

(Aus der Medizinischen Abteilung des Kantonspitals Winterthur. Chef-
arzt Dr. O. Roth.)

Agranulocytose als Vergiftungsfolge.
(Pyramidon, Cibalgin, Veramon, Allonal, Novalgin.)

Von Max Siegfried Meier.

In den Jahren 1932 bis 1936 kamen an der medizinischen Abteilung des Kantonspitals Winterthur sechs Fälle von Agranulocytose (Agr.) zur Beobachtung, bei denen mit größter Wahrscheinlichkeit eine medikamentöse Ätiologie angenommen werden mußte. — Einen dieser Fälle möchten wir im folgenden etwas ausführlicher wiedergeben, da nach erfolgter Heilung eingehende Kontrollversuche durchgeführt werden konnten. Bei den übrigen fünf Fällen dagegen beschränken wir uns auf kurze Zusammenfassungen und verweisen für ausführliche Angaben, speziell zahlenmäßige Blutbefunde, auf die Dissertation von Max S. Meier (1): „Beitrag zur Kenntnis der Agranulocytose unter besonderer Berücksichtigung der ätiologischen Momente“, Zürich 1936, wo außer diesen fünf Fällen noch eine Anzahl Agr. anderer Ätiologie eingehend behandelt werden. —

Agranulocytose nach Pyramidongebrauch.

Fall A.: 69jährige Hausfrau. Familienanamnese o. B. — Seit dem 46. Altersjahr in der Menopause. Vor 12 Jahren sehr starke, fieberhafte Polyarthritits, an deren Folgen während zwei Jahren krank. Wird jetzt wegen erneuter Gelenksbeschwerden und wegen Verdacht auf Carcinoma uteri in die Frauenklinik eingewiesen. Hier Radiumeinlage. Bekommt ferner wegen starker Gelenkschmerzen in 45 Tagen im ganzen 30 g Pyramidon und 51,5 g Atophan. Hat nach 37 Tagen während einer Woche subfebrile Temperaturen, dann eines Nachts einen starken Schüttelfrost und Temperaturanstieg bis 39° Celsius. — Das Blutbild zeigt eine deutliche Leukopenie (2500 Weiße pro mm³), eine hochgradige Granulocytopenie (325 Granulocyten), eine deutliche Lymphopenie (550) und eine ziemlich starke Monocytose (1625). — Nach Weglassen von Pyramidon und einer Bluttransfusion von 300 cm³ sind die Lymphocyten und Monocyten bereits am nächsten Tag zur Norm zurückgekehrt, während die Granulocyten ganz allmählich ansteigen, am dritten Tag nach der Bluttransfusion sich an der unteren Grenze der Norm bewegen, auf je 0,25 g Cibalgin (à 0,22 g Pyramidon und 0,03 g Dial), die am 4. und 5. Tag verabreicht werden, nochmals wenig absinken, um erst am 10. Tag normale Werte zu erreichen. — Erythro- und Thrombopoese o. B. — Während 12 Tagen ist das Blutbild normal. Auf 0,3 g Pyramidon erfolgt eine unwesentliche, jedenfalls nicht verwertbare leukopenische Reaktion.

Während weiteren 14 Tagen normales Blutbild. Dann nochmals Pyramidonversuch: am vorhergehenden Tag vierstündliche Leukocytenkontrolle ohne Besonderheiten. Nach normalen Nüchternwerten werden im Abstand von einigen Stunden zweimal 0,3 g Pyramidon verabreicht. Im Verlauf dieses Tages und bis zum folgenden Morgen ständiger Abfall der Leukocyten, besonders der Granulocyten (niedrigste Werte: 2800 Weiße, davon 2000 Granulocyten, 140 Monocyten und 660 Lymphocyten). Es handelt sich also um eine deutliche Granulocytopenie verbunden mit deutlicher

Lymphocytopenie und mäßiger Monocytopenie. An den folgenden Tagen erholen sich wiederum zuerst die Lymphocyten und Monocyten, während die Granulocyten erst am 4. Tag nach dem Pyramidonversuch normale Werte erreichen. Während dieser ganzen Zeit keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens.

