

## **Zur Ätiologie und Pathogenese des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms\***

H. Althoff

Abt. Rechtsmedizin der Medizinischen Fakultät der Rhein.-Westf. Technischen Hochschule  
Aachen, Lochnerstr. 4–20, D-5100 Aachen, Bundesrepublik Deutschland

### **Etiologic and Pathogenetic Factors in Waterhouse-Friderichsen Syndrome**

**Summary.** The Waterhouse-Friderichsen syndrome (WFS) is the morphological substrate of a rapidly, mostly irreversible shock due to endotoxemia similar to the Sanerelli-Shwartzman phenomenon. The following disturbances of microcirculation cause death. The findings of 13 postmortem examinations reveal that acute severe respiratory infections, especially of nose and throat as etiologic factors, are more frequent than meningitis. Apparently different pathogens and shock vary the course of disease and symptomatology before death. Moreover, because of the rarity and intensity of the WFS, as yet unknown or unrecognized dispositional factors cannot be ruled out.

**Key words:** Waterhouse-Friderichsen syndrome – Shock, consumption coagulopathies

**Zusammenfassung.** Dem Waterhouse-Friderichsen-Syndrom liegt als pathogenetisches Prinzip ähnlich wie beim Sanarelli-Shwartzman-Phänomen ein infektiös-toxischer Schock mit Störungen der Mikrozirkulation zugrunde. Bei 13 systematisch untersuchten WFS-Todesfällen wurden regelmäßig massive Infektionszeichen im Respirationstrakt, speziell der Nasen-Rachen-Region, nachgewiesen und nur zweimal eine Leptomeningitis. Es wird angenommen, daß viele pathogene Erreger neben Meningokokken als Auslöser für das WFS in Frage kommen. Wegen eines breiten Erregerspektrums sowie verschiedener und wechselnder Kombinationen zwischen Schock-Sepsis-Verbrauchskoagulopathie muß die dem Tode vorausgehende Symptomatologie nicht einheitlich sein. Die Seltenheit und Intensität der Reaktion läßt darüber hinaus an bislang noch nicht definierbare und/oder erkennbare dispositionelle Faktoren denken.

**Schlüsselwörter:** Waterhouse-Friderichsen-Syndrom – Schock, Verbrauchs-koagulopathie

\* Herrn Prof. Dr. S. Berg zum 60. Geburtstag gewidmet

Tabelle 1

Todesfall	Alter und Geschlecht	Anamnestiche Angaben bzw. Krankheitssymptome	Haut- und Conjunktivalblutungen	Nebennierenhämorrhagien makro/mikro	Meningitis makro/mikro	Infekt der Nasen-Rachen-Region	übrige morphologische Befunde	bakteriologischer Nachweis
1. K 21/70	11 Monate ♀	wenig typisch, länger gehustet, kein Fieber, zuletzt Rötelnverdacht, tot aufgefunden	+++	+++ / +++	- / ±	+++	beginnende Schockzeichen, einzelne verdächtige Mikrothromben	Milz: Pyocyaneus
2. K 177/70	3 Monate ♀	1 Tag Atembeschwerden, Bronchitis; entsprechende Zäpfchen - unerwartet tot aufgefunden	+++	+++ / +++	± / Ø	+++	starke Mikrozirkulationsstörungen mit reichlich Mikrothromben	Trachea: E. coli
3. K 879/70	2,5 Monate ♂	14. Kind, typischer Verlauf: Morgens hohes Fieber - Zäpfchen und Tropfen gegen Husten, abends Hautblutungen, Cyanose, plötzlicher Tod	+++	+++ / +++	- / -	+++	Bronchiolitis, starke allgemeine Schockzeichen mit verdächtigen Mikrothromben	Trachea: plasmakoag. pos. Staphylokokken
4. K 861/72	13 Monate ♂	1 Tag hohes Fieber, Kopf heiß, Körper kalt; im Krankenhaus abgewiesen, Erbrechen, plötzlicher Todeseintritt	+++	+++ / +++	± / ±	+++	Laryngitis, Bronchiolitis, allgemeine beginnende Sepsiszeichen, deutlicher generalisierter Schock, vereinzelte Mikrothromben	Hirnhaut: Meningokokken Trachea: Influenza und Streptokokken
5. K 831/73	8 Monate ♂	1 Tag rote Hautpöckchen mit Puder behandelt, plötzlich tot aufgefunden	++	+++ / Ø	- / Ø	+++	allgemeine Schockzeichen	Trachea u. Hirnhaut: negativ
6. K 406/76	1 Jahr ♂	1 Tag hohes Fieber, Kurzatmigkeit, rötlich-bläuliche Hautflecken, bei Einlieferung ins Krankenhaus gestorben	+++	+++ / +++	± / ±	+++	Tonsillitis, Laryngitis, Myokarditis, allgemeine Sepsis u. Schockzeichen, keine Mikrothromben	Hirnhaut: steril Nase, Trachea, Darm: Klebsiellen und Enterokokken
7. K 543/76	2,5 Jahre ♂	Verdacht akuter Meningitis, Vater lehnte stationäre Behandlung ab, 10 Stunden später plötzlich gestorben	+++	+++ / +++	- / ±	+++	früher allgemeine Sepsis und Schockzeichen, vereinzelte Mikrothromben	Hirnhaut u. Liquor: keine Meningokokken - Nase u. Trachea: haemol. Streptokokken
8. AC151/73	3 Jahre ♂	öfter spasmodische Bronchitis, am Todestag hohes Fieber, Erbrechen, Diagnose: Heufieber - mit Fieberzäpfchen und Antihistaminika behandelt. Zunehmende Atembeschwerden, Schnappatmung.	?	+++ / +++	± / ±	+++	schwere Mikrozirkulationsstörungen mit wenigen peripheren Thromben	Hirnhaut: Haemophilus influenzae

