

Aus der Hautabteilung Jena.

Beitrag zur Pathologie des Morbus Darier.

Von

Prof. Dr. B. Spiethoff.

(Hiezu Taf. VII—VIII.)

Über die Beobachtung eines Falles von Morbus Darier, der in klinischer und histologischer Hinsicht interessante Momente aufweist, sei hier Mitteilung gemacht. Klinisch eigenartig an ihm ist zunächst das zeitweise Auftreten zahlreicher Bläschen, die sich meist auf dem Boden eines Knötchens, aber auch ganz gelegentlich als primäre Bläschen auf unveränderter Basis entwickeln, sowie, als weiterer Ausdruck heftig entzündlicher Zustände, die stark nässenden Erscheinungen im Exanthembild. An besonderen Eigentümlichkeiten der Gewebsveränderungen seien vorweg hervorgehoben eine starke, weit ins Korium hineinreichende, oft von den Follikeln ausgehende Epithelhyperplasie in einzelnen Effloreszenzen und degenerative Vorgänge inmitten dieser gewucherten, im Korium liegenden und vom Deckepithel überzogenen Epithelmassen. Die Histogenese der im Krankheitsverlauf beobachteten Blasen wird Gelegenheit geben, auf die viel umstrittene Frage der Entstehung der Lücken beim Morbus Darier einzugehen. An Interesse gewinnt der Fall noch dadurch, daß Patient nach jahrzehntelangem Bestehen des Exanthems an Magenkarzinom, das in vielen Organen Metastasen gesetzt hatte, zu Grunde ging.

Anamnese: K. S., 51 Jahre, Arbeiter. Ein Ausschlag stellte sich zum ersten Male vor 21 Jahren ein. Anfangs trat er milder auf, insofern er zeitweise ganz abheilte, später gestaltete sich sein Verlauf immer schwerer, da er nun ständig, wenn auch hinsichtlich Ausdehnung und Beschwerden in

wechselndem Grade bestehen blieb. Im Jahre 1895 war Pat. mehrere Wochen in der hiesigen medizinischen Klinik, aus deren Krankenjournal hervorgeht, daß das Exanthem am Rumpfe und Extremitäten aus braunen, linsengroßen Knötchen bestand, daß sich starke kondylomartige Wucherungen in den Achselhöhlen vorfanden, der behaarte Kopf mit einer dicken Schuppenauflagerung bedeckt und der Nacken infiltriert war und näßte. Sämtliche inneren Organe wurden damals für gesund befunden. Das Körpergewicht betrug 1895 anfänglich 61 *kg* und war bei der Entlassung des Patienten nach 2 Monaten auf 64 *kg* gestiegen. Aus der Krankengeschichte im Jahre 1895 seien noch die periodenweise auftretenden Fieberbewegungen erwähnt; die auf das Exanthem zu beziehen sind. Weitere bemerkenswerte Daten in der Anamnese fehlen. Status 2./III. 1909. S. ist ein mittelgroßer Mann von kräftigem Knochenbau, aber nur in mäßig gutem Ernährungszustand. Seine Haltung macht einen müden Eindruck. Gewicht 61 *kg*. Das Exanthem erstreckt sich über den größten Teil des Körpers und verhält sich an den einzelnen Regionen verschieden. Die behaarte Kopfgegend ist mit dicken, schmutzig braunen Borken bedeckt. Am Hals ist die Haut in diffuser Weise gerötet, derb infiltriert und von zahlreichen tiefen Furchen durchsetzt, an einzelnen Stellen näßt es; nach der Schulterregion löst sich dieses Exanthem in einzelne stecknadelkopfgroße, bräunlichrote oder bräunliche Knötchen auf, deren zentraler Anteil von einer kleinen dunkelbraunen Borke, nach deren Abheben eine feuchte Basis hervortritt, oder von einem Bläschen oder Pustelchen eingenommen wird. Mit gleichen Effloreszenzen ist in großer Ausdehnung und Zahl der Rücken bedeckt. Unter den Achseln und an den Skrotalseiten der Oberschenkel befinden sich stark gewucherte Massen mit papillärer, stark verhornter Oberhaut. Andeutungen ähnlicher Infiltrate sind auch an beiden Ellenbeugen. Die Haut am Abdomen ist in diffuser Weise mäßig infiltriert, gerötet, mit Borken, z. T. mit nässenden Stellen bedeckt. An den Streckseiten der Hände und Unterarme befinden sich zahlreiche, dicht nebeneinander stehende, derbe, nicht sehr prominente und gegen die normale Haut wenig verfärbte linsengroße Knötchen, und an den Hohlhänden fällt starke Schwielenbildung auf.

Aus dem Krankheitsverlauf ist mitzuteilen, daß zeitweise die stark nässenden Erscheinungen ganz zurücktraten, um dann plötzlich mit großer Heftigkeit wieder aufzubrechen. An den Unterarmen und in der Umgebung der vegetierenden Massen am Oberschenkel wurde auch einmal eine Eruption zahlreicher reiner Blasen beobachtet, die sich auf scheinbar unveränderter Basis entwickelte.

Stärkere Beschwerden in Form von Jucken hatte Patient nur beim Ausbruch stark entzündlicher Schübe.

Die Therapie war machtlos; auf die kondylomatösen Wucherungen in den Achseln und an den Skrotalseiten der Oberschenkel wurden ohne jeden Erfolg Röntgenstrahlen in großen Dosen appliziert. Arseninjektionen schienen eine Zeitlang die Erscheinungen günstig zu beeinflussen; As. innerlich rief stets Magenbeschwerden hervor und konnte deshalb nur kurze Zeit gegeben werden.

Eine auffallende Veränderung im Allgemeinzustand des Patienten traf anfang November 1909 auf, Pat. klagte über Magenbeschwerden und verfiel sichtlich unter steter rapider Abnahme des Körpergewichts. Das Probefrühstück reagierte völlig neutral bei Fehlen von Milchsäure; bei Magenspülungen kam oft sanguis; Salzsäure löste stets Magenschmerzen aus. Ein Tumor war nicht zu palpieren. Leichte Fieberbewegungen begleiteten diesen Zustand. In der Nacht vom 27—28./XII. befahl Pat. starker Hustenreiz, der durch Narkotika nicht zu mildern war. Schließlich trat lautes Röcheln hinzu, der Auswurf wurde blutig, die Temperatur stieg über 39 G., und am 29./XII. 1909 trat der Exitus ein.

