Übergang zwischen der gesunden und der kranken Haut eine mäßige Verdickung der Epidermisschicht mit einer Verlängerung der interpapillaren Leisten. Zugleich beginnen in der Epidermisschicht eigentümliche helle, gleichsam aufgequollene Zellen aufzutreten, die teils einzeln oder paarweise, teils in größeren Zellengruppen vereinigt vorkommen. Die alterierten Zellen, die sich im allgemeinen deutlich von den normalen Epidermiszellen unterscheiden, obgleich auch Übergangsformen zu beobachten

1) Siehe Zentralblatt für Chirurgie. 1903. S. 905 (Harrison u. Wills) und 1053 (Meek).

2) Für die Hilfe, die mir Herr Dozent Axel Wallgren, Assistent am hiesigen pathologischen Institut, bei der Anwendung der weniger gewöhnlichen Färbungsmethoden hat zukommen lassen, sowie für seine guten Ratschläge, erlaube ich mir, ihm hier meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

sind, kommen am zahlreichsten in den tieferen Lagen des Stratum Malpighii, besonders in der Basalschicht, aber auch in den oberen Lagen des Stratum Malpighii, sowie im Stratum granulosum vor, ja sogar in der Hornschicht trifft man sie, wenn auch in geringerer Menge, an. Wenn sie einzeln verstreut vorkommen, erscheint die Epidermis wie siebartig durchlöchert. Wo sie zu größeren Alveolen vereinigt auftreten, entstehen eigentümliche Bilder. Kommen solche Alveolen in größerer Menge mitten im Stratum Malpighii vor, so hat man den Eindruck eines Karzinoms, dessen Stromagewebe von Balken von relativ unveränderten Epidermiszellen gebildet wird (vgl. Fig. 2). Gehen sie von der Basalschicht aus, und entwickeln sie sich in größeren Massen nach unten gegen die Cutis, so erhält man gewissermaßen zwei verschiedene, ineinander gefügte Epithelsysteme, ein oberes, aus einer mehr oder minder unveränderten Epidermislage bestehendes, und ein tieferes, das aus Gruppen heller Zellen gebildet ist, die überall die äußere Schicht bekleiden und den Zwischenraum zwischen den interpapillaren Leisten derselben ausfüllen. Auch kann man stellenweise die interpapillaren Leisten recht bedeutend verlängert und längs ihrem ganzen Rand mit Trauben von hellen Zellen besetzt sehen.

Die oben einstweilen nur in ihren Hauptzügen beschriebenen Veränderungen der Epidermis sind im allgemeinen in der Peripherie der Hautaffektion weniger entwickelt und nehmen nach dem Zentrum hin zu. Doch kann man keine gleichmäßig fortschreitende Steigerung der Intensität des Prozesses konstatieren, sondern nicht selten trifft es sich, daß bedeutend alterierte Epidermispatrien mit solchen abwechseln, welche relativ geringe Veränderungen aufweisen. In der Nähe des zentralen Knotens erscheint indessen die Epidermisschicht immer mehr desorganisirt und aufgelöst. Man kann an gewissen Stellen sehen, wie die wuchernden Zellmassen im Stratum Malpighii das Stratum granulosum durchbrechen und unter die Hornschicht eindringen, die hierdurch gehoben und abgelöst wird. In dem aufgelockerten Stratum Malpighii treten polynukleäre Leukoeyten auf; einige Male habe ich zu beobachten geglaubt, daß kleine Blutgefäße von unten in dasselbe einwuchsen. Schließlich hat sich die Epidermisschicht zum größten Teile abgestoßen, so daß nur hier und da kleine Inseln von Epidermiszellen oder einfach nur eine dünne verhornte Lamelle übrig bleibt.

Eine nähere Untersuchung bei starker Vergrößerung der im Vorangehenden berührten alterierten Zellen gibt an die Hand (vgl. Fig. 3), daß dieselben eine runde oder ovale Form haben und die umliegenden Epidermiszellen an Größe bedeutend übertreffen. Sie enthalten große und chromatinreiche Kerne oder, nicht selten, Kernteilungsfiguren. Das Protoplasma ist hell und homogen und, offenbar infolge einer durch die Härtung bedingten Schrumpfung, oft wie um den Kern zusammengezogen, wodurch in der Peripherie ein größerer leerer Raum oder mehrere kleinere Vakuolen entstehen. Durch Färbung mit Heidenhains Eisen-Hämatoxylin, Wasserblau-Orcein oder nach Kromayers Jodmethode läßt sich leicht zeigen, daß das Protoplasma der fraglichen Zellen die für die Retezellen charakteristische fibrilläre Struktur, sowie die interzellularen Stacheln verloren hat. Nur in seltenen Fällen und dann nur in den äußeren Lagen der Epidermis habe ich um diese Zellen etwas wie eine dickere, doppeltkonturierte Membran gesehen oder sog. „enzystierte“, von einer siegelringartig komprimierten

