

(Aus der Pathologischen Abteilung des St. Erik-Krankenhauses Stockholm
[Vorstand: Prof. F. Henschen].)

Über das Sektionsbild der Pneumonien bei Behandlung mit Sulfapyridin.

Von
Yngve Larsson.

Mit 4 Abbildungen und 3 Tabellen im Text.

(Eingegangen am 28. Januar 1941.)

Die anatomischen Veränderungen bei sulfapyridinbehandelten Pneumonien sind bisher nicht Gegenstand einer eingehenden Untersuchung gewesen. In der zur Verfügung stehenden Literatur herrschen klinische Berichte und Untersuchungen auf dem bakteriologischen Gebiete, betreffend die Wirkungsweise des Sulfapyridins, der Sulfonamide und der nahverwandten chemotherapeutischen Mittel vor. Im Zusammenhang mit den Berichten über Fälle mit letalem Ausgang findet man doch in einigen der klinischen Darstellungen gewisse Beobachtungen, die die pathologische Anatomie betreffen. So liegen bereits in *Evans* und *Gaisfords* erster Serie von 100 mit Sulfapyridin behandelten Pneumonien Angaben über den Obduktionsbefund von 4 der 8 Todesfälle vor. Eine derselben war eine doppelseitige Pneumonie im Resolutionsstadium mit zerstreuten kleinen Staphylokokkenabscessen, die übrigen wiesen mehr uncharakteristische Hepatisationsbilder auf. In einer späteren Zusammenstellung von *Gaisford* von 400 Fällen wiesen 26 einen tödlichen Verlauf auf. Die Obduktion ergab jedoch in diesen Fällen nur gewöhnliche uncharakteristische pneumonische Veränderungen. Auch in der Serie von 100 Fällen von *Pepper* und seinen Mitarbeitern fand man bei den 4 Todesfällen keine atypischen pathologischen Veränderungen. In Skandinavien hat *Römcke-Vogt* das Obduktionsresultat in 9 Fällen von 20 Todesfällen bei einer Serie von 342 Fällen erwähnt, doch fand er vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte aus nichts Bemerkenswertes. Schließlich hat *Oldberg* in Schweden 2 Todesfälle von Agranulocytose nach Sulfapyridinbehandlung der Pneumonie beschrieben, von denen die Sektion in dem einen Falle eine Pneumonie im Resolutionsstadium (nach einer Krankheitsdauer von 25 Tagen) ergab; die Lungenoberflächen waren mit kleinen septischen Infarkten übersät. In keinem der eben angeführten Fälle wurde jedoch irgendeine eingehendere histopathologische Untersuchung vorgenommen.

Die vorliegende Untersuchung beruht auf den Obduktionsbefunden bei einem Teil der mit Sulfapyridin behandelten Pneumonien im St. Eriks Sjukhus in Stockholm. Bereits bald nach der Einführung der neuen

Behandlungsmethode fand man hier sowohl makro- als auch mikroskopische Veränderungen, die in gewisser Hinsicht ziemlich wesentlich von dem abwichen, was man bei Lobärpneumonien zu sehen gewohnt war. Seit dem Herbste 1939 hat sich dieses Pneumoniematerial vom anatomischen Gesichtspunkte aus im großen ganzen auf 3 Gruppen verteilt:

1. Pneumonien ohne atypische Veränderungen.
2. Pneumonien mit nekrobiotischen Veränderungen.
3. Pneumonien mit Veränderungen von chronisch-indurativem Typus.

Es besteht hier keineswegs die Absicht, eine zusammenfassende Schildderung aller dieser Gruppen zu geben, sondern dieser Bericht soll in erster Linie jene Pneumoniefälle behandeln, die den beiden letzteren Gruppen angehören.

Seit dem Beginne der Sulfapyridinbehandlung bis zum Juni 1940 wurden im ganzen 7 Sektionsfälle mit *nekrobiotischen* Veränderungen beobachtet. Was die klinischen Angaben über die neue Pneumoniebehandlung betrifft, weisen wir auf den ausführlichen Aufsatz von Berglund, Löfström und Strandell über diesen Gegenstand hin.

Kasuistik.

Fall Nr. 1. Obd.-Nr. 175/39. 56jährige Frau. Klinische Diagnose: Pneumonia acuta (Typus 3). Grundkrankheit: Pneumonia crouposa (?). Todesursache: Ebenso.

Anamnese. Früher immer gesund, im Frühjahr und Herbst stets leichte Erkältung mit Luftröhrenkatarrh. — Seit 14 Tagen Husten, Schnupfen und Schmerzen in der Stirngegend. Wurde zu Hause unter der Diagnose Sinusitis frontalis ac. behandelt. Seit einigen Tagen auch Schmerzen im rechten Ohr mit spärlichem Eiterfluß. — Vor 3 Tagen plötzlich akute Verschlimmerung mit Fieber, Schüttelfrost, Stechen in der linken Brustseite und Husten mit schleimigem, aber nicht rostfarbenem Sputum. Temperatur seitdem zwischen 39° und 40,4°.

Status pr. Allgemeinbefinden ziemlich beeinträchtigt. Dyspnoe, Cyanose der Lippen, starker Husten. Lungenbefund: Über der linken Basis Bronchialatmen mit Knisterrasselnen hörbar.

Laboratoriumsbefund. Blutkultur negativ. Im Sputum Pneumokokken Typus 3, keine Tuberkelbacillen nachweisbar. Zahl der weißen Blutkörperchen: 12800—16000—20800—23800—15400—17800—15000—17200. Temperatur: Zuerst lytischer Abfall von 40,2° auf 37,3°, hierauf neuerlicher Anstieg auf 37,8° und Tod. *Krankheitsdauer* 12 Tage.

Sulfapyridin 35 g im Verlauf von 9 Tagen.

Sektionsbefund. Pleura sin.: o. B. Pleura dx.: Verstreute Verwachsungen. Pulmones von Mittelgröße, hypostatische Hyperämie. Leichtes Ödem rechts. Lob. sup. sin.: Atelektase im vorderen Abschnitt. Lob. inf. sin.: Vollständige Atelektase. Eitrige Bronchitis. Verstreute, zurückgebliebene bis wallnussgroße, fibrinöse Pneumonien in grauer Hepatisation und Resolution. Bronchialschleimhaut gerötet. Lob. sup. dx.: o. B. Lob. inf. dx.: Atelektase.

Mediastinum: Leicht hyperplastische Drüsen.

Histologische Untersuchung des linken Unterlappens. Fibrinöse Pneumonie mit beginnender Lösung und mit ungefähr $\frac{2}{3}$ mononukleärem und $\frac{1}{3}$ polynukleärem

Exsudat. Großer Blutreichtum und beginnende Organisationsprozesse. In diesem pneumonischen Bezirke ziemlich scharf abgegrenzte leukocyteneiche Herde mit starkem Kernzerfall und Nekrose der Alveolarwände. Auch in diesem Bezirke eine augenfällige Blutüberfüllung mit einzelnen Blutungen. Keine wahrnehmbaren Gefäßveränderungen. Bei der Bakterienfärbung (nach *Gram*) findet man eine kleine Anzahl intracellulär gelagerter Diplokokken. Innerhalb der nekrotischen Bezirke überhaupt keine Bakterien nachweisbar.

Fall Nr. 2. Obd.-Nr. 82/39. 33jährige Frau. Klinische Diagnose: Pneumonia ac. Grundkrankheit: Pneumonia crouposa Todesursache: Ebenso.

Anamnese. Hüstelt seit ungefähr 3 Wochen. Vor 5 Tagen plötzlich Verschlimmerung mit Fieber bis zu 40° und Schüttelfrost, seit einigen Tagen auch Stechen hinter dem rechten Schulterblatt.

Status pr. Allgemeinbefinden etwas beeinträchtigt. Dyspnoe, Cyanose der Lippen. Pulm.: Links hinten unten mittelgroße Dämpfung mit reichlichen mittelgroßblasigen klingenden Rasselgeräuschen, über der rechten Basis stark bronchialvermischtetes Ateingeräusch. Rtg.: Innerhalb des linken Lungenfeldes konfluierende, fleckförmige und schleierförmige Verdichtungen am dichtesten gegen die Basis zu. Keine sicheren Einschmelzungen. „Man kann auf Grund des Röntgenbildes nicht entscheiden, ob es sich um spezifische oder unspezifische Prozesse handelt.“

Laboratoriumsbefund. Blutkultur negativ. Im Sputum Pneumokokken Typus 14. Tuberkelbacillen nicht nachweisbar. Zahl der weißen Blutkörperchen: 5400—18000—31400. Temperatur: Lytischer Abfall von $40,9^{\circ}$ auf $38,5^{\circ}$, darauf neuerlicher Temperaturanstieg auf 39° und Tod. *Krankheitsdauer 14 Tage.*

Sulfapyridin 32 g im Verlaufe von 8 Tagen.

Sektionsbefund. Pleura sin.: 100 ccm, serofibrinöse Pleuritis. Pleura dx.: Verstreute Verwachsungen. Pulmones ziemlich groß, schwer, von fester Konsistenz. Lob. sup. sin.: Der ganze Lungenlappen von festerer Konsistenz, eingenommen von einer fibrinösen, bleich-rotgrauen Pneumonie mit besonders im vorderen Teil zahlreichen bis zu fast erbsengroßen gelbweißen matten Herden, die an käsite Pneumonien erinnern. Lob. inf. sin.: Bedeutende katarrhalische Pneumonie, wie und da Herde von der gleichen Art wie im Oberlappen, an einigen Stellen mit angedeuteter Kleeblattform und peribronchialer Anordnung. Lob. sup. dx.: Von fester Konsistenz, ödematos, an einigen Stellen Konsistenz fester, luftärmer. Auf der Schnittfläche matte grauliche pneumonische Herde (Resolution?). Vereinzelt ein gelbweisser Herd. Lob. inf. dx. = Lob. inf. sin.

Mediastinum: Verkalkte Drüse im rechten Hilus und der Bifurkation. Stark hyperplastische Drüsen.

Histologische Untersuchung. Pneumonie in Lösung, doch hier und da mit restlichen Pfröpfen von dickem, zusammengeballtem Fibrin, an anderen Stellen mehr zellarmes Ödem. Wechselnder Zellgehalt, zum größten Teil von mononuklearem Typus, wobei sowohl Lymphocyten als auch Makrophagen vertreten sind. Ziemlich blutarmes Gewebe mit relativ ausgebreiteten Thrombosierungsprozessen in den Gefäßen. — Innerhalb des so veränderten Bezirkes finden sich größere und kleinere, abgerundete und mehr unregelmäßig konfluierende Herde, die aus einem Zentrum von diffuser zellarmer Nekrose bestehen und die mit Ausnahme von vereinzelten Kernresten keinerlei Kernfärbung aufweisen, und peripher hiervon eine Zone von wechselnder Breite mit Massen von Leukocyten in starkem Zerfall begriffen nebst Parenchymnekrose. Darauf beginnt mit ziemlich scharfer Begrenzung das nicht nekrotisch umgewandelte Parenchym, so wie es oben geschildert wurde (Abb. 1).

Bei der Bakterienfärbung findet man einzelne, zum Teil verdaute, intracelluläre Diplokokken in den makrophagen Zellen, innerhalb der nekrotischen Gebiete überhaupt keine Bakterien. Färbung auf Tuberkelbacillen (Nachtblau) negativ.

Fall Nr. 3. Obd.-Nr. 589/39. 60jähriger Mann. Klinische Diagnose: Pneumonia acuta pulm. dx. Typus 3. Grundkrankheit: Pneumonia ac. Todesursache: Ebenso.

