



medicinski razgledi

Med Razgl | Lemik 51 | Številka 3-4

Strani

251-543

- | | |
|-----|--|
| 251 | ▶ Anatomija pljuč – Vita Čebašek |
| 269 | ▶ Fiziologija pljuč – prvi del – Andraž Stožer, Jurij Dolenšek, Marjan Slak Rupnik |
| 291 | ▶ Fiziologija pljuč – drugi del – Andraž Stožer, Marjan Slak Rupnik |
| 309 | ▶ Fiziologija pljuč – tretji del – Andraž Stožer, Jurij Dolenšek, Marjan Slak Rupnik |
| 329 | ▶ Pnevmonioze – Maja Jerše |
| 359 | ▶ Primarni tumorji plevre – Maja Jerše |
| 375 | ▶ Epidemiologija, etiologija, preinvazivne lezije in klasifikacija primarnih pljučnih malignomov – Maja Jerše |
| 409 | ▶ Najpomembnejši dejavniki tveganja za boleznih dihal – Jerneja Farkaš - Lainščak, Helena Koprivnikar, Andreja Kukec, Mitja Košnik |
| 425 | ▶ Mukolitiki, ekspektoransi in antitusiki – Metoda Lipnik Štangelj, Mihaela Zidar |
| 433 | ▶ Zdravila proti astmi – Mojca Kržan |
| 447 | ▶ Akutna pljučna tromboembolija – Dušan Štajer |
| 461 | ▶ Pnevotoraks – Miha Zavrl, Mihael Sok |
| 471 | ▶ Pljučna hipertenzija in pljučno srce – Matjaž Klemenc |
| 485 | ▶ Atipična pljučnica – Matjaž Jereb, Nina Kmet Lunaček |
| 493 | ▶ Simptomi in znaki s področja spodnjih dihal v ambulanti družinskega zdravnika – Nena Kopčavar Guček, Barbara Mazej Poredoš |
| 501 | ▶ Pljučna tuberkuloza z nenavadno rentgensko sliko – prikaz primera – Maruša Škrjanec Pušenjak, Renata Kopriva, Nadja Triller |
| 507 | ▶ Prikaz medicinske, javnozdravstvene in slovenske zgodovine tuberkuloze – Senta Jaunig, Zvonka Zupanič Slavec |
| 525 | ▶ Poročila |
| 531 | ▶ Novice |
| 537 | ▶ Pismo uredniku |
| 539 | ▶ Seznam diplomantov |

Strani

251–543

251	▶ Anatomija pljuč – Vita Čebašek
269	▶ Fiziologija pljuč – prvi del – Andraž Stožer, Jurij Dolenšek, Marjan Slak Rupnik
291	▶ Fiziologija pljuč – drugi del – Andraž Stožer, Marjan Slak Rupnik
309	▶ Fiziologija pljuč – tretji del – Andraž Stožer, Jurij Dolenšek, Marjan Slak Rupnik
329	▶ Pnevmonioze – Maja Jerše
359	▶ Primarni tumorji plevre – Maja Jerše
375	▶ Epidemiologija, etiologija, preinvazivne lezije in klasifikacija primarnih pljučnih malignomov – Maja Jerše
409	▶ Najpomembnejši dejavniki tveganja za bolezn dihal – Jerneja Farkaš - Lainščak, Helena Koprivnikar, Andreja Kucek, Mitja Košnik
425	▶ Mukolitiki, ekspektoransi in antitusiki – Metoda Lipnik Štangelj, Mihaela Zidarn
433	▶ Zdravila proti astmi – Mojca Kržan
447	▶ Akutna pljučna tromembolija – Dušan Štajer
461	▶ Pnevotoraks – Miha Zavrl, Mihael Sok
471	▶ Pljučna hipertenzija in pljučno srce – Matjaž Klemenc
485	▶ Atipična pljučnica – Matjaž Jereb, Nina Kmet Lunaček
493	▶ Simptomi in znaki s področja spodnjih dihal v ambulanti družinskega zdravnika – Nena Kopčavar Guček, Barbara Mazej Poredoš
501	▶ Pljučna tuberkuloza z nenavadno rentgensko sliko – prikaz primera – Maruša Škrjanec Pušenjak, Renata Kopriva, Nadja Triller
507	▶ Prikaz medicinske, javnozdravstvene in slovenske zgodovine tuberkuloze – Senta Jaunig, Zvonka Zupanič Slavec
525	▶ Poročila
531	▶ Novice
537	▶ Pismo uredniku
539	▶ Seznam diplomantov

Vita Čebašek¹

Anatomija pljuč

Anatomy of the Lungs

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pljuča, bronhialno drevo, pljučno žilje, bronhialno žilje, bezgavke, živci

Članek opisuje površino in notranjo strukturo pljuč ter topografske odnose s sosednjimi organi. Prikazan je potek parietalne plevre, razloženi so plevralni recessi in pulmonalni ligament. Opisan je dvojni krvni obtok pljuč, pljučne (funkcionalne) in bronhialne (nutritivne) žile, našteje se glavne skupine bezgavk in živci, ki oživčujejo pljuča in plevro. Anatomskim opisom so dodane kratke klinične opombe.

ABSTRACT

KEY WORDS: bronchial tree, pulmonary blood vessels, bronchial blood vessels, lymph nodes, nerves

In the article, the surface and the internal structures of the lungs are explained and illustrated, as well as their topographic relations. The courses of the parietal pleura, pleural recesses and the pulmonary ligament are described in detail. Dual blood supply of the lungs, i.e. the pulmonary (functional) and bronchial (nutritive) blood vessels, lymphatic drainage and nerve supply of the lungs and the pleura are also described. The anatomical descriptions are accompanied by some short clinical notes.

¹ Doc. dr. Vita Čebašek, dr. med., Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; vita.cebasek@mf.uni-lj.si

PLJUČA

Pljuča (*pulmones*) so paren parenhimski organ. Pljučni krili (*pulmo sinister* in *pulmo dexter*) ležita na levi in desni strani srca ter skoraj povsem izpolnjujeta votlino prsnega koša (*cavitas thoracis*). Glavna naloga pljuč je izmenjava kisika in ogljikovega dioksida med zrakom in krvjo. Zrak vstopa in izstopa iz pljuč skozi vejevje sapnic (*arbor bronchialis*), kri, namenjena izmenjavi plinov, pa priteka in odteka po funkcionalnem žilju pljuč, pljučnih arterijah in venah (*arteriae* in *venae pulmonales*). Pljuča imajo dvojni krvni obtok. Poleg funkcionalnega imajo še nutritivno žilje pljuč, drobne bronhialne arterije in vene (*arteriae* in *venae bronchiales*) so namenjene prehrani pljuč. Sapnice, funkcionalno in nutritivno žilje, mezgovnice (*vasa lymphatica*), bezgavke (*nodi lymphatici*) ter simpatični in parasimpatični živci avtonomnega živčevja (*divisio autonómica*; *pars sympathica* in *pars parasymphatica*) tvorijo pljučni koren (*radix pulmonis*), ki skozi pljučno lino (*hilum pulmonis*) vstopa v pljuča. S sapnicami (*bronchi*) in žilami so pljuča povezana s sapnikom (*trachea*) in srcem (*cor*). Vsako pljučno krilo obdajata dve serozni mreni, popljučnica (*pleura visceralis*) in poprsnica (*pleura parietalis*), ki med seboj oklepata špranjasto plevralno votlino (*cavitas pleurae*). Leva in desna plevralna votlina sta povsem ločeni, prostor med njima je medpljučje ali mediastinum (*mediastinum*). V tem osrednjem prostoru prsnega koša so: srce z osrčnikom (*pericardium*) in velikimi žilami, sapnik, požiralnik (*esophagus*) ter žile in živci, ki se nadaljujejo iz vratu ali iz trebušne votline. V zgornjem delu medpljučja je priželjc ali timus (*thymus*), limfni organ, katerega velikost je največja v otroštvu, po puberteti pa se zmanjša (involvira). Negativni tlak v plevralnih votlinah pljučnima kriloma omogoča, da med dihanjem (*respiratio*) pasivno sledita širjenju in oženju prsnega koša. Vdihan zrak potuje skozi prevodni (*konduktivni*) del dihalnih poti do končnega dihalnega (*respiratornega*) dela, kjer preko izjemno velike površine poteka izmenjava plinov med zrakom in krvjo (zunanje dihanje). Prevodni del dihalne poti sestavljajo: nosna votlina (*cavitas nasi*) in/ali ustna votlina (*cavitas oris*), žrelo (*pharynx*), grlo (*larynx*), sapnik ali traheja

(*trachea*), dve glavni sapnici ali principalna bronhusa (*bronchi principales*), reženjske sapnice ali lobarni bronhusi (*bronchi lobares*) in segmentalne sapnice ali segmentalni bronhusi (*bronchi segmentales*), bronhioli (*bronchioli*) in končni ali terminalni bronhioli (*bronchioli terminales*) Respiratorni del dihalne poti sestavljajo respiratorni bronhioli (*bronchioli respiratorii*), imenovani tudi prehodni del dihalne poti, alveolarni vodi ali duktusi (*ductuli alveolares*), alveolarne vrečice (*sacculi alveolares*) in pljučni mešički ali alveoli (*alveoli pulmonis*). Velikost alveolokapilarne površine v literaturi ocenjujejo različno. Skupna površina približno 300 milijonov alveolov, kolikor bi jih naj bilo v obeh pljučnih krilih, bi naj po nekaterih ocenah merila 70 do 80 m² (1), po drugih pa kar 143 m² (2). Prostornina respiratornega dela dihalnih poti, kjer se odvija izmenjava plinov (t. i. alveolarna prostornina) meri približno 500 ml. Prostornina prevodnega dela dihalnih poti, kjer ni izmenjave plinov (t. i. prostornina anatomskega mrtvega prostora) meri približno 150 ml. Prostornina vdihanega zraka, zmanjšana za prostornino anatomskega mrtvega prostora, je tista prostornina zraka, kjer se dejansko odvija izmenjava plinov (t. i. efektivna prostornina vdihanega zraka) in meri približno 350 ml. Pri 12 vdihih na minuto (frekvenca dihanja odraslega človeka) je alveolarna ventilacija približno 4.200 ml.

Pljuča napolnjena z zrakom so lahka in gobasta. V stenah žil, sapnic in alveolov je veliko elastičnih vlaken, zato je pljučno tkivo izjemno raztegljivo. Stena večjih sapnic je grajena iz treh plasti. V zunanjem fibroelastičnem sloju (*tunica fibrocartilaginea*) so tudi žleze (*glandulae bronchiales*) in hrustanci (*cartilago*) nepravilnih oblik. V širših bronhusih so hrustanci iz hialinega, v ožjih pa iz elastičnega, hrustanca. V srednjem sloju (*tunica muscularis*) so krožno potekajoča gladka mišična vlakna, v notranjem sloju sapnic (*tunica mucosa*) je dihalna (respiratorna) sluznica z večvrstnim migetalčnim epitelijem. Epitelij je v širših sapnicah večvrstni visoko- ali izoprizmatški, v ožjih sapnicah pa postaja tanjši, dvo- ali enovrstni. Med epiteljskimi celicami so tudi Clarove celice, ki izločajo zaščitne snovi za sluznico. V rahlem vezivu pod sluznico (*lamina propria*) je veliko elastičnih vlaken.

Bronhioli so sapnice ožje od 1 mm, njihova stena je enostavneje grajena. V zunanjem sloju ni hrustancev, v srednjem sloju se gladka mišična vlakna spiralno prepletajo v dveh pravokotnih smereh, v notranjem sloju je enovrstni respiratorni epitelij z migetalkami ali pa brez njih. V bronhiolih so tudi nevroepitelijska telesa, kemoreceptorji, ki zaznavajo spremembe v sestavi plinov vdihanega zraka (3).

Deoksigenirana kri priteka iz desnega srca v pljuča po vejah pljučnega debla (*truncus pulmonalis*) in vejah pljučnih arterij, oksigenirana kri odteka iz pljuč nazaj proti levemu srcu skozi povirje pljučnih ven. Desno pljučno krilo odraslega človeka običajno tehtata 625 g in levo 565 g (2). Pri moških obe pljučni krili tehtata približno 1.200 g, pri ženskah so nekoliko lažja.

OBLIKA PLJUČ

Pljuča so stožčaste oblike. Levo in desno pljučno krilo se kot odlitka prilegata vsako svoji polovici prsnega koša. Pljučna baza (*basis pulmonis*) je širši spodnji del pljuč, ki leži na trebušni preponi (*diaphragma*). Pljučni vrh (*apex pulmonis*) je ožji zgornji del pljuč, ki sega skozi zgornjo odprtino prsnega koša (*apertura thoracis superior*) v vrat. Pljučni vrh sega približno 3–4 cm nad prvo rebro v nadključnično kotanjo (*fossa supraclavicularis*), lateralno od prirastišča obračalke glave (*musculus sternocleidomastoideus*), tik za ključnico (*clavicula*).

Levo pljučno krilo je višje od desnega zaradi bolj levo ležečega srca je v spodnjem delu tudi nekoliko ožje. Desno pljučno krilo je širše in nižje oziroma krajše od levega zaradi jeter, ki desno polovico trebušne prepone bočijo bolj navzgor v prsni koš kot levo (slika 1).

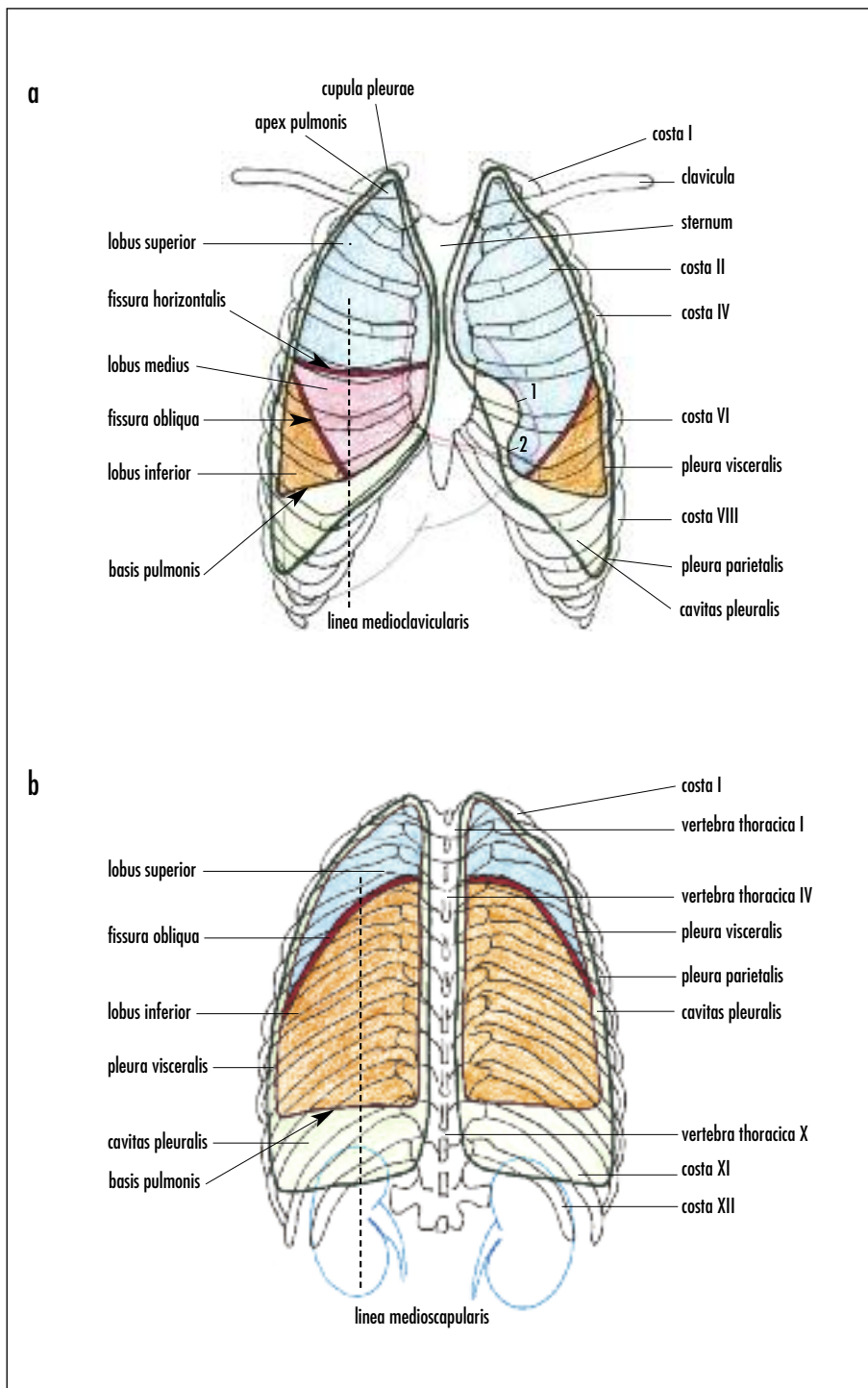
Pljučni robovi in ploskve

Vsako pljučno krilo ima tri ploskve in tri robove (4). Preponska ali diafragmalna ploskev (*facies diaphragmatica*) je vbočena (konkavna) spodnja površina pljuč, ki se prilega svoji polovici trebušne prepone. Rebrna ali kostalna ploskev (*facies costalis*) je izbočena (konveksna) površina pljuč, ki se prilega rebrom (*costae*) in ostalim strukturam prsne stene. Medialna

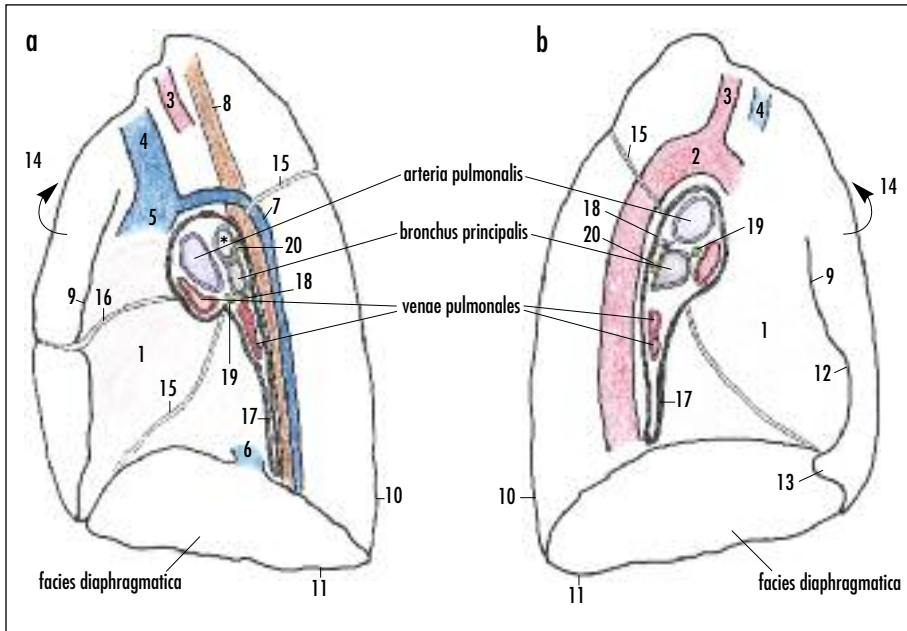
ploskev pljuč (*facies medialis*) je obrnjena proti sredini telesa. Večji sprednji del te površine se prilega organom medpljučja, manjši zadnji del pa hrbtenici (*columna vertebralis*). Vertebralna površina pljuč leži v kostovertebralnem žlebu. Prilega se telesom prsnih vretenc (*corpora vertebrarum thoracicarum* ali *thoracalium*) in medvretenčnim ploščicam (*disci intervertebrales*) ter prekriva zadnje medrebrne žile (*arteriae* in *venae intercostales posteriores*) in splahnhična živca (*nervus splanchnicus major* in *minor*) (1). Medialno površino pljuč lahko glede na različno prileganje organov v njenem sprednjem in zadnjem delu razdelimo na sprednjo medpljučno (*pars mediastinalis*) in zadnjo hrbtenično ploskev (*pars vertebralis*). *Terminologia anatomica* (TA), najnovejša uradna zbirka anatomskih imen, ki je od leta 2011 prosto dostopna tudi na svetovnem spletu, omenja le mediastinalno ploskev pljuč (*facies mediastinalis*), zato se v anatomskih opisih pljuč za celotno medialno površino pljuč pogosto uporablja izraz mediastinalna površina pljuč (5, 6).

Spodnji rob (*margo inferior*) je tanek in sploščen ter obkroža celotno diafragmalno ploskev pljuč. Bolj zaobljen je le na meji med mediastinalno in diafragmalno ploskvijo. Zadnji rob (*margo posterior*) je zaobljen in se prilega telesom vretenc. Je na zadnji meji med kostalno in mediastinalno ploskvijo pljuč. Sprednji rob (*margo anterior*) je tanek in sploščen. Je na sprednji meji med kostalno in mediastinalno ploskvijo pljuč. Na levem pljučnem krilu je sprednji rob v spodnji tretjini zaradi srca umaknjen v lateralno smer (*incisura cardiaca pulmonis sinistri*). Sprednji spodnji del zgornjega režnja levih pljuč je ob spodnjem robu srčne zareze oblikovan v jeziček (*lingula pulmonis sinistri*), ki sega spet nazaj v medialno smer in prekriva osrčnik (*pericardium*) (slika 1).

