

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLVIII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 17.



Urednik
PAVEL ŠTERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1973.

ALEKSANDAR NIKULIN

PATOGNEZA HISTAMINSKOG ŠOKA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka, 31. III 1972. god.)

Histamin su hemijski identificirali Windaus i Vogt (1970), te Ackermann i Kutscher (1910), a njegovo djelovanje na glatke mišićne stanice medije i tonus krvnih žila, permeabilitet kapilarnih membrana, te mjesto u upalnim procesima proučavali su brojni autori. Bez sumnje da pionirsku zaslugu za ispitivanje histaminom izazvanih lokalnih i općih vaskularnih reakcija imaju Dale i Richards (1918), te Dale i Laidlaw (1919). Oni su, između ostalog, ustanovili da intravenski ubrizgan histamin u dozi od 0,2 mg/kg težine pokusne životinje može izazvati pad perifernog pritiska i porast tenzije u sistemu art. pulmonalis, iregularno disanje i slabljenje srčane aktivnosti. Povećanje ubrizgane doze histamina dovodi do slike teškog šoka sa ireverzibilnim ishodom.

U novije vrijeme su istovetni efekti postignuti i naglim oslobađanjem tkivnog histamina iz njegovih »depoa« pomoću tzv. histamin-liberatora (Parrot i Reuse, 1954; Paton, 1958; Schayer, 1960. i dr.).

Patogeneza histaminskog šoka je dugo vremena bila predmet diskusija. Nalaz prazne i kontrahirane lijeve srčane komore sa istovremeno povećanom tenzijom u plućnom krvotoku, te dilatirana desna komora puna krvi sugerirali su Daleu i Laidlawu, kao i nekim drugim istraživačima tog perioda da histamin izaziva vehemantan spazam plućnih arterijskih ograna (i bronha) sa posljedičnom asfiksijom i lošom raspodjelom krvi uslijed formiranja tzv. »plućne brane«. Rezultira insuficijencija naglo preopterećenog desnog srca i smrt sa slikom šoka. Ovu tezu su podupirali i radovi autora iz Büchnerove škole, napose Meessenovi (1939) i Taterkini (1939).

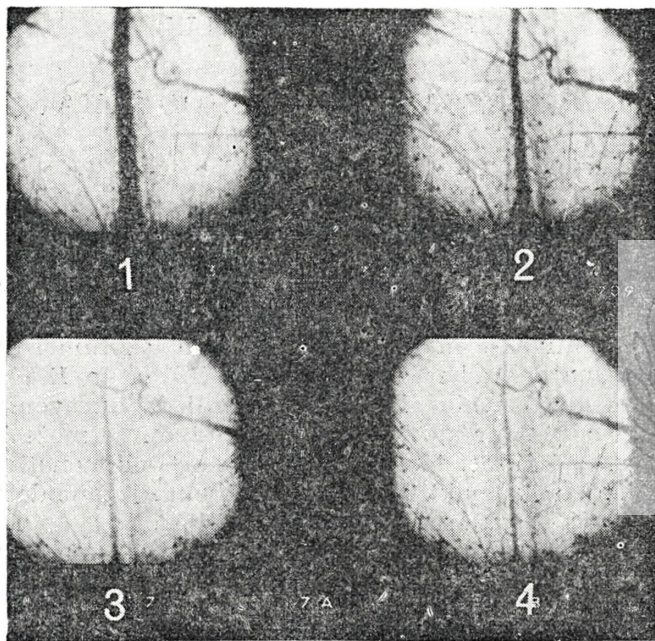
Sasvim drugačiju hipotezu je dao Eppinger (1945—49) sa nizom svojih sljedbenika. Proučavajući ponašanje viskoziteta krvi, promjene hematokrita itd., on je izrazio mišljenje da histamin primarno ošteti propustljivost kapilarnih membrana u tolikoj mjeri da iz cirkulacije u tkivo pobjegne dio krvne tekućine. Uslijed toga se razvije jaka hipovolemija, a

srce radi »naprazno«. Osobito velike količine serozne tečnosti, po njemu, zadržavaju se u jetri i skeletnim mišićima. Eppinger je taj fenomen nazvao »albuminurijom u tkivo«.

Tako je nasuprot hemodinamskoj stala permeabilitetna teorija patogeneze histaminskog šoka, i takvo stanje se održavalo sve do u najnovije vrijeme.

VLASTITI EKSPERIMENTI I ZAKLJUČCI O PATOGENEZI HISTAMINSKOG ŠOKA

Naša istraživanja posvećena ovom problemu počela su 1959. godine, i odvijala su se u neprekidnoj seriji eksperimenata sve do danas, pri čemu je svaki rad za sebe bio posvećen rasvjetljavanju određenih komponenata patogeneze i morfoloških reperkusija histaminskog šoka.



Slika 1.

Intravitalni fotogram centralne arterije uške kunića u histaminskom šoku.

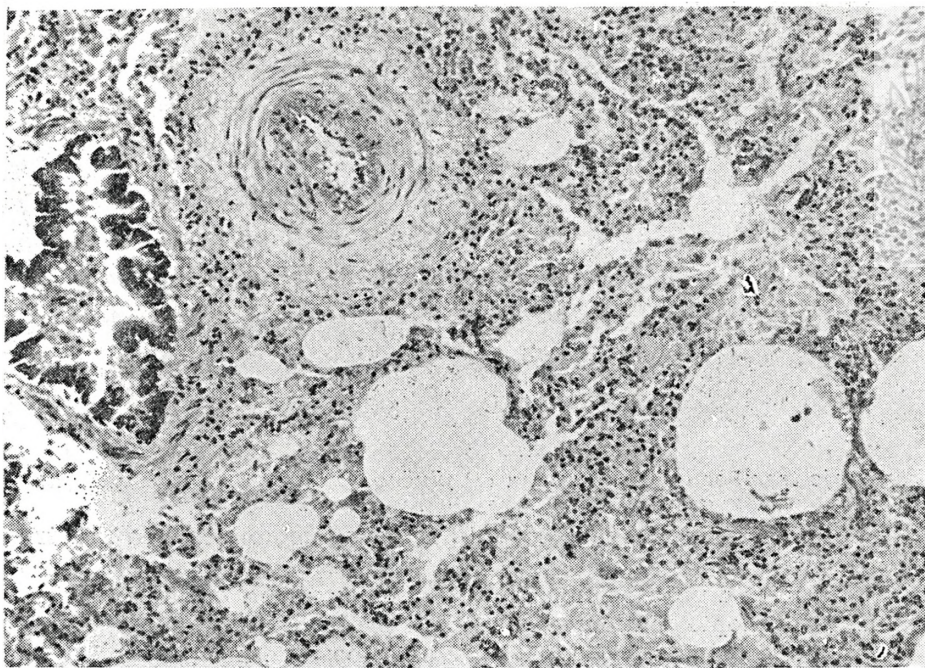
1 = normalan protok; 2 = protok 30 sek. od početka šoka;