Sektionsprotokoll.

29. Dezember 1909. Karl Sachse. 51 Jahre.

Diagnose: Multiple (?), primäre Karzinome des Magens in der Nähe der kleinen Kurvatur. Ausgedehnte Metastasen in der Leber, in beiden Nebennieren, in beiden Lungen, im Netz, in den mesenterialen, prävertebralen, trachealen, bronchialen und periportal Drüsen. Pleuritis adhaesiva sinistra. Mäßiger Hydrothorax beiderseits. Pneumonische Herde, besonders in der rechten Lunge. Schwierige Verdickungen im rechten Oberlappen. Vikariierendes Emphysem der linken Lunge. Zirrhose und geringe Fettgewebsnekrose des Pankreas. (Metastase im Pankreas?) Geringe Stauung der Milz und der Nieren. Bauchhöhlenexsudat. Skoliose der unteren Brust- und der oberen Lendenwirbelsäule nach links.

Die Haut ist von lederartiger Beschaffenheit und nur schwer schneidbar, Bauchdecken äußerst fettarm. Bei Eröffnung der Bauchhöhle quillt reichlich stark trübe, gelbliche Flüssigkeit vor ohne Beimischung von Flocken; ihre Menge beträgt ungefähr 1 Liter. Das Peritoneum überall glatt und glänzend. Der Wurmfortsatz frei, erscheint etwas verdickt. Netz fettarm und kurz, es enthält an seinem freien Rande zahlreiche erbsen- bis bohngroße, derbe Einlagerungen. Zwerchfellstand links 5. Interkostalraum, rechts 5. Rippe. Die vorderen Lungenränder berühren sich über dem oberen Abschnitt des Herzbeutels. In der linken Pleurahöhle $\frac{1}{2}$ Liter gelbliche, kaum getrübe Flüssigkeit. Linke Lunge mit dem Rippenfell in ihren hinteren Abschnitten fest verwachsen. Rechte Lunge fast ganz frei. In der rechten Pleurahöhle $\frac{1}{4}$ Liter Flüssigkeit, die der Flüssigkeit im linken Brustraum gleicht. Im Herzbeutel 2 Eßlöffel der gleichen Flüssigkeit. Herz von der Größe der Faust.

Da klinisch Verdacht auf Embolie besteht, werden die Brustorgane im Zusammenhange entfernt.

Beide Lungen bieten ein äußerst buntes Bild, da metastatische karzinomatöse Herde, pneumonische Verdickungen, emphysematös geblähte Abschnitte und schwierige Partien miteinander wechseln. Die Hilusdrüsen sind stark vergrößert und hart.

Der Leber ist in allen Durchmessern vergrößert und hat vermehrte Konsistenz und vermehrtes Gewicht. Das ganze Gewebe ist in hochgradiger Weise durchsetzt von erbsen- bis kleinwalnußgroßen, vorwiegend gelblichen Knoten, die stellenweise so dicht stehen, daß die Oberfläche des

Organes durch diese Einlagerungen kleinhöckrig wird. Die Hilusdrüsen sind durch Metastasen vergrößert.

Milz über der Konvexität 12:19. Kapsel leicht runzellig, Pulpa weinrot, nicht zerfließend. Trabekelgerüst deutlich, Follikel nicht erkennbar

Konsistenz der rechten Niere nicht vermehrt. Rinde nicht verbreitert, deutliche Streifenzeichnung, bedingt durch starke Blutfüllung. Unter der Kapsel ein hirsekorngroßes weißes Knötchen.

Die linke Niere hat etwas festere Konsistenz als die rechte und dunklere Färbung, ohne Besonderheiten.

Beide Nebennieren sind durch eine Anzahl weißlicher, knotiger Einlagerungen auf das 3fache vergrößert.

Der Magen enthält in der Nähe des Pylorus eine apfelgroße, polypöse, breitbasig aufsitzende, gelappte Geschwulst, sowie zwei weitere, 1 cm hoch steil aufsteigende, scharf abgesetzte Erhebungen mit zerfallender Mitte, von denen die kleinere rundliche Form und über Fünfmaststückgröße hat, während die größere den doppelten Umfang besitzt. An den letzt erwähnten Tumor stößt noch ein mehr flacher, ungefähr haselnußgroßer, polypöser Knoten, der der erstbeschriebenen Geschwulst gleicht. Der Pylorus selbst, sowie die Cardia sind völlig frei. An der Serosaseite fühlt man an der kleinen Krümmung eine Reihe von hasel- bis kleinwalnußgroßen Lymphknoten.

Das Pankreas zeigt eine beträchtliche Zunahme des Volumens und der Konsistenz. Auf mehreren Querschnitten sieht man kleine scharf begrenzte weiße Flecken und Herde. Fast die gesamten mesenterialen Lymphdrüsen sind durch metastatische Tumormassen stark vergrößert und bilden stellenweise fast faustgroße Pakete. Auch das Pankreas ist von solchen Lymphdrüsen dicht umgeben, jedoch noch nicht selbst vom Tumor ergriffen. Nur an einer Stelle scheint ein karzinomatöser Thrombus aus einem Blutgefäß in das umgebende Drüsenparenchym durchgebrochen zu sein.

Die prävertebralen Lymphknoten von Hals bis zum Becken, insbesondere an der Teilungsstelle der Aorta, sind ausnahmslos durch Geschwulstmassen stark vergrößert. Die Schilddrüse ist frei von Metastasen.

Die Wirbelsäule hat im Bereich der untersten Brustwirbel eine nach links gerichtete Krümmung, der eine geringere kompensatorische Krümmung im Bereich der oberen Brustwirbel entspricht. Die Aorta ohne erwähnenswerte Veränderungen.

Histologische Untersuchungen.