Anamnese. War vor 9 und vor 6 Jahren an Pneumonie erkrankt. — Erkrankte nun vor 4 Tagen akut mit Fieber, Schüttelfrost und Schmerzen in der rechten Brustseite.

Status pr. Allgemeinzustand beeinträchtigt. Rtg. (pulm.): Rechtseitige massive Oberlappenverdichtung.

Laboratoriumsbefund. Blutkultur negativ. Im Sputum Wachstum von Pneumokokken Typus 3. Keine Tuberkelbacillen. Zahl der weißen Blutkörperchen:

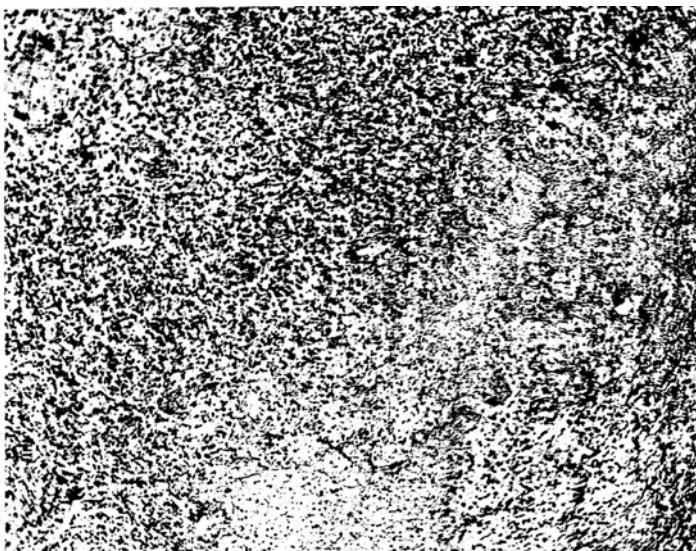


Abb. 1. Nekrotischer Herd. Rechts unten Nekrose, links oben Grenzzone mit zerfallenden Leukocyten. Schwache Vergr. (Fall 2).

4300—3400—4100—4300—9200—8900—10200. Temperatur: Anfangs um 39°, hierauf absinkend auf 38,1°, schließlich erneuter Anstieg auf 40,6° und Tod. Krankheitsdauer 12 Tage.

Sulfapyridin 37 g im Verlaufe von 8 Tagen.

Sektionsbefund. Pleurasin.: Oben Verwachsungen. Keine Flüssigkeit. Pleura dx.: Verstreute Verwachsungen, unbedeutende fibrinöse Auflagerung. Pulmones links mittelgroß, etwas schwer, luftarm, rechts vergrößert, sehr schwer, luftarm. Ziemlich starke Anthrakose. Stauung. Lob. sup. sin.: Mukopurulente Bronchitis. Lob. inf. sin.: Purulente Bronchitis, gegen unten zunehmend. Lob. sup. dx.: Der ganze Lappen weist graurote Hepatisation mit zahlreichen unregelmäßigen punktförmigen Nekrosen bis zur Größe eines 1-Pfennigstückes auf. An einer Stelle ein 5-Markstück-große Nekrose. Keine Einschmelzungen. Lob. inf. dx.: Stark eitrige Bronchitis. Katarrhalische Pneumonie, etwas vermehrte anthrakotische Induration.

Mediastinum. Kleine verkalkte Drüse im linken Hilus, stark vergrößerte feuchte, schwarze und dunkelrote Drüsen an der Bifurkatio und an der rechten Seite der Trachea.

Histologische Untersuchung des rechten Oberlappens. Fibrinreiche, ziemlich zellarme Pneumonie in beginnender Lösung. Der größte Teil der vorhandenen

Zellen ist mononuklear; Lymphocyten und makrophage Elemente. Außerdem findet man einen Teil polynukleäre Zellen. Das Gewebe ist ziemlich blutreich mit vereinzelten Blutungen. Hier und da stark dilatierte Alveolen, von denen ein Teil ein rein fibrinoses, ein anderer ein massiv celluläres Exsudat enthält. Im letzteren Falle werden die Zellen zu ungefähr $\frac{2}{3}$ von Makrophagen und zu $\frac{1}{3}$ von polymorphkernigen Leukozyten gebildet, wovon die ersten im Zentrum der Alveole nekrotisch zerfallen, in deren Peripherie stark lipoidhaltig sind. Der Alveolarwand zunächst findet sich ein etwas reichlicheres Fibrinnetz vor. Innerhalb des untersuchten Bezirkes sind die Gefäße o. B. In dem auf diese Weise pneumonisch umgewandelten Parenchym findet man einzelne miliare und größere, hier und da konfluierende, besonders leukozytentrreiche Herde mit Nekrose des Parenchyms und starkem Zerfall der Leukozyten. An einigen Stellen wird dieses nekrotische Gebiet durch Konfluenz ziemlich bedeutend in bezug auf seine Größe und erhält auch einen mehr makrophagen Einschlag im Exsudat. Fibrin findet man nur in geringem Maße innerhalb der nekrotischen Partien und die Gefäße sind hier im allgemeinen o. B., wenn auch einzelne thrombosiert sind.

Bei der Bakterienfärbung findet man keine Bakterien innerhalb der nekrotischen Bezirke und außerhalb deren nur vereinzelte, in Ketten angeordnete Diplokokken. Tuberkelbacillenfärbung (Nachtblau) negativ.

Fall Nr. 4. Obd.-Nr. 46 40. 34jährige Frau. Klinische Diagnose: Pleuro-pneumonia ac. bil. + Bronchitis chron. Grundkrankheit: Pneumonie + eitrige Pleuritis. Todesursache: Ebenso.

Anamnese. In der letzten Zeit Fußgelenkodem abends und Dyspnoe beim Treppensteinen. Am Aufnahmetag akut erkrankt mit 39° Fieber, Husten und unbedeutend schleimigen Auswurf. Weder Stechen noch Schüttelfrost.

Status pr. Allgemeinbefinden nicht beeinträchtigt. Cyanose der Lippen, leichte Dyspnoe, keine Ödeme. Schwaches blasendes systolisches Geräusch über der Mitralklappen. Puls.: Über der linken Basis Bronchialatmen und kleinblasiges klingendes Rasseln. Rtg. (pulm.) zeigte doppelseitige broncho-pneumonische Prozesse, am ausgesprochensten über der linken Basis, nach 10 Tagen bedeutende Aufhellung, nach 3 Wochen (2 Tage vor dem Tode) stets fortbestehende leichte Verschleierung der linken Basis.

Laboratoriumsbefund. Blutkultur negativ. Im Sputum Pneumokokken von Typus II. Tuberkelbacillen nicht nachweisbar. Mantoux negativ. Zahl der weißen Blutkörperchen: 10800—11400—8200. Temperatur: Bei der Einlieferung 39,2°, darnach um 38° bis zum Tode. *Krankheitsdauer* 25 Tage.

Sulfapyridin 21 g im Verlaufe von 6 Tagen.

Sektionsbefund. Pleura sin.: 300 ccm sero-fibrinöse-purulente Flüssigkeit. Leichte Verklebungen. Pleura dx.: o. B. Pulmones links mittelgroß, rechts etwas vergrößert, links schwer, rechts leicht. Leichtes Emphysem vorne über beiden Lungen. Lob. sup. sin.: o. B. Lob. inf. sin.: Konsistenz fest, zähe; Schnittfläche feucht, rotgrau, bei Druck gehen Eiterpfropfen ab. Weist besonders hinten oben kleine zahlreiche graue Herde auf, welche in unregelmäßige erbsen- bis bohnengroße einschmelzende Nekrosen übergehen. Lob. sup. dx.: o. B. Lob. inf. dx.: Hyperämie. Ödem, mukopurulente Bronchitis, basal möglicherweise kleine katarrhalische Pneumonie.

Mediastinum. Vergrößerte feuchte Drüsen.

Histologische Untersuchung. Fibrinöse Pneumonie mit ziemlich ausgesprochener interstitieller leukozytärer Reaktion, größtenteil jedoch beginnende Lösung mit verminderter Leukozytenzahl, beginnende makrophage Reaktion und Ödem. Ziemlich blutreiches Gewebe mit unbedeutender Gefäßthrombose. Überall reichlich ziemlich scharf abgegrenzte, größere und kleinere, unregelmäßige Herde, die zum Teil konfluieren und besonders reich an Leukozyten sind, mit Nekrose der Alveolar-

wände und ziemlich starkem Leukocytenzerfall. An einigen Stellen gehen diese Herde in mehr abscessähnliche Gebilde über — an anderen Stellen findet sich nur ein ziemlich zellreiches Ödem mit zu ungefähr gleichen Teilen Makrophagen und Leukozyten in den Alveolen. — Ziemlich allgemein verbreitete purulente Bronchitis und fibrino-purulente Pleuritis. Die Bakterienfärbung weist innerhalb der Bezirke mit beginnender Abszedierung reichlich freiliegende Häufchen von Diplokokken, innerhalb der Bezirke mit makrophager Reaktion ziemlich reichlich vor kommende Phagocytose auf; im übrigen hie und da nur vereinzelte Diplokokken.

Fall Nr. 5. Obd.-Nr. 936/39. 61jähriger Mann. Klinische Diagnose: Pneumonia ac. dex. (Pneumokokken Typus 3 im Blute) -- Urämie (unter der Sulfapyridinbehandlung entstanden). Grundkrankheit: Pneumonia ac. dx. Todesursache: Ebenso.

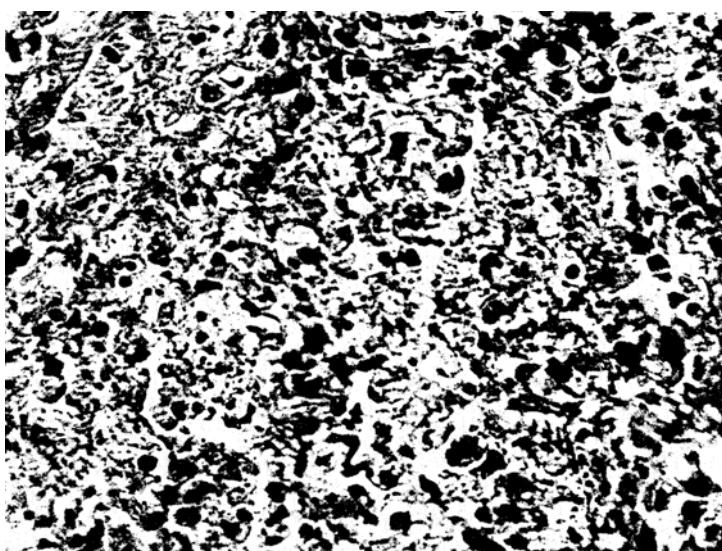


Abb. 2. Zentrum eines nekrotischen Herdes mit Gewebedod und intensivem Zerfall der Leukozyten. Mittlere Vergr. (Fall 5).

Anamnese. Konnte wegen Taubheit des Patienten nicht aufgenommen werden.

Status pr. Allgemeinbefund ziemlich beeinträchtigt, mager. Leichte Cyanose der Lippen, mäßige Dyspnoe, keine Ödeme. — Pulm. Über der rechten Lunge Dämpfung, Bronchialatmen nebst mittelgroßblasigen, klingenden Rasselgeräuschen.

Laboratoriumsbefund. Blutkultur positiv (Wachstum von Pneumokokken Typus 3). Zahl der weißen Blutkörperchen: 9000—12100—14300. Reststickstoff: 52—277—324 mg-%. Temperatur: Kritischer Abfall von 39.4° auf subnormale Temperatur 35.9°. Tod. Dauer der Spitalpflege 7 Tage. *Krankheitsdauer* 7 (?) Tage.