In den folgenden 7 Tagen werden dreimal 10 cm^3 Detoxin i. v. gespritzt, worauf die Pat. deutliches intermittierendes Fieber zeigt und wiederum eine Leukopenie eintritt (3400 Weiße). Die Granulocytopenie ist ziemlich hochgradig (490 Granulocyten), die Lymphocyten sind normal (1800) und die Monocyten mäßig vermehrt (1110).

Nach weiteren 10 Tagen, an denen das Blutbild immer normal war, werden versuchsweise nochmals 10 cm^3 Detoxin i. v. gespritzt. Im Verlaufe dieses Tages sinken die Leukocytenwerte stetig ab und zwar nur auf Kosten der Granulocyten (minimale Abendwerte: 4500 Weiße, davon 2500 Granulocyten, Lymphocyten- und Monocytenwerte innerhalb der Norm). Schon am nächsten Morgen ist das Blutbild wieder normal.

Auch in der Zeit dieses Versuchs keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Nach weiteren 5 Tagen kann die Pat. geheilt entlassen werden.

Zusammenfassung: Sowohl während des ausgesprochenen agranulocytären Syndroms, das die Patientin im Anschluß an eine 45tägige Behandlung mit einer Gesamtmenge von 30 g Pyramidon aufwies, als auch nach versuchsweiser Verabreichung von $2 \times 0,3$ g Pyramidon war eine Granulocytopenie vorhanden, und zwar gleichzeitig mit Lymphocytopenie verbunden. Die Lymphocyten erholten sich beide Male zuerst, ebenso kehrten die während des agranulocytären Syndroms vermehrten und während des Pyramidonversuchs verminderten Monocyten sehr rasch zur Norm zurück, dagegen benötigten die Granulocyten zur Erholung jedesmal mehrere Tage. —

Auf dreimal 10 cm^3 Detoxin sanken die Granulocyten stark ab, die Lymphocyten blieben innerhalb der Norm und die Monocyten waren vermehrt. Im Detoxinversuch, der mit 10 cm^3 Detoxin i. v. ausgeführt wurde, zeigt sich eine deutliche Verminderung der Granulocyten, während die Lymphocyten und Monocyten innerhalb der Norm blieben. — Während der hochgradigen Granulocytopenien, die sich im Anschluß an die langdauernde Pyramidonmedikation und ferner im Anschluß an mehrere Detoxininjektionen einstellten, konnte als weiteres Symptom des agranulocytären Syndroms intermittierendes Fieber beobachtet werden. Außerdem waren diese hochgradigen Granulocytopenien mit Monocytose verbunden, eine Erscheinung, die von verschiedenen Autoren als kompensatorische Reaktion des Knochenmarks angesprochen wird. — Bei den weniger stark ausgeprägten Granulocytopenien nach dem Pyramidon- und nach dem Detoxinversuch fehlten sowohl Fieber wie Monocytose. —

Prinzipiell verschieden reagierten die Lymphocyten auf die beiden Medikamente, indem sie auf Pyramidon beide Male sehr stark absanken, nach Detoxin jedoch keine veränderten Werte zeigten.

Da nun im vorliegenden Fall der Agr. resp. dem agranulocytären Syndrom eine Pyramidonmedikation, jedoch keine Detoxinbehandlung vorausging und außerdem der Pyramidonversuch positiv ausfiel, glauben wir als ätiologisches Moment der Erkrankung Pyramidon annehmen zu dürfen. Die gleichzeitige Beeinträchtigung der Lymphocyten, die wir nach Pyramidon beide Male sahen, nach Detoxin jedoch ganz vermißten, scheint darauf hinzuweisen, daß die eine Granulocytopenie begleitende Lymphocytopenie ebenfalls Ausdruck einer

Knochenmarksschädigung (Lymphknoten im Knochenmark!) sein kann. In den Reaktionen, die nach mehreren Detoxininjektionen und auch im Detoxinversuch beobachtet wurden, erblicken wir eine plurivalente Empfindlichkeit der Granulocyten gegenüber einem meist nicht in Erscheinung tretenden Knochenmarksreiz bei bestehender granulocytopenischer Reaktionsbereitschaft des Knochenmarks.

