

Die infarktoide Pneumonie

PHILIPP HEITZ

Pathologisches Institut der Universität Basel
(Direktor: Prof. Dr. H. U. ZOLLINGER)

Eingegangen am 3. Dezember 1968

Infarctoid Pneumonia

Summary. In a review of 14 919 autopsies a special type of pneumonia, at first glance resembling a pulmonary infarct, was found in 103. The pneumonic regions were, however, neither wedge-shaped nor were they located exclusively just under the pleura; furthermore, their borders were not very distinct. Histologically, there was a hemorrhagic, fibrinous and necrotizing pneumonia accompanied by severe bronchitis, angiitis, multiple thromboses, large aggregates of bacteria or fungi and a strikingly weak leucocytic reaction. Pathogenetically panmyelopathia (neutropenia, hemorrhagic diathesis), present in almost every case, was by far the most important underlying disease and often drug-induced. Because this type of pneumonia grossly resembles the pulmonary infarct we propose to call it "Infarctoid Pneumonia".

Zusammenfassung. Unter 14 919 Sektionen fanden wir in 103 Fällen eine makroskopisch dem Lungeninfarkt sehr ähnliche Pneumonie. Die Pneumonieherde sind im Unterschied zum Infarkt jedoch nicht keilförmig, liegen nicht ausschließlich subpleural und zeigen keine ganz scharfe Begrenzung. Histologisch besteht eine hämorrhagische, fibrinreiche, nekrotisierende Pneumonie mit Bronchitis, schwerer Vasculitis, häufigen Thrombosen, ausgedehnten Bakterien- oder Pilzrasen und einer ausgesprochen schwachen leukocytären Reaktion. Pathogenetisch spielt die Panmyelopathie, welche fast immer vorhanden ist, die entscheidende Rolle (Leukopenie, hämorrhagische Diathese); sie ist oft medikamentös bedingt. Aufgrund der makroskopischen Ähnlichkeit dieser Pneumonieform mit dem Lungeninfarkt schlagen wir den Namen „Infarktoide Pneumonie“ vor.

Seit dem Beginn des Jahrhunderts wurde von einer ganzen Anzahl Autoren eine dem hämorrhagischen Lungeninfarkt ähnliche Sonderform der Pneumonie beschrieben. Sie wurde zunächst im Säuglings- und Kindesalter, später auch beim Erwachsenen beobachtet und tritt fast immer im Gefolge einer schweren Grundkrankheit, wie Agranulocytose, Leukämie oder Verbrennungen auf. Seit der Einführung von Antimetaboliten und cytostatischen Medikamenten wurde sie vorwiegend als indirekte Behandlungsfolge bei Leukämie und sekundärer Agranulocytose aufgefaßt. Seit kurzem ist sie auch im Verlaufe der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantationen bekannt. Eine ganze Anzahl von Namen wurde dafür vorgeschlagen, wie hämorrhagische Pneumonie, fibrinreiche leukocytenarme Pneumonie, agranulocytotische Pneumonie, septischer Infarkt usw. ZOLLINGER (SIEGENTHALER u. Mitarb., 1959) hat die morphologische Ähnlichkeit dieser Pneumonieform mit dem Infarkt hervorgehoben und deshalb den Namen *Infarktoid* oder *infarktoide Pneumonie* vorgeschlagen.

Material und Methode

Wir haben sämtliche Sektionsfälle aus den Jahren 1953—1967 (Pathologische Institute des Kantonsspitals St. Gallen und der Universität Freiburg i. Br.) ausgewertet. Das Gewebe wurde entweder in Gefrierschnitten aufgearbeitet oder in Paraffin eingebettet und mit den üblichen Methoden gefärbt.

Befunde

Unter 14919 Sektionsfällen fanden wir 103 infarktoide Pneumonien. Sie traten bei 71 malignen Erkrankungen des hämatopoetischen und lymphoretikulären Systems, 29 Fällen von primärer Panmyelopathie, 1 Fall eines Pflasterzellcarcinoms der rechten Gesichtshälfte sowie bei 2 Säuglingen mit Nabelsepsis auf

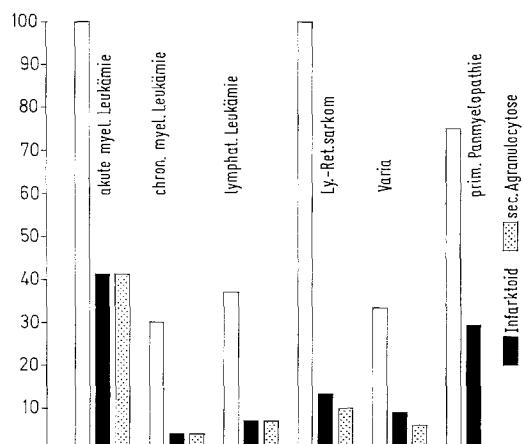


Abb. 1. Verteilung der Grundkrankheiten bei der infarktoiden Pneumonie

(Abb. 1). Sämtliche Fälle von malignen Bluterkrankungen sowie derjenige des Pflasterzellcarcinoms waren mit Cytostatica und Corticosteroiden, die meisten auch mit Antibiotica behandelt worden¹. Die Erkrankung betraf 63 Männer und 40 Frauen und trat in allen Altersklassen auf. Das Durchschnittsalter lag bei 46 Jahren.