Sulfapyridin 28.5 g im Verlaufe von 7 Tagen.

Sektionsbefund. Pleura sin.: Spaltenverwachsungen. Pleura dx.: Spaltenverwachsungen, sero-fibrino-purulente Pleuritis, 750 ccm. Pulmones: Lob. sup. sin.: Obsolete Spitzentuberkulose. Lob. inf. sin.: Hyperämie, Ödem, Atelektase. Eine apfelsinengroße Stelle von festerer Konsistenz. Lob. sup. dx.: In der Spitze 4—5 etwa erbsengroße bronchiektatische Kavernen, innerhalb eines indurierten Bezirkes Hepatisation von eigentlich kompaktem Charakter. Rotgraue Hep-

tisation, vorne unten nicht einschmelzende Nekrosen. Lob. inf. dx.: Basale Atelektase. Im großen ganzen gleich dem Lob. sup., jedoch keine Nekrosen.

Mediastinum: Stark geschwollene anthrakotische Drüsen.

Nieren (histologisches Bild). Keine sicheren Epithelveränderungen, die Lumina der Tubuli ausgedehnt von ungewöhnlich festen Massen, von ungefähr zylindrischer Form, die schwach färbbar und aus konfluierenden Tropfen zusammengesetzt sind.

Histologische Untersuchung des rechten Oberlappens. Fibrinöse Pneumonie mit fibrinreichem zu ungefähr gleichen Teilen mono- und polynukleärem Exsudat. Hier und da starke Desquamation des Alveolarepithels. Großer Blutreichtum mit vereinzelten Blutungen. Thrombose in den kleinen Blutgefäßen. -- Innerhalb dieses pneumonischen Bezirkes diffus abgegrenzte unregelmäßige Stellen mit stark leukocytärem Exsudat, intensivem Zerfall von Leukozyten und an den ausgeprägtesten Stellen auch ausgebreitete Nekrosen des gesamten Parenchyms (Abb. 2). Die Bakterienfärbung weist ziemlich reichlich Diplokokken auf, die sowohl intra- als auch extracellulär gelagert sind.

Fall Nr. 6. Obd.-Nr. 902/39. 42jähriger Mann. Klinische Diagnose: Pneumonia ac. pulm. amb. + Alcoholismus chron. cum delir. Grundkrankheit: Pneumonia acuta. Todesursache: Ebenso.

Anamnese. Einige Tage hindurch leicht erkältet. Am Tage vor der Einlieferung matt, fiebernd, Schüttelfrost, etwas Stechen in der rechten Seite, unbedeutender Husten.

Status pr. Allgemeinbefinden schlecht. Dyspnoe, Cyanose. Pulm.: Über der rechten Basis Bronchialatmen und reichliches mittelgroßblasiges Knisterrasseln. Rtg. (Pulm.): Massive pneumonische Verdichtung des rechten Mittellappen.

Laboratoriumsbefund. Blutkultur positiv (Wachstum von Pneumokokken vom Typus I). Zahl der weißen Blutkörperchen: 15800—8600—7600—12900. Temperatur: Zuerst schneller Abfall von 40,6° bis zu 38°, darauf neuer Anstieg auf 40°, langsameres Sinken auf die Normaltemperatur, schließlich Tod (zwischen 38° und 39° Temperatur). *Krankheitsdauer* 14 Tage.

Sulfapyridin 67 g im Verlaufe von 9 Tagen. Außerdem mit 300000 *Felton*-Einheiten serumbehandelt.

Sektionsbefund. Pleura sin.: 300 ccm beinahe klar. Autodigestion der Pleura, Spitzerverwachsungen. Pleura dx.: 400 ccm fast klar, basale Verwachsungen, Fibrinauflagerungen über dem Mittellappen. Pulmones groß, schwer, blutreich. Mäßige Anthrakose. Ödematos. Lob. sup. sin.: Die Spitze weist alte käsige Herde und frische acinöse Tuberkulose auf. Lob. inf. sin.: Katarhalische Pneumonie, luftleer. Lob. sup. dx.: Starke Hyperämie und Ödem — der ganze Mittellappen eingenommen von croupöser Pneumonie, vermutlich beginnende Induration, keine deutliche Resolution. Lob. inf. dx.: Hyperämie, Atelektase.

Mediastinum. Ödematos, große feuchte anthrakotische Drüsen, besonders rechts. Myokard degeneriert.

Histologische Untersuchung des rechten Mittellappens. Fibrinöse Pneumonie mit lockerem, relativ zellarmem Fibrinnetz samt einem zum größeren Teile mononukleären, zu einem gewissen Teil auch polynukleären Exsudat. Etwas herabgesetzter Blutgehalt. Hier und da in den kleinen Gefäßen beginnende thrombotische Prozesse. An einigen Stellen an der Peripherie des pneumonischen Gebietes ist kein Fibrinnetz vorhanden und die Alveolen sind hier nur von Ödemflüssigkeit erfüllt, die makrophage Zellen enthält. An anderen Stellen, mehr in der Mitte des pneumonischen Bezirks gelegen, sind größere und kleinere Herde, sehr reich an Leukozyten, die starken Leukozytenzerfall aufweisen; innerhalb der größeren Herde findet sich auch Parenchymnekrose. Innerhalb dieses Gebietes bedeutend erhöhter Blutgehalt.

Die Bakterienfärbung weist hier und da vereinzelte Diplokokken, sowohl extra- als auch intracellulär gelagert auf. Die Kultur von der Schnittfläche der Lunge ergibt Wachstum von Streptokokken.

Fall Nr. 7. Obd.-Nr. 13740. 68jähriger Mann. Klinische Diagnose: Anaemia perniciosa + Pneumonia. Grundkrankheit: Anaemia perniciosa -- Tbc. pulm. (?). Todesursache: Ebenso.

Anamnese. Seit 1935 an Anaemia pern. erkrankt, welche nunmehr kompensiert ist. Immer leicht anfällig in bezug auf Luftröhrenkatarrh, 1935 akute Bronchitis. Vor ungefähr 10 Tagen mit 40° Fieber erkrankt, erhielt zu Hause Sulfapyridin, doch der Zustand besserte sich nicht. Die letzten Tage war er nicht bei ganz klarem Bewußtsein, die Temperatur hielt sich um 38,5°.

Status pr. Mager, blaß. Über der rechten Basis bronchovesikuläres Atemgeräusch und kleinblasiges klingendes Rasseln.

Laboratoriumsbefund. Blutkultur negativ. Im Sputum Pneumokokken Typus 3. Tuberkelbacillen nicht nachweisbar. Zahl der weißen Blutkörperchen: 10000 — 23100 — 21200. Temperatur: Nach der Einlieferung zuerst Abfall auf 37,3°, darnach wieder Anstieg auf 38,5° und Tod. *Krankheitsdauer* 14 Tage.

Sulfapyridin zu Hause x g (entsprechend der gebräuchlichen Dosierung dürfte der Patient im Verlaufe von 11 Tagen etwa 30 g erhalten haben) + 7 g im Krankenhaus innerhalb von 2 Tagen.

Sektionsbefund. Pleura sin.: Verstreute Verwachsungen oben auf. Pleura dx.: Leichte Fibrinauflagerung am Unterlappen. Pulmone etwas groß, starkes Emphysem vorne oben. Lob. sup. sin.: Subpleuraler anthrakotischer Kalkherd von der Größe eines Reiskornes. Lob. inf. sin.: Stark mukopurulente Bronchitis. Lob. sup. dx.: Erbsengroßer subpleuraler Kalkherd. Lob. inf. dx.: Eingenommen von einer Pneumonie in roter Hepatisation mit zahlreichen kleeblattförmigen peribronchialen Herden. „Vermutlich Tuberkulose.“

Histologische Untersuchung des rechten Unterlappens. Fibrinöse Pneumonie mit wechselndem Fibrin gehalt, Ödem und Hyperämie nebst zu ungefähr gleichen Teilen mono- und polynukleäres Exsudat. Starke eitrige Bronchitis, Thrombose in den kleinen Gefäßen. Innerhalb des pneumonischen Bezirkes sehr leukocyteneiche Herde von wechselnder Größe, von denen die größeren Leukocytenzerfall und zentral beginnende Nekrose des Parenchyms aufweisen.

Die Bakterienfärbung weist ziemlich reichlich Diplokokken auf, die sowohl intra- als auch extracellulär in Gruppen und kurzen Ketten angeordnet sind. Tuberkelbacillenfärbung (Nachtblau) negativ.

Obenstehende Beobachtungen können kurz auf folgende Weise zusammengefaßt werden: Es handelt sich um 7 Fälle von Pneumokokkenpneumonie mit letalem Ausgange, und zwar bei 4 Männern und 3 Frauen im Alter von 30—70 Jahren, mit ziemlich gleichmäßiger Verteilung auf die verschiedenen Altersgruppen. Die Krankengeschichte ist in sämtlichen Fällen die typische mit akuter fieberhafter Erkrankung, Schüttelfrost, Stechen, Husten, Dyspnoe usw. samt rascher Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Sowohl bei der physikalischen als auch bei der röntgenologischen Untersuchung (wo eine solche stattfinden konnte) wurden deutliche und charakteristische Zeichen für pneumonische Prozesse gefunden. Im Sputum, bei 2 Fällen auch im Blute, konnten typspezifische Pneumokokken nachgewiesen werden, nämlich in 4 Fällen Typus 3 und in je einem Falle Typus 1, 11 und 14. Sämtliche Fälle wiesen eine Leukocytose auf, bei 4 war diese indessen nicht besonders stark aus-

geprägt. Alle 7 Patienten erhielten Sulfapyridin in Übereinstimmung mit dem gebräuchlichen Dosierungsschema im Verlaufe von durchschnittlich 8 Tagen, so daß die Gesamtmenge des Sulfapyridins per Fall bis zu 30 g betrug, in einem Falle jedoch bis zu 67 g. Trotz anfänglicher Verbesserung bei dieser Therapie verliefen doch alle diese Fälle in erneutem Temperaturanstiege tödlich, mit Ausnahme von 1 Falle, welcher das Bild völliger Reaktionslosigkeit darbot, Urämie nebst subnormaler Temperatur. Die Krankheitsdauer betrug in 5 der Fälle bis zu 12 bis 14 Tagen, in 1 Fall bis zu 25 Tagen, in 1 Fall ist sie unbekannt (doch betrug sie mindestens 7 Tage).

Bei der *pathologisch-anatomischen Untersuchung* fand man in 4 der Fälle makroskopisch typische lobäre Pneumonien, in den übrigen 3 Fällen deutlich erkennbare pneumonische Veränderungen, doch nicht von lobärer Verbreitung. Die Lokalisation war im großen ganzen dieselbe, die klinisch konstatiert werden konnte. Eine Pleuritis lag in 6 Fällen vor, davon waren 4 mit serösem, serofibrinösem oder serofibrinopurulentem Exsudate und 2 mit nur unbedeutenden fibrinösen Auflagerungen ohne Exsudat. Schließlich traten in 4 der Fälle bereits makroskopisch innerhalb der pneumonisch veränderten Partien mehr oder minder zahlreiche, gelbweiße bis graue, höchstens bohnengroße Herde auf, die an Tbc-Pneumonien mit beginnender Verkäsung erinnerten.

