

## Übersichtsreferat—Review Article

# Pathophysiologische Aspekte des septischen Schocks während der Schwangerschaft

FRITZ K. BELLER \*

Department of Obstetrics and Gynecology, New York University, School of Medicine, New York (USA)

Eingegangen am 28. Dezember 1971

### Pathophysiology in Human Septic Shock

*Summary.* Sepsis in obstetrics as a clinical entity has changed during the last 40 years. The previously feared pyemia due to gram positive microbial agents has shifted to a predominantly gram negative infections which exert an entirely different pathophysiology and, therefore symptomatology as well. Septic shock in the majority of cases is caused by lipopolysaccharides liberated from the cell walls of gram negative organisms. Bacteremia is of considerably less significance.

Present evidence suggests that the basic mechanism of the severe course of the endotoxic shock is adrenergic hyperstimulation of the microcirculation. The pooling of blood is followed by stasis, loss of plasma in the extracellular compartment, metabolic acidosis and a shift to the anaerobic metabolism. Disseminated intravascular coagulation with fibrin deposition in the microcirculation is the leading cause for ischemia and final organ necrosis of organ systems. Although many mechanisms have to be clarified, especially in regard to cardiovascular response, considerably more data are available than for exotoxins from gram positive bacteria. Gram positive infection is, however, infrequently cause related to shock. The mortality of endotoxin shock in the obstetrical field could be drastically reduced due to better understanding of the mechanism and improved treatment regimen.

*Zusammenfassung.* Septische Zustandsbilder in der Geburtshilfe sind einem eindeutigen Gestaltswandel unterworfen. Es ist eine eindeutige Verschiebung von grampositiven Erregern zu gramnegativen Keimen zu beobachten. Schock, verbunden mit einer gramnegativen Infektion, ist weniger die Folge der Bakteriämie, als vielmehr verursacht durch Lipopolysaccharide aus den Zellwänden gramnegativer Erreger. Es spricht vieles dafür, daß die besonders bösartige Verlaufsform des Endotoxinschocks durch adrenergische Potenzierungen hervorgerufen wird. Das Einströmen von Blut in erweiterte Gefäßabschnitte mit Stase, Plasmaverlust in den extracellulären Raum, metabolischer Acidose sowie anaeroben Stoffwechsel mit Solismus sind die Folge. Die intravasale Gerinnung mit Fibrinniederschlägen führt zur Ischämie und Organnekrose lebenswichtiger Organe. Obwohl viele Fragen, insbesondere im Hinblick auf das kardiovaskuläre Verhalten, ungeklärt sind, ist doch über Endotoxinreaktionen wesentlich mehr bekannt als über diejenigen von Exotoxinen aus grampositiven Bakterien, die jedoch nur selten zu Schockzuständen führen. Im geburtshilflichen Bereich konnte durch das bessere Verständnis die Mortalität bei Endotoxinschocks erheblich gesenkt werden.

*Key words:* Endotoxinschock — Schock, septischer.

### Einführung

Der Begriff des „septischen Abortes“ ist bisher nicht einheitlich definiert worden. Dafür sind eine Reihe von Gründen vorhanden. In vielen klinischen Fällen

---

\* Senior Investigator of the Health Research Council of the City of New York (I — 297). Teilweise unterstützt durch einen Grant des Population Council.

ist schwer zu entscheiden, ob eine grampositive, eine gramnegative oder eine Mischinfektion besteht. Bei Cervixabstrichen können grampositive und gramnegative Mikroorganismen nebeneinander nachgewiesen werden. Dasselbe gilt für die Blutkultur [1]. Septische Schockzustände nach grampositiven Infektionen betragen ca. 2% [2], während als Folge gramnegative Infektionen 10—20mal häufiger sind. Fast ausschließlich sind es unter den grampositiven Erregern *Chlostridium*-Arten, die zum Schock führen. Nur einige der *Chlostridium*-Arten sind aber pathognomonisch wirksam, wie z. B. *Chlostridium Welshi* oder *perfringens*, und nur in den seltensten Fällen sind Untergruppierungen vorgenommen worden.

Von großem klinischen Interesse ist die in den letzten Jahren erfolgte Feststellung, daß Endotoxine im Blut nachgewiesen werden können, obwohl die Blutkultur für Keime sicher negativ ausfällt. Daraus folgert, daß Bakteriämie und Endotoxinämie pathogenetisch nicht identisch sind. Es besteht aber kein Zweifel daran, daß die Endotoxinämie und nicht etwa die Bakteriämie den charakteristischen Verlauf des septischen Abortes verursacht. In Anbetracht dieser ätiologisch unklaren Beziehungen wurde von klinischer Seite vorgeschlagen, den Begriff des bakteriellen Schocks zu verwenden. Dies hat jedoch den Nachteil, daß die fehlende ätiologische Trennung unterschiedlicher Schockformen nicht nur das Verständnis der Pathogenese erschwert, sondern darüber hinaus die Anwendung neuer Therapiemethoden verzögern kann [3].

In Staaten, in denen restriktive Abtreibungsgesetze bestehen, stimmen die Häufigkeitszahlen in einem gegebenen klinischen Material überein. Die Frequenz war z. B. in dem Heidelberger und New Yorker Material ziemlich identisch (15—16% infizierte Aborte und rund 3—4% septische Schockverläufe [4, 5]). Diese Zahl wurde jedoch im 1. Jahr der liberalen Gesetzgebung in New York ganz erheblich reduziert. Damit können in New York Erfahrungen aus Ungarn nicht bestätigt werden, nach denen infizierte Aborte und septische Schockformen nach Einführung liberaler Abortgesetze nur unwesentlich vermindert werden.

Die Zunahme des septischen Abortes in allen Kulturländern, in klassischer Weise von Studdiford u. Douglas (1956) [6] beschrieben, hat einen Gestaltwandel der Sepsis in der Geburtshilfe kenntlich gemacht. Die pyämischen Verlaufsformen im Wochenbett, unter dem Begriff des Kindbettfiebers bekannt, waren im wesentlichen durch grampositive Bakterien, insbesondere Streptokokken und Staphylokokken, verursacht. Die Ursachen der Verschiebung der mikrobiellen Erreger von der grampositiven nach der gramnegativen Seite ist nicht klar, wurde jedoch mit dem weiteren Gebrauch von Antibiotica in Verbindung gebracht [7].