Knötchen am Rumpf, in vivo exzidiert. Neben einer allgemeinen Verdickung der Hornschicht kommt es an umschriebenen Stellen, die z. T. den Follikeln entsprechen, z. T. aber auch mit diesen in keiner Beziehung stehen, zu besonders star-

ken Hornmassenansammlungen. Auch das Epithel ist in seinem Stratum germinativum wie im Bereich der Retezapfen verdickt, u. zw. in einer von der Peripherie nach der Mitte der Effloreszenz zunehmenden Weise. Die Epithelhyperplasie nimmt in den zentralen Abschnitten hohe Grade an; lange, schmale, tief ins Korium hineinreichende Stränge, die aus zwei Reihen dos à dos liegender Zylinderzellen bestehen, sieht man neben kompakten, mehrschichtigen Epithelnestern und kreisartig angeordneten, Bindegewebe umschließenden Zügen. Neben diesen mehr diffus unregelmäßig angeordneten Epithelhyperplasien finden sich auch Follikel, die nach den Seiten weit ausholende Verzweigungen zeigen, die aber ihre Zugehörigkeit zum Follikel noch durch eine mehr umschriebene Anordnung verraten.

Im Bereich des Deckepithels wie der tief ins Korium eingesenkten Epithelmassen liegt stellenweise eine starke Degenerationstendenz vor, die besonders markant an einzelnen Stellen auftritt. So erscheinen die oberen zwei Drittel eines hypertrophischen, Auswüchse nach allen Seiten zeigenden Follikels fast homogen, indem die frühere Zellkontur nur noch andeutungsweise zu entdecken ist. Die Kerne nehmen aber im unteren Drittel dieses Gebildes den Farbstoff immer besser und besser wieder an, so daß sich auf diese Weise zwischen die Basalschicht der gut färbbaren Zellen und den oberen fast homogenen Abschnitt eine Art Übergangszone einschiebt, die aus gut und wenig tingiblen Zellen besteht. In den seitlichen Partien des oberen homogenen Teils erkennt man viele grains ronds.

Lücken finden sich an dieser Stelle einmal zwischen der Lage homogener Zellen und der Übergangszone, dann zwischen dieser und den gut färbbaren Zellen, wie auch schließlich im Bereich letzterer. An einer anderen Stelle der Effloreszenz erscheint neben einem Follikel eine in das Deckepithel eingelagerte dicke Platte von schollig angeordneten und locker zusammenhängenden Hornmassen, auf die eine Schicht von Epithelzellen folgt, unter denen viele corps und grains ronds auffallen. Auch an dieser Stelle sind zwischen der Hornplatte und der Epithelschicht Lücken wahrzunehmen, in die gelegentlich die verlängerten Papillen, nur von einer Lage von Epithelzellen bedeckt, hineinragen. In den Lücken liegt Blutfarbstoff, der aus

den erweiterten und mit den Lücken eng benachbarten Papillargefäßen stammt und aus diesen beim Entstehen der Lücken entweder per rhexin oder aber unter dem veränderten innergeweblichen Druck per diapedesin in die Hohlräume gelangt ist.

Ein weiteres eigenartiges Bild an einer anderen Stelle des Präparats ist ebenfalls auf gleiche Degenerationsvorgänge im Epithel zu beziehen; das Bild gewinnt an Eigenart noch dadurch, daß sich der Prozeß im Bereich der ausgebreiteten, im Korium liegenden Epithelhyperplasien abspielt, die in Form von Strängen, Nestern und Ringen auftritt. Innerhalb dieser Epithelmassen setzt sich ein großer mehr oder weniger homogener¹⁾ Herd ab, der nach unten und den Seiten eben von Epithelmassen im Korium, nach oben vom Deckepithel nebst Retezapfen und zugehörigem Papillarkörper umsäumt und stellenweise von mehr oder weniger großen Lücken, die meist unter der Zone der Retezapfen und des Papillarkörpers liegen, durchsetzt ist. Die Einzelelemente dieses Herdes verraten nur andeutungsweise zellularen Charakter, sie sind ganz gering tingibel bis auf einzelne stärker gefärbte Gebilde, die neben einigen Leukozyten größtenteils Bindegewebszellen sind. Auch Erythrozyten, meistens in Haufen zusammenliegend, trifft man im Bereich der Lücken an einzelnen Stellen des Degenerationsherdes an. Die kleinen Hämorrhagien wird man sich so erklären können, daß es bei der Entstehung der Lücken durch das Auseinanderweichen der Epithelmassen zu einem Einriß der erweiterten Blutgefäße gekommen ist, die im Bereiche der hypertroph. Epithelmassen liegen. An der einen seitlichen Grenze des Herdes zeigen sich grains ronds. An der Basis und an einzelnen Stellen auch in zentralen Abschnitten des Herdes tritt eine Zone auf, in der sich neben den homogenen Zellen besser tingible Epithelzellen finden, die frei liegen und durch Zwischenräume aus dem Zellverband gelöst sind; unter ihnen fallen viele corps und grains ronds auf. Die basale Kontur des Degenerationsherdes macht durch die Mischung von schlecht und besser gefärbten Zellen, die oft zapfenartig vorspringen, einen ausgesprochenen zackigen Eindruck. An diese Zone, die gewissermaßen die Übergangsschicht bildet, schließen sich koriumwärts die schon oben geschilderten Epithelhyperplasien

¹⁾ Vergl. Figur 4.

in Form von Strängen, Nestern und Ringen an. An Veränderungen im Korium wäre eine den Retezapfen entsprechende Verlängerung der Papillen, eine Erweiterung der Blutgefäße und dichte zellige Infiltration zu erwähnen. Das Infiltrat setzt sich zum größten Teile aus großen blassen einkernigen Bindegewebszellen, daneben vielen Mastzellen und nicht wenigen Leukozyten zusammen. Andere Zellarten wie Riesen- und Plasmazellen wurden nicht gesehen. Pigment fand sich reichlich in der Basalschicht des Deckepithels.

Histologie der papulo-vesikulösen Effloreszenz, in vivo entnommen (vergl. Fig. 1—3).