Mediastinalna površina pljuč je vbočena in reliefna zaradi prileganja medpljučnih organov. Dobro poznavanje njenega reliefa nam pomaga razumeti razporeditev (topografijo) medpljučnih organov in žil. Približno na sredini te površine je klinasto oblikovana pljučna lina, kjer vstopa pljučni koren. Pred pljučno lino, na sprednjem spodnjem delu mediastinalne površine pljuč je srčni odtis (*impressio cardiaca*). To je globoka vdolbina, ki jo nare-



Slika 1. Projekcija pljuč in plevre na steno prsne votline, pogled od spredaj (a) in zadaj (b). Rdeči obris predstavlja projekcijo srca, sivi projekcijo jeter in modri projekcijo ledvic. 1 – incisura cardiaca pulmonis sinistri, 2 – lingua pulmonis sinistri.



Slika 2. Mediastinalna površina desnega (a) in levega pljučnega krila (b). 1 – odtis srca (impressio cardiaca), 2 – odtis aortnega loka, 3 – odtis subklavijskih arterij (arteria subclavia dextra in sinistra), 4 – odtis brahiocefaličnih ven (vena brachiocephalica dextra in sinistra), 5 – odtis zgornje votle vene (vena cava superior), 6 – odtis spodnje votle vene (vena cava inferior), 7 – odtis azigosne vene, 8 – odtis požiralnika, 9 – sprednji rob pljuč (margo anterior), 10 – zadnji rob pljuč (margo posterior), 11 – spodnji rob pljuč (margo inferior), 12 – srčna zareza (incisura cardiaca pulmonis sinistri), 13 – jezičast podaljšek levih pljuč (lingula pulmonis sinistri), 14 – rebra površina pljuč (facies costalis), 15 – poševna reža (fissura obligna), 16 – vodoravna reža (fissura horizontalis), 17 – pulmonalni ligament, 18 – bronhialno žilje (arteriae in venae bronchiales), 19 – bezgavke v pljučni lini (nodi bronchopulmonales), 20 – avtonomni živčni pletež (plexus pulmonalis), * – eparterialni bronhus (bronchus lobaris superior dexter).

di srce na obeh pljučnih krilih. Zaradi bolj levo ležečega srca je srčni odtis na levih pljučih širši, globlji in bolj izrazit. Tudi ostali organi in žile v medpljučju nimajo simetrične lege, zato se tudi njihovi odtisi na levih in desnih pljučih razlikujejo.

Na desnem pljučnem krilu je tik nad srčnim odtisom odtis zgornje votle vene (*vena cava superior*), ki se navzgor podaljšuje še v odtis brahiocefalične vene (*vena brachiocephalica dextra*). Za njim je odtis desne podključnične arterije (*arteria subclavia dextra*). Za spodnjim delom srčnega odtisa je kratak in širok odtis spodnje votle vene (*vena cava inferior*). Za pljučno lino je odtis azigosne vene (*vena azygos*), ki se nad pljučno lino v loku nadaljuje naprej do odtisa zgornje votle vene. Med zadnjim robom desne pljučne line in odtisom azigosne vene je še navpičen odtis požiralnika, ki se lahko nadaljuje še navzgor proti pljuč-

nemu vrhu (slika 2a). Nad odtisom azigosne vene se medialni površini desnega pljučnega vrha prilagajo še sapnik, desni preponski ali frenični živec (*nervus phrenicus dexter*) in desni klatež ali vagusni živec (*nervus vagus dexter*), vendar ne naredijo odtisov (7).

Na levem pljučnem krilu je nad pljučno lino odtis aortnega loka (*arcus aortae*), ki se za pljučno lino nadaljuje v navpično potekajoč globok in širok žleb navzdol potekajoče aorte (*pars descendens aortae* ali *aorta descendens*). Iz najvišjega dela odtisa aortnega loka sega navzgor proti pljučnemu vrhu še odtis leve podključnične arterije (*arteria subclavia sinistra*). Pred njim je plitev odtis leve brahiocefalične vene (*vena brachiocephalica sinistra*) (slika 2b). Nad odtisom aortnega loka se medialni površini levega pljučnega krila prilagata še prsni mezgovod (*ductus thoracicus*) in požiralnik, ki običajno ne naredita odtisov. Pred

levo podključnično arterijo se medialni površini pljučnega vrha prilegata še levi vagusni (*nervus vagus sinister*) in levi frenični živec (*nervus phrenicus sinister*).

Bolezenske spremembe v pljučnem vrhu (npr. pljučni rak) lahko poškodujejo živca, ki se tu tesno prilegata površini pljuč. Poškodba preponskega živca lahko povzroči paraliza ustrezne polovice prepone, poškodba povratnega grlnega živca (*nervus laryngeus recurrens*), predvsem levega (ki se od vagusnega živca odcepi nizko, šele pod aortnim lokom) pa lahko povzroči paraliza glasilk in hrupavost (slika 6).

Pljučna lina in pljučni koren

Približno na sredini medialne površine pljuč je klinasto oblikovana pljučna lina (*hilum pulmonis*), skozi katero vstopajo in izstopajo strukture pljučnega korena (*radix pulmonis*). Vsak pljučni koren sestavljajo glavni bronhus (*bronchus principalis*), pljučna arterija (*arteria pulmonalis*), dve pljučni veni (*venae pulmonales*), bronhialne arterije (*rami bronchiales*) in bronhialne vene (*venae bronchiales*), avtonomni živčni pletež (*plexus pulmonalis*), mezigovnice ali limfne žile (*vasa lymphatica*) in regionalne bezgavke (*nodi lymphatici regionales – bronchopulmonales*). Vse strukture ovija rahlo areolarno vezivno tkivo in plevra. Medsebojna razporeditev struktur je v levem in desnem pljučnem korenu nekoliko različna, različen je tudi položaj struktur, ki se pljučnima korenoma prilegajo iz zunanje strani. Pred desnim pljučnim korenom so desni frenični živec, zgornja votla vena s končnim delom azigosne vene in del desnega preddvora (*atrium dextrum*). Za njim so desni vagusni živec, azigosna vena in požiralnik. Nad desnim pljučnim korenom je lok azigosne vene, pod njim je pulmonalni ligament (*ligamentum pulmonale*). Pred levim pljučnim korenom sta levi frenični živec in levi srčni prekat (*ventriculus sinister*). Za njim so descentna aorta, požiralnik, prsni mezigovod in levi vagusni živec. Nad levim pljučnim korenom je aortni lok, pod njim pa pulmonalni ligament, tako kot pod desnim. V desnem pljučnem korenu skozi pljučno lino najvišje vstopa desna zgornja režensjska sapnica ali desni zgornji lobarni bronhus (*bronchus lobaris superior dexter*), ki se od desne glavne sap-

nice (*bronchus principalis dexter*) odcepi že pred vstopom v pljuča. Zaradi lege nad desno pulmonalno arterijo (*arteria pulmonalis dextra*) to sapnico imenujejo tudi eparterialni bronhus (8) (slika 3 in slika 4). Preostali del desnega glavnega bronhusa vstopa v pljučno lino nekoliko pod desno pljučno arterijo, zato ga imenujejo tudi hiparterialni bronhus. Desni pulmonalni veni (*venae pulmonales dextrae*) sta najnižje in najbolj spredaj. V levem pljučnem korenu skozi levo pljučno lino najvišje vstopa leva pulmonalna arterija (*arteria pulmonalis sinistra*), pod njo je levi glavni bronhus (*bronchus principalis sinister*). Levi pulmonalni veni (*venae pulmonales sinistrae*) sta najnižje in najbolj spredaj (slika 2b). Drobne bronhialne arterije in vene, limfne žile ter avtonomno živčevje so v obeh pljučnih linah razporejeni v bližini sapnic.

Mediastinalna parietalna plevra, ki je v sagitalni ravnini razpeta med prsnico in hrbtenico, se ob pljučnem korenu zavija in ga objema vse do pljučne line, kjer preide v visceralno plevro, ki je tesno zraščena s površino pljuč. Plevra z vseh strani tesno obdaja pljučni koren, razen spodaj, kjer kot razpotegjen rokav visi navzdol proti trebušni prepони. Sprednja in zadnja stena tega razvlečenega plevralnega žepa se druga drugi tesno prilegata in tvorita plevralno duplikaturo, imenovano pulmonalni ligament (*ligamentum pulmonale*). Ta lahko služi kot rezervni prostor, kamor se lahko širijo napolnjene pulmonalne vene (slika 2). Pulmonalni ligament se pod pljučno lino v frontalni ravnini razteza od mediastinalne plevre do medialne površine pljuč in spodnjo paramediastinalno plevralno votlino pregrajuje na sprednjo in zadnjo polovico (9).

LOBARNA ZGRADBA PLJUČ

Pljuča so kot vsak parenhimski organ grajena iz večjih in manjših funkcionalnih enot. Vsako pljučno krilo je z globokimi režami (*fissurae pulmonis*) ločeno v več pljučnih režnjev (*lobus*). Površine pljučnih režnjev, ki se globoko v pljučnih režah med seboj prislanjajo, imenujemo medreženjske ploskve pljuč (*facies interlobaris*).

Desno pljučno krilo dve globoki pljučni reži delita v tri, levo pljučno krilo pa ena pljučna reža v dva režnja (slika 1, slika 2 in slika 5).

Daljša poševna reža (*fissura obliqua*) je v obeh pljučnih krilih in skozi pljuča poteka od zadaj zgoraj poševno naprej in navzdol. V levem pljučnem krilu je nekoliko bolj strma. Na mediastinalni površini poteka od pljučne line poševno naprej in navzdol do spodnjega roba pljuč ter poševno nazaj in navzgor do zadnjega roba pljuč. Na zadnjem robu pljuč v višini 4. prsnega vretenca (*vertebra thoracica IV*) zavije na kostalno površino pljuč in se spiralno spušča poševno naprej in navzdol. V višini 6. rebra zavije na sprednjo stran pljuč, kjer se v sredinski ključnični črti (medioklavikularni črti) oziroma ob stiku 6. rebra z rebrnim hrustancem (t. i. kostohondralni stik) na spodnjem robu pljuč konča.

V levem pljučnem krilu poševna reža ločuje zgornji in spodnji pljučni reženj (*lobus superior* in *inferior*). Zgornji reženj je manjši in leži nad ter pred poševno režo. Obsega pljučni vrh in večino sprednjega ter medialnega dela pljuč. Spodnji reženj leži za in pod poševno režo. Je večji in obsega skoraj vso pljučno bazo ter večino zadnjega in stranskega dela pljuč.

V desnem pljučnem krilu poševna reža v svojem zgornjem in zadnjem delu ločuje zgornji in spodnji pljučni reženj, v svojem sprednjem spodnjem delu pa spodnji in srednji reženj desnih pljuč (*lobus medius pulmonis dextri*). V desnem pljučnem krilu je zraven poševne reže še krajša vodoravna reža (*fissura horizontalis*), ki v vodoravni ravnini ločuje zgornji in srednji reženj desnih pljuč. Od sprednje površine pljuč poteka v višini 4. rebra v vodoravni smeri nazaj do poševne reže, na medialni strani pljuč pa se konča ob pljučni lini.

V desnem pljučnem krilu je največji spodnji reženj pljuč, večina ga leži bolj zadaj. Zgornji reženj je manjši in obsega sprednji zgornji del pljuč. Najmanjši je srednji reženj, ki je klinaste oblike in zavzema sprednji spodnji del desnih pljuč. V desnem pljučnem krilu se lahko oblikuje nadštevilni azigosni reženj pljuč. To ni pravi reženj, ki bi imel svojo režensko sapnico, ampak je le del zgornjega režnja pljuč, ki nastane, ko ima azigosna vena nenavadno visok potek in naredi globok žleb čez desni pljučni vrh (ki je viden tudi na rentgenskem posnetku pljuč). Ob pljučnem izomerizmu, pojavu, ko imata obe pljučni kri-

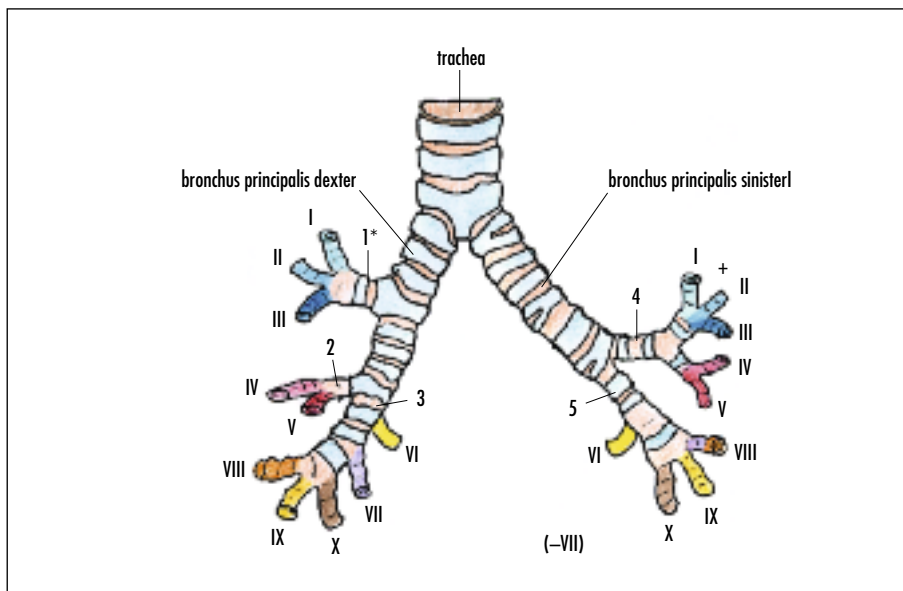
li enako vejitev sapnic, ima lahko tudi levo pljučno krilo svoj srednji reženj.

Dobro poznavanje lege pljučnih režnjev je osnova za lokalizacijo bolezenskih procesov v pljučih. Npr. pri osluškovanju (avskultaciji) desne sprednje prsne stene moramo vedeti, da poslušamo predvsem zgornji pljučni reženj, v spodnjem desnem predelu sprednje prsne stene pa srednji reženj desnih pljuč. Večji del spodnjega pljučnega režnja poslušamo zadaj (slika 1).

DIHALNE POTI

Dihalne poti nižje od grla imenujemo traheo-bronhialno drevo (*arbor tracheobronchialis*). Sapnik (*trachea*) je deblo, sapnice (*bronchi*) so veje drevesa. Bifurkacija traheje je prva (primarna, principalna) vejitev sapnika v levo in desno glavno sapnico (*bronchus principalis dexter* in *sinister*). Leži v višini sternalnega kota (sinhondroza med ročajem in telesom prsnice) oziroma v višini medvretenčne ploščice med telesom 4. in 5. prsnega vretenca. Levi in desni glavni bronhus potekata poševno navzdol in nekoliko nižje ter lateralneje vstopata v pljuča. Desni poteka bolj navpično in je širši ter krajši od levega, če upoštevamo le njegovo dolžino do odcepa njegove prve veje. Levi poteka bolj vodoravno, je ožji in skoraj dvakrat daljši od desnega. Kot med njima je 70° in se zaradi bolezenskih sprememb bližnjih struktur lahko spremeni.

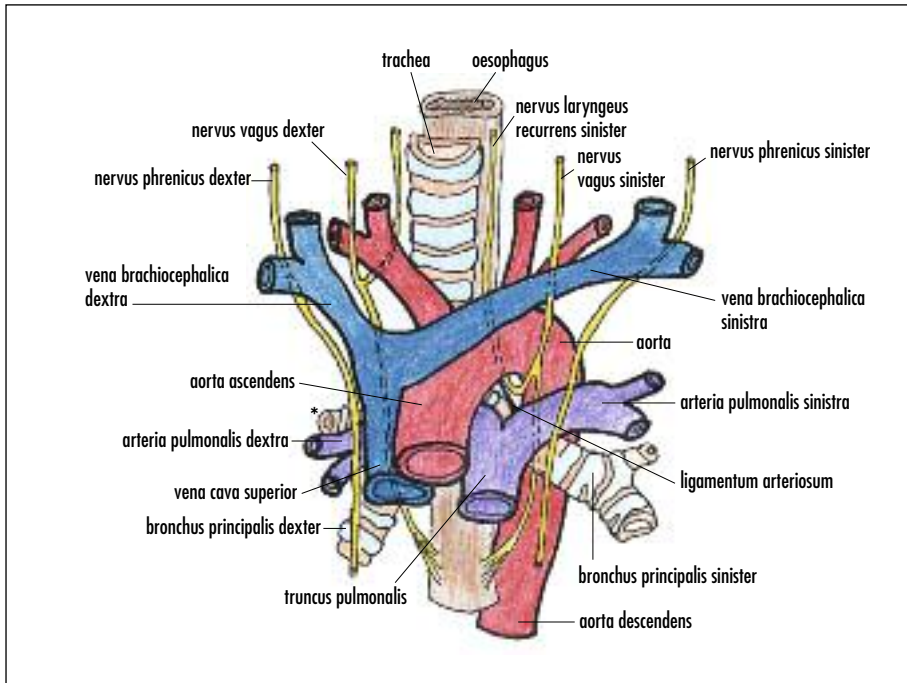
Desni glavni bronhus odda prvo režensko sapnico približno 2,5 cm od bifurkacije traheje. To je sapnica za zgornji reženj desnih pljuč (*bronchus lobaris superior dexter*) (eparterialni bronhus) si se odcepi že v višini 5. prsnega vretenca. Drugi dve reženski sapnici (*bronchus lobaris medius dexter* in *bronchus lobaris inferior dexter*) za srednji in spodnji reženj desnih pljuč se od desnega glavnega bronhusa odcepita šele 3 cm nižje v sami pljučni lini. V zgornjem režnju desnih pljuč se zgornji desni lobarni bronhus s trifurkacijo takoj deli na apikalni (*bronchus segmentalis apicalis*) (B-I), posteriorni (*bronchus segmentalis posterior*) (B-II) in anteriorni segmentalni bronhus (*bronchus segmentalis anterior*) (B-III). V srednjem režnju se srednji desni lobarni bronhus kmalu deli na lateralni (*bronchus segmentalis lateralis*) (B-IV) in



Slika 3. Traheobronhialno drevo. Levi in desni glavni bronhus (bronchus principalis dexter in sinister) sta sapnici prve vejitve, z drugo vejitvijo nastanejo reženjske sapnice: zgornji desni lobarni bronhus (bronchus lobaris superior dexter) (1), srednji lobarni bronhus (bronchus lobaris medius) (2), spodnji desni lobarni bronhus (bronchus lobaris inferior dexter) (3), zgornji levi lobarni bronhus (bronchus lobaris superior sinister) (4), spodnji levi lobarni bronhus (bronchus lobaris inferior sinister) (5). Sapnice tretje vejitve so segmentalni bronhusi: apikalni (bronchus segmentalis apicalis) (B-I), posteriorni (bronchus segmentalis posterior) (B-II), anteriorni segmentalni bronhus (bronchus segmentalis anterior) (B-III), lateralni (bronchus segmentalis lateralis) (B-IV) in medialni segmentalni bronhus (bronchus segmentalis medialis) (B-V) ter superiorni segmentalni bronhus (bronchus segmentalis superior) (B-VI), medialni bazalni segmentalni bronhus (bronchus segmentalis basalis medialis ali bronchus cardiacus) (B-VII), anteriorni bazalni (bronchus segmentalis basalis anterior) (B-VIII), lateralni bazalni (bronchus segmentalis basalis lateralis) (B-IX) in posteriorni bazalni segmentalni bronhus (bronchus segmentalis basalis posterior) (B-X). + – V levem pljučnem krilu sta BI in BII običajno združena v apikoposteriorni segmentalni bronhus (B-I+II), (B-VII) medialni bazalni (kardialni) segmentalni bronhus pa običajno manjka, * – eperterialni bronhus.

medialni segmentalni bronhus (*bronchus segmentalis medialis*) (B-V). V spodnjem režnju desnih pljuč se spodnji desni lobarni bronhus veji v pet segmentalnih bronhusov. Najprej odda superiorni segmentalni bronhus (*bronchus segmentalis superior*) (B-VI), ki je usmerjen navzdol. Približno 1,5 cm nižje se odcepi še medialni bazalni segmentalni bronhus (*bronchus segmentalis basalis medialis* ali *bronchus cardiacus*) (B-VII), ki poteka najbližje ob srcu in ga v levih pljučih običajno ni. Zatem se približno v isti višini odcepijo še ostali trije segmentalni bronhusi: anteriorni bazalni (*bronchus segmentalis basalis anterior*) (B-VIII), lateralni bazalni (*bronchus segmentalis basalis lateralis*) (B-IX) in posteriorni bazalni segmentalni bronhus (*bronchus segmentalis basalis posterior*) (B-X). (slika 3).