Bei der *histologischen Untersuchung* fand man in sämtlichen Fällen fibrinöse Pneumonien in verschiedenen Stadien, von sehr fibrinreichen zu weiter vorgeschrittenen vor, wo bereits eine mehr oder weniger vollständige Lösung stattgefunden hatte. Weiters fand man ein Exsudat, das in 4 Fällen zum überwiegenden Teile mononuklear war (mit Lymphocyten und makrophagen Zellen), in 2 Fällen zu ungefähr gleichen Teilen mono- und polynuklear nebst in 1 Falle zum größeren Teile polynuklear. In 2 Fällen war das pneumonische Gewebe ziemlich blutarm, in den restlichen 5 herrschte eine augenfällige Hyperämie mit einzelnen Blutungen. Thrombotische Prozesse in den kleinen Blutgefäßen waren in 5 Fällen vorhanden, aber nirgends stark ausgesprochen. Schließlich fand man in sämtlichen Fällen herdförmige Veränderungen nekrotischer Natur, welche den Herden entsprachen, die man in 4 Fällen bei der makroskopischen Untersuchung wahrgenommen hatte. Diese Herde wurden mikroskopisch von gegen die Umgebung mehr oder minder scharf abgegrenzten Gebieten mit sehr großem Reichtum an polymorphe-kernigen Leukocyten und einem nekrotischen Zentrum gebildet, wo die Leukocyten sehr intensiven Verfallsprozessen unterworfen waren. Diese nekrotischen Veränderungen waren in den verschiedenen Fällen verschieden stark ausgeprägt. In 1 Fall (Nr. 2) wurde so ein Zentrum von einer diffusen zellaren nekrotischen Partie gebildet, umgeben von einer Randzone mit zerfallenden Leukocyten. In 3 Fällen fehlte ein derartiges zellarmes Zentrum und in den restlichen 3 Fällen konnte eine

Tabelle 1. Pneumonien

Fall-Nr.	Ge- schlecht	Alter	Krankheits- dauer in Tage	Pneumo- kokken- typus	Gramm- sulfa- pyridin	Lokalisation	Fibrin gehalt
1	♀	56	12	3	35	Lob. inf. sin.	Beginnende Resolution
2	♀	33	14	14	32	Lob. sup. sin.	Beginnende Resolution
3	♂	60	12	3	37	Lob. sup. dx.	Fibrinreich
4	♀	34	25	11	21	Lob. inf. sin.	Beginnende Resolution
5	♂	61	7 + x	3	28,5	Lob. sup. dx.	Fibrinreich
6	♂	42	14	1	67	Lob. med. dx.	Fibrinreich
7	♂	68	14	3	y = 7	Lob. inf. dx.	Fibrinreich

totale Gewebsnekrose nur in den größeren Herden nachgewiesen werden, während die kleineren einzig und allein von zerfallenden Leukocytenmassen ohne Parenchymnekrose gebildet wurden. Nirgends besaßen die Nekrosen anämischen Charakter, sondern wiesen im großen ganzen den gleichen Blutreichtum auf wie die Pneumonie im übrigen. Fibrin konnte nur in unbedeutendem Maße innerhalb der nekrotischen Bezirke wahrgenommen werden. Mit Hilfe der Gramfärbung, die in sämtlichen Fällen ausgeführt wurde, konnten Bakterien nur in auffallend kleinem Umfange nachgewiesen werden. Man fand nur hier und da vereinzelte Diplokokken in ungefähr gleichem Ausmaße extra- sowie intracellulär gelagert. Da die nekrobiotischen Bezirke in mehreren Fällen sowohl makro- wie mikroskopisch an tuberkulöse Prozesse erinnerten und man diese anfangs auch als solche auffaßte, wurde in den Fällen, die am zweifelhaftesten waren, die Tuberkelbacillenfärbung gemäß der von *Hallberg* angegebenen Nachtblaumethode ausgeführt, die aber negativ ausfiel. In einem anderen, hier nicht angeführten Falle, der pathologisch-anatomisch und zu einem gewissen Grade auch klinisch den hier berichteten 7 Fällen glich, konnte man indessen mit der Nachtblaufärbung die Diagnose Tbc-Pneumonie feststellen. Eine Zusammenstellung der oben geschilderten 7 Fälle findet sich in der Tabelle 1.

Reine nekrobiotische Veränderungen, d. h. solche Veränderungen, die nicht mit Abszedierung oder putrider Infektion kombiniert sind, gehörten bisher, nach der zur Verfügung stehenden Literatur zu schließen, zu den Seltenheiten unter den Komplikationen der genuinen Pneumonie. Auch in sehr großen Statistiken findet man oft nicht einen einzigen Fall von reiner Nekrose, weswegen uns irgendwelche sichere Angaben über deren Häufigkeit nicht zur Verfügung stehen. In der Tat handelt es sich hier um ein so seltes Vorkommnis, daß jeder bisher beobachtete Fall einer eigenen und detaillierten Mitteilung für wert gehalten wurde.

mit Nekrosen.

Exsudat		Bakterien	Grad der Nekrose	Gefäß-thrombose	Amerkungen
mono.	poly.				
++	+	(+)	-+	0	Pneumonie nach einer vorangegangenen Sinusit. front. und Ötit. med. dx.
+++	+	(+)	++	++	Linksseitige serofibrinöse Pleuritis
++	+	(+)	++	0	
-	++	++	++	+	Linksseitige sero-fibr.-purulente Pleuritis
-	-+	+	+	+	Rechtsseitige sero-fibr.-purulente Pleuritis. Urämie
++	+	(+)	+	+	Rechtsseitige seröse Pleuritis. Serumbehandelt
++	++	-	-	+	

Etwas ausführlicher wurde zum ersten Male die sogenannte aputride anämische Nekrose von *Rosenthal* im Anschlusse an einen von ihm selbst beobachteten Fall erörtert, bei dem sich die ganze nekrotische Partie durch Demarkationsprozesse von dem übrigen Lungenparenchym abschied, gleichsam als ein freier Sequester von der Größe ungefähr eines Gänseseies, nur durch dünne noch vorhandene obturierende Gefäßstränge mit dem umgebenden Gewebe verbunden. Ein ähnlicher Fall wurde früher von *Aufrecht* beschrieben (der beobachtete, wie im Zusammenhang mit der Operation eines metapneumonischen Empyems 2 sequestrierte Gewebsstücke sich aus der Resektionsöffnung entleerten) und *Kühn* (der bei einem 5jährigen Knaben einen Sequester vom Aussehen hepatisierten Lungengewebes fand).

Rosenthal erklärt die Nekrose gleichsam als Folge einer Thrombosierung zuführender Gefäße, die ihrerseits wieder auf der pneumonischen Hyperämie im Zusammenhang mit der Kompression während der Hepatisationsstadien beruht. Das Anämischwerden der Nekrose beruht nach der Ansicht *Rosenthals* ferner darauf, daß auch die Bronchialarterien komprimiert werden, weiter auf dem multiplen Auftreten der Thromben, auf Anthrakose, Herzschwäche usw. Bereits vor *Rosenthal* hatte jedoch *Zenker* hervorgehoben, daß der Grad der Nekrose auf Menge und Virulenz der vorhandenen Bakterien zu beruhen scheine, und daß Nekrose und Abszedierung im Zusammenhang mit Pneumokokkenpneumonien auftreten könnten, auch ohne daß eine Mischinfektion vorlag. In später geschilderten Fällen von Pneumonienekrosen folgten jedoch die Verfasser, die Pathogenese betreffend, im großen ganzen der Theorie *Rosenthals*, und auch *Lauche* nimmt bei der Besprechung dieser Gebiete im Handbuch von *Henke-Lubarsch* an, daß die anämische Nekrose eine Folge einer bedeutenden Thrombosierung der Gefäße in dem pneumonischen Lungengewebe ist. Mit Bezug auf einen weiteren Fall von

nekrotischer Sequesterbildung bei einem Fünfjährigen hat jedoch *Reinisch* später aufs neue die ganze Frage über die Entstehung dieser Nekrosen diskutiert. In dem von ihm beobachteten Falle enthielten die nekrotischen Bezirke reichlich Bakterien und waren außerdem keineswegs anämisch. Auch in der Umgebung der Nekrosen fand *Reinisch* eine ausgesprochene Hyperämie. So wie früher *Zenker* hebt er daher die wahrscheinlich bedeutende Rolle hervor, welche die Bakterien in bezug auf die Ätiologie spielen und teilt die Pneumonienekrosen in 3 Kategorien ein: 1. Die reinen aputriden anämischen Nekrosen; 2. die septisch anämischen Nekrosen, zu deren Entstehen sowohl ein anämisierender als auch ein bakterieller Faktor beitragen, und 3. die septischen oder bakteriellen Nekrosen, bei denen ein rein bakterielles Entstehungsmoment angegeben wird.

Was nun die oben angeführten 7 Fälle von Pneumonienekrosen betrifft, ist deren Anzahl natürlich viel zu gering, als daß sie erlauben würde, daraus irgendwelche bestimmte, allgemeine Schlüsse zu ziehen, auch wenn nachträglich ein Teil ähnlicher Fälle später hinzukommt. Im Vergleiche mit früher beobachteten Fällen müssen jedoch einige bestimmte Verschiedenheiten hervorgehoben werden.

Aus der Literatur geht nämlich hervor, daß die Nekrosen in den meisten Fällen gering an Zahl waren, makroskopisch gut sichtbar und gewöhnlich von ziemlich bedeutender Größe; sie waren von der Umgebung gut abgegrenzt, auch dort, wo die Demarkation keine vollständige war, oft keilförmig, infarktähnlich mit subpleuraler Lage und mikroskopisch in den meisten Fällen durch eine ausgeprägte Anämie charakterisiert, kombiniert mit starker Gefäßthrombose. In den von uns beobachteten 7 Fällen waren die Nekrosen im Gegensatz dazu durch ein multiples Auftreten in Form von höchstens bohnengroßen Herden gekennzeichnet, von denen viele erst mikroskopisch wahrgenommen werden konnten. Sie waren nicht subpleural gelegen, hatten keine Keilform; eine scharfe Demarkationsgrenze gegenüber der Umgebung fehlte oft. Mikroskopisch war die Nekrose nicht so stark ausgesprochen wie in früheren Fällen, sondern die Herde besaßen mehr den Charakter von leukocytenreichen Bezirken mit starkem Leukocytenzerfall und Parenchymnekrose. Eine stärkere Anämie wurde innerhalb der nekrotischen Bezirke nicht beobachtet, ebensowenig war die Gefäßthrombose stark ausgesprochen, mit Ausnahme von 1 Falle (Nr. 2), der auch derjenige war, der die weitest vorgeschrittene Nekrotisierung aufwies. — Mit Bezug auf diese ziemlich bedeutenden Verschiedenheiten und vor allem auf den Umstand, daß hier im Verlaufe einer relativ kurzen Zeit eine ganze Serie von Pneumonienekrosen auftrat, während man diese früher als eine große Seltenheit betrachtete, scheint die Annahme naheliegend, daß dieses neue pathologisch-anatomische Bild bei der genuinen Pneumonie auf irgend eine Weise in Zusammenhang mit einem anderen Faktor stehen könne,

der jüngst auf diesem Gebiete hinzugekommen ist, nämlich der Sulfapyridinbehandlung.

Wie schon früher erwähnt, hat man der Frage einer etwaigen spezifischen Wirkung der Sulfapyridinbehandlung bisher kein eingehenderes Studium gewidmet. Auch von anderen Gesichtspunkten aus ist die Kenntnis von der Wirkungsweise des Sulfapyridins noch so unvollständig, daß es unmöglich ist, im jetzigen Stadium eine sichere Erklärung für die Entstehung der hier beobachteten Pneumonienekrosen zu erhalten. Rein theoretisch jedoch kann man sich verschiedene ätiologische Möglichkeiten vorstellen.

