

## V.

Aus der chirurgischen Universitätsklinik (Prof. v. Eiselsberg)  
in Königsberg i. Pr.

### Ueber Paget's disease.

Von

**Dr. Oscar Ehrhardt,**  
Volontärarzt der Klinik.

(Mit Tafel VII. VIII.)

Die Diagnose des Carcinoms der Mamma pflegt fast nie besondere Schwierigkeiten zu machen, sobald der Krankheitsprocess einen gewissen Grad erreicht hat. Sein klinisches Bild ist heute, Dank den Untersuchungen Billroth's, Winiwarter's u. A., den übrigen pathologischen Processen der Brustdrüsen gegenüber so scharf abgegrenzt, dass nur mehr die Erkennung der Krankheit in ihren Anfangsstadien, die Frühdiagnose schwierig bleibt.

Man hat sich früher bemüht die Diagnose zu verfeinern, indem man eine ganze Anzahl klinisch und anatomisch definirter Unterarten des scheinbar einheitlichen Bildes unterschied; hierdurch sollte ein Urtheil über Prognose und Verlauf des einzelnen Falles gewonnen werden. Von diesen durch Velpeau vertretenen Bestrebungen ist nicht viel mehr übrig geblieben. Meist kann man sich mit der Carcinom-Diagnose begnügen, und nur selten wird die Unterscheidung des alveolären, tubulären, scirrhösen oder gallertigen Typus klinischen Werth besitzen.

Trotzdem ist es allgemein bekannt, dass der Verlauf des Mammakrebses innerhalb weiter Grenzen schwanken kann. Neben fast foudroyant verlaufenden Fällen, die unaufhaltsam und durch operative Eingriffe unbeeinflusst, sehr rasch zum Tode führen, giebt es andere, die durch Jahre immer wieder mit kleinen Recidiven zur Operation kommen. Langsam schleicht hier die Erkrankung auf der vorgeschriebenen Strasse der regionären Lymphbahnen weiter, bis sie endlich die inneren Organe befällt und zum Marasmus führt.

Das Bestreben, Unterarten der Krankheit zu unterscheiden, besitzt darum volle Berechtigung, wenn wir auch heute noch nicht die Principien kennen, nach denen eine solche Scheidung vorgenommen werden kann.

Im Folgenden soll der Versuch gemacht werden, auf Grund eines in der Königsberger chirurgischen Klinik beobachteten Falles, ein bisher von deutschen Autoren sehr selten gesehenes Krankheitsbild zu beschreiben, das durch Verlauf und anatomischen Befund völlig isolirt dasteht, schon in seinen Anfangsstadien diagnosticirbar ist, bei dem aber verhängnissvolle diagnostische Fehler ausserordentlich nahe liegen. Es ist die von Paget zuerst beschriebene Affection der Warze, in deren Gefolge sich Mammacarcinome entwickeln.

Die ca. 60jährige Patientin, Kaufmannsfrau aus Kowno, giebt an, dass sie bis zu ihrem jetzigen Leiden im wesentlichen gesund gewesen ist. Vor 5 Jahren bildete sich in der Haut der rechten Mamilla eine Reihe kleiner, intensiv gerötheter Knötchen, die sich mit Schorfen bedeckten und spärlich Secret absonderten. Als die Röthung und Schorfbildung allmählig auch die Areola ergriffen hatte, suchte Patientin ärztliche Hilfe auf. Der Process wurde für ein Ekzem erklärt und als solches behandelt. Einen Erfolg hatte die eingeleitete Therapie nicht, vielmehr schritt die Erkrankung weiter fort und breitete sich in handtellergrosser Ausdehnung auch über die Haut der Mamma aus.

Vor zwei Jahren bemerkte Patientin einen harten Knoten im oberen äusseren Quadranten der Drüse. Dieser hatte angeblich keinen Zusammenhang mit der Affection der äusseren Haut. Auch hierauf wurde die Diagnose nicht geändert. Die behandelnden Aerzte waren so sehr von der ekzematösen Natur des Leidens überzeugt, dass sie diesen Tumor als eine Lymphdrüsenanschwellung vom Ekzem aus auffassten. Besondere subjective Beschwerden machte das Leiden der Patientin auch dann nicht; ein geringes Jucken und das beständige Feucht- und Wundsein der Haut blieben die einzigen Symptome.

Als die Hautaffection sich weiter ausdehnte, der Knoten in der Mamma an Grösse zunahm und Patientin abmagerte, consultirte sie Herrn Professor von Eiselsberg.

Patientin ist schwächlich gebaut, etwas kachectisch. Die inneren Organe boten keinen besonderen Befund. In der Mitte der rechten Brustdrüse ist ein handtellergrosser, scharf umschriebener Bezirk von einer nässenden, intensiv gerötheten, ganz oberflächlichen Exfoliation eingenommen. Einzelne dickere, weissliche Epidermisflecken liegen auf diesem sammetrothen Grunde, der sonst von den oberflächlichen Epidermisschichten entblösst, im wesentlichen vom Papillarkörper gebildet scheint. Hier und da sieht man braune, eingetrocknete Krusten, es besteht eine spärliche, fast rein seröse Secretion. Die Warze ist nicht mehr deutlich erkennbar, eine ringförmige Delle bezeichnet ihre frühere Lage. An den Rändern geht der Defect mit kaum merklicher Niveaudifferenz in die normale Haut über. Während die äusseren Partien der Exfoliation für das Gefühl normal sind, wird das Centrum von einem harten,

hühnereigrossen, länglichen Tumor eingenommen, der weit in die Tiefe des Drüsengewebes reicht und hier mit einem Fortsatz sich in den oberen äusseren Quadranten der Mamma erstreckt. Der Tumor bietet für das Gefühl das gewöhnliche Bild des Mammacarcinoms.