Levi glavni bronhus odda prvi veji približno 5 cm od bifurkacije traheje šele v pljučni lini. To sta sapnici za zgornji in spodnji režnj levih pljuč (*bronchus lobaris superior sinister* in *inferior sinister*). Zgornji levi lobarni bronhus poteka najprej 1 cm v lateralno smer, nato se deli v zgornji in spodnji (lingularni) del. Zgornji se podobno kot zgornji desni lobarni bronhus kmalu s trifurkacijo ali pogosteje z bifurkacijo deli na apiko-posteriorni (*bronchus segmentalis apicoposterior*) (B-I+II) in anteriorni segmentalni bronhus (*bronchus segmentalis anterior*) (B-III). Spodnji (lingularni) del najprej poteka lateralno, navzpred in navzdol in se šele nato deli na zgornji (*bronchus lingularis superior*) (B-IV) in spodnji lingularni segmentalni bronhus (*bronchus lingularis inferior*) (B-V). Usmerje-



Slika 4. Topografija velikih žil in živcev ob bifurkaciji traheje. * – eparterialni bronhus ali desni zgornji lobarni bronhus.

nost lingularnih segmentalnih bronhusov navzgor in navzdol se značilno razlikuje od bronhusov srednjega režnja desnih pljuč, ki sta usmerjena v lateralno in medialno smer (slika 3, slika 5a). V spodnjem režnju levih pljuč se spodnji levi lobarni bronhus veji podobno kot desni spodnji lobarni bronhus. Prva veja je superiorni segmentalni bronhus (*bronchus segmentalis superior* (B-VI), nekoliko nižje se odcepijo še anteriorni bazalni (*bronchus segmentalis basalis anterior* (B-VIII), lateralni bazalni (*bronchus segmentalis basalis lateralis* (B-IX) in posteriorni bazalni segmentalni bronhus (*bronchus segmentalis basalis posterior* (B-X). Medialnega bazalnega bronhusa (B-VII) v levih pljučih običajno ni.

Desni glavni bronhus je širši in poteka bolj navpično od levega, zato tujki večkrat zaidejo vanj kot v levega, ki je ožji in poteka bolj vodoravno. Zgornji segmentalni bronhus (B-VI) se od spodnjega lobarnega bronhusa odcepi pod pravim kotom in je usmerjen nazaj. Zato se pri ležečih bolnikih bronhialni izločki (sekret) najpogosteje drenirajo v zgornji bronhopul-

monalni segment (S-VI) spodnjega režnja pljuč, kjer lahko povzročijo pljučnico (*pneumonia*).

Ob obeh glavnih bronhusih so pomembne žile in živci. V začetnem delu (blizu bifurkacije traheje) sta pred glavnima bronhusoma obe pljučni arteriji. Leva sicer že pod aortnim lokom zavije nad levi glavni bronhus in ga v tej legi spremlja vse do pljučne line. Desna pljučna arterija je sprva pred desnim glavnim bronhusom, nato zavije nekoliko navzdol in pljučno lino doseže nekoliko pod njim. Pred desnim glavnim bronhusom sta pred desno pljučno arterijo še ascendentna aorta in desno ob njej zgornja votla vena (slika 4).

V končnem delu (blizu pljučne line) sta pred in pod glavnim bronhusom po dve pljučni veni. Frenična živca sta pred, vagusna pa za glavnima bronhusoma. Za desnim glavnim bronhusom sta še požiralnik in azigosna vena, za levim pa požiralnik, prsni mezgovod in descendentna aorta. Nad levim glavnim bronhusom je aortni lok, nad desnim pa lok azigosne vene.

Bronhopulmonalni segmenti, lobulusi in acinusi pljuč

Osnova za funkcionalno delitev pljuč je vejitev dihalnih poti. Sapnici prve vejitve sapnika, levi in desni glavni bronhus, vodita zrak v levo in desno pljučno krilo, ki sta največji funkcionalno samostojni enoti pljuč. Lobarne bronhuse so sapnice druge vejitve, ki vodijo zrak v pljučne režnje ali lobuse, največje funkcionalne enote pljučnega krila. Segmentalni bronhuse so sapnice tretje vejitve, ki vodijo zrak v bronhopulmonalne segmente pljuč (*segmenta bronchopulmonalia*), najmanjše funkcionalno samostojne odseke pljuč, ki jih lahko kirurško odstranimo, ne da bi bistveno okvarili funkcijo sosednjega tkiva.

Bronhopulmonalni segmenti so stožčasto oblikovani odseki pljuč, ki imajo baze na površini pljuč in vrhove obrnjene proti pljučni lini. Zrak jim dovajajo segmentalni bronhuse, ki vstopajo skozi vrhove bronhopulmonalnih segmentov in se nato vejijo skozi osrednji del stožca. Skupaj z bronhuse se vejijo tudi veje pljučnih in bronhialnih arterij ter mezigovnice in živci. Pljučne vene ne spremljajo sapnic v osrednjem delu segmenta, ampak potekajo ločeno v obrobem vezivu med bronhopulmonalnimi segmenti (intersegmentalno), tako da bronhopulmonalni segmenti niso popolne vaskularne enote. V desnih pljučih je bronhopulmonalnih segmentov običajno 10, v levih pa 8–10. V levih pljučih sta I. in II. segment zgornjega režnja običajno združena v en segment (*segmentum apicoposterius*) (S-I+II), medialnega bazalnega segmenta (*segmentum basale mediale* ali *segmentum cardiacum*) (S-VII), ki leži ob srcu, pa v levih pljučih običajno ni. Bronhopulmonalne segmente imenujemo in številčimo na enak način kot segmentalne bronhuse, le da črko B zamenjamo s črko S (slika 5).

Segmentalni bronhuse se v približno 20–25 generacijah vejijo v manjše sapnice, ki se končajo kot terminalni bronhioli (*bronchioli terminales*). Bronhioli so sapnice, ožje od 1 mm, ki so brez hrustancev. Vejitev terminalnih bronhiolov se nadaljuje preko respiratornih bronhiolov (*bronchioli respiratorii*) in alveolarnih duktusov (*ductuli alveolares*) v alveolarne vrečice (*sacculi alveolares*), iz katerih se bočijo pljučni mešički ali alveoli (*alveoli pulmonis*). Alveoli so osnovne gradbene enote

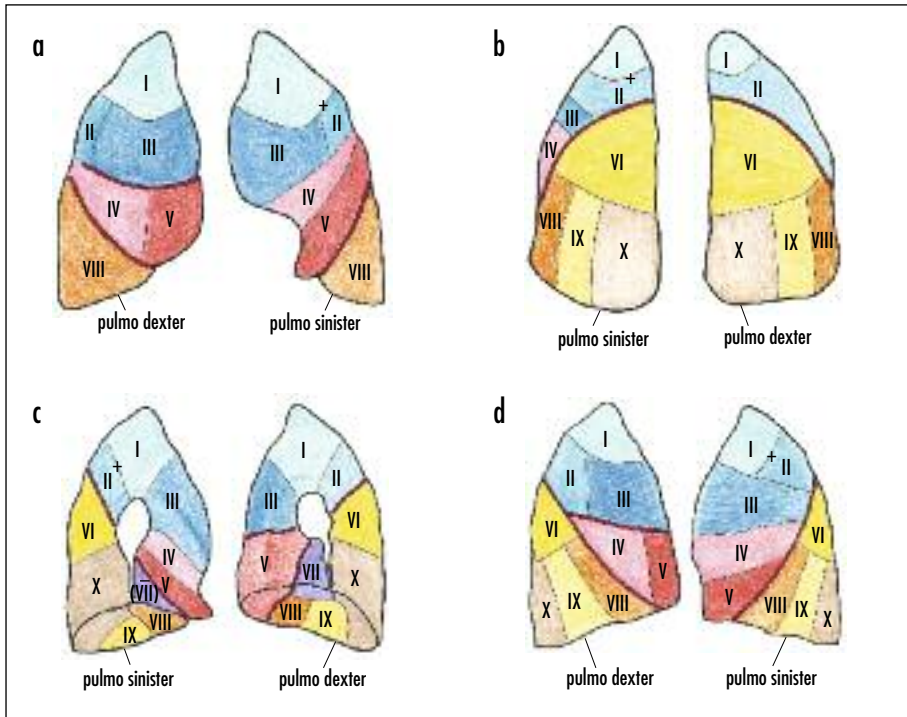
pljuč, kjer poteka izmenjava plinov. Njihova stena je zelo elastična. Področje pljučnega tkiva, ki ga z zrakom oskrbuje terminalni bronhiol, imenujemo acinus. Acinusi so najmanjše gradbene in funkcionalne enote pljučnega tkiva, z bazami obrnjenimi proti površini pljuč, kjer njihovo obrobno vezivo oblikuje drobna poligonalna polja v velikosti 2–5 mm (1). 10–20 združenih acinusev tvori režnjič ali lobulus pljuč (*lobulus*), ki ga obdaja debelo vezivno tkivo (*septa interlobularia*) (4). Vezivno tkivo je modrikaste ali črne barve zaradi drobnega vdihanega prahu, ki se tam odlaga, zato meje med pljučnimi lobulusi lahko na površini fiksnih pljuč vidimo kot 2–5 cm velika poligonalna polja.

PLEVRA IN PLEVRALNI ŽEPI

Vsako pljučno krilo obdajata dve serozni membrani: visceralna ali pljučna plevra (*pleura visceralis* ali *pulmonalis*) in stenska ali parietalna plevra (*pleura parietalis*). Plevri se tesno prilegata in med seboj oklepata pleuralno votlino (*cavitas pleuralis*), v kateri je le nekaj mililitrov na tanko razporejene serozne tekočine, ki zmanjšuje trenje seroznih mren med dihanjem. Zaradi težnje pljuč h kolapsu (zaradi elastičnosti pljučnega tkiva) in tendence prsnega koša k razširitvi se v pleuralni votlini ustvarja negativni tlak. Ta z vlekrom omogoča, da se lahko in elastično tkivo pljuč med dihanjem pasivno razteza in krči hkrati s povečanjem in zmanjševanjem prostornine prsnega koša.

Med steno prsnega koša, ki jo tvorijo prsnica, rebra z rebrnimi hrustanci, medrebrne mišice (*musculi intercostales*) in prsna vretenca (*vertebrae thoracicae*) in parietalno plevro je plast rahlega vezivnega tkiva (*fascia endothoracica*), ki med operativnimi posegi omogoča lažjo luščenje plevre od prsne stene. Plast rahlega veziva na trebušni preponi vsebuje več elastičnih vlaken, zato ta del endotorakalne fascije imenujemo frenikopleuralna fascija (8).

Visceralna plevra je tanka svetleča mrena, ki je tesno zraščena s celotno zunanjo površino pljuč in prehaja na medrežnjske ploskve pljučnih režnjev, zato jo imenujemo tudi popljučnica. Parietalna plevra je debelejša od visceralne. Ker tesno obdaja notranjo povr-



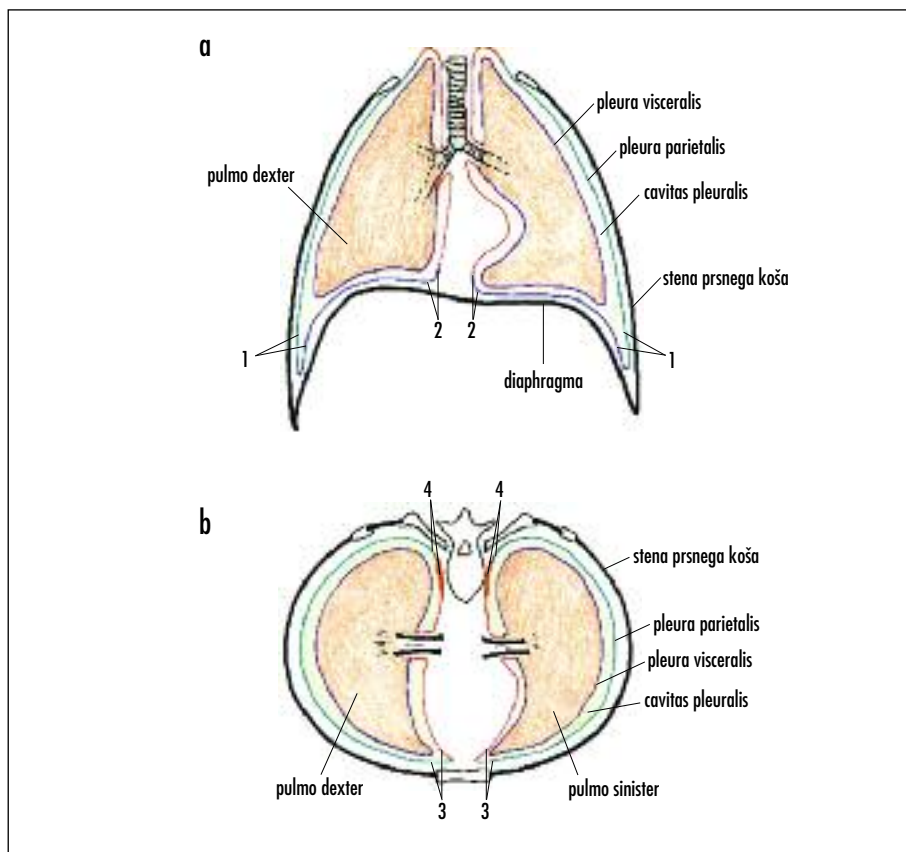
Slika 5. Razporeditev bronhopulmonalnih segmentov v levem in desnem pljučnem krilu. Pogled od spredaj (a), zadaj (b), z medialne (c) in lateralne strani (d). V zgornjem pljučnem režnju desnega pljučnega krila so apikalni (S-I), posteriorni (S-II), anteriorni (S-III) bronhopulmonalni segment, v srednjem pljučnem režnju sta lateralni (S-IV) in medialni (S-V) bronhopulmonalni segment, v spodnjem pljučnem režnju pa superiorni (S-VI), medialni bazalni (S-VII), anteriorni bazalni (S-VIII), lateralni bazalni (S-IX) in posteriorni bazalni (S-X) bronhopulmonalni segment. V zgornjem pljučnem režnju levega pljučnega krila so apikoposteriorni (S-I+II), anteriorni (S-III), superiorni lingularni (S-IV) in inferiorni lingularni (S-V) bronhopulmonalni segment, v spodnjem pljučnem režnju pa superiorni apikalni (S-VI), anteriorni bazalni (S-VIII), lateralni bazalni (S-IX) in posteriorni bazalni (S-X) bronhopulmonalni segment. Pljučne reže (fissura obliqua in fissura horizontalis) so označene z rdečo črto. V levem pljučnem krilu sta S-I in S-II običajno združena v apikoposteriorni segment (S-I+II), (*S-VII) medialni bazalni (kardialni) segment v levem pljučnem krilu običajno manjka ali pa je z anteriornim bazalnim segmentom (S-VIII) združen v anteromedialni bazalni segment.

šino ustrezne polovice prsnega koša, jo imenujemo tudi poprsnica. Slednjo glede na to, kateri del prsne stene prekriva, delimo še na rebri del ali porebrnico (*pars costalis*), preponski del (*pars diaphragmatica*) in medpljučni del (*pars mediastinalis*) (slika 6).

Mediastinalna plevra je razpeta v sagitalni ravnini med prsni in hrbtenico. Ob pljučni lini se ta del plevre zaviha in prehaja v visceralno plevro. Leva in desna mediastinalna plevra oklepata medpljučne organe in osrčnik (*pericardium*) in sta pravzaprav lateralni steni mediastinuma. Dela mediastinalne in kostalne parietalne plevre, ki se nadaljujeta v vrat, imenujemo cervikalna plevra. V kore-

nu vratu cervikalna plevra oblikuje plevralni svod (*cupula pleurae*), ki prekriva pljučni vrh, ki prav tako sega v spodnji del vratu. Cervikalna fascija je ojačana z vezivnimi podaljški endotorakalne fascije (supraplevralna membrana ali Sibsonova fascija) in je priraščena na notranjo površino prvega rebra in na prečni odrastek 7. vratnega vretenca (*processus transversus C VII*) (8).

Ob poškodbah spodnjega delu vratu se lahko poškoduje tudi plevra, ki skozi zgornjo odprtino prsnega koša (*apertura thoracis superior*) sega v vrat. Zaradi negativnega tlaka v plevralni votlini se skozi poškodovano cervikalno plevro vsrka zrak. Prisotnost zra-



Slika 6. Parietalna in visceralna plevra na frontalnem (a) in horizontalnem (b) prerezu skozi prsni koš. 1 – recessus costodiaphragmaticus, 2 – recessus phrenicomedastinalis, 3 – recessus costomediastinalis (anterior), 4 – recessus costomediastinalis (posterior) – recessus vertebromediastinalis. Deli parietalne plevre: pars costalis (zelená črta), pars diaphragmatica (modra črta), pars mediastinalis (rdeča črta). Visceralna plevra (vijolična črta), pleuralna votlina (cavitas pleuralis) (zelená).

ka v pleuralni votlini imenujemo pnevmotoraks (*pneumothorax*). Ob tem se lahko pojavi še zrak pod kožo (podkožni emfizem), ki ga čutimo ali slišimo kot podkožno šuštenje ali krepitacijo (*crepitation*) v spodnjem delu vratu. Zrak se lahko vsrka v pleuralno votlino tudi iz pljuč skozi visceralno plevro, tj. t. i. spontani pnevmotoraks. Ta je lahko primarni (brez prej opaženih pljučnih sprememb) ali sekundarni (že izražena pljučna bolezen – najpogostejše emfizem). Travmatski pnevmotoraks je posledica poškodbe prsnega koša ali pljuč (npr. pri zlomu reber, vbodnih ali strelnih ranah), iatrogeni pa je posledica diagnostičnega ali terapevtskega zdravniškega posredovanja. Plevralni votlini normalno nista povezani. Ob vdoru zraka v eno votlino tako lahko

kolabira le eno pljučno krilo, medtem ko drugo ostaja razpeto v svoji pleuralni votlini. Ob ventilnem ali tenzijskem pnevmotoraksu (ko poškodba deluje kot enosmerna zaklopka, ki omogoča vstop zraka ob vdihu, preprečuje pa njegov izstop ob izdihu) pa se pleuralna votlina iz potencialnega prostora spremeni v pravi prostor, napolnjen z zrakom, ki pritiska na pljuča in srce. Organi medpljučja se pomaknejo proti zdravemu pljučnemu krilu (pomik mediastinuma) in dihalna zmogljivost bolnika se še dodatno zmanjša. V pleuralno votlino se lahko izlije tudi kri (*haemothorax*), ki je običajno iz žil prsne stene in ne iz pljučnih žil, ali limfa (*chylothorax*), običajno iz prsnega mežgovoda.

Parietalna plevra obdaja stene prsnega koša. Na mestih, kjer en del parietalne plevre prehaja v drugega, nastajajo plevralni žepi (*recessus pleurales*) (slika 6). To so dopolnilni žepi, kamor se lahko med vdihom širijo pljuča. Prava žepa sta dva: kostodiazfragmalni ali frenikokostalni (*recessus costodiaphragmaticus*) in sprednji kostomediastinalni žep (*recessus costomediastinalis*). Ostala dva pravzaprav nista prava žepa, ampak le plitva žlebova, ki sta ves čas zapolnjena s pljuči. Prvi je na meji med rebro (kostalno) in medpljučno (mediastinalno) plevro. Ker leži zadaj ob hrbtenici (*columna vertebralis*), ga imenujemo tudi *recessus vertebromediastinalis* (5). Drugi leži ob spodnjem robu medialne površine pljuč na prehodu preponske (diafragmalne) plevre v medpljučno (mediastinalno) plevro.

Recessus costodiaphragmaticus je najgloblji žep, ki se oblikuje na prehodu rebre (kostalne) v preponsko (diafragmalno) plevro. Tanek in sploščen spodnji rob pljuč se ob globokem vdihu (inspirirju) širi v to žepno, ob izdihu (ekspirirju) pa se iz njega umakne. To respiratorno pomičnost spodnjega roba pljuč lahko potrdimo s pretkavanjem (perkuzijo) prsne stene. Perkusijski zvok je nad zrakom napolnjenimi pljuči dobro slišen in bolj zveneč (sonoren) kot nad čvrstimi (solidnimi) organi, kjer je bolj zamolkel. Kostodiazfragmalni žep ni nikoli povsem izpolnjen s pljuči. Tudi pri globokem vdihu se pljuča zadaj spustijo le do polovice njegove globine, tako da je spodnji del tega žepa, od aksilarne do medioskapularne črte, zmeraj prost. Dno kostodiazfragmalnega žepna je v bistvu spodnja meja parietalne plevre. Po celotnem obodu sega za približno eno rebro (spredaj) ali dve rebri (zadaj) pod spodnji rob pljuč (tabela 1). Ob vnetnih procesih, ko se v plevral-

ni votlini nabira serozna tekočina s proteini (*hydrothorax*), se prilegajoči serozni mreni (kostalna in diafragmalna plevra) lahko zarašeta (adhezija). Ob adheziji se lahko respiratorna pomičnost spodnjega roba pljuč zmanjša ali izgine.

Projekcija pljuč in plevre na steno prsnega koša

Parietalna plevra sega nad ključnico v spodnji del vratu in kot kupola plevre odeva pljučni vrh. Od pljučnih vrhov do sternalnega kota oz. se desni in levi sprednji rob (plevre in pljuč) približujeta (konvergirata) in oklepata pljuč in plevre prost predel, kjer leži priželjc (*trigonum thymicum*) (slika 1 in slika 6). Od sternalnega kota, ki je v višini 2. rebrnega hrustanca, se levi in desni rob (pljuč in plevre) vzporedno spuščata navzdol do 4. rebrnega hrustanca in sta si v tem predelu najbližja ali se celo dotikata. Na desni strani se sprednja robova pljuč in plevre v isti smeri ob prsnici (parasternalno) skoraj navpično spuščata navzdol do 6. rebrnega hrustanca, kjer v vodravni črti zavijeta v lateralno smer do medioklavikularne črte. Na levi strani se pod 4. rebrnim hrustancem sprednji rob pljuč in plevre zaradi srca umakneta bolj v lateralno smer kot na desni in nastane pljuč in plevre prost predel, ki ga izpolnjuje srce z osrčnikom (*trigonum pericardiacum*). V tem predelu je verjetnost, da ob punkciji perikardialne vreče poškodujemo pljuča ali plevro, manjša. Na levi strani se sprednji rob pljuč umakne v lateralno smer bolj kot plevra, zlasti v predelu srčne zareze (*incisura cardiaca pulmonis sinistri*) (slika 1 in slika 6). Spodaj in pod pazduho sega spodnji rob plevre približno eno rebro, zadaj pa približno dve rebri pod spodnji rob pljuč.

