

Experimentelle Nebennierenrindenblutungen an anticoagulierten Ratten, ausgelöst durch Stimulation der Nebennierenrinde*

ROLF MARKUS HALLER

Pathologisches Institut des Kantonsspitals St. Gallen
(Chefarzt: PD Dr. R. SIEBENMANN)

Eingegangen am 20. Juli 1968

Experimental Adrenocortical Hemorrhage in Anticoagulated Rats Induced by Stimulating the Adrenal Cortex

Summary. Anticoagulation of albino-rats with p-chlorphenylpropyl-oxy-cumarine (0.02 mg/100 g daily for 6 days) induces a hemorrhagic diathesis without adrenal hemorrhage. Stimulation of the adrenal cortex by 0.02 mg/100 g Synacthen® (Ciba) on the 6th experimental day, however, is followed by focal and confluent adrenocortical hemorrhages in 40% of the rats. At this dosage level adrenocortical stimulation without adrenocortical hemorrhages is observed in the normal rat. Hemorrhages occur only after stimulation with 0.03/100 g Synacthen® and with increases in the dosage.

The statistical significance ($p < 0.05$) of these experiments demonstrates that in the rat with hemorrhagic diathesis adrenocortical stimulation produces cortical hemorrhage, and that both factors are cumulative. The results suggest adrenocortical stimulation may be important for the pathogenesis of the Waterhouse-Friderichsen-syndrome and for the adrenal hemorrhages observed after anticoagulant therapy in man.

Zusammenfassung. Die Antikoagulation von Albinoratten mit p-chlorphenylpropyl-oxy-Cumarin führt bei einer Dosis von täglich 0,02 mg/100 g K.G. während 6 Tagen zur hämorrhagischen Diathese, ohne daß dabei Nebennierenblutungen auftreten. Die einmalige Stimulation der Nebennierenrinde mit 0,02 mg/100 g K.G. Synacthen® (Ciba) am 6. Versuchstag führt aber bei 40% der Versuchstiere zu herdförmigen oder konfluierenden Rindenblutungen. Bei dieser Dosierung bewirkt Synacthen® (Ciba) eine eindeutige Rindenstimulation, bei der nicht antikoagulierten Ratte jedoch noch keine Rindenblutungen. Diese treten nach Synacthen allein erst ab 0,03 mg/100 g und mit der Dosis zunehmend auf.

Der Versuch zeigt mit einer Signifikanz von $p < 0,05$, daß bei einer hämorrhagischen Diathese die Stimulation durch ACTH Nebennierenrindenblutungen auszulösen vermag, und daß beide Faktoren sich kumulativ verhalten. Die Bedeutung dieser Beobachtung für die Pathogenese des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms und für die beim Menschen unter Antikoagulantien-Behandlung auftretenden Nebennierenblutungen wird diskutiert.

Es ist heute nicht mehr daran zu zweifeln, daß das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (WFS) bei der akuten Meningokokkensepsis ein Äquivalent des generalisierten Shwartzman-Phänomens darstellt. Insbesondere kann bei dem an einem WFS erkrankten Menschen die gleiche Störung des Gerinnungssystems nachgewiesen werden wie beim experimentellen Shwartzman-Sanarelli-Phänomen (KRECKE, BOHLE u. LASCH, 1963). Ungeklärt bleibt aber nach wie vor die Diskrepanz zwischen der definitionsgemäß obligaten hämorrhagischen Nebennieren-

* Mit Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Kredit Nr. 4578.

infarzierung beim Menschen und den nur unbedeutenden Nebennierenläsionen beim experimentellen generalisierten Schwartzman-Phänomen. Nachdem wir in früheren Versuchen am Kaninchen die Bedeutung der intravasalen Gerinnung für die Pathogenese der Nebennierenhämorragie untersucht hatten (PATAKI, 1967), versuchten wir bei der Ratte zu klären, inwiefern Nebennierenblutungen bei einer induzierten hämorragischen Diathese durch eine ACTH-Stimulation der Nebennierenrinde beeinflußt werden.

