

Aus der Hautabteilung des städt. Krankenhauses zu Dortmund  
(Dr. Fabry) und dem städt. bakteriologischen Laboratorium  
(Dr. Köttgen).

---

## Beiträge zur Paget'schen Erkrankung.

Von

Dr. med. **J. Fabry**,  
leitendem Arzt der Abteilung für Haut-  
kranke.

und

Dr. med. **H. Trautmann**,  
früherem Assistenten des bakteriolog.  
Laboratoriums.

(Hiezu Taf. VII.)

---

### I. Ätiologie und Pathologie der Paget Disease (Dr. J. Fabry).

Derjenige, welcher sich mit der Ätiologie der Paget'schen Erkrankung der Brustdrüsen befassen will, und hierzu hat uns die Beobachtung eines typischen Falles Veranlassung gegeben, wird notgedrungen sich in das Studium der allerdings sehr umfangreichen Carcinom-Literatur vertiefen müssen. Glücklicherweise können wir uns bezüglich der Literatur zum Teil wenigstens kurz fassen, indem wir auf mehrere Arbeiten verweisen dürfen, welche die Literatur ziemlich genau und ausführlich bringen; es ist zunächst die Arbeit von Rolf Lindt aus der Berner Klinik (Lesser) und ein ausführliches Referat Töröks in den Monatsheften für praktische Dermatologie über denselben Gegenstand; speziell für die Literatur über Ätiologie und Parasitismus des Carcinoms war uns die Arbeit Nöbkes aus dem Institut Marchands sehr wertvoll, zumal dieselbe, auf der breiten Basis sehr vieler mikroskopischer Untersuchungen angelegt, die bisherigen Arbeiten einer strengen aber gerechten Kritik unterwirft.

Die in neuerer Zeit mitgeteilten Krebsbefunde sind nach Nöbke faßt ausschließlich die bereits von Thoma, Foà, Soudakewitsch, Plimmer u. a. beschriebenen Zell-

einschlüsse, die noch heute nicht ihre Rolle ausgespielt haben und von neueren Autoren unter mangelhafter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur und infolge Anwendung neuer Fixierungs- und Färbemethoden immer als besondere neuentdeckte Parasiten beschrieben werden. Weder Plimmer noch v. Leyden oder Feinberg tun der früheren Arbeiten Erwähnung; kein Wunder, wenn sie ihre Befunde als neue Entdeckungen betrachten. Und an anderer Stelle, wo Nöbke Hartwigs Stellungnahme gegen die Lehre von den Krebsparasiten eingehend bespricht, rühmt er diesen Autor, der die wahre Natur jener vermeintlichen Parasiten ganz richtig erkannt und charakterisiert habe, nämlich als Zelldegenerationen, und sagt unter anderem: „In welchem grellen Gegensatze erscheinen gegenüber dieser natürlichen schlichten Deutung jene hypothetischen und phantastischen Interpretationen der verschiedenen Krebsparasitenforscher.“

Wenn es also auf der einen Seite bis in die neuere und neueste Zeit nicht an Autoren gefehlt hat, die Krebsparasiten als die Ursache der Carcinome beschrieben, und unter diesen auch namhafte Forscher, so darf man doch wohl sagen, daß in Deutschland besonders bei den Pathologen der sog. Krebsparasitismus sehr skeptisch betrachtet wird und weniger Anhänger gefunden hat.

Nach Török sind Anhänger der parasitären Theorie des Carcinoms und implicite des Pagetschen flachen Carcinoms der Brust, wie vielfach die Pagetsche Krankheit bezeichnet wird, Malassez, Darier, Wickham, Albarran, Steinhäus, Nils Sjörbing, Siegenbeck van Heuckelom und Russel.

Weiter treten noch mit großer Entschiedenheit unter Zugrundelegung intrazellulärer mikroskopischer Befunde, die als Protozoen und Coccidien gedeutet werden, Ramsay, Wright, Soudakewitsch, Podwyssotzki und Sawtschenko für den Parasitismus der Carcinome ein.

Unter einer zweiten Rubrik führt Török diejenigen Autoren auf, welche die Frage nach der Natur der fraglichen Gebilde mehr offen lassen, jedoch immerhin die Möglichkeit

zugeben, daß wir es vielleicht doch mit Parasiten zu tun haben; zu diesen gehören Stroebe und auch Steinhaus.

Der entgegengesetzten Ansicht huldigen vor allem Eberth, Klebs, Ribbert, ferner Schütz, Klien, Karg, Nöggerath, Dentue u. a.

Der Lieblingssitz der Erkrankung war fast durchweg die Mammilla bei Frauen; Pick und Tarnowsky publizierten Fälle von Pagets Krankheit am Penis, Rod. Crocker einen Fall von Befallensein des Skrotum.

Bis in die neuere und neueste Zeit sind weitere Fälle von Paget Disease der Brustwarze publiziert und eingehend untersucht worden. Zweierlei geht aus dem Studium dieser Mitteilungen hervor, nämlich, daß die Krankheit in Deutschland immerhin zu den großen Seltenheiten gehört und daß die Ätiologie der Erkrankung trotz allen Hypothesen und Vermutungen noch in tiefes Dunkel gehüllt ist. Die Kontroverse bewegt sich eigentlich in denselben Bahnen, wie auch die Ätiologie der Carcinome bis in die neueste Zeit hinein, indem die Arbeiten Stellung nehmen zu der Frage, ob die bei der Krankheit gefundenen eigentümlichen Körperchen und Zellen (Pagetzellen) Parasiten tierischer Natur seien, Coccidien oder Sporozoen oder nicht d. h. pathologische Erscheinungen der Zelldegeneration.

Soweit diese Arbeiten bei Török und bei Lindt nicht mehr berücksichtigt wurden, mögen sie hier der Vollständigkeit halber eine kurze Besprechung finden. Zuvor mögen Lindts Schlußresultate kurz mitgeteilt werden, die darin gipfeln, daß Impfversuche bei Pagets Krankheit ebensowenig wie auch bei gewöhnlichem Krebs ein positives Resultat ergeben haben. Wenn die Verteidiger der Coccidien bei Pagets Krankheit die Analogie mit den Parasiten bei *Molluscum contagiosum* und der *Psorospermosse folliculaire vegetante* aufführen, so mag man sich erinnern, daß auch diese Parasiten sich keineswegs allgemeine Anerkennung verschafft haben.

Nach Schultén ist die Pagetsche Krankheit der Brustwarze scharf zu trennen von dem Epitheliom, also eine Krankheit sui generis; gemeinsam ist beiden das Vorkommen der

Darrierschen Psorospermien, die der Autor nicht ansteht, als die Ursache beider Erkrankungen anzusehen. Die Unterschiede zwischen echtem Epitheliom und Pagets Disease liegen nach Sch. in dem Tiefergreifen atypischer Epithelwucherung bei der ersteren und in dem Beschränktbleiben auf die Cutis bei der letzteren Erkrankung. Über Coccidien bei Paget Disease läßt sich Ravogli wie folgt aus:

„Diese Körperchen stellen sich unter dem Mikroskop als große, ovale Zellen mit einer dicken, doppelt konturierten Kapselmembran und mit flüssigem homogenem Inhalt dar. Letztere Substanz nimmt Methylenblau begierig an, während die Kapselmembran sich nicht färbt. Bei frischen ungefärbten Präparaten, die in Glyzerin eingelegt waren, sah man die Körperchen sich von einer Stelle zur anderen bewegen und auch amoboide Bewegungen vollführen, indem ihre Form sich von Zeit zu Zeit änderte. Das Ergebnis dieser Bewegungen ist die Abscheidung einer hyalinen Flüssigkeit aus den Körperchen. Dieselbe sieht man als eine opaleszierende, die Zelle umgebende Flüssigkeit. Bei älteren Präparaten ist der Zellinhalt nicht mehr homogen, sondern zeigt eine Anzahl von Kernen oder Körnchen, welche dunkler aussehen als das Protoplasma der Mutterzellen. Diese Körnchen sind von Darier und Wickham Pseudonavicellae genannt worden.“

Ravoglis Schlußsätze lauten:

1. „Die Pagetsche Krankheit ist eine ulzerative Form der Psorospermose der Haut.
2. Dieselbe ist nicht auf die weibliche Brustwarze allein beschränkt, sie kann vielmehr auch andere Organe ergreifen.
3. Sie ist nicht eine Epitheliomart, kann aber in diese maligne Form ausarten.
4. Als ätiologischer Faktor derselben ist ein der Gruppe der Coccidien zugehöriges Sporozoon anzusprechen.“

Banti fand neben von anderen Autoren als Mikroorganismen des Carcinoms beschriebenen Gebilden kleine Körperchen, welche bei Karmin Hämatoxylin Doppelfärbung letzteren Farbstoff annehmen. Aus dem Aussehen dieser Körperchen — die Peripherie war violett gefärbt, bisweilen mit streifiger radiärer Struktur, Kernkörperchen

in der Mitte von lichtem Hof umgeben — aus ihrem Verhalten gegenüber Färbungen, ferner aus der Beobachtung verschiedener Stadien einer indirekten Zellteilung schließt Banti, daß es sich um Parasiten handle.

Banti teilt nicht die Ansicht Wickhams, daß Epithelien der Haut zur Bildung des Tumors beitragen, sondern als Neoplasma gehe er nur aus den Epithelien der glandula mamillaria hervor. Hierüber können doch wohl nur histologische Untersuchungen früherer Stadien der Erkrankung Aufschluß geben. Wickhams sog. Psorospermien hält der Verfasser nur für gewöhnliche Zelleinschlüsse, welche mit Parasiten nichts gemein haben.

Larini gibt zwar zu, daß die bekannten Zelleinschlüsse als Parasiten noch nicht die Existenzberechtigung erlangt haben, folgert aber aus anderen klinischen, wie uns scheint, nicht hinreichend stichhaltigen Gründen die Infektiosität dieser Erkrankung.

In der New-York Dermatological Society zeigt Robinson Schnitte eines Falles von Paget Erkrankung, in welchem weder das Epithel noch das Integumentum irgendeine Hyperplasie zeigt.