An den peripheren Teilen der Gesamteffloreszenz fallen einzelne, in verschiedenen Schichten des verbreiterten Epithels untereinander liegende, unregelmäßige, leere Lücken auf, die mit einigen seitlichen, kleineren Hohlräumen kommunizieren. Die Hornschicht ist hier nicht verändert, und das Epithel unterhalb der Hohlräume erweist sich nur in der unteren Lage, in den Retezapfen durch Ödemspalten stark gelockert. Die einzelnen Hohlräume werden nach der Mitte der Gesamteffloreszenz allmählich immer größer und vereinigen sich schließlich miteinander. In diesen mehr zentralen Partien der Effloreszenz fällt stellenweise eine 4—5fache Lage geblähter großer Körnerzellen und mit dem Größerwerden der Hohlräume auch das Erscheinen von degenerativen Vorgängen auf.

An einer Stelle, die sich nicht unweit von dem vollentwickelten Blasenzentrum befindet, gestalten sich die Gewebsveränderungen im einzelnen folgendermaßen. Die Hornschicht ist unverändert, unter ihr liegt ein Hohlraum, der die ganze suprapapilläre Epithelschicht bis an den Abgang der Retezapfen einnimmt und in der Hauptsache von einer schwach tingiblen Masse eingenommen wird. Nach einer Seite grenzt an diesen Hohlraum verbreitertes Epithel, dessen Zellen in den dem Hohlraum angrenzenden Partien an Deutlichkeit der Färbung, Zellkontur und Regelmäßigkeit der Anordnung Einbuße erlitten haben. Nach der anderen Seite steht dieser größere Hohlraum in Verbindung mit kleineren, die parallel der Hautoberfläche in mittlerer Höhe der Retezapfen diese und ihre zugehörigen stark verlängerten Papillen durchqueren. Die Basis des größeren Hohlraums ist sehr locker gefügt und wird

einmal von einem sehr gelockerten Epithel gebildet, von dem gelegentlich zapfenförmige Vorsprünge in den Hohlraum hineinragen und von freien Papillen ohne Epithelbedeckung. Der Inhalt der Blase besteht aus zahlreichen Gebilden epithelialer Herkunft, corps ronds namentlich an den Seiten und der Basis, schwach tingiblen, oft geblähten Zellen, ferner aus Elementen bindegewebiger Herkunft, die den Resten der destruierten Papillen entsprechen, wie elastischen Fasern, kollagenem Gewebe, Mastzellen. Außerdem enthält die Blase zahlreiche Leukozyten, unter denen nicht wenige eosinophile auffallen und rote Blutkörperchen. Die Erythrozyten sind höchstwahrscheinlich bei der Destruktion der Papillen aus ihren Gefäßen in den Hohlraum gelangt, während die Leukozyten neben diesem Wege in der Hauptsache aus den erweiterten intakten oberen Kutisgefäßen durch das Epithel in die Blase gewandert sind.

Bei der voll entwickelten Blase sieht man alle ursprünglich getrennt angelegten Lücken zu einem großen, nur von einer dünnen Hornschicht bedeckten Hohlraum konfluieren. Die unmittelbare Basis der Blase wird von einer Lage platter Epithelzellen gebildet, an die die Retezapfen sich anschließen. Die Kontinuität der epithelialen Basis wird durch Lücken unterbrochen, welche dem früheren Sitz von Papillen entsprechen. Im Blaseninhalt fallen hier viele Leukozyten und unter ihnen wieder viele eosinophile auf, daneben finden sich reichlich corps und grains ronds, weniger Mastzellen; elastische Fasern sind im Gegensatz zu dem Befunde an den mehr peripheren Abschnitten der Gesamteffloreszenz nicht mehr zu bemerken.

In der Umgebung der Blase ist das Epithel der verbreiterten Retezapfen durch Ödemspalten gelockert. Hier wie auch direkt unter der Blase finden sich in den Retezapfen gelegentlich schmale regelmäßig aufgebaute Lücken, die parallel den Papillen emporsteigen und sich in die erweiterten Saftspalten des Deckepithels verlaufen. Diese Art von Lücken werden papillarwärts nur von der Basalschicht der Zapfen begrenzt und erweisen sich stets leer.

Was nun die Veränderungen im Korium anbetrifft, so ist im Bereich der Blase das Stratum subpapillare und der obere Teil des Str. ret. stark zellig infiltriert und mit erwei-

terten Gefäßen durchsetzt, Erscheinungen, die nach der Peripherie hin allmählich an Intensität abnehmen. In dem Infiltrat fällt zunächst der Reichtum an Leukozyten auf, unter denen sich viele Eosinophile finden, ferner sind sog. Rundzellen, kleinere Zellen mit rundem, gut tingiblem Kern, und größere Zellen mit großem, verschieden gestaltetem, schwach gefärbtem Kern reichlich vorhanden neben vielen Mastzellen. Andere Zellarten, wie Plasmazellen Marschalkos, Riesenzellen werden nicht bemerkt.

Stück aus den kondylomartig gewucherten Massen der Genitalregion, post mortem exzidiert.

Die Oberfläche der Effloreszenz ist mit mäßig zahlreichen papillären Exkreszenzen besetzt und von einer dicken, aufgelockerten Hornmasse bedeckt, die sich oft propfen- oder plattenartig ins Epithel einlagert und bei pfropfenartiger Anordnung einmal dem Sitz eines Follikels oder dem Ausführungsgang einer Schweißdrüse entspricht, das anderemal aber keine Beziehungen zu diesen Gebilden aufweist. Das Epithel verhält sich verschieden; stellenweise ist es mit Aufhebung der Retezapfen reduziert, dann wieder erweist es sich in Form von verlängerten oder verbreiterten Retezapfen, die durch seitliche Auswüchse verbunden sind, hypertrophisch. Hierdurch, sowie durch die papillären Auswüchse gestaltet sich die Begrenzungslinie zwischen Epithel und Korium recht abwechslungsreich. In manchen tiefen Epitheleinsenkungen bemerkt man in den inneren Abschnitten, an den hier konzentrisch angeordneten Zellen mehr oder weniger weit vorgeschrittene Verhornungsvorgänge, wie auch grains ronds. Corps ronds sind nur vereinzelt im Epithel vorhanden. Die Körnerschicht verhält sich auch an dieser Effloreszenz sehr variabel, indem sie sich einmal in vierfacher Lage vorfindet, dann aber auch, und namentlich unter den massiven, ins Epithel eingelagerten Hornplatten, ganz fehlt. An Lückenbildung wäre hier das gelegentliche Vorkommen von unregelmäßig gestalteten Hohlräumen zu erwähnen, die sich zwischen dem Deckepithel und den Retezapfen vorfinden. Im Papillarkörper und oberen Teilen des Stratum reticulare finden sich erweiterte Gefäße und ein mäßig dichtes Infiltrat, das neben diffuser Anordnung auch eine Neigung zur Herdbildung um die Gefäße

verrät. Die Zellen des Infiltrats bestehen in der Hauptsache aus großen oder mittelgroßen Zellen mit einem schwach oder besser gefärbten Kern variabler Kontur. Mastzellen sind reichlich vorhanden, wie auch Pigment, das frei und intrazellulär auftritt.