Makroskopisch können in der *akuten Phase* zunächst kleine, dann konfluierende dunkelrote und luftarme Herde beobachtet werden. Sie sehen einem hämorrhagischen Lungeninfarkt ähnlich, doch besteht keine ganz scharfe Begrenzung, die Bezirke liegen nicht subpleural und sind nicht keilförmig. In der *subakuten Phase* treten zusätzlich rundliche oder zackige, gelbrote, von einer roten Zone umsäumte nekrotische Bezirke auf (Abb. 2). In der *chronischen Phase* besteht das makroskopische Bild einer carnifizierenden Pneumonie mit zentralen nekrotischen, scharf begrenzten Partien.

1. Für die freundliche Überlassung von Unterlagen sind wir folgenden Herren sehr zu Dank verpflichtet: Prof. Dr. E. UEHLINGER, Pathologisches Institut Zürich; Prof. Dr. W. KÜNZER, Universitäts-Kinderklinik Freiburg i. Br.; Prof. Dr. J. SCHIRMEISTER, Medizinische Universitätsklinik Freiburg i. Br.; PD Dr. R. SIEBENMANN, Pathologisches Institut des Kantonsspitals St. Gallen; Dr. T. WEGMANN, Medizinische Klinik des Kantonsspitals St. Gallen; Dr. K. BLÖCHLINGER, Spital Altstätten; Dr. J. WIDMER, Kantonales Krankenhaus Grabs.

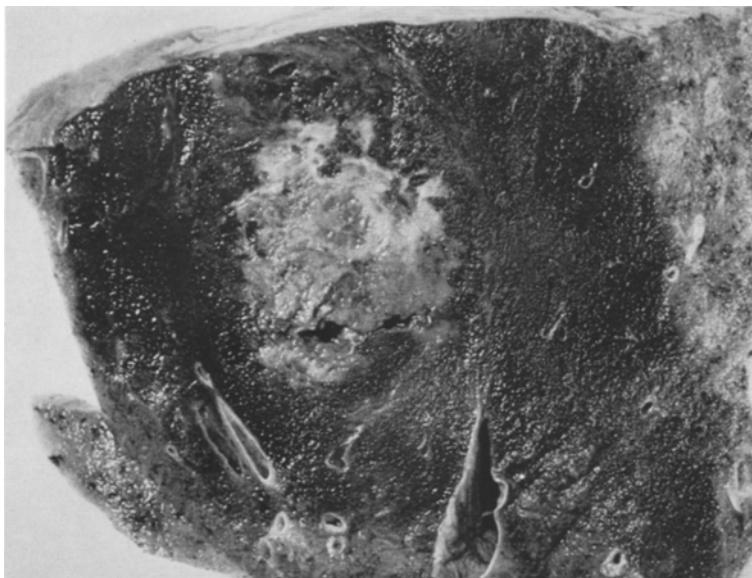


Abb. 2. Infarktoide Pneumonie im subakuten Stadium. Dunkler, luftärmer, nicht ganz scharf begrenzter Herd mit zentraler, zackig begrenzter Nekrose

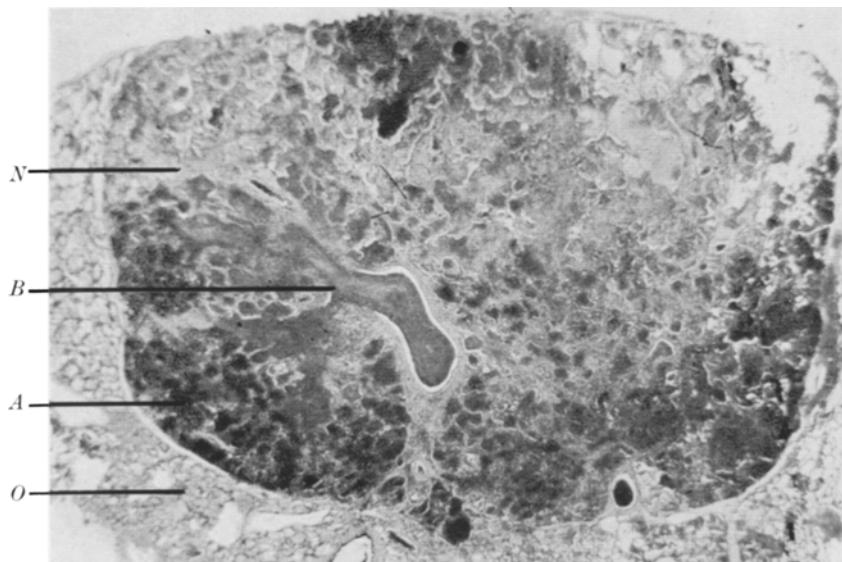


Abb. 3. Akute Phase einer infarktoiden Pneumonie bei akuter myeloischer Leukämie. Lungenläppchen mit nekrotisierender Bronchitis (B), beginnender Parenchymnekrose (N), hämorrhagischem Exsudat in den Alveolen (A) und perifokalem Ödem (O). HE. 2,5 \times

Mikroskopisch finden sich während der *perakuten Phase* in den Bronchien und peribronchiolären Alveolen Erythrocyten, wenig Fibrin und Bakterien oder Pilze. Die Gefäße sind dilatiert und blutgefüllt. Eine Reaktion in der Umgebung fehlt.