Piffard hat vergebens nach Coccidien und nach Epithel-Nestern gefahndet.

Elliot, Robinson, Fordyce erklären ebenfalls übereinstimmend, daß die Krankheit in den Frühstadien epitheliomartige Veränderungen nicht zu zeigen braucht. Auch Meneau hat einen einschlägigen Fall veröffentlicht und hebt klinisch als charakteristisch hervor die typische Farbe, das Beschränktsein auf die Brustwarze und ihre Umgebung und die Einziehung der Warze.

Therapeutisch kann nur die Exstirpation der Mamma mit allen dazu gehörigen Drüsen in Frage kommen.

In der Sitzung der Wiener dermatologischen Gesellschaft vom 10. Februar 1900 stellt Matzenauer einen typischen Fall von Paget Disease vor. Von Ekzem unterscheidet sich die Affektion schon durch die scharfe Begrenzung, Fehlen von Knötchen, Bläschen und Pusteln, Fehlen von Jucken und Kratzeffekten und hartnäckigen Widerstand gegen die Ekzem-

therapie, von Lues gummosa durch das Fehlen der Infiltration, von Ulcus rodens durch den fehlenden wallartig aufgeworfenen Rand und die Tendenz im Zentrum zu vernarben.

J. T. Jackson berichtet in der American Dermatological Association über einen Fall von Paget Disease bei einer 52jährigen Frau, die zunächst den Aspekt eines Ekzems zeigte und nach 4 Monaten das Bild der Pagetschen Krankheit. Die Areola war erodiert, die Warze retrahiert und mit ihr in Verbindung eine harte Geschwulst in der Mamma fühlbar. Amputation der Brust. Die pathologisch anatomische Untersuchung nahm den fibrom. Tumor der Mamma als primär, die äußerliche Veränderung der Haut für sekundär an. J. empfiehlt bei Paget Disease mit Rücksicht auf die Tendenz zu krebsiger Degeneration und aus Rücksicht auf die Aussichtslosigkeit jeglicher Therapie die Amputation.

Der Fall kann wohl kaum als typisch betrachtet werden und in diesem Sinne äußern sich in der Diskussion, die sich anschließt: Fordyce, Bowen, White, Robinson.

Die Veröffentlichung eines Falles von Pagets Disease erscheint wohl immer noch schon in Anbetracht der geringen Anzahl von gerade in Deutschland beobachteten Fällen vollauf gerechtfertigt. In zweiter Linie ist es das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung, welches uns veranlaßte, den Fall zu veröffentlichen.

Klinisch sind manche Autoren geneigt, die Paget Disease nicht als selbständige Krankheit gelten zu lassen, vielmehr dieselbe den Ekzemen zuzurechnen (Kaposi) und auf der anderen Seite ist die Beziehung der Krankheit in späteren Stadien ausnahmslos sich zugesellenden Hautcarcinoms zu derselben keineswegs klargestellt und lohnt es sich wohl der Mühe, die doch seltenen Krankheitsfälle auch nach dieser Richtung zu prüfen.

Die Krankengeschichte des Falles ist folgende:

Vor ungefähr 30 Jahren bildete sich auf der Mitte der linken Brustwarze der den gebildeten Ständen angehörigen, damals 36jährigen Patientin ein kleines Krüstchen, das auf einer kleinen Wundfläche aufsaß. Dasselbe blieb Wochen und Monate in demselben Stadium, es stieß sich spontan oder durch Kratzen von Zeit zu Zeit ab, um sich immer wieder von neuem zu bilden. Patientin behandelte sich zuerst selbst mit einem Talgpflaster, ohne daß Heilung eingetreten wäre. Da der Prozeß aber nur ganz langsame Fortschritte machte und zum Teil wohl auch aus Scham, suchte sie zunächst ärztlichen Rat nicht auf. Nach 10 Jahren war die wunde Stelle ungefähr 2 bis 2½ Finger breit geworden. Die Form der kranken Fläche war ein Kreis, dessen ungefähren Mittelpunkt die Brustwarze bildete; die Ausdehnung der Wundfläche ging ganz allmählich gleichmäßig vom Rande her weiter. Patientin wandte nacheinander Teerseifen, Puder, Salben und Sublimatwaschungen an, nach welcher Be-

handlung die Haut für eine kurze Zeit geheilt sein soll. Vor 7—8 Jahren trat an der kranken Brust, wie Patientin glaubt, durch Erkältung eine Entzündung und Eiterung, begleitet von starken Schmerzen, ein. Kühlungen mit Bleiwasser und Pinselungen mit Höllenstein, wochenlang fortgesetzt, blieben ohne jeden Erfolg. Zu jener Zeit war nach Angabe der Patientin die Wunde Stelle  $1\frac{1}{2}$ mal so groß wie ein Kartenblatt. Auch hier sehen wir wieder, wie sehr langsam der Krankheitsprozeß progredient war. Von Talgpflastern hatte Patientin große Linderung, außerdem wusch sie die erkrankte Stelle mit Teerseife ab.

Vor 4 Jahren entstand wieder eine starke Entzündung mit Eiterung, wogegen Patientin wieder Bleiwasser anwandte. Darauf wurde ihr wieder Puder verordnet, wodurch nach 5monatlichem Gebrauch die Wundfläche ziemlich trocken wurde und nach Angabe der Patientin nach darauffolgender Anwendung von Salbe beinahe gänzlich abheilte. Daß diese Heilung eine sehr unvollkommene war, lehrte bald der weitere Verlauf, denn Patientin erzählte weiter. Von der übrig gebliebenen Stelle entwickelte sich gar bald der Krankheitsprozeß über die ganze früher erkrankte Fläche. Besonders im letzten Winter trat eine bedeutende Vergrößerung ein und anstatt des früher öfters eingetretenen starken Juckens hatte Patientin nun auch starke Schmerzen.

Bei der Aufnahme der Patientin in die Hautabteilung des städtischen Krankenhauses am 2. Juni 1902 zeigt die Affektion folgendes Bild. (S. Photograph.)

Die ganze linke Mamma ist von einer erodierten Fläche, auf der zahlreiche größere und kleinere Epithelinseln (isles epidermisées) sich befinden, eingenommen. Die dunklen erodierten Stellen eitern stark und der Eiter hat die Neigung, mit den von den Inseln abgestoßenen Epithelien zu Krusten zusammen zu backen. Die Stelle, an der die Mammilla gesessen hat, ist eben noch durch eine ganz leichte Einziehung angedeutet. Der Rand der Affektion ist scharf und ganz leicht erhaben oder gewulstet. Um diesen eigentlichen Krankheitsherd befindet sich, wie es auch die Photographie naturgetreu wiedergibt, ein etwa 2 fingerbreiter Saum erythematöser und ganz leicht schuppender Haut; auch an diesem Hof, welcher die Richtung darstellt, in welcher der Krankheitsprozeß fortschreiten wird, sind keine Bläschen oder Knötchen zu erkennen, sondern es handelt sich um ein echtes Erythem oder eine Dermatitis; eine ähnliche Dermatitis hat sich in letzter Zeit in beiden Axillae eingestellt. Nirgends sind Ekzembläschen zu sehen. Sowohl der Rand wie die erodierte Stelle zeigt nur geringe Infiltration und geht glatt und mit ganz leichter Erhebung in die Umgebung über. Schmerzen bestehen zur Zeit nicht, Jucken nur ganz vorübergehend. Als wesentlich und charakteristisch für die Erkrankung möchten wir die Kontinuität des Fortschreitens bezeichnen, d. h. der ursprünglich kleinere rundliche Krankheitsherd vergrößert sich durch gleichmäßiges Fortschreiten in der ganzen Peripherie; es wurden während des ganzen Krankheitsverlaufes niemals in der Nähe des ersten Krankheitsherdes an der Mammilla weitere Primärherde beobachtet, die etwa später nach der bekannten Regel des serpiginösen Fortschreitens von Hauteffloreszenzen zusammen geflossen wären.

Der Rand ist, wie schon gesagt, scharf und bildet, was wir gleichfalls als besondere Eigentümlichkeit der Pagetschen Erkrankung ansehen, nach außen konvexe ziemlich unregelmäßige Linien, worauf gleichfalls von den Autoren wiederholt aufmerksam gemacht worden ist. Differentiell diagnostisch konnte hauptsächlich das chronische Ekzem in Betracht kommen, das auch von den meisten Beobachtern bei unserer Patientin bis dahin diagnostiziert worden war. Demgegenüber ist anzuführen, daß niemals von der Patientin, die sich sehr genau be-

obachtet und beobachten lassen hat, Ekzempläschen gesehen worden sind; ferner spricht die scharfe bogenförmige Begrenzung gegen Ekzem (Jarisch) und außerdem ist doch ein chronisches Ekzem, das 30 Jahre lang einer jeglichen Behandlung trotzt, sicher eine sehr große Seltenheit; es würde zeitweise oder vorübergehend Besserung und Verschwinden des Ausschlages beobachtet worden sein. Ferner ist zu bemerken, daß die Patientin sonst niemals zu Ekzem geneigt hat und ja auch die rechte Mamma völlig frei geblieben ist.

Carcinoma mammae im gewöhnlichen Sinne kommt nach dem ganzen Aussehen und Verlauf der Affektion überhaupt gar nicht in Frage.

Auch die Lues ist sowohl anamnestisch wie klinisch völlig ausgeschlossen.

Was das Allgemeinbefinden anlangt, so ist noch nachzutragen, daß Patientin, abgesehen von ihrer Hautaffektion, sich einer ausgezeichneten Gesundheit erfreut, von blühendem Aussehen ist und das langjährige Leiden mit bewundernswürdiger Geduld erträgt; sie hat gesunde Kinder und Enkel, wie ja überhaupt, weder für Lues noch für Tuberkulose sich anamnestisch etwas Positives ergibt. Das Photogramm (aufgenommen am 20. Juni 1902 von Herrn Gerichtsarzt Dr. Böhm in Dortmund) gibt die wesentlichen Charaktere der Erkrankung in schönster Weise wieder:

1. Die nach außen konvexen Begrenzungslinien in der ganzen Peripherie der erkrankten Haut.

2. Die allenthalben in der ganzen oberflächlich erodierten Partie (dunkelbraun) eingesprenkelten unregelmäßigen Epithelinseln (hellweiß).