Entzündliche Erscheinungen, stärkere Zellinfiltrationen, erweiterte Gefäße neben vielen Mastzellen befinden sich auch im Bereich der Schweißdrüsen. An den elastischen Fasern konnten keine Veränderungen wahrgenommen werden.

Papel vom Rumpf, post mortem exzidiert. Die oft kernhaltige Zellen bergende Hornschicht ist stark verbreitert und bildet pfropfenartige Ein- oder plattenförmige Auflagerungen. Das Epithel erweist sich stellenweise verschmälert, meist aber verbreitert, und seine mäßig langen, schmalen oder breiten Retezapfen sind mit seitlichen Auswüchsen versehen. Wie bei den anderen Effloreszenzen, so ist auch hier die Körnerschicht in sehr wechselvoller Stärke vorhanden. Corps und grains ronds sind verhältnismäßig wenig anzutreffen. Die plane Kontur der Oberfläche gewinnt durch mäßig zahlreiche, papilläre, hohe Exkreszenzen oft ein bizarres Aussehen. Eine dicke Hornschicht, in der sich in nicht geringer Zahl kernhaltige Zellen finden, bedecken diese papillären Gebilde; nach innen von der Hornschicht folgt eine nach der Basis der Exkreszenzen an Lagen zunehmende Körnerschicht. Das Infiltrat in der papillären und subpapillären Schicht ist im allgemeinen wenig dicht, erheblicher wird es nur dort, wo eine stärkere Epithelhyperplasie an den Zapfen in Form von Verzweigungen vorliegt. Das Infiltrat setzt sich vorzugsweise aus großen Bindegewebszellen mit großem, verschieden geformtem, blassem Kern zusammen. An den Stellen, wo es dichter ist, tauchen auch kleinere Zellen mit einem runden, gut tin- gible Kern (Rundzellen) auf. Die Gefäße sind erweitert. Pigment ist teils frei, teils innerhalb von Zellen im Infiltrat reichlich vorhanden.

Die am 30./XI. 1909 vorgenommene **Blutuntersuchung** fiel in eine Zeit, in der im Exanthembild keine stärkeren entzündlichen Erscheinungen vorlagen und hatte das Ergebnis: W. K. 10.350; R. K. 3.768.000; Hämoglobin 65%, Färbeindex 0·8. Es lag also eine mäßige sekundäre Anämie mit geringer Leuko-

zytose vor. Die Anämie ist selbstverständlich eine Folge des Karzinoms. Und auch die Leukozytose wird man eher von der Anämie als von dem Exanthem abhängig machen müssen, zumal da zu dieser Zeit stärkere entzündliche Zustände auf der Haut sich nicht vorfanden.

In all' den zur Untersuchung gekommenen, zu verschiedenen Zeiten entnommenen Effloreszenzen besteht im Papillarkörper und Korium ein hinsichtlich der Akuität verschieden gradiger entzündlicher Vorgang. In Effloreszenzen, die aus einer klinischen Periode heftig entzündlicher Zustände stammen, ist das Infiltrat im Korium selbstverständlich reicher an Leukozyten als in Morphen, die zu einer Zeit entnommen sind, in denen klinisch keine besonderen entzündlichen Erscheinungen vorliegen. Ein gewisser Zusammenhang zwischen den Vorgängen im Korium und Epithel besteht insofern, als bei stärker entzündlichen Zuständen in jenem auch die Veränderungen hier ausgeprägter sind, sowohl in bezug auf die hyperplastischen, entzündlichen und zellularen Vorgänge. Die Epithelhyperplasie, wie sie sich in einer Effloreszenz am Rumpfe findet, die in einer Periode stark entzündlicher Zustände exzidiert ist, übertrifft um vieles den Grad der Hyperplasie, die man selbst an hierfür besonders prädestinierten Stellen, wie in der Inguinalgegend, zu einer Zeit antrifft, in der klinische Anzeichen entzündlicher Vorgänge fehlen. Ferner begegnen wir, ganz abgesehen von der sich auch klinisch als solche offenbarenden Blasenbildung, in unserem Falle Lücken im Epithel nur dort, wo stärkere entzündliche Zustände im Korium vorliegen.

Als Beitrag zu der viel erörterten Frage der Lückenbildung bei Morbus Darier sei hier als Ergebnis unserer Untersuchungen hervorgehoben, daß 2 Arten von Lückenbildung angetroffen wurden; einmal standen die Hohlräume ab origine in keinerlei Beziehungen zu pathologischen Epithelzellvorgängen (corps ronds), das andere Mal verrieten sie solche deutlich. Die erst erwähnte Art fand sich nur in der papulo-vesikulösen Effloreszenz und zwar in den peripheren Anteilen der Blase selbst und in den zugehörigen Retezapfen; irgendwelche Anomalien der Epithelien in der Umgebung der Lücken konnten nicht festgestellt werden. Die andere in diesem Fall beobachtete Lücken-