Das Problem des Endotoxinschocks betrifft die gesamte Medizin und ist charakterisiert durch die hohe Mortalität von 60—80%. Erfreulicherweise konnte diese hohe Sterblichkeit, zumindest im geburtshilflichen Bereich, im Laufe der letzten Jahre durch ein besseres Verständnis der Pathogenese und darauf aufgebauter Therapieformen auf weniger als 10% gesenkt werden.

### Definition des Schocks

In den letzten Jahren wurde der Frage große Aufmerksamkeit gewidmet, ob die verschiedenen Schockformen durch ein gemeinsames pathogenetisches Prinzip erklärt werden können. Mittlerweile besteht Übereinstimmung darüber, daß eine

herabgesetzte Durchströmung lebenswichtiger Organe die prinzipielle pathogenetische Ursache des Schocks darstellt. Dem arteriellen oder peripheren Blutdruck kommt dagegen eine untergeordnete Rolle zu.

Der Schock ist ein dynamisches Krankheitsbild, das in verschiedenen Phasen abläuft. Unterschiede in den einzelnen Schockformen ergeben sich aus unterschiedlicher Pathophysiologie der ersten Phase. Jedoch scheint die sogenannte Endstrecke, die schließlich im irreversiblen Schock endet, bei verschiedenen Schockformen gleichförmig zu verlaufen.

Der besonders rapide und bösartige Verlauf des septischen Schocks ist Folge des Freiwerdens von sogenannten Endotoxinen aus gramnegativen Mikroorganismen und ihrer biologischen Wirkungen. Das Verständnis gramnegativer Infektionen beruht daher auf der Kenntnis biochemischer und biologischer Wirkung von Endotoxinen.

### Biologie der Endotoxine

Als Endotoxine werden Substanzen aus den Zellwänden gramnegativer Bakterien bezeichnet, zum Unterschied von Exotoxinen, die beim Zerfall grampositiver Bakterien frei werden. Es handelt sich bei den Endotoxinen um Lipopolysaccharide mit einem Molekulargewicht von  $1\text{--}20 \times 10$  [8, 9], die leicht Aggregate bilden. Es ist im Augenblick nicht klar, in welchem Anteil des Moleküls die toxischen Wirkungen verankert sind. Vermutet wird, daß funktionelle Gruppen in der Molekülstruktur für die toxische Wirkung des Moleküls verantwortlich sind [9]. Tatsächlich lassen sich die verschiedenen biologischen Wirkungen nicht auf ein Molekülanteil beziehen.

Gegenwärtig sind es im wesentlichen drei Wirkungsprinzipien von Endotoxinen, die den grundsätzlichen Verlauf des Schocks modifizieren.

1. potenzieren Endotoxine Katecholamine, die wiederum eine Hyperreaktivität der Mikrozirkulation hervorrufen. Adrenalin potenziert Endotoxinwirkungen um das 50fache, Noradrenalin um das 10fache [10]. Einige Autoren sehen in der „sympathoadrenalen Hyperaktivität mit nachfolgender generalisierter Vasoconstriction und herabgesetzter Gewebedurchblutung“ das grundsätzliche pathogenetische Geschehen des Endotoxinschocks [11]. Basierend auf dieser Annahme wird versucht, durch alpha-adrenergische Inhibitoren die vasomotorische Hyperaktivität zu durchbrechen.

2. Endotoxine verursachen eine Aggregation von Thromboeyten und vermutlich auch von weißen Blutzellen *in vitro* und *in vivo* [12, 13]. Dadurch werden vasoaktive Substanzen (Serotonin) und Enzymsysteme aktiviert. Ob dies für menschliche Plättchen ebenfalls zutrifft, ist im Augenblick nicht geklärt. Kürzlich wurde von dieser Arbeitsgruppe festgestellt [14], daß zumindest *in vitro* erhebliche Unterschiede in der Agglutination, Plättchenfaktor-3-Freisetzung und Serotoninabgabe zwischen menschlichen und tierischen Plättchen bestehen. Jedoch gibt es Hinweise, die dafür sprechen, daß Endotoxine beim Menschen ebenfalls zum Plättchenzerfall führen [15]. Die pathogenetische Bedeutung ist gegenwärtig Gegenstand von Untersuchungen.

3. Endotoxine aktivieren das Gerinnungssystem, führen damit zu einer Verbrauchscoagulopathie und unter bestimmten Bedingungen zu Fibrinniederschlä-

gen in der terminalen Strombahn. Die Verlegung der Mikrostrombahn ist in der Lage, die Entwicklung von Nekrosen in lebenswichtigen Organen zu erklären.

Neuere Befunde haben Zweifel daran aufkommen lassen, daß die Wirkung von Endotoxinen unterschiedlicher Bakterienarten gleiche Wirkungen hervorrufen. Am Beispiel der funktionellen Plättchenschädigung ist z. B. gezeigt worden, daß die Endotoxine verschiedener Bakterienstämme unterschiedliche Reaktionsformen hervorrufen [14]. Dies deckt sich mit Beobachtungen in Tierversuchen, nach denen Endotoxine verschiedener Erreger die disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) unterschiedlich aktivieren [15]. Coliendotoxin löst in geringeren Dosen eine intravasale Gerinnung aus als Salmonellaendotoxin. Auch beim Menschen scheint die Schwere des Verlaufs eines Endotoxinschocks vom Erreger abzuhängen. Dieser Frage wurde bislang wenig Beachtung geschenkt.

Weitere Probleme ergeben sich daraus, daß in der Mehrzahl der experimentellen Arbeiten mit ungereinigten Endotoxinen gearbeitet wurde, die z. T. nicht in der zu erwartenden biologischen Wirkung standardisiert waren. Die Halbwertszeit von Endotoxinen, gemessen mit radioaktiven Substanzen, und deren Verteilung ist sehr unterschiedlich und daher nicht genau bekannt. Injiziertes Endotoxin, das mit  $^{32}\text{P}$  oder  $^{51}\text{Cr}$  markiert ist, verschwindet aus der Zirkulation innerhalb von Minuten. Es wird im RES der Leber und Milz sowie in Blutgefäßen, weißen Blutzellen und Plättchen abgelagert, aber nicht in Erythrocyten [17]. Wird Endotoxin jedoch mit  $^{125}\text{I}$  markiert, ändert sich die Verteilung [18]. Noch schwieriger wird die Interpretation, wenn man Untersuchungen mit biologischen Methoden heranzieht. Wenn Hunden Endotoxin injiziert wurde mit nachfolgender Untersuchung von Blutproben im Kaninchentest [19, 20], ergibt sich zunächst ein positiver Ausfall. Dann wurde der Test für  $1\frac{1}{2}$  Std negativ, um im folgenden wieder positiv auszufallen. Die hämorrhagischen Nekrosen in der Kaninchenhaut verschwanden endgültig erst nach 320 min [21]. Ähnliche Versuche an Baboons ergaben einen positiven Test bis zu 8 Std nach der Injektion [15]. Dieses Problem wird aber vermutlich durch eine neue quantitative Methode, den Limulustest [22], geklärt werden können.