3. Die eingezogene Brustwarze, etwas nach der Axillarlinie entfernt vom geometrischen Mittelpunkte, die ganze Fläche als Kreis gedacht, liegend.

4. Der etwa 2 fingerbreite erythematöse Hof, nach innen begrenzt von den erwähnten konvexen Grenzlinien, nach außen übergehend in die gesunde Haut.

Schon nach den mitgeteilten klinischen Daten kann ein Zweifel nicht darüber bestehen, daß wir in der Tat das, nach den Literaturberichten wenigstens, in Deutschland sehr seltene Krankheitsbild der Pagets Disease vor uns haben. Auch alle unsere Bestrebungen, die Krankheit zur Abheilung zu bringen, sind bis heute vergeblich gewesen, wie der weitere Krankenbericht leider ergeben wird.

Es möge vorausgeschickt werden, daß selbstverständlich der Kranken sowohl wie den Angehörigen vorgeschlagen wurde die nach den Erfahrungen aus der Literatur einzig rationelle und zu verantwortende Amputation der Brust; leider ist die Ausführung zunächst an der Operationstheke der Patientin gescheitert.

Patientin wurde am 3. Juni 1902 auf die Abteilung für Hautkranke des städtischen Krankenhauses aufgenommen. Hier wurden nun Versuche mit den verschiedensten Medikamenten, als feuchter Dunstverband — Liquor Aluminis subacetic. 10% Solut, Sublimatlösung 1:4000, Salicylborlösung — und Salben (Salizylsalbe, Borsalbe, Schwefelsalbe, Pyrogallus-, Chrysarobin- und Quecksilbersalbe) gemacht, jedoch machten wir bei Anwendung aller dieser Mittel die Erfahrung, daß wir eine Besserung des Leidens nicht erzielten, daß im Gegenteil beim Gebrauch aller schärferen Mittel der Zustand sich verschlimmerte; so kamen wir nach so und so vielen Mißerfolgen schließlich zu folgender Medikation. Täglich wurde die ganze Wundfläche zweimal abgespült mit 2 Liter Kalium permanganicum-Lösung 0.1%, nachdem vorher die Fläche mit einer 0.5% Höllensteinlösung kurze Zeit überspült war; dann einfacher Verband mit 2% Salizyllaolinisalbe.



Nachdem diese Behandlung etwa 8 Tage strikte fortgesetzt war, konnten wir in der Tat eine Überhäutung, von den Epidermisinseln ausgehend, bemerken und ein Kleinerwerden der erodierten leicht blutenden Stellen.

Am 21./VI. 1902 wurde Patientin mit der Anweisung, diese Behandlung zu Hause fortzusetzen, aus der Spitalbehandlung entlassen.

Am 8./X. 1902 berichtet Patientin, daß ihr die Behandlung gut bekomme und daß sich der Zustand wesentlich gebessert habe, insofern als sich der größte Teil der ursprünglich wunden Fläche überhäutet habe, natürlich sei der überhäutete Teil rot und etwas rau.

23./X. konnte folgender Befund konstatiert werden unter fortgesetzter Behandlung, wie oben angegeben wurde; es hat sich das Krankheitsbild insofern geändert, als sich allenthalben die Haut von fester Epidermis bedeckt zeigt; ganz kleine Ulzerationen finden sich noch in der Papillargegend und 2 Finger breit nach innen von der Mamilla eine harte Stelle, über welcher die Haut glatt ist. Die klinische Untersuchung ist nicht in der Lage, die Frage zu entscheiden, ob es sich um eine einfache entzündliche Infiltration oder um beginnendes Carcinom handelt; Fluktuation ist jedenfalls nicht zu fühlen. Die Erkrankung hat noch genau dieselbe Ausdehnung; speziell hält sie sich genau an die Grenze der oben beschriebenen konvexen Linien. Der erythematöse Hof ist vollständig verschwunden und die Haut dort normal; ebenso ist die Haut in den Axillae jetzt vollständig normal; dort auch absolut keine Schwellung der Drüsen. Die kranke Hautfläche zeigt überall Rötung und weiße Schuppenbildung. Allgemeinbefinden gut, etwas Schmerzen an der harten Stelle, Therapie wird nicht geändert.

Befund vom 23./XII. 1902. Es ist eine auffallende Verschlimmerung eingetreten. Das Krankheitsbild, das sich uns darbietet, ist das gleich schlimme, wie bei der ersten Vorstellung. Die ganze kranke Fläche ist verdickt, eiternd, nässend, hier und da von kleinen schlotternden, nicht gut aussehenden Epithelinseln bedeckt. Patientin schiebt die Verschlimmerung des Zustandes zugleich mit dem sie behandelnden Hausarzt darauf, daß die zuletzt verordnete Salizyllanolinsalbe nicht mehr so gut wirksam sei. Eine Prüfung des Salbentopfes ergibt, daß die Salbe ranzig geworden ist, nichtsdestoweniger nehmen wir an, daß die Verschlimmerung einzig und allein in der Natur der Erkrankung zu suchen ist. Die erythematöse Zone um den eigentlichen Krankheitsherd herum ist heute wieder nicht sichtbar, die Haut vielmehr dort glatt und normal.

In der Axilla links sind weder Erytheme vorhanden, noch ist dort eine Drüenschwellung zu fühlen. Das Allgemeinbefinden ist nur als ein gutes zu bezeichnen. Es wird der Patientin nochmals vorgeschlagen, doch in Bälde die Amputation der Brust vornehmen zu lassen und Patientin ist heute dem Vorschlag nicht mehr so ganz abgeneigt. Die Ordination besteht in der Applikation von Paraffinum liquidum zum Abweichen der Krusten und Borken und in der Verordnung einer Borlanolinsalbe.

Zwecks Vornahme der Amputation der Brust begab sich Patientin in die Behandlung des Chirurgen Herrn Dr. Tenderich in Wesel, welcher am 1. Jänner mir berichtet: „Die Frau B. habe ich operiert. Der Aseptis wegen exstirpierte ich zuerst nur die Brustdrüse, welche ja im Sinne der Aseptis nicht zu reinigen war. Nach der Entfernung dieser Partie habe ich Ausräumung der Achselhöhle mit Entfernung eines großen Teiles (zwei Drittel) des pectoralis major gemacht. Unter der Brustdrüse habe ich alles bis auf die Rippen entfernt, den großen Hautdefekt durch Transplantation gedeckt. In der fettreichen Achselhöhle

waren bereits Drüsen bis Haselnußgröße, welche auf dem Durchschnitt einen carcinomatösen Eindruck machten. Die Prognose ist nach der ganzen Verbreitung schon als nicht sehr günstig mehr zu bezeichnen. Ich schicke Ihnen die halbe Drüse. Ein Stückchen in 50% Alkohol (Übergang vom Tumor zur Brustdrüse), endlich eine Drüse aus der Achselhöhle.<sup>2</sup>

Über den weiteren Verlauf der Operation bei der Patientin wurde mir wiederholt von den Angehörigen derselben berichtet und soll heute Anfang April die ganze Wundfläche bis auf kleine Stellen verheilt sein. Gesehen habe ich selbst die Patientin nicht mehr. Anfang Mai schrieb mir Patientin, daß es ihr sehr gut gehe, über die Operationswunde teilte sie überhaupt nichts mit.

### Mikroskopische Untersuchungen.

1. Epithel-Präparate. Patientin konnte sich bei der ersten Vorstellung nicht dazu entschließen, daß ihr ein Stückchen Haut excidiert wurde zwecks histologischer Untersuchung. Deshalb schabte ich an zwei für die Krankheit charakteristischen Stellen, nämlich an den konvexen Grenzlinien und von den Epithelinseln Schüppchen ab, verteilte sie fein zwischen Deckgläschen, machte dieselben in bekannter Weise luft- und feuertrocken und färbte sie einfach mit Alaunhämatoxylin. Entfärbung mit fließendem Wasser, Nachbehandlung mit Alkohol absolutus, Xylol und Einbettung in Xylolbalsam.

In fast allen so behandelten Präparaten fand ich bald mehr bald weniger eigentümliche rundliche Körperchen mit dunkel tingiertem Kontur und aufgehelltem Zentrum. Einzelne Körperchen zeigten in der Mitte ein feines dunkel tingiertes Pünktchen. Die Körperchen lagen teils einzeln, teils zu kleineren Grüppchen zu 2, 3 und 4 oder aber auch in kleineren, einfachen und doppelten Ketten, endlich auch an einzelnen Stellen in größeren Rasen zusammen. Sie lagen vielfach auf Epithelien, vielfach aber auch nicht im Zusammenhang mit den zelligen Elementen.

Ich nehme vorweg, daß keine der vielen sonstigen von mir versuchten Färbemethoden die Körperchen so deutlich zur Erscheinung brachte, wie eben das oben beschriebene Verfahren und daß speziell eine Nachbehandlung mit salzsaurem Alkohol, wenn schöne Bilder erzielt werden sollten, vermieden werden mußte.

Über die Deutung der beschriebenen Gebilde war ich mir absolut nicht klar; soviel aber stand für mich fest, daß Eiterkörperchen oder rote Blutkörperchen oder ausgefallene Kerne der Epithelien diagnostisch nicht in Frage kommen konnten und zwar aus folgender Erwägung. Mehrkernige Leukocyten sehen ganz anders aus und sind ebenso wie Lymphocyten viel größer; auch die Kerne der Epithelien im Präparat waren

etwa 4mal so groß wie unsere Körperchen, rote Blutkörperchen hätten den Farbstoff nicht aufgenommen und es fehlt bei denselben das zentrale Pünktchen.<sup>1)</sup> Ich zog einen auswärtigen anerkannten Bakteriologen zu Rate und legte demselben meine mikroskopischen Präparate vor; dieser bestätigte das von mir Gesehene, wußte aber auch eine bestimmte Diagnose nicht zu geben. Wir kamen dahin überein, daß bei nächster Gelegenheit — die Patientin war längst aus dem Krankenhause entlassen — in derselben Weise Präparate angefertigt und untersucht werden sollten. — Gleichzeitig sollte dann auch versucht werden, von den Gebilden Reinkulturen zu gewinnen.