Nachbarzelle umgebene Zellen beobachtet. Nirgends habe ich wirkliche sog. Epithelperlen gewahrt. Wie erwähnt, kommen die hellen Zellen oft zu größeren Alveolen vereint vor, die von den umliegenden, verschobenen und komprimierten Epidermiszellen begrenzt sind und bis zu mehrmal zehn einzelne Zellen einschließen. Auch das Protoplasma dieser Zellen hat sich — was ich ebenfalls auf Schrumpfung durch die Härtung zurückführen möchte — um den Kern retrahiert, wodurch die einzelnen Zellen von einander losgerissen worden sind und unregelmäßige Formen angenommen haben.

Neben den eben beschriebenen Alterationen der Epidermis zeigen sich in der obersten Lage des Corium bemerkenswerte Veränderungen. Überall sieht man hier unter der Epidermisschicht einen Wall von Rundzellen, der von der Randpartie nach dem Zentrum hin im allgemeinen an Mächtigkeit zunimmt und stellenweise eine Dicke erreicht, welche die der Epidermisschicht mehrfach übertrifft. Eine nähere Untersuchung zeigt, daß es sich hier um eine wirkliche Granulationsschicht mit runden oder spindelförmigen Zellen und recht reichlichen dünnwandigen Butgefäßen handelt, die sich in die Pars papillaris des Corium hineingeschoben hat. Bei der Untersuchung von Schnitten, die mit Weigerts Resorzin-Fuchsin gefärbt sind, findet man nämlich, wie schon Ehrhardt in seinem Fall nachgewiesen hat, daß die Lage dicht verflochtener elastischer Fasern, die für die oberste Coriumschicht kennzeichnend ist, nach unten verschoben ist, und daß der Zwischenraum zwischen dieser und der Epidermis von der bezeichneten Granulationsschicht ausgefüllt ist. Hierdurch ist die Epidermis sozusagen emporgehoben und vom Corium isoliert worden. Was dieses letztere betrifft, so zeigt es relativ geringe Veränderungen; doch sind auch hier zahlreiche Herde kleinzelliger Infiltration mit vorzugsweise perivaskulärer Anordnung um die in auffallendem Grade dilatierten und blutgefüllten Gefäße anzutreffen. Bei der Färbung von Schnitten mit Unnas polychromem Methylenblau habe ich in Übereinstimmung mit Ehrhardt konstatiert, daß die Zellen der genannten Granulationsschicht zum größeren Teil von sog. Plasmazellen gebildet werden. Zunächst unter der Epidermis sind allerdings auch reichlich gewöhnliche Lymphozyten anzutreffen, aber darauf folgt, nach der Cutis hin, ein breiter, fast ausschließlich aus typischen Plasmazellen bestehender Wall. Auch die in der Cutis verstreuten, besonders um die Gefäße gruppierten kleinzelligen Herde bestehen vorzugsweise aus Zellen von der letztgenannten Art. Im übrigen begegnet man überall, sowohl in der Granulationsschicht und in den bezeichneten Herden, wie auch zwischen den Bindegewebsbalken des Corium verstreut, recht zahlreiche „Mastzellen“ mit schön rot gefärbten Granula.

Eine besondere Beschreibung verlangen die Veränderungen, welche in den Hautdrüsen vorkommen. Ich will da zuvörderst bemerken, daß ich in meinen Präparaten nur vereinzelte Haarfollikel mit Talgdrüsen angetroffen habe und daß diese, soweit ich ausfindig machen konnte, wenigstens nicht in aktiverer Weise an dem Prozeß teilgenommen haben. Dagegen habe ich in den Schweißdrüsen und deren Ausführungsgängen Veränderungen beobachtet, die in allem Wesentlichen mit den in der Epidermis angetroffenen übereinstimmen. Dies gilt jedoch nur von den Drüsen, die dem Zentrum der Hautaffektion am nächsten liegen oder überhaupt relativ stark alterierten Hautpartien entsprechen. Während sich nämlich die Schweißdrüsen in den

Randpartien im allgemeinen normal verhalten, findet man, je mehr man sich dem Zentrum nähert, daß zunächst die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen alteriert werden, indem sich die Epithelschicht derselben verdickt und einzelne helle Zellen in dieser auftreten. Demnächst findet man die Ausführungsgänge rosenkranzartig durch proliferierende Epithelzellen ausgedehnt, während die Knäuel vorläufig noch unverändert oder höchstens stellenweise von einer reichlichen kleinzelligen Infiltration umgeben sind. Schließlich hat sich in den dem zentralen Karzinomknoten am nächsten gelegenen Schweißdrüsen die Epithelwucherung vom Ausführungsgang bis in den Knäuel hinein ausgedehnt (vgl. Fig. 4), dessen Kanal an einem oder mehreren Querschnitten von Epithelzellhaufen ausgespannt erscheint, welche, wären sie nicht von einer deutlichen Membrana propria umgeben, leicht für wirkliche Karzinomalveolen gehalten werden könnten. An gewissen Stellen kann

Fig. 5.

man beobachten, wie diese Membran unter dem Drucke der wuchernden Zellmassen geborsten und die letzteren in das umgebende lockere Bindegewebe eingedrungen sind.