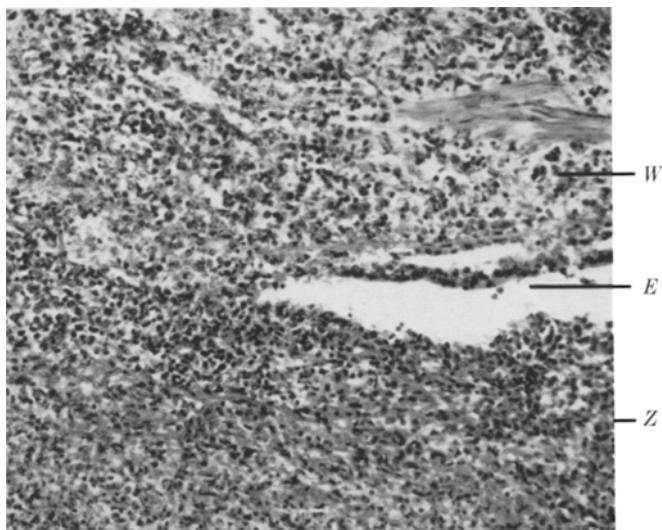


Abb. 4. Ausschnitt aus Abb. 3. Nekrotisierende Bronchitis. In der nekrotischen Bronchuswand (*W*) und im Lumen dichte, ausschließlich aus unreifen myeloischen Zellen bestehende Infiltrate (*Z*). Teilweise nekrotisches Epithel (*E*). HE. 40×

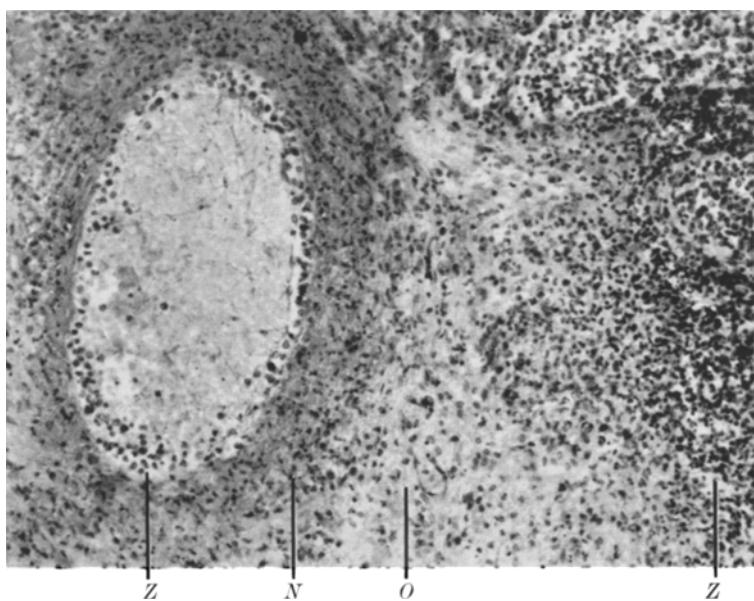


Abb. 5. Akute Phase: Nekrotisierende Vaskulitis (*N*) bei akuter myeloischer Leukämie. Unreife myeloische Zellen in den Alveolen und wandständig im Lumen des Gefäßes (*Z*). Deutliches perivasculäres Ödem (*O*). HE. 40×

In der *akuten Phase* ist die Veränderung viel ausgedehnter, in den Alveolen und Bronchien liegen nun massenhaft Erythrocyten sowie Fibrinfäden, außerdem bestehen schon Bakterienrasen in Alveolen und Gefäßwänden. Es entstehen eine

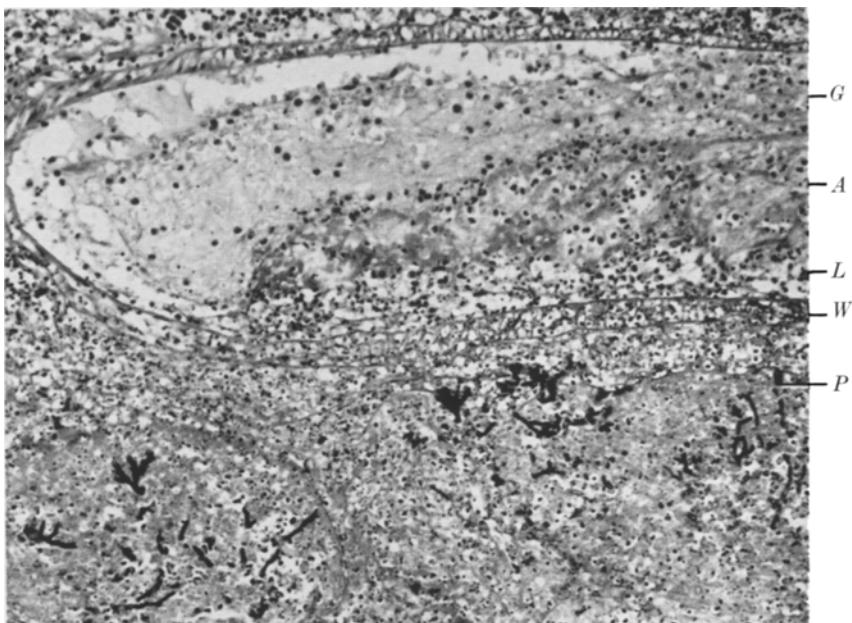


Abb. 6. Akute Phase: Nekrose der Wand (*W*) einer Lungenvene durch Pilzinvansion (*P*). Das Lumen durch einen Abscheidungs- (*A*) und Gerinnungsthrombus (*G*) verschlossen. Wandständig Leukocytensaum (*L*). Nahezu vollständige Nekrose des umgebenden Lungenparenchyms. Minimale celluläre Reaktion. PAS. 50×