Etwa nach 4 Wochen erschien Patientin wieder, es gelang abermals der Nachweis der genannten Gebilde in Deckglaspräparaten und es wurden gleichzeitig nach vorhergehender Desinfektion des Terrains in bekannter Weise mit Alkohol, Äther und Sublimat Nährböden beschickt; über diesen rein bakteriologischen Teil der Arbeit wird Herr Dr. Trautmann, Assistent am bakteriologischen Laboratorium der Stadt Dortmund, unten ausführlich berichten. Bereits nach 24 Stunden war es gelungen, unsere Körperchen in Reinkultur zu gewinnen und lautete unsere Wahrscheinlichkeits-Diagnose dahin, daß wir es mit Hefen zu tun hätten; diese Diagnose wurde durch die weitere Untersuchung und ebenso von anderen Fachbakteriologen bestätigt. Es war auch ein leichtes in Deckglaspräparaten der Reinkultur, die mit Hämatoxylin in gleicher Weise gefärbt waren, die Identität mit unseren zuerst in Deckglaspräparaten gesehenen Gebilden festzustellen.

2. Schnittuntersuchungen. Nach Ausführung der Operation stand mir, wie bereits Herr Dr. Tenderich berichtete, auch zur histologischen Untersuchung hinreichendes Material zur Verfügung. Letzteres war in Alkohol gehärtet und wurde zur Färbung mit dem besten Erfolge folgendes Verfahren geübt. Die Hautstückchen wurden in Wasser vom Alkohol befreit und mit dem Gefriermikrotom in ganz feine Schnitte zerlegt und zwar wurde in der Weise verfahren, daß

---

<sup>1)</sup> Vergleiche hierüber besonders die Arbeit von Jos. Schütz über mikroskopische Carcinombefunde. Frankfurt a. M. 1890. Ferner von demselben Autor: „Über die protozoen- und coccidienartigen Mikroorganismen in Krebszellen. Münchener mediz. Wochenschrift 1890 Nr. 35; in der letzteren Arbeit kommt Schütz zu dem Resultat, „daß mindestens ein Teil dessen, was man als Plasmodien und dergl. im Krebs bezeichnet hat, nichts weiter ist als rote Blutkörperchen oder Teile derselben oder zusammengeflossene Massen, welche aus den roten Blutkörperchen stammen.“

die Schnitte direkt aus dem Wasser auf dem Objektträger ausgebreitet und angetrocknet wurden, wie das sonst bei Serien üblich ist. Die Färbung konnte nun auf dem Objektträger vor sich gehen. Andere Schnitte wurden natürlich auch in bekannter Weise in Uhrschildchen gefärbt, jedoch gab uns das erstere Verfahren, wie wir unten sehen werden, die schönsten Resultate. Es wurden nun einige Tropfen Hämatoxylin-Alaunlösung auf die Schnitte geträufelt, dann nach Einwirkung der Farbe von wenigen Minuten wurde in fließendem Wasser abgespült und mit Alkohol, Xylol und Balsam in bekannter Weise weiter behandelt. Andere Schnitte wurden ebenso gefärbt und mit salzsaurem Alkohol nachbehandelt. Das erstere Verfahren gab auch hier wieder für unsere Zwecke bessere Bilder. Von sonstigen Färbemethoden seien angeführt die elastische Faserfärbung mit Lithionkarminvorfärbung; wässrige Fuchsinlösung und entsprechende Nachbehandlung, Hämatoxylin-Eosin, Safranin, Vesuvin, polychromes Methylenblau, Alaun- und Lythionkarmin.

### I. Schnitte vom Rande der Erosion.

Schwache Vergrößerung. Hornhaut unterhalb des stratum lucidum erhalten, nicht gewuchert. An der Grenze der Erosion zum Übergang zur normalen Haut ist die unter der Hornschicht befindliche Schleimhaut mäßig verbreitet, an anderen Stellen wohl etwas mehr, es fehlen jedoch hier die langen Fortsätze und Gabelungen oder Verzweigungen der Epithelpapillen, die für ein Epitheliom charakteristisch sind. Schon bei schwacher Vergrößerung sieht man, daß die Zellen des Rete Malpighii stark gequollen und blasig aufgetrieben sind. Es ist fraglos, daß die Verbreitung desselben zum großen Teil auf diese Quellung der Epithelzellen zurückzuführen ist.

In dem oberen Teil der Cutis finden sich, und das ist für die Pathologie der Erkrankung sehr charakteristisch, da es in allen Schnitten sich nachweisen läßt, zahlreiche größere und kleinere, bald mehr ovaläre, bald mehr rundliche Hohlräume, manche kommunizieren mit einander und in diesen Hohlräumen sieht man schon bei schwacher Vergrößerung dunkler tingierte krümelige Massen.

Je mehr man sich vom Rande der normalen Haut der eigentlichen Erosion nähert, um so höher rücken die soeben beschriebenen Hohlräume und an den eigentlichen Stellen der Erosion zieht sich der Rest der Hornhaut als schwaches dünnes Band über dieselbe, indem dort von der Malpighischen Schicht überhaupt nichts mehr zu sehen ist. Der Rest der Hornhaut erscheint daher im mikroskopischen Bild gerade dort öfters

geplatzt oder zerrissen. Das ist also das Bild der eigentlichen Paget Erosion, während das erstere Bild den Übergang von der Erosion zur normalen Haut, d. i. klinisch die konvexen Grenzlinien darstellt.

Die Hohlräume liegen größtenteils in der Cutis, dann aber reichen auch manche bis in die Subcutis, tiefer liegend finden sich keine mehr, etwa in der Schicht der Schweißdrüsen.

In der Cutis, gleich unter der Basalschicht, findet sich ein breiter Saum kleinzelliger Infiltration, während die Gefäße der Cutis und die Schweißdrüsen nur vereinzelt perivaskuläre kleinzellige Infiltration zeigen. Also alles deutet auf einen vorwiegend im Epithel und in der Cutis sich abspielenden Krankheitsprozeß, der sich zusammenfassen läßt in:

1. Abstoßung der Hornschicht in ihren obersten Schichten (oberflächlicher Erosion);
2. Wucherung der Schleimschicht des Epithels durch Quellung und echte Hypertrophie des Epithels;<sup>1)</sup>
3. Schwund der Malpighischen und Basalschicht durch Vacuolenbildung in der Cutis;
4. Reaktiver Entzündung in erster Linie in der oberen Cutis und geringeren Grades in den tieferen Schichten derselben.

Starke Vergrößerung. Dieselbe bestätigt die Ergebnisse der vorherigen Untersuchung. Der Rest der Hornschicht ist gleichfalls stark gequollen und läßt zellige Elemente kaum erkennen. Die Epithelien der Malpighischen Schicht inkl. der Basalschicht sind stark gequollen und aufgehellte, einzelne tragen noch einen Kern, die meisten sind kernlos. So ist das Bild in der nächsten Nähe der Erosion; untersucht man Schnitte etwas mehr nach dem gesunden, so lassen sich die einzelnen Epidermisschichten bis zur Basalschicht noch unterscheiden; gerade hier aber finden wir die sogenannten Pagetzellen in den bekannten Abstufungen. Neben den Zeichen der Degeneration, Aufquellen und Schwinden der Kerne finden sich auch Zellen in Proliferation, wie zahlreiche Kernteilungsfiguren anzeigen.

Die Reste krümliger Massen in den Hohlräumen der Cutis, und das ist der wichtigste Befund, stellen Haufen derselben oben im Epithelpräparat beschrieben und als Hefen erkannten Körperchen dar. Die Körperchen finden sich sehr zahlreich, sozusagen in Massen und lassen sich verfolgen von den

<sup>1)</sup> Hierfür spricht auch der Nachweis zahlreicher Kernteilungsfiguren; am schönsten sichtbar in Präparaten, die mit Safranin und polychromem Methylenblau gefärbt sind.

Vacuolen sowohl nach oben bis in die obersten Reste der Epidermis und auch in die Subcutis. Die große Masse liegt aber oben in der Cutis, und es unterliegt keinem Zweifel, daß der breite Saum kleinzelliger Infiltration, wie er sich bei schwacher Vergrößerung uns präsentiert, auch zum größten Teil auf Imbibierung mit den Hefen zurückzuführen ist und dasselbe Bild bei schwacher Vergrößerung darbietet. Die Natur der Körperchen mit ihren typischen Sprossungen, wie sie die Hefe auch in der Kultur gibt, ist besonders in den Vacuolen bei Hämatoxylin-Präparaten über jeden Zweifel erhaben. Bei anderer Färbung, wir haben recht viele Schnitte untersucht, ist die Auffindung und Unterscheidung von Kernen und kleinzelliger Infiltration schwierig.

Das dicke Netz elastischer Fasern der Subcutis ist, wenn auch vielfach brüchig, ziemlich erhalten, dagegen ist das feinere ebenfalls parallel der Oberfläche laufende Netz der Cutis, also des eigentlichen Krankheitsherdens nur in Rudimenten und zwar in vereinzelt kurzen Fasern erhalten und die von hier ausgehende feinere Verteilung der Fasern nach den Kuppen der Cutispapillen ist überhaupt nicht nachzuweisen.<sup>1)</sup> An den Venen und Arterien der Cutis und Subcutis perivaskuläre kleinzellige Infiltration wie auch hier und da an den Schweißdrüsen. Hier sind an den kleinsten Arterien die elastischen Elemente noch verhältnismäßig gut erhalten. In der Cutis ist also das elastische Fasernetz fast vollständig durch den Krankheitsprozeß zerstört, während das kollagene Gewebe weniger in Mitleidenschaft gezogen ist.

## II. Schnitte von einem Stück Haut in der Nähe der Mammilla.

Es handelt sich also um diejenige Stelle der Erosion, an welcher vor 30 Jahren sich der erste Anfang der Erkrankung gezeigt hat und an welcher natürlich auch der Prozeß am weitesten vorgeschritten sein muß. Klinisch ist das ja schon dadurch erkenntlich, daß die Brustwarze vollständig verschwunden ist und dort war auch eine suspekta Härte zu fühlen (s. oben Krankengeschichte).