3 = 2 min. šoka; 4 = 2 min. 30 sek. šoka.

Za eksperimente je upotrijebljeno ukupno 580 kunića oba spola, prosječne tjelesne težine 2.500—3.000 grama. U jednom dijelu pokusa je histaminski šok izazivan direktnim ubrizgavanjem egzogenog histamina u krv, a u drugom — većem — iskorištavana je endogena histamin-liberacija pomoću Polymyxin-B sulfata, intenzivnog i specifičnog histamin-liberatora. Razrađene su i za histamin (Nikulin, 1959) i za Polymyxin-B (Nikulin, 1964) metode pripremanja otopina i načina injiciranja, kojima je bilo moguće po volji dobiti reverzibilan ili ireverzibilan histaminski šok, što je bilo neobično važno za sprovođenje eksperimentalnog programa.

Smatrajući da spazam krvnih sudova pluća, sam za sebe, nije adekvatan uzrok nastanku smrtonosne »plućne brane«, Nikulin je 1959. posmatrao krvne sudove pluća prilikom akutnog i hroničnog opetovanog injiciranja histamina u krvotok. Imajući u vidu svojstvo histamina da povećava propustljivost kapilara i endotela sudova, očekivalo se da će možda u histaminskom šoku dolaziti do naglog bubrenja endotela i edema intime, što bi mehaničkim putem ostvarivalo hipotetsku branu. U tim pokusima ustanovljeno je da u akutnom histaminskom šoku dolazi, pored jakog pada krvnog pritiska u arterijskoj periferiji, i do kolabiranja lumena arterija, koje uslijed patolške raspodjele krvi ostaju prazne, što je registrovano serijskim snimanjem intravitalnih fotograma translucirane uške pokusnih životinja (slika 1).

Kod životinja uginulih u šoku desna srčana komora je redovno bivala jako dilatirana i prepunjena krvlju, a velike šuplje vene također proširene i hiperemične. Opća cijanoza, navudenost pluća i česta pojava edema u njima, te brojne fokalne nekroze miokarda, zajedno sa već pobražanim nalazima, govorele su o naglom popuštanju desnog srca, izazvanom zaprekom u malom krvotoku. Karakter te zapreke nije, međutim, mogao biti objašnjen nalazom akutnog edema i bubrenja intima plućnih arterija, koji je doduše dovodio do izvjesnog suženja njihovog lumena, ali ne toliko da bi plućni krvotok bio prekinut (slika 2).



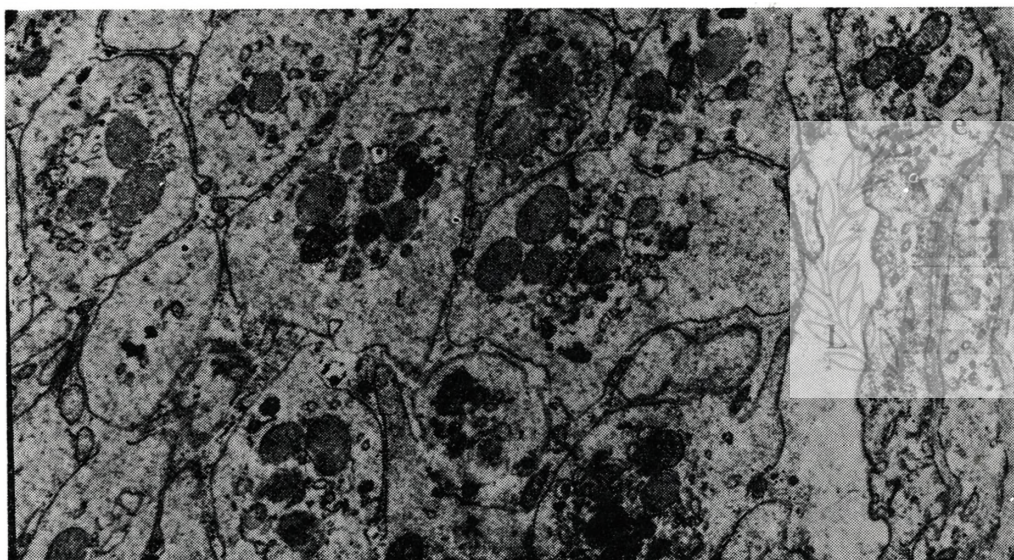
Slika 2.

Lijevo gore plućna arteriola edematozne i nabrekle intime. Perivaskularni limfni sudovi prošireni. Edem alveola. (HE, poveć. 200 X).