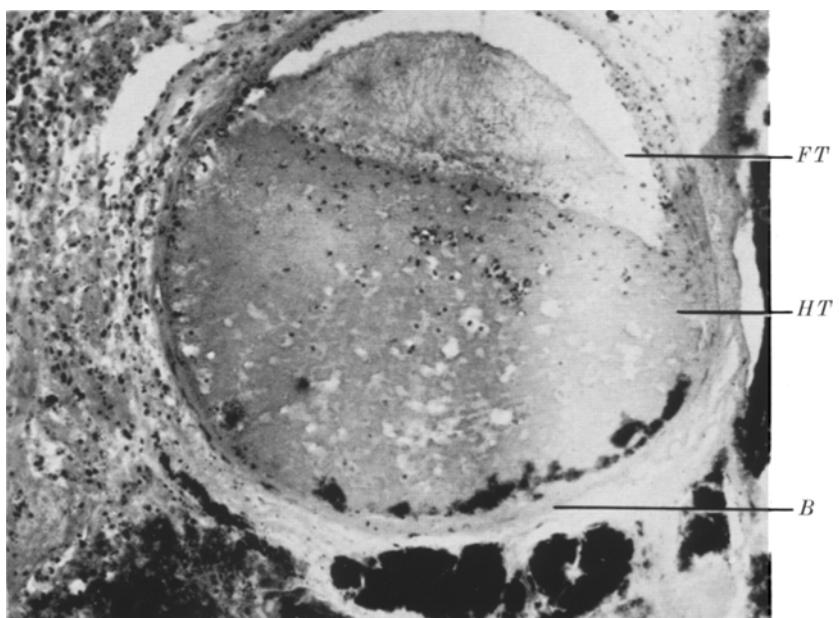


Abb. 7. Akute Phase: Bakterielle Invasion (*B*) einer Lungenvene mit Thrombosierung. Teilweise hyalinisierter (*HT*), teilweise ganz frischer Thrombus (*FT*). HE. 60×

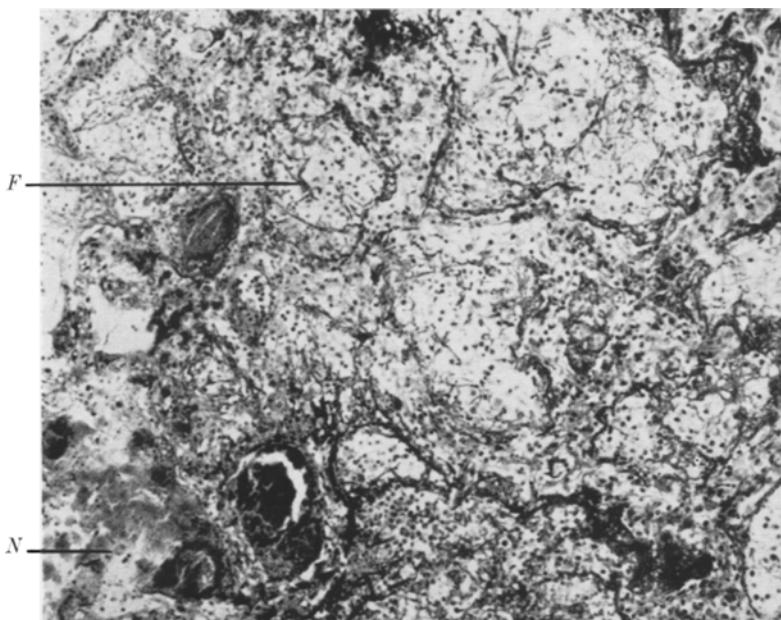


Abb. 8. Subakute Phase: Parenchymnekrose (N) mit Bakterienrasen, welche auch zerstörte, teilweise thrombosierte Gefäße besiedelt haben. Alveolen mit Fibrin (F), Erythrocyten und nur ganz spärlichen Leukocyten. Picro-Mallory. 25×

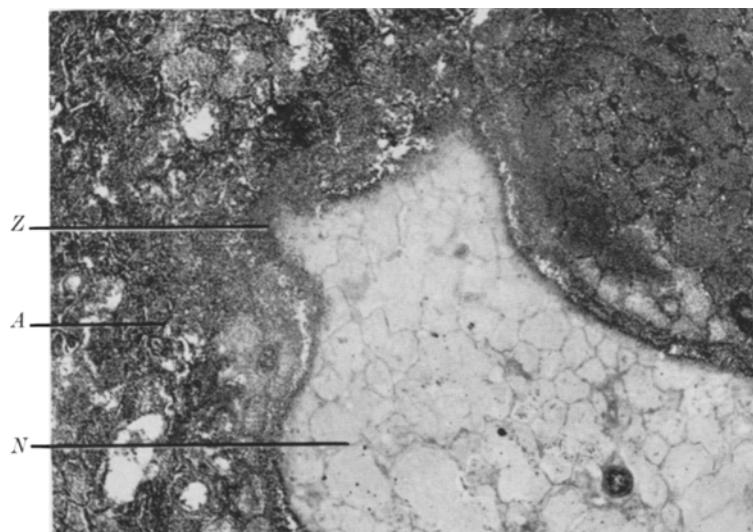


Abb. 9. Subakute Phase: Infarktoide Pneumonie bei akuter myeloischer Leukämie. Scharf begrenzte Parenchymnekrose (N) mit breitem Zellwall (Z), welcher ausschließlich aus unreifen, myeloischen Zellen, untermischt mit Erythrocyten, besteht. Perifokal dicht gelagerte Erythrocyten und unreife Leukocyten in den Alveolen (A). HE. 6×