Die *Pathogenese des WFS* ist sicher komplex. Neben der *Endotoxinämie* (LEVIN u. CLUFF, 1964 und 1965) ist eine durch die generelle *Mikrothrombosierung* bedingte Zirkulationsstörung im Spiel, welche aus gefäßanatomischen Gründen in der Nebenniere (eine Vene drainiert das Capillarbett multipler Arterien, HARRISON u. HOBY, 1960) auf Sonderverhältnisse stößt. Überdies ist anzunehmen, daß eine perakute septische bakterielle Infektionskrankheit wie das WFS für den Organismus einen erheblichen *Stress* darstellt und zu einer endogenen Stimulation der NNR führt (MARGARETTEN u. MCADAMS, 1958). Schließlich ist auch anzunehmen, daß die *hämorragische Diathese* für die Entstehung der Nebennierenläsion eine entscheidende Rolle spielt. Sie ist beim WFS Folge des Verbrauchs plasmatischer Gerinnungsfaktoren (Faktor I, II, V und VIII) im Ablauf einer disseminierten intravasalen Gerinnung. Diese Aufbrauchsikoagulopathie ist von einer Thrombocytopenie begleitet (KOLLER, 1966).

Von diesen Faktoren führen auch einzelne gelegentlich beim Menschen zu Nebennierenblutungen: So sind uns 3 Fälle bekannt, wo eine exogene *NNR-Stimulation mit ACTH* zu Nebennierenblutungen führte, ohne daß eine allgemeine hämorragische Diathese vorlag (GREENE, 1953; WILSON u. ROTH, 1953; GALIN, 1958). Tierexperimentell konnten WILBUR u. RICH (1953) bei Ratten durch wiederholte ACTH-Behandlungen NNR-Blutungen auslösen.

Die *hämorragische Diathese* allein, insbesondere die durch *Antikoagulantien* induzierte, kann ebenfalls als alleiniger Faktor zu Nebennierenblutungen führen. Diese Antikoagulantienblutungen sind selten, immerhin sind aber im Schrifttum über 40 Fälle mitgeteilt, davon 2 auch aus unserem Land (MERZ u. AUFDERRAUR, 1952; UEHLINGER, 1961). AMADOR (1965) sowie McDONALD, MYERS u. PARDO (1966) haben die Mehrzahl dieser Fälle im Übersichtsarbeiten erfaßt. Die Zahl unpublizierter Fälle ist vermutlich recht hoch. Die Ursache tödlicher Nebennierenblutungen unter Antikoagulantien beim Menschen ist unklar, jedenfalls fehlen für die mitgeteilten Fälle diesbezügliche Angaben. Eine Ausnahme bildet der von MOOLTEN (1957) beschriebene heparinisierte Patient, bei dem eine ACTH-Behandlung durchgeführt wurde. Tierexperimentell klärten VAN CAUWENBERGE u. JAQUES (1959) den Effekt von ACTH und Stress an der antikoagulierten Ratte bezüglich allgemeiner hämorragischer Diathese, wobei sie am Rande auf gelegentliche Nebennierenblutungen hinwiesen. Dagegen gelang es HOELSCHER (1953) nicht, am antikoagulierten Kaninchen durch Stress Nebennierenblutungen zu erzeugen.

Bei der experimentellen intravasalen Gerinnung treten unter ACTH-Stimulation vermehrt NNR-Blutungen auf. Es ist dies für die Ratte (GABBANI, SELYE u. TUCHWEBER, 1965 und MARGARETTEN, ELTING, ROTHEMBERG u. McKAY, 1965) sowie am Kaninchen (PATAKI, 1966) nachgewiesen. LEVIN u. CLUFF (1965) fanden überdies beim Kaninchen auch unter Endotoxinämie nach ACTH-Stimulation vermehrt NNR-Blutungen.