Akutni edem plućnog tkiva, jaka dilatacija i prepunjenost limfom perivaskularnih limfnih prostora govorili su kako o ozbiljnom oštećenju

permeabiliteta, tako i o naglom popuštanju miokarda u početnoj fazi histaminskog šoka. Imajući u vidu zapažanja Mc Millana (1957) o pojavi temporarne hiperkalijemije nakon opće histamin-liberacije, te slabljenje srčane radnje u takvoj situaciji, ispitali smo u jednom kasnijem radu (Nikulin i Reif, 1967) djelovanje histaminskog šoka na sadržaj kalijuma u krvi i srčanom mišiću pokusnih životinja. Ustanovili smo da do smrtnе srčane insuficijencije u šoku ne dovodi toliko prosti gubitak kalija iz miokarda, nego promjena Na/K molarog kvocijenta u njemu i u krvnom serumu. Bez obzira na veoma plauzibilne rezultate ovog još 1959. godine zamišljenog, a tek više godina kasnije realiziranog rada, pitanje hipotetske »plućne brane« ostalo je otvoreno.

S obzirom na činjenicu da makromorfološka i klasična mikroskopska posmatranja sudova pluća nisu dala očekivane rezultate odn. odgovore, preduzeta je nova serija pokusa, sa ciljem još detaljnije analize vaskularno-tkivne barijere i endotela sudova pluća u histaminskom šoku, gdje su kao metode istraživanja upotrijebljene elektronska i interferentna mikroskopija (Nikulin, 1964; Nikulin i Lapp, 1965; Nikulin i Schiemer, 1965).



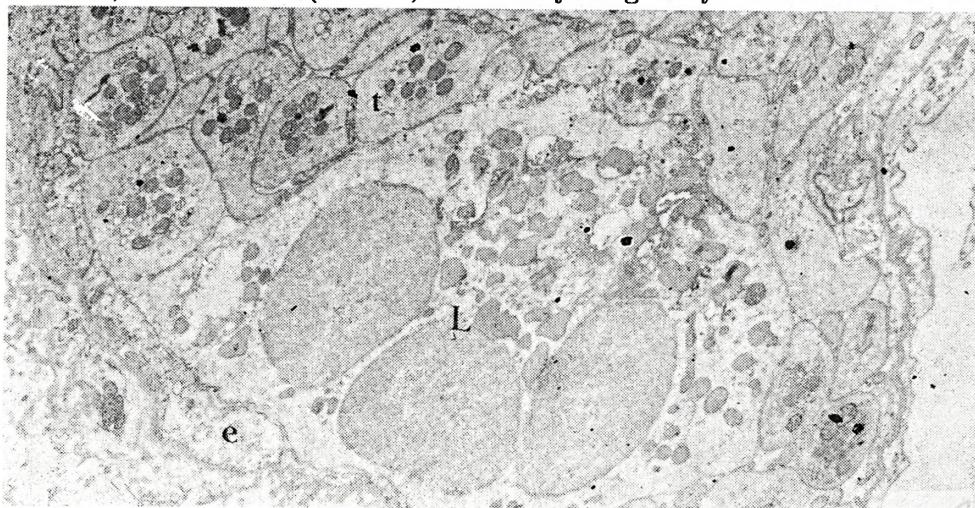
Slika 3.

Nakupljanje trombocita (t) u lumenu (1) plućne kapilare 5 min. od početka histaminskog šoka. (El. mikrofotogram. Povećanje 21.000).

Elektronskim mikroskopom se vidjelo da u histaminskom šoku trajanja do 10 minuta endotelne ćelije plućnih kapilara jako nabubre i deblje su više nego dva puta od normalnih. Citoplazma im postaje svijetla i vodenasta, intracitoplazmatične vezikule su proširene, invaginacije površinske membrane duboke (slika 3 i 4). Između bazalne membrane i endotelne ćelije nakuplja se vodenasta tečnost. Citoplazmatski mikrovilozni izdanci, često vakuolizirani, izbočuju se u lumen.

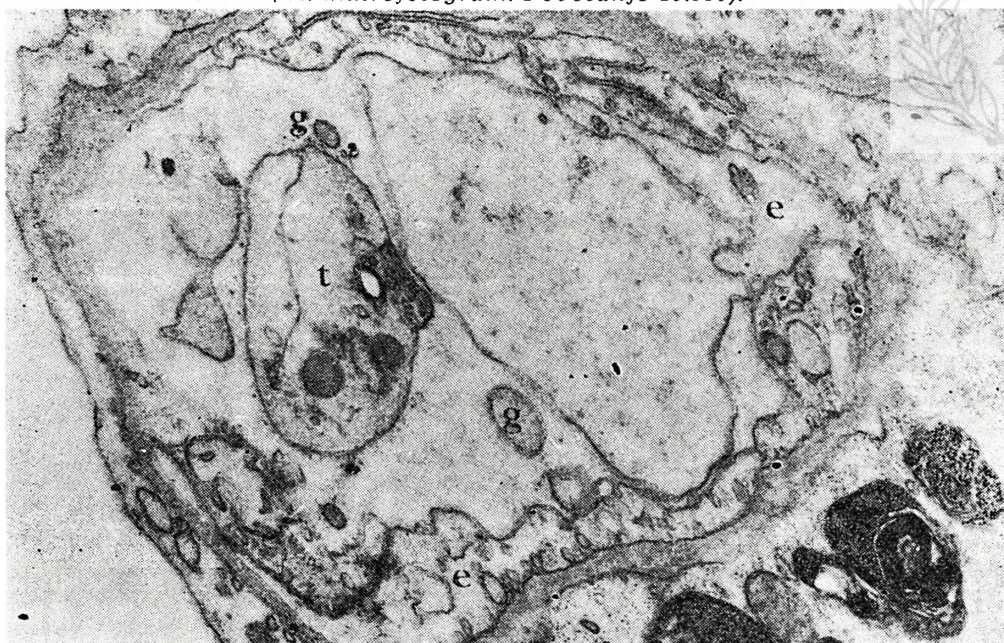
Najzanimljivije promjene u prvim trenucima histaminskog šoka zapažaju se, međutim, u samom lumenu kapilara pluća. Početno samo uz zid kapilara, a zatim u cijelom lumenu dolazi do nakupljanja velikog broja trombocita (slika 3). Oni su tijesno priljubljeni uz endotel i jedan uz

drugi, tvoreći svojevrsan mozaik, ali pri tome njihove membrane ostaju očuvane i kontuirane, kao i intracitoplazmatske strukture granulomera (mitohondriji, tamna homogena granula, vezikule i dr.). Na hijalomeru se zapažaju laka prosvjetljenja. Između trombocita se u »mozaiku« nađu i eritrociti, te leukociti (slika 4). Kod izvjesnog broja trombocita se sta-



Slika 4.