1. Stehen die Nekrosen im Zusammenhang mit der Methämoglobinbildung bei der Sulfapyridinbehandlung?

Schon frühzeitig konnte man beobachten, daß Patienten, die mit Sulfonamid oder Sulfapyridin behandelt wurden, cyanotisch wurden. Durch genaue spektroskopische Untersuchungen des Blutes derartiger Patienten glaubte man zeigen zu können, daß diese Cyanose auf der Bildung von Methämoglobin im Blute beruht (*Hartmann, Perley und Barnett, Campell und Morgan, Vigness, Watson und Spink, Fox und Cline* nebst anderen). Der mangelnde Sauerstoffgehalt der Gewebe, welcher die Folge davon sein müßte, im Verein mit den bei jeder Pneumonie vorkommenden, obgleich nicht besonders hochgradigen thrombotischen Prozessen, könnte natürlich die Veranlassung zu nekrobiotischen Prozessen von der hier beobachteten Art geben. Indessen haben einige Forscher wie *Marschall und Walz, Chesley, Svartz und Kallner* nebst anderen keinerlei Methämoglobinbildung nachweisen können (im allgemeinen jedoch ohne Anwendung von spektroskopischer Methodik). Wie es sich in Wirklichkeit damit verhält, kann also gegenwärtig nicht als endgültig geklärt betrachtet werden.

2. Sind die Nekrosen auf toxischem Wege entstanden, nach einer im Zusammenhang mit der Sulfapyridinbehandlung entstandenen herdweisen Konzentrierung der Leukocyten?

Neuerlich haben *Goldstein und Graef* eine experimentelle Untersuchung über die Wirkung der Sulfapyridinbehandlung bei Lobärpneumonien von Ratten publiziert. Während die Kontrolltiere ausgedehnte pneumonische Prozesse aufwiesen, fand man bei den behandelten Tieren weniger ausgebreitete und scharf abgegrenzte Pneumonien, dichtere Leukocytenaggregate und frühzeitige Anzeichen der Degeneration der Leukocyten. Weiterhin fand man bei diesen Tieren eine frühzeitige Resolution, ein frühzeitig auftretendes mononukleäres Exsudat, ein frühzeitiges Verschwinden der Bakterien und fast vollständiges Fehlen der Phagocytose. Eine markante mononukleäre Reaktion beobachteten auch *Gay und Clark* bei experimentell hervorgerufenen Streptokokkenempyemen, die mit Sulfonamid behandelt worden waren; dies wurde jedoch von *Cooper und Groß* bestritten, die bei der Pneumokokken-

pneumonie bei Ratten keinen Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Tieren feststellen konnten, was den Grad der pulmonären Affektion und die Zellreaktion anbelangt. In den von uns beobachteten Fällen stimmt der Befund jedoch in hohem Grade mit dem *Goldsteins* überein. So war das Fehlen sowohl von Bakterien als auch von Phagocytose so gut wie in allen Fällen augenscheinlich, das Exsudat war, wie früher hervorgehoben, in 4 Fällen überwiegend mononuklear, in 2 Fällen zu ungefähr gleichen Teilen mono- und polynuklear, während nur 1 Fall (Fall Nr. 4, der im übrigen eine nahezu doppelt solange Krankheitsdauer aufwies wie die andern) eine überwiegend polynukleäre Reaktion aufwies. Die von *Goldstein* besprochenen dichteren Leukocytenaggregate wurden gleichfalls überall gefunden, nämlich in den nekrotischen mit zerfallenden Leukocyten gespickten Herden. Im Zusammenhang mit den Untersuchungen von *Whithby*, *Fleming*, *Robertson* und anderen Forschern wurden diese Befunde nun so gedeutet, daß das Sulfapyridin eine Bakteriostase (keine Abtötung, aber Verhinderung des Weiterwachstums) bewirkt. Diese ermöglicht es den unmittelbaren Abwehrkräften des Körpers den Prozeß zu verzögern, bis die normalen Heilmechanismen mobilisiert werden können (*Gregg*, *Hamburger* und *Loosli*); unter ihnen nimmt, nach *Robertson* nebst anderen, die für die lokalen Heilprozesse und für die lokale Immunität so bedeutungsvolle mononukleäre makrophage Reaktion einen dominierenden Platz ein. Eine direkte Einwirkung auf die Leukocyten, sei sie nun stimulierend oder deletär, hat man beim Sulfapyridin nicht nachweisen können.

Beim Versuch in vitro mit Sulfonamid in sehr hoher Konzentration (1 : 400) fand *Fleming*, daß die Leukocyten Schaden litten, aber bei einem ähnlichen Versuche mit Sulfapyridin in gesättigter Lösung (1 : 1000) konnte er keine Schädigung der Leukocyten nachweisen. Ob der hier beobachtete intensive Leukocytenzerfall trotz allem aus irgendeinem Anlaß auf einer Schädigung der Leukocyten durch das Sulfapyridin beruht, oder ob das bloß ein Zeichen für den, bei jeder Pneumonie während des Resolutionsstadiums vorkommenden Leukocytenzerfall ist, kann man nicht mit Sicherheit entscheiden. Unter allen Umständen können die Nekrosen auf folgende Weise erklärt werden: Sie sind auf rein toxischem Wege durch die große Anhäufung von Zerfallsprodukten der Leukocyten innerhalb dieser begrenzten Herde entstanden, welche durch die bei der Sulfapyridinbehandlung deutlich vorhandene Tendenz zur Bildung dichterer Leukocytenaggregate gleichsam als übrigbleibende Inseln innerhalb eines mehr oder minder makrophag reagierenden pneumonischen Gewebes zustande gekommen sind. In diesem Zusammenhange muß die antibakteriostatische Wirkung hervorgehoben werden, die nach *Fleming* entsteht, wenn Sulfapyridin unter anderem stark konzentrierten Bakterienquantitäten (wo wahrscheinlich in großer Menge zerstörte Bakterien vorkommen), Peptonlösungen von verschiedener Konzentration und

anderen ähnlichen Medien zugesetzt wird. Möglicherweise kann eine solche Antibakteriostase in den an Zerfallsprodukten der leukocytären Nekroseherden vorgekommen sein und so dazu beigetragen haben, diesen Fällen einen letalen Ausgang zu geben. Dagegen spricht jedoch, daß keinerlei Bakterien innerhalb der Herde wahrgenommen werden konnten. Nur in 1 Falle (Nr. 4) konnten Kokken in reichlicherer Zahl in den Nekrosen, die zu abszedieren begannen, nachgewiesen werden. *Gregg*, *Hamburger* und *Loosli* heben auch hervor, daß eitrige Komplikationen (wie Empyem, eitrige Perikarditis usw.) die Effektivität des Sulfapyridins begrenzen. Möglicherweise liegen auch in solchen Fällen ähnliche antibakteriostatische Verhältnisse vor.

3. Schließlich soll hier die Möglichkeit erörtert werden, daß der einzige kausale Zusammenhang zwischen den Nekrosen und der Sulfapyridinbehandlung in der Eigenschaft des Sulfapyridins liegt, in diesen Fällen *verlängernd auf die Krankheitsdauer einzuwirken*. Während man früher mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von etwa 7 Tagen bei tödlich verlaufenden Pneumonien rechnete (*Reimann*), hat diese in den hier beobachteten Fällen zwischen 12—25 Tagen variiert, welche Verlängerung man mit aller Sicherheit der Sulfapyridinbehandlung zuschreiben muß (s. Tabelle 3). Abgesehen von der möglichen Wirkung, die das Sulfapyridin als solches auf die pneumonischen Prozesse haben kann, muß natürlicherweise eine Verlängerung der Krankheitszeit an und für sich pathologisch-anatomische Bilder von anderer Art ergeben als solche bei einer kürzeren Krankheitsdauer zu sehen sind. Es kann nicht als ausgeschlossen betrachtet werden, daß nekrotische Prozesse in dem Stadium des Krankheitsverlaufes, der hier in Frage kommt, häufiger sind als man früher annahm. Deren scheinbar seltenes Auftreten müßte also nur darauf zurückzuführen sein, daß vor der Einführung der Sulfapyridinbehandlung einerseits der Patient vor dem Zeitpunkt starb, in welchem die Nekrosen auftreten, andererseits diesen überlebte. Die kleinen herdförmigen Veränderungen können einer klinischen Diagnose natürlich leicht entgehen. Indessen hat früher *Kessel* über 8 Fälle von Pneumoniennekrosen mit röntgenologisch wahrnehmbaren Verdichtungen und Einschmelzungen berichtet, welche in 3 Fällen post mortem als typische aputride Nekrosen bestätigt werden konnten. Die übrigen 5 waren nach 2—4 Wochen wiederhergestellt. Über ähnliche Erfahrungen berichtet *Gleich*, der im Röntgenbild eine Kavität wahrnahm, welche als Nekrose gedeutet wurde. Jener hebt als Differentialdiagnostikum gegenüber den Lungenabscessen hervor, daß die Nekrosen in kürzerer Zeit verschwinden. In diesem Zusammenhang kann darauf hingewiesen werden, wie verhältnismäßig unbekannt der pathologische Hintergrund für die ziemlich gewöhnliche Pneumoniekomplikation ist, welche klinisch unter dem Namen verlangsamte Resolution erscheint. In *Ingvars* Zusammenstellung von 1635 Pneumonien kommt diese in 2,2% der Fälle

vor; in Berglunds u. a. Serie von 351 Fällen wird die Häufigkeit bis zu 2,8% angegeben. Auch in einigen Berichten über die klinische Anwendung des Sulfapyridins wurde von mehreren Forschern (Gaisford, Pepper u. a., Bansi und Braun, Lichtenstein u. a.) hervorgehoben, daß man nicht so selten eine gewisse Tendenz zur Verzögerung der Resolution bei solchen Fällen beobachtet, die prompt mit Temperaturabfall und subjektiver Besserung reagiert haben, wo aber die pneumonischen Veränderungen sowohl physikalisch als röntgenologisch eine Zeitlang bestehen blieben. Wie auch Kellner zeigt, bleiben nach Pneumonien oft „Restinfiltrate“

eine solange Zeit hindurch bestehen, daß eine Veranlassung zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber der Tbc. entstehen kann. Schließlich kann hervorgehoben werden, daß in letzter Zeit viele Kliniker zu der Auffassung gekommen sind, daß Lungenabscesse keineswegs so ungewöhnlich sind wie man früher annahm. Bei wiederholter Röntgenkontrolle von sich hinziehenden Pneumoniefällen findet man folglich ziemlich oft rasch spontan heilende Abscesse (Bansi-Braun).

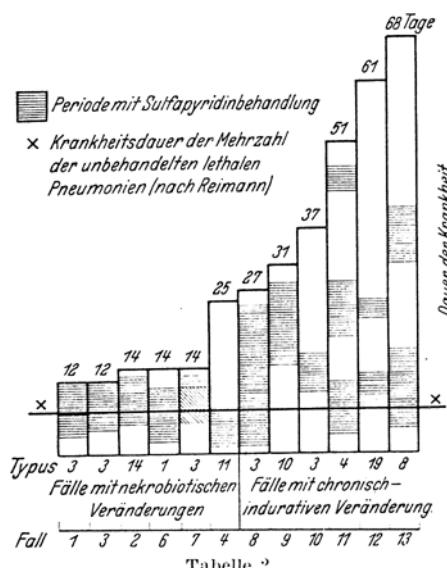


Tabelle 2.

änderungen anderer Art, nämlich *chronisch indurative* und *mukrophage Prozesse* beobachtet. 6 typische Fälle aus dieser Kategorie von mit Sulfapyridin behandelten Pneumonien mit letalem Ausgang wurden in Tabelle 2 aufgenommen. Daraus geht hervor, daß die Krankheitsdauer in diesen Fällen bedeutend länger war als in den vorhergehenden. Da dieser Typus der Pneumonien bei der Beurteilung der Wirkungsweise des Sulfapyridins nicht ohne Interesse ist, werden sie hier etwas ausführlicher wiedergegeben.