Die erwähnten humanpathologischen und tierexperimentellen Beobachtungen lassen erkennen, daß eine NNR-Stimulation wahrscheinlich einen selektiv auf die NN gerichteten blutungsfördernden Effekt enthält. Im vorliegenden Experiment versuchen wir — in Analogie zum WFS, jedoch unter Ausschluß von Endotoxinwirkung und intravasaler Gerinnung — zu erfahren, ob eine einmalige, dosierte ACTH-Stimulation, die noch keine Rindenblutungen auslöst, bei gleichzeitiger Antikoagulation mit einem Cumarinderivat, zu NNR-Blutungen führt. Die Cumarin-Koagulopathie entspricht nur einem Teil der beim WFS nachweisbaren hämostatischen Läsion (bestehend aus Koagulopathie, Thrombopenie und toxischem Gefäßwandschaden). Sie unterscheidet sich von der Verbrauchs-

koagulopathie zur Hauptursache darin, daß sie keine Fibrinogenopenie einschließt. Dagegen ist sie identisch mit der Koagulopathie des indirekt antikoagulierten Menschen. Der Versuch kann somit auch als Modell zur Klärung der auslösenden Faktoren der Nebennierenantikoagulationsblutung des Menschen gelten.

Material und Methode

20 männliche und 20 weibliche Albinoratten (Stamm CF, Tierzuchtstation, Kantonales Tierspital Zürich) im Gewicht von 80—110 g wurden in 4 Gruppen zu je 5 männlichen und 5 weiblichen Tieren aufgeteilt und während 6 Tagen wie folgt behandelt:

Gruppe E. Antikoagulation

Cumarin 0,02 mg/100 g Körpergewicht in 1 ml Gummi arabicum susp. täglich p.o., am 6. Tag dazu Suspensionslösung für ACTH 0,1 ml s.c.

Gruppe F. NNR-Stimulation

Gummi arabicum 1 ml täglich p.o., am 6. Tag dazu *ACTH* 0,02 mg/100 g Körpergewicht s.c.

Gruppe G. Antikoagulation und NNR-Stimulation

Cumarin 0,02 mg/100 g Körpergewicht in 1 ml Gummi arabicum susp. täglich p.o., am 6. Tag dazu *ACTH* 0,02 mg/100 g Körpergewicht s.c.

Gruppe H. Kontrollen

Gummi arabicum 1 ml täglich p.o., am 6. Tag dazu Suspensionslösung für ACTH 0,1 ml s.c.

Antikoagulans¹

3-(1'-(p-chlorphenyl)-propyl)-4-oxy-cumarin. Die Substanz hemmt als indirektes Antikoagulans die Synthese der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (JUERGENS, 1953). Sie wurde in 4% Gummi arabicum desencymatum suspendiert und den Tieren mit der Schlundsonde gegeben. In *Vorversuchen* an insgesamt 23 Ratten der gleichen Zucht ermittelten wir die geeignete Tagesdosis: 0,02 mg/100 g Körpergewicht täglich während 6 Tagen p.o. bewirkten eine massive Hypokoagulabilität, die wir am 7. Tag durch Prothrombinzeitbestimmungen an 15 Ratten im Herzblut feststellten. Die normalerweise für die Ratte um 10 sec liegende Prothrombinzeit wurde durch die Antikoagulation stark verlängert und betrug teilweise mehr als 2 min.

ACTH²

$\beta 1-24$ Tetracosapeptid (Synacthen®) als Zn-Depotformulierung. Das Präparat wurde mit einer Suspensionslösung (Zn-hydroxyphosphat) verdünnt und den Tieren am 6. Versuchstag einmalig s.c. injiziert. In *Vorversuchen* an 24 Ratten der gleichen Zucht zeigte sich, daß 0,03 mg/100 g Körpergewicht gelegentlich zu kleinen herdförmigen NNR-Blutungen führt, die mit steigender Dosis konstanter und ausgedehnter werden. In unserem Hauptversuch stimulierten wir mit 0,02 mg/100 g Körpergewicht. Nach Angaben der Hersteller entspricht dies einer kräftigen Stimulation; die Ratte antwortet darauf innert 10 Std mit einer starken Steigerung der Plasmacorticosteronwerte.

¹ Wir danken der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. A.-G., Basel, für die freundlicherweise überlassene Versuchsmenge herzlich.