bildung zeigte dagegen deutliche Beziehungen zu den Epithelzellanomalien, indem diese gehäuft und ganz besonders in der Umgebung der Lücken auftraten. Zu den über die Entstehung der Lücken aufgestellten Erklärungen, zu der artifiziellen, mechanischen und exsudativen Genese, möchte ich dahin Stellung nehmen, daß die Ursache m. E. eine verschiedene sein kann, indem einmal rein mechanische, dann wieder rein exsudative Vorgänge und schließlich die Verbindung beider Momente zur Bildung einer Lücke führen können. Als Beleg für die rein mechanische Genese, die ich aber weniger auf äußere, als wie auch Boeck auf innere Vorgänge beziehen möchte, sei eine Stelle aus dem in vivo exzidierten Knötchen herangezogen. In dem eigenartigen Degenerationsherd innerhalb der hochgradigen tiefgelegenen Epithelhyperplasie befindet sich auf einen gewissen Abschnitt der Gesamteffloreszenz beschränkt zwischen den Retezapfen und zugehörigen Papillen und der oberen Grenze des Entartungsherdes eine längliche unregelmäßige Lücke. Einen exsudativen Vorgang möchte ich an dieser Stelle nicht annehmen, da auch in unmittelbarer Umgebung jedes Anzeichen für einen solchen fehlt. Die Zellen innerhalb des Degenerationsherdes wie die an seiner Basis liegen fest zusammen, nirgends ist ein Etappenweg durch den kompakten Degenerationsherd festzustellen, auf dem es zur Bildung eines auch nur durch Transsudat entstandenen Hohlraumes hätte kommen können, ganz im Gegensatz zu anderen Stellen derselben Effloreszenz, bei denen Lücken beschrieben sind. Hier ragen einmal erweiterte Papillengefäße oft unmittelbar in die Hohlräume hinein und dann befindet sich oft dicht unter den Hohlräumen ein entzündliches Infiltrat, das reich an Leukozyten ist. Die näheren Umstände sprechen dafür, daß bei der Entstehung der Lücken an dieser Stelle transsudative Vorgänge mit im Spiele gewesen sind, die hier um so leichter einen Hohlraum haben bilden können, als es sich um einen Bezirk handelt, in dem die Epithelien durch Entartung schon vorher ihren festen Verband verloren hatten. Derartige Hohlräume kann man als Beleg für die Entstehung von Lücken aus der kombinierten Wirkung mechanischer und exsudativer Momente ansehen. Was mich auch veranlaßt, an diesen Lücken eine Mitbeteiligung exsudativer

Vorgänge anzunehmen, ist der Umstand, daß die Basis dieser Lücken im histologischen Bilde an bestimmten Stellen, abgesehen von dem Inhalt der Lücken, ganz der Basis der pap. vesik. Effloreszenz gleicht. Der Unterschied ist nur der, daß es einmal zur Auswanderung vieler Leukozyten gekommen ist, die das andere Mal fehlen, eine Erscheinung, die aus der mehr oder weniger heftigen Entzündung im Korium erklärt werden kann. Die kleinen Lücken an der Blaseneffloreszenz, aus deren Konfluenz es schließlich zu dem großen Hohlraum kommt, entstehen zunächst ohne nachweisbare Beziehung zu Epithelentartungserscheinungen und sind demzufolge und in Anbetracht der übrigen oben beschriebenen Momente als rein exsudative Prozesse anzusprechen, ebenso wie die langen, schmalen Spalten in den Retezapfen. Erst beim Größerwerden des Hohlraumes tauchen corps und grains ronds und andere Degenerationserscheinungen in der Umgebung der Lücke auf, woraus aber nicht etwa zu folgern ist, daß die eigentümlichen Zellanomalien zu der Blasenbildung in einem Abhängigkeitsverhältnis stehen; man wird nur von einer Erleichterung der Blasenbildung bei Anwesenheit dieser Epithelzellentartung sprechen dürfen und das Zusammentreffen beider Erscheinungen, Blasenbildung und Entartung an den Epithelien, so zu erklären haben, daß sich an dieser Stelle das pathologische Moment eben am stärksten durchgesetzt hat. Der Fibrinnachweis, auf den Buzzi als erster bei seiner Beweisführung für die exsudative Natur der Lücken großen Wert legte, ist mir, wie auch anderen, in keinem der Hohlräume, auch nicht in der veritablen Blase, geglückt. Bei der Unzuverlässigkeit der Fibrinfärbemethoden wird man diese negative Seite des Befundes vernachlässigen können.

Bei der Würdigung der eigenartigen, als corps und grains ronds bezeichneten Erscheinungen sei, da die parasitäre Hypothese als fallen gelassen angesehen werden kann, nur auf die Erklärungen eingegangen, die ihnen von Buzzi und Jarisch gegeben sind. Buzzi sieht in den corps ronds, den Vorläufern der grains, das Produkt einer endogenen Zellbildung, die in einer Epidermiszelle als „Wirtszelle“ stattgefunden hat. Die einzelnen Teile der corps ronds deutet Buzzi demnach so, daß der periphere Anteil des Gesamtbildes, der

„Zellmantel“, dem Rest der Wirtszelle, in der sonst Protoplasma und Kern untergegangen sind, und der zentrale Anteil einer neuen Zelle, Protoplasma mit Kern, entspricht. Einen wesentlichen Stützpunkt außer morphologischen und tinktoriellen Gründen sieht Buzzi für seine Deutung der zentralen Anteile der Gebilde als Protoplasma mit Kern darin, daß er innerhalb dieser Keratohyalin nachgewiesen haben will. Eine davon ganz abweichende Ansicht vertritt Jarisch, der in den corps ronds Kerndegenerationserscheinungen erblickt und so den Teil, den Buzzi für Protoplasma einer neuen Zelle hält, als geblähten Kern und den Kern Buzzis als Kernkörperchen einer Zelle ansieht, deren Protoplasmaanteil dem „Zellmantel“ der Wirtszelle Buzzis entspräche. Jarisch sieht den Beweis für das Vorkommen von Keratohyalin in den corps ronds ebensowenig als erbracht an, wie die Anwesenheit von Eleidin innerhalb der corps ronds, auf dessen Nachweis im „Bereich“ der corps ronds in der basalen Hornschicht Buzzi bei seiner Deutung der Körnchen in den zentralen Anteilen der corps ronds als Keratohyalin großen Wert legt. Nach den Befunden an meinen Präparaten schließe ich mich der Auffassung von Jarisch an. Die instruktivsten Bilder für die Differenzierung der einzelnen Teile der corps ronds und ihrer Entwicklungsstadien habe ich an Präparaten erhalten, die nach Jenner gefärbt waren. Am sichersten gelang die Färbung nach den Vorschriften von Assman: Einlegen der aufgeklebten Paraffinschnitte für 15 Minuten in 20 ccm destilliertes Wasser, dem 40 Tropfen Jennerscher Farblösung zugesetzt werden. (Auf den Zusatz von Kalium carbonicum, wie es Assman tut, verzichte ich, da ich bessere Bilder sowohl hinsichtlich der basophilen wie der eosinophilen Elemente beim Fortlassen dieses Zusatzes erhalte.) Aus der Farblösung kommen die Schnitte auf kurze Zeit in absoluten Alkohol, dann in Xylol und wurden schließlich, worauf es sehr ankommt, in reinen säurefreien Kanadabalsam gebettet. Als ergänzende Differenzierungsfärbung hat sich mir auch Methylgrün-Pyronin erwiesen. Die einzelnen Abschnitte der corps ronds geben an den einzelnen Exemplaren ein oft verschiedenes tinktoriell Verhalten, das ich nicht als färberische Launen, sondern als Zeichen verschiedener Etappen im Degenerations-