Schließlich ergeben sich Probleme der experimentellen Endotoxinforschung aus der Verschiedenheit von Applikationsformen der Endotoxine sowie der unterschiedlichen tierspezifischen Reaktionsart. In den meisten Versuchsansätzen wurde der Verlauf nach einer einmaligen Injektion untersucht. Nur das experimentelle Sanarelli-Shwartzman-Phänomen machte von dieser Regel eine Ausnahme, bei dem bekanntlich 2 intravenöse Injektionen im Abstand von 24 Std beim Kaninchen nach 12 bis 48 Std glomeruläre Fibrinniederschläge und dadurch bedingte Nierenrindennekrosen hervorrufen.

Eine der beiden Injektionen kann durch eine Reihe von Stoffen ersetzt werden [23]. Hinsichtlich der Auslösung einer disseminierten intravasalen Gerinnung durch Endotoxine und deren zeitliche Auswirkung haben die Untersuchungen mittels kontinuierlicher Endotoxininfusionen eine gewisse Klärung gebracht [24, 25], auf die noch einzugehen sein wird.

Ähnliche Unterschiede bestehen zwischen der Injektion und Infusion im Hinblick auf Veränderungen des Herzkreislaufsystems [26].

In noch stärkerem Maße haben die Ergebnisse an verschiedenen Tierspecies und ihre kritiklose Übertragung auf die menschliche Pathologie zur Verwirrung

beigetragen. Der Hund z. B., an dem die Mehrzahl der experimentellen Untersuchungen durchgeführt wurden, reagiert in entscheidenden biologischen Systemen grundsätzlich verschieden gegenüber dem Menschen. Das primäre Schockorgan ist neben der Lunge der Darm, der beim Menschen nur in Extremfällen betroffen ist. Die vielfach angegebene Erklärung kreislaufdynamischer Veränderung im Sinne eines erniedrigten Minutenvolumens und erhöhten peripheren Widerstandes als wesentliche Veränderung beim Endotoxinschock trifft in dieser Form nur beim Hund zu. Beim Primaten findet sich dagegen eine leichte Erhöhung des Minutenvolumens und eine Verminderung des peripheren Widerstandes [27]. Eine Zusammenfassung der verschiedenen tierspezifischen Reaktionsformen findet sich in der Zusammenstellung von Kitzmiller [28].

### Pathophysiologie des Endotoxinschocks

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß bei Untersuchungen am Menschen selten eindeutig zwischen gramnegativen und grampositiven Infektionen unterschieden wurde. Im Grunde halten deshalb nur solche Fälle einer kritischen Beurteilung stand, bei denen Endotoxine im Blut nachgewiesen wurden. Diese Zahl solcher genau untersuchten Patienten wird sich zweifellos in Zukunft erhöhen, wenn der Limulustest allgemein zugänglich wird. Darüber hinaus vertritt eine Gruppe von Autoren [29] den Standpunkt, daß die Endstrecke eines jeden Schockgeschehens durch Absorption körpereigener Endotoxine hervorgerufen wird.

Von Bedeutung ist auch das Patientengut. Die Patientin mit septischem Abort befindet sich in dieser Hinsicht in einer besseren Position als andere Kranke, da es sich bei ihr meist um eine junge, kreislaufgesunde Frau handelt. Der Verlauf unterscheidet sich wesentlich von resistenzgeschwächten Kindern oder älteren Menschen, bei denen der septische Schock als Zweiterkrankung auftritt.

Aus Tierversuchen, speziell an Primaten, aber auch an anderen Tierarten, und bei Verlaufsstudien beim Patienten beginnt sich langsam die Pathophysiologie des Endotoxinschocks abzuzeichnen, und nur von diesem soll im folgenden die Rede sein.

Zunehmende Erfahrungen deuten darauf hin, daß Patienten eine gewisse Konzentration von Endotoxinen tolerieren können, ohne in die Schockphase abzugleiten [15]. Im allgemeinen wird auf Grund von Tierversuchen angenommen, daß Endotoxine im RES inaktiviert werden. Ob darüber hinaus chemische Detoxifizierungsprozesse stattfinden, ist gegenwärtig unbekannt. Ebenso wenig bekannt ist die Größenordnung der Konzentrationen an Endotoxinen, über die es im Augenblick beim Menschen noch keine verlässlichen Angaben gibt. Es ist anzunehmen, daß einzelne Individuen als Folge durchgemachter Infektionen eine unterschiedliche Toleranzschwelle aufweisen, da der Toleranzeffekt, ursprünglich von Beesen [30] nachgewiesen, allgemeingültig zu sein scheint. Zum Teil scheinen sogar Kreuzreaktionen zu anderen Schockformen zu bestehen. Als Beispiel dafür mag gelten, daß Ratten, die tolerant gegen den sogenannten „drumtraumashock“ gemacht wurden, eine erhöhte phagocytotische Aktivität entwickelten und auch gegen Endotoxine resistent wurden [31, 32].

Wird die Toleranzgrenze überschritten, setzt die Frühphase des Schocks ein. Allgemein wird heute angenommen, daß diese Phase durch das Freiwerden von

biogenen Aminen sowie der Aktivierung von Enzymsystemen entsteht. Dabei scheinen die Lysosomenenzyme eine wesentliche Rolle zu spielen. Histamine und vasoaktive Polypeptide wurden beim menschlichen Endotoxinschock [33] ebenso wie beim Primatenschock nachgewiesen [34]. Die Rolle des Kininogen-Kinin-Systems ist bislang noch nicht geklärt.

In diesem ersten flüchtigen Stadium wurde ein vermindertes Minutenvolumen mit einer Erhöhung des peripheren Widerstandes beobachtet. Als Ursache wurde eine akute Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf angesehen, die wiederum Folge einer Vasoconstriction der Gefäße im Lungenkreislauf sein soll [35].