² Der Firma Ciba A.-G., Basel, sei für die freundlicherweise zur Verfügung gestellten Versuchsmengen sowie Angaben über die pharmakologischen Eigenschaften des Präparates herzlich gedankt.

Die Tiere wurden in Käfigen zu 5 Ratten nach Geschlechtern getrennt bei einer Temperatur von 21°C gehalten. Futter (Mischkörner-Rattenwürfel „Nafag“, Gossau/SG) und Wasser ad libitum. Gewichtskontrollen alle 2 Tage und vor der Tötung.

Am 8. Versuchstag — 48 Std nach der ACTH-Injektion — wurden die Tiere in Äthernarkose durch Durchtrennen der proximalen Halsgefäße und Ausbluten getötet. Vollständige Autopsien. Makroskopische Beurteilung der allgemeinen hämorrhagischen Diathese. Die NN wurden auspräpariert, frisch formolfixiert und nach 3 Tagen paarweise gewogen.

Histologische Untersuchung der NN: Paraffineinbettung, Stufenschnitte, HE-Färbung, qualitative Beurteilung bezüglich Stimulationseffekt und Rindenhämorragien.

Die Resultate wurden mit dem χ^2 -Test auf ihre Signifikanz geprüft.

Ergebnisse

1. Allgemeines, Gewichtszuwachs

Das Verhalten der Tiere während des Versuches war bezüglich Aktivität und Freßlust unauffällig. Die durchschnittliche Gewichtszunahme betrug für die Gruppen E und G 9,5 bzw. 11,5 g; für die Gruppen F und H 18,0 bzw. 16,0 g. Es ergibt sich somit für die antikoagulierten Tiere eine gewisse Wachstums-hemmung.

2. Allgemeine hämorrhagische Diathese, Spontantodesfälle

Einzelheiten sind der Tabelle zu entnehmen. Vergleichend lässt sich folgendes aussagen:

In der *Gruppe E (Antikoagulation)* war bei 4 Tieren eine schwere hämorrhagische Diathese nachweisbar, die bei einem Tier 8 Std vor Versuchsende zum Tod geführt hatte; ein Tier wurde im hämorrhagischen Schock getötet. 3 Tiere zeigten geringe allgemeine Blutungen, 3 keine.

Die *Gruppe F (Stimulation der NNR)* ergab weder Spontantodesfälle, noch waren Blutungen zu beobachten.

Aus der *Gruppe G (Antikoagulation und Stimulation der NNR)* zeigten wiederum 4 Tiere eine schwere hämorrhagische Diathese, wovon eines 10 Std nach der Stimulation an inneren Blutungen starb. Bei 2 Tieren waren geringe Blutungen nachweisbar, bei 4 keine.

In der *Gruppe H (Kontrollen)* waren weder Spontantodesfälle noch Blutungen zu verzeichnen.

Die Blutungen traten am häufigsten in der Subcutis im Bereich der Injektionsstelle auf. Weitere Blutungen fanden sich auf der Pleura, im Thymus, im Retroperitoneum, in den Samensträngen; vereinzelt zeigten sich auch blutige Höhlenergüsse. Der Magendarmtrakt sowie die ableitenden Harnwege waren nicht betroffen. Blutungen nach außen wurden nicht festgestellt.

3. Nebennierenbefunde

Einzelheiten sind der Tabelle zu entnehmen. Der Stimulationseffekt war mit der hier verwendeten Untersuchungstechnik nicht ausgeprägt nachweisbar. Die relativen NN-Gewichte der stimulierten und nicht stimulierten Tiere unterscheiden sich nicht. Echte Rindenhypertrophien werden mit dem verwendeten Präparat nach Angaben der Hersteller erst nach wiederholter Stimulation beobachtet. Der Lipoidgehalt wurde im Interesse einer vollständigen Verarbeitung mit Einbettschnitten nicht beurteilt. Unter den stimulierten NNR war recht

Tabelle. Allgemeine hämorrhagische Diathese, NNR-Blutungen und relatives NN-Gewicht

