

Endotoxinämie und Nebennierenrindenblutungen

Experimentelle Untersuchungen an ACTH-vorbehandelten Ratten*

Claude Bavaud

Pathologisches Institut des Stadtspitals Triemli Zürich (Chefarzt PD Dr. R. Siebenmann)

Eingegangen am 19. Februar 1973

Endotoxinemia and Adrenocortical Hemorrhage Experimental Study Using ACTH-Treated Rats

Summary. Intravenous injection of *E. coli* endotoxin in high doses (3000 µg/100 g body-weight) to albino rats previously treated with a depot preparation of Synacthen® (30 µg daily for 4 days) resulted in almost all animals in massive bilateral adrenocortical hemorrhage. In the adrenal cortex only a few intravascular fibrin thrombi were found, as well as in liver and kidney. Similar treatment with ACTH alone resulted in focal adrenocortical hemorrhage only, whereas endotoxin alone caused no hemorrhage. Endotoxin up to 4000 µg/100 g bodyweight 1—6 hours after ACTH stimulation with soluble Synacthen® was ineffective as far as adrenal hemorrhage was concerned, as were two consecutive injections of endotoxin in a dose of up to twice 100 µg/100 g bodyweight at intervals of between 2 and 12 hours.

In contrast to the results obtained by Levin and Cluff with a similar experimental model in the rabbit, adrenocortical hemorrhage could only be produced after prolonged intensive ACTH-stimulation and large endotoxin doses and in the rat it was accompanied by signs of shock with inconstant and moderately disseminated intravascular coagulation. Possible pathogenetic mechanisms and the relevance of this experimental model for the human Waterhouse-Friderichsen syndrome are discussed.

Zusammenfassung. Intravenös verabreichtes *E. coli*-Endotoxin führte in einer Dosis von 3000 µg/100 g KG an der während 4 Tagen mit täglich 30 µg Synacthen-Depot® behandelten Albinoratte fast regelmäßig zu massiven bilateralen NNR-Blutungen. Dabei zeigte sich in den übrigen Organen das Bild des Schockes, jedoch nur mit mäßiger und inkonstanter Fibrin-thromben-Bildung. Die unter gleichen Bedingungen durchgeführte alleinige ACTH-Stimulation führte nur zu inkonstanten fokalen Rindenblutungen, während die alleinige Endotoxin-Zufuhr *keine* Rindenblutungen zur Folge hatte. Endotoxingaben bis zu 4000 µg/100 g KG 1—6 Std nach Rindenstimulation durch rasch wirkendes Synacthen® blieben ebenso wirkungslos wie zweimalige niedriger dosierte Endotoxingabe in Abständen von 2—12 Std.

Damit können bei der Ratte die von Levin und Cluff (1965) beim Kaninchen erzielten Rindenblutungen (intravenöse Endotoxingabe nach kurz zuvor erfolgter einmaliger NNR-Stimulation) nicht reproduziert werden, indem insbesondere bei der Ratte die massiven Rindenblutungen erst auftreten, wenn auch eine disseminierte intravasale Gerinnung nachweisbar wird. Die pathogenetischen Möglichkeiten und der Modellwert der Versuche für das menschliche Waterhouse-Friderichsen-Syndrom werden diskutiert.

Die Pathogenese der Nebennierenrinden (NNR)-Nekrosen beim menschlichen Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (WFS) konnte bis heute trotz zahlreicher Untersuchungen noch nicht in jeder Hinsicht geklärt werden. Seit langem wurde eine

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

Beziehung des WFS zum Shwartzman-Sanarelli-Phänomen (SSP) des Tierver-
suchs vermutet. Tatsächlich lässt sich beim WFS in vielen Fällen gerinnungsana-
lytisch und morphologisch eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) nach-
weisen (Ferguson und Chapman, 1948; Dennis, Cohen, Schachner und Conrad,
1968; Siebenmann und Haller, 1969). Bilaterale Nierenrindennekrosen, wie sie für
das experimentelle SSP charakteristisch sind, werden jedoch nur in Ausnahmefällen
beobachtet (Margaretten und McAdams, 1958; Siebenmann, 1966). Das
WFS wird daher einschränkend als „humanpathologisches Aequivalent“ des SSP
aufgefasst. *Tierexperimentell* ist es gelungen durch Auslösung einer DIG mit Hilfe
mikrobieller und nichtmikrobieller Agentien an der Ratte und am Kaninchen
hämorrhagische und anämische NNR-Nekrosen zu erzeugen (Wong, 1962; Margar-
etten, Elting, Rothenberg und McKay, 1965; Gabbianni, Selye und Tuchweber,
1965).