Die Untersuchung der Achselhöhle lässt nicht mit Sicherheit Lymphdrüsenanschwellungen nachweisen. In der Tiefe scheint eine eben fühlbare, kaum haselnussgrosse Resistenz zu bestehen, möglicherweise eine Lymphdrüsenmetastase. Anderweitige Metastasen sind nicht zu constatiren.

So wichen Befund und Anamnese von dem hergebrachten Bilde des Mammacarcinoms weit ab und zwangen zu der Diagnose: Pagets disease, ohne dass andere Erkrankungen differentialdiagnostisch hätten in Frage kommen können.

Die Amputation wurde in der typischen Weise mit Ausräumung der Achselhöhle vorgenommen; in der Axilla fand sich eine bohngrossen Lymphdrüsenmetastase. Der Wundverlauf war ein reactionsloser; die Wunde heilte per primam. 4 Monate nach der Operation stellte sich die Patientin wegen zunehmender Schwäche wieder vor. Es bestand eine metastatische carcinomatöse Pleuritis, der sie einige Monate später erlag. Die Operationswunde bot keinen besonderen Befund, auch in der Achselhöhle kein Recidiv.

Bei der makroskopischen Betrachtung der amputirten Brustdrüse zeigt sich, dass die Affection der Haut nur im Centrum, in der Gegend der früheren Warze, mit dem Tumor verwachsen ist. An den anderen Stellen dehnt sie sich flächenhaft aus und ist gegen das daruntergelegene, normal erscheinende Mammagewebe durch die verbreiterte weissliche Cutisschicht deutlich erkennbar abgegrenzt. Nirgends ist in der Peripherie ein Fortschreiten in die Tiefe wahrzunehmen. Von der hühnereigrossen, mässig harten Geschwulst im Mammagewebe lässt sich auf der Schnittfläche reichlich Krebsstoff abstreichen. Die Schnittfläche ist grauröthlich, granulirt, lässt nirgends Degenerationsvorgänge (Nekrosen, Blutungen) erkennen. Gegen das umliegende Mammagewebe ist die Neubildung ziemlich scharf abgesetzt.

Die frische Untersuchung des Krebsstoffes wie der Hautaffection im Zupfpräparat musste aus äusseren Gründen unterlassen werden. Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Gewebsstückchen theils in Formalin, theils in Flemming'scher Lösung fixirt, die Färbung der Schnitte wurde mit Hämalun-Eosin, resp. Safranin, theilweise mit der Weigert'schen Färbung elastischer Fasern und mit Unnas polychromem Methylenblau vorgenommen.

Die Beschreibung des mikroskopischen Befundes soll in der Weise vorgenommen werden, dass zunächst die Randpartien der Hautaffection, die noch keine Spur von Carcinom zeigten, beschrieben werden. Ich nehme an, dass diese Stellen den jüngsten Stadien entsprechen und dass sie einen Rückschluss auf die Entstehung des ganzen Processes gestatten.

Die Epidermis zeigte in den makroskopisch normal erscheinenden Theilen keine wesentlichen Veränderungen gegenüber dem gewohnten Bilde, abgesehen von einer ziemlich lebhaften Durchsetzung mit Leukocyten in der unmittelbaren Umgebung der Ulceration; die unterste Zell-

lage zeigt mässig reichliche Pigmentablagerung. In den Randpartieen der erkrankten Stelle ist sie sehr stark verdickt, oft bis zur dreifachen Zellschicht. Der Pigmentgehalt der untersten Lage ist völlig verschwunden. Zwischen den Epidermisepithelien treten helle, wie gequollen erscheinende Zellen auf, die mit Vorliebe in den unteren Schichten des Rete Malpighi liegen, aber auch in allen anderen, sogar im Stratum corneum sich ziemlich häufig finden. Durch ihr Auftreten ist der Bau der Epidermis in Unordnung gerathen, die Unterscheidung der verschiedenen Zelllagen lässt sich an manchen Stellen kaum mehr durchführen, nirgends mehr tritt die sonst so regelmässige Folge der einzelnen Epidermisschichten uns entgegen. Die neu auftretenden Zellen übertreffen an Grösse die normalen Epidermisepithelien, ihr Protoplasmahof ist homogen, zeigt nirgends Verhornungsvorgänge, der Kern ist sehr gross und chromatinreich. In der Körnerschicht fällt die structurlose Beschaffenheit ihres Protoplasmas, gegenüber den Keratohyalinkörnchen der normalen Epithelien besonders scharf ins Auge. Oft sind sie in irgend einem Stadium der Mitose begriffen. Ganz vereinzelt ist der periphere Theil des Protoplasmas hyaliner Veränderung unterworfen, so dass eine Einkapselung der Zellen mitunter vorgetäuscht wird. Die hellen Zellen liegen entweder isolirt oder in ganzen maulbeerförmig gegen die übrige Epidermis abgegrenzten Nestern, die von den verhornenden Zellen des Stratum Malpighi wie von einer Kapsel umschlossen werden. Möglicherweise sind diese Nester, deren Einzelindividuen häufig ebenfalls mitotische Kerntheilungen zeigen, Producte der Theilung einer solchen Zelle. Mehrkernige Zellindividuen sind nicht allzuseiten. Vereinzelt liegen in ihrem Protoplasma Hohlräume von wechselnder Grösse, ohne bestimmte Beziehung zum Zellkern. Ein Vergleich mit der Vacuole des Protozoenkörpers scheint dadurch ausgeschlossen.