	Nr.	Allgemeine hämorrhagische Diathese	NNR-Blutung	Relatives NN-Gewicht (mg/100 g)
Gruppe E				
♂	21	leicht	0	21
	22	keine	0	20
	23	schwer	0	37
	24	schwer	0	31
	25	schwer	0	32
♀	26	leicht	0	30
	27	leicht	0	25
	28	keine	0	25
	29	schwer	0	30
	30	keine	0	28
Gruppe F				
<i>NNR-Stimulation</i>				
♂	21	keine	0	22
	22	keine	0	23
	23	keine	0	23
	24	keine	0	23
	25	keine	0	24
♀	26	keine	0	21
	27	keine	0	30
	28	keine	0	29
	29	keine	0	25
	30	keine	0	27
Gruppe G				
<i>Antikoagulation NNR-Stimulation</i>				
♂	21	keine	++	24
	22	keine	+	25
	23	keine	0	25
	24	leicht	0	24
	25	schwer	+++	33
♀	26	schwer	+	40
	27	leicht	0	26
	28	schwer	0	41
	29	keine	0	28
	30	schwer	0	29
Gruppe H				
<i>Kontrollen</i>				
♂	21	keine	0	25
	22	keine	0	24
	23	keine	0	22
	24	keine	0	20
	25	keine	0	23
♀	26	keine	0	25
	27	keine	0	27
	28	keine	0	30
	29	keine	0	28
	30	keine	0	25

Bemerkungen: E 23 im Schock getötet, E 29 Spontantod 40 Std nach Injektion, G 28 Spontantod 10 Std nach ACTH-Injektion.

konstant eine Zunahme der Spongiocyten zu sehen, die zonale Gliederung war noch nachweisbar. Die meisten stimulierten NN zeigten an der Rindenmarkgrenze eine leichte Hyperämie und Dilatation der Sinusoide. Parenchymnekrosen und Gefäßthromben wurden nicht beobachtet. *NNR-Blutungen* waren nur in der mit Antikoagulation und NNR-Stimulation behandelten Gruppe zu verzeichnen: Bei 3 von 10 Tieren fanden wir in beiden NNR multiple kleine herdförmige Rindenblutungen, die vorwiegend in der Fasciculata lagen. Ein weiteres Tier derselben Gruppe zeigte in beiden NN breit konfluierende Blutungen in den inneren Rindenzenonen.

Die Unterschiede der Gruppe G bezüglich NNR-Blutungen gegenüber den einzelnen Gruppen E, F und H sind *signifikant* ($n = 1$, $\chi^2 = 5$, $P < 0,05$). Geschlechtsunterschiede sind nicht ersichtlich.

Diskussion

Bezüglich der *allgemeinen hämorrhagischen Diathese* sind für unsere Versuche die Arbeiten von VAN CAUWENBERGE u. JAQUES (1958, 1959) und von JAQUES (1959, 1962, 1964) wichtig. Diese Autoren geben für die mit Cumarinderivaten antikoagulierte Ratte eine Spontantodesrate von 10% an, was mit unseren Beobachtungen übereinstimmt. Sie zeigten weiter, daß Stress und ACTH unter Antikoagulation zu einer schweren hämorrhagischen Diathese führen. Sie hat bei 50% der Tiere innert 48—72 Std nach Stress bzw. ACTH den Tod durch innere Blutungen zur Folge. Diese Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer direkten Gefäßwandstörung. Da sie sich protrahiert geltend macht und sich durch gleichzeitige Cortisongaben unterdrücken läßt, wird auch erwogen, ob ein der NNR-Stimulation folgender Mangel an endogenen Corticosteroiden daran beteiligt ist. Die Annahme einer gefäßtoxischen Wirkung von ACTH und Stress wird untermauert durch die Untersuchungen von KRAMAR (1953, 1954) und von KRAMAR, MEYERS, SIMAY-KRAMAR u. WILHELMJ (1956). Danach führt ein Stress auch bei der Ratte zu einer ausgeprägten Verminderung der Capillarresistenz, die sich ebenfalls durch exogene Cortisongaben vermeiden läßt. In unserem Hauptversuch wird diese gefäßtoxische ACTH-Wirkung nicht sichtbar, da er gerade deshalb absichtlich schon 48 Std nach der ACTH-Injektion abgebrochen wurde.