U plućnoj kapilari obturirajući agregat trombocita (t) i leukocita (l) u šoku trajanja 5 min. Endotelne ćelije (e) edematozne. (El. mikrofotogram. Povećanje 15.000).

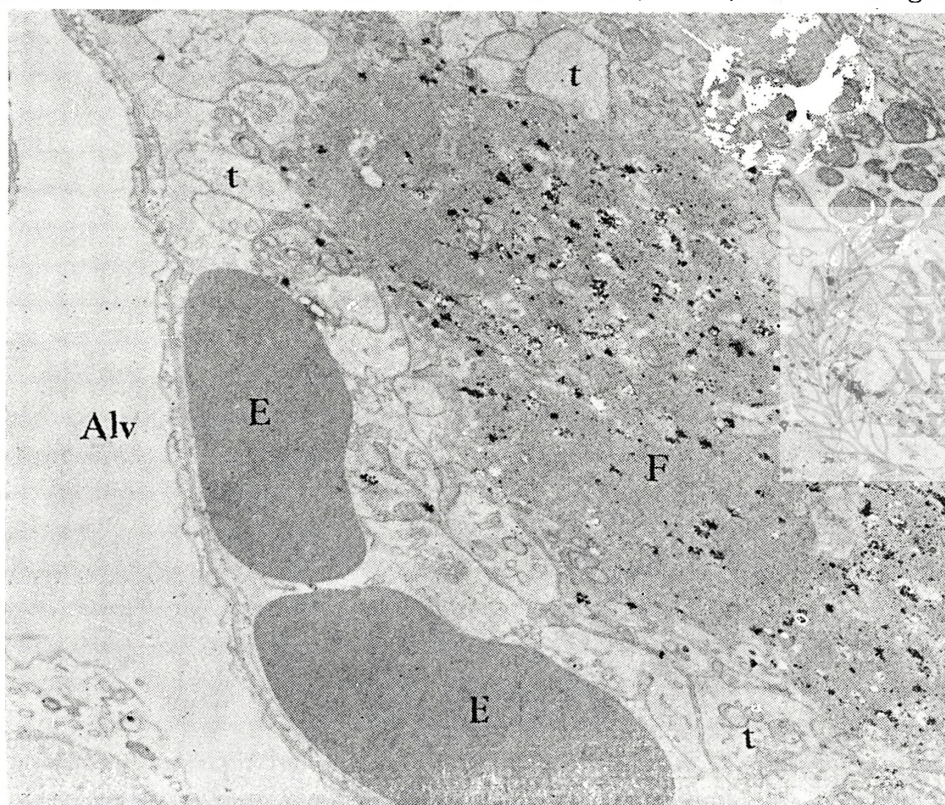


Slika 5.

Pored alteriranih trombocita (t) u lumenu kapilare izbačena zrna granulomera (g). Endotel (e) edemitozan. Šok trajanja 10 min. (El. mikrofotogram. Povećanje 26.000).

nična membrana lako razrahlj, postane neoštro konturirana, a mjestimice se ima utisak da se njen kontinuitet čak prekida. U okolini takvih područja se slobodno u lumenu kapilara nalaze izbačena homogena tamna zrna granulomera, mitohondriji ili njihovi ostaci (slika 5). Između pojedinačnih agregiranih trombocita u ovoj fazi nema elektronskomikroskopski vidljivog eventualnog profibrinskog filma, odn. polimeriziranog fibrina u vidu zrnaca ili vlakana, nego samo nešto maglušavo zgusnute krvne plazme. Pojedine kapilare su posve obturirane aglomeriranim trombocitima, između bazalne membrane i pokrovnih alveolarnih epitelnih ćelija se na tim mjestima ponekad nađe nešto bjelanjčevinaste tekućine.

Zbivanja u lumenu kapilara nakon 15 min. dostižu kulminaciju. Brojni trombociti, osobito na periferiji nakupina, pokazuju jaku degranulaciju i vakuolarno se pretvaraju. U središtu nakupina trombocita, koji na ovaj način podliježu viskoznoj metamorfozi, leži pored elemenata izbačenog granulomera i sitnozrnasta (pro)fibrinska masa (slika 6). Prvobitni aglo-



Slika 6.

Šok trajanja 10 min. Brojni trombociti (t) degranulirani i vakuolizirani, osobito na periferiji aglutinirani. Između njih zrnasti fibrin (F).

E = eritrocit; Alv. = lumen alveole.

merati, a zatim aglutinirani trombociti pretvoreni su konačno u obturirajuće kapilarne fibrinske trombe, u kojima se između 15—20 min. javljaju i polimerizirana fibrinska vlakna, a trombociti se često u tom razdoblju sasvim raspadnu i izgube (slika 7).