Weiter nach dem Centrum der Affection zu erfolgt eine seröse Exsudation zwischen die Schichten des Stratum Malpighi. Indem das Exsudat sich flächenhaft ausbreitet, wird die relativ wenig veränderte obere Epidermisschicht von der daruntergelegenen, die in ihren 3—4 Zelllagen meist reichlich die geschilderten hellen Zellen zeigt, weit abgehoben. In dem anfangs rein serösen Exsudat treten kleine polynucleäre, wenig protoplasmareiche Zellen auf, die wohl mit Sicherheit als Leukocyten zu deuten sind; vereinzelt schwimmen darin grössere Zellen mit hellem Protoplasma und runder Gestalt, bisweilen auch mit auffallend scharfem Contour begrenzte, fast an encystirte Zellen erinnernde Formen. Sie entsprechen freigeordneten hellen Zellen.

Indem sich die obere Schicht über dem Exsudat völlig abhebt und abstösst, liegen die unteren Epidermislagen frei da. Dies ist auch in den centralen Theilen der Exfoliation der Fall und nirgends liegt direct das Bindegewebe zu Tage. An den Stellen, an welchen auf diese Weise nur eine geringe Schicht der Epidermis noch vorhanden ist, schrumpft diese wieder durch Eintrocknen zusammen; die hellen Zellen erleiden dabei keine wesentliche Veränderung, sie scheinen von dem Eintrocknungsprocess nur sehr wenig geschädigt zu werden. An diesen exfolirten Stellen bilden sich über dem äusseren Niveau Krusten, in welche eingeschlossen vereinzelt ebenfalls jene geschilderten hellen Zellen zu finden

sind; auch innerhalb der Krusten büssen sie nur wenig von ihren charakteristischen Merkmalen ein.

Die Veränderungen an der Epidermis, die kurz zusammengefasst in einer Auflockerung des Epithelverbandes durch das Auftreten neuer fremdartiger Zellen charakterisirt sind, setzten sich auf die Anhangsgebilde der Epidermis, an den Haarscheiden entlang in die Tiefe fort.

Die oberste Schicht der Cutis ist normaler Weise gekennzeichnet durch eine Lage dicht verfilzter elastischer Fasern, von der aus feinste Fäserchen in senkrechter Richtung bis dicht an die Epidermis heraufsteigen. Dieser elastische Faserfilz giebt, da er, dicht unter der Epidermis gelegen, in die Spitzen der Papillen aufsteigt, ein getreues Abbild des Papillarkörpers. In dieser obersten Cutisschicht spielen sich nun wesentliche Veränderungen ab, die schon makroskopisch durch die erwähnte derbe, weisse, verbreiterte Zone erkennbar sind. Während normaler Weise zwischen der elastischen Lage des Papillarkörpers und dem Stratum Malpighi ein schmaler zellfreier, von Fibrillen eingenommener Raum sich befindet, hat sich an den erkrankten Stellen, dort wo eine Carcinomentwicklung noch nicht stattgefunden hat, eine mehr oder minder breite, oft der 5 bis 6fachen Dicke der Epidermis entsprechende Lage von Granulationsgewebe gebildet. Man sieht dies am klarsten an den mit Weigert'schen Resorcin-Fuchsin und Hämalaun doppelt gefärbten Präparaten. Die elastische Lage verläuft hierbei von den normalen Hautpartieen aus ununterbrochen weiter fort. An den erkrankten Stellen bildet das elastische Gewebe eine scharfe Trennungslinie zwischen entzündlich verändertem und weniger afficirtem Cutisgewebe: Epidermiswärts liegt das Granulationsgewebe, auf der anderen Seite fast normal erscheinendes Unterhautzellgewebe. Das Granulationsgewebe bietet die gewöhnliche Beschaffenheit jungen Granulationsgewebes. Ueberall ist es von sehr zartwandigen Blutgefässen durchzogen. Die Gefässscheide dieser, am besten als Uebergangsgefässe oder etwas vergrösserte Capillaren zu bezeichnenden Blutgefässe, wird häufig nur von der Intima und einer Bindegewebsschicht gebildet. Die Zellen des Granulationsgewebes sind bald kugelig, bald spindelförmig, oft haben sie spärliche Fibrillen abgeschieden. Besonderes Interesse erweckt das Verhältniss dieses Granulationsgewebes zu der darüberliegenden, in der oben geschilderten Weise veränderten Epidermis. Es macht an vielen Stellen den Eindruck, als ob Granulationszellen und Fasern sich in die untersten Schichten des Rete Malpighi hineindrängen. Aber ich habe mich vergeblich bemüht, an einer sehr grossen Zahl von Schnitten den exacten Beweis für das Eindringen des Bindegewebes in die Epidermis zu finden. Die Bilder sind so täuschend, die Schwierigkeiten der Untersuchung, da es sich um minutöseste Dinge handelt, so grosse, dass es mir wenigstens nicht gelungen ist, diese Frage zu entscheiden. Es genügt hier festzustellen, dass die Abgrenzung zwischen Epidermis und Cutis nicht so scharf geblieben ist, wie sie es normaler Weise zu sein pflegt.