Theoretisch können folgende Faktoren zur pathogenetischen Erklärung der NNR-Läsionen
beim WFS herangezogen werden:

1. Verschluß der NNR-Capillaren durch Fibringerinsel im Rahmen der DIG mit *isch-
ämischer* Nekrose und sekundärer Blutung.
2. Die *hämorrhagische Diathese* als Folge der DIG (Verbrauchscoagulopathie).
3. Die direkte Schädigung des Capillarbettes der NNR durch bakterielle Endotoxine mit
erhöhter Gefäßbrüchigkeit und Blutungen. Zusätzlich spielt nachgewiesenermaßen die *Funktionslage*
der NNR eine wesentliche Rolle (Tonutti, 1949; Wawersik, 1956; Margaretten, Elting,
Rothenberg und McKay, 1965; Levin und Cluff, 1965). So bleiben z. B. am hypophysektomierten
Meerschweinchen nach einmaliger Diphtherie-Toxingabe die beim intakten Tier obligaten
hämorrhagischen NN-Nekrosen aus (Tonutti, 1949) und alleinige ACTH-Stimulation kann in
hohen Dosen zu fokalen NNR-Blutungen führen (Wilbur und Rich, 1953).

In unserem Institut durchgeföhrte Untersuchungen zur Analyse dieser mög-
lichen pathogenetischen Faktoren haben folgendes ergeben:

Die reine DIG ohne Endotoxinämie (ausgelöst durch Heparinoid-Liquoid)
führt nicht zur typischen hämorrhagischen Infarzierung, sondern zu anämischen
NNR-Infarkten, wobei die auftretenden Capillarthromben durch gleichzeitige
ACTH-Stimulation verringert werden (Pataki, 1967).

Eine reine *hämorrhagische Diathese* führt nach den Untersuchungen von Haller
(1969) bei der Ratte erst bei gleichzeitiger ACTH-Stimulation zu Rindenblutungen.

Ich möchte hiermit über eine weitere Versuchsreihe bei Ratten berichten, die
prüfen sollte, ob eine *Endotoxinämie* allein oder in Kombination mit einer ACTH-
Stimulation zu NNR-Blutungen führt und wenn ja, welche Mechanismen dabei
beteiligt sind.

Levin und Cluff zeigten 1965 am *Kaninchen*, daß niedrig dosiertes *E. coli*-Endo-
toxin wahrscheinlich durch lokale Capillarschädigung NNR-Blutungen auslösen
kann, vorausgesetzt, daß die NNR zuvor durch Thorotrast, Endotoxin oder ACTH
stimuliert worden war. Eine DIG konnte als Ursache dieser Blutungen ausge-
schlossen werden, da Heparin die Blutungen nicht zu verhindern vermochte, in
der NNR keine Fibringerinsel auftraten und keinerlei Hinweise für Gerinnungs-
störungen im Sinne einer Verbrauchscoagulopathie bestanden (Levin und Beck,
1966). Diese Befunde warfen ein neues Licht auf frühere Untersuchungen (Jones
und Carter, 1955), die auf eine hohe Affinität von bakteriellem Polysaccharid zu
NNR-Gewebe von Mäusen und Meerschweinchen hinwiesen.

Material und Methodik

Versuchstiere. 57 weibliche (nicht gravide) und 36 männliche, total 93 nach Geschlechtern getrennte Albinoratten von 80—325 g Körpergewicht (Tierzuchtstation der Universität Zürich). Nahrung: Rattenwürfel (Nafag, Gossau/SG), Brot und Wasser ad libitum.

Endotoxin. Escherichia coli 055:B5 Lipopolysaccharid nach Westphal (DIFCO), jeweils kurz vor Gebrauch in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst.

ACTH¹. 1. Kurzwirkendes Synacthen® (synthetisches beta 1—24 Corticotropin) zur intravenösen Applikation. Einmalige Verabreichung in Dosen von 100—200 µg pro 100 g KG führt an der kurz zuvor hypophysektomierten Ratte zu einer kräftigen NNR-Stimulation von 10—12 Std Dauer mit Maximum nach 2—4 Std.