Schwache Vergrößerung. Die Epidermis ist nur an vereinzelt Stellen und als ganz schmaler Raum nachzu-

<sup>1)</sup> S. hierüber von Brunn, Sinnesorgane I. Abteil. Haut, pag. 26 und weiter pag. 83 die Verteilung der arteriellen Blutgefäße in der Cutis und Subcutis. Bezüglich letzterer und der Verteilung des elastischen Fasernetzes besteht eine gewisse Kongruenz, was ja wegen der elastischen Elemente der kleinsten und kleinsten Arterien der Cutis und Subcutis nicht wunder nehmen kann; man vergl. hierüber die Abbildungen auf pag. 26 (Orceinfärbung nach Unna Tänzer) und pag. 83, die ja kaum einer weiteren Erläuterung bedürfen.

weisen, also das Bild der Erosion ist viel deutlicher und tiefer gehend entwickelt; die vorhin beschriebenen Hohlräume sind weit stärker, vielfach bis zu ungeheuren Dimensionen entwickelt. Besonders die Untersuchung von Übergangsschnitten ergibt zur Evidenz, daß es sich um dieselben Hohlräume handelt, wie wir sie oben als charakteristisch für die Paget Disease beschrieben haben; dieselben sind zweifelsohne entstanden durch Invasion der Hefen. Diese Hohlräume finden sich sehr zahlreich und neben den größeren auch kleinere, anscheinend im Zusammenhang mit den größeren. Außerdem zeigt das Gewebe um die Hohlräume herum starke kleinzellige Infiltration und in dem Bindegewebe viele erweiterte Lymphspalten.

**Starke Vergrößerung.** Die Hefen sind in den großen Hohlräumen zum größten Teil herausgefallen, an den Randpartien derselben lassen sie sich jedoch besonders in Hämatoxylinpräparaten gut erkennen. Wie schon bemerkt, ist der ulzeröse Prozeß hier viel weiter vorgeschritten. Epithelreste der Epidermis sind nur andeutungsweise erhalten, den größten Teil der Schnitte nehmen die großen Hohlräume ein. An diesen Schnitten haben wir auch die Charaktere des echten Carcinoms deutlich nachweisen können, derart, daß sich von dem Reste der Epithelpapillen ganz tief in die Cutis und in die Subcutis Epithelwucherung fortsetzt. Beim klinischen Bericht wurde hervorgehoben, daß die betreffende Stelle sich als umschriebener harter Knoten carcinomverdächtig erwiesen hatte. Damit deckt sich also der histologische Befund. Auch in den Hohlräumen findet sich in diesen Schnitten vielfach Epithel-Wucherung, während in den Schnitten von der Randzone, wie oben bereits angegeben wurde, das nicht der Fall war.

### III. Schnitte der Axillardrüse.

Es ergibt sich zur Evidenz, daß diese Drüse carcinomatös entartet ist und in Hämatoxylin Schnitten lassen sich vereinzelt Hefenkörnchen nachweisen, wenn die Schnitte auf dem Objektträger gefärbt waren; in anders behandelten und auch in anders gefärbten Schnitten gelang der Nachweis der Hefen nicht. Der Bericht von Dr. Tenderich besagt, daß mehrere Axillardrüsen bei der Operation entfernt wurden und daß dieselben sich beim Durchschneiden als carcinomverdächtig erwiesen. Diesen Verdacht hat also unsere histologische Untersuchung vollkommen bestätigt. Bei der Operation ist natürlich alles irgendwie Verdächtige von Axillardrüsen entfernt worden und es ist ja eine bekannte Erfahrung, daß sich bei der Operation und bei der

Ausräumung der Achselhöhle immer mehr Drüsen finden wie bei der klinischen Untersuchung ursprünglich festgestellt werden.

#### IV. Schnitte von einem Tumor der Mamma bei einem Meerschweinchen.

Einem Meerschweinchen wurde bereits im November vorigen Jahres von Herrn Dr. Trautmann 1  $cm^3$  der Hefekultur subkutan in der Nähe der Brustwarze injiziert. Dort entwickelte sich ein kleiner Tumor nach etwa acht Tagen. Das Meerschweinchen verendete schon etwa 10 Tage nach der Impfung an Enteritis; das Eingehen des Tieres hatte bestimmt nichts mit der Impfung zu tun.<sup>1)</sup>

Der Tumor wurde exstirpiert, in Alkohol gehärtet und nachdem in gleicher Weise zur histologischen Untersuchung gehärtet wie das Material der Brust. Paraffin-Einbettung, Serienschnitte, Färbung wie oben. Es ist durch die Impfung ein subkutan gelegener gelappter Tumor entstanden, der sich als Bindegewebstumor mit sehr starker kleinzelliger Infiltration ergibt. In diesem Tumor sind die Hefenkörperchen nachzuweisen.

Nach meinen Untersuchungen bin ich nicht in der Lage zu sagen, ob die Hefekörperchen in regressiver Metamorphose befindlich waren oder ob sie für weitere Entwicklung und Sprossung einen günstigen Boden fanden. Eher möchte ich zu der ersteren Annahme hinneigen.

Das steht jedenfalls fest, daß dieselben in dem Tumor nachzuweisen waren und daß der Tumor durch dieselben entstanden war; es ist wohl das Wahrscheinlichste, daß die Hefen schon als Fremdkörper die entzündliche Reaktion des Gewebes hervorrufen konnten, wie weit sekundär von den Hefen produzierte chemische Bestandteile an der Reizung des Gewebes mitbeteiligt sein könnten, darüber ließen sich nur Vermutungen anstellen.

Weiter unterliegt es keinem Zweifel, daß durch die subkutane Impfung es nicht gelungen ist, eine der Paget Disease analoge pathologische Veränderung experimentell hervorzubringen. Es ist ja auch fraglich, ob das bei Meerschweinchen überhaupt möglich sein dürfte und in diesem Falle müßten ja perkutan nicht subkutan die Kulturen in die Epidermis gebracht werden.

Also wir halten uns absolut nicht für berechtigt, irgendwelche Schlüsse positiver Natur aus dem Experiment zu ziehen. Herr Dr. Trautmann wird vielleicht noch Gelegenheit nehmen, diesem Gegenstande seine Aufmerksamkeit zu schenken.

<sup>1)</sup> Ein zweites in demselben Stall befindliches Meerschweinchen, welches nicht geimpft war, starb wenige Tage darauf unter denselben Erscheinungen.



### Schlußfolgerungen:

#### 1. Aus dem pathologisch anatomischen Befunde.

Die Pagetsche Erkrankung der Brustdrüse ist eine Krankheit *sui generis*; es liegt nach unserer Anschauung absolut keine Veranlassung vor, dieselbe den Ekzemen zuzurechnen (Kaposi), noch auch ist dieselbe ein Carcinom im gewöhnlichen Sinne. Ein Blick auf unsere Abbildungen beweist am besten, daß von einem Ekzem ganz gewiß nicht die Rede sein kann und diese unsere Annahme wird gestützt durch den gesamten klinischen Befund und Verlauf. Es gibt in der Tat Ekzeme, die durch ihre Lokalisation um die Brustwarze und zwar in ihrer Kontinuität klinisch eine gewisse Ähnlichkeit mit der Pagetschen Erkrankung darbieten können, aber es findet sich dann auch die charakteristische primäre Effloreszenz in Gestalt der Bläschen am Rande, während das Zentrum Schuppen trägt, die sich in vielen Schichten aufeinander häufen.

Auch von einem Epitheliom oder Carcinom im gewöhnlichen Sinne kann nicht die Rede sein; nach den Erfahrungen sämtlicher Autoren und deren mikroskopischen Befunden geht die Paget Disease schließlich in Carcinom über und zwar in allen Fällen; nachdem sie hartnäckig jeder Therapie getrotzt hat, bleibt schließlich als *ultima ratio* nichts anderes übrig als die *Ablatio mammae*. Es ist bedingt durch die vorwiegende Lokalisation an der Brust,<sup>1)</sup> durch die geringen Beschwerden, welche die Krankheit in den Anfangsstadien macht und durch die falsche Scham der Patientinnen, daß der Arzt die Fälle fast nur in vorgeschrittenem Stadium sieht. In dem zentralen Teile des Krankheitsherdes konnten wir in unserem Falle die Umwandlung in Carcinom feststellen, ebenso in einer Achseldrüse; aber trotzdem die Krankheit über 30 Jahre bestand, war das pathologisch-anatomische Bild von Schnitten der Randzone nicht das des Epithelioms, sondern ein derart charakterisiertes, daß man darnach wohl berechtigt ist von einem besonderen pathologischen anatomischen Krankheitstypus zu sprechen. Mit dieser Annahme steht im vollsten Einklang das Vorhandensein der von den meisten Autoren als wichtige klinische Merkmale hervorgehobenen Erscheinungen, auf die wir ja auch oben hingewiesen haben und auf welche hier nicht nochmals eingegangen zu werden braucht.

<sup>1)</sup> In dem Literaturbericht ist es hervorgehoben, daß ausnahmsweise auch andere Körperstellen (Penis und Skrotum) befallen sein können, für welche dieselben Erwägungen gewiß auch Gültigkeit haben. (Pick, Tarnowsky und Crocker.)

Demnach neigen wir zu der Auffassung, daß die Pagetsche Krankheit eine wohl charakterisierte besondere Krankheit ist, daß sich bei derselben bei ihrem so sehr chronischen Verlauf und bei ihrer Lokalisation in der Epidermis und in der oberen Cutis der Boden für ein sekundär hinzutretendes Epithelialcarcinom äußerst günstig gestaltet hat, so günstig, daß er schließlich in keinem der Fälle ausbleibt.