Färbt man die Schnitte mit Unna's polychromem Methylenblau, so zeigt sich ein sehr eigenthümlicher Befund an der Stelle des früheren Papillarkörpers: Eine dicke Schicht, blau oder roth gefärbter Zellen, liegt hier genau entsprechend dem elastischen Fasernetz, sie grenzt das

Granulationsgewebe wallartig gegen das Cutisgewebe ab. Bei Betrachtung mit stärkeren Vergrösserungen und mit homogener Immersion erkennt man, dass die blaue und rothe Färbung das Protoplasma der Zellen betrifft. Es sind ovale oder polyedrische Zellen mit ovalem Kern, der als heller, leicht bläulich schimmernder Fleck in dem dunkeln Protoplasmahof liegt. Die Blaufärbung des Protoplasmas betrifft oft die Peripherie stärker, so dass um den Kern ein lichter Hof entsteht. An morphologische Bestandtheile des Zellkörpers, etwa an Körnchen, ist die Färbung nicht gebunden, sie erscheint mehr diffus. Eine Structur des Protoplasmas wird nicht erkennbar, es erscheint jedoch nicht homogen, sondern enthält einzelne gröbere Gerinnungen. Der Kern liegt excentrisch, in seinem deutlichen Chromatingertüst liegen mehrere Kernkörperchen. Diese blaugefärbten Zellen sind unschwer als Unna's Plasmazellen erkennbar.

An den rothen Zellen, die inmitten der Plasmazellen liegen, wird der Zelleib von ziemlich groben Körnern erfüllt; an die Körnelung ist die carminrothe Färbung gebunden. Der Kern liegt ebenfalls excentrisch und gleicht dem Plasmazellkern. Man muss diese Zellen als Ehrlich'sche Mastzellen auffassen.

Das numerische Verhältniss der beiden Zellarten ist ungleich, die Plasmazellen überwiegen bei weitem. Im Granulationsgewebe über dem Plasmom, wie Unna eine solche Anhäufung von Plasmazellen nennt, finden sich die geschilderten Zellen nur vereinzelt, besonders in den Gefässcheiden. In der darunter gelegenen Cutis fehlen sie fast gänzlich.

Gegen das Centrum der Hautaffection hin treten im Bindegewebe Epithelzellnester auf, die in alveolärer, oder in reticulärer Anordnung zu dem geschilderten Tumor vereinigt daliegen. An einzelnen Stellen ist der Zusammenhang dieser Krebsnester mit der darüberliegenden veränderten Epidermis ganz unzweifelhaft nachweisbar, und hier ahmt der Charakter der Krebszellen aufs Genaueste die veränderten Zellen in der Epidermis nach. In diesen Krebsnestern liegen sogar vereinzelt die geschilderten Formen mit hyalin entarteter Aussenschicht des Protoplasmas. Zahlreich sind darin auch Mitosen vorhanden, die auffallender Weise nur in den mit der Epidermis zusammenhängenden, in die Tiefe wuchernden Nestern vorkommen. Weiter in der Tiefe bieten die Carcinomzellen ein ganz anderes Aussehen. Sie sind kubisch, mit kugligem kleinem Kern und die Nester sind wesentlich kleiner als die oberflächlich gelegenen. Ebenso ist das Stroma, das oberflächlich lebhaftere Reactionen zeigt, in der Tiefe sehr zellarm. Wirkliche Entzündungsherde finden sich gar nicht, die Zahl der Bindegewebskerne im Stroma scheint nicht wesentlich vermehrt. An vielen Stellen gelingt es, den Einbruch des Krebsgewebes in die Blutgefässe, vorwiegend in die Venen nachzuweisen. Ein grosser Geschwulstthrombus liegt im Venenlumen, neben ihm bleibt ein Theil des Gefässes für das Blut durchgängig, so dass bei zapfenförmigem Thrombus häufig central Carcinomzellen liegen, ringförmig umgeben von rothen Blutkörperchen, auf die dann erst das Endothel und die Gefässwandung folgt. Auch die Carcinomzellen dieser Thromben erinnern stellenweise an die veränderten Epidermiszellen.

Während im Allgemeinen die Geschwulst reichliches Stroma enthält, sind andere Partien fast nur aus Carcinomnestern zusammengesetzt und

sehr zellreich. In der Tiefe dringen Krebsmassen in das Fettgewebe, die Fascie, die Musculatur vor; auch in einzelnen kleinen Nervenstämmen und zwischen den Fasern der glatten Muskelbündel liegen Krebszellen.

Die Untersuchung der geschwollenen Lymphdrüse ergibt, dass dieselbe ebenfalls krebsig erkrankt ist. Netzförmig angeordnete Stränge von Krebsgewebe liegen ohne wesentliche Stromaentwicklung nebeneinander. Vereinzelt sehen wir Lymphgefäße, in welchen Krebszellen liegen, die zuweilen im Gefäßlumen in mitotischer Teilung begriffen sind. Die Zellen der Metastase sind kubisch, ihr Protoplasma ist granuliert, trübe, der Kern sehr chromatinreich; eine Ähnlichkeit mit den Zellen in der Epidermis besteht hier nicht mehr.

Wenn wir die geschilderten Befunde zusammenfassen, so handelt es sich um eine Veränderung in Anordnung und Charakter der Epidermisepithelien unter Auftreten heller protoplasmareicher, oft in Nestern vereinigt liegender Zellen. In der Cutis tritt zwischen elastischem Fasernetz und Epidermis eine oft mächtig entwickelte Schicht von Granulationsgewebe auf, die nach unten zu durch Entwicklung eines dichten Plasmoms begrenzt ist. Die Abgrenzung zwischen veränderter Epidermis und Granulationsgewebe ist stellenweise nicht scharf. An den ältesten Stellen der Erkrankung hat sich ein Carcinom entwickelt, das in unzweifelhaftem Zusammenhang mit der Epidermis steht, und dessen Zellen oft an die veränderten Epidermiszellen erinnern. Von diesem Carcinom aus sind die Lymphdrüsen der Achselhöhle metastatisch inficirt, eine Ähnlichkeit zwischen den Zellen der Metastase und den hellen Zellen in der Epidermis besteht nicht mehr.