Wie ich oben erwähnte, werden die eben beschriebenen Veränderungen der Schweißdrüsenknäuel (bis auf ein paar Ausnahmen, auf die ich bald zurückkommen werde) nur in den dem zentralen Knoten am nächsten liegenden Drüsen angetroffen. In der unmittelbaren Umgebung der alterierten Drüsen findet man auch die Bindegewebsmaschen mit Karzinomalveolen angefüllt, die sich in den genannten Knoten fortsetzen. Dieser bietet vollständig das Aussehen eines sog. Carcinoma simplex dar. Er besteht aus größeren und kleineren, runden oder unregelmäßig geformten Alveolen und Strängen von Epithelzellen, umgeben von einem Bindegewebsstroma mit recht spärlichen Rundzellen. Hier und da gewahrt man zwischen den Karzinomalveolen rechtwinklig gegen die Oberfläche verlaufende Kanäle, die von einer Capsula propria umschlossen und durch proliferierende Epithelzellen aus-

gespannt sind, und die ich als krankhaft veränderte Milchgänge aufgefaßt habe. Die Zellen der Karzinomalveolen haben eine runde oder polygonale Form und umschließen einen recht großen Kern, sowie ein helles, feinkörniges Protoplasma. Mitosen, zum Teil atypische, sind in diesen Zellen in auffallend reichlicher Menge anzutreffen. Auch erscheinen hier recht zahlreiche, aufgequollene, in Degeneration begriffene Zellen. Nirgends erblickt man um die Zellen in dem Karzinom einen Stachelpanzer; auch findet man in ihnen nicht einmal Anzeichen von Verhornungsprozessen.

Dieses Karzinom delnt sich teils in die Tiefe bis zu der Milchdrüse hinab aus, teils reicht es bis an die Oberfläche herauf, indem es so den Boden der zentralen Ulceration an der Stelle der Mammilla bildet. Am Rande der letzteren hört nämlich die Epidermisschicht auf, und der subepidermale Granulationswall biegt sich nach der Oberfläche empor, dadurch die Haut von dem Karzinomknoten abgrenzend. Man hat also den Eindruck, daß der Tumor von unten nach oben gewachsen sei und die Epidermisschicht durchbrochen habe.

Alle zuletzt beschriebenen Verhältnisse werden von Fig. 5 veranschaulicht, in der bei schwacher Vergrößerung ein Schnitt durch die Haut und den zentralen Karzinomknoten abgebildet ist. Man sieht links in dem Bilde die in ihrer tieferen Lage stark alterierte Epidermisschicht (a), die sich nach rechts in einer dünnen hornartigen Lamelle (b) fortsetzt. Darunter ist der subepidermale Granulationswall (d) sichtbar, der an dieser Stelle besonders stark entwickelt ist und sich in seinem rechten Ende, am Rande des Karzinomknotens, nach der Oberfläche emporbiegt. Im linken Teile des Präparates sieht man normale Schweißdrüsen (e). Ungefähr in seiner Mitte sind zwei durch proliferierende Epithelzellen ausgespannte Schweißdrüsengänge (c) zu erkennen, und in der am weitesten rechts liegenden Schweißdrüse bemerkt man große, mit Epithelzellen angefüllte Alveolen (f). In der unmittelbaren Nähe dieser Schweißdrüse gewahrt man im Bindegewebe zahlreiche, zu dem zentralen Karzinomknoten gehörende Karzinomalveolen (g).

Außer diesem Karzinomknoten begegnen uns, wie bereits in der makroskopischen Beschreibung des Präparates erwähnt wurde, noch in der Cutis zwei kleinere, harte Knoten, der eine etwas mehr als erbsengroß, der andere von Hanfsamengröße. Die mikroskopische Untersuchung dieser Knoten zeigte, daß auch sie aus Karzinomen, die im Corium im Niveau der Schweißdrüsen gelegen waren, bestanden. Der größere Knoten reichte allerdings, wie durch die Untersuchung von Serienschnitten konstatiert werden konnte, mit seiner höchsten Wölbung bis dicht unter die Epidermis, die an dieser Stelle recht große Veränderungen aufwies, aber er war doch überall durch die subepidermale Granulationsschicht wohl von jener getrennt. Dagegen fand man sowohl in seinen Randpartien, wie mitten in ihm Schweißdrüsenknäuel, die stellenweise der Sitz einer reichlichen Zellproliferation waren. Der kleinere Knoten war gleichfalls um eine entartete Schweißdrüse entwickelt und reichte an keiner Stelle auch nur bis an die oberen Coriumschichten; noch weniger kam er irgendwo mit der Epidermis in unmittelbaren Kontakt.