## 2. Aus dem Befunde der Parasiten.

Die von uns nachgewiesenen Mikroorganismen bringen, da dieselben sich ganz unzweifelhaft als Hefen erwiesen haben, ein neues Moment in die Ätiologie der Erkrankung, nämlich die Verfolgung der Frage, ob dieselbe nicht den Blastomykosen zuzurechnen sei. Selbstverständlich liegt es uns fern, aus einer einzelnen Beobachtung wichtige Schlußfolgerungen ziehen zu wollen, vielmehr begnügen wir uns damit, unsere Ergebnisse objektiv mitzuteilen. Die mikroskopischen Präparate habe ich vielfach Dermatologen und Bakteriologen demonstriert und kann ein Zweifel an der Richtigkeit des Gesehenen nicht bestehen; auch die Abbildungen dürfen auf Objektivität Anspruch machen, da sie von Herrn Dr. Schramm in Dortmund naturgetreu nach meinen mikroskopischen Präparaten angefertigt wurden.

Der zunächst einem aufstoßende Gedanke, daß es sich vielleicht bei dem Pilzbefund nur um eine sekundäre Invasion in das Gewebe handelt bei einer jahrzehntelang bestehenden Krankheit und einer mit den verschiedensten Mitteln traktierten Patientin, ist auch von uns geprüft worden. Gegen diese Vermutung spricht jedenfalls der Umstand, daß die mikroskopische Untersuchung in Zwischenräumen von Monaten im Laufe des vorigen Sommers wiederholt wurde und jedesmal ein und dieselbe Hefe ermittelte. Wenn es sich um Verunreinigungen gehandelt hätte, würden auch verschiedene Mikroorganismen mit dabei beteiligt gewesen sein.

Über die Identität

1. der wiederholt in Epithelpräparaten (s. Fig. 2),
  2. in der Reinkultur (s. Fig. 3),
  3. in Schnitten *a*) vom Rande der Erosion (s. Fig. 5),
- b*) aus dem Zentrum der Erosion, *c*) in der Axillardrüse, *d*) in dem Meerschweinchentumor gesehenen Hefen kann ein Zweifel nicht bestehen. Das beweisen vor allem meine mikroskopischen Präparate und die darnach angefertigten und zwar bei gleich starker Vergrößerung ausgeführten Abbildungen des Herrn Dr. Schramm.

Der eigentümliche pathologisch-anatomische Befund vor allem, die in der Cutis befindlichen größeren und kleineren Vacuolen hängen zweifelsohne mit der Hefeninvasion zusammen und scheinen durch dieselben hervorgerufen zu sein, denn gerade in der Cutis und speziell in den Vacuolen finden sich die Hefen am stärksten entwickelt.

Vorausgesetzt, daß mein Befund bei weiteren Fällen der doch in Deutschland sehr seltenen Erkrankung bestätigt würde, käme also die Möglichkeit mit in Frage, ob in der Tat die Paget Disease eine Blastomykose sei. Sie hätte dann Analoga in den von amerikanischen Forschern hauptsächlich beschriebenen Formen der „Cutaneous Blastomykosis“.<sup>1)</sup> Es liegt mir eine neuere Arbeit von Montgomery über diesen Gegenstand vor, und wenn man in dieser Arbeit die klinischen Bilder betrachtet, so haben dieselben allerdings eine große Ähnlichkeit mit Hautcarcinomen, sie sind sehr stark gewulstet und erhaben, stellen also dicke Hauttumoren dar; bei Paget ist das allerdings nicht der Fall, indem das Neoplasma zurücktritt hinter den klinischen Erscheinungen der Erosion; unverkennbar ähnlich ist aber die Art des Fortschreitens an den Rändern in scharfen nach außen konvexen Grenzlinien, nur daß bei der Blastomykosis die Ränder viel stärker erhaben und gewulstet sind.

Wenn die von uns gefundenen Hefen in der Tat als die Ursache der Erosion hingestellt werden können, d. h. also wenn auch bei anderen Fällen der typischen Erkrankung der Nachweis derselben Hefen gelingen sollte, so würden unsere Schlüsse lauten nicht etwa, daß es geglückt sei in dem flachen Carcinom der Brustdrüse pathogene Hefen nachzuweisen und daß nun vermutlich bei den Carcinomen überhaupt derartige ätiologisch in Frage kommen könnten, sondern wir würden gerade umgekehrt schließen, d. h. durch den Nachweis von pathogenen Hefen als Erreger der Paget Disease ist ein weiterer Grund ermittelt worden, dieser Erkrankung eine Sonderstellung einzuräumen und sie vor allem von den Carcinomen zu trennen. Wir wollen jedoch das Gebiet der Vermutungen und Reflexionen verlassen, zumal für dieselben vorderhand jegliche Unterlage fehlt.

Mir selbst mußte es auffallend sein, daß bei der doch immerhin sehr umfangreichen Literatur und bei den von so vielen Autoren ausgeführten mikroskopischen Untersuchungen das Vorhandensein der Hefe sollte übersehen worden sein. Dem kann ich entgegenhalten, daß bereits Banti Körperchen be-

<sup>1)</sup> Der Gegenstand ist am eingehendsten behandelt von Busse und Buschke.

schreibt, die vielleicht mit den Hefen zu identifizieren sind und von welchen er angibt, daß sie am besten mit Hämatoxylin sichtbar würden. Auch Darier beschreibt neben den typischen Zellen der Paget Erosion kleinere rundliche Körperchen in Vacuolen, für die er eine Deutung nicht zu geben weiß. In den von uns abgebildeten Präparaten finden sich die Hefen verhältnismäßig zahlreich und selbstredend nimmt man für die Demonstration und für die Abbildung die



besten Präparate; in anderen Schnitten fanden sie sich spärlicher. Selbst in den Epithelpräparaten waren die Hefen durchaus nicht so leicht zu finden und für die Demonstration mußte ich mir besondere Präparate und in letzteren besondere Stellen vormerken. Die Differenzierung der Hefekörperchen in Schnitten von Kernen von Rundzellen und Bindegewebskernen ist keineswegs so leicht, auch bei Hämatoxylin-Schnitten. Am unverkennbarsten sind die Hefen in den Vacuolen, besonders wenn sie in kleineren und größeren Gruppen in typischer Sprossung zusammen liegen. Diese Gebilde sind dann über jeglichen

Zweifel erhaben und nach ihnen können weniger klare Gebilde an anderen weniger klaren Stellen des Schnittes als Hefen agnosziert werden.

## II. Bakteriologischer Befund (Dr. Trautmann).

Während das experimentelle Studium, ob die eine oder andre Hefeart pathologische Verhältnisse und gar den Tod des Versuchtieres herbeizuführen im stande wäre, schon älter ist, sind an der Hand eines praktischen Falles aus der klinischen Pathologie des Menschen erst seit einer kurzen Reihe von Jahren Beobachtungen und anschließende experimentelle Untersuchungen angestellt worden. Darnach scheint es erwiesen, daß für gewisse Erkrankungszustände und histologische Veränderungen Blastomyeten in Frage kommen. Die erste<sup>1)</sup> derartige Mitteilung stammt aus dem Jahre 1894 von O. Busse,<sup>2)</sup> der aus einem Krankheitsherd der Tibia einer 31jährigen Frau Mikroorganismen isolierte, die er für Hefepilze zu halten geneigt war. In seinen späteren Mitteilungen<sup>3) 4) 5) 6) 7)</sup> ist ihm die Vermutung zur Gewißheit geworden. Auf Grund des Sektionsbefundes bei der Leiche der Patientin und der Krankheitsbilder, die er mit Reinkulturen bei Tieren habe hervorrufen können, bezeichnet er die Hefe als Erreger der tumorartigen Bälge und der Gewebeveränderungen, welche sich mit der Zeit in Haut und Organen der Kranken entwickelten, wie überhaupt als ätiologisches Moment der „chronischen zum Tode führenden Erkrankung der Frau K.“

Eine größere Zahl von Autoren hat diese interessanten und neuen Beobachtungen entweder nachgeprüft oder weitere

<sup>1)</sup> Eine noch frühere verwandte Mitteilung von Tokishige (Journ. of the Central Veterinary Assoc. of Japan, Band VI, 1893) berührt die tierische Pathologie und wurde in Deutschland erst 1896 bekannt (Zentralbl. f. Bakt. u. Paras. Bd. XIX, p. 105; außerdem sollen seine Pilze eher zu den Schimmelpilzen zu rechnen sein (Busse).

<sup>2)</sup> O. Busse. Über parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Züchtung. Zentralbl. f. Bakt. u. Paras. 1894. Bd. XVI. p. 175 ff.

<sup>3)</sup> Ders. Über Saccharomykosis hominis. Virchows Archiv. 1895. Band CXL.

<sup>4)</sup> Ders. Experimentelle Untersuchungen über Saccharomykosis. Ebd. 1896. Bd. CXLIV.

<sup>5)</sup> Ders. Die Hefen als Krankheitserreger. Berlin. Hirschwald. 1897.

<sup>6)</sup> Ders. Über pathogene Hefen und Schimmelpilze. Lubarsch und Ostertag. Ergebnisse der allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie. Jahrgang V. 1898. p. 377 ff.

<sup>7)</sup> Ders. Die Sproßpilze. Kolle und Wassermann: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. p. 661 ff. 1902.

einschlagende Beiträge geliefert; man darf daher wohl sicher sein, daß sie nicht auf Zufälligkeiten beruhen. Ich weise hier nur auf die höchst wichtigen Experimente Buschkes<sup>1)</sup> hin, die er an derselben Frau zu Lebzeiten hat ausführen können. Dieser Forscher teilt mit, daß es ihm, indem er in die geritzte oder unversehrte Haut unter aseptischen Kautelen Reinkulturen der Hefe einimpfte, welche aus Hautulcerationen der Frau K. stammten, gelang, bei eben dieser Frau gleiche Geschwüre zu erzeugen und aus ihnen die Hefen wiederum rein zu züchten.

Vielleicht ist ein Zweifel daran erlaubt, ob diese Hefeart wirklich den hohen Grad von Pathogenität besessen hat, wie es den Anschein hat. Busse selbst teilt mit, daß die der „Saccharomykosis“ erlegene Frau stark skrofulös und von Jugend an kränklich gewesen sei. Es ist demnach nicht ausgeschlossen, daß die Wucherung der Hefen und der tödtliche Ausgang des Leidens durch den Schwächezustand der konstitutionell kranken und obendrein durch ihr letztes Wochenbett mitgenommenen Frau wesentlich begünstigt wurde;<sup>2)</sup> ähnlich wie etwa das gemeinhin harmlose *Bact. coli*, wenn es z. B. in den durch Steine gereizten Gallenwegen einen *locus minoris resistentiae* findet, eine recht verderbliche Wirkung entfalten kann.