2. Langwirkendes Synacthen-Depot® (Synacthen-Zink-Komplex) zur subcutanen oder intramuskulären Injektion. In Dosen um 30 µg/100 g KG erzielt es an der hypophysektomierten Ratte eine Wirkungsdauer von 48—56 Std und bewirkt ebenfalls eine kräftige Rindenstimulation. Nach wiederholter täglicher Applikation ruft es eine Hypertrophie und Hyperplasie der NNR hervor (Desaulles, 1969).

Tötung. Wo nicht anders präzisiert, erfolgte die Tötung 24 Std nach der letzten Injektion durch Ausbluten unter Chloroformnarkose.

Histologische Untersuchung². Untersucht wurden beide NN in Paraffinstufenschnitten und im Hauptversuch b. zudem Lunge, Nieren und Leber in Paraffinschnitten. Färbung mit Hämalaun-Eosin und Phosphor-Wolframsäure-Hämatoxilin nach Mallory zum Fibrinnachweis. Bei der mikroskopischen Untersuchung der NN wurde insbesondere auf Blutungen und das Auftreten fibrinreicher Gerinnsel geachtet. NNR-Blutungen wurden nach ihrem Ausmaß von + bis +++ gradiert (fokale, konfluierende und massive Blutungen), nachdem ihre Ausdehnung zuvor graphisch festgehalten worden war.

Versuche und Resultate

I. Vorversuche

In mehreren Vorversuchen, die gleichzeitig der Dosisabklärung dienten, wurde die Wirkung einmaliger und zweimaliger kurzaufeinanderfolgender Endotoxingaben sowie einer einmaligen kurzwirkenden ACTH-Stimulation geprüft.

a) *Endotoxin einmalig i.v.* In 5 kleinen Versuchsgruppen zu je 3—4 Tieren, total 18 Tieren, die Endotoxin in steigenden Dosen (25—100 µg/100 g KG) einmalig i.v. erhielten, kam es in keinem Fall zu NNR-Blutungen.

b) *Einmalige kurzwirksame ACTH-Stimulation.* In 2 Gruppen von 4 bzw. 2 Tieren, die 100 bzw. 200 µg kurzwirkendes Synacthen®/100 g KG i.v. erhielten, entwickelten sich keine NNR-Blutungen.

c) *Endotoxin zweimalig i.v.* In 5 Gruppen zu je 2—4 Tieren, total 13 Tieren, die alle 2 intravenöse Endotoxininjektionen (10 und 25 µg/100 g KG) in Abständen von 2, 4, 6, 8 und 12 Std erhielten, entwickelte keines der Tiere NNR-Blutungen. 4 weitere, die je 100 µg Endotoxin/100 g KG zweimal in einem Abstand von 4 Stunden intravenös erhielten, wiesen ebenfalls keine NNR-Blutungen auf.

2. Hauptversuche

In den Hauptversuchen wurden die Auswirkungen einer massiven Endotoxinämie zunächst nach einmaliger raschwirkender, dann nach mehrtägiger wiederholter protrahiert wirkender ACTH-Gabe untersucht; im Vergleich zu den Vorversuchen waren die gewählten Endotoxindosierungen ungleich höher.

a) *Einmalige kurzwirksame ACTH-Stimulation, gefolgt von hochdosierter Endotoxingabe* (Tabelle 1). Bei 22 Tieren in 9 Gruppen, denen Synacthen i.v. bzw. i.p. und wenige Stunden

1 Der CIBA AG Basel danken wir für die freundliche Unterstützung unserer Versuche durch Überlassung der nötigen Versuchsmengen von Synacthen® und bereitwillige Angaben über die Pharmakologie des Präparates.

2 Frl. Morant und Frl. Thüler danken wir für die Herstellung der zahlreichen histologischen Präparate.

Tabelle 1. Hauptversuch a

Gruppe	Tiere	Tod (Std)	ACTH	Endo- toxin	Inter- vall (Std)	Befund
1	4	24	100 i.v.	100	2	Keine NNR-Blutungen
2	4	24	100 i.v.	500	2	Keine NNR-Blutungen
3	2	24	100 i.v.	1000	2	Keine NNR-Blutungen, 1 Tier mit Lebernekrosen
4	2	24	100 i.v.	2000	2	Keine NNR-Blutungen
5	2	12	200 i.v.	4000	1	Keine NNR-Blutungen
6	2	30	200 i.p.	4000	2	Keine NNR-Blutungen
7	2	1—20 s	200 i.p.	4000	4	Keine NNR-Blutungen
8	2	20	200 i.v.	4000	4	Keine NNR-Blutungen, 1 Tier mit Lebernekrosen
9	2	18	200 i.v.	4000	6	Keine NNR-Blutungen, Nr. 2 mit Lebernekrosen

s = Spontantod; ACTH = Synacthen®. Dosierungen in µg/100 g KG

später Endotoxin i.v. verabreicht wurde, konnten keine NN-Läsionen beobachtet werden. Einige Tiere wiesen multiple fokale Läppchennekrosen der Leber auf (vgl. Hauptversuch b).