Überhaupt habe ich in allen den Hunderten von Schnitten, die ich untersucht, nirgends Bilder gesehen, die darauf hingedeutet hätten, daß das

wuchernde Oberflächenepithel nach unten eingewachsen war und so direkt zu einem Karzinom im Corium Anlaß gegeben hatte. Allerdings kann man oft in den stärker alterierten Hautpartien dicke Stränge von Epithelzellen bemerken, die sich von der Oberfläche quer durch die Granulationsschicht hinabsenken, wie man auch mitten in der letzteren, resp. in den tieferen Lagen des Corium runde, durch ähnliche Zellen ausgespannte Alveolen entdecken kann, aber eine nähere Untersuchung zeigt stets, daß diese Zellstränge und Alveolen von einer Membrana propria umgeben sind, und daß sie deutlich Längs- bzw. Querschnitte von Schweißdrüsengängen bilden,

die der Sitz einer lebhaften Epithelwucherung sind (vgl. Fig. 6 und 7). Auch findet man um diese Gänge nie eine Karzinomentwicklung in dem umgebenden Bindegewebe, wohingegen eine solche immer zustande gekommen ist an den Stellen, wo sich der Proliferationsprozeß bis zum Knäuel der Drüse hinab erstreckt hat und von hier in das Bindegewebe eingebrochen ist. Von karzinomatös entarteten Schweißdrüsen haben

Fig. 6.

Fig. 7.

in der Tat, soviel ich habe ausfindig machen können, alle in diesem Falle vorkommenden oberflächlichen Karzinome ihren Ausgang genommen.

Die Untersuchung der Brustdrüse selbst gibt an die Hand, daß diese Drüse überall stark verändert ist. Die Milchgänge und Acini sind, oft in einem enormen Grade, durch wuchernde Epithelzellen ausgespannt, deren man bis zu einer 30—50fachen Schicht rechnen kann. Inmitten eines solchen Ganges oder eines Drüsenacinus findet man oft eine feinkörnige, vom Eosin rotgefärbte Masse mit eingestreuten zerfallenen Epithelzellen und Leukocyten, Nur hie und da kann man vereinzelte normale, mit einer

einfachen Epithelschicht bekleidete Acini entdecken. Während nun der größere Teil der Drüse die eben beschriebene Beschaffenheit zeigt, sind andere Partien anzutreffen, die vollständig den Charakter eines Karzinoms mit alveolärer oder retikulärer Anordnung der Zellen darbieten. Dieses Karzinom ist offenbar aus dem alterierten Milchdrüsensystem hervorgegangen, denn an manchen Stellen kann man konstatieren, daß der Inhalt eines ausgespannten Drüsenganges an irgendeiner Stelle die Henlesche Kapsel durchbrochen und in der Form eines Keiles oder Besens von Epithelzellen in das umgebende Bindegewebe eingedrungen ist und dasselbe infiltriert hat. Die Zellen dieses tieferen Karzinoms sind in der Hauptsache von derselben Beschaffenheit wie die der oberflächlichen Karzinome. Auch hier sieht man zahlreiche Mitosen, sowie in Auflösung begriffene Zellen. Das interstitielle Bindegewebe der Brustdrüse ist im allgemeinen relativ zellenarm; doch sind an mehreren Stellen auch Herde einer dichteren kleinzelligen Infiltration anzutreffen.

Die Untersuchung der vergrößerten Lymphdrüsen zeigt, daß dieselben aus großen Alveolen oder breiten Strängen von Karzinomzellen von demselben Aussehen wie die zuletzt beschriebenen, von relativ spärlichem Stroma umgeben, bestehen. Auch hier kann man an gewissen Stellen in den Karzinomsträngen etwas wie ein Lumen bemerken, welches mit einer feinkörnigen Masse mit vereinzelt Leukocyten und zerfallenen Epithelzellen angefüllt ist.

Zusammenfassung der mikroskopischen Untersuchung. Auf Grund dessen, was ich also bei der mikroskopischen Untersuchung des angeführten Falles von Pagets disease konstatiert habe, bin ich zu folgender Auffassung von der Natur und Entwicklung der Krankheit gekommen.