9. AC250/75	3 Jahre ♂	Gliederschmerzen, Fieber, Erbrechen. Diagnose: Grippe. Otitis, fragliche Meningitis nach Insektenstich, Rhinopharyngitis. Antibiotische Behandlung, plötzlich tot aufgefunden.	+++	+++	+/+	++	frühe Sepsiszeichen, deutlicher generalisierter Schock mit zahlreichen Mikrothromben	Ø
10. AC407/75	17 Jahre ♂	8-tägiger fiebriger Infekt mit häufiger Kollapsneigung und Erbrechen. Kurz nach Klinikaufnahme Atemstillstand.	+++	+++	+/+	+	haemorrhagische Tracheitis, schwere Sepsis, deutliche fortgeschrittene Schockzeichen mit reichlich Mikrothromben	Ø
11. AC191/77	22 Jahre ♂	"Alkoholiker", zuletzt erkältet gewesen, tot im Bett aufgefunden	+	+++	+/+	+++	frühe Sepsiszeichen, exzessive Fettleber, vereinzelte Mikrothromben	Ø
12. AC104/81	1 Jahr ♂	am Todestag auffallend unruhig, nichts gegessen, plötzlich blau geworden und gestorben	+++	+++	+/+	++	Pneumonie und septische Allgemeinveränderungen, deutliche Schockzeichen mit reichlich Mikrothromben	Hirnhaut, Nase, Trachea u. Dunndarm: E.coli u. Streptokokken
13. AC182/81	39 Jahre ♀	häufige Infektneigung mit mehrmaliger Meningitis und Sepsis. Am Todestag "unwohl", blaue Flecken an den Beinen, akut vor Krankenhausweisung gestorben	+++	+++	+/+	++	akute hämorrhagisch-nekrotisierende Gastroenteritis, schwere allgemeine Schockzeichen	Hirnhaut: Pneumokokken - Darm: negativ

Seit den Erstbeschreibungen von Marchand (1880), Little (1901), Waterhouse (1911) und Friderichsen (1918) hat in neuerer Zeit die Schockforschung ergänzende Erkenntnisse zur Deutung des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms (WFS) beigetragen. Kliniker setzen bei dieser Diagnose einen schweren akuten Krankheitsverlauf mit meningitischen Reizsymptomen, Haut- und Schleimhautpetechien bzw. -suffusionen bei hämorrhagischer Diathese infolge Verbrauchskoagulopathie, ferner Bewußtlosigkeit, Pulslosigkeit und den Nachweis Gram-negativer Erreger — meistens Meningokokken — in Blut und Liquor voraus (Ferguson u. Chapman 1948; Margaretten u. McAdams 1958; Stuber u. Hitzig 1961; Dieckhoff et al. 1968; Schönenberg 1970; Künzer et al. 1972; Schreinert 1974; Marinescu 1976).

Auf der anderen Seite kennt man Verlaufsformen schwerer Meningokokken-Meningitis bzw. -Sepsis, ohne daß die charakteristischen Merkmale des WFS beobachtet werden, weil Begleiterscheinungen einer Verbrauchskoagulopathie fehlen (Künzer et al. 1974; Schütte 1978).

Für Morphologen gibt es zahlreiche Beispiele, nach denen die typischen Organbefunde eines WFS — nämlich Hautblutungen und Nebennierenhämorragien — zwar vorliegen, jedoch keine Leptomeningitis besteht und auch, was die Vorgeschichte angeht, eine entsprechende dramatische Krankheitsvorgeschichte fehlen kann.

In ihren morphologischen Studien haben Bohle u. Krecke (1959), Krecke (1964), Fox (1971), Harms et al. (1971/73), Böhm (1978) auf die Bedeutung des Schocks als pathogenetischen Faktor beim WFS hingewiesen.