Agranulocytose nach Cibalgingebrauch.

Fall B.: 51jährige Hausfrau, verheiratet; seit einigen Jahren in der Menopause. — Nimmt ca. eine Woche vor Krankheitsbeginn an zwei verschiedenen Tagen je eine Tablette Cibalgin (à 0,22 g Pyramidon und 0,03 g Dial) wegen Kopfschmerzen ein, bekommt beide Male kurze Zeit nach Einnahme des Medikamentes einen heftigen Schüttelfrost mit Fieber und Prostration. Unmittelbar anschließend an den zweiten Cibalgingebrauch erkrankt sie akut mit hohem Fieber, Schluckschmerzen und, nach einigen Tagen, heftigen Diarrhoen. Gesamtleukocytenzahl an unterer Grenze; hochgradige Granulocytopenie mit etwas myeloischer Reaktion, relative und absolute Lymphocytose, normale Monocytenzahl. Erythropoese nur andeutungsweise beeinträchtigt. — 12 Stunden nach Eintritt ins Spital exitus letalis.

Agranulocytose nach Veramongebrauch.

Fall C.: 94jährige, ledige Hausfrau wird mit arteriosklerotischen Beschwerden ins Spital eingewiesen. Blutbild ganz normal. Während Bronchitis deutliche Leukocytose mit Linksverschiebung. — Später bekommt Pat. wegen Unruhe während 22 Tagen im ganzen 40 Tabl. Veramon, die 11,6 g Pyramidon und 4,4 g Veronal enthalten. Erkrankt dann plötzlich mit ausgesprochenem agranulocytärem Syndrom; hochgradige Granulocytopenie bis vollständiges Fehlen der Granulocyten, mit leichter Verminderung der Monocyten, Lymphocytenwerte an unterer Grenze der Norm. Erythro- und Thrombopoese nie beeinträchtigt. — Trotz sofortigem Absetzen des Veramons in zwei Tagen exitus letalis.

Agranulocytose nach Allonalgebrauch.

Fall D.: 69jähriger Mann, Handlanger, mit Tbc. des linken Malleolus int. und Prostatahypertrophie; mit normalem Blutbild bei Spitaleintritt. — Während Cystitis deutliche Leukocytose mit mäßiger Linksverschiebung. — Bekommt während 65 Tagen täglich 2 Tabletten Allonal, also im ganzen 13,0 g Pyramidon salzartig gebunden an 10,4 g Allylisopropylbarbitursäure. Zeigt 10 Tage vor Abschluß dieser Medikation eine leichte Leukopenie und Granulocytopenie, bekommt später dann plötzlich ein typisches agranulocytäres Syndrom mit hochgradiger Granulocytopenie bis sogar vollständigem Fehlen der Granulocyten, leichter absoluter Lymphopenie und mit vollständigem Fehlen der Monocyten. Thrombopoese nicht beeinträchtigt, vermehrter Untergang von Erythrocyten macht sich im Blutbild durch mäßige Erythropenie und im Blutserum durch erhöhten Bilirubin Gehalt bemerkbar, während noch Zeichen eines Ikterus fehlen. Trotz sofortigem Absetzen des Allonals und trotz zwei Bluttransfusionen von 290 cm³ und 390 cm³ am 4. Krankheitstag exitus letalis.

Agranulocytosen nach Novalgingebrauch.