Die für die Pagetsche Hautkrankheit charakteristische Veränderung besteht darin, daß in der Epidermisschicht, die an den affizierten Stellen eine deutliche, wenn auch nicht besonders hochgradige Hyperplasie aufweist, einige Zellen aufquellen und sich abrunden, sowie ihr Fasersystem und ihre intercellulären Stacheln verlieren. Die Kerne werden groß und chromatinreich, und in zahlreichen Zellen treten Mitosen auf. Indem sich nun diese Zellen durch Teilung vermehren, lassen sie größere und kleinere in die Epidermisschicht eingebettete Alveolen entstehen. Wo die beschriebenen Veränderungen stärker entwickelt vorkommen, bekommt die Epidermisschicht eine gewisse Ähnlichkeit mit einem Karzinom, in dem jedoch das Zwischengewebe zwischen den proliferierenden Epithelzellhaufen nicht aus Bindegewebsbalken gebildet ist, sondern aus Strängen von verschobenen und komprimierten normalen Epidermiszellen.

Wir haben es also hier mit durchgreifenden Veränderungen der morphologischen, sowohl wie der physiologischen Charaktere der Epidermiszellen zu tun. Die alterierten Zellen haben sich aus diffe-

renzierten Epidermiszellen in mehr indifferente Epithelzellen verwandelt, die fernerhin unfähig sind, dem physiologischen Zweck der Epidermisschicht zu dienen, dafür aber das Vermögen erhalten haben, sich unbegrenzt zu vermehren. Mit einem Wort, sie haben eine Anaplasie im Sinne Hansemanns, eine Artveränderung erlitten, durch welche sie den Charakter von Geschwulstzellen angenommen haben. Auch zaudere ich nicht, den Proliferationsprozeß, der sich in Pagets disease in der Epidermisschicht abspielt, im wesentlichen mit der Epithelproliferation gleichzustellen, die unter gewöhnlichen Verhältnissen, indem sie in das Bindegewebe eindringt, ein wirkliches Karzinom hervorruft.

In diesem Falle ist indes, wenigstens soviel ich habe ermitteln können, eine direkte Invasion der proliferierenden Epithelzellen in das darunter liegende Bindegewebe nicht zustande gekommen; und dieser Umstand muß ohne Zweifel mit den Prozessen in Verbindung gebracht werden, die sich neben den Veränderungen der Epidermis in dem sub epidermalen Bindegewebe abspielen. Hier findet man nämlich überall unter der alterierten Epidermisschicht einen breiten Infiltrationswall, vorzugsweise aus Plasmazellen bestehend und von neugebildeten kleinen Blutgefäßen durchsetzt, welcher sich in das Stratum papillare eingeschoben und so die Epidermis vom Corium aufgehoben hat. Da mir dieses „Plasmom“, wie es Unna nennt, den Schlüssel zur Erklärung des ganzen eigentümlichen klinischen Verlaufs von Pagets disease zu liefern scheint, will ich bei demselben etwas länger verweilen.

Was zuerst seine Natur anbelangt, so muß es selbstverständlich als ein Analogon zu der kleinzelligen Infiltration aufgefaßt werden, die stets im Bindegewebe um ein wachsendes Karzinom entsteht. Daß der Infiltrationswall gerade bei Pagets disease eine Mächtigkeit erlangt, wie bei keinen Hautkarzinomen anderer Körpergegenden, könnte möglicherweise mit den anatomischen Eigentümlichkeiten in Verbindung gebracht werden, die für diese Region kennzeichnend sind, und unter denen besonders das Vorkommen eines außerordentlich stark entwickelten Lymphgefäßnetzes unter der Brustwarze und dem Warzenhof, des sog. Rete subareolare, verdienen dürfte in Betracht genommen zu werden.

Auf die moderne Streitfrage, ob bei der Karzinomentwicklung im allgemeinen die Veränderungen in dem Bindegewebe als sekundär und die Epithelanaplasie als primär aufzufassen sind oder umgekehrt, will ich hier nicht näher eingehen, sondern begnüge mich in dieser Hinsicht damit zu betonen, daß bei Pagets disease die anaplastischen Zellen oft genug mitten in der Epidermisschicht und sogar