Nicht geklärt ist im Augenblick die Beziehung zwischen der Einwirkung von Lungenveränderungen auf den Verlauf des Schocks. Der Zusammenhang ergibt sich aus Tierexperimenten. Die einmalige Injektion von Endotoxin führt bei Hunden und Katzen zu einem zweigipfligen Verlauf. Zunächst fällt der arterielle Blutdruck ab, der sich aber nach 20—30 min wieder erholt. Nach mehreren Stunden beginnt der Blutdruck erneut abzufallen, und die Tiere sterben. Es wurde daher von einer frühen und einer verzögerten hypotensiven Phase gesprochen [36, 37]. Zumindest bei der Katze ist die akute hypotensive Phase durch eine pulmonale Vasoconstriction bedingt [38, 39]. Es wäre für die menschliche Pathologie von Interesse zu wissen, ob ähnliche Verlaufsformen dann zu erwarten sind, wenn in kurzer Zeit große Mengen von Endotoxinen in der Zirkulation frei werden und eine akute Endotoxinletalität auch beim Menschen entstehen kann.

Eine bedeutsame Beziehung ergibt sich in diesem Zusammenhang zu dem neuen Krankheitsbild der Schocklunge (wet lung). Dabei handelt es sich um die Beobachtung, daß Patienten durch die moderne Therapie zunächst aus dem Schockstadium herausgebracht werden können. 2 bis 6 Tage später geraten sie jedoch in eine neue, diesmal pulmonale Schockphase, die therapeutisch kaum zu beheben ist. Diese Lungenveränderungen wurden beim Menschen und Affen beschrieben [40—42].

Infolge der Hyperventilation kann in der Frühphase eine respiratorische Alkalose bestehen [43]. Nicht selten entsteht beim Menschen im folgenden Verlauf eine hypotherme Phase, die erst später einer Hyperthermie weicht. Ebenso wird eine initiale Leukopenie von einer Hyperleukocytose abgelöst. Beide Phänomene lassen sich tierexperimentell beim Infusionsmodell demonstrieren [25].

Im folgenden Verlauf wird eine zunehmende Vasoconstriction beobachtet, die durch die zunehmende Ausschüttung von Cortisol und Katecholaminen bedingt ist, insbesondere werden die präcapillaren venösen Sphincteren geschlossen. Dabei handelt es sich nicht notwendigerweise um echte anatomische Strukturen. Die Muskulatur der Venole kann als Sphincter wirken, oder die Vasoconstriction der Arteriole führt zu diesem Effekt. Ein vermehrtes Einströmen von Blut in das Mikrozirkulationsgebiet erhöht den hydrostatischen Druck, die Capillaren dilatieren, das sogenannte Sludging von roten und weißen Blutzellen hat Stagnation des Blutflusses zur Folge. Die Viscosität wird erhöht. Eine erhöhte Zelldiapedese und Permeabilität führt zu einer Extravasion von Plasma, insbesondere den kleinemolekularen Anteilen wie z. B. Albumin, und es entsteht eine zunehmende Hypovoluminämie. Der Blutdruck sinkt, und es kommt zu einem arteriovenösen Shunting. Klinisch wurde häufig ein normales oder sogar gesteigertes Minuten-

volumen mit Absinken des peripheren Widerstandes beobachtet [46—48]. Dennoch entsteht durch die Shunts eine Minderversorgung und Hypoxie lebenswichtiger Gewebe. Eine Anhäufung von sauren Stoffwechselmetaboliten, die Hypoxidose von Gefäßabschnitten führt zu einer Abnahme des pH und zur metabolischen Acidose. Es erfolgt ein Wechsel des aeroben zum anaeroben Stoffwechsel [47]. Klinisch ist dieses Stadium durch einen zunehmenden Anstieg des Lactates oder besser Lactat/Pyrovat-Quotienten gekennzeichnet. Lactat entsteht aus Pyrovat, das wiederum die Eingangssubstanz des Citronensäurecyclus darstellt. Der Lactatanstieg bedeutet daher zweierlei: Einmal zeigt er die zunehmende Gewebsschädigung an, zum andern die Abnahme von nutzbarer Energie. In diesem Zusammenhang wird auch von einer herabgesetzten Sauerstoffschuld gesprochen [48], die jedoch in diesem Stadium noch nicht bedrohlich ist.

Zu welchem Zeitpunkt die intravasale Gerinnung einsetzt, ist bislang nicht klar. Es scheint jedoch charakteristisch für den Endotoxinschock zu sein, daß eine Verbrauchscoagulopathie relativ frühzeitig einsetzt. Der Aktivierungsmechanismus des Gerinnungssystems ist in diesem Zusammenhang noch Gegenstand der Forschung. Schon frühzeitig kommt es zu einem Anstieg von freien Fettsäuren [49, 50], die im Zusammenhang mit der Aktivierung der Blutgerinnung durch Fettsäuren von Bedeutung ist [49]. Darüber hinaus wird als Ursache der Aktivierung das Freiwerden von Plättchenfaktor 3 sowie eine Aktivierung von Faktor XII und eine Mitwirkung der Granuloeyten diskutiert [51, 52].

Die Injektion von aktiviertem Hageman-Faktor führt zu glomerulären Fibrinniederschlägen, wenn gleichzeitig Katecholamine injiziert werden [53].

In diesem Zusammenhang sei noch einmal auf die Infusionsversuche beim Tier eingegangen, da sie einige Hinweise für die menschliche Pathologie geben. Es war zunächst nicht klar, warum durch die kontinuierliche Infusion die biologische Wirkung der Endotoxine gegenüber der Injektion so einschneidend verändert wird, daß auch bei virginellen Ratten, die gegen das Schwartzman-Phänomen resistent sind, glomeruläre Fibrinniederschläge auftreten [54].

In der Zwischenzeit konnte jedoch gezeigt werden, daß sowohl nach einmaliger Injektion als auch mittels der Infusion eine Verbrauchscoagulopathie ausgelöst wird. Glomeruläre Fibrinniederschläge entstehen dagegen nur nach Infusion von physiologischer Kochsalzlösung und nicht nach Glucoseinfusionen [55]. Daraus ergibt sich, daß eine Verbrauchscoagulopathie nicht notwendigerweise zu Fibrindepositionen führt. Die letztere benötigt unabhängig von der Aktivierung des Gerinnungssystems zusätzliche biologische Mediatoren. Die Begriffe Verbrauchscoagulopathie und disseminierte intravasale Gerinnung können daher nicht synonym verwandt werden, sondern spezifizieren unterschiedliche Stadien der Gerinnungsaktivierung.