Eine zweite interessante Feststellung, die diese Arbeiten über Saccharomykosen gebracht haben, und welche möglicherweise für den hier vorliegenden Fall von Pagetscher Krankheit wichtig ist, ist die: daß die in vielen Geschwülsten, besonders den exulcerierten, vorhandenen Hefen wahrscheinlich einen Teil der unter dem Sammelnamen der „Zelleinschlüsse“ subsummierten Körperchen ausmachen.<sup>3)</sup>

So weist Busse schon in seiner ersten Mitteilung darauf hin, daß „die Formen“ seiner Hefe „im Originale wie auch im Tierkörper“ „ganz den Abbildungen und Beschreibungen“ „entsprechen“, „die z. B. Wickham und Darier von den Zelleinschlüssen bei der Paget's disease geben“, und die bis jetzt als Coccidien oder Psorospermien oder Epitheldegenerationen aufgefaßt worden sind. „Auch was sie — fährt Busse fort — von der Entwicklung der Dinge erwähnen, würde ganz gut

<sup>1)</sup> A. Buschke. Über Hefemykosen bei Menschen und Tieren. Sammlung klin. Vortr. 1898. Nr. 218.

<sup>2)</sup> In ähnlichem Sinne äußert sich, wie ich eben sehe, Busse selbst in seiner letzten Arbeit: Die Sproßpilze. p. 678.

<sup>3)</sup> „Diese sogenannten Zelleinschlüsse bilden keine Einheit, sondern können sehr verschiedenartige Dinge darstellen. Daß die Hefen auch die Ursache der Geschwülste sind, ist aber bisher noch nicht erwiesen; ebensowenig ist es bisher zweifellos gelungen, durch Injektion von Hefen bei Tieren wirkliche Geschwülste hervorzurufen.“ (Busse.)

mit dem bisher von mir Beobachteten übereinstimmen.“ „Trotzdem ist es im höchsten Grade fraglich, ob es sich um Coccidien oder Psorospermien handelt. Vieles im Aussehen und in der Entwicklung erinnert vielmehr an Hefe.“

Weiter aber nimmt er weder hier noch später zu einer etwaigen Beziehung von Hefearten zur Pagetschen Erkrankung Stellung. Als interessant erwähnt sei noch die Bemerkung Audrys,<sup>1)</sup> nach der er „den parasitären Ursprung des Carcinoms für eben so plausibel wie den der Pagetschen Erkrankung“ hält, aber glaubt, „daß man die Untersuchungen eher „in der Richtung der Bakteriologie, als in der der Sporozoen“ anstellen solle.“<sup>2)</sup>

So ist denn auch heute die Protozoentheorie für die Pagetsche Erkrankung fast völlig verlassen; z. Z. herrscht fast ausschließlich die Ansicht, daß es sich bei dem vollentwickelten Krankheitsbild um eine wenig bösartige primäre Krebsform handle, die vorwiegend an der weiblichen Brust auftritt. Die Deutung der glänzenden Körperchen als Hefezellen aber ist mir nirgends (außer vielleicht bei Bussé) in der Literatur dieser Krankheit begegnet.

Diese ganzen Verhältnisse lagen mir als Nichtfachmann ziemlich fern, als im November vorigen Jahres Herr Dr. Fabry mir einige mikroskopische Präparate zur Meinungsäußerung vorlegte. Ich sprach damals die Vermutung aus, die eigenartigen glänzenden, doppelrandigen runden und ovalen Körper, die in den aus Schuppen der Haut bestehenden Präparaten zu sehen waren, könnten Hefezellen sein. Fabry war gern zu dem vorgeschlagenen Kulturversuch bereit. Gleich die erste Aussaat auf Gelatine und Glycerinagar ergab eine Reihe kompakter weißer runder Kolonien in Reinkultur. Sie erwiesen sich bei weiterem Studium als von Hefezellen gebildet, welche letztere uns identisch erschienen mit den Körpern, die im histologischen Bilde aufgefallen waren.

Herrn Dr. Fabry wie mir liegt nichts ferner, als in diesen Hefezellen nun sofort die Erreger der Pagetschen Erkrankung zu erblicken. Äußere Erkrankungen der Haut können ja eigentlich kaum vor zufälligen Inokulationen<sup>3)</sup> geschützt werden und tatsächlich sind oft Hefen in den Schuppen der Haut gefunden worden. Solange wir nicht experimentell entsprechende Gewebeeränderungen erzeugen können, oder andere zwingende Gründe haben, sehen wir in den Hefen nichts als einen aktuellen und historisch interessanten Fund, dem aber möglicherweise noch

<sup>1)</sup> Referiert in Baumgartens Jahresbericht. 1896, p. 673.

<sup>2)</sup> Hierzu bemerkt Jadassohn als Referent: „daß solche Untersuchungen ein Resultat haben werden, ist sehr zweifelhaft.“

<sup>3)</sup> Bierhefeaufschläge auf die kranke Stelle, wie sie bei Furunkeln z. B. üblich sind, sollen nie gemacht worden sein.

Bedeutung zukommen könnte. Mir fehlt hinreichende Erfahrung, um ein Urteil über die Ähnlichkeit oder Identität dieser Hefezellen mit den oder jenen der sog. „Zelleinschlüsse“ und „Krebs- u. s. w. Parasiten“ zu fällen. So betrachte ich bei der immer noch großen Unbekanntheit und Ungewißheit auf diesem Gebiete, zumal wo die ganze „Zellparasitenfrage“ z. Z. noch so viel umstritten ist, unseren Fund mit der größten Vorsicht. Möge daher meine Bereitwilligkeit, dem abgeschlossenen Fabry'schen Aufsatz über den seltenen Fall von Pagetscher Erkrankung einige Bemerkungen über die isolierte Hefe beizufügen, noch ehe ich die Kultur experimentell ausreichend studiert habe, billig beurteilt werden. Ich behalte mir vor, über solche Untersuchungen später eingehend zu berichten.

Auf mehre Punkte sei, ohne daß sie irgend etwas wie Beweiskraft haben sollen, kurz hingewiesen:

1. Bei einer Reihe anderer langsam verlaufender Dermatosen sind die den Hefen sehr nahe verwandten Fadenpilze als sichere Erreger nachgewiesen worden.

2. Bei fast allen Fällen von Pagetscher Krankheit ist auf scheinbar die gleichen, runden bis ovalen stark glänzenden Körperchen hingewiesen worden, u. U. waren sie erst nach Zusatz von Kalilauge zu entdecken.

3. Fabry hat mehrfach und in Zwischenräumen von 4 Wochen in Ausstrichpräparaten seines Falles diese Gebilde nachweisen können.

4. Er konnte Gebilde, die allem Anschein nach diese Hefezellen waren, in reichlicher Menge auch in Schnitten der amputierten erkrankten Brust nachweisen. Die Hefen lagen vorwiegend dort, wo der Krankheitsprozeß im Fortschreiten begriffen war.

5. Busse, als pathologischer Anatom, betont die Ähnlichkeit der bei Pagets disease abgebildeten und beschriebenen Zelleinschlüsse mit seinen Hefezellenbildern, mit denen scheinbar wiederum unsere sehr weit übereinstimmen.

Auf der anderen Seite darf nicht verkannt werden, daß, wenn die typischen glänzenden Körperchen in allen Fällen von Hefezellen gebildet wurden, diese Diagnose wohl schon lange vorher hätte gestellt werden müssen.

Herr Dr. Fabry hat den pathologisch-anatomischen Befund ausführlich wiedergegeben; so schließe ich nun eine kurze Beschreibung der isolierten Hefeart an.

Die Hefezellen liegen oft in Verbänden (2—3, oder 4—6—10—20 u. m.) zusammen, oft aber auch einzeln. Die freien Zellen schwanken in der Kultur je nach Wachstumbedingungen und Alter von der halben Größe eines roten Blutkörperchens bis zu der eines Leukocyten und darüber, während sie in den



Ausstrichpräparaten und Schnitten stets kaum die halbe Größe eines roten Blutkörperchens erreichten. Oft sind sie oval, oft rund, oft beide Formen im gleichen Sproßverband; junge mit homogenem hyalinen Inhalt gefüllt, ältere mit mehr granuliertem Plasma. Die Vermehrung geschieht durch Sprossung. Bei Benützung eines bei etwa 35° gehaltenen Objektisches kann man im hängenden Tropfen beobachten, wie eine Zelle sich leicht zuspitzt und nun unter beständigem rotationsähnlichen Schwanken<sup>1)</sup> ein feines Knöpfchen ausstülpt, das allmählich schlauchförmig wird und nach Verlauf einer Stunde die volle Größe erreicht hat. Nach etwa einer Stunde Ruhe schiebt es sich seinerseits zur Sprossung an. Anfangs ist der Zusammenhang des Plasmas der Mutterzelle mit dem der Tochterzelle unverkennbar; die Wandung der letzteren ist noch ganz fein und hell, wie gedehnt oder erweicht; später erhält sie eine ringsum abgeschlossene Kontur, die allmählich immer dicker und dunkler erscheint. Der Eindruck einer doppelten Konturierung scheint durch eine mehr oder minder starke Plasmahülle hervorgerufen zu werden. Mit der Zeit differenziert sich auch das Zellprotoplasma in verschiedener Weise, meist so, daß es sich schärfer gegen die Hüllmembran abhebt und eine mehr feinkörnige Beschaffenheit annimmt und oft gleichzeitig Vakuolen und Einschlüsse aufweist, sei es nun, daß diese allein oder zum Teil aus verdichtetem Protoplasma, aus Fett oder aufgenommenen Fremdkörpern bestehen<sup>2)</sup>. Der Übergang von Fremdkörpern in das Zellinnere, wo sie oft flottieren, ist jedenfalls häufig und experimentell leicht herbeizuführen. Die erwähnten Körperchen sind oft sehr gut färbbar, sind indeß allem Anscheine nach keine Kerne.