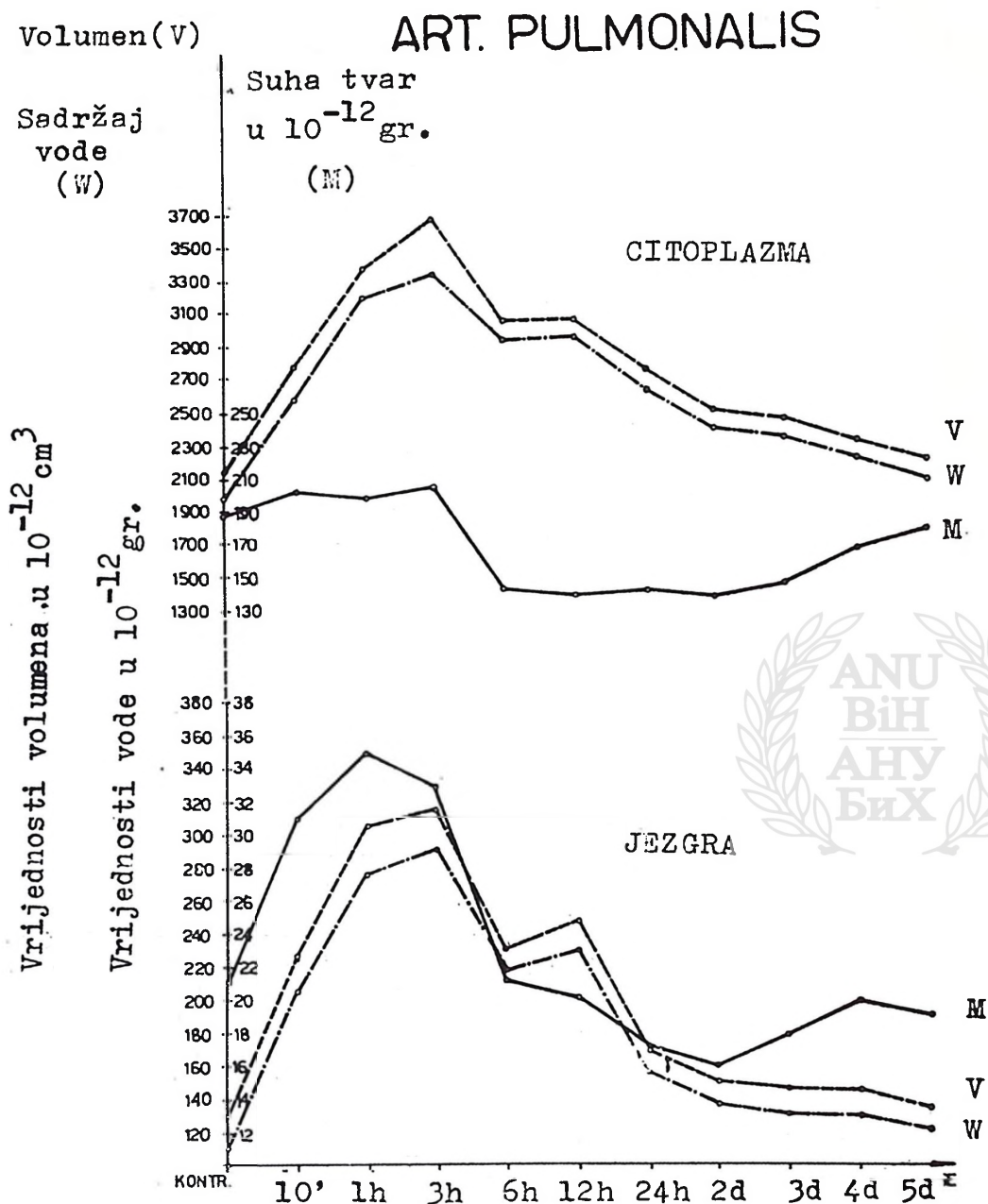
Nakon 6—24 h i fibrinski mikrotrombi počinju se gubiti iz kapilara i manjih sudova, te ostaju samo njihove eventualne morfološke sekvele, posljedice inkorporacije u intimu, koje spadaju u morfološki krug proliferativnih lezija intime, bliskih sekundarnoj sklerozi krvnih sudova, što smo detaljno morfološki obradili za period od 24 h do 12 sedmica nakon preživljenog šoka (Nikulín i Gmaz-Nikulín, 1970).



Slika 7.

Sok trajanja 20 min. U lumenu kapilare (L) vlaknasto polimerizirani fibrin (F) stvara kuglasti mikrotromb. Endotelne ćelije (E) bogato vezikularane. (El. mikrofotogram. Povećanje 27.000).

Interferentno-mikroskopska mjerenja pokazala su da već u prvim trenucima akutnog šoka intenzivno raste volumen citoplazme i jezgara endotelnih ćelija art.pulmonalis (Nikulín, 1964; Nikulín i Schiemer, 1965). Tri sata nakon šoka je volumen citoplazme postigao skoro dvostruku vrijednost, a volumen jezgara ju je prekoračio. Slična kretanja u tom periodu pokazuju i ukupna težina ćelija, te apsolutni sadržaj vode. Apsolutna količina suhe tvari u akutnom šoku se povećava i u citoplazmi i u jezgrama (u jezgrama čak za 30%). Dok se u jezgrama njena količina vraća na ishodne vrijednosti već oko 6-og sata, u citoplazmi ona pada ispod normale i tek trećeg dana se polako počinje vraćati prema ishodnoj količini. Iako u prvih 12 sati postoji apsolutni prirast suhe supstancije u ćelijama, njen procentualni sadržaj u tom periodu progresivno pada i ponaša se upravo obrnuto od kretanja sadržaja vode. Povratak na vrijednosti mjerenih komponenata, kje bi bile istovjetne sa ishodnim, bilježi se tek 5-og dana (slika 8). (Nikulín, Pikula, Gmaz-Nikulín i Plamenac, 1969; Nikulín, Pikula, Plamenac i Gmaz-Nikulín, 1969.)



Slika 8.