b) *Massive Endotoxingabe nach mehrtagiger protrahierter ACTH-Stimulation.* 30 Tiere von 80—125 g KG wurden in 3 Gruppen zu 10 Tieren (mit je 5 männlichen und weiblichen Ratten) unterteilt und folgendem Procedere unterworfen:

Gruppe A: 3000 µg Endotoxin/100 g KG i.v.

Gruppe B: Täglich 30 µg Synacthen-Depot® s.c. während 4 Tagen

Gruppe C: Wie Gruppe B, zudem am 5. Tag, 12 Stunden nach der letzten Synacthengabe, 3000 µg Endotoxin/100 g KG i.v.

Resultate (Tabelle 2):

Gruppe A. Keine NN-Blutungen. Hingegen bei 8 von 10 Tieren zahlreiche, meist intermediär gelegene Läppchennekrosen der Leber. Lebersinusoidthromben nur in 1 Fall. Keine Spontantodesfälle.

Gruppe B. Bilaterale, meist nur fokale, selten konfluierende NNR-Blutungen in den tiefsten Schichten. Keine Nekrosen. NNR-Hyperplasie bei allen Tieren mit Verbreiterung der Zona fasciculata und reticularis.

Gruppe C. Frühzeitige bilaterale, überwiegend massive Blutungen in die hyperplastische NNR bei allen Tieren. Keine NNR-Nekrosen. Blutungen im allgemeinen in den inneren und äußeren Rindenschichten, eine wechselseitig breite mittlere Schicht freilassend. NN bereits makroskopisch durch ihre Größe und ihren blaurot gefleckten Aspekt auffallend. In der Spezialfärbung bei den meisten Tieren weitgehend auf die äußere Zona fasciculata beschränkte, teils innerhalb, teils außerhalb der Blutungsherde lokalisierte spärliche feinfaserige Fibrin thromben. Viele Spontantodesfälle (bei 7 spontan verstorbenen Tieren konnte der genaue Zeitpunkt des Todeseintritts leider nicht festgestellt werden). Bei den meisten der frühverstorbenen Tiere die Leber jeweils dunkelbraunrot verfärbt und grauweißlich gefleckt; histologisch strotzend mit Blut gefüllte periportale Sinusoide und Portalvenenäste bei kollabierten Sinusoiden, sowie ziemlich reichlich sinusoidale Fibrin thromben am Rande der gestauten Zonen. Diffuse feintropfige Verfettung im Sudanschnitt. Bei 2 relativ spätverstorbenen Tieren vollausgebildete Lebernekrosen, bei einem weiteren Tier bilaterale Glomerulumschlingenthrombosen ohne Nierenrindennekrosen.

Tabelle 2. Hauptversuch b

Ratte Nr.	Tötung nach Std	NNR-		Leber			Nieren	
		Häm.	Fg	dil. Sin.	Fg	Nek	Fg	
Gruppe A. 3000 µg Endotoxin/100 g Kg i.v.								
1 ♂		0						
2 ♂		0				(+)		
3 ♀		0				+		
4 ♀		0						
5 ♂	24	0				(+)		
6 ♀		0				+		
7 ♂		0			+	+		
8 ♀		0				(+)		
9 ♀		0				+		
10 ♂		0				+		
Gruppe B. täglich 30 µg Synacthen-Depot s.c. während 4 Tagen								
1 ♂		+						
2 ♂		(+)						
3 ♂		+						
4 ♂		(+)						
5 ♂	32	++						
6 ♀		(+)						
7 ♀		+						
8 ♀		+						
9 ♀		+						
10 ♀		+						
Gruppe C. Wie Gruppe B, zudem am 5. Tag 3000 µg Endotoxin/100 g i.v.								
1 ♂	20	+			(+)	+		
2 ♂	-10 s	+++	+	+	+	+		
3 ♂	-10 s	+++	(+)	+	(+)			
4 ♂	-10 s	+·	(+)	+	+		+	
5 ♂	20	+++	+	(+)				
6 ♀	-10 s	+++	(+)					
7 ♀	-10 s	+++	(+)					
8 ♀	14 s	+++			+	+		
9 ♀	-10 s	+++	+		(+)	(+)		
10 ♀	-10 s	+++	+	+	+			

s = Spontantod; ♂, ♀ = männlich, weiblich; NNR-Häm = NNR-Hämorrhagien; Fg = Fibrinogeninsel; dil. Sin = dilatierte Sinusoide; Nek = Nekrosen.