Folgende Kultureigenschaften wurden bei der Hefe festgestellt:

Gelatinestrich:<sup>3)</sup> Je nach Material mehr oder minder trockener, glatter, kompakt-weißer Belag längs dem Impfstrich, der mit der Zeit durch Anbildung immer neuer Kolo-

<sup>1)</sup> Es scheint mehr als bloße Molekularbewegung oder Strömung im Tropfen vorzuliegen. Man hat den Eindruck, als ob Kontraktionen der Mutterzelle das Schwanken veranlassen, durch die Plasma in die ausgestülpte Tochterblase gepreßt werden soll. Entsprechend der rotierenden Bewegung finden wir denselben Sproß bald rechts, bald links, bald oben, bald unten von der ersten Beobachtungstelle liegen.

<sup>2)</sup> Gewisse helle „Plasmaeinschlüsse“ sind möglicherweise Andeutungen von Sproßen auf der Bauch- oder Rückenseite der Zellen.

<sup>3)</sup> Soweit nicht anders bemerkt, bezieht sich die Beschreibung des Gelatinewachstums auf 2tägige Kulturen, die des Agar-, Serum-, Kartoffel-, Milch-, Bouillon- u. s. w. Wachstums auf 1tägige. In sauren Medien, namentlich Bierwürzeböden, ist das Wachstum viel üppiger und weißschleimiger.

nien unregelmäßig begrenzt und buckelig wird. Die Gelatine verflüssigt er nicht.

Gelatine kolonie: Kompakt-weiße Kuppen von 0.5—2.0 mm Durchmesser. Keine Verflüssigung.

Gelatinestich: Nagel mit leicht erhabenem, kompakt-weißem Kopf. Der Stich sendet später ein feines Mykel in den Nährboden, ähnlich Oidiumstichen.

Agarstrich: Feucht-schleimiger grauer Belag längs dem Impfstrich mit Satzbildung im Fußwasser.

Agarkolonie: Feucht, grau, halbkugelig, sonst wie bei Gelatine.

Blutserumstrich: Weißgrauer Überzug unter Satzbildung im Kondenswasser.

Wachstum in Peptonbouillon: Bildung eines schleimigen Bodensatzes bei sonst klarem Nährboden. Mit der Zeit schlauchige Entartungsformen. Ältere Kulturen, namentlich von Bierwürze und Traubenzuckerbouillon, zeigen Bildung des sog. Heferinges und einer Staubhaut auf der Oberfläche, niemals einer Kahlhaut. In altem Satz bilden sich lange Zellschläuche, die, mit einander in Verbindung bleibend, oft durch mehrere Gesichtsfelder reichen und eine Art Mykel ohne eigentliche Verästelung bilden.<sup>1)</sup>

In Traubenzuckerbouillon: wie in Peptonbouillon bei gleichzeitiger schwacher Gasbildung.

In Milchezuckerbouillon: wie in Peptonbouillon, (ohne! Gasbildung).

In Milch: Wachstum ohne Gerinnung der Milch, sie wird mit der Zeit dickflüssig.

Auf Kartoffel (nach Globig): reichlicher, gelbweißer, schmieriger Belag, der mit der Zeit dunkler wird, unter Satzbildung im Fußwasser. An den trockenen Stellen sehen die Kolonien wie verkalkt aus.

Zellkerne, Kapsel- und Sporenbildung sind nicht mit Sicherheit beobachtet worden

Färbbarkeit der frischen Hefezellen sehr leicht und intensiv mit allen Anilinfarben, auch nach Gram. Läßt man Präparate bloß lufttrocken werden (ohne Fixation in der Flamme!) und benützt ganz dünne Farben (z. B. essigs. Methylenblau) (Neisser) für einen Augenblick, so erhält man ganz brauchbare Färbepreparate.

Wachstum findet in weiten Temperaturgrenzen auf allen gewöhnlichen Nährböden statt, am besten auf sauren (Bierwürzemedien).

<sup>1)</sup> vgl. darüber auch C. Flügge: Die Mikroorganismen. 3. Auflage. Bd. I. pag. 40.

**Pathogenität:** Die Hefe tötet weiße Mäuse (9) mit Sicherheit, je nach Menge und Art der Impfung, in Tagen bis Wochen. Dabei scheinen Toxine wirksam zu sein,<sup>1)</sup> da die Hefezellen in den inneren Organen nur spärlich zu finden sind und von einer „Verhefung“ im Sinne Busses keine Rede sein kann.

Meerschweinchen, cutan und subcutan geimpft (2 ohne das von Fabry erwähnte), bleiben am Leben, Kaninchen wurden nicht geprüft.

**Einwirkung auf den Gewebebau:** Selbst wenn, was ja nicht bewiesen ist, unsre Hefen die Erreger der Pagetschen Krankheit wären, würde es zweifelhaft sein, ob sich ein ähnliches Krankheitsbild auf der Tierhaut erzeugen ließe. Die entsprechenden Hautstücke der percutan geimpften, eingegangenen Mäuse stehen leider noch immer ungeschnitten da; der äußere Befund berechtigt zu keinem Urteil. Impfversuche an einem jungen Schwein sind beabsichtigt. Über die Ergebnisse der Tierversuche würde, falls sie positiv oder sonst interessant wären, später berichtet werden.

---

### Literatur.

1. Török. Die protozoenartigen Gebilde des Carcinoms und der Pagetschen Krankheit. Monatsh. für prakt. Dermatologie. Bd. XV. Nr. 4, Bd. XVI. Nr. 5.
2. Rolf Lindt. Über Pagets Krankheit. Mitteil. aus Kliniken u. med. Instituten der Schweiz. II. Reihe, Heft 10.
3. Hans Nöbke. Untersuchungen über die als Parasiten gedeuteten Zelleinschlüsse im Carcinom. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 1902. pag. 352.
4. Schultén, M. W. Af. Über die Pagetsche Krankheit der Brustwarze mit Mitteilung eines typischen und sehr entwickelten Falles dieser Krankheit. Nordisk mediciniskt Arkiv. 1893, Nr. 9.
5. A. Ravogli. Die Ätiologie der Pagetschen Krankheit. Monatsh. f. prakt. Dermat. 1894. pag. 74 ff.
6. Banti, G. J. Parasiti nella malattia des Paget. Nota preliminare. Le sperimentale. XLVIII., Nr. 7.
7. Larini. Morbo di Paget, commentario clinico delle Malattie cutanee e genit. urinarie. 1894, Nr. 4.
8. Robinson. New-York. Dermatological Society, Sitz. v. 22. Sept. 1896, nach Arch. f. Derm. Bd. 41, pag. 118, ebenda.
9. Piffard, Elliot, Fordyce.
10. Jackson, J. F. Transactions of the American Dermatological Associat. Sept. 1896, nach Arch. f. Dermat. Bd. XLI, pag. 128, ebenda Fordyce, Bowen, White, Robinson.
11. Meneau. Un cas de maladie de Paget. Journ. des malod. cutan. et syphil. 1896. pag. 31.

<sup>1)</sup> Einschlägige Versuche sind im Gange.

12. Matzenauer. Sitz. d. Wiener dermat. Gesellsch. v. 10. Jän. 1900, nach Arch. f. Derm. Bd. LII. pag. 279.

13. Busse. Experimentelle Untersuchungen über Sacchomykosis. Virchows Arch. 1896. Bd. CXLIV. — Die Hefen als Krankheitserreger, Hirschwald, 1897. — Über parasitäre Zelleinschlüsse. Zentr.-Bl. f. Bakteriologie 1894. Bd. XVI. — Über Sacchomykosis hominis 1896. Virch. Arch. Bd. CILVI.

14. Buschke. Verh. d. deutsch. dermat. Gesellsch. VI. Kongreß. pag. 181 ff. — Sitz.-Ber. d. Greifswald. med. Vereins. Deutsche med. Wochenschr. 1895, Nr. 3. — Volkmanns Sammlung klin. Vorträge. Chirurgie Nr. 218. Über Hefemykosen bei Menschen und Tieren.

15. Montgomery. Cutaneous Blastomykosis. Sonderabdruck.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel VII.

Fig. 1. Photogramm, aufgenommen am 20. Juni 1902 von Herrn Dr. Bohm in Dortmund; auf dasselbe ist im Text Bezug genommen und bedarf dasselbe wohl keiner näheren Erläuterung, indem die Charakteristica der Erkrankung, nämlich a) die konvexen Grenzlinien und der erythematöse Hof; b) die isles épitheliales; c) die Schrumpfung der Mammilla ganz vorzüglich wiedergegeben sind.

Fig. 2. Epitheldeckglastrockenpräparat; Hämatoxylinanfärbung ohne Säurenachbehandlung; man sieht die Konturen der meist kernlosen, mattblau gefärbten Plattenepithelien und von diesen heben sich scharf ab die vielfach auf denselben liegenden Hefekörperchen mit stark dunklem Kontur. Oben rechts im Bilde eine schöne Sprossung von 7 Hefekörperchen. Vergr. Leitz Okul. IV. Objektiv 7.

Fig. 3. Die Reinkultur der Hefen bei derselben Färbung und gleicher Vergrößerung.

Fig. 4. Leitz Ok. 4, Objektiv 2. Alaunhämatoxylinfärbung. Senkrechter Schnitt durch den Rand der Erosion, der Schnitt hat also die konvexen Grenzlinien getroffen. Die Epidermis erscheint in der Hornschicht hellgrau, das Rete dunkelblau, darunter im Corium die Hohlräume, welche rechts im Präparat bei b bis zur Hornschicht hinaufreichen. In den Hohlräumen finden sich krümelige, intensiv dunkelblau gefärbte Massen.

Fig. 5. Leitz Ok. 4, Objektiv 7. Derselbe Schnitt wie vorhin; es ist die Stelle 4a eingestellt und es zeigt sich, daß die krümeligen Massen Pilzkulturen der Hefen sind, welche hier auch wieder sehr schön und charakteristisch die Sprossung zeigen. Verfolgt man den Schnitt nach links oben, also nach der Epidermis hin, so findet man auch dort Rasen von Pilzen.