Fibrin-Monomere nehmen eine Mittelstellung ein. Sie lassen sich jedoch histologisch nur mit Spezialverfahren nachweisen [56]. Es ist noch nicht sicher geklärt, welche Bedeutung der Niederschlag von Monomeren für die Organnekrose z. B. der Niere haben. In diesem Zusammenhang wird die Frage diskutiert, ob die pH-Verschiebung und metabolische Acidose möglicherweise zur Fibrinierung beiträgt [57, 58]. Die Klärung dieser Probleme dürfte darüber Aufschluß geben, ob es sich bei der Fibrinisierung der Mikrostrombahn um einen lokalen Entstehungsmodus handelt oder um eine Embolisierung aus der Gesamtzirkulation.

Monomere der Fibrinpolymerisation wurden schon frühzeitig in der Zirkulation nachgewiesen [59]. Sie können sich ansammeln, weil die Abräumfunktion des RES einmal durch die Endotoxinphagocytose, zum andern durch die herabgesetzte Durchströmung der Leber eingeschränkt ist. Die Klärfunktion des RES für Fibrin (und vermutlich auch Fibrinmonomere) wurde in der Leber eindeutig nachgewiesen [60].

Fibrinniederschläge im Capillargebiet setzen den Circulus vitiosus in Gang, der zu Ischämie, Coagulationsnekrose und schließlich zur Nekrose führt. Diese pathologischen Entwicklungen werden von Bleyl in dieser Zeitschrift beschrieben und sollen daher in diesem Zusammenhang nicht diskutiert werden.

Die frühe Entstehung von Nierenrindennekrosen, die im Tierversuch [61, 25] und beim Menschen beobachtet wurde [15], ist von Bedeutung für die menschliche Pathologie. Selbst nach kurzem Verlauf eines Endotoxinschocks mit kurzzeitiger Erholung der Ausscheidung konnte mehrere Monate später ein irreversibler Ausfall bis zu 60% der Glomerulusfunktion nachgewiesen werden. Das deutet auf die frühzeitige Entwicklung von teilweisen Organnekrosen hin.

Das Bestehen von Fibrinniederschlägen in der terminalen Strombahn kann durch Gerinnungsuntersuchungen beim Menschen nicht erfaßt werden. Als eine klinisch brauchbare Methode hat sich die Messung des Plasmahämoglobins bewährt. Ein Anstieg über 100% spricht für Fibrinniederschläge in der terminalen Strombahn [62]. Dieser Anstieg ist vermutlich durch eine Erythrocytenschädigung [63] bedingt, mag aber auch andere Ursachen haben. Als weitere Methode hat sich die Urokinaseausscheidung im Urin erwiesen [64, 65], die jedoch vorerst nur unter experimentellen Bedingungen anwendbar ist. Für die Entwicklung von teilweisen oder kompletten Nierennekrosen ist einmal die Dauer und zum anderen die Größe der betroffenen Abschnitte von Bedeutung. Beide Faktoren sind abhängig von der Wirksamkeit der Abwehrmechanismen. Der bedeutsamste ist in diesem Zusammenhang die Aktivierung des fibrinolytischen Systems.

In einer Reihe von Untersuchungen wurde auf indirektem Wege gezeigt, daß eine Aktivatorblockierung mittels Aktivatorinhibitoren für die Entstehung und Persistenz von glomerulärem Fibrin bedeutsam ist [66, 67]. Dies konnte vor kurzem im Tierversuch direkt nachgewiesen werden. Die Aktivatorkonzentration in der Niere ist niedrig bei den Species, bei denen sich Fibrinniederschläge leicht induzieren lassen, wie z. B. dem Kaninchen, der Ratte und dem Hamster [68]. Wenn durch Endotoxininfusion die Glomerula komplett mit Fibrin beladen sind, ist Aktivator histochemisch nicht mehr nachzuweisen [61]. Glomeruläre Fibrinniederschläge, die nach 10 Std Infusion in einer durch Nephrektomie reserzierten Niere vorhanden waren, fehlten oder waren erheblich reduziert in der anderen verbleibenden Niere, wenn man das Tier für 24 bis 36 Std überleben ließ [25].

Eine Aktivierung des fibrinolytischen Enzymsystems im zirkulierenden Blut war dabei nicht nachweisbar [69]. Die lokale Wirksamkeit des fibrinolytischen Enzymsystems in der Niere war damit experimentell erbracht [25]. Es wird angenommen, daß die durch Fibrindepotion entstandene Ischämie zur Durchlässigkeit der Zellwände für Aktivator führt. Dieser aktiviert das im Fibrin vorhandene Plasminogen, das entstandene Plasminogen schließlich löst das Fibrin auf. Da die menschliche Niere erheblich höhere Konzentrationen an Aktivator enthält als die des Kaninchens, ist damit zu rechnen, daß dieser Mechanismus beim Menschen

noch besser wirksam ist. Von neueren Versuchen zur Schockbehandlung mittels fibrinolytischer Aktivatoren, wie z. B. Streptokinase, wird erwartet, daß sie dieses Abwehrsystem unterstützen [70]. Eine Zunahme des fibrinolytischen Potentials im zirkulierenden Blut, wie es sich z. B. in einer Verkürzung der Euglobulin-Lysezeit oder der Zunahme von „fibrinolysis breakdown products“ ausdrückt, deutet lediglich darauf hin, daß die organmanifestierte Lyse wirksam ist, bedarf aber keiner Behandlung. Diese Zusammenhänge sind für die Niere wesentlich klarer erarbeitet als für andere lebenswichtige Organsysteme wie die Leber, das Gehirn und das Herz.

Der Übergang in das refraktäre Stadium des Schocks ist fließend. Es sind keine verlässlichen Methoden vorhanden, die das Stadium kennzeichnen. Auch im Tierversuch ist im einzelnen nicht klar, welche Mechanismen den „irreversiblen Schock“ bedingen. Im Grunde handelt es sich um die retrospektive Charakterisierung, nach der der Patient trotz aller Therapieversuche verstorben ist, und zwar vermutlich an der irreversiblen Schädigung lebenswichtiger Organe. Ein Anstieg des Blutlactates über 10 me/l soll diesen Zustand kennzeichnen [71].

Erst in diesem finalen Zustand wird bei jungen Frauen eine Herzdekompensation beobachtet. In letzter Zeit wird als Ursache das Freiwerden eines „myocardial depressant factor in plasma“ diskutiert [72]. Ob das Freiwerden dieses Faktors der einzige wichtige Mechanismus ist, muß vorerst als ungeklärt angesehen werden.