Fall Nr. 8. Obd.-Nr. 200/40. 46jähriger Mann. Klinische Diagnose: Pneumonie und Agranulocytose. Grundkrankheit: Pneumonia subchronica. Todesursache: Dasselbe und Agranulocytose.

Anamnese. Wegen Neurasthenie 1922, 1923 und 1939 im Krankenhaus gewesen. 3 Tage lang Husten und subfebrile Temperatur, trotzdem gearbeitet. Seit 1 Tag 40° Fieber, Schüttelfrost, Stechen in der rechten Seite, rostfarbenes Sputum, Erbrechen, Kopfschmerzen. Rtg. (pulm.): Rechtseitige Pneumonie, Pleuritis.

Laboratoriumsbefund. Blutkultur negativ. Im Sputum Pneumokokken Typus 3. Keine Tuberkelbacillen nachweisbar. Zahl der weißen Blutkörperchen: 6700 — 9400 — 12900 — 11000 — 16700 — 20300 — 12100 — 20800 — 13200 — 8100 — 11700 — 10800 — 3000 — 2200 — 2600. Temperatur: Reagierte erst mit Temperatursenkung auf 38°, später wies die Temperaturkurve neue Gipfel auf und der Patient starb mit 40,2°. *Krankheitsdauer* 27 Tage.

Sulfapyridin 113 g im Verlaufe von 23 Tagen. Außerdem mit 100000 Einheiten serumbehandelt.

Sektionsbefund. Pleura sin.: 150 cem klare Flüssigkeit, verstreute Verwachungen. Pleura dx.: Fibrinauflagerung über dem Unterlappen. Pulmones mittelgroß schwer, vorne lufthaltig. Lob. sup. sin.: Chronisch indurative Phthise mit Käseherden innerhalb eines eignen Bezirkes. Lob. inf. sin.: Unbedeutende ähnliche Herde. Starkes Ödem. Lob. sup. dx.: Starkes Ödem, Blutungen hinten. Lob. inf. dx.: Der ganze Lappen weist eine ältere Pneumonie mit feuchter Schnittfläche auf. Fast klarer Saft und verstreute kleine „Nekrosen“ (beachte: histologisch keine Nekrosen).

Mediastinum. Vergrößerte schwarze Drüsen.

Histologische Untersuchung des rechten Unterlappens. Pneumonie mit nur an einzelnen Stellen noch bestehenden kleinen Fibrinpropfen in den Alveolen. Im Übrigen ausgebreitetes Ödem, reichlich Makrophagen und desquamiertes Alveolarepithel enthaltend. Starke Hyperämie mit zahlreichen kleinen Blutungen. In verhältnismäßig großem Umfang beginnende Karnifikation sowohl einzelner Alveolen als auch größerer Lungenpartien. Überall in dem untersuchten Bezirke Massen freier Diplokokken, teils in einzelnen kurzen Ketten, teils in großen, makroskopisch sichtbaren Konglomeraten.

Fall Nr. 9. Obd.-Nr. 296/39. 44jähriger Mann. Klinische Diagnose: Bronchiectasia + Bronchopneumonia per acta + Ulcus ventriculi. Grundkrankheit: Bronchiectasia + Emphysem + Ulcus ventr. chron. callos. Todesursache: Ebenso.

Anamnese. 20 Jahre hindurch Husten mit schleimigem Auswurf. Jeden Winter Fieberperioden. Seit einem halben Jahr subfebrile Temperatur, grünes Sputum. Vor 2 Monaten wurde röntgenologisch eine chronische beiderseitige Spitzentuberkulose und eine leichte Altersaortitis nachgewiesen. Im Sputum keine Tuberkelbacillen nachweisbar. — Vor 14 Tagen plötzlicher Temperaturanstieg auf 40,2°, durch 3 Tage hindurch Temperatur gleich hoch. Im Verlaufe der letzten Woche fortschreitende Verschlimmerung.

Status pr. Allgemeinzustand elend, deutlich ausgesprochene Dyspnoe und Cyanose. Pulm.: Reichlich kleinhäliges klingendes Rasseln über beiden Seiten. Rtg. (in liegender Stellung): Ausgebreitete Verdichtungen über dem ganzen rechten und dem oberen Teile des linken Lungenfeldes.

Laboratoriumsbefund. Im Sputum Wachstum von Pneumokokken Typus 10, Tuberkelbacillen nicht nachweisbar. Zahl der weißen Blutkörperchen: 21400 — 27100 — 18600 — 10600 — 9000 — 12400 — 18200 — 20800 — 10800. Temperatur: Abwechselnd afebril und subfebril. Tod bei 38,3°. *Krankheitsdauer* 31 Tage.

Sulfapyridin 37,5 g im Verlaufe von 14 Tagen.

Sektionsbefund. Pleura sin.: 700 cem Flüssigkeit, fast klar. Pleura dx.: 1500 cem Flüssigkeit, fast klar. Pulmones sehr groß und bullös-emphysematos, hypostatisches Ödem und Hyperämie. Keine Spitzentuberkulose nachweisbar. Lob. sup. sin.: o. B. Lob. inf. sin.: Zylindrische Bronchiektasie, geringfügige Bronchitis. Lob. sup. dx.: Am vorderen Rande, an der Spitze und an einigen anderen Stellen lobuläre Pneumonien, von nicht ganz akuter Art. Lob. inf. dx.: Kompressionsatelektase, Hyperämie, Stauung, zylindrische Bronchiektasie, unbedeutende mukopurulente Bronchitis.

Mediastinum. Hyperplastische, etwas zähe und feuchte Drüsen. Keine Verkalkung.

Histologische Untersuchung des rechten Oberlappens. Chronische Pneumonie mit stark verdickten Alveolarwänden. Die Alveolen sind bald kollabiert, bald von organisiertem Inhalt, und bald von einem ausgesprochen makrophagen-, hämorragischen Exsudate erfüllt. Überall reichlich Bakterien, zu einem sehr großen Teil intracellulär in den Makrophagen gelegen, die hie und da auch lipoide Degeneration aufweisen (Abb. 3).

Fall Nr. 10. Obd.-Nr. 172/40. 68jähriger Mann. Klinische Diagnose: Status post pneumoniam ac. dx. + Asthma bronch. + Insufficiencia cordis. Grundkrankheit: Pneumonia chron. dx. cum Empyema pleurae. Todesursache: Ebenso.

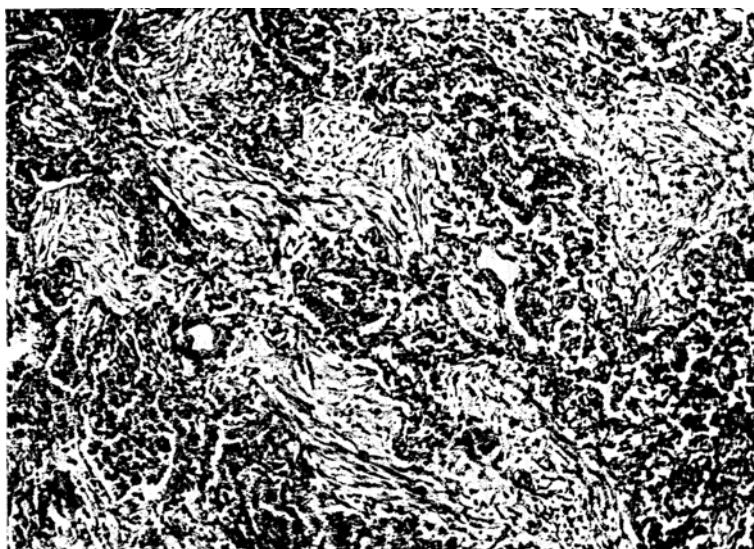


Abb. 3. Chronisch-indurative Pneumonie mit Organisation des Alveoleninhalts. Schwache Vergr. (Fall 9).

Anamnese. Hatte keinerlei subjektive Anzeichen einer Herzinsuffizienz, litt 5 Jahre hindurch an Asthma, ungefähr gleich lang an Bronchitis chron. Lag 2 Wochen mit Fieber zu Hause. Vor 10 Tagen Schüttelfrost, Temperatur 39° und Stechen in der rechten Seite. Die Temperatur wechselte seitdem zwischen 38,2° und 40°. Zähes, gelbes, schleimiges, nicht rostfarbenes Sputum.

Status pr. Fiebernd, leicht cyanotisch und dyspnoisch. Pulm.: Über der rechten Basis und auch etwas über der linken Dämpfung und klingelndes Rasseln, reichlich mit Rhonchi vermischt. Rtg.: Über dem gesamten rechten Lungenfeld großfleckige konfluierende Verdichtungen wie bei einer Bronchopneumonie.

Laboratoriumsbefund. Blutkultur negativ. Im Sputum Pneumokokken Typus 3. Zahl der weißen Blutkörperchen: 16200 — 8300 — 6400 — 6100 — 5400 — 9400 — 8400 — 7000 — 6800 — 8000. Temperatur subfebril, später steigend bis zu zwischen 38° und 39°. Krankheitsdauer 37 Tage.

Sulfapyridin 29 g im Verlaufe von 6 Tagen.

Sektionsbefund. Pleura sin.: Oben Verwachsungen. Pleura dx.: Ausgebreitete schwartige Verwachsungen, meist basal. Hinten unten eine Empyemhöhle, enthaltend 300 ccm grauen, dicken Eiter. Zwischen Ober- und Mittellappen eine gut wallnußgroße Absceßhöhle. Pulm.: Links stark emphysematös, rechts schwer,

pneumonisch. Lob. sup. sin. o. B. Lob. inf. sin. o. B. Lob. sup. dx.: Die rückwärtigen $\frac{3}{4}$ vermutlich Pneumonie in Karnifikation mit Lipoiden in den Alveolen. Die hintere Hälfte des Mittellappens ebenso. Lob. inf. dx.: Vermutlich unvollständig abgelaufene, teilweise karnifizierte Pneumonie.

Mediastinum. Rechts Drüsenvyperplasie.

Die *histologische Untersuchung* der rechten Lunge ergibt im großen ganzen daselbe Bild in beiden Lappen, nämlich: Chronische Pneumonie von katarrhalischem Typus. Starkes Ödem. Ziemlich frische, ziemlich ausgebretete Organisationsprozesse. Hie und da dichtere Anhäufung mononuklearer Zellen. Einzelne vorhandene Fibrinpflöpfen. Wo der Inhalt der Alveolen nicht organisiert ist, besteht er aus reichlich monomakrozytären und makrophagen Zellen, zu einem kleineren Teile auch aus polymorphkernigen Leukozyten. Mäßig starke Lipoidose in den Alveolarzellen. Die Bakterienfärbung weist ziemlich reichlich überwiegend intracelluläre, in den makrophagen Zellen befindliche Diplokokken auf.

Fall Nr. 11. Obd.-Nr. 255/40. 83jährige Frau. Klinische Diagnose: Status post Pneumoniam acut. + Kardioarteriosklerose + Otitis media et Mastoiditis dx. purulenta + Marasmus senilis. Grundkrankheit: Kardioarteriosklerose + Pneumonia chronica sin. et peracta (?) dx. + Otitis media et Mastoid. dx. Todesursache: Ebenso.

Anamnese. Auf Grund der Taubheit und des schlechten Gedächtnisses der Pat. sind Angaben schwierig zu erhalten. Früher gesund gewesen. Seit 3 Tagen erkältet. hustet, hat eitrigen Auswurf, in der rechten Seite Stechen, keinen Schüttelfrost.