Tabela 1. Projekcija spodnjega roba pljuč in plevre na steno prsnega koša v parasternalni, medioklavikularni, aksilarni, medioskapularni in paravertebralni črti.

	parasternalna črta	medioklavikularna črta	aksilarna črta	medioskapularna črta	paravertebralna črta
PLJUČA	6. rebro	6. rebro	8. rebro	10. rebro	11. rebro ali 9. in 10. vretence ^c
PLEVRA	7. rebro ^a	7. rebro ^b	9. rebro ^b	12. rebro	11. in 12. vretence ^c

^a zgornji rob rebra, ^b spodnji rob rebra, ^c trn vretenca (*processus spinosus*).

PLJUČNO ŽILJE

Pljučne arterije in vene

Pljučne žile tvorijo pljučni ali mali krvni obtok. To je funkcionalno žilje, namenjeno izmenjavi plinov med zrakom in krvjo. Pljučne arterije (*arteriae pulmonales*) vodijo vensko kri iz desnega srca v pljuča, njihova glavna naloga je prenos ogljikovega dioksida do alveolarnih kapilar.

Leva in desna pljučna arterija (*arteria pulmonalis sinistra in dextra*) sta veji pljučnega debla (*truncus pulmonalis*), arterije, ki izvira iz desnega srčnega prekata (*ventriculus dexter*). Pljučno deblo je ob levi strani navzgor poteka-joče aorte (*aorta ascendens*) vzpenja še nekaj centimetrov in se nato pod aortnim lokom razveji v dve pljučni arteriji. Leva je zaradi leve lege pljučnega debla krajša od desne. Pod aortnim lokom se z arterioznim ligamentom (*ligamentum arteriosum*) pritrja na aorto (v fetalnem krvnem obtoku je bila to odprta žila *ductus arteriosus*), nato pa zavije nad levi glavni bronhus (slika 4). Desna pljučna arterija je daljša od leve in vso pot do pljučne line poteka pred desnim glavnim bronhusom. Po odcepitvi od pljučnega debla najprej zavije v desno za ascendentno aorto in zgornjo votlo veno, kjer se deli v dve večji veji. Zgornja veja daje veje za zgornji pljučni režanj (*arteriae lobares superiores*), spodnja pa za srednji in spodnji pljučni režanj (*arteria lobaris media* in *arteriae lobares inferiores*). Leva in desna pljučna arterija se v obeh pljučnih krilih vejita skladno z vejitvijo bronhusov. Sekundarne veje pljučnih arterij spremljajo lobarne bronhuse, ki so sapnice druge vejitve, terciarne veje pa segmentalne bronhuse, ki so sapnice tretje vejitve in so praviloma posterolateralno od njih. Med segmentalnimi arterijami ni anastomoz. S pljučnimi arterijami ob večjih bronhusih potekajo tudi pljučne vene, vendar le do nivoja bronhopulmonalnih segmentov. Pljučne vene v bronhopulmonalnih segmentih potekajo na obrobju segmentov ločeno od vejitve dihalnih poti. Tak položaj jim omogoča, da lahko ena vena hkrati drenira več sosednjih segmentov in da oksigenirana kri iz enega bronhopulmonalnega segmenta lahko odteka po več pljučnih venah hkrati.

Glavna naloga pljučnih ven (*venae pulmonales*) je prenos kisika iz alveolarnih kapilar

do srca. Pulmonalne vene so običajno štiri. Po dve se iz vsakega pljučnega krila vlivata v levi preddvor (*atrium sinistrum*). Zgornja desna pljučna vena (*vena pulmonalis dextra superior*) odvaja kri iz zgornjega in srednjega pljučnega režnja, spodnja (*vena pulmonalis dextra inferior*) pa iz spodnjega pljučnega režnja. V levih pljučih leva zgornja pljučna vena (*vena pulmonalis sinistra superior*) odvaja kri iz zgornjega pljučnega režnja, spodnja (*vena pulmonalis sinistra inferior*) pa iz spodnjega. V pljučne vene se ne izliva le oksigenirana kri iz respiratornega dela pljuč, temveč tudi del venske, deoksigenirane krvi iz visceralne plevre in bronhusov (*venae bronchiales*) in iz nekaterih mediastinalnih (*venae mediastinales*) ter osrčnikovih ven (*venae pericardiacae*). Povirje pljučnih ven (funkcionalno žilje) torej ni povsem ločeno od povirja bronhialnih ven (nutritivno žilje).

Bronhialne arterije in vene

Bronhialne žile so del velikega ali sistemskega krvnega obtoka. Njihova glavna naloga je prehrana (nutricija) bronhialnega drevesa, prehranjujejo pa tudi stene večjih pljučnih žil, bezgavke, žleze in deloma visceralno plevro.

Bronhialne arterije (*arteriae bronchiales*) so drobne arterije, ki se v pljučih vejijo vzdolž sapnic. Na levi strani sta bronhialni arteriji običajno dve, obe sta veji descendentne aorte. Na desni strani je običajno le ena sama bronhialna arterija, najpogosteje je veja 3. desne zadnje medreberne arterije (*arteria intercostalis posterior*) (2). Poleg večjih pljuča prehranjujejo tudi manjše bronhialne arterije, ki običajno izvirajo iz descendentne aorte in ne vstopajo skozi pljučno lino; tiste v pulmonalnem ligamentu so zelo izpostavljene med operacijami pljuč (npr. pri spodnji lobektomiji). Pri odraslih so možni še posamezni atipični izvori bronhialnih arterij, npr. iz podključnične arterije (*arteria subclavia*), najvišje interkostalne arterije (*arteria intercostalis suprema*) in desne notranje torakalne arterije (*arteria thoracica interna*).

Sistema bronhialnih ven (*venae bronchiales*) sta dva. Globoki (intrapulmonalni) bronhialni venski pletež prosto anastomozira s pljučnimi venami in se lahko drenira bodisi v pljučne vene bodisi se oblikuje skupni vod, ki se neposredno vlija v levi srčni preddvor.

Povrhni (ekstrapulmonalni) pletež drenira večje bronhuse, visceralno plevro in bezgavke pljučne line (2). Tudi vene tega pleteža se lahko delno vlivajo v pljučne vene ali pa se združijo v večje bronhialne vene, po dve na vsaki strani. Na desni se bronhialni veni običajno vlivata v azigosno in desno zgornjo interkostalno veno (*vena intercostalis superior dextra*), na levi pa v dodatno veno hemiazigos (*vena hemiazigos accessoria*). Bronhialne žile poleg pljuč prehranjujejo tudi visceralno plevro, parietalno plevro pa žile, namenjene prehrani sten prsne votline. Kostovertebralno plevro prehranjujejo zadnje interkostalne arterije (*arteriae intercostales posteriores*) in veje notranje torakalne arterije, diafragmalno plevro pa arterije, ki prehranjujejo trebušno prepono, zgornje in spodnje frenične arterije (*arteriae phrenicae superiores* in *inferiores*). Mediastinalno plevro prehranjujejo zgornje frenične arterije (*arteriae phrenicae superiores*) in veje notranje torakalne arterije, delno tudi bronhialne arterije, cervikalno plevro pa veje podključnične arterije. Venska kri se z venami prsne stene drenira v zgornjo votlo veno.

BEZGAVKE

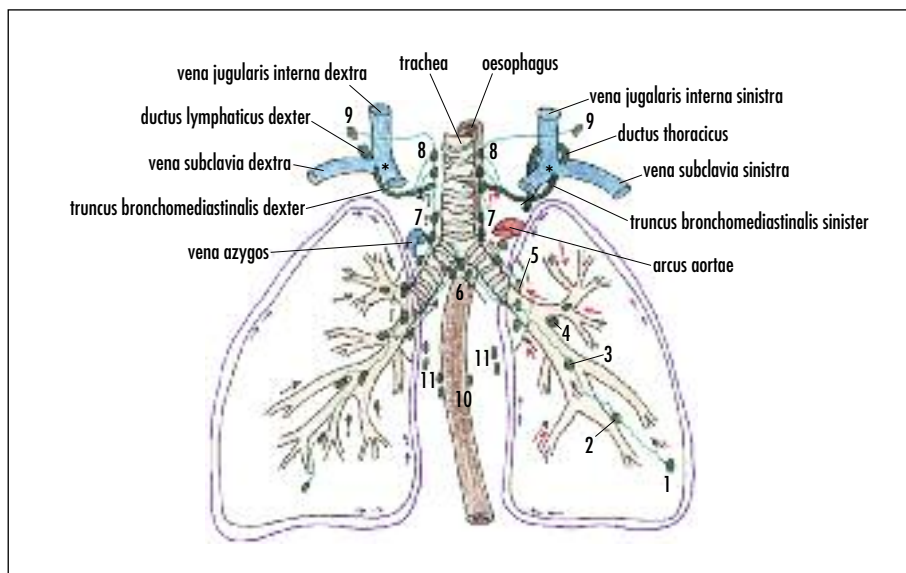
V pljučih ločimo povrhnji in globoki sistem mezgovnic. Globoki (parenhimski) pletež drenira pljučni parenhim in ob bronhusih in žilah doseže pljučno lino. Ob večjih bronhusih so mezgovnice razporejene v submukozni in peribronhialni pletež, ob manjših bronhusih pa je pletež le en. V globokem sistemu mezgovnic so prvi filter intrapulmonalne bezgavke, ki so nameščene ob vejitvah bronhusov (subsegmentalne, segmentalne, lobarne in interlobarne bezgavke), drugi filter pa so bronhopulmonalne bezgavke v pljučni lini (slika 7).

Povrhni (subplevralni) pletež mezgovnic je pod visceralno plevro in drenira hkrati visceralno plevro ter bližnji pljučni parenhim. Prvi filter mezgovnicam povrhnjega pleteža so običajno šele bronhopulmonalne bezgavke v pljučni lini, lahko pa se te mezgovnice že v interlobarnem ali peribronhialnem vezivu pridružijo mezgovnicam globokega pleteža. Iz zgornjih segmentov pljuč se lahko limfa neposredno drenira v medpljučne (mediasti-

nalne) bezgavke iste (ipsilateralne) strani. Iz bronhopulmonalnih bezgavk pljučne line se mezgovnice vlivajo v spodnje mediastinalne bezgavke. To so spodnje traheobronhialne bezgavke (*nodi tracheobronchiales inferiores*), ki so pod bifurkacijo sapnika, bezgavke ob požiralniku (*nodi juxtaoesophageales*), bezgavke v pulmonalnem ligamentu (*nodi ligamenti pulmonales*) in bezgavke ob aorti (razporejene so ob ascendentni aorti ali pa pod aortnim lokom v t.i. aortno-pulmonalnem (A-P) oknu). Od tu se mezgovnice vlivajo v zgornje mediastinalne bezgavke. Najnižje bezgavke te skupine so tiste bezgavke, ki so tik nad bifurkacijo traheje, to so spodnje paratrahealne ali zgornje traheobronhialne bezgavke (*nodi tracheobronchiales superiores*). Na desni strani med njimi je tudi bezgavka, ki ima tipično lego ob azigosni veni (*nodus arcus venae azygos*). Višje ležeče bezgavke se razporejajo pred in za sapnikom ali levo in desno ob njem (*nodi paratracheales*). Iz teh najvišje ležečih bezgavk se mezgovnice združujejo v dve večji debli bronhomediastinalna trunkusa (*truncus bronhomediastinalis*), ki se posredno ali neposredno vlivata v levi in desni venski kot (*angulus venosus*) – to je mesto, kjer se notranja jugularna (*vena jugularis interna*) in podključnična zlijeta v brahiocefalično veno (*vena brachiocephalica*) (slika 7). Levi bronhomediastinalni trunkus se v levi venski kot običajno vliwa preko prsnega mezgovoda (*ductus thoracicus*), desni bronhomediastinalni trunkus pa v desni venski kot preko desnega mezgovoda (*ductus lymphaticus dexter*). Desna pljuča se skozi verigo zaporednih bezgavk primarno drenirajo na desno stran, podobno se zgornji reženj levih pljuč primarno drenira na levo stran. Nekatere mezgovnice iz spodnjega režnja levih pljuč pa se lahko neposredno drenirajo tudi v zgornje traheobronhialne bezgavke na desni strani (8).

Kostalna in mediastinalna plevra se drenirata skozi sprednjo verigo bezgavk ob prsnici (*nodi lymphatici parasternales*) in skozi verigo medrebrnih bezgavk (*nodi lymphatici intercostales*) na zadnji prsni steni. Diafragmalna plevra se drenira v mediastinalne, retrosternalne in celiakalne bezgavke.

Poznavanje anatomije mezgovnic in bezgavk je pomembno za razumevanje širjenja infekcij in rakavih obolenj. Maligne celice



Slika 7. Limfna drenaža pljuč. Povrhnji (subpleuralni) pletež mezgovic (vijolične puščice), globoki (parenhimski) pletež drenažna pot iz desnega pljučna krila (črne puščice) in iz zgornjega režnja levih pljuč (rdeče puščice) gre na ipsilateralno stran, iz spodnjega režnja levih pljuč (rdeče in črne puščice) pa tudi na kontralateralno stran. Nodi intrapulmonales: subsegmentalne (1), segmentalne (2), lobarne (3) in interlobarne bezgavke (4), nodi bronchopulmonales (5), nodi tracheobronchiales inferiores (6), nodi tracheobronchiales superiores (7), nodi paratracheales (8), nodus supraclavicularis (9), nodi juxtaoesophageales (10), nodi ligamenti pulmonales (11), * – angulus venosus.

266

pljučnega raka se običajno zgodaj razširijo (metastazirajo) v bronhopulmonalne bezgavke in od tam naprej v različne skupine mediastinalnih bezgavk. Maligne celice pljučnega raka se lahko širijo tudi s krvjo (hematogeno), običajno preko pulmonalnih ven. Sistemsko žilje dosežejo preko levega srca, tako da so metastaze pljučnega raka pogosto v možganih, kosteh, pljučih in nadledvičnih žlezah. Pljučni rak običajno spremlja vztrajni dolgotrajni kašelj, združen z izkašljevanjem krvi (*haemoptysis*).

ŽIVCI

Pljuča oživčuje vegetativni ali avtonomni živčni sistem s simpatičnim in parasimpatičnim nitjem (*divisio autonómica; pars sympathica* in *parasympathica*), ki v pljučni lini oblikuje pulmonalni živčni pletež (*plexus pulmonalis*). V pljučni lini leži v glavnem za glavnim bronhusom in delno pred njim. To je eferentno nitje, ki potuje do efektorjev (gladkih mišic v stenah sapnic in žil ter do žlez) v dveh zaporednih nevronih.

Preganglijsko parasimpatično nitje izvira iz dorzalnega jedra vagusnega živca (*nucleus dorsalis nervi vagi*) in do pljučne line pripotuje z vagusnim živcem. V pljučni lini se v ganglijih parasimpatičnega sistema (*ganglion parasympathicum*), nameščenih v pulmonalnem živčnem pletežu, preganglijsko preklopi na postganglijsko nitje. Preganglijsko simpatično nitje, ki izvira iz 2. do 5. prsnega segmenta hrbtenjače, se preklopi že v ganglijih simpatičnega trunkusa (*truncus sympathicus*) ob hrbtenici (imenovanih tudi paravertebralni simpatični gangliji), tako da simpatično nitje pljučno lino doseže kot postganglijsko nitje.

Postganglijsko nitje simpatičnega in parasimpatičnega sistema poteka od pljučne line do efektorjev skupaj. Parasimpatično nitje krči gladke mišice bronhusov (bronhokonstrikcija) in povečuje izločanje žlez (sekrecijsko nitje) ter sprošča gladke mišice v stenah žil (vazodilatacija). Simpatično nitje sprošča gladke mišice v stenah bronhusov (bronhodilatacija), zavira izločanje žlez in krči gladke mišice v stenah žil (vazokonstrikcija). Pri bronhialni astmi nepravilno delovanje vegetativnega

živčevja lahko pretirano krči gladke mišice v stenah manjših bronhusov in bronhiolov, kar vodi do zoženja drobnih sapnic. Visceralno plevro oživčuje isto vegetativno nitje kot pljuča. Parietalno plevro oživčujejo živci, ki oživčujejo steno prsnega koša. Rebrno (kostalno) plevro in obrobni del preponske (diafragmalne) plevre oživčujejo medrebrni živci (*nervi intercostales*) (za dotik in bolečino) (8). Osrednji del preponske plevre in medpljučno (mediastinalno) plevro oživčuje frenični živec (*nervus phrenicus*), ki izvira iz 3. do 5. vratnega (cervikalnega) segmenta hrbtenjače.

Aferentno visceralno nitje, ki je udeleženo pri respiratornih refleksih, poteka s parasimpatičnim nitjem v možgansko deblo. To je

aferentno nitje, ki prevaja dražljaje iz receptorjev za dotik v sluznici dihal (za refleks kašlja), receptorjev v interalveolarnem vezivnem tkivu (za refleks, ki omejuje širjenje in krčenje pljuč), baroreceptorjev v pulmonalnih arterijah (zaznavanje krvnega tlaka) in kemo-receptorjev v pulmonalnih venah (za zaznavanje koncentracije plinov v krvi) (8).

Aferentno visceralno nitje za bolečino (iz visceralne plevre in bronhusov) se pridružuje simpatičnemu nitju in vstopa v centralni živčni sistem skozi zgornje prsne segmente hrbtenjače (*segmenta thoracica medullae spinalis*), medtem ko se bolečinsko nitje iz sapnika pridružuje parasimpatičnemu nitju in jih v centralni živčni sistem vodi vagusni živec.

LITERATURA

1. Križan Z. Kompendij anatomije človeka III dio. Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke. 1. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 1986.
2. Standring S. Gray's anatomy. The anatomical basis of clinical practice. 39th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
3. Štiblar-Martinič D, Cör A, Cvetko E, et al. Anatomija, histologija, fiziologija. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2008.
4. Kobe V, Dekleva A, Kordaš I, et al. Anatomija skripta za študente medicine IV. del: Splanchnologia integumentum commune. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 1978.
5. Federal International Committee for Anatomical Terminology. Terminologia Anatomica. Stuttgart, New York: Thieme; 1998.
6. International Federation of Associations of Anatomists [internet]. c2012 [citirano Jan 28 2012]. Dosegljivo na: <http://www.unifr.ch/ifaa/>
7. Last RJ. Aids to anatomy (pocket anatomy). 11th ed. London: Bailliere, Tindall and Cox; 1955.
8. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically oriented Anatomy. Sixth edition. Philadelphia, Baltimore, New York London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
9. Kahle W, Leonhardt H, Platzer W. Color Atlas and textbook of human anatomy. Vol. 2. Internal Organs. 4th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1993.
10. Fritsch H, Kuehnel W. Color Atlas of human anatomy. Vol. 2: Internal Organs. 5th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2008.

Prispelo 30. 3. 2012

HYABAK®

PROTECTOR

KAPLJICE ZA OČI

Inovativna rešitev za vse, ki imajo suhe, razdražene ali utrujene oči.

1 Vlaženje in lubrikacija

Hialuronska kislina

2 Osmoprotekcija

Hipotonična raztopina

3 UVB zaščita

Aktinokinol



NOVO

NA VOLJO V VSEH LEKARNAH



- Patentirana kapalna plastenka, brez konzervansov, ohranja sterilnost kapljic še 8 tednov po odprtju.
- Odlično vlaži in ščiti.
- HYABAK je primeren tudi za vse uporabnike kontaktnih leč, saj ne vsebuje konzervansov.
- Enostavne in priročne za uporabo.

Vlažilne kapljice za oči HYABAK - brez konzervansov

Andraž Stožer¹, Jurij Dolensšek², Marjan Slak Rupnik³

Fiziologija pljuč – prvi del

Pulmonary Physiology – Part One

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fiziologija pljuč, mehanika dihanja, ventilacija, perfuzija, regulacija dihanja

Zrak, ki ga vdihnemo, potuje po dihalnih poteh do alveolov. Na tej poti se v dihalnih poteh relativno majhen volumen zraka najprej segreje in zasiti z vlogo, v alveolih pa se pomeša z relativno velikim volumnom tam nahajajoče se plinske zmesi. Slednja vsebuje v primerjavi s plinsko zmesjo zraka manj kisika in mnogo več ogljikovega dioksida. Na ta način med dihanjem med atmosfero in alveolno plinsko zmesjo razmeroma hitro izmenjujemo razmeroma majhen volumen, zato se sestava alveolnega zraka skorajda ne spreminja. Namen dihanja je torej ustvarjanje skoraj konstantnega pretoka kisika iz alveolov v venosko kri ter ogljikovega dioksida iz venske krvi v alveole. V pričujočem, prvem delu pregleda fiziologije pljuč najprej opredelimo pljučne volumne, kapacitete in pretoke. Nato se posvetimo mehaniki dihanja in analiziramo časovno odvisnost tlakov, volumnov in pretokov v dihalnem sistemu ter izpeljemo njihovo odvisnost od statičnega in dinamičnega upora. Z novim pristopom odpravimo dosedanjo zmedo pri prikazovanju med dihanjem opravljenega dela. Nadaljujemo s podrobno obravnavo dejavnikov, ki vplivajo na sestavo zraka v dihalnih poteh in alveolih. Zaključujemo z vlogo difuzijske izmenjave O₂ in CO₂ preko alveolokapilarne membrane pri izenačevanju delnih tlakov obeh plinov med tekočinsko fazo v krvi in plinsko fazo v alveolnem zraku.