schwere Vaskulitis mit beginnender Wandnekrose und Thrombosenbildung, sowie eine nekrotisierende Bronchitis (Abb. 3—7). Perifokal haben sich nur wenige reife Leukocyten angesammelt, die Alveolen zeigen peripher ein leichtes Ödem. In der *subakuten Phase* entwickeln sich scharf begrenzte Parenchymnekrosen (Abb. 9), in welchen sich vereinzelt noch nekrotische Septen sowie Erythrocytenschatten, massenhaft Fibrin und Bakterien nachweisen lassen (Abb. 8). Viele Gefäße sind jetzt thrombosiert, ihre Wand ist von ausgedehnten Bakterien- bzw. Pilzrasen durchsetzt. In der Umgebung der Herde fehlt noch immer eine nennenswerte Infiltration mit neutrophilen Leukocyten (Abb. 8). In der selten gesehenen

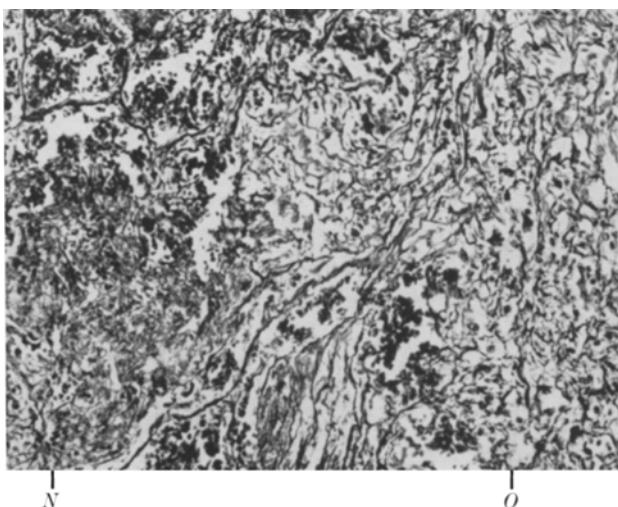


Abb. 10. Chronische Phase: Parenchymnekrose (*N*) mit hämorrhagischem Randsaum. Organisation des nicht aufgelösten Fibrins (*O*). Versilberung nach GÖMÖRI. 200×

chronischen Phase kann man weiterhin zentrale nekrotische Herde beobachten. Das periphere, nicht aufgelöste Fibrin wird durch Granulationsgewebe organisiert (Abb. 10). In der Umgebung persistieren Ödem und Vasodilatation.

In 14 Fällen wurde Lungengewebe aus dem Bereich der pneumonischen Herde bakteriologisch untersucht. Dabei ergaben sich folgende Befunde: 7 mal *Staphylococcus aureus*, je 1 mal *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marescens*, *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus*.

Das Auffallendste bei der mikroskopischen Untersuchung ist die sehr geringgradige celluläre entzündliche Reaktion. Man findet nur während eines akuten Schubes einer myeloischen Leukämie einen breiten perifokalen Zellwall. Bei genauerer Betrachtung besteht dieser aber ausschließlich aus unreifen myeloischen Zellen.

Besprechung der Befunde

Auf dem Sektionstisch sieht die infarktoide Pneumonie dem hämorrhagischen Lungeninfarkt ähnlich. Die Differentialdiagnose ist jedoch aufgrund der Lokalisation (nicht subpleural), der Form (nicht keilförmig), sowie der Begrenzung (unscharf) möglich.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fällt eine nekrotisierende, fibrinreiche und hämorrhagische Entzündung mit ausgesprochen schwacher leukocytärer Reaktion und einer ausgedehnten Zerstörung von Gefäßwänden mit häufigen Thrombosen auf. Eine Ausnahme bilden die Fälle, welche während eines akuten Schubes einer myeloischen Leukämie auftreten, bei welchen sich ein Zellwall, bestehend aus unreifen myeloischen Zellen, bildet.

Es handelt sich demnach um eine hämorrhagische, fibrinöse und nekrotisierende *Pneumonie* mit nekrotisierender *Bronchitis* und *Vaskulitis*, sowie *Gefäßthrombosen*. Bakterien oder Pilze sind immer nachweisbar. Bei den eigenen Fällen fanden wir ganz verschiedene Erreger, allerdings ist die Zahl der Untersuchungen zu klein, um allgemeingültige Aussagen machen zu können. Es kann aber festgehalten werden, daß dabei sicher nicht ausschließlich *Pseudomonas aeruginosa* (BLUEMIG, 1954; EGGERS et al., 1958; CREMER et al., 1963) beteiligt ist. Obwohl experimentell beim Kaninchen und der Maus durch subcutane Injektionen von *Pseudomonas*-Kulturen Parenchymnekrosen in Lunge und Leber hervorgerufen werden können (HUBBARD et al., 1957), ist nicht zu bestreiten, daß bei Abwehrschwäche auch durch andere Bakterien eine nekrotisierende Entzündung entstehen kann. In letzter Zeit wurde immer wieder ein relatives Überwiegen von gramnegativen Erregern bei der infarktoiden Pneumonie betont (JAFFE, 1932). In einer Untersuchung über die Todesursachen bei 414 Fällen von akuter Leukämie kamen auch HERSH et al. (1965) zu diesem Schluß. Sie fanden eine in den Jahren 1960—1963 gegenüber 1954—1959 stark erhöhte Zahl von durch *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und Pilzen verursachten Infekten. Für *Candida albicans* war der Unterschied signifikant, bei *Pseudomonas* wurde die Signifikanzgrenze nicht ganz erreicht. Es wurde die Hypothese aufgestellt, daß die gramnegativen Bakterien aus dem Magen-Darm-Trakt stammten, von den geschädigten Lymphknoten nicht aufgehalten würden und durch das Fehlen von reifen Granulozyten in das Blut gelangen könnten (BENNETT, 1963). Dieser Erklärungsversuch stützt sich auf Experimente an Mäusen: Nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung von 700 Röntgen konnten in intestinalen Lymphknoten, Milz, Leber und portalem Blut Bakterien, welche dem Futter beigemischt worden waren, nachgewiesen werden (GORDON et al., 1955).