prozeß ansehen möchte. Die folgende Beschreibung bezieht sich zunächst auf die Resultate mit Jennerfärbung. Als Anfangsstadium möchte ich Zellen bezeichnen, die sich von den übrigen Epithelzellen im wesentlichen nur durch ihre Größe, ihr geblähtes Äußere unterscheiden, es sind große Zellen mit einem großen, oft stahlblauen Kern, tief blau gefärbten Kernkörperchen und mattblauem Protoplasma, das gelegentlich an einem Teil besonders stark blau gefärbt ist. Die weitere Entartung tritt nun zunächst am Kern auf und führt zu Zellen, deren Protoplasmasaum mattblau, und deren Kern von einem großen Hof umfaßt in scharf begrenzter ovaler Form rot granuliert ist. In weiteren Stadien werden die Zellen größer, ihr Protoplasmasaum wird rot (ich sah auch Zellen, bei denen nur die eine Hälfte des Saumes rot, die andere noch bläulich war), der Kern, wieder von einem großen hellen Hof umgeben, ist groß, mehr oder weniger deutlich rot granuliert und läßt in seinem Innern nahe der Peripherie oft ein Kernkörperchen erkennen. Als Variante zu diesen Zellen ist die auch große Zellform anzusprechen, die sich von der eben beschriebenen dadurch abhebt, daß ihr rötlicher Protoplasmaanteil breiter, der Kernhof und der Kern, der aus leicht rosa gefärbten Granulahaufen besteht, entsprechend kleiner ist. Die Grains stellen bei dieser Färbung rot gefärbte freie kompakte Gebilde dar, die gelegentlich, von einem hellen Hof getrennt, einen rot gefärbten Saum haben, sogenannte enzystierte grains. Als abortive Form der enzystierten grains kann man die in der Hornschicht manchmal angetroffenen Zellen betrachten, die groß sind, einen roten Saum haben und in sich bergen einen matt stahlblauen oder auch grünlich blau gefärbten großen Kern, der von einem hellen Kernhof umfaßt wird. Als Ergänzung zu diesen durch die Jenner-Methode gewonnenen Einblicken erwies sich die Färbung mit Methylgrün-Pyronin recht brauchbar. Vor allem gab sie durch distinktes Färben der Kernkörperchen für die Deutung der zentralen Abschnitte der corps ronds oft sehr wichtige Bilder, welche die Erklärung von Jarisch als Kern und Kernkörperchen besonders einleuchtend machten. Ich denke dabei an die Zellen, die mehr oder weniger groß, von einem zart rosa oder bläulich-rot, violett gefärbten breiteren oder schmalen Protoplasmasaum umgeben

sind und einen Kern enthalten, der von einem mehr oder weniger großen Hof umfaßt wird und rot gefärbt ist und seinerseits wieder Kernkörperchen enthält, die viel tiefer rot als der Kern erscheinen. Auf Grund dieser Befunde möchte ich der Anschauung von Jarisch beitreten, der die corps und grains ronds als Entartungserscheinungen am Kern auffaßt, der schließlich azidophil und granuliert wird. Betonen möchte ich noch, daß offenbar bald nach dem Einsetzen der Veränderungen am Kern auch solche am Protoplasmasaum vor sich gehen, die in einer stärkeren Affinität zu sauren Farbstoffen bestehen und wohl mit Verhornungsvorgängen zusammenhängen.

Schließlich sei noch auf die Bedeutung der ausgebreiteten inneren Karzinomatose in diesem Falle von Morbus Darier eingegangen. In der Literatur findet man im Gegensatz zur Acanthosis nigricans bei dem Morbus Darier wenig über Sektionsergebnisse oder begleitende innere Krankheiten mitgeteilt, woraus man wohl mit Recht den Schluß ziehen kann, daß bemerkenswerte Kombinationen der Dermatose mit inneren Störungen nicht zu den Eigenheiten des Krankheitsbildes gehören. Daß die Karzinomatose in unserem Fall ätiologisch für die Dermatose irgendwie in Betracht kommt, widerlegt die einfache Zeitrechnung, der Umstand, daß die Dermatose über 20 Jahre bestanden hat. Aber dennoch glaube ich, daß eine Beeinflussung des Hautbildes durch die schweren viszeralen Störungen vorliegt, die sich in der außerordentlichen Zunahme der entzündlichen Hauterscheinungen geltend macht. Die reichliche Bildung von Bläschen, das hartnäckige, starke Nässen der Effloreszenzen in dem letzten Monat des Krankheitsverlaufs sind Momente im Krankheitsbilde, die nicht zur Regel gehören; bei der Umschau nach Gründen zu diesen Erscheinungen wird wohl die Heranziehung der toxischen Produkte der Karzinomatose als azerbierendes Moment am nächstliegenden sein. In demselben Sinne möchte ich an die Seite der entzündlichen Vorgänge die in unserm Fall zu manchen Zeiten wohl besonders hochgradigen hyperplastischen Epithelprozesse setzen.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VII u. VIII.