ABSTRACT

KEY WORDS: lung physiology, respiratory mechanics, ventilation, perfusion, regulation of breathing

Inspired air flows down the airways to reach the alveoli. Along this way, the temperature of this relatively small volume of air equilibrates with body temperature and becomes saturated with water vapour. In the alveolar space, the inspired air mixes with a relatively large volume of alveolar gas that contains less oxygen and by far more carbon dioxide. Since a relatively small volume is relatively frequently exchanged between one and the other compartment, the composition of alveolar gas changes only slightly. Therefore breathing in principle supports two net fluxes, a practically constant flux of oxygen from the alveoli to the venous blood and of carbon dioxide to alveoli. In this first part of our review of lung physiology, we first define lung volumes, capacities and flows. We further deal with mechanics of breathing and analyse temporal characteristics of pressures, volumes and flows in the respiratory system, and show how they depend on static and dynamic resistances. A novel and clear graphic presentation of work of breathing is given at the end of the chapter on mechanics. We continue with a detailed analysis of factors that determine the composition of the inhaled and alveolar gas mixture and conclude by pointing out the role of diffusional exchange of oxygen and carbon dioxide across the alveolocapillary membrane in equilibrating partial pressures of both gases between the fluid phase in the blood and the gaseous phase in the alveoli.

¹ Asist. Andraž Stožer, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; stožera@goolemail.com

² Asist. dr. Jurij Dolensšek, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

³ Prof. dr. Marjan Slak Rupnik, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

UVOD

V dihalnem sistemu poteka pljučno (zunanje) dihanje. To v sodelovanju z obtočili zagotavlja kisik (O_2), ki se porablja pri celičnem (notranjem) dihanju, in odstranjuje ogljikov dioksid (CO_2), ki pri notranjem dihanju nastaja. V sodelovanju z ledvicami in jetri dihalni sistem vzdržuje acido-bazno ravnotežje. Transport plinov – kisika iz atmosfere do tkiv in ogljikovega dioksida od tkiv do atmosfere – vključuje dva konvektivna in dva difuzijska procesa. Konvektivna prenosa plinov sta alveolna ventilacija in perfuzija, difuzija pa poteka preko alveolokapilarne membrane in preko kapilar perifernih tkiv. V prispevku obravnavamo ventilacijo in difuzijo preko alveolokapilarne membrane z novimi koncepti in na kvantitativen način. Odnosa med plinsko fazo in vsebnostjo plinov v krvi, njihovega konvektivnega prenosa do tkiv in difuzije preko tkivne kapilarne membrane se podrobneje ne lotemo, ker presegajo okvir zunanjega dihanja.

PLJUČNI VOLUMNI, KAPACITETE IN PRETOKI

Med normalnim dihanjem v času vdihavanja (inspiracija) vdihnemo in med izdihom (ekspiracija) izdihnemo dihalni volumen (DV), katerega volumen znaša približno 0,5 litra (slika 1). Ves dihalni volumen ne doseže respiratornega epitelijskega in ne prispeva k izmenjavi plinov. Zaradi tega dihalni volumen razdelimo na dva dela, od katerih enega obdaja nerespikatorni, drugega pa respiratorni epitelij. Prvega imenujemo mrtvi prostor, drugega pa alveolni prostor. Normalno dihamo s frekvenco 12–15 vdihov na minuto. Totalno ventilacijo (TV) razdelimo na ventilacijo mrtvega prostora (VMP) in alveolno ventilacijo (AV):

$$TV = VMP + AV. \quad (1)$$

Izberimo kot tipično velikost mrtvega prostora 0,14 litra in izračunajmo tipične vrednosti VMP in AV :

$$VMP = 0,14 \text{ l} \cdot 12 / \text{min} = 1,71 / \text{min},$$

$$AV = 0,36 \text{ l} \cdot 12 / \text{min} = 4,31 / \text{min}.$$

V vseh primerih v nadaljevanju za AV uporabljamo natanko to vrednost (4,31/min).

Inspiratorni rezervni volumen (IRV) je volumen zraka, ki ga lahko dodatno vdihnemo po normalnem vdihu. Ekspiratorni rezervni volumen (ERV) je volumen zraka, ki ga lahko dodatno izdihnemo po normalnem izdihu. Rezidualni volumen (RV) je volumen zraka, ki ostane v pljučih po maksimalnem izdihu in znaša približno 1–1,5 litra. Na vseh slikah v nadaljevanju uporabljamo vrednost 1,5 litra.¹

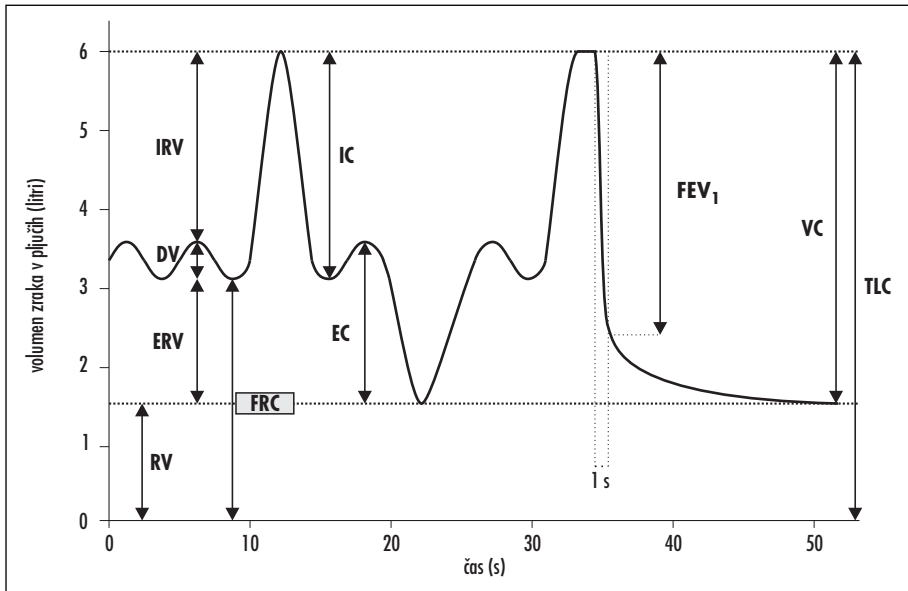
Kapacitete so vsote dveh ali več volumnov (slika 1). Inspiratorna kapaciteta (IC) je volumen zraka, ki ga lahko vdihnemo po normalnem izdihu. Analogno je ekspiratorna kapaciteta (EC) volumen zraka, ki ga lahko izdihnemo po normalnem vdihu. Funkcionalna rezidualna kapaciteta (FRC) je volumen zraka, ki ostane v pljučih po normalnem izdihu. Ker so na koncu normalnega izdihavanja vse dihalne mišice sproščene, je FRC tudi volumen dihalnega sistema, pri katerem se sistem uravnovesi (glej poglavje Mehanika dihanja). Vitalna kapaciteta (VC) obsega največjo prostornino zraka, ki ga lahko izdihnemo po maksimalnem vdihu. Totalna pljučna kapaciteta (TLC) je volumen zraka v pljučih na koncu maksimalnega vdihavanja.

Pri določevanju funkcionalnega stanja dihalnega sistema običajno ocenimo tudi povprečni pretok v prvi sekundi forsiranega izdihavanja, t. i. forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi (FEV_1) – slika 1, slika 2 – in največji pretok med forsiranim izdihom (angl. *peak expiratory flow, PEF*).

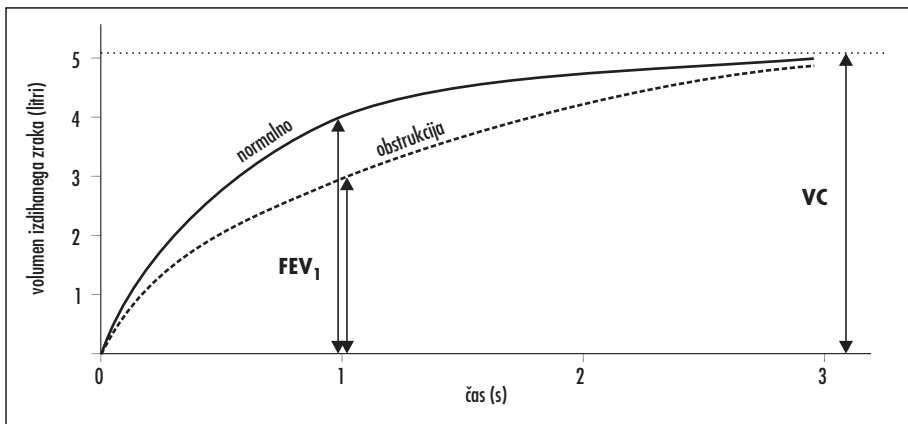
¹ Prostornino vdihanega in izdihanega zraka merimo s spirometrom (lat. *spiro* = diham, *metor* = merim). Klasični zvonasti spirometer sestavlja zvon, napolnjen z zrakom, ki »plava« na vodi med stenama cilindra. Pisalo je pripeto na zvon, rezultate pa zapisuje na vrteči se bobni (kimograf). Med vdihom porabimo zrak iz zvona, zato se pisalo premakne in izpiše vrednost vdihanega volumna, izdihani zrak pa preko premika zvona na valju zapiše vrednost izdihanega volumna. Rezultati prikazujejo časovne spremembe v volumnih. RV s spirometrijo ne moremo izmeriti.

Običajno lahko odrasla oseba z maksimalnim trudom izdiha 66–83 % volumna vitalne kapacitete v prvi sekundi (FEV_1), 75–94 % v prvih dveh sekundah (FEV_2) in 78–97 % v prvih treh sekundah (FEV_3). Normalne

vrednosti PEF so odvisne od spola in telesne višine ter upadajo s starostjo. Spodnja normalna meja lahko med 35. in 70. letom pade s 635 na 520 l/min, seveda pa so lahko pretoki precej večji, kot je spodnja normalna meja.²



Slika 1. Dihalni volumni in pljučne kapacitete. IRV – inspiratorni rezervni volumen, DV – dihalni volumen, ERV – ekspiratorni rezervni volumen, RV – rezidualni volumen, FRC – funkcionalna rezidualna kapaciteta, IC – inspiratorna kapaciteta, EC – ekspiratorna kapaciteta, FEV_1 – forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi, VC – vitalna kapaciteta, TLC – totalna pljučna kapaciteta.



Slika 2. Pretok zraka med forsiranim izdihom. Normalna krivulja, kjer forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi (FEV_1) predstavlja vsaj 80 % vitalne kapacitete (VC). Pri bolniku z obstruktivno pljučno boleznijo (črtkana črta) je FEV_1 zaradi počasnejšega izdiha manjši. Naklon krivulje v vsakem trenutku predstavlja hitrost pretoka.

² Vrednosti so podane za 175 cm visokega moškega.

Osebe z obstruktivnimi pljučnimi boleznimi imajo povečan upor dihalnih poti ali zmanjšano podajnost, ki povzročita, da izmerimo nižje vrednosti pretokov – FEV_1 ali PEF .

MEHANIKA DIHANJA

Pod pojmom mehanika dihanja v širšem pomenu besede analiziramo sile, ki povzročajo dihalne gibe in pretok zraka, in razmerja med tlaki in volumni ter pretoki v dihalnem sistemu.

Dihalni gibi

Alveolno ventilacijo omogoča uporaba dihalnih mišic. Glavne mišice, ki omogočajo vdih med normalnim dihanjem, so prepona in zunanje medrebrne mišice. Izdih je med normalnim dihanjem pasiven proces zaradi elastičnih lastnosti pljuč. Ob povečani potrebi po ventilaciji uporabimo dodatne mišice, ki pomagajo prsni koš pri forsiranem vdihu dvigovati, pri forsiranem izdihu pa spuščati.

Kaj povzroči, da ob aktivaciji dihalnih mišic zrak vdre v pljuča? Prepona zaradi svoje kupolaste namestitve pri skrčenju potisne vsebino trebušne votline navzdol in naprej, poveča volumen prsnega koša in tako sodeluje pri vdihu. Zunanje in notranje medrebrne mišice so nameščene na rebrih in omogočajo vdih (zunanje) in izdih (notranje). Prve se pripenjajo na zgornjem rebro bolj proksimalno kot na spodnjem rebro, druge pa bolj distalno. Navor (M) je fizikalna količina, ki določa, v katero smer se bo rebro zasukalo okoli svoje osi vrtenja:

$$M = F \cdot x, \quad (2)$$

pri tem je F sila, ki deluje na rebro na oddaljenosti x od osi vrtenja (slika 3). Skrčitev mišice povzroči sili, ki delujeta tako na zgornje kot na spodnje rebro in sta po velikosti enaki. Smer vrtenja tako določa x , ki je v primeru zunanjih medrebrnih mišic daljši za silo, ki je usmerjena navzgor. Rebra se zato zasukajo navzgor (slika 3A). Ker je večina reber togo vpetih po celotnem obodu prsnega koša, premik reber navzgor poveča površino prečnega preseka prsnega koša in s tem njegov volumen. Nasprotno pa je za notranje medrebrne mišice navor sile S , ki je usmerjena navzdol, večji od navora sile, ki potiska rebra

navzgor. Tako skrčitev notranjih medrebrnih mišic spušča rebra in manjša volumen prsnega koša (slika 3B).

Pod pojmom mehanika dihanja v ožjem pomenu besede razumemo predstavitev in analizo odnosov med tlakom in volumnom ter med tlakom in pretokom, kakršni vladajo med dihalnim ciklom. Te odnose določata statični in dinamični upor dihalnega sistema.

Tlaki in volumske razmere med dihanjem

Na koncu normalnega izdihja je tlak v alveolih, t. i. alveolni tlak (P_A), enak zunanjemu zračnemu tlaku (P_{BAR}) (slika 4), saj ni pretoka, v pleuralnem prostoru vlada pleuralni tlak (P_P). Tipična vrednost P_P je okrog -5 cmH₂O glede na P_{BAR} , a se vrednost pri pokončnih pljučih spreminja od apeksa proti bazi (bolj negativna na apeksu pljuč in manj negativna na bazi pljuč). Slednje ključno vpliva na razmerje med ventilacijo in perfuzijo v različnih delih pljuč, kar podrobno opišemo v drugem delu pregleda fiziologije pljuč. Razliko med alveolnim in pleuralnim tlakom imenujemo transpulmonalni tlak (P_{TP}):

$$P_{TP} = P_A - P_P. \quad (3)$$

Transpulmonalni tlak 5 cmH₂O je transmuralni tlak, potreben, da se pljuča pri dani podajnosti nahajajo pri volumnu, kakršnega zavzamejo na koncu izdihja.

Razliko med alveolnim in barometričnim tlakom imenujemo intrapulmonalni tlak (P_{PUL}):

$$P_{PUL} = P_A - P_{BAR}. \quad (4)$$

Razlika med pleuralnim in barometričnim tlakom pa je intrapleuralni tlak (P_{PLEV}):

$$P_{PLEV} = P_P - P_{BAR}. \quad (5)$$

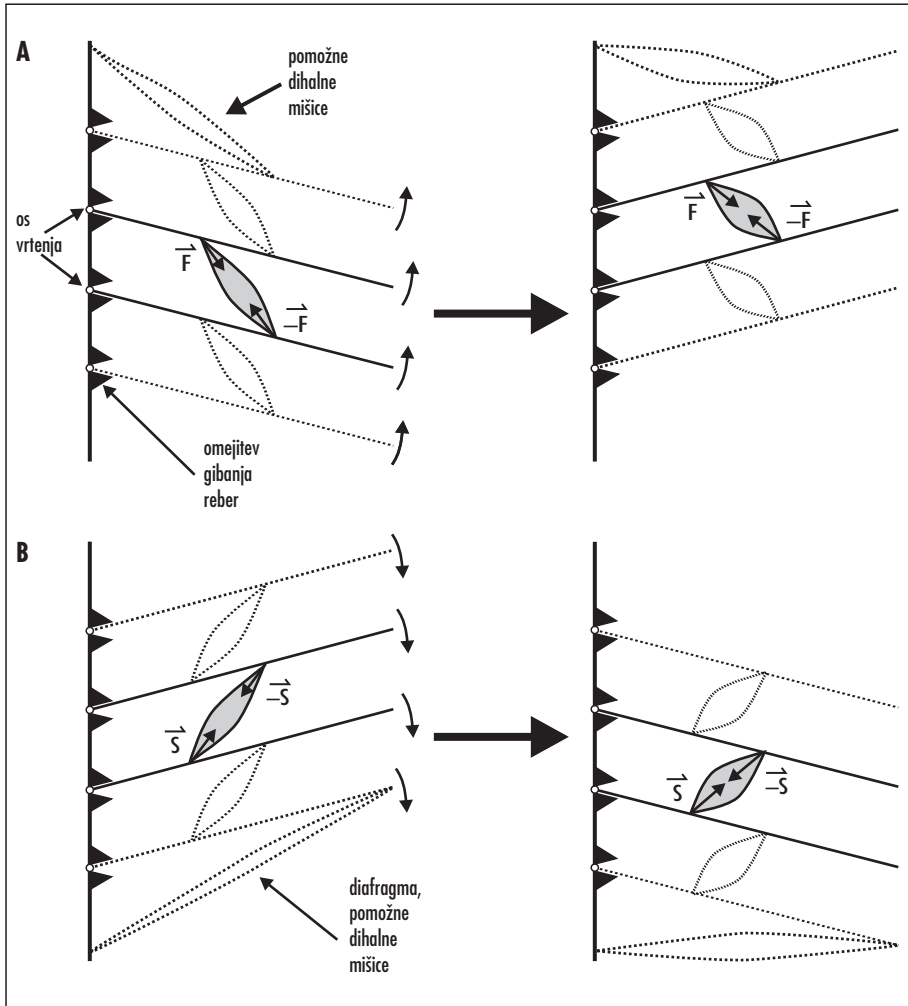
Med normalnim vdihom (slika 5) razširitev prsnega koša odmakne parietalni list plevre od visceralnega in s tem povzroči znižanje P_P in zato P_{PLEV} (P_P se zniža, P_{BAR} se ne spremeni). Navidezno lahko učinek razširjenega prsnega koša razdelimo v tri korake. V prvem se zniža P_{PLEV} in zato zviša P_{TP} ob nespremenjenem P_A in volumnu alveolov (V_A). V drugem koraku zvišan P_{TP} raztegne alveole in ob nespremenjeni množini zraka v njih (saj še nič zraka ne vdre iz zunanosti) poveča nji-

hov volumen. Zato se, kot predvideva plinski zakon, zniža P_A :

$$P_{A1} \cdot V_{A1} = P_{A2} \cdot V_{A2}. \quad (6)$$

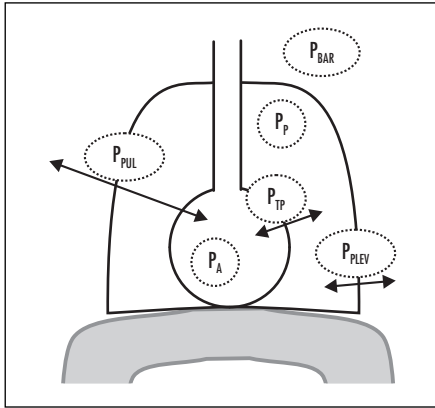
Z indeksom $A1$ označimo razmere pred raztegom alveolov, z indeksom $A2$ pa po raztegu.

Zaradi znižanega P_A se pojavi negativen P_{PUL} (enačba 4, slika 4 in slika 5). V tretjem koraku zato zrak vdre iz zunanosti, množina zraka v alveolih se povečuje, P_A pa narašča do vrednosti P_{BAR} .³ Na koncu vdihja je ob odprtem glotisu vrednost P_{PUL} spet enaka P_{BAR} .



Slika 3. Učinek dihalnih mišic. A: Zunanje medrebrne mišice rebra dvignejo in prsni koš razširijo. Navor sile, ki je usmerjena navzgor (\vec{F}), je večji, kot je navor sile, ki je usmerjena navzdol ($-\vec{F}$), saj ima prva sila daljšo ročico (razdaljo med osjo vrtenja rebra in prirastiščem mišice). Prsni koš dvigujejo tudi na sliki označene pomožne inspiratorne mišice. B: Notranje medrebrne mišice rebra spustijo in volumen prsnega koša zmanjšajo. Sila, ki je usmerjena navzdol ($-\vec{s}$), ima daljšo ročico, zato je njen navor večji in rebra se zasukajo navzdol. Volumen prsnega koša manjšajo tudi pomožne dihalne mišice izdih. Gibanje reber omejujejo elastične lastnosti prsnega koša in pljuč (v shemi označeno kot zagozde).