In der *Pathogenese* kommt der Panmyelopathie die zentrale Rolle zu. In unseren eigenen Fällen bestand, mit Ausnahme der beiden Säuglinge mit Nabelsepsis, immer ein schweres Grundleiden in Form einer Panmyelopathie, Leukämie oder eines malignen Tumors. In dieser Hinsicht stimmen unsere Befunde mit denjenigen anderer Autoren überein (RABIN et al., 1961; PIERCE et al., 1966; TILLOTSON und LERNER, 1966). Wir fanden sowohl bei Leukämien (31,1%) als auch bei der primären Panmyelopathie (38,7%) häufiger eine infarktoide Pneumonie als andere Autoren (KLATTE et al., 1963: 14% bei 131 Fällen von Leukämie; PRETTY u. Mitarb., 1965: in 1 unter 12 Fällen von Agranulocytose). Sie tritt fast ausschließlich während einer terminalen Agranulocytose oder während eines akuten Schubes einer myeloischen Leukämie auf. Unsere Befunde stimmen darin mit denjenigen von BODEY et al. (1966) überein. Diese Autoren stellten eine direkte Beziehung der Zahl von Infekten zum Schweregrad und der Dauer der Granulocytopenie bei 52 Patienten fest. Die Bedeutung der Agranulocytose wurde auch experimentell bestätigt. Beim Kaninchen konnten durch Benzol-

injektionen Knochenmarksaplasien mit areaktiven Pneumonien erzeugt werden (NEUMANN, 1915).

Mit wenigen Ausnahmen war die Panmyelopathie bei unseren Fällen medikamentös bedingt. Auch bei der Leukämie trägt die Therapie mit Cytostatica, Corticosteroiden und Antibiotica sicher zur Entstehung der sekundären Agranulocytose bei (LETTERER, 1948; SOMM, 1965). Die wichtige Rolle der Therapie wird auch durch die Befunde von HILL et al. (1964), welche als Folge der immuno-suppressiven Therapie bei Organtransplantationen infarktoide Pneumonien beobachteten konnten, unterstrichen. SIDRANSKY und FRIEDMAN (1959) untermauerten diese Hypothese experimentell: Sämtliche Mäuse einer Versuchsserie überlebten eine intraperitoneale Injektion einer Aspergillus flavus-Kultur. Wurden hingegen zusätzlich Corticosteroide und Antibiotica verabreicht, entstand sehr oft eine tödliche Pneumonie. Auch die Hemmung der amöboiden Bewegung und Einschränkung der Lebensdauer von Granulocyten durch Corticosteroide, welche in vitro nachgewiesen werden konnten (LOTZ, 1963), deuten auf die wesentliche Rolle der Therapie hin.

Die Agranulocytose bedingt das Fehlen der leukocytären Reaktion bei einem Infekt. Während eines akuten Schubes einer myeloischen Leukämie versucht der Organismus allerdings, die Erreger mittels unreifer myeloischer Zellen unschädlich zu machen. Diese unreifzellige Reaktion tritt aber erst ein, wenn dem Organismus keine reifen Granulocyten mehr zur Verfügung stehen (JAFFE, 1932; BOGGS, 1960). Sie ist also, ebenso wie das Fehlen einer cellulären Reaktion, gewissermaßen ein morphologischer Ausdruck der Agranulocytose. Durch das Fehlen von reifen Granulocyten fehlt dem Körper der wichtigste Faktor in der Abwehr von Infekten, die Phagocytose; unreife Leukocyten phagocytieren sehr schlecht, was experimentell nachgewiesen werden konnte (PERILLIE und FINCH, 1964). Dazu kommt noch, daß auch die reifen Granulocyten aus dem Blute eines Leukämiepatienten in vitro eine gegenüber Kontrollen deutlich reduzierte Phagocytose zeigen (BRAUDE et al., 1954). Die Bakterien haben demzufolge freie Hand, überleben, können sich vermehren und damit eine nekrotisierende Pneumonie hervorrufen. Es gelingt ihnen auch, die Gefäßwände zu besiedeln. Die so charakteristische Gefäßinvasion ist unseres Erachtens auf das Fehlen der Abwehr zurückzuführen und kommt nicht nur bei einem Infekt mit *Pseudomonas aeruginosa* vor (FRAENKEL, 1906, 1922; GLANZMANN, 1950). Da wir in allen unseren Fällen ein Eindringen von Bakterien oder Pilzen in die Gefäßwände nachweisen konnten, halten wir einen Gefäßschaden durch den leukämischen Prozeß per se für unwahrscheinlich.