Fall E.: 71jähriger Mann, Gemüsehändler, mit arteriosklerotischen Herzbeschwerden und Schwindelanfällen; mit normalem Blutbild. Bekommt im Spital einen Herpes zoster; es werden ihm wegen seiner Schmerzen in 43 Tagen im ganzen ca. 2,1 g Pyramidon und 43,5 g Novalgin verabreicht. Die Medikamente wurden während dieser langen Zeit anscheinend anstandslos vertragen, dann aber bekam Pat. plötzlich hohes Fieber, aber ohne Halsschmerzen (trotz Nekrosen in Tonsillengegend, die bei der Sektion noch festgestellt werden konnten); im Blutbild fehlen die Granulocyten vollständig, die Lymphocytenwerte sind normal, während eine starke absolute Monocytose (bis 4760 pro mm³) besteht, die die Gesamtleukocytenzahl fast normal erscheinen läßt! — Sofortiges Absetzen des Novalgins bewirkt nach vier Tagen Erscheinen der Granulocyten. Bluttransfusion von 360 cm³ ist von einer starken Leukocytose (bis 26 500) mit starker Linksverschiebung gefolgt. Immer normales rotes Blutbild und normale Thrombocytenwerte. — Dann wiederum Fieberanstieg, Desorientiertheit, Facies abdominalis, Verdacht auf Perforationsperitonitis und Exitus letalis. — Sektion: Diverti-

culosis des Sigmoids, ein Divertikel mit Perforationsöffnung, diffuse fibrinös-eitrige Peritonitis.

Fall F.: 52jährige Hausfrau, verheiratet, die vor 4 Jahren Morbus Bang durchgemacht hat und vor einem halben Jahr wegen Osteoarthritis mit Röntgenstrahlen behandelt worden ist, kommt ins Spital wegen schwerer Osteoarthritis, Pneumonie und Pleuritis beider Lungenunterlappen. Unter Novalgin-Medikation deutliches Zurückgehen der subjektiven Symptome der Osteoarthritis. Hat während vier Monaten dauernd eine mäßige Leukopenie (um 3000 Leukocyten), mit leichter Granulocytopenie und deutlicher Lymphocytopenie. Nur nach Röntgenbestrahlung der langen Röhrenknochen vorübergehende Normalisierung des Blutbildes möglich. Bekommt in 146 Tagen im ganzen 205,5 g Novalgin. Dann plötzlich hohes Fieber, ohne Halsbefund und ohne sonstige Beschwerden; hochgradige Granulocytopenie, Lymphocytopenie und vollständiges Fehlen der Monocyten. — Erythropoese nie beeinträchtigt, Thrombocytenwerte etwas vermehrt. — Sofortiges Absetzen des Medikamentes. Bluttransfusion von 400 cm³ erhöht nur die Lymphocytenzahl, am 6. Tag nach Fieberanstieg exitus letalis.

Wenn wir nun die Ätiologie der beschriebenen sechs Fälle und der analogen Fälle der Literatur genauer betrachten, müssen wir prinzipiell zwei Hauptfaktoren unterscheiden, nämlich die dispositionellen und die kausalen Momente. — Von den dispositionellen Momenten wiederum wären die ererbte Disposition (Bickel (2)), die erworbene Disposition, vor allem durch infektiöse Vor- und Begleitkrankheiten, die mit einer leukopenischen resp. granulocytopenischen Reaktion einhergehen (Typhus, Grippe, Masern, Impfmalaria, Kala-Azar, Lues, alkohol. Lebercirrhose, Milztumor, häufige Anginen, Polyarthritis rheumatica, gewisse Tuberkulosen), das Alter, das Geschlecht und die Berufsdisposition (vor allem Benzolarbeiter) zu nennen. —