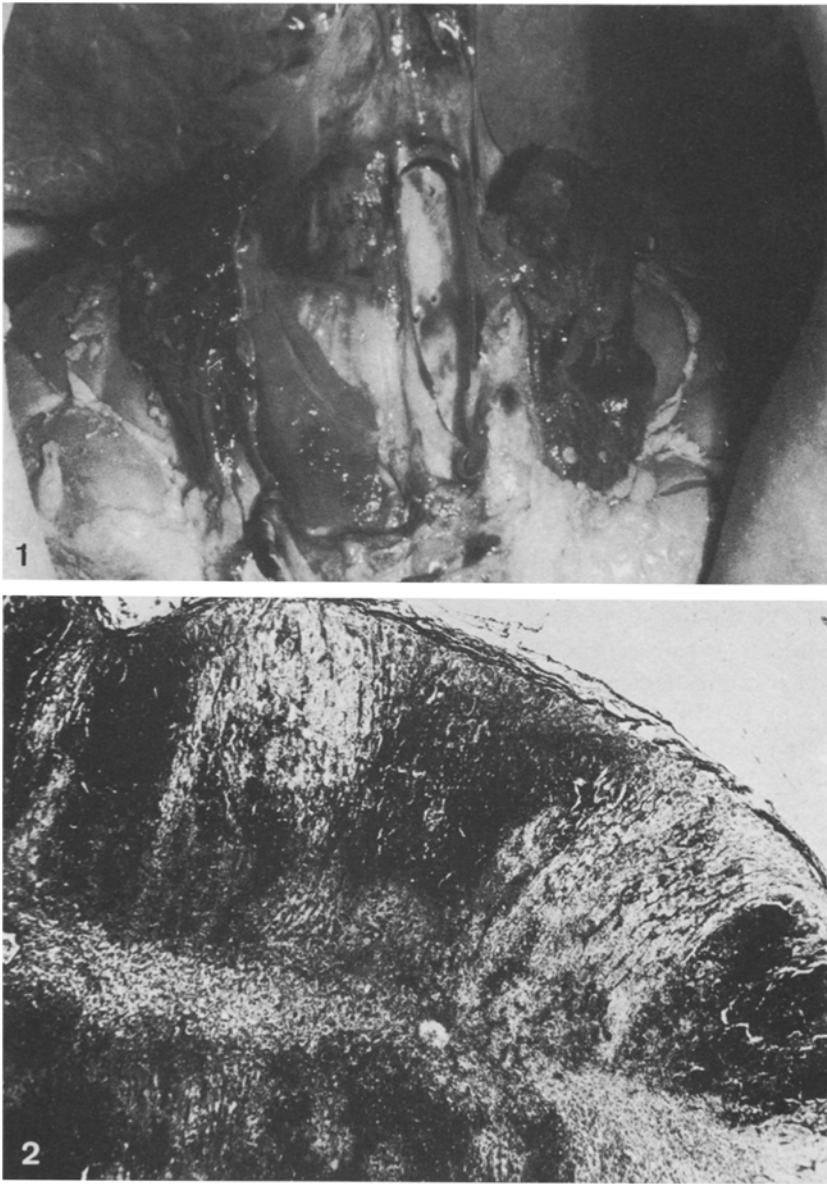
Es erschien uns wegen noch offener Fragen zur Pathogenese und insbesondere zur Ätiologie sinnvoll, die eigenen WFS-Obduktionsfälle zu analysieren.

## Untersuchungsgut und Methodik

Es handelt sich um 13 Obduktionsfälle der letzten 11 Jahre aus den Instituten in Köln und Aachen. In der Zusammenstellung Abb. 1 wurden alle wichtigen Daten zusammengefaßt, insbesondere, was makroskopische, mikroskopische und bakteriologische Befunde angeht. Besonderes Gewicht wurde auf die systematische histologische Organuntersuchung gelegt, um nachzuweisen, wie häufig Schock- oder Sepsiszeichen bzw. vereinzelt oder generalisiert Mikrothromben vorhanden waren. Neben den üblichen Färbemethoden war mit Hilfe der PTAH-Färbung die beste Aussage über das Vorliegen von fibrinhaltigen Thromben in der Gefäßperipherie möglich. Über das übliche Maß der Routine-Obduktion hinaus wurde mit der von uns früher vorgestellten Methode (Althoff 1977) die Nasen-Rachen-Region untersucht, daneben die Lungen in Großschnitten und die Nebennieren in Serien-Querschnitten. In den meisten Fällen wurde auch eine bakteriologische Untersuchung veranlaßt.

## Ergebnisse und Diskussion

Es fällt in der Zusammenstellung (Tabelle 1) zunächst auf, daß bei keinem der von uns untersuchten WFS-Fälle vor dem Tode eine klinisch-stationäre Behandlung stattfand und die ärztliche Diagnostik und Therapie — falls sie überhaupt erfolgte — aus der ex-post-Sicht unzulänglich war. Am deutlichsten zeigt dies der Fall Nr. 10; trotz mehrmaliger Kollapsneigung bei hochfieberhaftem Infekt mit



**Abb. 1.** Hämorrhagische Nebennieren in situ bei WFS

**Abb. 2.** Nebenniere bei WFS; Azan-Färbung: Großflächige hämorrhagische Nekrosen der Rinde

mehrtägigem Krankheitsverlauf blieben die gelegentlichen ambulanten ärztlichen Behandlungsmaßnahmen auf roborierende beschränkt. Nach der verfügbaren Anamnese unserer Fälle muß man gegenüber den Patienten, die der Kliniker sieht, folgendes abgrenzen: Es gibt nicht regelhaft beim WFS eine gleichlautende Krankheitssymptomatik: hohes Fieber, Erbrechen, meningitische Zeichen, Kreislaufstörung, rascher körperlicher Verfall innerhalb von 24 h bis zum Tode. Auch fehlt nach den Angaben von Angehörigen häufig eine erkennbare kontinuierliche

Verschlechterung bis zum Tode. Der Todeseintritt bei unseren Fällen soll überwiegend plötzlich, aber auch unerwartet, teils sogar unbemerkt, erfolgt sein.