Eine weitere Erörterung verdienen an diesem Falle erstens die klinischen Besonderheiten der Anamnese und des Befundes, zweitens die Deutung der in der Epidermis auftretenden hellen Zellen, drittens die Auffassung der oberflächlichen Granulationswucherung und die Plasmombildung in der Cutis, viertens die Beziehung der Hautaffection zum Carcinom.

Was den ersten Punkt betrifft, so weicht die Anamnese von dem gewöhnlichen Krankheitsverlauf des Brustdrüsenkrebses völlig ab. Sie erinnert weit mehr an den Entwicklungsgang gewisser Hautcarcinome. Typisch ist, dass auch in dem vorliegenden Falle die Krankheit bei einer relativ alten Patientin auftrat und einen überaus chronischen Verlauf nahm. Ein beständiges Wechselspiel zwischen Wundwerden der Haut an der Warze und scheinbarer Verheilung, eine kaum merkliche Entwicklung des Processes über lange Zeitstrecken hin, haben dem Arzt die richtige Diagnose verborgen. Nur durch die mikroskopische Untersuchung, d. h. den Nachweis

der charakteristischen Veränderungen der Epidermis und oberflächlichen Cutis hätte man die Krankheit schon in ihren frühen Stadien erkennen können. Klinisch ist die Aehnlichkeit mit dem Ekzem der Brustwarze, solange eine Geschwulstentwicklung noch nicht stattgefunden hat, eine absolute, und die behandelnden Aerzte sind, wie erwähnt, so sehr von der ekzematösen Natur des Leidens überzeugt gewesen, dass sie auch bei dem Auftreten des Mammatumors die Ekzem-Diagnose nicht aufgaben.

Ueber die Deutung der hellen Zellen bestehen naturgemäss die unvereinbarsten Widersprüche. Während die einen, namentlich die französischen Autoren, in ihnen nichts Geringeres sehen, als eine dem menschlichen Körper völlig fremde Zellart und sie als schmarotzende Protozoën auffassen, erblicken andere von ihnen die von den normalen Entwicklungsverhältnissen befreiten, nicht mehr dem Gesetz des Gleichgewichts der Körpergewebe unterworfenen, zur Carcinomzelle gewordenen Epithelien. Die Frage nach der Auffassung der Zellen bildet recht eigentlich den Schlüssel zu der Auffassung der ganzen Erkrankung. Im Folgenden soll der Versuch gemacht werden, beide Deutungsarten nach Für und Wider abzuwägen. Die Paget'sche Krankheit bildet ein besonders geeignetes Object für die Untersuchung der sogenannten Krebsparasiten, weil die bei ihr als Erreger beschriebenen Zellen gut charakterisirt sind. Bei den meisten Beschreibungen der „Carcinomparasiten“ stösst die Nachuntersuchung auf grosse Schwierigkeiten, weil Beschreibungen und Abbildungen nicht eingehend genug sind, um die geschilderten Formen wiedererkennen zu lassen. Desto werthvoller ist es, in Paget's disease ein Object zu besitzen, bei dem eine specifische Zellform auftritt, die von jedem Nachuntersucher wieder aufgefunden werden kann, und die auch von den Gegnern der parasitären Theorie als eine der normalen Epidermis fremde, für diesen Process charakteristische Zellart aufgefasst werden muss.

Die französischen Forscher, besonders Darier und Wickham, halten die Zellen für Coccidien (*Psorospermies oviformes*). Eine völlig einwandfreie Beobachtung des Vorkommens von Coccidien beim Menschen — abgesehen von den in der Leber und im Darm beobachteten Arten (3 Arten in etwa 10 Fällen) — existirt, soweit meine Kenntniss der Litteratur reicht, bisher nicht. Für dieselben ist zoologisch eine Reihe von Eigenthümlichkeiten, sowohl der Körperform, wie der Fortpflanzung festgestellt, die immerhin gestatten, die geschilderten hellen Zellen mit zoologisch gesicherten Vertretern dieser Thierordnung zu vergleichen. Die Coccidien sind Zellschmarotzer,



sie dringen in die Körperzellen ein und liegen in deren Protoplasma. Dabei behalten die Zellen im wesentlichen ihre Gestalt und ihre übrigen Eigenthümlichkeiten. Besonders die jungen Formen, die als kleine kugelige Körper erscheinen, und von denen aus sich meist unschwer alle Uebergangsformen finden lassen, haben die befallene Zelle noch wenig verändert. Ihre Leibessubstanz lässt sich von dem Protoplasma der Körperzellen leicht unterscheiden. Von einer derartigen intracellulären Lagerung der hellen Zellen habe ich in meinem Falle durchaus nichts wahrnehmen können. In den sehr mangelhaften Abbildungen Wickham's, die intracellulär gelagerte „Coccidien“ zeigen sollen, dürfte man meines Erachtens einen sichern Nachweis kaum finden. Aber auch er giebt zu, dass nur ein geringer Theil der „Parasiten“ von ihm in Zellen eingeschlossen gefunden wurde. Zudem scheinen seine Schnitte beträchtlich dick gewesen zu sein, so dass ein Urtheil über die Lage der Parasiten, das sich am besten an dünnen Serienschnitten gewinnen lässt, sehr erschwert wurde. Die hellen Zellen, die ich gesehen habe, lagen niemals wie Coccidien im Protoplasma der Epidermisepithelien.