Durch die nekrotisierende Vaskulitis kommt es zu Blutungen in das Parenchym sowie zu Gefäßthrombosen. Verschiedene Autoren führen die Entstehung der Thrombosen auf eine Zusammenballung von leukämischen Zellen zurück (ZAMPORI u. Mitarb., 1958). Da wir aber sehr oft in den thrombosierten Gefäßabschnitten Bakterien in der Gefäßwand nachweisen konnten, lehnen wir diese Erklärung ab. Zweifellos tragen nun diese Thrombosen aber zur Entstehung der Parenchymnekrosen bei.

Ein weiteres Charakteristikum der infarktoiden Pneumonie ist das Auftreten von Parenchymblutungen. Es handelt sich einerseits um eigentliche Blutungen, aufgrund der hämorragischen Diathese bei Panmyelopathie. Aber auch die

Gefäßnekrosen und die hämorrhagische Entzündungskomponente sind an ihrer Entstehung beteiligt.

Bei der histologischen Untersuchung ist der Fibrinreichtum der infarktoiden Pneumonie auffallend. Der Organismus kompensiert die fehlende celluläre Reaktion durch Fibrinablagerungen. Da aber reife Leukocyten und damit deren proteolytische Fermente fehlen, tritt keine Lyse ein. Überlebt der Patient das subakute Stadium, wird deshalb das Fibrin organisiert.

Den auffallendsten Befund im subakuten Stadium stellen aber die teilweise ausgedehnten *Parenchymnekrosen* dar. Das Verhältnis der Virulenz der Bakterien zur Abwehrlage des Organismus ist eindeutig zugunsten der Virulenz verschoben.

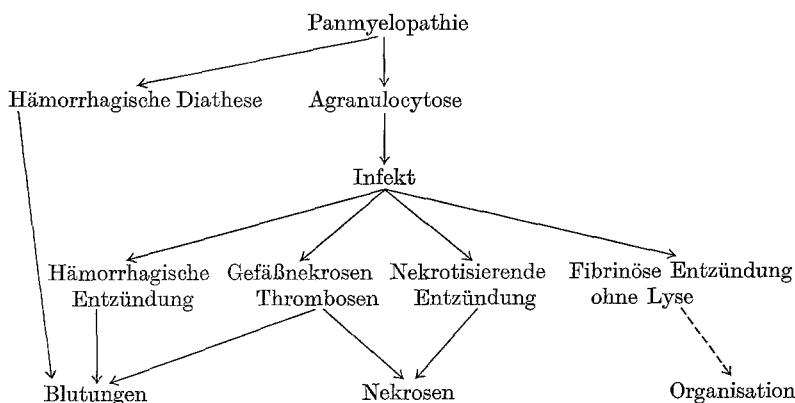


Abb. 11. Pathogenese der infarktoiden Pneumonie

Deswegen ist es den Bakterien möglich, eine nekrotisierende Entzündung hervorzurufen. Auch die Gefäßnekrosen und Thrombosen tragen zum Entstehen des Parenchymuntergangs bei. Unsere Vorstellungen über die Pathogenese der infarktoiden Pneumonie werden in Abb. 11 zusammengefaßt.

Die Abwehrschwäche äußert sich morphologisch durch das Fehlen von reifen Granulocyten. Wahrscheinlich spielen aber noch andere, morphologisch nicht faßbare Faktoren, wie das Fehlen von Gammaglobulinen oder das Auftreten von pathologischen Eiweißkörpern im Verlaufe von malignen Erkrankungen des hämatopoetischen oder lympho-retikulären Systems eine wichtige Rolle.

Literatur

- BAKER, R. D.: Leukopenia and therapy in leukemia as factors predisposing to fatal mycoses. Mucormycosis, Aspergillosis and Cryptococcosis. Amer. J. clin. Path. **37**, 358—373 (1962).
- BENNETT, N. M.: Drug-induced agranulocytosis and septicemia. Med. J. Aust. **2**, 575—577 (1963).
- BLÜMIG, I.: Multiple Nekrosen und Granulome in den Organen eines Säuglings als Folge einer Pyocyanousallgemeininfektion. Zbl. allg. Path. path. Anat. **92**, 145—153 (1954).
- BODEY, G. P., M. BUCKLEY, Y. S. SATHE, and E. J. FREIREICH: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann. intern. Med. **64**, 328—340 (1966).