### **Schwangerschaft als besonderer prädominierender Zustand für den septischen Schock**

Es wird in der Literatur immer wieder darauf hingewiesen, daß die Schwangerschaft für den Endotoxinschock prädominiert. Gründliche Untersuchungen im Tierversuch beziehen sich jedoch nur auf die disseminierte intravasale Gerinnung. Ursprünglich war von Apitz [73] in einer Versuchsreihe beobachtet worden, daß ein Kontrolltier in einer Kontrollgruppe besonders schwer betroffen war, und dieses Kaninchen war schwanger. Diese Beobachtung konnte in einer Reihe von Untersuchungen beim Kaninchen [74, 75] und bei der Ratte [76, 77] verifiziert werden. Bei der Durchführung von Dosis-Wirkung-Kurven zwischen schwangeren und nichtschwangeren Tieren können in jeder gewählten Dosis mehr Fibrinniederschläge beim schwangeren Tier beobachtet werden [78]. Ausnahmslos wurden diese Untersuchungen an Tieren am Ende der Schwangerschaft durchgeführt. Untersuchungen im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft fehlen. Es besteht daher gegenwärtig keinerlei Anhalt dafür, daß die Schwangerschaft bis zur 12. Woche beim Menschen zu einer Prädisposition für den septischen Schock beiträgt.

### **Septischer Schock durch grampositive Bakterien**

Über die spezifische Wirkung von Exotoxinen ist erheblich weniger bekannt als von Endotoxinen. Es kann jedoch vermutet werden, daß die immer noch anhaltende Diskussion im Hinblick auf den Zeitpunkt der Curettage beim septischen Abort auf einem historischen Mißverständnis beruht. Es war in der Vorantibioticazeit bekannt, daß Schockzustände entstehen konnten, wenn infizierte

Aborte bei geschlossenem Muttermund ausgeräumt wurden. Jedoch ist heute klar, daß es sich fast ausschließlich um einen hämolytischen Streptokokkenstamm handelte, der diese Verschlechterung des Verlaufs herbeiführte. Diese Infektionen gehören heute zu den extremen Seltenheiten; vermutlich weil diese Erreger auf Antibiotica gut ansprechen. Infolge der Verschiebung der Bakterienflora auf die gramnegative Seite, mit der Folge der beschriebenen Endotoxinwirkungen, hat die Erfahrung nun gezeigt, daß die frühe, sorgfältige Ausräumung auch bei geschlossenem Muttermund, vorzugsweise mit der Vakuum-Curettage, die besten Ergebnisse bringt und jede Verzögerung die Patientin gefährdet.

Bei einem Vergleich von septischen Schockzuständen zwischen grampositiven und gramnegativen Erregern wird häufig angegeben, daß die grampositive Septicämie mit Hypotonie, mit einem normalen oder gesteigerten Minutenvolumen einhergeht [79]. In einer anderen Studie wurden ein hoher kardiogener Index und eine geringe periphere Resistenz beobachtet. Die Urinausscheidung war nur wenig eingeschränkt [80]. Es wird in diesem Zusammenhang der Begriff eines sogenannten „warmen“ Schocks verwandt. Prognostisch ist dies jedoch ohne Belang, da Patienten auch in diesem Stadium ad exitum kommen können. Auf Grund klinischer Beobachtungen wurde vermutet, daß die grampositive Sepsis zur Vasodilatation und vermindertem peripheren Widerstand führt.

Die Exotoxinwirkung ist etwas genauer bekannt beim Clostridium-Schock. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um ein sogenanntes alpha-Toxin bestimmter Clostridiumarten. Bei diesen Patienten fällt auf, daß eine Blutungsdiathese besteht, ohne daß das Gerinnungssystem wesentliche Abweichungen von der Norm zeigt [15]. Die Patienten erreichen frühzeitig ein Stadium, das auf eine Beeinträchtigung lebenswichtiger Organe, insbesondere der Gehirndurchblutung, schließen läßt.

Über den pathogenetischen Mechanismus ist wenig bekannt. Jedoch vertragen diese Patienten operative Eingriffe wie die Hysterektomie, zu der man sich wegen des schweren Zustandsbildes entschließt, schlecht. Dies steht im Gegensatz zum Endotoxinschock, bei dem die periphere Vasoconstriction anscheinend zur Blutstillung beiträgt. Die Urinausscheidung sinkt in frühen Stadien ab. Dabei scheint es sich jedoch vorwiegend um eine schwere Tubulusnekrose zu handeln, und ein spezifisches „Nephrotoxin“ wird angenommen. Im eigenen Untersuchungsgut konnte bei einigen dieser Patienten nach mehrfacher Dialyse das Wiederingangkommen der Urinausscheidung nach mehreren Wochen beobachtet werden. Infolge der geringen Anzahl der Beobachtungen bestehen erhebliche Unklarheiten im Hinblick auf Pathogenese und Diagnose.

### Literatur

1. Beller, F. K.: Pathophysiological aspects of circulating endotoxins in septic abortion. *Int. J. Gynec. Obstet.* **812**, 617 (1970).
2. Altemeier, W. A., Wulsin, J., Culbertson, W. R., MacMillan, B., Yale, C., Cole, W., Vetto, M.: Exotoxin aspects of shock. *Fed. Proc.* **2012**, 173 (1961).
3. Zander, J.: Septischer Abort und bakterieller Schock. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
4. Beller, F. K.: Pathogenese, Klinik und Therapie des septischen Schocks in der Schwangerschaft. In: J. Zander, Septischer Abort und bakterieller Schock. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.