Besonders charakteristisch ist bei den Coccidien der Vorgang der Sporenbildung, bei welchem durch Zerfallen des mütterlichen Körpers eine Anzahl neuer Individuen entsteht. Wickham glaubt in seinen Fällen Sporenbildung gesehen zu haben und bildet solche Sporen, oder wie er sie, zoologisch anfechtbar, nennt, Pseudonavicellen auch ab. Sie entsprechen der oben beschriebenen und abgebildeten Anhäufung heller Zellen. Für seine Erklärung dieser Zelleconglomerate als durch Sporenbildung entstanden, hat er keinen Beweis erbracht; diese „Sporen“ sehen genau wie die isolirt liegenden hellen Zellen aus. Ich halte sie für einfache Conglomerate von hellen Zellen. Damit erledigt sich auch das Urtheil über die phantastische Darstellung der weiteren Entwicklung.

Wie Karg und Unna habe ich dagegen sehr reichlich Mitosen in den hellen Zellen gesehen; meiner Ansicht nach genügen sie, um die Vermehrung der hellen Zellen zu erklären. Bei den Coccidien kommt die Mitose nicht vor, und ebenso ist es sehr unwahrscheinlich, dass bei derselben Zellart neben der Vermehrung durch karyokinetische Theilung noch Sporenbildung vorkommen sollte. So bilden die Theilungsvorgänge einen weiteren Beweis gegen die parasitäre Theorie.

Die hellen Zellen haben untereinander annähernd gleiche Grösse; niemals habe ich Zellen gesehen, die als Jugendformen aufzufassen wären, und nirgends sind mir Bilder begegnet, die auf Wachstums-

vorgänge deuteten. Ebenso wenig habe ich die mannigfaltigen Zellarten und die seltsamen Differenzirungen im Protoplasma, die Wickham beschreibt, an meinen Präparaten bestätigen können.

Bei dem vorliegenden Fall sind wir auf conservirtes Material angewiesen. Eine sehr wichtige Eigenschaft des Thierkörpers, die Eigenbewegung, können wir somit nicht controlliren. In meinen Präparaten fehlten Bilder, die auf Bewegungsvorgänge hindeuten könnten.

Von verschiedenen Autoren ist eine Kapselbildung an den hellen Zellen beschrieben worden, und gerade hierauf haben die Freunde der Auffassung der Zellen als Parasiten Werth gelegt. Wie mir scheint mit Unrecht. Kapselbildung kann und wird häufig dadurch vorgetäuscht, dass in den verschiedenen Schichten des Protoplasmas die Eiweissgerinnung in differenter Weise erfolgt; oder dadurch, dass eine Zelle mit weichem Protoplasma korbartig umfasst wird von anderen, deren Leibessubstanz chemisch different, z. B. verhornt ist. Ich glaube, dass manche Autoren, die beim Paget eingekapselte Zellen gesehen haben, diesen Irrthümern zum Opfer gefallen sind; jedenfalls habe ich, ebenso wenig wie Karg, Kapselbildung beobachtet. Dort wo bei einzelligen Thieren Kapselbildung sicher vorhanden ist, z. B. bei dem *Coccidium oviforme*, ist die Kapsel von der übrigen Leibessubstanz vollkommen verschieden und umgiebt das Thier wie eine harte Schale; Schwierigkeiten in der Deutung des Bildes können dabei meist gar nicht in Betracht kommen.

Für die Erklärung der Unterschiede zwischen meiner Beschreibung und derjenigen der französischen Autoren, weiss ich keinen anderen Umstand als die Annahme einer nicht geeigneten Fixation. Gerade bei diesen sehr subtilen Untersuchungen können durch die einzelnen Fixirverfahren ganz verschiedene Befunde hervorgerufen werden. Fixationsmittel, wie der von Wickham benutzte Alkohol, die stark schrumpfend wirken, rufen an weichen Zellen gelegentlich täuschende Bilder von Einkapselung hervor. Ich habe an anderen Fällen oft beobachten können, dass die Alkoholpräparate eingekapselte „Carcinomerreger“ in grosser Menge enthielten, während die mit Formalin oder Sublimat fixirten Stücke nichts davon zeigten. Diese Verschiedenheit der Fixation mag es bedingen, dass encystirte Formen in demselben Falle von dem einen Beobachter gesehen, von dem anderen völlig vermisst wurden.

Aus unserer Beschreibung geht hervor, dass die hellen Zellen etwas der normalen Epidermis Fremdartiges darstellen, und nur dadurch lässt es sich überhaupt erklären, dass die parasitäre Theorie

hat Anhänger finden können. Spezifische Eigenschaften besitzt die Zellart, wie hervorgehoben, nicht. Durch keine einzige ihrer morphologischen Eigenthümlichkeiten ist sie von den Körperzellen strict unterschieden. Gegenüber den Zellen des Rete Malpighi fehlt ihr die Stachelung, die Keratohyalinablagerung im Protoplasma und die enge Zusammengehörigkeit mit den Nachbarzellen. Auffallend ist es, dass die fremdartig erscheinende Zellform zu ganzen Nestern vereinigt in der Epidermis liegen kann, und dass das Auftreten heller Zellen sich in die Tiefe an den Anhangsgebilden der Haut, den Haarbälgen und Ausführungsgängen der Milchdrüsen entlang fortsetzt.