Diskussion

Die einleitend erwähnte Versuchsanordnung Levin und Cluff's am Kaninchen — die Erzeugung von rein Endotoxin-bedingten Blutungen an der kurz vorgängig stimulierten Rinde, klar abgegrenzt von einer DIG und ihren lokalen Folgen auf die NNR — läßt sich an der Ratte *nicht* nachahmen (Hauptversuch a). Vorversuche zeigen, daß auch zweimalige kurzaufeinanderfolgende E. coli-Endotoxin-Gaben in niedriger Dosierung an der nichtträchtigen Ratte im Gegensatz zu analogen Versuchen Levin und Cluff's am Kaninchen, nicht zu NNR-Blutungen führen. Das gleiche gilt für eine einmalige massive Endotoxinämie (Hauptversuch b,

Gruppe A). Ein anderes Bild ergibt sich im Hauptversuch b (Gruppe B und C), in dem zunächst eine mehrtägige ACTH-Stimulation zu relativ geringfügigen, meist nur fokalen NNR-Blutungen führte, wie sie erstmals von Wilbur und Rich (1953) beschrieben wurden. Erst die zusätzliche intravenöse hochdosierte Endotoxingabe löste dann massive NNR-Blutungen aus. Dabei traten bei der Mehrzahl der Versuchstiere vereinzelte Fibringerinnsel in den NNR-Sinusoiden auf. Die Lebernekrosen, die nach hohen Endotoxingaben auch ohne vorherige ACTH-Zufuhr beobachtet wurden, müssen am ehesten als Folge einer Mikrothrombosierung der Lebersinusoiden im Rahmen einer generellen intravasalen Thrombose oder als *Schocknekrosen* (Korb, Müller, Gedigk und Hellwig, 1969) verstanden werden.

Margaretten, Elting, Rothenberg und McKay (1965) betrachten die NNR-Blutungen bei der Ratte als Folge einer DIG, die sie durch Infusion von Thrombin, ACTH und Epsilon-Amino-Capronsäure erzielten. Die in unserem Hauptversuch b durchgeführte ACTH-Vorbehandlung käme dann einer *Konditionierung für ein SSP* gleich, und die durch Endotoxingabe ausgelösten NNR-Blutungen wären Ausdruck einer DIG mit Befall der NNR. Tatsächlich waren im Hauptversuch b viele spontane Todesfälle zu verzeichnen, die wahrscheinlich mit einer meist histologisch verifizierten DIG im Zusammenhang stehen, wobei allerdings die Niere als bevorzugte Lokalisation des SSP nur in einem Fall betroffen war. Andererseits können in der NNR die nur spärlichen, teils in der hämorrhagischen Zone liegenden Fibringerinnsel als Begleiterscheinung oder lokale Folge der Hämorragien betrachtet werden. Dafür sprechen die eingangs erwähnten Untersuchungen mit einer DIG ohne Endotoxingaben (Pataki, 1966).

Gesamthaft lässt sich also bei geeigneter Versuchsanordnung bei der Ratte erst nach massiver protrahiert ACTH-Stimulation durch die hochdosierte einmalige Endotoxin-Gabe eine massive NNR-Blutung auslösen, wobei dann die Veränderungen des Endotoxin-Schocks nachweisbar sind, und die Blutungen nicht als Folge der DIG direkt, sondern als Folge der hämorrhagischen Diathese aufzufassen sind. Eine direkt auf die Ratten-NNR gerichtete capillarschädigende Wirkung des Endotoxins kann als alleiniger und wahrscheinlich auch als begünstigender pathogenetischer Faktor ausgeschlossen werden. Das Mißlingen, die Resultate von Levin und Cluff beim Kaninchen bei der Ratte zu reproduzieren, zeigt die Species-Abhängigkeit derartiger Versuchsmodelle. Damit können diese Versuche auch nur mit Vorsicht zur Erklärung der NNR-Läsion des menschlichen WFS herangezogen werden. Unser Modell entspricht aber den Befunden beim menschlichen WFS gar nicht schlecht. Gerade die Inkonstanz der mikroskopisch nachweisbaren DIG, der Befund einer stimulierten NNR und die NNR-Hämorragien ohne nachweisbar kausale lokale Mikrothrombosierung oder primäre Rindenekrosen stimmen beim menschlichen WFS und bei unseren Endotoxinblutungen in die ACTH-stimulierte NNR der Ratte gut überein. Von den verschiedenen von uns nun geprüften Einzelfaktoren scheinen diese beiden somit auch für das menschliche WFS pathogenetisch im Vordergrund zu stehen.