5. Kuhn, W., Graeff, H.: Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme 1970.
6. Studdiford, W. E., Douglas, G. W.: Placental bacteremia: A significant finding in septic abortion accompanied by vascular collapse. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **71**, 842 (1956).
7. Altemeier, W. A., Todd, J. C., Inge, W.: Gram-negative septicemia: A growing threat. *Ann. Surg.* **166**, 530 (1967).
8. Golung, H., Kaiser, P.: Aufbau und Wirkungsweise bakterieller Endotoxine. *Ergebn. Mikrobiol. Immun.-Forsch.* **39**, 243 (1966).
9. Novotny, A.: Molecular aspects of endotoxin reaction. *Bact. Rev.* **33**, 72 (1969).
10. Zweifach, B. W., Nagler, A. L., Thomas, L.: The role of epinephrine in the reactions produced by the endotoxins of gram negative bacteria. *J. exp. Med.* **104**, 881 (1956).
11. Egdahl, R.: The differential response of the adrenal cortex and medulla to the bacterial endotoxin. *J. clin. Invest.* **38**, 1120 (1959).
12. Des Prez, R. M., Horowitz, H. I., Hook, E. W.: Effects of bacterial endotoxin in rabbit platelets. I. Platelet aggregation and release of platelet factors. *J. exp. Med.* **114**, 357 (1961).
13. Horowitz, H. I., Des Prez, R. M., Hook, E. W.: Effects of bacterial endotoxin on rabbit platelets. II. Enhancement of platelet factor 3 activity in vitro and in vivo. *J. exp. Med.* **116**, 619 (1962).
14. Nagayama, H., Zucker, M. B., Beller, F. K.: Effects of a variety of endotoxins on human and rabbit platelet function. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **26**, 467 (1971).
15. Beller, F. K., Douglas, G. W.: In preparation.
16. Beller, F. K.: Unpublished.
17. Braude, A. I.: Absorption, distribution and elimination of endotoxins and their derivatives. In: Landy, M., und Braun, W., *Bacterial Endotoxins*, S. 98. New Brunswick: Rutgers University Press 1964.
18. Gupta, J. D., Reed, C. E.: Distribution and degradation of sublethal doses of 1125 labelled endotoxin from *Salmonella enteritis* in mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **131**, 481 (1969).
19. Douglas, G. W., Beller, F. K., Debrovner, C. H.: The demonstration of endotoxin in the circulation blood of patients with septic abortion. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **87**, 781 (1963).
20. Beller, F. K., Debrovner, C. H., Douglas, G. W.: Potentiation of the lethal effects of endotoxin by heterologous plasma. *J. exp. Med.* **118**, 245 (1963).
21. Spink, W. W., Starzecki, B.: Experimental canine endotoxin shock. Failure to correlate outcome with persistent endotoxemia. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **136**, 574 (1967).
22. Levin, J., Bang, F. B.: The role of endotoxin in the extracellular coagulation of *Limulus* blood. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **115**, 265 (1964).
23. Beller, F. K.: Experimental animal models for the production of disseminated intravascular coagulation. In: Bang, N., Beller, F. K., Deutsch, E., und Mammen, E. (Hrsg.), *Thrombosis and Bleeding Disorders, Theory and Methods*. Stuttgart: Thieme; New York: Academic Press 1971.
24. Beller, F. K., Graeff, H.: Deposition of glomerular fibrin in the rabbit after infusion with endotoxin. *Nature (Lond.)* **215**, 295 (1967).
25. Beller, F. K., Graeff, H., Gorstein, F.: Disseminated intravascular coagulation during the continuous infusion of endotoxin in rabbits. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **103**, 544 (1969).
26. Emerson, T. E., Gill, C. C.: Effects of slow intravenous endotoxin infusion. *J. Physiol. (Lond.)* **22**, 874 (1967).
27. Hinshaw, L. B., Emerson, T. E., Jr., Reins, D. A.: Cardiovascular responses of the primate in endotoxin shock. *Amer. J. Physiol.* **210**, 355 (1966).
28. Kitzmiller, J. I.: Septic shock: an elective view. *Obstet. gynec. Surv.* **26**, 105 (1971).
29. Fine, J., Palmiero, C., Rutenberg, S.: New developments in therapy of refractory traumatic shock. *Arch. Surg.* **96**, 163 (1968).
30. Beeson, P. B.: Tolerance to bacterial pyrogens. I. Factors influencing its development. *J. exp. Med.* **86**, 29 (1947).
31. Altura, B. M., Hershey, S. G.: RES phagocytotic function in trauma and adaptation to experimental shock. *Amer. J. Physiol.* **215**, 1414 (1968).
32. Filkins, J. P., DiLuzio, N. R.: Endotoxin induced hypothermia and tolerance in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **129**, 724 (1968).

33. Wilson, R. F., Chiscano, A. D., Quadros, E., Tarver, M.: Some observations on 132 patients with septic shock. *Anesth. Analg. Curr. Res.* **46**, 751 (1967).
34. Hinshaw, L. B., Jordan, M. M., Vick, J. A.: Histamine release and endotoxin shock in the primate. *J. clin. Invest.* **40**, 1631 (1961).
35. Lasch, H. G.: Endotoxin-Schock und Intensivtherapie beim septischen Schock. Ahnefeld, F. W., und Halmagy, M. (Hrsg.). Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
36. Greenway, C. V., Latt, W. W., Stark, R. D.: Separation of acute and delayed hemodynamic responses to endotoxin in the cat. *Amer. J. Physiol.* **217**, 518 (1969).
37. Morris, J. A.: Bacteremic shock in obstetrics. In: *Advances in Obstetrics and Gynecology*. Marcus, S. L., und Marcus, C. C. (Hrsg.). New York: Williams and Wilkins 1967.
38. Kuida, H., Gilbert, R. B., Hinshaw, L. B., Brunson, J. G., Visscher, M. B.: Effect of gram negative endotoxin on pulmonary circulation. *Amer. J. Physiol.* **192**, 335 (1958).
39. Greenway, C. V., Murphy, V. S.: Mesenteric vasoconstriction after endotoxin administration in cats pretreated with aspirin. *Brit. J. Pharmacol.* **43**, 259 (1971).
40. Coalsen, J. J., Hinshaw, L. B., Guenther, C. A.: The pulmonary ultrastructure in septic shock. *Exp. molec. Path.* **12**, 84 (1970).
41. McLean, A. P., Duff, H. H., MacLean, L. D.: Lung lesions associated with septic shock. *J. Trauma* **8**, 891 (1968).
42. Hardaway, R. M.: *Syndromes of disseminated intravascular coagulation*. Springfield (Ill.): Thomas 1966.
43. Simmons, D. H., Nicoloff, J., Guze, L. B.: Hyperventilation and respiratory alkalosis as signs of gram negative bacteremia. *J. Amer. med. Ass.* **174**, 2196 (1960).
44. Udhoji, V. N., Weil, M. H.: Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with bacteremia. *Ann. intern. Med.* **62**, 966 (1965).
45. Wilson, R. F., Krome, R.: Factors affecting prognosis in clinical shock. *Ann. Surg.* **169**, 93 (1969).
46. Siegel, J. H., Greenspan, M., DelGuercio, L. R. M.: Abnormal vascular bone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock. *Ann. Surg.* **165**, 504 (1967).
47. Lillehei, R. C., Longerbeam, J. K., Bloch, J. H., Manax, W. G.: The nature of irreversible shock. *Ann. Surg.* **160**, 682 (1964).
48. Neuhoof, H.: Metabolic parameters in shock. In: *Microcirculation, hemostasis and shock*. Lasch, H. G., und Heene, D. L. (Hrsg.). Stuttgart-New York: Schattauer 1970.
49. Carlson, L. A., Boberg, J., Hoestedt, B.: Some physiological and clinical implications of lipid metabolism from adipose tissue. *Handbook of Physiology*, Sect. 5 "Adipose tissue", S. 625. Renold, A. E., und Cahill, G. F. (Hrsg.). Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
50. Huth, K.: Über das Verhalten der Serumlipide bei der experimentellen Verbrauchs-koagulopathie. *Habil.-Schrift*, Gießen 1967.
51. Mueller-Berghaus, G.: Pathogenese der humoralen Änderungen beim Endotoxinschock. In: *Intensiv-Therapie beim septischen Schock*. Ahnefeld, F. W., und Halmagy (Hrsg.). Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
52. Beller, F. K.: The role of endotoxin in disseminated intravascular coagulation. In: *Disseminated Intravascular Coagulation*. Mammen, E. F., Anderson, G. F., und Barnhardt, M. I. (Hrsg.). *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, Suppl. **34**, 125 (1964).
53. McKay, D. G., Latour, J. G., Lopez, A. M.: Production of the generalized Schwartzman reaction by activated Hageman Factor and adrenergic stimulation. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **26**, 71 (1971).
54. Schoendorf, T., Rosenberg, M., Beller, F. K.: Disseminated intravascular coagulation in non-pregnant rats: a new experimental model. *Amer. J. Path.* **65**, 51 (1971).
55. Theiss, W., Beller, F. K.: Sodium loading as a factor mediating intravascular coagulation by endotoxin. *Fed. Proc.* **2410** (1972).
56. Bleyl, U., Sebening, H., Kuhn, W.: Morphologischer Nachweis von Fibrinmonomeren im histologischen Schnitt. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **22**, 68 (1969).
57. Broesma, R. J., Bullemer, G. D., Mammen, E. F.: Blood coagulation changes in hemorrhagic shock and acidosis. In: *Disseminated Intravascular Coagulation*. Stuttgart-New York: Schattauer 1970.
58. Broesma, R. J., Bullemer, G. D., Mammen, E. F.: Acidosis disseminated intravascular microthrombosis and its dissolution by streptokinase. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **24**, 55 (1970).