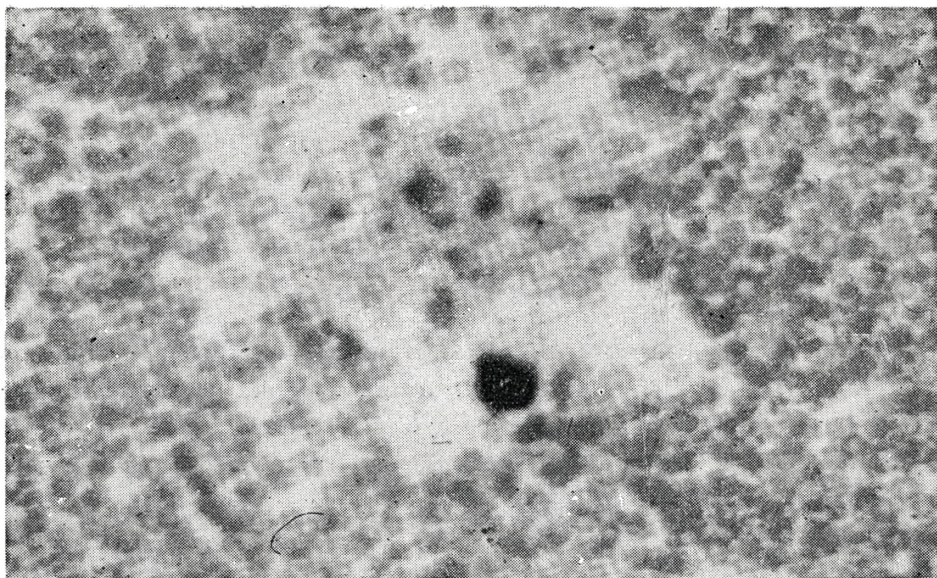
Grafički prikaz kretanja volumena, sadržaja suhe tvari i vode u endotelnim ćelijama plućnih arterija u histaminskom šoku.

(Slika preuzeta iz rada: A. Nikulin i sar., Beitr. path. Anat. 139, 1 (1969).

U toku kasnijeg perioda oporavka nakon šoka — dolazi paralelno sa definitivnim izbacivanjem insudata iz ćelija do signifikantnog smanjivanja količine suhe tvari, čak i ispod norme, kako u jezgrama, tako i u citoplazmi. Ova pojava je, po našem mišljenju, posljedica odstranjivanja iz ćelija oštećenih molekula fermentata, kao i drugih ćelijskih sastojina koje su denaturisane direktnim djelovanjem histamina ili možda hipoksijom, odn. energetsom insuficijencijom u šoku. Ovu pretpostavku smo provjerili i potkrijepili kasnijim eksperimentima, posebno što se tiče sadržaja nespecifičnih esteraza, aspartat-aminotransferaze, alkalnih izofosfataza i izoperoksidaza u tkivu jetre, miokarda, bubrega i pluća pokusnih životinja za vrijeme akutnog histaminskog šoka i višednevnog perioda oporavka (Nikulin, Miholjčić, Selak, Gmaz-Nikulin, Pikula i Plamenac, 1971). Sa izvjesnom dozom rezerve smatramo da su ovi rezultati aplikabilni na sve ćelije organizma u šoku.

Nakon svih ovih pokusa postalo nam je jasno da je odlučujući faktor koji dovodi do nepremostive zapreke u plućnom krvotoku, u stvari, nagla multicentrična trombotična opstrukcija plućnih kapilara. Ostalo je, međutim, još neriješeno da li su promjene na trombocitima vezane za njihovu povećanu aglutinabilnost primarne, tj. izazvane samim histaminom, ili su, kao kod drugih vrsta šoka, sekundarne, i uslijede nakon akutne hipoksije i oslobađanja ADP iz trombocita. S obzirom na podatke o povećanoj primarnoj aglutinabilnosti trombocita »in vitro« nakon dodavanja pčelinjeg otrova, nekih bakterijskih toksina i histamina njihovoj suspenziji (Jürgens i Braunsteiner, 1950), postavilo se pitanje nisu li aglutinirati trombocita nađeni u našim pokusima nakon histamin-liberacije u kapilarama pluća, jetre itd. u stvari mikroemboli, a ne lokalno nastali trombi, kako se to u početku činilo. U tom slučaju bi trebalo očekivati ozbiljne poremećaje u sistemu globalne hemostaze, praćene smanjenjem broja trombocita u perifernoj krvi, što bi odgovaralo slici tzv. »konsumptivne koagulopatije«, koju je spomenuo Lasch (1960) u ireverzibilnoj fazi traumatskog i hemoragičnog šoka, a Matthes (1962) kod kardiogenog šoka. Na indicije da postoje poremećaji u koagulibilnosti krvi u histaminskom šoku ukazao je Nikulin već 1964. god. nakon zapažanja patološkog geliranja krvne plazme, sklonosti ka krvarenju, prolazne hiperkoagulibilnosti u početku, a slabije grušavosti u kasnijim fazama šoka.

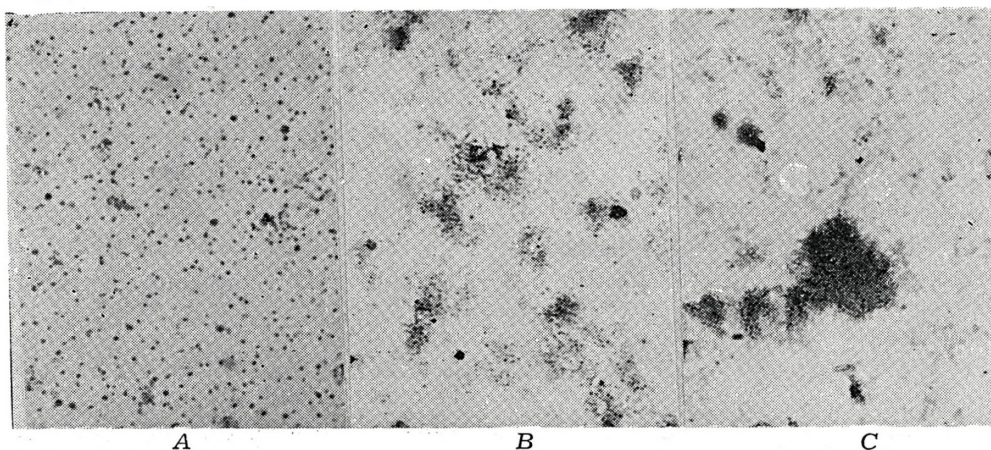
Nikulin, Rezaković i Plamenac (1965), Nikulin, Rezaković, Plamenac i Pikula (1969), te Rezaković, Nikulin, Plamenac, Gmaz-Nikulin i Pikula (1970) pokazali su da u šoku nastalom pri oslobađanju histamina iz njegovih tkivnih, odn. ćelijskih depoa dolazi u perifernoj krvi pokusnih životinja do trenutnog agregiranja trombocita (slika 9). Isti fenomen je zapažen i pri djelovanju



Slika 9.