Bei unsern sechs Fällen ist vor allem auffallend, daß es sich durchwegs um ältere bis sehr alte Leute handelt. Eine ererbte Disposition konnte in keinem Falle nachgewiesen werden. Dagegen scheinen gewisse erworbene Dispositionen vorzuliegen. Besonders Fall F dürfte durch den vor vier Jahren überstandenen Morbus Bang, eventuell auch durch die vorausgegangene Röntgenbestrahlung und insbesondere durch die begleitende Osteoarthritis chronica, die bekanntlich mit deutlicher leukopenischer Reaktion einhergehen kann, sich eine Disposition zu leuko- resp. granulocytopenischer Reaktionsweise erworben haben. — Ferner könnte im Falle A die Polyarthritis chronica, eventuell auch die Radiumbehandlung, eine gewisse Disposition geschaffen haben. — Hormonale Störungen als disponierende Momente lassen sich bei unsern Fällen nicht eindeutig nachweisen, es sei denn, wir wollten in Anlehnung an eine Untersuchung von Plum (3) hervorheben, daß sich alle unsere Patienten im oder jenseits des Klimakteriums befinden, indem wir für den Mann ein dem weiblichen Klimakterium analoges, aber 20 Jahre später eintretendes Alter annehmen. — Die Fußtuberkulose und die Prostatahypertrophie des Falles C sind wohl ohne Einfluß auf die Disposition, da dieser Mann noch kurze Zeit vor Beginn der Agr. eine Cystitis mit deutlicher Leukocytose durchgemacht hat. —

Von den kausalen Faktoren treten neben den aktinischen, hormonalen, diätetischen und infektiösen heute vor allem die medikamentösen Ursachen in den Vordergrund. Es seien daher die Medikationen unserer Fälle in untenstehender Tabelle zusammengestellt:

Fall	Medikament	Menge	Dauer d. Medikation
A	Pyramidon	30 g Pyramidon	in 45 Tagen
B	Cibalgin	2 × 0,25 g Cibalgin: 0,44 g Pyramidon und 0,06 g Dial	an 2 verschiedenen Tagen
C	Veramon	16 g Veramon: 11,6 g Pyramidon und 4,4 g Veronal	in 22 Tagen
D	Allonal	23,4 g Allonal: 13,0 g Pyramidon salzartig gebunden an 10,4 g Allylisopropylbarbitursäure	in 65 Tagen
E	Novalgin und Pyramidon	43,5 g Novalgin und 2,1 g Pyramidon	in 43 Tagen
F	Novalgin	205,5 g Novalgin	in 146 Tagen

Aus obiger Zusammenstellung geht deutlich hervor, daß die Fälle A, B, C, D und E alle Pyramidon erhielten, entweder allein, oder mit Barbituraten kombiniert, oder, wie im Fall D, an ein Barbiturat salzartig gebunden. Dagegen bekam Fall F kein Barbitursäurederivat und auch kein eigentliches Pyramidon. Doch fällt sofort die große Ähnlichkeit der Konstitutionsformel des Pyramidons (Dimethylamino-phenyldimethylpyrazolon) und derjenigen des Novalgins (phenyldimethylpyrazolonmethylaminosulfonsaures Natrium) auf. — Aus diesen Tatsachen lassen sich nun folgende Schlüsse ziehen:

1. Es scheint wahrscheinlicher, daß der gemeinsame Nenner der sechs Agr.-Fälle im Pyramidon oder in einem dem Pyramidon sehr ähnlichen Medikament zu suchen ist, währenddem die Barbiturate nur einen verschlimmernden oder gar keinen Einfluß haben.

2. Da zwei Medikamente mit sehr verwandter, aber nicht kongruenter Konstitutionsformel dieselben Erscheinungen bewirken können, scheint die Möglichkeit gegeben, daß erst durch einen gewissen Abbau im Magendarmkanal Produkte entstehen, die die eigentlichen ätiologischen Momente darstellen.