Die offensichtliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts (10:3) mag bei der relativ kleinen Fallzahl rein zufällig sein. Jedenfalls hat sich die frühere Annahme als unrichtig erwiesen, daß das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom ausschließlich im Kleinkindesalter auftritt. Es gibt derartige Todesfälle vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter. Darauf hat Böhm (1978) bereits verwiesen.

Während makroskopisch verständlicherweise Hautblutungen, aber auch Konjunktivalblutungen und Nebennierenhämorrhagien regelmäßig vorkamen (Abb. 2 u. 3), war der makroskopische und mikroskopische Nachweis einer Leptomeningitis nur bei zwei von 13 Fällen eindeutig. Bei anderen lag neben einer geringen sulzigen Trübung nur eine ganz spärliche, meist mononukleäre Zellansammlung in den Meningen vor, die nicht den Grad einer Infiltration erreichte. Wir deuten sie im Zusammenhang der nicht selten auch an anderen Organen vorhandenen „systemischen frühen Sepsisreaktion“.

Über die bakteriologischen Untersuchungsergebnisse läßt sich diskutieren, der Nachweis von Meningokokken gelang in einem Fall, der sicher morphologisch keine Meningitis aufwies; postmortale Bakteriennachweise sind zudem vieldeutig. Es konnte jedenfalls eine Vielzahl pathogener Erreger nachgewiesen werden.

Das Hauptgewicht unserer Untersuchung galt der Suche nach morphologisch eindeutigen Infekten als Ursache des WFS und nach morphologischen Sepsis- bzw. Schockäquivalenten.

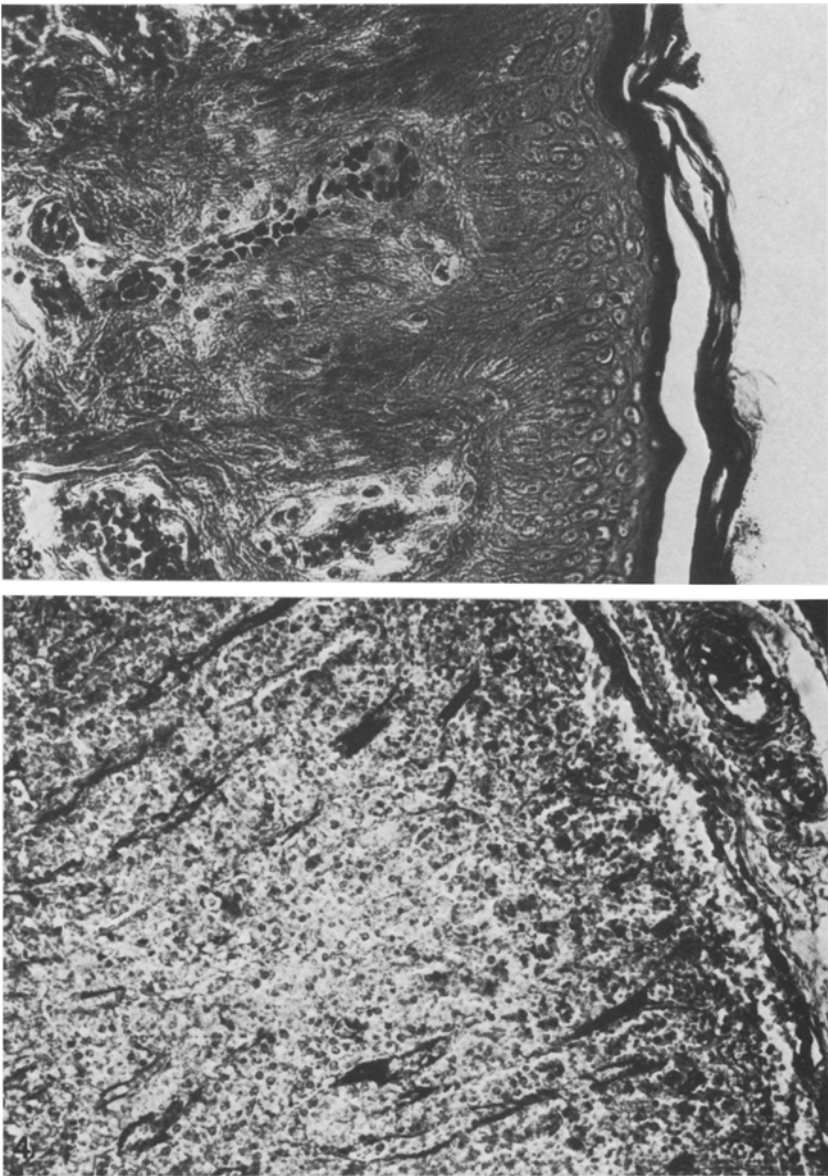
Es war für uns überraschend, mit welcher Regelmäßigkeit bei diesem besonderen methodischen Vorgehen massive Infekte bestanden, und zwar bei allen Fällen im Nasen-Rachen-Raum, bis zur nekrotisierenden Rhinopharyngitis (Abb. 5 u. 6), aber auch in anderen Fällen an den übrigen oberen und unteren Atemwegen sowie einmal in Form einer akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Gastroenteritis.