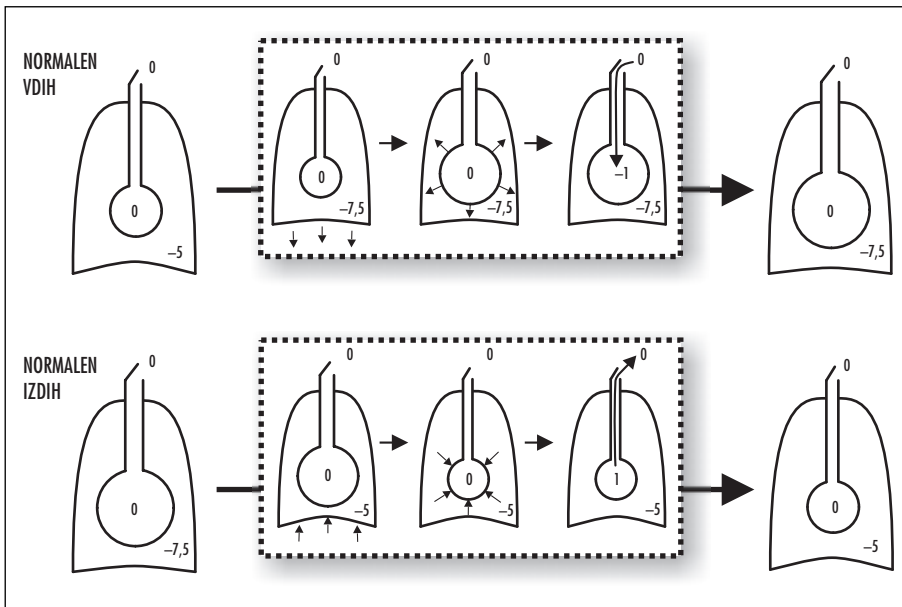
³ Pljuča lahko ventiliramo tudi tako, da ustvarjamo v zunanosti tlak, ki je višji od P_A – npr. med umetnim dihanjem. Tudi tako vzpostavimo negativni intrapulmonalni tlak med vdihom in pozitivnega med izdihom.



Slika 4. Tlak, ki določajo volumen dihalnega sistema. P_{PUL} – intrapulmonalni tlak, P_A – alveolni tlak, P_{TP} – transpulmonalni tlak, P_P – pleuralni tlak, P_{BAR} – barometrični tlak v okolici, P_{PLEV} – intrapleuralni tlak.

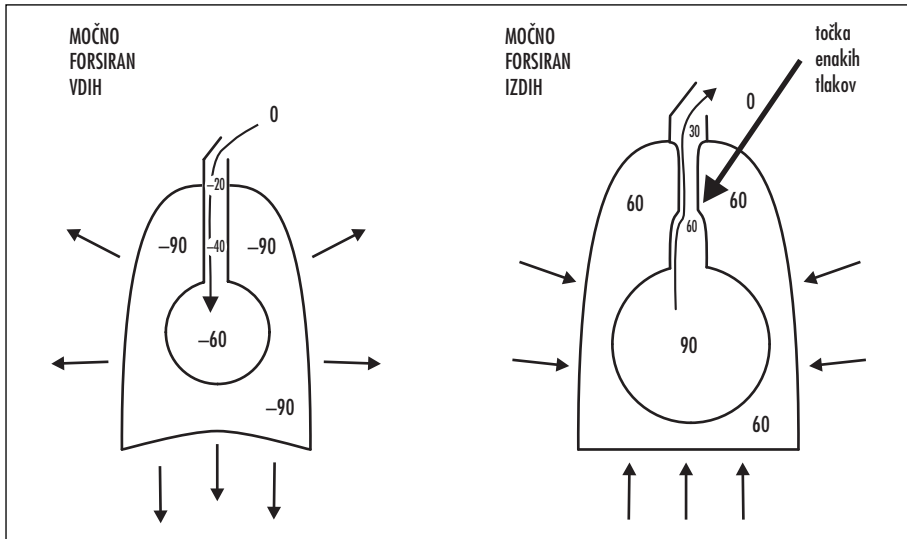
Med normalnim izdihom (slika 5) sprostitve dihalnih mišic povzročijo primik parietalne lista plevre k visceralnemu. P_{PLEV} se zviša, P_{TP} se zniža in volumen alveolov se ob dani množini zraka v njih zmanjša, P_A pa naraste. P_{PUL} postane pozitiven, to pa povzroči iztok zraka iz pljuč med izdihom.

Med forsiranim vdihom prsni koš močno razširimo, kar zniža P_P in P_{PLEV} ⁴ bolj kot normalno. To povzroči močno zvišanje P_{TP} , močno znižanje P_A ter P_{PUL} in hitro vdiranje zraka v alveole. Na koncu forsiranega vdiha je transpulmonalni tlak višji kot na koncu normalnega vdiha, ker je vdih potekel do večjega volumna. Med forsiranim izdihom ekspiratorne mišice močno zvišajo P_{PLEV} , znižajo P_{TP} bolj kot normalno, stisnejo alveole in zvišajo P_A in P_{PUL} . Pretok zraka med izdihom je zato večji kot normalno.



Slika 5. Tlak in volumske razmere med normalnim dihanjem. Pred začetkom vdiha je P_A enak P_{BAR} . Večanje prsnega koša povzroči znižanje P_P in s tem P_{PLEV} ter porast P_{TP} , kar razširi pljučno tkivo in povzroči znižanje P_A ter negativen P_{PUL} , zrak zato vdira v pljuča. Na koncu vdiha oz. ob začetku izdihaja je P_A enak P_{BAR} . Sprostitve dihalnih mišic povzročijo porast P_P , znižanje P_{TP} in zmanjšanje volumna alveolov pri dani množini zraka v njih. P_A poraste, P_{PUL} postane pozitiven in zrak začne izhajati iz pljuč. P_{BAR} v modelu zaradi enostavnosti zavzema vrednost 0. Na ta način je v pleuralnem prostoru prikazana vrednost enaka P_{PLEV} in ne P_P . V alveolnem prostoru prikazana vrednost pa ustreza P_{PUL} .

⁴ Največje vrednosti, omejene z močjo inspiratornih mišic, se gibljejo okoli $-100 \text{ cmH}_2\text{O}$. Če je P_P na koncu normalnega izdihaja enak $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$, iz tega sledi, da lahko človek, ki se nahaja pod vodo in diha preko z gladino povezane cevi, premakne prsni koš proti inspirirju največ do globine 95 cm. Na tej globini pod gladino je namreč P_{BAR} za $95 \text{ cmH}_2\text{O}$ višji kot na gladini in tlak preko stene prsnega koša – intrapleuralni tlak ($P_{PLEV} = P_P - P_{BAR}$) enak $-100 \text{ cmH}_2\text{O}$. Od te globine naprej tlak okolišnje vode premaga moč inspiratornih mišic in stiska toraks!



Slika 6: Dinamična kompresija dihalnih poti. Prikazane so tlačne razmere med močno forsiranim vdihom (levo) in izdihom (desno). Dihalne mišice med vdihom znižajo P_{PLEV} in P_A oz. med izdihom močno zvišajo P_{PLEV} in P_{PUL} . Vzdolž dihalnih poti se vzpostavijo tlačni gradienti. Le v primeru močno forsiranega izdihja je tlak v plevalnem prostoru višji kot tlak v dihalnih poteh in se dihalne poti stisnejo.

Močno forsiran izdih se značilno razlikuje od močno forsiranega vdiha. Močna raztegnitev oziroma skrčitev prsnega koša močno zniža oziroma zviša P_{PLEV} in posledično P_{PUL} . Pri forsiranem vdihu je tlak povsod v dihalnih poteh višji (manj negativen) od tlaka v plevalnem prostoru. Med močno forsiranim izdihom pa P_{PLEV} doseže pozitivne vrednosti. Ker tlak v dihalnih poteh zavzema vrednosti med P_A in P_{BAR} , to pomeni, da na določeni točki od alveolov proti zunanosti vzdolž dihalnih poti P_{PLEV} postane višji od tlaka v dihalnih poteh. Na tej točki, ki jo imenujemo točka enakih tlakov, pride do stisnjenja dihalnih poti, kar imenujemo dinamična kompresija dihalnih poti. Normalno je točka enakih tlakov na področju, kjer so dihalne poti ojačane s hrustancem in je stisk dihalnih poti onemogočen. Pri povečanem uporu v dihalnih poteh pa se ta točka pomakne bolj proti alveolom in dinamična kompresija vodi v stisnjenje neojačanih dihalnih poti.

Statični (elastični) upor

Statični upor (R_{STAT}) je opredeljen kot razmerje med spremembo tlaka in spremembo volumna in je obratna vrednost compliance

ali podajnosti (C), ki je razmerje med spremembo volumna in spremembo tlaka:

$$R_{STAT} = \frac{dP}{dV}, \quad (7)$$

$$C = \frac{dV}{dP}, \quad (8)$$

$$R_{STAT} = \frac{1}{C}. \quad (9)$$

Statični upor bomo predstavili, kot je v fiziologiji navada, na grafu odvisnosti volumna od tlaka (slika 7). Na takšnem grafu naklon neposredno predstavlja podajnost. Namesto statičnega upora bomo zato v nadaljevanju uporabljali podajnost, bralec pa naj ima v mislih, da večja podajnost pomeni manjši statični upor in obratno. Med vdihom in izdihom se za praktično enako vrednost (dV) spremenijo volumen pljuč, volumen prsnega koša in volumen celotnega dihalnega sistema (pljuč in prsnega koša). Pri tem pa je za to spremembo volumna za vsako od naštetih struktur potrebna druga tlačna razlika preko stene ustrezne strukture, ki jo določajo podajnost pljuč, podajnost toraksa in podajnost dihalnega sistema kot celote. Sprememba tlaka preko dihalnega sistema kot celote, potrebna za to

spremembo volumna, je določena s spremembo volumna in s skupno podajnostjo pljuč in prsnega koša (C_{TOT}):

$$dP = \frac{dV}{C_{TOT}}. \quad (10)$$

Tlak, ki določa spremembo volumna celotnega dihalnega sistema, je intrapulmonalni tlak, P_{PUL} . Vrednosti P_{PUL} so prikazane na osi x slike 7 za dihalni sistem kot celoto (polna črta), podajnost celotnega dihalnega sistema (C_{TOT}) pa lahko zapišemo kot:

$$C_{TOT} = \frac{dV}{dP_{PUL}}. \quad (11)$$

Tlak, ki določa spremembo volumna samo prsnega koša, je P_{PLEV} . P_{PLEV} je tisti, katerega vrednosti so prikazane na osi x slike 7 za izoliran prsni koš (črtkano), podajnost prsnega koša (C_{TOR}) pa je enaka:

$$C_{TOR} = \frac{dV}{dP_{PLEV}}. \quad (12)$$

Tlak, ki določa spremembo volumna izoliranih pljuč, pa je transpulmonalni tlak (P_{TP}). Na tem mestu izpostavimo še, da je P_{TP} enak tudi razliki med P_{PUL} in P_{PLEV} ⁵:

$$P_{TP} = P_A - P_P = P_{PUL} - P_{PLEV}. \quad (13)$$

P_{TP} je prikazan na osi x slike 7 za izolirana pljuča (črta-pika), podajnost pljuč (C_{PUL}) pa je enaka:

$$C_{PUL} = \frac{dV}{d(P_{PUL} - P_{PLEV})} = \frac{dV}{dP_{TP}}. \quad (14)$$

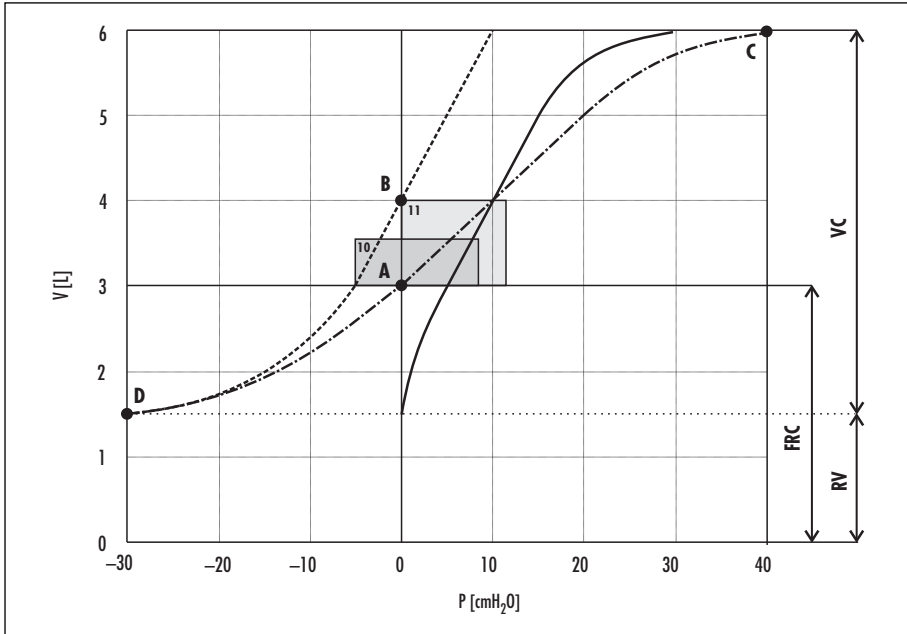
Podajnost zdravih pljuč določa v največji meri površinska napetost na meji med zrakom in tekočino na steni alveolov, v manjši meri pa elastičnost mreže alveolov in zunajcelični matriks (elastin in kolagen).⁶ Površinska napetost je sila, ki vleče molekule tekočine na površini skupaj zaradi večje privlačne sile med molekulami vode v primerjavi s privlačnimi silami med plinom in tekočino. Zaradi površinske napetosti je potrebna večja sila in s tem večji P_{TP} , da razpnemo pljuča in izbrani volumen (slika 8, črtkana črta). Alveolne celice tipa II izločajo mešanico, sestavljeno večinoma iz lipidov in nekaj proteinov, ki jo imenujemo surfaktant. Lipidi na površini so s svojimi hidrofobnimi repi usmerjeni stran od površine in molekul vode. Zaradi svoje hidrofobne narave zmanjšujejo privlak molekul vode na površini in površinsko napetost. P_{TP} , potreben, da pljuča razpnemo, je manjši, podajnost pljuč s surfaktantom pa je večja (slika 7, slika 8, polna črta). Brez surfaktanta bi bili za dihanje potrebni večji P_{TP} in s tem veliko večje delo.

Iz enačb 11–13 za skupno podajnost, podajnost toraksa oz. pljuč sledi, da je obratna vrednost skupne podajnosti enaka vsoti obratnih vrednosti podajnosti toraksa in pljuč:

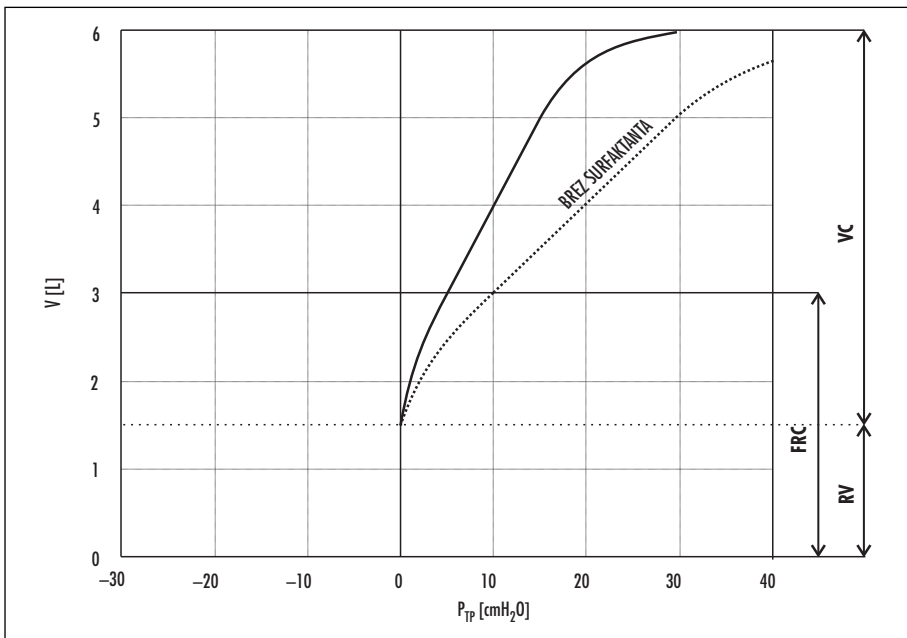
$$\begin{aligned} C_{PUL} &= \frac{dV}{d(P_{PUL} - P_{PLEV})} \Rightarrow \\ \frac{1}{C_{PUL}} &= \frac{dP_{PUL}}{dV} - \frac{dP_{PLEV}}{dV} = \frac{1}{C_{TOT}} - \frac{1}{C_{TOR}} \Rightarrow \\ \frac{1}{C_{TOT}} &= \frac{1}{C_{PUL}} + \frac{1}{C_{TOR}}. \end{aligned} \quad (15)$$

⁵ Pri novorojencu je nekaj minut po porodu intraplevralni tlak na koncu normalnega vdihla ($P_A = 0$) enak približno -10 cmH₂O, na koncu normalnega izdihla pa približno 0 cmH₂O in ob kirurškem odprtju prsnega koša pljuča ne kolabirajo. Sčasoma pa se po rojstvu povečajo retrakcijske sile pljuč in intraplevralni tlak ob koncu normalnega ekspirija doseže negativne vrednosti. Če se zaradi poškodbe stene prsnega koša ali pljučnega parenhima vzpostavi komunikacija med alveoli in plevralnim prostorom ali med atmosferskim zrakom in plevralnim prostorom, zrak vdre v plevralni prostor (v katerem vlada nižji tlak), tlak v njem pa naraste do vrednosti alveolarnega oziroma barometriškega tlaka. Pljuča kolabirajo, hkrati pa slabše sledijo respiratornim premikom toraksa, saj gre del spremembe volumna toraksa na račun zraka, ki vdira v ali izhaja iz plevralnega prostora. Takemu stanju pravimo pnevmotoraks in je posebej ogrožujoče, kadar zrak v plevralni prostor med vdihom lahko vdira, med izdihom pa iz njega ne more izhajati (ventilni pnevmotoraks). V tem primeru namreč pride do pomika mediastinuma na zdravo stran, izrazitega oviranja ventilacije in do pretisnjenja velikih žil v mediastinumu.

⁶ Pri boleznih lahko zadnja dva dejavnika značilno spremenita podajnost pljuč. Propad elastičnih elementov v primeru emfizematskega propada celičnih sten podajnost poveča, zatrditev matriksa pa v primeru pljučne fibroze podajnost zmanjša.



Slika 7. Odvisnost volumna od tlaka za pljuča (polna črta), prsni koš (črtkana) in dihalni sistem kot celoto (črta-pika). Naklon krivulje, ki prikazuje celotni dihalni sistem, je v območju normalnih volumnov dvakrat manjši od naklona krivulji, ki opisujeta pljuča in toraks. Hkrati je vidno, da sta naklona slednjih dveh približno enaka. Osenčena pravokotnika označujeta področji, ki sta v nadaljevanju podrobneje prikazani na slikah 10 in 11. V – volumen, P – tlak, FRC – funkcionalna rezidualna kapaciteta, RV – rezidualni volumen, VC – vitalna kapaciteta.



Slika 8. Surfaktant zmanjša površinsko napetost in poveča podajnost pljuč. Na sliki je prikazana odvisnost volumna od tlaka za pljuča. V – volumen, P – tlak, FRC – funkcionalna rezidualna kapaciteta, RV – rezidualni volumen, VC – vitalna kapaciteta.

Z drugimi besedami, statični upor celotnega dihalnega sistema je vsota statičnih uporov pljuč in toraksa:

$$R_{STAT_{TOT}} = R_{STAT_{PUL}} + R_{STAT_{TOR}}. \quad (16)$$

Iz slike 7 je razvidno, da je preko razmeroma velikega razpona volumnov odnos med volumnom in tlakom linearen tako za pljuča kot za toraks in celotni dihalni sistem in da je torej podajnost pljuč, toraksa in dihalnega sistema na tem odseku konstantna. Tipične vrednosti znašajo približno:

$$C_{PUL} \approx 0,21 / \text{cmH}_2\text{O},$$

$$C_{TOR} \approx 0,21 / \text{cmH}_2\text{O},$$

$$C_{TOT} \approx 0,11 / \text{cmH}_2\text{O}.$$

Na sliki 7 in v nadaljevanju so iz didaktičnih razlogov zmeraj uporabljene in prikazane natanko zgornje vrednosti.

Toraks je zelo težko stisniti do zelo majhnih volumnov, pljuča pa zelo težko razpeti do zelo velikih volumnov. Odnos med volumnom in tlakom za celotni dihalni sistem je posledično sigmoiden. Osrednji del je linearen. Kljub močno pozitivnim vrednostim P_{PUL} na desni strani slike 7 oz. močno negativnim na levi so spremembe volumnov dihalnega sistema zelo majhne pri majhnih oz. velikih volumnih. Na koncu normalnega izdiha v točki A (volumen pljuč je takrat enak FRC) je dihalni sistem v ravnovesju. Prsni koš sicer teži k raztegnitvi, pljuča pa h kolapsu, a P_{PLEV} , potreben za vzdrževanje volumna pljuč pri vrednosti FRC , je nasprotno enak P_{TP} , potrebnemu za vzdrževanje volumna prsnega koša pri vrednosti FRC , saj je vrednost P_{PUL} na koncu normalnega izdiha enaka 0. Obe nasprotujoči si težnji se tako v točki A ravno izničita.⁷ Zato se volumen pljuč, potem ko sprostimo

vse dihalne mišice, uravnoteži točno na vrednosti FRC v točki A slike 7.