in deren äußersten Lagen anzutreffen sind und daß dieser Umstand nicht dafür zu sprechen scheint, daß eine durch die subepitheliale Bindegewebsproliferation hervorgerufene Abspaltung der Epithelzellen aus ihrem organischen Zusammenhang im Sinne Ribberts für die Entstehung der Anaplasie notwendig wäre; sowie daß man in den Randpartien der alterierten Haut, wo noch keine erwähnenswerte Infiltration des Bindegewebes zustande gekommen ist, auf anaplastische Zellen stößt. Wie hieraus hervorgehen dürfte, bin ich für mein Teil geneigt, den bei der Pagetschen Krankheit auftretenden Infiltrationswall als eine sekundäre Erscheinung, eine Reaktion des Bindegewebes auf den Reiz, der von der alterierten Epidermisschicht ausgeht, zu betrachten. Und daß dieser Infiltrationswall den Zweck oder jedenfalls den Effekt haben muß, das Bindegewebe wider eine Invasion der wuchernden Zellmassen in der Epidermis zu schützen, darüber scheint mir kein Zweifel entstehen zu können, wenn man bedenkt, daß die Epidermisschicht durch diesen Granulationswall förmlich in die Höhe gehoben und von dem darunterliegenden Bindegewebe isoliert worden ist. Zu einer ähnlichen Auffassung sind früher auch schon Karg und Unna gekommen.

Da nun durch die beschriebenen Veränderungen des Stratum papillare den wuchernden Epithelzellen der Weg nach unten versperrt ist, suchen sie sich, um sich Raum zu schaffen, einen Weg nach oben, indem sie das Stratum granulosum durchbrechen und das Stratum corneum emporheben, mit welchem sie dann in der Form von Schuppen und Krusten abgestoßen werden. Der Zerfall der Epidermislage, der so durch die Epithelproliferation erfolgt, wird weiter durch eine seröse Durchtränkung und eine kleinzellige Infiltration derselben beschleunigt. Schließlich wird an gewissen Stellen die Epidermislage zum größeren Teil oder sogar vollständig abgestoßen, sodaß wirkliche kleine Ulcerationen entstehen. Andererseits können sich ohne Zweifel auch Reparationsprozesse geltend machen, wodurch die kleinen Ulcerationen von neuem mit Epithel bekleidet werden ¹⁾.

Auf diese Weise kann, wie die klinische Erfahrung zeigt, die Krankheit viele Jahre in der Gestalt einer oberflächlichen Hautaffektion bestehen, die aber schließlich auf ein Karzinom, sei es in der Brustdrüse oder in der Haut, hinausläuft. In meinem Falle waren sogar neben dem tiefen Drüsenkarzinom nicht weniger als drei besondere Hautkarzinome zur Entwicklung gekommen.

Wie soll man nun die Entstehung aller dieser Karzinome er-

1) Vgl. Wickham l. c. p. 140.

klären? Die Antwort liegt nahe zur Hand: Durch die natürlichen Kanäle, die von den Schweißdrüsen und Milchgängen gebildet werden, hat sich die bösartige Degeneration der Epithelzellen durch den schützenden Infiltrationswall hindurch nach den resp. Drüsen hinab fortgeleitet, von welchen dann eine Invasion des umliegenden Bindegewebes erfolgt ist. Schon Thin tat dar, daß bei der Pagetschen Krankheit eine Zellproliferation in den Milchgängen statthabte, deren Kapsel schließlich von den neugebildeten Zellen durchbrochen wird. Dasselbe Verhältnis ist auch von späteren Forschern konstatiert worden und tritt in meinen Präparaten sehr deutlich zutage. Aber auch in den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen habe ich vollkommen analoge Prozesse konstatiert. In denselben treten anaplastische Zellen auf, welche sich vermehren und den Gang ausspannen. Der Prozeß verbreitet sich allmählich immer weiter nach unten, bis der Knäuel mit in denselben hineingezogen wird. Der letztere bricht schließlich an einer Stelle, und die proliferierenden Zellmassen dringen in das lockere Zellgewebe, das durch keine reichlichere kleinzellige Infiltration gegen die Invasion geschützt ist.

Daß in meinem Falle nicht weniger das ulcerierende Karzinom an der Stelle der Brustwarze, als auch die unter der Epidermis gelegenen Karzinomknötchen in der angedeuteten Weise entstanden sind, d. h. durch Vermittlung der Schweißdrüsen und nicht durch ein direktes Einwachsen des Karzinoms von der Epidermis her, scheint mir in der That mit der größten Wahrscheinlichkeit aus der histologischen Untersuchung hervorzugehen. Überall waren auf der einen Seite die Karzinomknoten durch den subepidermalen Granulationswall von der Epidermis geschieden, auf der anderen Seite waren in denselben konstant Durchschnitte von Schweißdrüsenknäueln, teils normale, teils von wuchernden Epithelzellen ausgespannte, anzutreffen. An gewissen Stellen konnte man direkt die letzteren in das periglanduläre Bindegewebe eindringen sehen. Dieser Auffassung von der Genese der Hautkarzinome widerspricht auch in keiner Weise die feinere mikroskopische Struktur dieser Karzinome: nirgends waren nämlich Interzellularbrücken zwischen den Zellen, noch Verhornungsprozesse nachzuweisen, die uns zu der Annahme zwängen, daß die Karzinome von den Epidermiszellen ausgegangen wären.