Die makroskopisch total hämorrhagisch veränderten Nebennieren zeigten bei systematischer Histologie ein wechselndes Ausmaß von hämorrhagischen Nekrosen, die meistens in der Rinde lokalisiert waren, seltener das Mark miterfaßten (Abb. 1 u. 2).

Allen Fällen gemeinsam waren frühe Schockzeichen, erkennbar besonders an den Lungen in Form maximaler peripherer Stase sowie eines interstitiellen und intraalveolären, teils hämorrhagischen Ödems als Ausdruck der erheblich gestörten Mikrozirkulation (Mittermayer u. Joachim 1976). Bei einigen gab es daneben erste Generalisationszeichen einer Sepsis, vereinzelt mit Beteiligung des Myocards, worauf Böhm (1978) bereits aufmerksam machte; er glaubte, in der Myocarditis eine zusätzliche organspezifische Todesursache neben dem Schock gefunden zu haben.

Die Häufigkeit, mit der Harms et al. (1973) bei WFS-Fällen periphere Mikrothromben nachgewiesen haben, hat sich bei unseren Fällen nicht gezeigt, auch nicht in den Nebennieren, die nach dem Ausmaß der Hämorrhagien eigentlich am stärksten beteiligt sein mußten. Hier waren nur selten, und dann auch nur vereinzelt, Fibrinthromben vorhanden (Abb. 4).

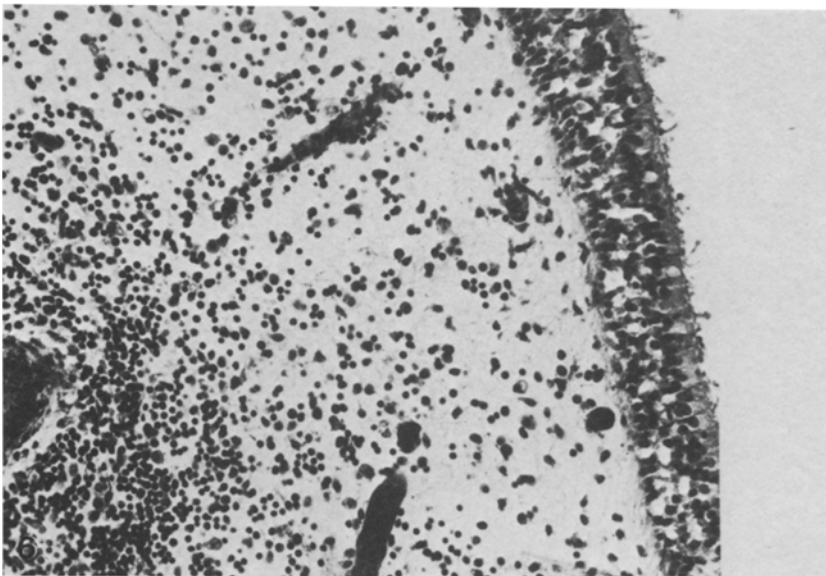
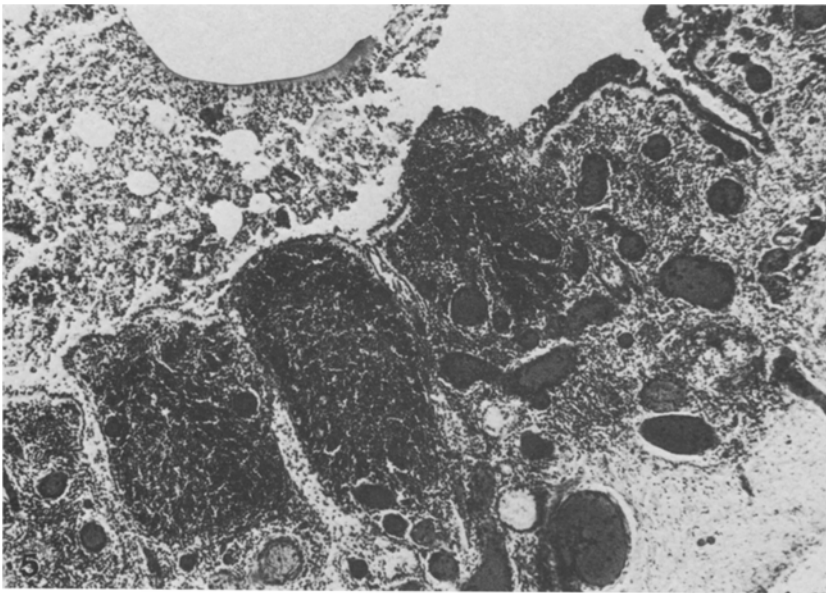
Es gibt also keine Abhängigkeit zwischen dem Ausmaß der Nebennierenrinden-hämorrhagien und der Häufigkeit von Mikrothromben.