Literatur

Dennis, L. H., Cohen, R. J., Schachner, S. H., Conrad, M. E.: Consumptive coagulopathy in fulminant meningococcemia. J. Amer. med. Ass. **205**, 183—185 (1968).

Desaulles, P. A.: Persönliche Mitteilung.

- Ferguson, J. H., Chapman, O. J.: Fulminating meningococcic infection and the so-called Waterhouse-Friderichsen-syndrome. Amer. J. Path. **24**, 763—795 (1948).
- Gabbiani, G., Selye, H., Tuchweber, B.: Adrenal localization of a thrombohemorrhagic phenomenon. Endocrinology **77**, 177—182 (1965).
- Haller, R. M.: Experimentelle Nebennierenrindenblutungen an anticoagulierten Ratten, ausgelöst durch Stimulation der Nebennierenrinde. Virchows Arch. Abt. A **346**, 204—211 (1969).
- Jones, R. S., Carter, Y.: Incorporation in adrenal cortex of C¹⁴-labeled fractions of Klebsiella pneumoniae. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **90**, 148—153 (1955).
- Korb, G., Müller, R., Gedigk, P., Hellwig, K.: Über die Entstehung und Abheilung von Lebernekrosen nach einem einmaligen Schock. Virchows Arch. Abt. A **348**, 374—393 (1969).
- Levin, J., Beck, E.: A re-appraisal of the role of blood coagulation and platelets in the generalized Schwartzman phenomenon. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) **15**, 519—538 (1966).
- Levin, J., Cluff, L. E.: Endotoxemia and adrenal hemorrhage. A mechanism for the Waterhouse-Friderichsen-syndrome. J. exp. Med. **121**, 247—260 (1965).
- Margaretten, W., Elting, J., Rothenberg, J., McKay, D.: Experimental adrenal hemorrhage in the generalized Schwartzman reaction. Lab. Invest. **14**, 687—691 (1965).
- Margaretten, W., McAdams, A. J.: An appraisal of fulminant meningococcemia with reference to the Schwartzman phenomenon. Amer. J. Med. **25**, 868—876 (1958).
- Pataki, A.: Experimentelle Nebennierenrindennekrosen durch massive intravasale Gerinnung und ihre Beeinflussung durch ACTH. Z. ges. exp. Med. **142**, 75—86 (1967).
- Siebenmann, R.: Das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom als Manifestation des Schwartzman-Sanarelli-Phänomens. Schweiz. med. Wschr. **96**, 1353 (1966).
- Siebenmann, R., Haller, R. M.: Die pathologische Anatomie des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms. In Vorbereitung.
- Siebenmann, R., Haller, R. M.: Humanpathologische und experimentelle Untersuchungen zum Waterhouse-Friderichsen-Syndrom. Zbl. allg. Path. path. Anat. **113**, H. 1 (1969).
- Tonutti, E.: Hormone und örtliche Reizbeantwortung. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **62**, 177—192 (1956).
- Wawersik, F.: Experimentelle Untersuchungen über die hormonale Beeinflussung toxisch-infektiöser Gewebsreaktionen. II. Mitteilung. Acta neuroveg. **13**, 63—79 (1956).
- Wilbur, O. M., Rich, A. R.: A study of the role of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the pathogenesis of tubular degeneration of the adrenals. Bull. Johns Hopkins Hosp. **93**, 321—335 (1953).
- Wong, T. C.: A study on the generalized Schwartzman reaction in pregnant rats induced by bacterial endotoxin. Am. J. Obst. Gynec. **84**, 786—797 (1962).

Dr. Claude Bavaud
Pathologisches Institut
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstr. 497
CH-8055 Zürich/Schweiz