Ob nun der Erklärung des Entstehens der Hautkarzinome bei der Pagetschen Krankheit, welche ich in meinem Fall als die wahr-

1) Thin, Malignant papillary dermatitis of the nipple and the breast-tumours with which it is found associated. British med. journal. Vol. I for 1881. p. 760 u. 798.

scheinliche anzunehmen genötigt war, auch eine allgemeinere Gültigkeit zuerkannt werden darf, kann ich auf Grund der Untersuchung eines einzigen Falles dieser Krankheit natürlich nicht ausmachen, dies um so weniger, da frühere Forscher in diesem Punkt im allgemeinen zu einer anderen Ansicht gelangt sind. Allerdings hat schon Wickham in einigen seiner Fälle die Schweißdrüsen durch neugebildete Epithelzellen ausgespannt gefunden und die Vermutung geäußert, daß mitunter auch diese Drüsen als Ausgangspunkt des Hautkarzinoms dienen könnten; aber alle späteren Forscher (Karg, Unna, Ehrhardt), die sich näher mit dieser Frage beschäftigt haben, sind zu der Ansicht gelangt, daß sich das oberflächliche Karzinom direkt von der Epidermis aus entwickelt. Zur Stütze dieser Auffassung bildet Karg¹⁾ ein Präparat von einem Fall der Pagetschen Hautkrankheit ab, welches das Einbrechen des proliferierenden Epidermisepithels ins Corium zu zeigen bezweckt; und in Hansemanns Werk²⁾ ist ein anderes ähnliches Präparat abgebildet, das von demselben Fall her stammt. Bei der Betrachtung dieser Bilder habe ich mich indes des Gedankens nicht erwehren können, daß die als Karzinomalveolen aufgefaßten Bildungen vielleicht Durchschnitte von degenerierten Schweißdrüsengängen sein könnten (vgl. meine Fig. 6). Ich sehe freilich sehr wohl ein, daß ich nicht berechtigt bin, nur auf Grund von Abbildungen der Präparate eines anderen Forschers mit irgendwelcher Bestimmtheit eine von der dieses Forschers abweichende Auslegung der Präparate geltend zu machen zu suchen, aber ich kann es doch nicht unterlassen, mit aller Reserviertheit wenigstens eine Vermutung in dieser Richtung aufzuwerfen.

Sei dem wie ihm wolle, so glaube ich, daß dem Verhalten der Schweißdrüsen bei der Pagetschen Krankheit in Zukunft mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden müßte als bisher. Ich glaube auch, daß die Auffassung von der Genese des Hautkarzinoms, zu welcher ich in meinem Falle gelangt bin, besser als eine andere geeignet wäre, den eigentümlichen klinischen Verlauf von Pagets disease zu erklären und der Krankheit etwas von dem Rätselhaften zu nehmen, das noch an ihr haftet. Wenn nämlich der Proliferationsprozeß in dem Deckepithel, der für die Pagetsche Hautkrankheit kennzeichnend ist, die Fähigkeit hätte, direkt in das Corium einzudringen und daselbst ein Karzinom hervorzurufen, wäre es schwer einzusehen, warum nicht immer und warum nicht schon in einem früheren Stadium der Krank-

1) l. c. Fig. 9.

2) Hansemann, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902. S. 152.

heit an irgendeiner Stelle ein Hautkarzinom zustande kommt. Wenn man dagegen annimmt, daß das Corium durch den für Pagets disease charakteristischen, ungewöhnlich stark entwickelten Infiltrationswall gegen eine direkte Invasion des bösartigen Prozesses geschützt ist und daß dieser erst auf einem Umweg, durch Vermittlung der Drüsengänge, den schützenden Wall zu durchdringen vermag, so hat man, scheint mir, wenigstens den Anfang zu einer rationellen Erklärung des Verhältnisses in der Hand, daß sich dieser Prozeß während einer so langen Zeit ausschließlich in der Epidermisschicht abspielen kann.