**Abb. 3.** Haut bei WFS; Ladewig-Färbung: Ektasie der subkutanen Gefäße mit Erythrozytenaggregaten

**Abb. 4.** Nebennierenrinde bei WFS; PTAH-Färbung: Einzelne fibrinhaltige Mikrothromben der Rindengefäße

Die Schwierigkeit der Abgrenzung zwischen Fibrinthromben und Erythrozyten- bzw. Plättchenaggregaten in der Gefäßperipherie ist mit histologischen Färbemethoden nicht immer leicht, weil die Entscheidung der fließenden Übergänge zur Stase und rein funktionellen Hyperämie subjektiver Einschätzung unterliegt.



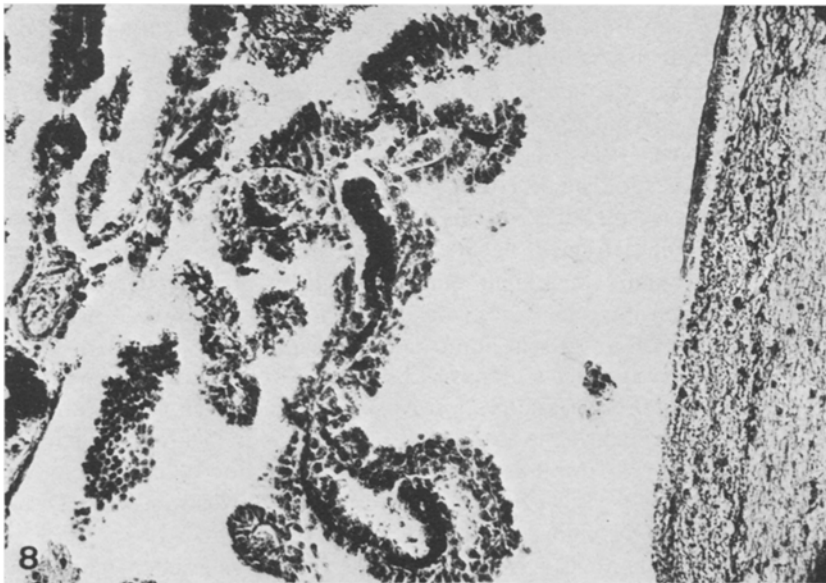
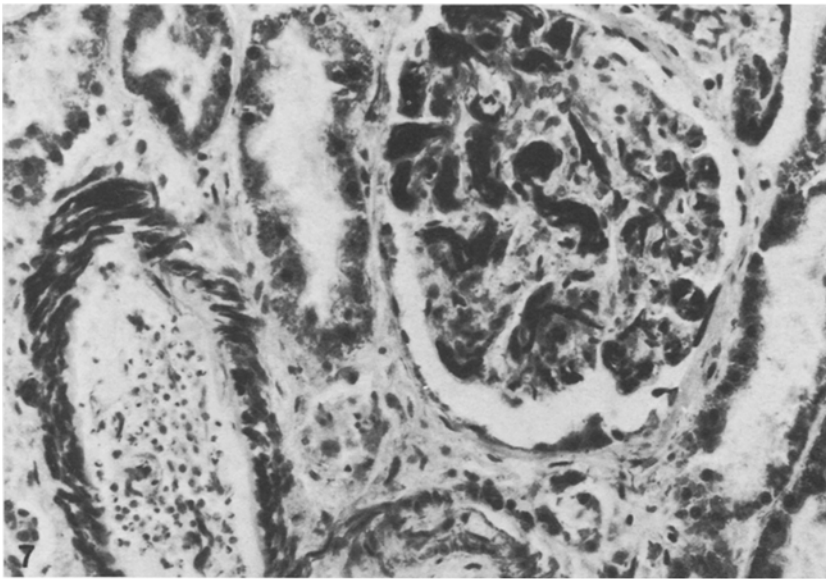
**Abb. 5.** Nasenschleimhaut bei WFS; Hämalaun-Eosin-Färbung: Akute, teils nekrotisierende Rhinitis

**Abb. 6.** Nasennebenhöhlenschleimhaut bei WFS; Hämalaun-Eosin-Färbung: Destruierendes Schleimhautödem, leuko-lymphozytäre entzündliche Infiltration, Epitheldurchwanderung

Wir können heute davon ausgehen, daß das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom keine eigenständige Erkrankung darstellt und nicht synonym einer perakuten Meningokokken-Sepsis gleichgesetzt werden kann.

Die unterschiedlich graduierten Formen eines generalisierten Schocks sind sicher infektiös-toxischer Ursache, können durch verschiedene pathogene Erreger





**Abb. 7.** Niere bei WFS; PTAH-Färbung: Mikrothrombosierung vieler Glomerulumschlingen, Tubulusektasie, Tubulusepithelnekrose, Hyperämie

**Abb. 8.** Plexus chorioideus bei WFS; PTAH-Färbung: Mikrothromben der Plexusgefäße

bedingt sein und lassen sich mit dem Sanarelli-Shwartzman-Phänomen im Tierexperiment vergleichen (Bohle u. Krecke 1959; Krecke 1964).