Es lag nahe anzunehmen, dass die hellen Zellen den Beginn der Carcinomentwicklung, die ersten Krebszellen darstellen. Die Carcinomzelle ist ja auch, so viele Zwischenglieder von ihr zur normalen Epidermisszelle hinüberleiten, etwas neues, fremdartiges in den Geweben. Eine Hypothese, die viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, nimmt an, dass die jedesmaligen Epithelzellen die Eigenschaften verlieren, welcher ihrer specifischen Aufgabe im Haushalt des Körpers entsprechen, dass sie „entdifferenzirt“ werden. Hierbei muss man sich allerdings gewisser Ausnahmen, in denen ein Theil der functionellen Eigenschaften erhalten bleibt, bewusst sein.

Wir dürfen uns nicht verhehlen, dass auch der Auffassung der hellen Zellen, als des ersten Beginnes der Carcinomentwicklung, Schwierigkeiten gegenüberstehen. Man hat in einigen Fällen die Anfangsstadien der Entwicklung eines Hautcarcinoms mikroskopisch zu untersuchen Gelegenheit gehabt. Ich selbst habe vielleicht das jüngste bisher beobachtete Stadium eines Hautkrebses beschrieben. In allen diesen Fällen war die Hauterkrankung, die zur Carcinombildung hinüberleitete, eine völlig diffuse, die Zellen des Rete Malpighi waren ausnahmslos in ihrem Zellearakter verändert. Dass nur einzelne isolirte Zellen und nicht ganze Zellverbände ihrer specifischen Eigenschaften beraubt werden, wäre etwas Neues und der Paget'schen Krankheit eigenthümliches. Trotzdem sind wir zu der Annahme gezwungen, dass es sich um eine verstreute Entdifferenzirung der Zellen handelt; denn in den Epithelnestern, die zapfenartig von der Epidermis aus in die Tiefe dringen, gehört die weit überwiegende Mehrheit der Zellen dem Typus der hellen Zellen an. Viele oberflächlich gelegene Krebsnester bestehen sogar ausschliesslich aus ihnen; diese ausschliesslich von hellen Zellen gebildeten Nester, in denen reichlich Mitosen gefunden werden, sind meines Erachtens mit der parasitären Theorie bisher unvereinbar. Die hier

auftretenden Epidermiszapfen entsprechen nicht den normal vorhandenen Papillen; sie sind erheblich breiter und tiefer und nicht sehr zahlreich. Durch ihren Fund ist für den vorliegenden Fall wenigstens mit Sicherheit festgestellt, dass das Carcinom vom Deckepithel seinen Ausgang genommen hat. An secundäre Vereinigungen von Epithel- und Krebsnestern darf dem ganzen Bilde nach gar nicht gedacht werden.

Weniger Gewicht möchte ich darauf legen, dass Uebergangsstadien zu normalen Epithelien vorhanden zu sein scheinen. Unsere Untersuchungsmittel sind gegenüber der Feinheit der Verhältnisse, um die es sich hier handelt, viel zu grob, als dass sie einen sicheren Beweis der Abstammung aus den normalen Epithelien ermöglichen. Dabei ist dem subjectiven Ermessen ein weiter Spielraum gelassen, und der eine Untersucher glaubt dort vielleicht Uebergangsformen zu finden, wo der andere unvereinbare Zelltypen erblickt.

Dagegen sind Zwischenglieder zwischen den hellen Zellnestern und den kubischen Carcinomzellen mit einiger Sicherheit nachzuweisen.

Die Deutung der subepidermoidalen Granulationswucherung bietet grosse Schwierigkeiten. Es ist keine Affection bekannt, in welcher etwas Analoges vorkommt, und auch alle meine darauf hingelerichten Untersuchungen bei beginnenden Hautcarcinomen haben bisher zu keinem Ergebniss geführt. Wenn wir diese oberflächliche Granulationswucherung auch bei anderen Hautaffectionen, besonders bei anderen Carcinombildungen finden würden, dann könnte dieser Befund vielleicht von besonderer Wichtigkeit in einer sehr modern gewordenen Frage, der Frage von der activen Mitbetheiligung des Bindegewebes bei der Krebsbildung werden. Thatsache ist es, dass in den peripheren Zonen der Hautaffection, noch ehe die Abtrennung von Carcinomnestern erfolgt ist, die Granulationsbildung über dem Papillarkörper stattgefunden hat und dass erst später die Tiefenwucherung von Epidermiszapfen beginnt. Die Schwierigkeiten, welche der Theorie von einer plastischen Wirkung des Bindegewebes in der Mehrzahl der Fälle entgegenstehen, sind zu grosse, als dass wir dem hier erhobenen Befunde schon nach einer Beobachtung Bedeutung beimessen könnten. Dazu kommt, dass wir auf keine Weise, auch nicht bei Anwendung specifischer Bindegewebsfärbungen, ein Vordringen des Granulationsgewebes in die Epidermis nachweisen konnten.

An der Spitze der Papillen hat sich, wie eine unserer Abbildungen zeigt, ein dichter Wall von Plasmazellen gebildet. Es ist

hier nicht der Ort auf die Herkunft dieser Zellen einzugehen. Die Mehrzahl der Autoren ist dahin einig, dass sie aus dem Blute stammen und dass sie erst nach ihrer Einwanderung in das Bindegewebe die für sie charakteristischen Eigenschaften des Protoplasmas gewinnen. Es ist eine Hypothese von Karg, der ich mich anschliessen möchte, dass sie einen Versuch des Organismus bedeuten, die Neubildung abzukapseln und so ihrer Herr zu werden.