V točki B slike 7 je v ravnovesju prsni koš ($P_{PLEV} = 0$). Do te točke se pri vdihovanju prsni koš pasivno razteza in med vdihom je aktivno potrebno premagovati samo retrakcijske sile pljuč. Pri volumnih, večjih od tega, pa je treba opravljati delo tudi za razpenjanje prsnega koša. Vdihovanje od točke C na sliki 7 ($V = RV + VC$) naprej ni mogoče, saj od tod naprej z močjo inspiratornih mišic ne moremo več premagati retrakcijskih sil prsnega koša in pljuč. Tudi bistveno večja moč inspiratornih mišic pomaga le malo, saj podajnost pljuč pri velikih volumnih strmo pada (krivulja postaja vedno bolj položna). Točka D na sliki 7 prikazuje stanje na koncu najglobljega izdiha ($V = RV$). Bolj globok izdih ni mogoč, ker z močjo ekspiratornih mišic ne moremo bolj stisniti prsnega koša. Tudi bistveno večja moč ekspiratornih mišic pomaga le malo, saj podajnost toraksa pri majhnih volumnih strmo pada. Pljuča so približno v tej točki v ravnovesju ($P_{TP} = 0$) in ohranjajo volumen kljub praktični odsotnosti tlačne razlike preko stene alveolov.

Viskozni upor

Viskozni upor se pojavi zaradi pretoka zraka in trenja v tkivih in ga tvorijo trije prispevki:

- upor proti pretoku zraka v dihalnih poteh,
- neelastični upor v tkivih in
- vztrajnostni odpor.

Druga dva sta v primerjavi s prvim zanemarljivo majhna. Pretok zraka skozi dihalne poti poganja razlika med alveolnim in barometričnim tlakom, torej intrapulmonalni tlak (P_{PUL}). Tok v dihalnih poteh je delno laminaren. Takšen pretok skozi določen odsek (\dot{V}), tlačno

⁷ Krivulje za statični upor oziroma podajnost dihalnega sistema v praksi dobimo tako, da preiskovancu naročimo, da počasi vdihne do določenega volumna, zapre glotis in sprosti dihalne mišice kot pri izdihu, nato pa izmerimo tlačno razliko med tlakom v alveolih in barometričnim tlakom (intrapulmonalni tlak). Če hkrati merimo še intraplevralni tlak, lahko določimo tudi podajnost pljuč in toraksa. Podajnost pljuč lahko določimo tudi tako, da preiskovanec vdihne do določenega volumna in v tem položaju z močjo mišic zadrži dihalni sistem pri odprtem glotisu. V tem primeru je intrapulmonalni tlak enak nič ($P_{PUL} = P_{BAR}$) in podajnost izračunamo tako, da spremembo volumna delimo s spremembo intraplevralnega tlaka. Slednjega lahko neinvazivno ocenimo s pomočjo sonde v lumnu požiralnika. Zaradi anatomske lege zunaj pljuč in hkrati znotraj prsnega koša ter njegove podajne stene namreč tlak v lumnu požiralnika sledi spremembam tlaka v plevralnem prostoru.

razliko (ΔP), ki ga poganja, in upor (R), povezuje Hagen-Poiseuilleov zakon:

$$\begin{aligned}\dot{V} &= \frac{\Delta P}{R}, \\ R &= \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4} \Rightarrow \\ \dot{V} &= \frac{\Delta P \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l}.\end{aligned}\quad (17)$$

pri tem je r polmer, l dolžina določenega cevastega odseka in η viskoznost. Predvsem na razvejitvah v bronhialnem vejevju in ob patoloških zožitvah postane pretok turbulenten in zanj veljajo drugačne zakonitosti. Kljub temu celoten dinamični upor v dihalnih poteh (R_{DIN}) navadno izrazimo z enačbo, v kateri upoštevamo razliko v tlakih preko celotnega upora (P_{PUL}):

$$R_{DIN} = \frac{P_{PUL}}{\dot{V}}. \quad (18)$$

Njegova vrednost normalno znaša okrog 2 cmH₂O/l/s. K tej vrednosti prispevajo predvsem sapnik, sapnici in veliki bronhiji, saj skupen presek v manjših bronhijih in bronhiolih močno naraste, kar močno zmanjša skupen upor teh delov dihalne poti (velik skupen r). V nadaljevanju je iz didaktičnih razlogov povsod uporabljena in prikazana natanko zgornja vrednost.

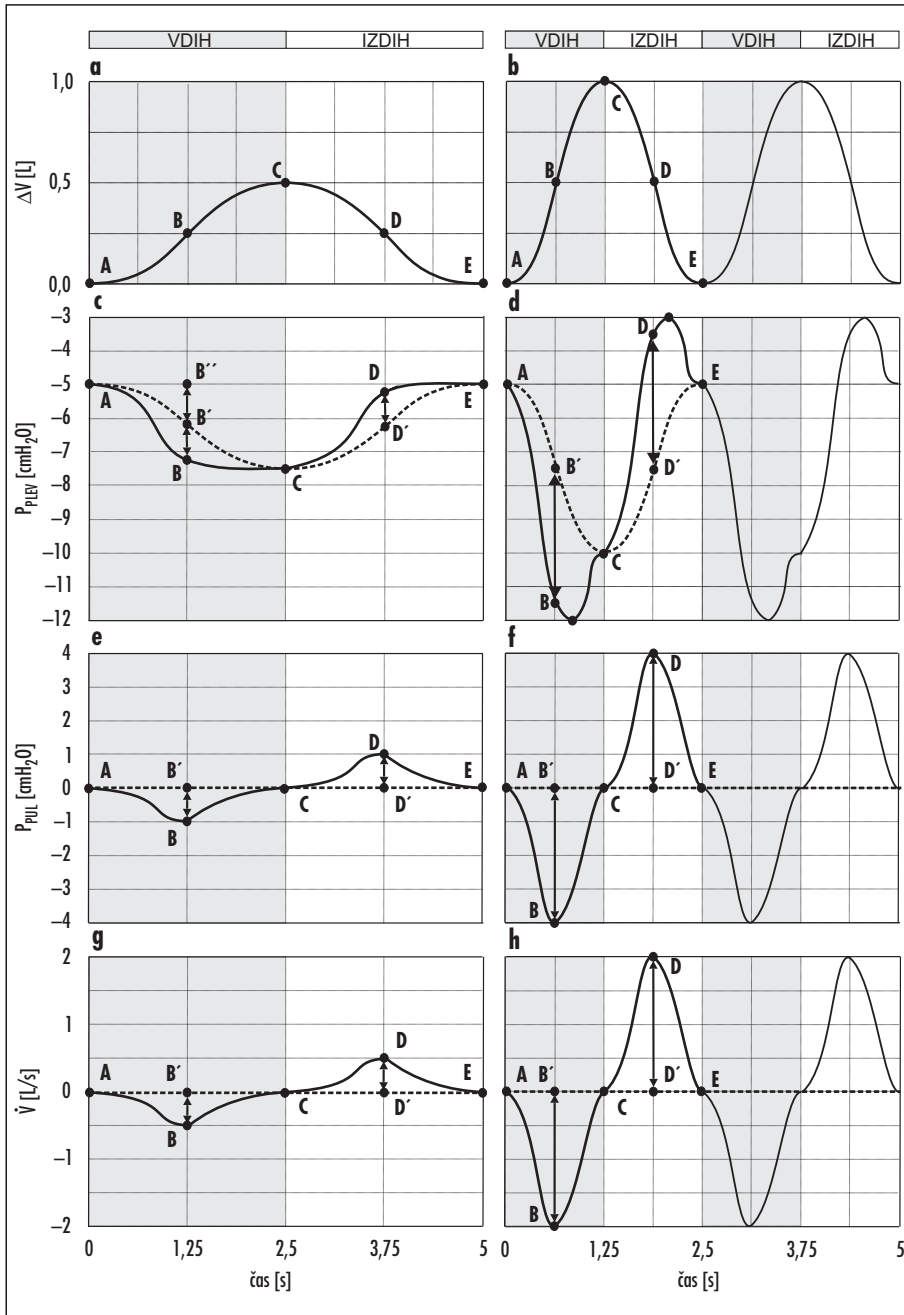
Kvantitativna analiza volumnov, tlakov in pretokov pri dinamičnem dihanju

V dejanskem dihalnem ciklu odnos med volumnom in tlakom določata oba, elastični in viskozni upor. Dihalne mišice odmikajo steno prsnega koša in prepono od stene pljuč in parameter, na katerega neposredno vplivajo, je plevralni (P_p) oziroma intraplevralni tlak (P_{PLEV}). S tem pa posredno ustvarijo dve razliki v tlakih. Prva je razlika v tlakih med zunanjim zrakom in alveoli, druga pa razlika v tlakih preko stene alveolov. Prva skupaj z uporom v vsakem trenutku določa pretok zraka v pljuča in iz njih, druga pa skupaj s podajnostjo v vsakem trenutku določa volumen pljuč. Z drugimi besedami, P_{PLEV} si lahko predstavljamo kot vsoto P_{PUL} in nasprotno vrednosti P_{TP} (glej enačbo 13 in sliko 9). Preoblikujmo enačbo 13:

$$P_{PLEV} = -P_{TP} + P_{PUL}. \quad (19)$$

Ta oblika zapisa je posebno koristna za predstavitev dogajanja med dihanjem, saj nazorno ilustrira, da se del razlike v tlaku, ki jo ustvarijo dihalne mišice (P_{PLEV}), porabi za premagovanje statičnega ($-P_{TP}$) in del za premagovanje dinamičnega upora (P_{PUL}). Če bi lahko normalen dihalni volumen (slika 9a) vdihnili in izdihnili neskončno počasi, bi bil pretok v vsakem trenutku enak 0 (slika 9g, črtkana črta), tlak v alveolih pa bi bil v vsakem trenutku enak barometriškemu tlaku in s tem bi bil intrapulmonalni tlak enak nič (slika 9e, črtkano). Povedano drugače, za neskončno počasen pretok tlačna razlika ni potrebna. V tem hipotetičnem primeru statičnega dihanja P_{PLEV} po obliki natančno sledi krivulji spreminjanja volumna (slika 9c, črtkano), saj premaguje samo statični upor (bralec naj se spomni, da so vrednosti na ordinatah slik 9a in c v tem primeru direktno povezane preko podajnosti). Prikaz opisanega primera na sliki 9 je *contradictio in adiecto*, saj je za lažjo primerljivost z dinamičnim dihanjem neskončno počasno dihanje predstavljeno v končnem času 5 sekund!

Pri dinamičnem dihanju je intraplevralni tlak med vdihom bolj negativen in med izdihom manj negativen (bolj pozitiven) kot v primeru statičnega dihanja. Pri realnem vdihu normalnega dihalnega volumna v 2,5 sekundah (točke A → B → C) se intraplevralni tlak zniža bolj kot v prejšnjem hipotetičnem primeru, saj zrak iz zunanjosti preko realnega upora dihalnih poti v alveole ne vdira neskončno hitro (kar bi zagotovilo, da bi intrapulmonalni tlak ves čas ostajal enak nič). Zato se med vdihom zaradi vleka dihalnih mišic znižata intraplevralni in intrapulmonalni tlak (slika 9c, slika 9e). Navpična puščica med točkama B in B' na sliki 9c prikazuje del znižanja P_{PLEV} , ki se zgodi na račun premagovanja dinamičnega upora, premagovanje statičnega upora pa je označeno med točkama B' in B". Ta del je za vsako točko v času med dihalnim ciklom posebej prikazan na sliki 9e. Intrapulmonalni tlak neposredno določa pretok, zveza med enotami na ordinatah slike 9e in slike 9g je dinamični upor. Med izdihom normalnega dihalnega volumna v 2,5 sekundah (točke C → D → E) P_{PUL} doseže pozitivne



Slika 9. Odvisnost volumna pljuč, intraplevralnega, intrapulmonalnega tlaka in pretoka zraka od časa. Grafa a in b prikazujeta časovno spreminjanje volumna med normalnim in forsiranim dihanjem. Med normalnim dihanjem se v 2,5 sekundah vdihne volumen 0,5 litra in nato izdihne v naslednjih 2,5 sekundah. Med forsiranim dihanjem se v dvakrat krajšem časovnem intervalu vdihne in izdihne 1 liter zraka. Frekvenca dihanja je v prvem primeru 12/min in v drugem 24/min. V primeru statičnega dihanja (črtkana črta na grafih c in d) intraplevralni tlak sledi poteku volumna, tako da je pri večjih volumnih bolj negativen in pri manjših manj negativen. Sorazmernostni faktor je podajnost pljuč, ki je v modelu enaka 0,2 l/cmH₂O. Na koncu normalnega vdihla bi bil intraplevralni tlak v primeru

statičnega dihanja tako enak $-7,5 \text{ cmH}_2\text{O}$ (za $2,5 \text{ cmH}_2\text{O}$ bolj negativen kot v mirovni legi na koncu izdiha) in v primeru forsiranega dihanja $-10 \text{ cmH}_2\text{O}$ (za $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ bolj negativen kot v mirovni legi na koncu izdiha). Med normalnim dinamičnim dihanjem v resnici intraplevralni tlak med vdihom v vsaki točki razen na začetku in koncu vdaha doseže bolj negativne vrednosti (graf 2c), tako da se med vdihom pojavi negativen intrapulmonalni tlak (graf e), ki vsesa v pljuča zrak iz zunanosti. Intrapulmonalni tlak v našem modelu doseže najmanjšo vrednost $-1 \text{ cmH}_2\text{O}$ (graf e, točka B). Ta intrapulmonalni tlak preko upora v dihalnih poteh, enakega $2 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}$, požene največji pretok $0,5 \text{ l/s}$ (graf g, točka B). Med izdihom v vsaki točki razen na začetku in koncu izdiha intraplevralni tlak doseže manj negativne vrednosti (graf c), tako da se med izdihom pojavi pozitiven intrapulmonalni tlak (graf e), ki potisne zrak iz pljuč proti zunanosti. Intrapulmonalni tlak v našem modelu doseže največjo vrednost $1 \text{ cmH}_2\text{O}$ (graf e, točka D). Ta intrapulmonalni tlak preko upora v dihalnih poteh, enakega $2 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}$, požene največji pretok $0,5 \text{ l/s}$ (graf g, točka D). Med forsiranim dinamičnim dihanjem intraplevralni tlak med vdihom v vsaki točki razen na začetku in koncu vdaha doseže veliko bolj negativne vrednosti (graf d), tako da se med vdihom pojavi izrazito negativen intrapulmonalni tlak (graf f), ki vsesa v pljuča zrak iz zunanosti. Intrapulmonalni tlak v našem modelu doseže najmanjšo vrednost $-4 \text{ cmH}_2\text{O}$ (graf f, točka B). Ta intrapulmonalni tlak preko upora v dihalnih poteh, enakega $2 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}$, požene največji pretok 2 l/s (graf h, točka B). Med izdihom v vsaki točki razen na začetku in koncu izdiha intraplevralni tlak doseže bistveno manj negativne (lahko celo pozitivne, ni prikazano na grafu) vrednosti (graf d), tako da se med izdihom pojavi izrazito pozitiven intrapulmonalni tlak (graf e), ki potisne zrak iz pljuč proti zunanosti. Intrapulmonalni tlak v našem modelu doseže največjo vrednost $4 \text{ cmH}_2\text{O}$ (graf e, točka D). Ta intrapulmonalni tlak preko upora v dihalnih poteh, enakega $2 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}$, požene največji pretok 2 l/s (graf h, točka D). ΔV – sprememba volumnov, P_{PLEV} – intraplevralni tlak, P_{PUL} – intrapulmonalni tlak, \dot{V} – pretok zraka.

vrednosti (P_{PLEV} pa manj negativne kot v statičnem primeru), saj zrak iz alveolov preko realnega upora izhaja končno hitro in popuščenje vleka dihalnih mišic med izdihom alveolni zrak stisne do pozitivnih vrednosti, ker zrak iz alveolov ne steče dovolj hitro, da bi se volumen pljuč takoj zmanjšal na novo vrednost, pri kateri bi bila P_{PLEV} in P_{TP} nasprotno enaka.

Pri forsiranem dihanju z dvakrat večjim dihalnim volumenom in dvakrat višjo frekvenco dihanja (slika 9b) sta dosežena maksimalno negativen in maksimalno pozitiven P_{PUL} štirikrat večja kot pri normalnem dihanju (slika 9f) in ustvarita štirikrat večji pretok zraka med vdihom in izdihom (slika 9h, v tem modelu nismo upoštevali, da se dinamični upor pri večjih pretokih zaradi več turbulenc in dinamične kompresije poveča). Del P_{PLEV} , ki premaguje statični upor (slika 9d, črtna črta), je tudi v tem primeru zrcalna slika poteka volumna. Ta del tlaka je glede na normalno dihanje v vsakem trenutku dvakrat večji, saj je volumen dihanja v tem primeru dvakrat večji kot normalno (hkrati smo upoštevali, da se podajnost v razponu volumnov od konca normalnega oziroma forsiranega izdiha do konca forsiranega vdaha ne spremeni).

Med dihanjem opravljeno delo

Med spreminjanjem volumna dihalnega sistema dihalne mišice opravljajo delo. Delo je

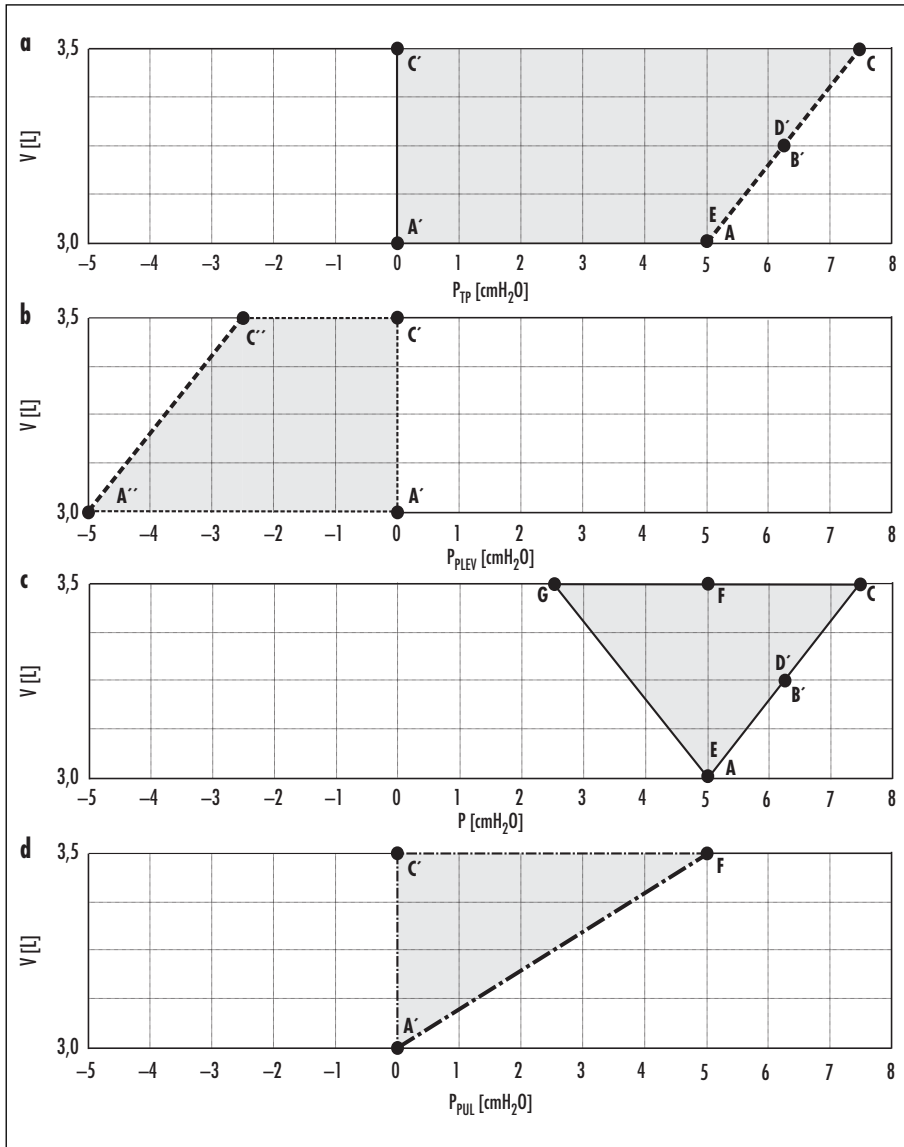
integral produkta med tlakom (P) in spremembo volumna (V):

$$A = \int_{V_1}^{V_2} P \cdot dV, \quad (20)$$

pri čemer V_1 in V_2 označujeta začetno in končno vrednost volumna.