Bei dieser Schockform steht zunächst nicht die gestörte Makrozirkulation im Vordergrund, der primäre Angriffspunkt liegt vielmehr in der Peripherie der Strombahn; das Erreger-Toxin wirkt auf die Gefäßwand, speziell das Endothel, beeinflußt Leukozytenzerfall, Erythrozytenaggregation, Plasma-Scimming, d. h.

Separation von Plasma und corpusculären Bestandteilen, Plättchenaggregationen, Freisetzen von Gerinnungsfaktoren aus Thrombozyten, Abfall von Fibrinogen und Aktivitätsverlust der Gerinnungsfaktoren und letztlich in der Endphase das Auftreten intravasaler Gerinnungsvorgänge mit Bildung großmolekularer Fibrinmonomerkomplexe (Dieckhoff et al. 1968; Müller-Berghaus et al. 1976; Lasch 1978). Disseminierte intravasale Gerinnungsprozesse erhöhen die Viskosität und unterhalten die Mikrozirkulationsstörung. Klinisch sieht man nach einer vorausgehenden hyperdynamen Reaktion in dieser Endphase eine hypodynamie Kreislaufstörung, die dann über rasch einsetzenden Sauerstoffmangel Elektrolyt- sowie Stoffwechselstörungen, den Tod verursachen kann.

Es verwundert somit nicht, daß bei den einzelnen Sektionsfällen die nachgewiesenen Schock- und Sepsis-Zeichen unterschiedlich intensiv waren und nur selten das Phänomen generalisierter intravasaler Gerinnung in der Gefäßperipherie vorhanden war (Abb. 3 u. 4; 7 u. 8). Dies hängt einmal mit dem Todeseintritt in den verschiedenen Schockphasen zusammen, aber auch von der Reihenfolge wie Schock, Sepsis und Verbrauchskoagulopathie nebeneinander oder nacheinander ablaufen, ferner ist an postmortale fibrinolytische Aktivitäten zu denken. Es besteht für uns der Eindruck, daß, je jünger ein Kind und je kürzer der Krankheitsverlauf, um so seltener Fibrinthromben histologisch nachweisbar sind.

Wir müssen anhand unserer histologischen Untersuchungsergebnisse feststellen, daß für das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom auch andere ätiologische Faktoren neben Meningitis und Meningokokken-Sepsis in Frage kommen, u. a. der akute gravierende respiratorische Infekt (Abb. 5 u. 6); bereits die Erstbeschreiber Waterhouse (1911) und Friderichsen (1918) haben dies angesprochen, aber auch Nelson u. Goldstein (1951).

Nach dem Ausmaß der von uns nachgewiesenen Entzündungsprozesse, die wir als Ursache für das nachfolgende schwere infektiös-toxische Schockgeschehen deuten, muß man von einem mindestens 1 bis 2 Tage bereits andauernden Infektgeschehen ausgehen, das von einer Vielzahl pathogener Erreger — wohl auch Viren — ausgelöst sein kann.

Es läßt sich vorstellen, daß das RES-System durch eine erste Erregerinvasion in seiner Phagozyten-Kapazität voll in Anspruch genommen wird. Dann könnte für eine zweite oder mehrfache Erreger-Konfrontation in dichtem zeitlichen Abstand das RES in seiner toxinbindenden Entgiftungsfunktion blockiert sein, so daß die massive infektiös-toxische Schocksymptomatik voll wirksam wird. Dies entspräche dem Prinzip des Sanarelli-Schwartzman-Experiments.

Die Bevorzugung der Nebennieren als Ort der stärksten hämorrhagischen Nekrosen führen wir auf eine direkte Toxinwirkung an der Gefäßwand zurück, wobei besondere anatomische Gegebenheiten, nämlich das weitgehende Fehlen von stützendem Bindegewebe, der vom Organvolumen her gesehen große Gefäßanteil und die für ein so kleines Organ ungewöhnlich reiche Gefäßversorgung eine prädisponierende Rolle spielen mögen.

Eine Nebenniereninsuffizienz sowohl der Rinden- als auch der Markfunktion kann nicht, wie es früher angenommen wurde, das tödliche Wirkprinzip beim WFS sein. Dazu ist der klinische Verlauf zu kurz, Rinde und Mark sind nicht vollständig genug geschädigt, da erhaltene Rindenabschnitte noch einen dichten Lipoidgehalt aufweisen, auch ändert eine substituierende Therapie mit Glukokortikoiden das

klinische Bild nicht; dagegen wird über erfolgreiche Behandlung mit Antikoagulantien, z. B. Heparin, berichtet (Lo et al. 1969; Winkelstein et al. 1969; Künzer et al. 1974).