Bezüglich der *NNR-Blutungen* bestätigen unsere Vorversuche die Beobachtung von WILBUR u. RICH (1953), wonach allein schon die ACTH-Stimulation der Ratten-NNR zu Blutungen führen kann. Die Frage, ob dieser blutungsfördernde Effekt von ACTH an der NNR bei unterschwelliger Stimulation noch latent vorhanden ist, läßt sich auf Grund unseres Hauptversuches bejahen, indem es gelingt, ihn unter den Bedingungen einer Koagulopathie sichtbar zu machen. Das Ereignis ist zwar bei unserer Versuchsanordnung nicht konstant und nicht sehr ausgeprägt. Die in unserem Versuch erzeugten Rindenblutungen waren bei 3 Tieren klein und herdförmig, nur ein Tier zeigte größere konfluierende Blutungen. Massenblutungen mit hämorrhagischer Infarzierung der NN wurden in unserem Versuch erwartungsgemäß nicht erreicht. Erwähnenswert scheint uns, daß die NNR-Blutungen nicht unbedingt mit schweren allgemeinen Blutungen gekoppelt waren. Die NN folgt hier offenbar eigenen Gesetzen.

Was die Pathogenese der NN-Blutung beim *WFS* betrifft, so bestätigt unser Versuch unsere eingangs geäußerte Vermutung, daß dabei neben der Verbrauchs-koagulopathie und der endogenen NNR-Stimulation noch weitere entscheidende Faktoren zur NN-Blutung beitragen. PATAKIS (1966) Versuche an unserem Institut zeigten, daß die disseminierte intravasale Gerinnung an sich für die haemorrhagische Infarzierung der NNR nicht entscheidend ist. Die zwar auch in den Rindencapillaren nachweisbaren Fibrin thromben führten eher zu anämischen Infarkten und ihre Zahl ließ sich durch ACTH-Stimulation verringern.

Der vorliegende Versuch zeigt aber eindeutig, daß NNR-Blutungen unter Antikoagulation schon durch einmalige NNR-Stimulation ausgelöst werden können. Diese NNR-Stimulation ist — neben den erwähnten gefäßanatomischen Besonderheiten — der einzige bekannte spezifisch die NNR treffende Faktor unter den verschiedenen erwogenen Ursachen der NN-Blutung des WFS.

Sieht man in unserem Versuch ein Modell für die auslösende Ursache von NN-Blutungen beim *antikoagulierten* Menschen, so erscheint eine ACTH-Therapie unter Antikoagulation riskant, indem ACTH die Blutungsbereitschaft des ganzen Organismus und zudem selektiv der NNR — wenigstens bei der Ratte — steigert. Entsprechend erscheint auch ein unter Antikoagulantien stehender Patient durch eine intercurrente Stress-Situation gefährdet.