In der Literatur, besonders in der amerikanischen und skandinavischen, sind eine große Anzahl von Agr. nach Gebrauch von Pyramidon (= Amidopyrin) oder pyramidonhaltigen Medikamenten beschrieben worden (K r a c k e und P a r k e r (4), P l u m (3), B o n s d o r f f (5), H o l t e n (6) u. a.). — Die pyramidonhaltigen Medikamente sind zum großen Teil Präparate, die eine Kombination von Pyramidon und einem Barbitursäurederivat darstellen. Es ist daher sehr begreiflich, daß lange Zeit auch die letzteren als Ursachen der Agr. in Frage kamen. B e n j a m i n und B i e d e r m a n n (7) haben daher einem Patienten, der nach Gebrauch eines solchen Kombinationspräparates eine Agr. bekam, im Stadium der vollständigen Heilung Barbiturate allein in kleinen Mengen verabreicht. Doch das Resultat war durchaus negativ. Dem gleichen Patienten gaben sie darauf 0,7 g Pyramidon, auf die er sofort deutlich reagierte. — Auch die Tierversuche mit den Barbituraten sind im allgemeinen negativ ausgefallen; nur nach Luminal-Verfütterung beobachteten T u r l e y und S h o e m a k e r (zit. nach B o n s d o r f f (5)) eine Granulocytopenie. Obschon also eindeutige Beweise weder für noch gegen die ätiologische Bedeutung der Barbitu-

rate vorliegen, neigen die meisten Autoren zu der Auffassung, daß die Barbiturate keine schädigende Wirkung auf das Knochenmark ausübten, mit Ausnahme des Luminals. Von klinischer Seite wurde nämlich wiederholt darauf aufmerksam gemacht, daß besonders die Kombination von Pyramidon mit Luminal gefährlich zu sein scheine.

Wenn wir nun die Konstitutionsformel des Luminals (Phenyläthylbarbitursäure) und diejenige des Pyramidons und Novalgins vergleichen, so fällt vor allem auf, daß alle drei Medikamente eine Phenylgruppe enthalten, die leicht abgespalten werden kann. Es wurde daher die Vermutung ausgesprochen, daß freies Benzol entstehe, und daß dieses dann wie bei einer gewöhnlichen Benzolvergiftung das Knochenmark schädige. Doch dabei wurde übersehen, daß erst viel größere Benzoldosen eine deutliche Wirkung zeigen (Selling zit. nach Frank (8)). — Kracke (4) kam daher auf die Vermutung, daß gewisse durch einen atypischen Abbau im Magendarmkanal entstandene Oxydationsprodukte des Benzols die *materia peccans* darstellten. Er hat daher Kaninchen Catechol und Chinon verfüttert und dabei einen deutlichen depressiven Effekt auf das weiße Blutbild gesehen, während die Verfütterung von Pyramidon fast stets ein negatives Resultat lieferte. Daneben hat er aber gezeigt, daß auch *in vitro* Pyramidon leicht zu diesen Produkten oxydiert werden kann, insofern das unter Bedingungen geschieht, die „denjenigen des Verdauungstraktus entsprechen“. Auch mit ortho-Oxybenzoesäure konnte er bei Kaninchen eine Leukopenie erzeugen, nicht aber mit meta-Oxybenzoesäure. Gerade aus diesen geringen Verschiedenheiten der Stellung im Molekül ersehen wir, welche große Rolle das Auftreten eines bestimmten atypischen Abbaues spielen kann. Aus diesen Daten glaubt Kracke auch erklären zu können, warum *Acidum acetylosalicylicum* sozusagen nicht in Frage kommt, da die Oxydation zu den genannten Produkten hier schwerer vor sich geht.

Es bleibt aber noch die Frage offen, weshalb unter vielen Hunderten von Patienten, die Pyramidon verabreicht bekommen, nur bei einigen wenigen dieser atypische Abbau entstehe. Ferner stellt sich die Frage, weshalb die einen auf wenige, kleine Dosen mit einem schweren agranulocytären Syndrom reagieren, während andere wieder große Dosen von Pyramidon wochenlang anstandslos ertragen und erst dann plötzlich ein agranulocytäres Syndrom bekommen. —

Man hat daher an eine Idiosynkrasie resp. Allergie gedacht und versucht mittels Hauttesten die überempfindlichen Personen zu identifizieren (Plum (3), Randall (9) u. a.), doch sind sie meistens negativ ausgefallen.