Das übergeordnete Prinzip für den „stillen Tod“, dessen Charakteristika — plötzlich, unerwartet, unbemerkt — an die SIDS-Fälle erinnert, liegt u. E. in einer akuten hypodynamen Zirkulationsstörung. Eine eindeutige interstitielle Myocarditis, die in diesem Verlauf mitursächlich wirken kann (Böhm 1978), ergab sich nur bei einem von 13 untersuchten WFS-Fällen.

Die relative Seltenheit dieses besonders schweren, rasch tödlichen, infektiös-toxischen Schockgeschehens läßt zusätzlich die Annahme bisher nicht exakt definierbarer oder erkennbarer dispositioneller Faktoren zu.

## Literatur

- Althoff H (1977) Erweiterte Sektions- und Untersuchungsmethoden der Nasen-Rachenregion zum Nachweis pathomorphologischer Befunde bei plötzlichen Kindstodesfällen. *Z Rechts-med* 79:205
- Böhm N (1978) Waterhouse-Friderichsen-Syndrom: Morphologische Befunde und Aspekte zur Pathogenese. *Verh Dtsch Ges Pathol* 62:449
- Bohle A, Krecke HJ (1959) Über das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (sog. generalisiertes Shwartzman-Phänomen) des Menschen. *Klin Wochenschr* 37:803
- Dieckhoff J, Bartel J, Hoppe E (1968) Zur Pathogenese und Therapie des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms. *Dtsch Med Wochenschr* 93:1397
- Ferguson JH, Chapman OD (1948) Fulminating meningococcal infections and the so-called Waterhouse-Friderichsen syndrome. *Am J Pathol* 24:763
- Fox B (1971) Disseminated intravascular coagulation and the Waterhouse-Friderichsen syndrome. *Arch Dis Child* 46:680
- Friderichsen C (1918) Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrb Kinderheilkd* 87:109
- Harms D (1971) Verbrauchskoagulopathien im Kindesalter. *Verh Dtsch Ges Pathol* 55:319
- Harms D, Pape GR, Bohle A (1973) Pathologische Anatomie des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms unter besonderer Berücksichtigung der disseminierten intravaskulären Koagulation. *Dtsch Med Wochenschr* 98:542
- Krecke HJ (1964) Zum generalisierten Shwartzman-Phänomen (Sanarelli-Shwartzman-Phänomen) und seiner Bedeutung für die menschliche Pathologie. *Veröff Morphol Pathol*, Heft 69. G. Fischer, Stuttgart
- Künzer W, Schindera F, Schenk W, Schumacher H (1972) Waterhouse-Friderichsen-Syndrom: Abgrenzung, Pathogenese und Therapie mit Streptokinase. *Dtsch Med Wochenschr* 97:270
- Künzer W, Sutor AH, Niederhoff H, Pringsheim W, Karitzky D, Altemeyer KH, Schenk W, Schreiber R (1974) Gerinnungsphysiologische Aspekte und fibrinolytische Therapie des Schocks. *Monatsschr Kinderheilkd* 122:116
- Lasch HG (1978) Klinik und Pathophysiologie des Schocks. *Verh Dtsch Ges Pathol* 62:2
- Little EG (1901) Case of purpura, ending fatally, associated with hemorrhage into the suprarenal capsules. *Br J Dermatol* 13:445
- Lo SS, Frick PG, Straub PW, Hitzig WH (1969) Klinische Erfahrung mit Antikoagulantientherapie bei Kindern mit Verbrauchskoagulopathien. *Bibl Haematol (Basel)* 32:298
- Marchand F (1880) *Virchows Arch* 81:477
- Margaretten W, McAdams AJ (1958) An appraisal of fulminant meningococcemia with reference to the Shwartzman phenomenon. *Am J Med* 25:868
- Marinescu G (1976) Zur klinischen Pathologie des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms. *Münch Med Wochenschr* 118:31
- Mittermayer Ch, Joachim H (1976) Zur Pathomorphologie der Intensivbehandlung. *Z Rechts-med* 78:1

- Müller-Berghaus G, Bohn E, Höbel W (1976) Activation of intravascular coagulation by endotoxin: The significance of granulocytes and platelets. *Br J Haematol* 33:113
- Nelson J, Goldstein N (1951) Nature of Waterhouse-Friderichsen syndrome. Report of a case successfully treated with cortisone. *J Am Med Assoc* 146:1193
- Schönenberg H (1970) Zur Pathogenese und Therapie der perakuten Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom). *Monatsschr Kinderheilkd* 118:89
- Schreinert B (1974) Zum Begriff des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms. *Monatsschr Kinderheilkd* 122:494
- Schütte B (1978) Waterhouse-Friderichsen-Syndrom — Klinischer Verlauf und Gerinnungsstatus. *Verh Dtsch Ges Pathol* 62:442
- Stuber HW, Hitzig WH (1961) Zur Pathogenese und Therapie des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms. *Schweiz Med Wochenschr* 91:1612
- Waterhouse R (1911) A case of suprarenal apoplexy. *Lancet* 1:577
- Winkelstein A, Songster CL, Caras ThS, Berman HH, West WL (1969) Fulminant meningococcemia and disseminated intravascular coagulation. *Arch Intern Med* 124:55

Eingegangen am 21. September 1981