Literatur

- AMADOR, E.: Adrenal hemorrhage during anticoagulant therapy. Ann. intern. Med. **63**, 559—571 (1965).
- BERTE, S. J.: Spontaneous adrenal hemorrhage in the adult: Literature review and report of two cases. Ann. intern. Med. **38**, 28—37 (1953).
- CAUWENBERGE, H. VAN, and L. B. JAQUES: Prothrombin time and hemorrhagic death in dicumarolized rats receiving pituitary and adrenal hormones. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) **3**, 45—58 (1959).
- GABBIANI, G., H. SELYE, and B. TUCHWEBER: Adrenal localization of a thrombohemorrhagic phenomenon. Endocrinology **77**, 177—182 (1965).
- GALIN, M. A.: Unilateral adrenal hemorrhage during ACTH therapy. New Engl. J. Med. **258**, 945—946 (1958).
- GREENDYKE, R. M.: Adrenal hemorrhage. Amer. J. clin. Path. **43**, 210—215 (1965).
- GREENE, R. C.: Spontaneous idiopathic bilateral adrenal apoplexy associated with hypertension. J. Amer. med. Ass. **152**, 133—134 (1953).
- HARRISON, R. G., and M. J. HOEY: In: The adrenal circulation, p. 20—23. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1960.
- HOELSCHER, B.: Morphological changes of adrenal cortex in frostbitten rabbits with and without heparin treatment. Arch. Path. **52**, 378—383 (1951).
- JAQUES, L. B.: Dicoumarol drugs and the problem of haemorrhage. Canad. med. Ass. J. **81**, 848—854 (1959).
- Spontaneous hemorrhage with anticoagulants. Circulation **25**, 130—139 (1962).
- Stress and multiple-factor etiology of bleeding. Ann. N. Y. Acad. Sci. **115**, 78—96 (1964).
- JUERGENS, R.: Experimentelle Untersuchungen über das Antikoagulans Marcoumar [3-(1'-Phenyl-propyl)-4-oxycumarin] und seinen Antagonisten Konakton [synthetisches Vitamin K₁]. Schweiz. med. Wschr. **83**, 471—475 (1953).
- KOLLER, F.: Pathogenese und Therapie der disseminierten intravasculären Gerinnung. Schweiz. med. Wschr. **96**, 1188—1194 (1966).
- KRAMAR, J.: Stress and capillary resistance. Amer. J. Physiol. **175**, 69—74 (1953).
- Endocrine regulation of the capillary resistance. Science **119**, 790—792 (1954).
- V. W. MEYERS, M. SIMAY-KRAMAR, and C. M. WILHELMJ: Immediate capillary stress response. Amer. J. Physiol. **184**, 640—644 (1956).

- KRECKE, H. J., A. BOHLE u. H. G. LASCH: Klinik und Histopathologie des menschlichen Sanarelli-Shwartzman-Phänomens. *Méd. Hyg. (Genève)* **621**, 1100 (1963).
- LEVIN, J., and L. E. CLUFF: A proposed mechanism for the Waterhouse-Friderichsen-Syndrome. *J. clin. Invest.* **43**, 1246 (1964).
- — Endotoxemia and adrenal hemorrhage. A mechanism for the Waterhouse-Friderichsen-syndrome. *J. exp. Med.* **121**, 247—260 (1965).
- MARGARETTEN, W., and A. J. MCADAMS: An appraisal of fulminant meningococcemia with reference to the Shwartzman phenomenon. *Amer. J. Med.* **25**, 868—876 (1958).
- J. ELTING, J. ROTHENBERG, and D. MCKAY: Experimental adrenal hemorrhage in the generalized Shwartzman reaction. *Lab. Invest.* **14**, 687—691 (1965).
- MCDONALD, F. D., A. R. MYERS, and R. PARDO: Adrenal hemorrhage during anticoagulant therapy. *J. Amer. med. Ass.* **198**, 1052—1056 (1965).
- MERZ, W. R., u. A. AUFDERMAUR: Nebennierenapoplexie bei Heparinverabreichung. *Schweiz. med. Wschr.* **82**, 590—593 (1952).
- MOOLTEN, S. E.: Symmetrical hemorrhagic necrosis of adrenal glands complicating coronary thrombosis. Case report with discussion of possible role of corticotropin and heparin. *J. Mt Sinai Hosp.* **24**, 1042—1046 (1957).
- PATAKI, A.: Experimentelle Nebennierenrindennekrosen durch massive intravasale Gerinnung und ihre Beeinflussung durch ACTH. *Z. ges. exp. Med.* **142**, 75—86 (1967).
- UEHLINGER, E.: Pathologische Anatomie der Therapieschäden. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **67**, 458—460 (1961).
- WILBUR, O. M., and A. R. RICH: A study of the role of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the pathogenesis of tubular degeneration of the adrenals. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **93**, 321—335 (1953).
- WILSON, D., and D. ROTH: Adrenal apoplexy occurring during corticotropin therapy of ulcerative colitis. *J. Amer. med. Ass.* **152**, 230—231 (1953).

PD. Dr. R. SIEBENMANN
Pathologisches Institut (Kantonsspital)
9006 St. Gallen/Schweiz