Erklärung zu den Mikrophotogrammen: Fig. 1—3 verschiedene Etappen aus der Blasenbildung in der papulo-vesikulösen Effloreszenz. Fig. 4 tiefer Degenerationsherd inmitten starker Epithelhyperplasien.

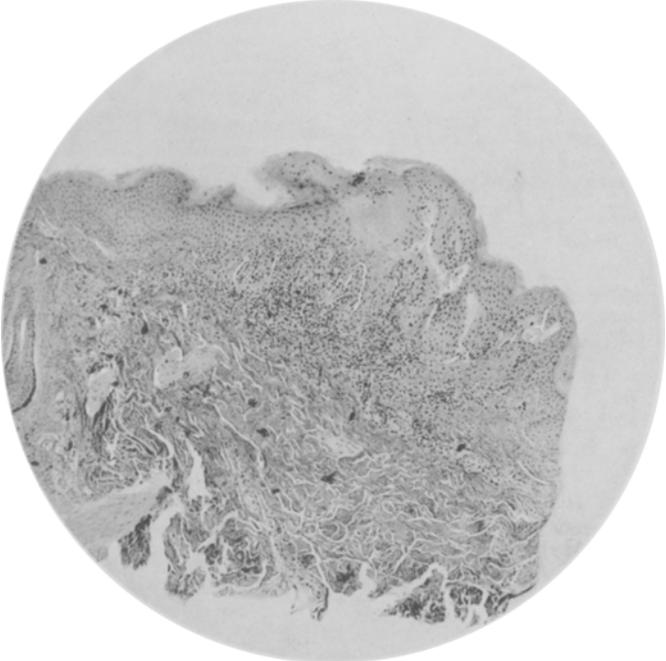


Fig. 1

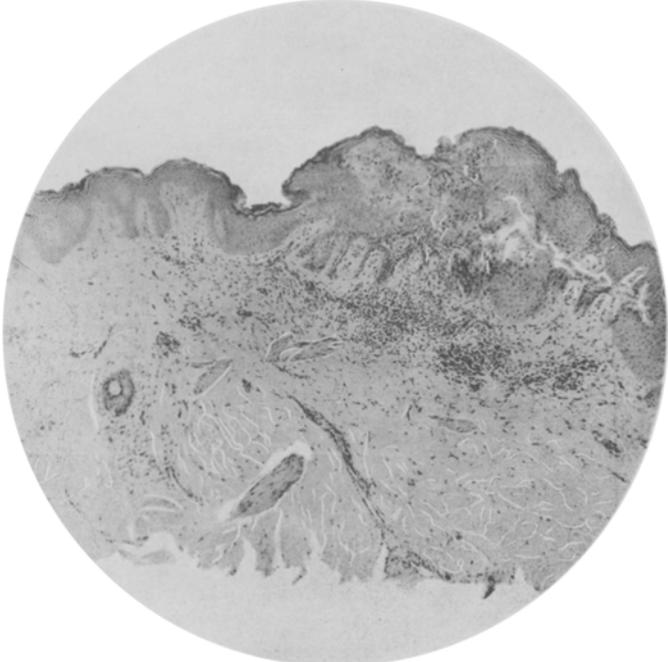


Fig. 2

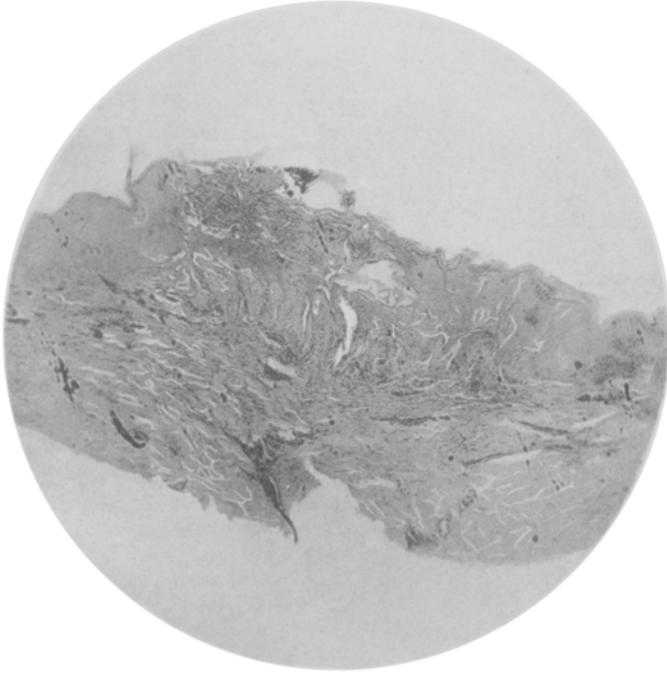


Fig. 3

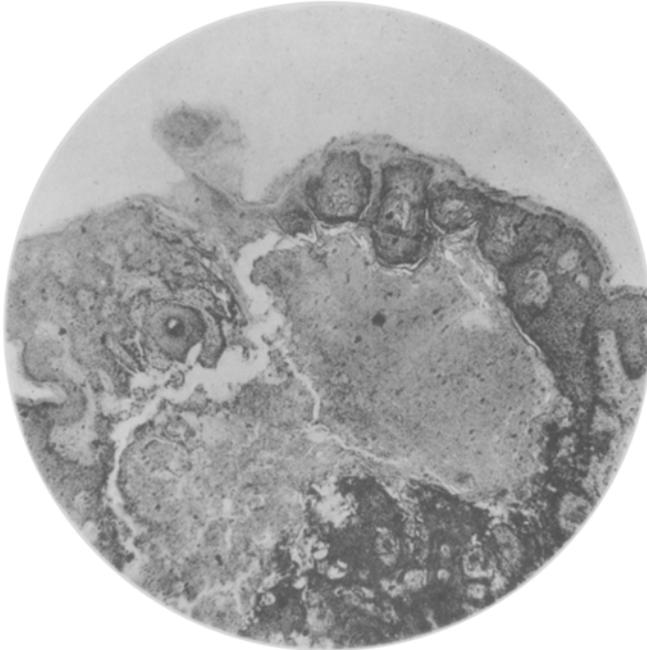


Fig. 4