In welcher Weise nun der oben berührte Übergang des Prozesses von der Epidermis nach den Drüsengängen zuwege kommt, ist natürlich schwierig mit Sicherheit auszumachen. Denkbar wäre es, daß dasselbe unbekannte Agens, welches die Anaplasie in den Epidermiszellen hervorgerufen hat, direkt auf das Drüsengangepithel einwirkte, obwohl letzteres vielleicht zu dieser Anaplasie weniger disponiert wäre und darum erst in einem späteren Stadium der Krankheit affiziert würde. Aber auch eine zweite Möglichkeit scheint mir noch in Betracht zu nehmen zu sein. Schon Thiersch hatte sich, um gewisse Formen des Karzinomrezidivs zu erklären, veranlaßt gesehen, eine regionäre Disposition für Karzinom in der Umgebung des primären Tumors anzunehmen. Dieser Gedanke ist später von anderen Forschern wieder aufgegriffen worden und ist besonders von Petersen¹⁾ in seinen schönen Untersuchungen über das Karzinom näher entwickelt und mit der „Reizwirkung“ in Zusammenhang gebracht worden, die z. B. ein Hautkarzinom nachweislich auf die nahegelegene Epidermis nicht weniger, als auch auf die Hautdrüsen ausübt. In diesen Momenten nun hat Petersen die Erklärung zu den sog. multizentrischen Karzinomen gesucht, und es scheint mir, daß eine analoge Betrachtungsweise mutatis mutandis auf Pagets disease angewandt werden könnte. Man würde dabei annehmen müssen, daß es der zur Karzinombildung neigenden Zelldegeneration der Epidermis, welche für diese Krankheit kennzeichnend ist, ohne selbst die Möglichkeit zu besitzen, sich direkt zu einem Karzinom zu entwickeln, früher oder später gelinge, zu einem gleichartigen Prozeß die Epithelzellen des Drüsensystems zu reizen, von welchem dann der Weg zu einer karzinomatösen Invasion des Bindegewebes offen stände.

Durch alle diese Annahmen ist die Frage nach den letzten Ursachen der Pagetschen Krankheit selbstredend nicht auch nur gestreift worden;

1) Petersen, Beiträge zur Lehre vom Karzinom. Beitr. z. klin. Chirurgie. 32. Bd. 1902. S. 543.

und solange die Ätiologie des Karzinoms für die Wissenschaft noch ein großes Fragezeichen bedeutet, dürfte es auch schwer sein, darüber selbst nur eine Vermutung auszusprechen. Daß die Ätiologie der Pagetschen Krankheit, wenigstens in der Hauptsache, dieselbe ist wie die des Karzinoms, daß mit anderen Worten schon die frühesten Veränderungen der Epidermis ihrer Natur nach als ein karzinomatöser Prozeß aufzufassen sind, scheint mir nämlich auf Grund der stark entwickelten Anaplasie und der lebendigen Zellproliferation mit höchster Wahrscheinlichkeit angenommen werden zu müssen, wenn auch seine weitere Entwicklung, möglicherweise infolge der lokalen anatomischen Verhältnisse, sich anders gestaltet als bei dem gewöhnlichen Hautkarzinom.

Erklärung der Abbildungen 5—7 im Text und auf Tafel II. III.

- Fig. 1.** Photographische Aufnahme der erkrankten Brust.
- Fig. 2.** Schnitt durch die alterierte Haut. Färbung dieses, wie auch der folgenden Präparate, mit Hämatoxylin-Eosin. Zeiß apochr. Obj. 8 m. m., Oc. 4.
- Fig. 3.** Schnitt durch die alterierte Epidermis bei starker Vergrößerung. Zeiß apochr. homogene Immersion 2 m. m., Oc. 4.
- Fig. 4.** Schnitt durch die tiefere Partie der Haut in der Nähe des zentralen Karzinomknotens. Links normale Schweißdrüsenkanäle; in der Mitte Kanäle, die durch wuchernde Epithelzellen ausgespannt sind; rechts Karzinomalveolen. Zeiß apochr. Obj. 8 m. m., Oc. 4.
- Fig. 5.** Schnitt durch die Haut und den zentralen Karzinomknoten bei schwacher Vergrößerung (Zeiß Obj. a₂, Oc. 4). *a* alterierte Epidermischicht, *b* hornartige Lamelle, *c* durch wuchernde Zellen ausgespannte Schweißdrüsengänge, *d* Granulationswall, *e* normale Schweißdrüsen, *f* durch wuchernde Zellen ausgespannte Drüsenkanäle, *g* Karzinomalveolen.
- Fig. 6.** Schnitt durch die ganze Dicke der Haut. Im oberen Teil sieht man Reste des Oberflächenepithels, von welchem ein verdickter Schweißdrüsengang ein Stück weit nach unten verfolgt werden kann. Darunter sieht man zwei Durchschnitte eines (wahrscheinlich desselben) Schweißdrüsenganges, der durch wuchernde Epithelzellen in hohem Grade ausgespannt ist. Im unteren Teil gewahrt man eine normale Schweißdrüse. Zeiß Obj. aa, Oc. 4.
- Fig. 7.** Schweißdrüse, in welche sich ein durch wuchernde Epithelzellen stark ausgedehnter Drüsengang einsenkt. Zeiß Obj. aa, Oc. 4.

NB. Die Figg. 5—7 sind bei der Reproduktion um $\frac{1}{3}$ verkleinert worden.