Status pr. Leichte Cyanose, mager. Pulm.: Über der rechten Basis Dämpfung, bronchovesiculäres Atemgeräusch und kleinblasige klingende Rasselgeräusche. Rtg. (nach ein paar Wochen Aufenthalt im Krankenhouse): Frische Bronchopneumonie in dem basalen Teile der linken Lunge und ein rechtseitiger basaler Parenchymprozeß, der deutlich in Resolution befindlich ist.

Laboratoriumsbefund. Im Sputum Wachstum von Pneumokokken Typus 4. Auch der Eiter des rechten Ohres enthielt Pneumokokken vom Typus 4. (Die Otitis kam nach 35 Tagen der Erkrankung hinzu.) Der Rachenaustrich ergab das Wachstum von hämolytischen Streptokokken. Zahl der weißen Blutkörperchen: 9100 — 5600 — 5800 — 11600 — 2900 — 18900 — 5100 — 5500 — 4300 — 6700 — 6900. Die Temperatur war um 38°, mit einzelnen Gipfeln gegen 40° und gegen das Ende zu steigend. Krankheitsdauer 51 Tage.

Sulfapyridin 88 g auf 3 Perioden verteilt mit bzw. 33, 38 und 17 g.

Sektionsbefund. Pleura sin.: Spaltenverwachsungen. Pleura dx.: o. B. Pulmones mittelgroß, Emphysem vorne oben. Hypostatische Hyperämie. Verkalkte Bronchien. Lob. sup. sin.: o. B. Lob. inf. sin.: Hinten medial basal ein ungefähr pflaumengroßer Bezirk mit netzförmiger Induration, um die Bronch.-Gefäßstränge verstärkt. Möglicherweise eine leichte Erweiterung der feinen Bronchiolumina. Lob. sup. dx.: o. B. Lob. inf. dx.: Ödem, Hyperämie, Blutungen. Kleinere atelektatische Gebiete. Keine Pneumonien oder Reste dergleichen.

Mediastinum. Im rechten Hilus verkalkte Drüsen.

Histologische Untersuchung des rechten Unterlappens. Keinerlei deutlich wahrnehmbare charakteristische pneumonische Veränderungen. Emphysem, Ödem, Hyperämie. Hie und da kleine Bezirke mit einer Andeutung von Organisationsprozessen und einzelne makrophage Zellen in den Alveolen. Überall in den untersuchten Gebieten ziemlich reichlich freiliegende Diplokokken, in deren Umgebung man dünne, feinfaserige Fibrinnetze in den Alveolarlumina findet.

Fall Nr. 12. Obd.-Nr. 266/39. 57jährige Frau. Klinische Diagnose: Bronchopneumonia peracta + Ulcus necrot. reg. sacral. + Tabes dorsalis + Marasmus? Grundkrankheit: Pneumonia chronica + Tabes dorsalis (Cystopyelitis + Decubitus sacralis). Todesursache: Ebenso.

Tabelle 3. Pneumonien

Fall-Nr.	Ge- schlecht	Alter	Krankheits- dauer in Tage	Pneumo- kokken- typus	Gramm- sulfa- pyridin	Lokalisation	Fibringehalt
8	♂	46	27	3	113	Lob. inf. dx.	Einzelne Fibrinpropfen 0
9	♂	44	31	10	37,5	Lob. sup. dx.	
10	♂	68	37	3	29	Lob. sup. et inf. dx.	Einzelne Fibrinpropfen dünne, fein- faserig 0
11	♀	83	51	4	88	Lob. inf. dx.	
12	♀	57	61	19	34	Lob. inf. dx.	
13	♂	42	68	8	86	Lob. inf. sin.	dünne, fein- faserig

Anamnese. Vor ungefähr 9 Jahren linksseitige akute Pneumonie. Seit 7 Jahren zunehmende Herzbeschwerden. Vor 7 Tagen plötzliches Auftreten von Krankheitsgefühl, Schüttelfrost, etwas Stechen vorne in der linken Brust. Nach 3 Tagen 40° Fieber, danach hielt sich die Temperatur auf 39—40°. Kein Husten.

Status pr. Allgemeinbefinden ziemlich schlecht, blaß. Keine Dyspnoe. Etwas Cyanose der Lippen. Pulm.: Über der linken Basis starke Dämpfung, mittelgroßblasiges klingendes Rasseln und bronchiales Atemgeräusch. Rtg.: Eine pulmonale Infiltration, die den linken Unterlappen einnimmt und eine geringe Menge Flüssigkeit.

Laboratoriumsbefund. Im Sputum Pneumokokken Typus 19. Keine Tuberkelbacillen nachweisbar. W.R. positiv, Zahl der weißen Blutkörperchen: 22000 — 29400 — 15400 — 9700 — 8800 — 11200 — 20200 — 13000. Temperatur sank anfangs bis zur Afebrilität, um später bis auf 38° und 39° zu steigen, gegen das Ende undulierend bis zu 40°. *Krankheitsdauer* 61 Tage.

Sulfapyridin 34 g in 2 Perioden mit bzw. 21 g und 13 g.

Sektionsbefund. Pleura sin.: Ausgebreitete Verwachsungen. Pleura dx.: o. B. Pulmone links klein, rechts mittelgroß; ziemlich blaß. Lob. sup. sin.: o. B. Lob. inf. sin.: Chronisch indurative Pneumonie mit netzförmiger Bindegewebsvermehrung perilobulär und etwas Anthrakose und Bronchiektasie. Lob. sup. dx.: Leichtes Emphysem. Im Mittellappen ein nahezu wallnußgroßer, dünnwandiger Absceß. Lob. inf. dx.: Ebenso. Ödem. Kleiner, lose sitzender Embolus.

Mediastinum: Anthrakose.

Histologische Untersuchung des linken Unterlappens. Chronische Pneumonie mit stark ausgeprägter Induration, großem Reichtum an neugebildeten Gefäßen und in noch bestehenden freien Alveolen ein mononukleäres, makrophages Exsudat. Die Bakterienfärbung zeigt nur einzelne intracelluläre Diplokokken.

Fall Nr. 13. Obd.-Nr. 16840. 42jähriger Mann. Klinische Diagnose: Pneumonia acuta + Empyema pleurae + Agranulocytos. Grundkrankheit: Pneumonia chron. cum empyema pleurae sin. Todesursache: Ebenso. Akute rechtsseitige Pneumonie.

Anamnese. Im großen ganzen immer gesund gewesen. Vor 5 Tagen nachts plötzlich Stechen im Brust links, Temperatur 38°, kein Schüttelfrost, starker Schweißausbruch, wenig Husten, sehr matt.

Status pr. Allgemeinzustand beeinträchtigt. Dyspnoe. Cyanose der Lippen. Pulm.: Über der linken Basis starke Dämpfung und Knisterrasseln. Rtg. (in

mit chronischer Induration.

Exsudat		Bakterien	Phago-cytose	Grad der Indura-tion	Anmerkungen
mono.	poly.				
+++	0	+++	0	+	Linksseitige seröse Pleuritis. Serum-behandelt. Agranulocytose
++	0	+++	++	++	Beiderseitige seröse Pleuritis. Bron-chiectasie. Ulcus ventr. callos.
++	+	++	++	+++	Empyem rechtsseitig
+	0	++	0	+	Otit. med. et Mastoid. purulenta dx.
++	0	+	+	+++	Decubitus sacralis. Im rechten Mit-tellappen ein walnußgroßer Ab-sceß
+++	0	+++	+	+	Empyem linksseitig. Akute rechts-seitige Pneumonie. Agranulo-cytose

liegender Stellung): Die unteren $\frac{2}{3}$ des linken Lungenfeldes weisen eine diffuse gegen oben zu abnehmende Verdichtung auf. Rechts unsicher. — Spätere Röntgenbilder weisen eine Aufhellung über der linken Seite, aber neue zunehmende Ver-dichtungen innerhalb der oberen Hälfte des rechten Lungenfeldes auf.

Laboratoriumsbefund. Blutkultur negativ. Im Sputum Wachstum von Pneumo-kokken Typus 8, keine Tuberkelbakterien nachweisbar. Zahl der weißen Blut-körperchen: 12800 — 8600 — 6100 — 7300 — 5000 — 10600 — 6200 — 7000 — 8700 — 2100 — 1400 — 600 — 600. Temperatur anfangs eine Kontinua um 40° herum, später auf Subfebrilität absinkend, gegen das Ende zu wieder hoch, undu-lierend. Tod in $39,5^{\circ}$. *Krankheitsdauer* 68 Tage.

Sulfapyridin 86 g in 2 Perioden mit bzw. 51 g und 35 g.

Sektionsbefund. Pleura sin.: Fast totale Synechie, in den Schwarten um den Unterlappen am vorderen lateralen Rande eine Empyemhöhle mit etwa 150 ccm grauem Eiter. Pleura dx.: Fast totale Synechie. Pulmones links von Mittelgröße, rechts schwer, links hyperämisch, spärlich luftthalig. Lob. sup. sin.: o. B. Lob. inf. sin.: Der größere Teil karnifiziert, leichte Bronchiectasie, eitrige Bronchitis. Lob. sup. dx.: Fibrinöse Pneumonie, außer am Rande. Rotgraue Hepatisation. Lob. inf. dx.: Hyperämie, Ödem, basal subpleural ein kleiner Kalkherd.

Mediastinum. Geschwollene, feuchte Drüsen, Kalkherd im rechten Hilus und in der Bifurkatio.

Histologische Untersuchung des linken Unterlappens. Chronische Pneumonie mit massivem stark makrophagem Exsudate (Abb. 4). Unbedeutende Organisationsprozesse. Hyperämie. Überall sehr reichlich Diplokokken, teils intracellulär in den Makrophagen, teils und zwar zum größten Teile extracellulär in den Alveolar-lumina gelegen. An einigen Stellen sind die Bakterienmengen besonders groß und hier findet sich auch ein feines Fibrinnetz in den Alveolen. An einer Stelle der untersuchten Lungenpartie ein kleiner nekrotischer Bezirk mit Andeutung zur Abkapselung von der Umgebung, angefüllt mit Massen von Bakterien, Zellresten und Fibrin.

Was im übrigen diese Fälle betrifft s. Tabelle 3.

Aus dem oben Angeführten geht hervor, daß es sich hier um eine Gruppe von Pneumonien handelt, bei welchen die Veränderungen von einfacherer und leichter erklärlicher Art sind als in der vorhergehenden Serie. Es handelt sich um 6 Fälle, 4 Männer und 2 Frauen, im Alter

von 42--83 Jahren mit einer im großen ganzen ziemlich typischen Krankengeschichte und mit klinisch sicheren Zeichen für das Vorhandensein einer Pneumokokkenpneumonie. Diese wurden alle mit Sulfa-pyridin behandelt, im allgemeinen jedoch erst relativ spät nach dem Beginne der Erkrankung. Die Behandlung ergab jedoch nicht den erwünschten Erfolg, die Temperatur sank nicht zufriedenstellend und stieg nach einiger Zeit aufs neue wieder an. Der Verlauf wurde in sämtlichen Fällen weit über die bei der für die genuine Pneumonie gewöhnliche

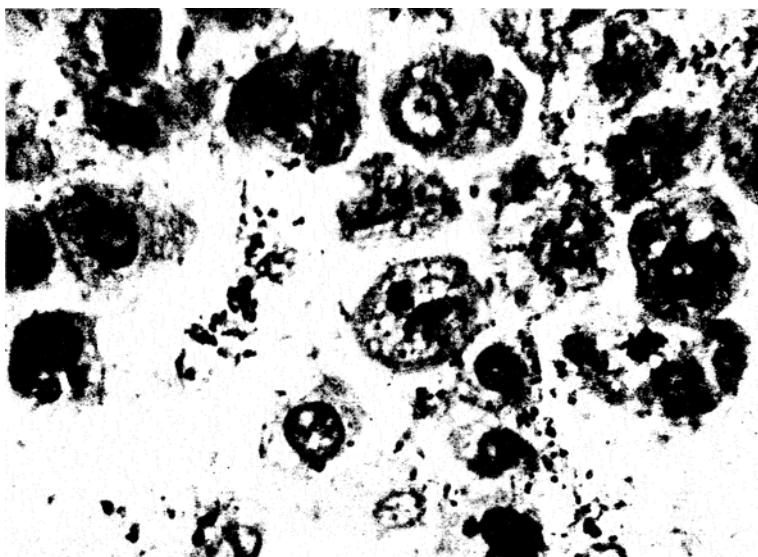


Abb. 4. Starke makrophage Reaktion im Inneren der Alveolen mit lebhafter Phagocytose von Kernsplittern und Bakterien. Starke Vergr. (Fall 13).