- BOGGS, D. R.: The cellular composition of inflammatory exudates in human leukemias. *Blood* **15**, 466—475 (1960).
- BRAUDE, A. I., J. FELTES, and M. BROOKS: Differences between the activities of mature granulocytes in leukemic and normal blood. *J. clin. Invest.* **33**, 1036—1046 (1954).
- CREMER, H. J., u. C. SANDER: *Pseudomonas aeruginosa* (*Pyocyaneus*) Pneumonien bei Neugeborenen. *Arch. Kinderheilk.* **169**, 138—149 (1963).
- CURTIN, J. A., R. G. PETERSDORF, and I. L. BENNERT JR.: *Pseudomonas* bacteremia: review of ninety-one cases. *Ann. intern. Med.* **54**, 1077—1107 (1961).
- EGGERS, H., u. W. WÖCKEL: Zur Klinik und Pathologie der *Pyocyaneus*-infektion bei Frühgeborenen und Säuglingen. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 174—180 (1958).
- FRAENKEL, E.: Über Allgemeininfektionen durch den *Bacillus pyocyanus*. *Virchows Arch. path. Anat.* **183**, 405—440 (1906).
- Ein weiterer Beitrag zur Menschenpathogenität des *Bacillus pyocyanus*. *Z. Hyg. Infekt.-Kr.* **95**, 124—134 (1922).
- GLANZMANN, E.: Zur Klinik der *Pyocyaneus*-infektion im Säuglings- und Kindesalter. *Ann. paediat. (Basel)* **174**, 99—109 (1950).
- GORDON, L. E., D. RUML, H. J. HAHNE, and C. P. MILLER: Studies on susceptibility to infection following ionizing radiation. IV. The pathogenesis of the endogenous bacteremias in mice. *J. exp. Med.* **102**, 413—424 (1955).
- HERSH, E., G. P. BODEY, B. A. NIES, and E. J. FREIREICH: The causes of death in acute leukemia. A study of 414 patients from 1954—1963. *J. Amer. med. Ass.* **193**, 105—109 (1965).
- HILL, J., B. ROLLA, D. T. ROWLANDS JR., and D. RIFKIND: Infectious pulmonary disease in patients receiving immunosuppressive therapy for organ transplantation. *New Engl. J. Med.* **271**, 1021—1027 (1964).
- HUBBARD, I. D., H. KING, and P. R. BEAMER: The pathogenicity of *pseudomonas aeruginosa* (*Bacillus pyocyanus*). *Amer. J. clin. Path.* **28**, 243—257 (1957).
- JAFFE, R. H.: Morphology of the inflammatory defense reactions in leukemia. *Arch. Path.* **14**, 177—203 (1932).
- KLATTE, E. C., J. YARDLEY, E. B. SMITH, R. ROHN, and A. CAMPBELL: The pulmonary manifestations and complications of leukemia. *Amer. J. Roentgenol.* **89**, 598—609 (1963).
- LETTERER, E.: Pathologisch-anatomische Beobachtungen an Urethan-behandelten Erkrankungen. *Klin. Wschr.* **26**, 385—390 (1948).
- LOTZ, M.: The effect of adrenal steroids and sterile filtrates of bacteria on chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes in vitro. *Lab. Invest.* **12**, 593—597 (1963).
- MARKLEY, K., G. GURMENDI, P. M. CHAVEZ, and A. BAZAN: Fatal *pseudomonas* septicemias in burned patients. *Ann. Surg.* **145**, 175—181 (1957).
- NEUMANN, W.: Experimentelles zur Wirkung des Benzols. *Dtsch. med. Wschr.* **41**, 394—396 (1915).
- PERILIE, P. E., and S. C. FINCH: The local exudative response in leukemia. *J. clin. Invest.* **39**, 1353—1357 (1960).
- Quantitative studies of the local exudative cellular reaction in acute leukemia. *J. clin. Invest.* **43**, 425—430 (1964).
- PIERCE, A. K., E. B. EDMONDSON, G. McGEE, J. KETCHERSID, R. G. LONDON, and J. P. SANFORD: An analysis of factors predisposing to gram-negative bacillary necrotizing pneumonia. *Amer. Rev. resp. Dis.* **94**, 309—315 (1966).
- PRETTY, H. M., G. GOSSELIN, G. COLPRON, and L. A. LONG: Agranulocytosis: a report of 30 cases. *J. Canad. med. Ass.* **J. 93**, 1058—1064 (1965).
- RABIN, E. R., C. D. GRABER, E. H. VOGEL JR., R. A. FINKELSTEIN, and W. A. TUMBUSCH: Fatal *Pseudomonas* infection in burned patients. *New Engl. J. Med.* **265**, 1225—1231 (1961).
- ROTTNER, W.: Beitrag zur pathologischen Anatomie der agranulozytären Erkrankungen. *Virchows Arch. path. Anat.* **258**, 17—36 (1925).
- SCHULTZ, W., u. L. JACOBOWITZ: Die Agranulozytose. *Med. Klin.* **21**, 1642—1645 (1925).
- SENSING, J., u. W. RÖHRL: Über Lungenbefunde bei Leukämien. *Ärzt. Wschr.* **7**, 916—919 (1952).
- SIDRANSKY, H., and L. FRIEDMAN: Effect of cortisone and antibiotic agents on experimental pulmonary aspergillosis. *Amer. J. Path.* **35**, 169—183 (1959).

- SIEGENTHALER, W., G. KEISER u. H. U. ZOLLINGER: Besonderheiten im Verlauf der malignen Erkrankungen des hämatopetischen und lymphoretikulären Systems unter cytostatischer Behandlung. *Z. klin. Med.* **155**, 568—601 (1959).
- SOMM, P.: Komplikationen der akuten Leukämie im Kindesalter unter kombinierter Steroid-Cytostatica-Therapie. *Helv. paediat. Acta* **20**, 75—100 (1965).
- SZONELL, W.: Beitrag zur Pathogenese der akuten Erkrankungen des blutbildenden Systems. *Klin. Wschr.* **19**, 1137—1139 (1940).
- TILLOTSON, J. R., and A. M. LERNER: Pneumonias caused by Gram-negative bacilli. *Medicine (Baltimore)* **45**, 65—76 (1966).
- ZAMPORI, O., et C. ALMICI: Les manifestations pulmonaires leucémiques. *Presse méd.* **66**, 1685—1688 (1958).

Dr. PH. HEITZ
Pathologisches Institut der Universität
Hebelstraße 24
CH-4056 Basel (Schweiz)