Agregacija trombocita u perifernoj krvi kunića u 1 min. od injekcije histamina. Giemsa. 1000.

histamina i histamin-liberatora »in vitro« na suspenziju opranih trombocita (slika 10). Nakon agregiranja a neposredno zatim i aglutiniranja, što smo vidjeli i elektronskim mikroskopom u prijašnjim pokusima, trombociti se naglo gube iz periferne krvi, a to je praćeno i padom nivoa fibrinogena, te brojnim poremećajima u cijelom sistemu hemostaze, kao i u aktivnosti pojedinih faktora koagulacije, što je sve davalo sliku kombinacije trombopatije i koagulopatije, koja je nazvana »koagulopatija trošenja«.



Slika 10.

Pokus »in vitro«. A = suspenzija opranih trombocita. B = trenutno nakon dodavanja kapi histamina počinje agregacija trombocita. C = veliki agregati trombocita 30 sek. nakon početka djelovanja histamina. (Povećanje 650).

Stvaranje trombocitnih aglomerata nakon aplikacije histamina odn. histamin-liberatora na suspenziju trombocita »in vitro« dokazuje da aglomeracija trombocita nastaje primarnom akcijom histamina, vjerovatno na trombocitnim membranama i granulomeru, te da prema tome u histaminskom šoku možemo očekivati isti redoslijed zbivanja, tj. da promjene na trombocitima nisu tek posljedica šoka. U već spomenutim Jürgensovima i Braunsteinerovim pokusima (1950) aglutinacija trombocita u obogaćenoj plazmi odigravala se pod djelovanjem histamina čak i u prisustvu heparina. Pri tom se elektronskim mikroskopom nisu vidjeli između aglutiniranih trombocita ni tragovi fibrina dok god je koagulacija krvi bila kočena heparinom. Heparin, pak, samu aglutinaciju trombocita nije mogao spriječiti. Jürgensovi i Braunsteinerovi nalazi veoma nalikuju našim elektronskomikroskopskim nalazima na trombocitima u ranoj fazi histaminskog šoka, i rezultatima iz rada Rezakovića, Nikulina i sar. (1970), u kojem smo davanjem heparina pokusnim životinjama u histaminskom šoku signifikantno povećali broj preživjelih životinja tretiranih inače apsolutno smrtonosnom dozom histamin-liberatora.

U novije vrijeme su Mc Kay (1965) i Hardaway (1961—1966) u nauku o patogenezi šoka uveli novi pojam: sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC) i pripisali mu karakter patogenetskog principa. Oni su u eksperimentalnom šoku, kao i u slučajevima šoka kod ljudi našli u visokom procentu prisutne intrakapilarne trombe u plućima, bubregima, crijevima itd., a u krvi smanjenje aktivnosti brojnih faktora koagulacije, pad nivoa fibrinogena i broja trombocita. Istovremeno se aktiviraju endogeni heparin i fibrinolizim. Po Hardawayu bi ireverzibilna faza šoka nastajala uslijed iznenadne intravaskularne tromboze, koja dovodi do insuficijencije kapilarne perfuzije važnih organa i od ireverzibilnih lezija ćelija ako stanje DIC potraje iole dugo. Bez obzira na pojačanu fibrinolitičku aktivnost u šoku, koja omogućava lizu kapilarnih tromba, što im pridaje samo temporeran značaj, dovoljan je i period od svega 10—15 minuta njihovog postojanja u nekim naročito osjetljivim organima (mozak, srce) za nastanak ireverzibilnih promjena, koje sigurno modificiraju i cijeli tok šoka.

Pored inicijalnih promjena na trombocitima, endotelu i sistemu koagulacije koje smo već opisali, mi smo u sudovima pluća, miokarda, jetre, bubrega itd. životinja u akutnom histaminskom šoku nalazili skoro redovno fibrinske mikrotrombe, aglutinirane eritrocite, hijaline globule i druge morfološke ekvivalente diseminirane intravaskularne koagulacije, kakve je za hemoragični traumatski, endotoksinski i dr. vrste šoka u kapilarima raznih organa opisao Hardaway (Nikulin, 1964; Nikulin, Plamenac, Gmaz-Nikulin i Pikula, 1970). Prema tome, postojanje sindroma diseminirane intravaskularne koagulacije u histaminskom šoku dokazano je kao apsolutna realnost. Morfološki nalaz »plivajućih« aglutinata trombocita u slobodnoj tekućoj krvi unutar sudova brojnih organa kod životinja u akutnom smrtnom histaminskom šoku, koji smo opetovano sretali u našem materijalu, definitivno nas je uvjerio da djelovanje histamina nije vezano za jedan određeni »šok-organ«, te da je prividna dominacija simptoma sa strane pluća posljedica njihovog položaja u krvotoku i njihove specifične građe. Ukoliko se uopće može govoriti o inicijalnom »šok-organu«, to mjesto bi u histaminskom šoku trebalo pripasti krvi, odnosno trombocitima i humoralnom sistemu hemostaze,

gdje otpočinje patogenetski deletarna akcija diseminirane intravaskularne koagulacije, koja je odgovorna i za početak i za letalni svršetak ireverzibilnog histaminskog šoka.

ALEKSANDAR NIKULIN

PATHOGENESIS OF THE HISTAMINE SHOCK

SUMMARY

In this study were reviewed the results of experiments on 580 rabbits made in order to explain the pathogenesis of the histamine shock. The reactions of blood vessels and microscopic changes were examined, the behaviour of the endothelial cells, platelets and clotting factors, morphological changes of cells and organs, the appearance of morphological equivalents of disseminated intravascular coagulation (DIC). This investigation was made in all developing phases of histamine shock and in recovery period of 5 days. By electron microscopic and interference microscopic investigation compared to their findings, we got some new informations, which show us in a new light a development of the histamine shock.