Es erübrigt noch mit einigen Worten auf die Beziehungen der Hautaffection zu dem Carcinom einzugehen. Der Zusammenhang der beiden Processe ist ja ein unzweifelhafter, da im vorliegenden Fall ebenso wie bei Kargs Patientin Bilder beobachtet wurden, die nur durch Tiefenwucherung und Abtrennung der Carcinomnester von der Epidermis erklärt werden konnten. Schon diese Thatsache spricht gegen die Auffassung der Erkrankung als eines chronischen Ekzems. Das histologische Bild, das nichts von den für Ekzem charakteristischen Befunden zeigt, lässt auch die Annahme einer ursprünglich ekzematösen Erkrankung mit secundär hinzutretendem Carcinom nicht zu.

Ebensowenig kann ich mich Unnas Meinung anschliessen, dass eine Hauterkrankung *sui generis* „vom Krebs so verschieden wie vom Ekzem“ hier vorliegt. Die Epidermisveränderungen scheinen mir vielmehr mit Berücksichtigung der oben geäusserten Bedenken als der erste Beginn der Carcinombildung. Pagets Disease ist — wie dies auch Karg und Benjamins angenommen haben — ein primäres Hautcarcinom. —

Zum Schlusse danke ich meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Professor von Eiselsberg, für die Ueberlassung des Falles wie für sein auch an dieser Arbeit bewiesenes gütiges Interesse.

#### Erklärung der Abbildungen auf Tafel VII. VIII.

**Fig. I.** Zeiss. Obj. DD. Ocul. 2. Färbung mit Mayer's Hämalaun.

a) Epidermis mit den neu auftretenden hellen Zellen in allen Schichten. Beginn der serösen Exsudation zwischen den Zelllagen des Rete Malpighi.

b) Granulationsgewebe zwischen Epidermis und Papillarkörper.

**Fig. II.** Zeiss. Obj. AA. Ocul. 3. Färbung mit Weigert's elastischer Faserfärbung und Hämalaun.

a) Epidermis.

b) Granulationsgewebe zwischen Epidermis und ehemaligem Papillarkörper.

c) Cutis mit violett gefärbten elastischen Fasern.

**Fig. III.** Zeiss. Ocul. 2. Homogene Immersion  $\frac{1}{12}$ . Tubuslänge 146. Färbung mit Hämalaun. Die hellen Zellen theils isolirt, theils in Nestern zwischen den Epithelien der Körnerschicht.

**Fig. IV.** Zeiss. Obj. E. Ocul. 2. Färbung mit Unna's polychromem Methylenblau.  
Der ehemalige Papillarkörper durchsetzt von Plasma- und Mastzellen  
(Unna's Plasmom).

### Litteratur.

1. Billroth, Die Krankheiten der Brustdrüsen. Stuttgart 1880.
2. v. Winiwarter, Statistik der Carcinome. Stuttgart 1878.
3. Paget, „On disease of the mammary areola.“ St. Barthol. Hosp. rep. 1874.
4. Wickham, Maladie de Paget. Thèse de Paris. 1890.
5. Darier, Psorospermoses cutanées. Congr. internat. de Dermat. 1889.
6. Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894.
7. Karg, Ueber das Carcinom. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. XXXIV.]
8. Ehrhardt, Geschwülste der weiblichen Brustwarze. Ebenda. Bd. L.
9. Benjamins, Pagets disease of the nipple. Nederl. Tijdschrift. 1898.

Fig. 1.

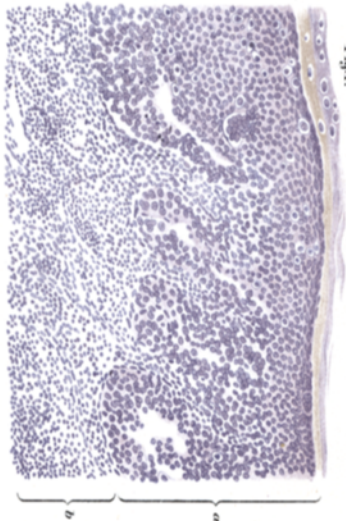
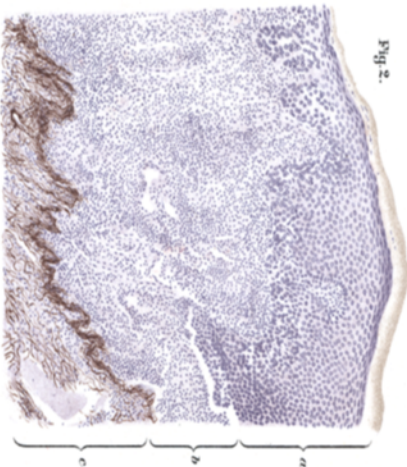


Fig. 2.



Plattner's.

Fig. 3.

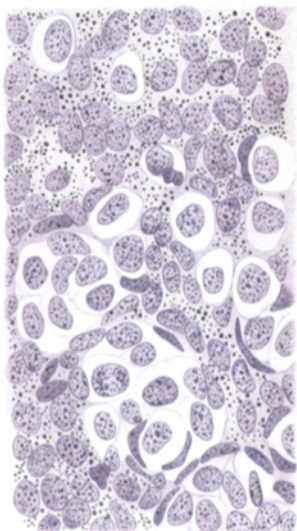
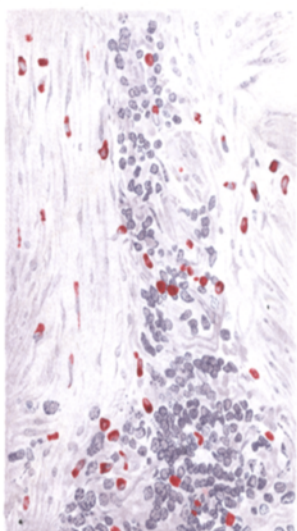


Fig. 4.



H. Krause ges.

Verlag von F.C.W. Vogel in Leipzig.

1884. 1885. 1886. 1887.