Krankheitsdauer hinaus verlängert. Nach einer kontinuierlichen Verschlechterung der Widerstandskraft trat schließlich der Tod ein, in einigen Fällen im Zusammenhang mit Komplikationen wie Empyem, Absceß, Otitis usw. In 2 Fällen war die Todesursache eine Agranulocytose, und zwar in den Fällen, wo die Gesamtmenge des verabreichten Sulfa-pyridins 113 g bzw. 86 g erreichte. Die mikroskopische Untersuchung jener Lungenpartien, die der Sitz des primären pneumonischen Prozesses waren, wies in sämtlichen Fällen das Bild einer chronischen Pneumonie mit mehr oder weniger stark ausgeprägten indurativen Veränderungen und sehr stark betonter makrophager Reaktion auf, in einigen Fällen zusammen mit lipoider Degeneration. Bakterien konnten überall in reichlichen Mengen nachgewiesen werden. Phagocytose kam in 4 Fällen vor, in den beiden anderen konnte eine solche nicht beobachtet werden; die Bakterien lagen dort überall extracellulär. Fibrin kam nur in geringem

Maße vor, teils in 2 Fällen als vereinzelte übriggebliebene Pfröpfe, teils in 2 Fällen als ein sehr dünnes, wahrscheinlich neugebildetes Netz an den Stellen, wo der Bakterienreichtum besonders augenfällig war.

Beim Vergleich zwischen diesen 6 und den früher geschilderten 7 Fällen findet man bedeutende und in die Augen fallende Verschiedenheiten. Diese beziehen sich vor allem auf die Krankheitsdauer, die hier bedeutend länger ist als in den vorhergehenden Fällen, auf das Exsudat, das hier stark mononuklear, makrophag ist, ohne im großen ganzen irgendwelche polymorphkernige Leukocyten aufzuweisen und auf die Verhältnisse auf bakteriologischem Gebiet. Während man bei den nekrobiotischen Fällen weder Bakterien noch Phagocytose nachweisen konnte, ist der Reichtum an Bakterien in diesen chronischen Fällen besonders augenfällig und die Phagocytose in den meisten Fällen mehr oder weniger gut wahrnehmbar. Die Erklärung dafür dürfte auch hier in der bakteriostatischen und die Krankheitsdauer verlängernden Eigenschaft des Sulfapyridins liegen. Dank der unmittelbaren bakteriostatischen Wirkung konnten die primären Schutzkräfte das akute Stadium der Krankheit überwinden; aber die makrophagen Elemente, welche daraufhin mobilisiert wurden, waren aus irgend einem Grunde nicht ausreichend, die Infektion ganz zu überwinden. Der Verlauf wurde daher protrahiert, chronisch, wozu in gewissem Maße auch die fortgesetzte Zufuhr von Sulfapyridin beitrug. Schließlich trat doch der Tod ein; bei einem Teil der Fälle, wie man annehmen dürfte, auf Grund der Erschöpfung der cellulären Schutzkräfte (wie bei Fall 8 und 11, wo in dem gesamten untersuchten Parenchym trotz eines augenfälligen Bakterienreichtums keine Phagocytose nachgewiesen werden konnte), in anderen Fällen wahrscheinlich auf Grund von Komplikationen anderer Art, wie Empyem, frische Rezidive in anderen Teilen der Lunge, Agranulocytose usw. mit deutlichen Anzeichen für gute lokale Resistenz in Form eines Reichtums an Makrophagen und in Form einer Phagocytose. Der Grad der Induration scheint mit dem Vermögen des Organismus, die Infektion zu überwinden, parallel zu gehen. Jedenfalls war die Phagocytose in den Fällen am ausgeprägtesten, welche die stärksten indurativen Veränderungen aufwiesen.

Das gleichartige histologische Bild, das sowohl diese Fälle als auch die vorher geschilderten Fälle mit Nekrosen aufweisen, zeigt deutlich die Bedeutung der makrophagen Reaktion für die Heilungsprozesse in der Lunge. Man kann jedoch noch nicht annehmen, daß endgültig ermittelt ist, wie es sich näher mit dem Zustandekommen dieser Reaktion, der Wirkungsweise der Makrophagen gegenüber den Bakterien und überhaupt der Frage über die Rolle der Phagocytose bei den entzündlichen Prozessen der Lunge verhält.

Zusammenfassung.

Die Obduktionsbefunde bei einem Teil der mit Sulfapyridin behandelten Pneumonien im St. Eriks-Krankenhaus in Stockholm werden beschrieben. Bereits bald nach der Einführung der neuen Behandlungsmethode hat man pneumonische Veränderungen gefunden, die in gewisser Hinsicht wesentlich von denen abwichen, die man bei Lobärpneumonien zu sehen gewohnt war. Diese Veränderungen sind hauptsächlich von zwei Typen: Der eine ist durch das Entstehen von multiplen kleinen leukocytenreichen nekrotischen Herden gekennzeichnet, der andere ist durch chronisch-indurative makrophagenreiche Prozesse charakterisiert. 7 Fälle aus der ersteren und 6 Fälle aus der letzteren Gruppe werden geschildert. Die beobachteten Nekrosen waren nicht vom Typus der in der Literatur vorkommenden sogenannten aputriden anämischen Nekrosen sondern müssen wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Sulfapyridinbehandlung gebracht werden.

Zur Erklärung der Pathogenese der nekrotischen Veränderungen werden mehrere Möglichkeiten erörtert: sie können in Zusammenhang mit der Methämoglobinbildung stehen, sie können auf toxischem Wege nach einer vom Sulfapyridin verursachten herdweisen Anhäufung der Leukocyten innerhalb eines mehr oder minder makrophag reagierenden pneumonischen Gewebes entstehen oder sie können möglicherweise infolge der die Krankheitsdauer verlängernden Wirkung des Sulfapyridins zur Beobachtung gekommen sein. Im letzten Fall sollten sie in diesem Stadium des Krankheitsverlaufes häufiger sein als angenommen wird. Bei den chronisch-indurativen Fällen ist die Verlängerung der Krankheitsdauer noch deutlicher. Dank der unmittelbaren bakteriostatischen Wirkung des Sulfapyridins konnten die primären Schutzkräfte das akute Stadium der Krankheit überwinden. Die daraufhin mobilisierten makrophagen Elemente waren doch nicht ausreichend, um die Infektion ganz zu überwinden, die fortgesetzte Zufuhr von Sulfapyridin hat den Verlauf noch mehr verlängert, und indurative Prozesse sind eingetreten. Auf Grund von Komplikationen oder allgemeiner Erschöpfung ist schließlich der Tod eingetreten.

Literaturverzeichnis.

Aufrecht: Die Lungenentzündungen. In *Nothnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie*, Bd. 14, Teil 2. Wien 1899. — *Bansi u. Braun*: Med. Welt 1939, 1380. — *Berglund, Löfström, Strandell*: Nord. Med. (schwed.) 2, 1906 (1939). — *Bertelsen*: Hosp.tid. (dän.) 79, 474 (1936). — *Büdinger*: Münch. med. Wschr. 1904 II, 1874. — *Cagnetto*: Zbl. Path. 23, 840. — *Campbell and Morgan*: Lancet 1939 II, 123. — *Chesley*: J. clin. Invest. 17, 445 (1938). — *Cooper-Gross*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 36, 225, 678 (1937). — *Council on Pharm. and Chem.*: J. amer. med. Assoc. 112, 1830 (1939). — *Evans and Gaisford*: Lancet 1938 II, 14. — *Fleming*: Lancet 1938 II, 74, 564. — *J. of Path.* 50, 69 (1940). — *Fox and Cline*:

J. clin. Invest. **19**, 123 (1940). — *Gaisford*: Proc. roy. Soc. Med. **32**, 1070 (1939). — *Guy and Clark*: J. of exper. Med. **66**, 535 (1937). — *Gleich*: Arch. of Pediatr. **49**, 258 (1939). — *Goette*: Dtsch. Arch. klin. Med. **155**, 71 (1927). — *Goldstein and Graef*: Arch. of Path. **30**, 701 (1940). — *Gregg, Hamburger and Loosli*: J. clin. Invest. **19**, 257 (1940). — *Hallberg*: Nord. Med. (schwed.) **5**, 164 (1940). — *Hartmann, Perley and Barnett*: J. clin. Invest. **17**, 465, 699 (1938). — *Ingvar*: Sv. Läkartidn. **1939**, 11. — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1. Berlin und Leipzig 1931. — *Kellner*: Beitr. Klin. Tbk. **76**, 523 (1930). — Münch. med. Wschr. **1936 I**, 83, 90. — *Kessel*: Arch. int. Med. **45**, 401 (1930). — *Kirketerp*: Nord. Med. (schwed.) **4**, 3304 (1939). — *Kristenson*: Sv. Läkartidn. **1940**, 892. — *Kühn*: Arch. Kinderheilk. **37**, 278 (1903). — *Lauche*: Die Entzündungen der Lunge. In Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 3, Teil 1. Berlin 1928. — *Lichtenstein*: Acta paediatr. (Stockh.) **25**, 156 (1939). — *Long, Bliss and Feinstone*: J. amer. med. Assoc. **112**, 115 (1939). — *Lundsteen, Mogensen*: Nord. Med. (schwed.) **2**, 1303 (1939). — *McIntosh, Whitby*: Lancet **1939 I**, 431. — *Marshall, Walzl*: Bull. Hopkins Hosp. **61**, 140 (1937). — *Oldberg*: Sv. Läkartidn. **1940**, 1053. — *Oliver, Telling*: Lancet **1938 I**, 1391. — *Pepper, Flippin, Schwartz and Lockwood*: J. amer. med. Assoc. **112**, 529 (1939). — *Reimann*: The pneumonias. Philadelphia 1938. — *Reinisch*: Virchows Arch. **290**, 75 (1933). — *Robertson*: J. amer. med. Assoc. **111**, 1432 (1938). — *Robertson, Coggeshall*: J. of exper. Med. **67**, 597 (1938). — *Robertson, Loosli*: J. of exper. Med. **67**, 575 (1938). — *Romke, Vogt*: Nord. Med. (schwed.) **2**, 1898 (1939). — *Rosenthal*: Inaug.-Diss. Leipzig 1907. — *Svartz, Kallner*: Nord. Med. (schwed.) **4**, 3123 (1939). — *Vigness, Watson, Spink*: J. clin. Invest. **19**, 83 (1940). — *Whitby*: Lancet **1938 I**, 1210; **1938 II**, 1095. — *Wurm*: Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 43. — *Zenker*: Dtsch. Arch. klin. Med. **50**, 351 (1892).