It is possible to conclude that primary processes are not spastic disorders of local circulation. »Lungensperre« either in lesions of capillar permeability and consequent oligemia, but they are a consequence of embolic obstruction of pulmonary capillars and capillars of the other organs as well by accumulation of agglutinated platelets, which afterwards locally become the fibrin microthrombi. Aggregation and agglutination of platelets, which later break the whole system of hemostase and produce the picture of DIC-syndroma in which is included coagulopathy of the consumption. This is provoked probably by direct influence of histamine on platelet membrans or elements of granulomera.

Microthrombotic obstruction of pulmonary capillars in histamine shock represents that real substratum of so called »Lungensperre« which existence was by physiological methods registered in the time of Dale, but nowadays is morphologically visualised. Disorder of capillar perfusion in many important organs which appears simultaneously and is provoked by above mentioned mechanism, is also a manifestation of DIC and is responsible for pass of histamine shock in irreversible phase i. e. lethal exit.

LITERATURA

- Dale, H. and A. Richards: The vaso-dilatator action of histamine and of some other substances. *J. Physiol. (Lond.)* 52, 110 (1918).
Dale, H. and P. Laidlaw: Histamine shock. *J. Physiol.* 52, 355 (1919).
Eppinger, H.: *Permeabilitätspathologie*. Springer Verl. Wien, 1949.
Hardaway, R.: *Syndromes of disseminated intravascular coagulation*. Ch. Thomas Publ. Springfield, III, 1966.
Jürgens, R. und H. Braunsteiner: Zur Pathogenese der Thrombose. *Schweiz. med. Wschr.* 52, 1388 (1950).
Mathes, K.: Kardiogener Schock. In: *Schock, Pathogenese und Therapie* Springer Verl. Berlin, 1962.

- Mc Kay, D.: Disseminated intravascular coagulation. Hoeber Med. Div. Harper & Row, New York, 1965.
- Mc Millan, H.: Exogenous and endogenous histamine — induced potassium release modified by the antihistaminics. *Amer. J. Physiol.* 191, 587 (1957).
- Meessen, H.: Allgemeine Pathologie des Kollapses. *Fiat. Rev. Allg. Path.* 1, 45 (1948).
- Nikulin, A.: Veränderungen der Pulmonalarterien nach chronischer Histamininjektion. *Beitr. path. Anat.* 120/2, 214 (1959).
- Nikulin, A.: O nekim morfološkim promjenama kod akutnog djelovanja histamina. Disertacija, Med. fak. Sarajevo, 1964.
- Nikulin, A. and E. Gmaz-Nikulin: The fate of the thrombotic, arterial and the sequelae of pulmonary vessel thrombosis in rabbits following histamine shock. *Folia med. Fac. med. Sarajev.* 5, 29 (1970).
- Nikulin, A. und H. Lapp: Elektronenmikroskopische Befunde an der terminalen Lungenstrombahn des Kaninchens nach Histamin — Liberation. *Frankf. Z. Pathol.* 74, 381 (1965).
- Pikula and P. Plamenac: Changes in the activity of certain cellular enzymes due to histamine shock. *Folia med. Fac. med. Sarajev.* 6, 127 (1971).
- Nikulin, A., M. Miholjčić, I. Selak, E. Gmaz-Nikulin, B. Changes in the endothelial cells over the recovery phase following histamine shock. *Folia med. Fac. Sarajev.* 4, 49 (1969).
- Nikulin, A., B. Pikula, E. Gmaz-Nikulin, P. Plamenac: Quantitative Trockengewichts — und Wassergehaltbestimmungen an den Endothelzellen während der Erholungsphase nach akutem Histaminchock. *Beitr. path. Anat.* 139, 1 (1969).
- Nikulin, A., B. Pikula, P. Plamenac und E. Gmaz-Nikulin: Patogenetski i pato-morfološki aspekti šoka. *Radovi Med. fak. Zgb.* 18, Suppl. 1, 53 (1970).
- Nikulin, A., P. Plamenac, E. Gmaz-Nikulin i B. Pikula: Verhalten von Kalium und Natrium in Serum und Herzmuskel bei Histaminschock und orthostatischem Kollaps. *Z. ges. exp. Med.* 144, 311 (1967).
- Nikulin, A. und W. Reif: Tierexperimentelle Untersuchungen zum tchen-Agglutination während der Histamin-Freisetzung. *Frankf. Z. Pathol.*
- Nikulin, A., Dž. Rezaković und P. Plamenac: Blutplätt-76, 411 (1967).
- Nikulin, A., Dž. Rezaković, P. Plamenac i B. Pikula: Promjene u globalnoj hemostazi i krvi u periodu oporavka nakon akutnog histaminskog šoka. *Acta med. Jugosl.* 23, 31 (1969).
- Nikulin, A. und H. Schiemer: Interferenzmikroskopische Untersuchung von Endothelzellen nach akuter Histaminliberation durch Polymyxin B. *Frankf. Z. Pathol.* 74, 400 (1965).
- Paton, W.: The release of histamine. *Prog. Allergy*, 5, 79 (1958).
- Parrot, J. et Reuse: Role physiologique et physiopathologique de l'histamine. *J. Physiol. Path. gen.* 46, 99 (1954).
- Rezaković, Dž., A. Nikulin, P. Plamenac, E. Gmaz-Nikulin i B. Pikula: Djelovanje heparina na razvoj histaminskog šoka i na obnavljanje faktora koagulacije. *Radovi Akad. nauka i umj. BiH, XXXIV/13*, 87 (1970).
- Schayer, R.: Significance of induced synthesis of histamine in Physiology and Pathology. *Chemoterapia (Basel)*, 3, 128 (1962).
- Taterka, W.: Vergleichende histotopographische und elektrokardiographische Untersuchungen über linksbetonte und rechtsbetonte Coronarinsuffizienz bei Collaps. *Beitr. path. Anat.* 102, 287 (1939).