Es ist dies aber leicht verständlich, da außer dem Knochenmark die Haut nicht gleichzeitig Shockorgan sein muß (und umgekehrt Pyramidon-Exantheme ohne gleichzeitige Blutveränderung bekannt sind Kämmerer (10), Dennig (11), Bonsdorff (5)), und da eben vielleicht nur bei oraler Verabreichung im Magendarmkanal die schädigenden Abbauprodukte entstehen. — Bei denjenigen Patienten, die während langer Zeit Pyramidon anstandslos ertrugen, dann aber plötz-

lich eine Agr. bekamen, wurde an eine allmähliche Sensibilisierung gedacht. K ä m m e r e r (10) erwähnt zwar einige Beispiele allmählicher Sensibilisierung auf Medikamente, doch scheinen sie eher zu den Seltenheiten zu gehören. —

Unser Fall B scheint eine deutliche allergische Reaktion darzustellen. Nach zweimaligem Gebrauch von je einer Tablette Cibalgin an zwei verschiedenen Tagen zeigten sich jedesmal einige Zeit nach der Einnahme Schüttelfrost, Fieber und Prostration und beim zweitenmal folgten die übrigen Zeichen der Agr. unmittelbar darauf. Man kann sich aber auch hier fragen, ob diese kleinen Mengen Pyramidon oder die oben genannten atypischen Abbauprodukte diese allergische Reaktion auslösten.

Unsere Fälle A, C, D, E und F dagegen erhielten größere Gesamtmengen Pyramidon oder pyramidonhaltiger Mittel resp. Novalgin, und zwar über 22 bis 146 Tage verteilt. Fall D wies 10 Tage vor Beginn der Agr. eine geringgradige Leukopenie mit Granulocytopenie auf, die vielleicht als erstes Anzeichen der medikamentösen Knochenmarksschädigung hätte bewertet werden können. Bei Fall F bestand während vier Monaten eine leichte Leukopenie mit leichter Granulocytopenie und deutlicher Lymphocytopenie, doch dürften diese Blutveränderungen durch die Osteoarthritis bedingt gewesen sein. Bei den Fällen A, C und E hingegen bestanden überhaupt keinerlei Symptome, die eine Knochenmarksschädigung hätten vermuten lassen. — Außer dem symptomlosen Vertragen des Medikamentes während langer Zeit ist aber diesen vier Fällen vor allem noch das hohe Alter gemeinsam. Wir dachten daher an eine schlechte Ausscheidung, die zur Retention des Medikamentes geführt hätte, die dann ihrerseits durch die kumulierende Wirkung das Knochenmark geschädigt hätte. In diesem Sinne wurden bei Fall D gleich nach dem Tode Harn, Leber und Milz auf Pyramidon untersucht, doch mit vollständig negativem Resultat. Nach den oben erwähnten Theorien von Kracke wäre aber dieses Resultat durchaus verständlich, da man eher auf die Retention von Oxydationsprodukten des Benzols hätte untersuchen müssen. — Es bleibt daher auch hier die Frage offen, ob nach langem symptomlosem Verlauf plötzlich aus uns unbekanntem Gründen ein atypischer Abbau entstanden sei, der kleine Mengen bestimmter Produkte geliefert hätte, auf die das Knochenmark allergisch reagierte, oder ob, und diese Annahme scheint uns ebenso möglich, bei diesen alten Leuten die Ausscheidung und Entgiftung schlecht funktionierten, wodurch allmählich eine Retention der schädigenden Abbauprodukte entstand, die dann in genügender Menge auf das Knochenmark direkt toxisch wirkten.

Es ist auch ohne weiteres verständlich, daß es sich bei den vorliegenden Vergiftungsfolgen nicht um eigentliche Pyramidonintoxicationen handelt, da bei diesen große, in kurzer Zeit eingenommene Pyramidondosen in Frage kommen, die eindrucksvolle Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems verursachen und in seltenen Fällen in einigen Stunden zum Tod führen (15) (16).

Wir sind der Ansicht, daß qualitative und quantitative chemische Untersuchungen der typischen resp. atypischen Abbauprodukte weitere Klärung bringen könnten. — Insbesondere wären Tierversuche wünschenswert, bei denen Catechol und Chinon intravenös verabreicht würden, um analog zum Benzoldie Menge festzustellen, die notwendig ist, um eine leichtere resp. schwere Knochenmarksschädigung zu erzeugen.