59. Kuhn, W., Graeff, H.: Infizierter Abort und disseminierte intravasale Gerinnung. *Med. Welt* **22**, 1199 (1971).
60. Lee, L. L., McCluskey, R. T.: Immunohistochemical demonstration of the reticuloendothelial clearance of circulating fibrin aggregates. *J. exp. Med.* **116**, 611 (1962).
61. Graeff, H., Mitchell, P. S., Beller, F. K.: Fibrinolytic enzyme system of the kidney related to renal function after infusion of endotoxin in rabbits. *Lab. Invest.* **19**, 169 (1968).
62. Brain, M. C., Hourihane, D. O.: Microangiopathic hemolytic anemia: The occurrence of hemolysis in experimentally produced vascular disease. *Brit. J. Haemat.* **13**, 135 (1967).
63. McKay, D. G.: Disseminated intravascular coagulation. New York-London: Hoeber 1964.
64. Graeff, H., Belzer, M., Immich, H., Kuhn, W.: Urokinase excretion during labor and in patients with disseminated intravascular coagulation sub partu. *Int. J. Gynec. Obstet.* **9**, 141 (1971).
65. Theiss, W., Graeff, H., Bleyl, U., Immich, H., Kuhn, W.: Reversible Stadien intravasculärer Gerinnung und ihre Auswirkungen auf Nierenfunktion und Urokinaseausscheidung. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **23**, 368 (1970).
66. Margareten, W., Zunker, H. O., McKay, D. G.: Intravenous infusion of thrombin. *Lab. Invest.* **13**, 552 (1964).
67. Beller, F. K., Mitchell, P. S., Gorstein, F.: Fibrin deposition in the rabbit kidney produced by protease inhibitors. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **18**, 427 (1967).
68. Epstein, M. D., Beller, F. K., Douglas, G. W.: Kidney tissue activator of fibrinolysis in relation to pregnancy. *Obstet. and Gynec.* **32**, 494 (1968).
69. Graeff, H., Beller, F. K.: Hematological studies during endotoxin infusion in rabbits. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **20**, 420 (1968).
70. Lasch, H. G.: Hemostatic defects and its treatment. In: Lasch, H. G., and Heene, D. L. (Hrsg.), *Microcirculation, hemostasis and shock*. Stuttgart-New York: Schattauer 1970.
71. Morris, F. D.: Physiological indices of hypoperfusion in man. In: Shepro, D., and Fulton, G. P., *Microcirculation as related to shock*. London-New York: Academic Press 1968.
72. Lefer, A. M.: Role of myocardial depressant factor in the pathogenesis of circulatory shock. *Fed. Proc.* **29**, 1836 (1970).
73. Apitz, K.: A study of the generalized Schwartzman phenomenon. *J. Immunol.* **29**, 255 (1935).
74. Rodriguez-Erdmann, F.: Studies on the pathogenesis of the generalized Schwartzman reaction. I. Alteration in the coagulation system during the generalized Schwartzman reaction of the pregnant rabbit. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **12**, 452 (1964).
75. Kaley, G., Demopoulos, H., Zweifach, B. W.: Production of occlusive vascular lesions by bacterial endotoxin in kidneys of rats with desoxycorticosterone hypertension. *Amer. J. Path.* **37**, 751 (1960).
76. Mueller-Berghaus, G., McKay, D. G.: Prevention of the generalized Schwartzman reaction in pregnant rats by alpha adrenergic blocking agents. *Lab. Invest.* **17**, 276 (1967).
77. Beller, F. K., Schoendorf, T.: Augmentation of endotoxin induced fibrin deposition by pregnancy and estrogen-progesterone treatment. *J. Gynec. Invest.* (in press).
78. Gunnar, R. M., Loeb, H. S., Pietras, R. J., Tobin, J. R.: Hemodynamic differences between gram-positive and gram-negative bacteremic shock. *Circulation* **36/II**, 128 (1967).
79. Kwann, H. M., Weil, M. H.: Differences in the mechanism of shock caused by bacterial infections. *Surg. Gynec. Obstet.* **128**, 37 (1969).
80. McLean, L. D., Mulligan, W. G., McLean, A. P., Duff, J. H.: Patterns of septic shock in man. *Ann. Surg.* **166**, 543 (1967).

Dr. Fritz K. Beller  
 New York University, Medical Center  
 Department of Obstetrics and Gynecology  
 550 First Avenue, New York (N.Y.) 10016