Wir sind uns durchaus bewußt, daß wir unsere Auffassung, es handle sich bei den Fällen A und C bis F eher um eine direkt toxische Wirkung atypischer Abbauprodukte, vorläufig nur durch das Ergebnis der klinischen Beobachtung und durch logische Folgerungen stützen können. Wir wissen, daß wir die medikamentöse Ursache bei unsern Fällen B bis F nicht mit eindeutigen Beweisen belegen können, da diese fünf Patienten ad exitum kamen, und daher nachträgliche Experimente, wie sie in unserem Falle A, wie auch von Benjamin und Biedermann (7), Madison und Squier (12), Zinberg (13), Corelli (14) u. a. an geheilten Patienten ausgeführt worden sind, bei diesen fünf Fällen unmöglich waren, doch ist die Wahrscheinlichkeit dieser Annahme eine äußerst große.

Zusammenfassung:

Es wurde ausführlich über einen Fall von Agr. resp. agranulocytärem Syndrom nach Pyramidonmedikation berichtet, bei dem im Stadium der Heilung durch zweimalige Pyramidonverabreichung eine deutliche Granulocytopenie experimentell verursacht werden konnte. Ferner wurde über fünf Agranulocytosen berichtet, bei denen mit größter Wahrscheinlichkeit pyramidonhaltige Medikamente resp. Novalgin als Ursache angesehen werden müssen.

Von den sechs Fällen scheint ein Fall pathogenetisch eine allergische Reaktion darzustellen, während nach unserer Ansicht in den übrigen fünf Fällen, die alle ältere Leute betrafen, eher eine toxische Wirkung auf das Knochenmark vorliegt, die wahrscheinlich durch atypische, eventuell retinierte Abbauprodukte der betreffenden Medikamente verursacht ist.

Literatur: 1. Meier, Max S.: „Beitrag zur Kenntnis der Agranulocytose unter besonderer Berücksichtigung der ätiologischen Momente.“ Diss. Zürich 1936 — (die Fälle B bis F entsprechen den Fällen 5 bis 9 dieser Arbeit). — 2. Bickel, L.: Wien. klin. Wschr. 1929, S. 179. — 3. Plum, P.: The Lancet 1935, S. 14. — 4. Kracke, R. R. and Parker, F. P.: J. amer. med. Assoc. 1935, vol. 105, S. 960. — 5. Bonsdorff, B. von: Klin. Wschr. 1935, S. 465. — 6. Holten, Nielsen und Transbøl: Acta med. scand. vol. 34, fasc. 1, 1934. — 7. Benjamin, J. R. and Biedermann, J. B.: J. amer. med. Assoc. 1934, vol. 103, 1, S. 161. — 8. Frank: Berl. klin. Wschr. 1915, 2, Nr. 37 und 41. — 9. Randall, C. L.: J. amer. med. Assoc. 1934, vol. 102, S. 1137. — 10. Kämmerer, H.: Allergische Diathese u. allergische Erkrankungen, 1934. — 11. Dennig: Dtsch. med. Wschr. 1935, S. 1349. — 12. Madison, W. F. and Squier, T. L.: J. amer. med. Assoc., vol. 102, 1, S. 755. — 13. Zinberg, S., Katzenstein, L. and Wice, L.: J. amer. med. Assoc. 1934, vol. 102, 2, S. 2098. — 14. Corelli, F.: Hämatologicae (Pavia), Arch. 15, 1934, S. 663—695. — 15. Schneider, Ph.: Sammlung von Vergiftungsfällen. 1932, Bd. 3, S. 133, A. 232. — 16. Wagner, K.: Sammlung von Vergiftungsfällen. 1932, Bd. 2, S. 111, A. 134.

Anschrift des Verfassers: Dr. med. M. S. Meier, Medizin. Abteilung des Kantospitals Winterthur.