V našem primeru na koncu normalnega izdiha obstaja preko stene pljuče razlika v tlakih $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ (P_{TP}), preko stene prsnega koša razlika v tlakih $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ (P_{PLEV}) in preko dihalnega sistema $0 \text{ cmH}_2\text{O}$ (P_{PUL} , slika 7, točka A). Dihalni sistem kot celota je v ravnovesni legi, pljuča težijo k manjšemu volumnu, toraks pa k večjemu volumnu. Med vdihom se tlačna razlika preko stene toraksa zmanjšuje in zato toraks opravlja (oddaja) delo, tlačna razlika preko stene pljuč pa narašča, zato morajo za razpenjanje pljuč inspiratorne mišice opraviti delo.

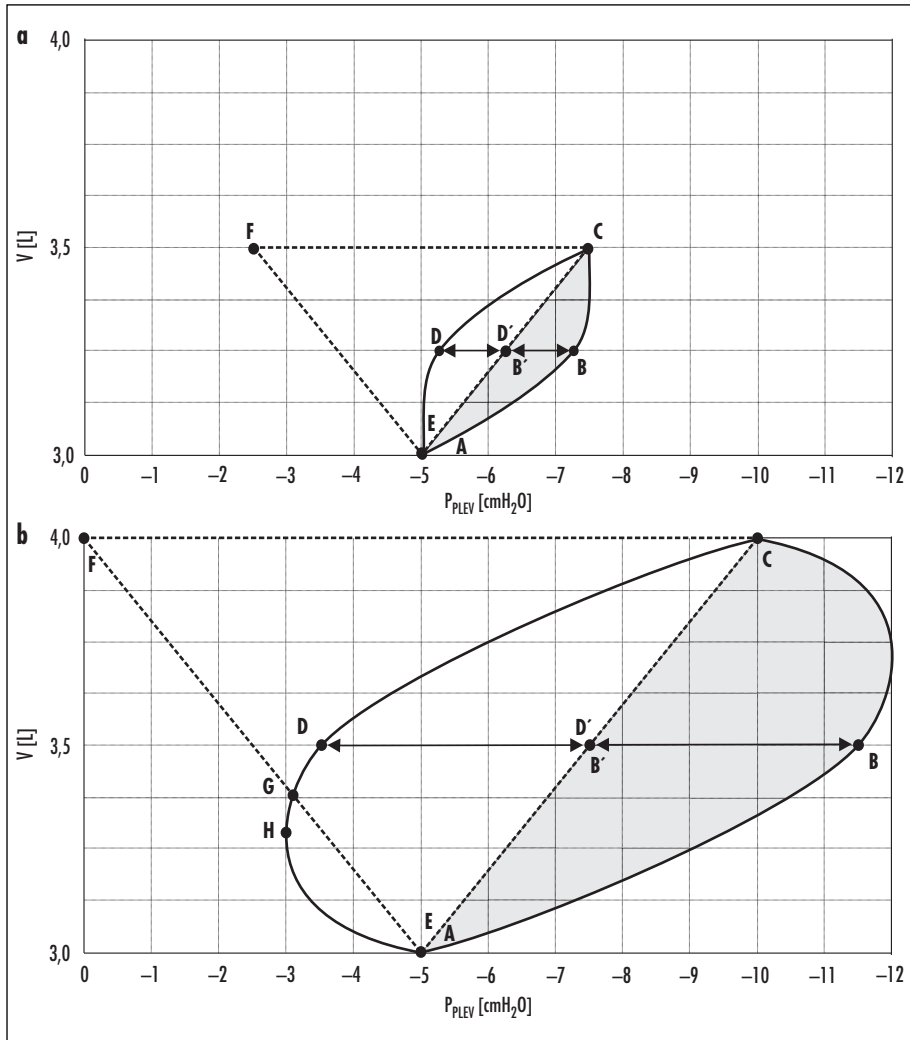
V primeru statičnega dihanja lahko delo, opravljeno pri raztezanju pljuč in celotnega dihalnega sistema, ter energijo, sproščeno (oddano) pri raztezanju toraksa, ponazorimo s pomočjo slike 7. Na sliki 10 je prikazan povečan del slike 7. Na sliki 10a ploščina trapeza $A'AB'CC'$ prikazuje delo, potrebno za raztegnitev pljuč pri vdihu (točke $A \rightarrow B' \rightarrow C$) $0,5$ litra dihalnega volumna. Med tem vdihom se ob raztezanju toraksa sprosti količina energije (toraks opravi delo), prikazana s ploščino trapeza $A'C'C'A''$ na sliki 10b. Razlika med



Slika 10. Odvisnost volumna od tlaka in opravljeno delo oziroma oddana energija za pljuča (a) in toraks (b). Razlika med a in b neposredno (c) in kot površina pod črto, ki prikazuje premik celotnega dihalnega sistema (d). V – volumen, P_{TP} – transpulmonalni tlak, P_{PLEV} – intraplevralni tlak, P – tlak, P_{PUL} – intrapulmonalni tlak.

obema je neto med vdihom opravljeno delo, prikazano s ploščino trikotnika ACG na sliki 10c. Njegova ploščina je natanko enaka ploščini trikotnika A'FC' na sliki 10d, ki med vdihom opravljeno delo prikazuje kot ploščino pod črto, po kateri se dejansko premika celotni dihalni sistem.

Na slikah 10c in 10d prikazana ploščina predstavlja med vdihom opravljeno delo, hkrati pa je to količina energije, ki se sprosti med izdihom (točke C → D' → E). V primeru hipotetičnega statičnega dela se vsa v elastičnih strukturah naložena energija med izdihom pretvori v toplotno energijo.



Slika 11. Delo, opravljeno med normalnim dihanjem (zgoraj) in forsiranim dihanjem (spodaj). Podroben opis slike je v besedilu. V – volumen, P_{PLEV} – intraplevralni tlak.

V primeru realnega dinamičnega dihanja je med vdihom opravljeno delo večje, saj je potrebno ustvariti realen pretok zraka v pljuča in upoštevati dinamični upor. Prav tako se med izdihom nekaj v elastičnih strukturah shranjene energije porabi za delo, potrebno za ustvarjanje pretoka zraka iz pljuč. Na sliki 11 je prikazan povečan ustrezno označen odsek slike 7. Točke na sliki 11a ustrezajo točkam s slike 9 za normalno dihanje. Med normalnim vdihom opravljeno delo je enako ploščini trikotnika ACF, povečani za ploščino

sivo označenega odseka ABCD'E. Za izdih potrebno delo ustreza ploščini odseka CDED'C. Slednja je manjša od celotne med izdihom sproščene elastične energije (trikotnik ACF) in normalen izdih je popolnoma pasiven.

Točke na sliki 11b ustrezajo točkam iz slike 9 za forsirano dihanje. Med forsiranim vdihom opravljeno delo je enako ploščini trikotnika ACF, povečani za ploščino sivo označenega odseka ABCD'E. Za izdih potrebno delo ustreza ploščini odseka CDGHED'C. Slednja je manjša od celotne med izdihom sproščene elastične

energije (trikotnik ACF). Proti koncu izdiha, ko se je že skoraj vsa elastična energija sprostila (od točke G naprej), pa je za ustvarjanje pretoka zraka iz pljuč potrebno delo večje od količine elastične energije, ki je še na voljo, in delo, predstavljeno s ploščino odseka GHEG, morajo aktivno opraviti ekspiratorne mišice. Izdih ni več samo pasiven. Ta delež dela, ki ga morajo zagotoviti ekspiratorne mišice, se bistveno poveča v primeru povečanega upora ali večjih pretokov (večji dihalni volumen ob enaki frekvenci dihanja ali višja frekvenca ob enakem dihalnem volumnu). V teh primerih lahko P_{PLEV} med izdihom doseže pozitivne vrednosti (ni prikazano na grafih).⁸

DELNI TLAKI PLINOV V ZRAKU IN ALVEOLIH

V fiziologiji za opis vsebnosti plinov v krvni plazmi pogosto uporabimo pojem delnega (parcialnega) tlaka določenega plina (npr. O_2 , CO_2). Delni tlak plina x (P_x) je del tlaka, ki ga k skupnemu tlaku plinske mešanice prispeva plin x :

$$P_x = F_x \cdot P_{BAR}, \quad (21)$$

pri čemer F_x pomeni volumski oziroma molski delež plina v plinski mešanici pri atmosferskem tlaku (P_{BAR}). Enačba 21 je znana tudi kot Daltonov zakon. Pri fiziologiji pljuč uporabljamo nestandardne enote za tlak, in sicer bodisi milimetre živega srebra (mmHg) bodisi centimetre vode (cmH₂O). Zapomnimo si uporabno konverzijo enot:

$$1 \text{ atm} = 1,013 \text{ bar} = 101,3 \text{ kPa} = 1033 \text{ cmH}_2\text{O} = 760 \text{ mmHg}.$$

V poenostavljeni različici velja:

$$1 \text{ atm} \approx 1 \text{ bar} \approx 1000 \text{ cmH}_2\text{O} = 760 \text{ mmHg}. \quad (22)$$

Izračunajmo, kakšni so delni tlaki za O_2 in CO_2 (P_{O_2} , P_{CO_2}) v zraku v naši okolici. Upoštevajmo molski delež O_2 ($F_{O_2} = 0,21$) in CO_2 ($F_{CO_2} = 0,0003$), nadmorsko višino 0 metrov in uporabimo enačbo 21:

$$P_{O_2} = 0,21 \cdot 760 \text{ mmHg} = 160 \text{ mmHg},$$

$$P_{CO_2} = 0,0003 \cdot 760 \text{ mmHg} = 0,2 \text{ mmHg} \approx 0 \text{ mmHg}.$$

Opazimo lahko, da je zaradi malega deleža CO_2 v zraku njegov P_{CO_2} praktično enak 0.

Vzdolž prevodnih delov dihalnih poti do alveolov, kjer poteka večina izmenjave plinov, se zrak navlaži in segreje. V plinski mešanici v sapniku moramo zato upoštevati še delež vode. P_{H_2O} je odvisen od temperature in pri 37 °C doseže vrednost približno 47 mmHg. Zgoraj so upoštevani deleži O_2 in CO_2 suhega zraka, sedaj to upoštevajmo v enačbi 21 in izračunajmo P_{O_2} in P_{CO_2} za vlažen zrak, kot ga najdemo v sapniku (P_{IT}):

$$P_{IT_{O_2}} = 0,21 \cdot (760 - 47) \text{ mmHg} = 150 \text{ mmHg},$$

$$P_{IT_{CO_2}} = 0,0003 \cdot (760 - 47) \text{ mmHg} = 0,2 \text{ mmHg} \approx 0 \text{ mmHg}.$$

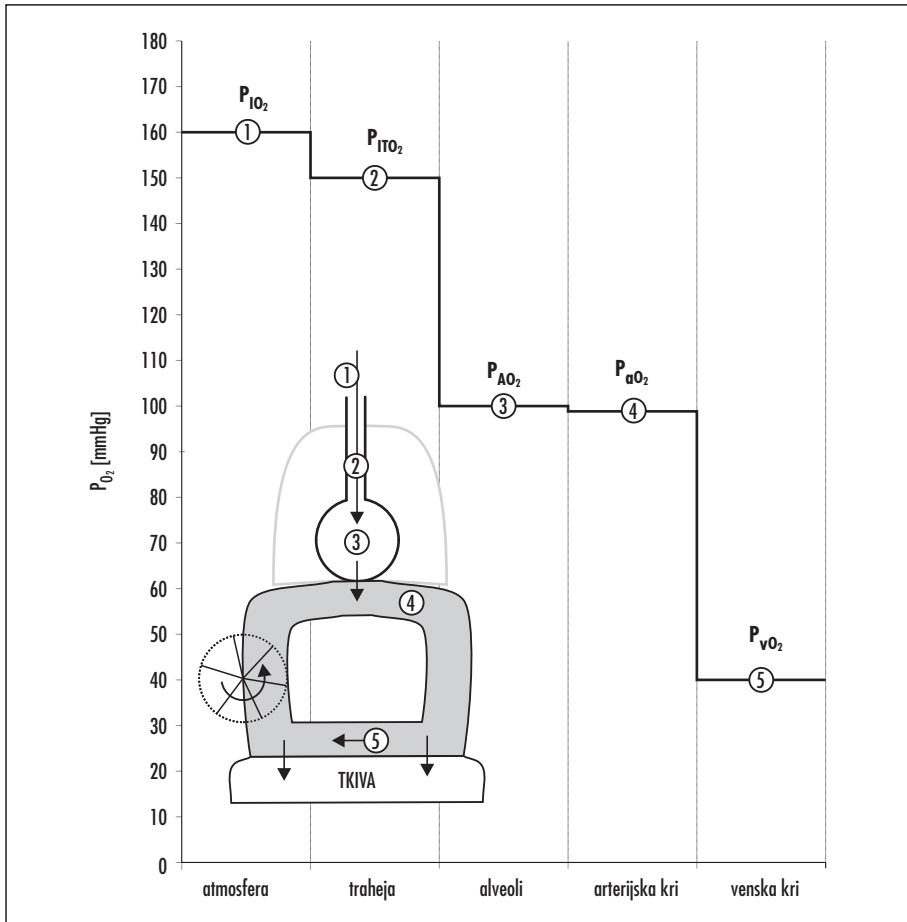
Slika 12 kaže, kako se P_{O_2} spreminja vzdolž svoje poti v človeškem telesu – iz atmosfere preko sapnika in alveolov do arterijske krvi. V sapniku se P_{O_2} zniža s 160 na 150 mmHg na račun navlaženosti. V alveolih delni tlak O_2 ($P_{A_{O_2}}$) upade na 100 mmHg, v arterijski krvi je delni tlak O_2 ($P_{a_{O_2}}$) nižji še za nekaj milimetrov Hg. V perifernih tkivih kri oddaja O_2 in delni tlak v venski krvi doseže vrednost približno 40 mmHg ($P_{v_{O_2}}$).

Kaj določa delni tlak plinov v alveolih, v arterijski krvi in v venski krvi? V prvem koraku pogledjmo, kaj določa tlake v alveolih. Delni tlak določenega plina v alveolih določajo:

- barometriški tlak,
- sestava vdihanega zraka,
- hitrost nastajanja oziroma porabe plina v metabolizmu,
- alveolna ventilacija (AV) in
- razmerje med AV in perfuzijo (Q) pljuč.

Najprej bomo poiskali izraze za vrednosti delnih tlakov v alveolih, kot če bi jih določali le prvi štirje dejavniki. V naslednjem poglavju bomo nato prikazali odnos med tlaki v alveo-

⁸ Vzorec dihanja se pri zdravih posameznikih in pljučnih bolnikih oblikuje tako, da je med dihanjem opravljeno delo čim manjše. Pri ljudeh s pljučno fibrozo (zmanjšana podajnost, za premagovanje elastičnih sil je potrebno večje delo) je dihanje bolj plitvo in hitrejše kot normalno, pri ljudeh z obstruktivnimi boleznimi (povečan upor, zvečana podajnost) pa je dihanje globoko (zaradi večje podajnosti manj dela pri premagovanju elastičnih sil) in počasno (zaradi manjših pretokov relativno manj dela za ustvarjanje pretokov).



Slika 12. Vrednosti delnih tlakov vzdolž poti O_2 v človeškem telesu. V sapniku je P_{O_2} manjši kot v atmosferskem zraku na račun vodne pare. V alveolah je manjši zaradi prehajanja O_2 v kri in privzemanja CO_2 v alveole. V arterijski krvi je P_{O_2} manjši zaradi različnega razmerja AV/Q v različnih delih pljuč in fiziološkega šanta (glej Drugi del »Fiziologije pljuč« za razlago vpliva razmerja AV/Q in šanta). V venski krvi se P_{O_2} zniža zaradi porabe v perifernih tkivih. P_{O_2} – delni tlak O_2 , $P_{I_{O_2}}$ – delni tlak O_2 v vdihanem zraku, $P_{I_{T_{O_2}}}$ – delni tlak O_2 v sapniku, $P_{A_{O_2}}$ – delni tlak O_2 v alveolah, $P_{a_{O_2}}$ – delni tlak O_2 v arterijski krvi, $P_{v_{O_2}}$ – delni tlak O_2 v venski krvi.

lih in arterijski ter venski krvi. V poglavju za tem pa bomo analizirali, kako na delne tlake v alveolah, arterijski in venski krvi vpliva razmerje med AV in perfuzijo pljuč.

Izračunajmo delni tlak v alveolah za CO_2 (P_{ACO_2}). P_{ACO_2} se značilno razlikuje od P_{CO_2} v vdihanem zraku (P_{ICO_2}), saj se v alveolah vdihanemu zraku dodaja CO_2 , ki nastaja v procesih celičnega metabolizma. Upoštevaje zakon o ohranjanju mas nastavimo enačbo, v kateri upoštevamo, da je pretok CO_2 z izdihanim zrakom (\dot{V}_{ECO_2}) enak seštevku preto-

ka CO_2 z vdihanim zrakom (\dot{V}_{ICO_2}) in hitrosti nastajanja CO_2 v celičnem metabolizmu (\dot{V}_{CO_2}):

$$\dot{V}_{ECO_2} = \dot{V}_{ITCO_2} + \dot{V}_{CO_2}. \quad (23)$$

Pretok določenega plina je enak deležu alveolne ventilacije (AV), ki mu pripada, in je odvisen od F_X :

$$\dot{V}_X = F_X \cdot AV. \quad (24)$$

Upoštevajmo enačbo 24 v enačbi 23 in nastavimo izpeljavo za alveolno enačbo za CO_2 :

$$F_{ACO_2} \cdot AV = F_{ITCO_2} \cdot AV + \dot{V}_{CO_2}, \quad (25)$$

pri čemer je F_{ACO_2} delež CO_2 v alveolih (in zato v izdihanem zraku) in F_{ITCO_2} delež v vdihanem trahealnem zraku.

Upoštevajmo $F_{ITCO_2} \equiv 0$ in enačbo (21):

$$\frac{P_{ACO_2}}{P_{BAR}} \cdot AV = \dot{V}_{CO_2}$$

in zapišimo alveolno enačbo za CO_2 :

$$P_{ACO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{AV} \cdot P_{BAR} \quad (26)$$

To bi bila tudi končna oblika alveolne enačbe za CO_2 , če ne bi P_{ACO_2} , \dot{V}_{CO_2} in AV posamezno merili in izražali pod različnimi fizikalnimi pogoji.⁹ Zato je v enačbi 26 potreben korekcijski faktor $k = 1,13$. Če za AV vzamemo vrednost $AV = 4,31/\text{min}$, dobimo za P_{ACO_2} ob upoštevanju faktorja k :

$$P_{ACO_2} = \frac{200 \text{ ml/min}}{4300 \text{ ml/min}} \cdot 760 \text{ mmHg} \cdot 1,13 = \frac{200 \text{ ml/min}}{4300 \text{ ml/min}} \cdot 860 \text{ mmHg} = 40 \text{ mmHg}$$

Kaj pa delni tlak O_2 v alveolnem zraku? Izpeljimo enačbo. Analogno enačbi 23 zapišimo:

$$\dot{V}_{ITO_2} = \dot{V}_{EO_2} + \dot{V}_{O_2}, \quad (27)$$

pri čemer sta \dot{V}_{ITO_2} in \dot{V}_{EO_2} pretoka kisika v vdihanem trahealnem (torej vlažnem) oz. izdihanem zraku, \dot{V}_{O_2} pa hitrost porabe kisika. Upoštevajmo enačbo 24 in zapišimo:

$$F_{ITO_2} \cdot AV = F_{EO_2} \cdot AV + \dot{V}_{O_2}, \quad (28)$$

pri čemer sta F_{ITO_2} oz. F_{EO_2} pripadajoča deleža O_2 v vdihanem trahealnem oz. izdihanem zraku.

Upoštevajmo enačbo 21 in izrazimo:

$$\frac{P_{ITO_2}}{P_{BAR}} \cdot AV = \frac{P_{AO_2}}{P_{BAR}} \cdot AV + \dot{V}_{O_2}, \quad (29)$$

Enačbo 29 delimo z AV in množimo s P_{BAR} , izpostavimo P_{AO_2} in zapišimo alveolno enačbo za kisik:

$$P_{AO_2} = P_{ITO_2} - \frac{\dot{V}_{O_2} \cdot P_{BAR}}{AV} \quad (30)$$

Ker je trahealni zrak navlažen, upoštevamo P_{H_2O} :

$$P_{AO_2} = F_{IO_2} \cdot (P_{BAR} - P_{H_2O}) - \frac{\dot{V}_{O_2} \cdot P_{BAR} \cdot P_{AO_2}}{AV} = F_{IO_2} \cdot (P_{BAR} - P_{H_2O}) - \frac{\dot{V}_{O_2} \cdot P_{BAR}}{AV}, \quad (31)$$

pri čemer je F_{IO_2} delež O_2 v suhem zraku.¹⁰

Izračunajmo, kakšen je P_{AO_2} ob upoštevanju $\dot{V}_{O_2} = 250 \text{ ml/min}$:

$$P_{AO_2} = 150 \text{ mmHg} - \frac{250 \text{ ml/min}}{4300 \text{ ml/min}} \cdot 760 \text{ mmHg} \cdot 1,13 = 150 \text{ mmHg} - \frac{250 \text{ mm/min}}{4300 \text{ ml/min}} \cdot 860 \text{ mmHg} = 100 \text{ mmHg}$$

Podobno kot za CO_2 smo tudi tukaj upoštevali korekcijski faktor zaradi neenakih pogojev, pri katerih merimo P_{AO_2} , AV in \dot{V}_{ECO_2} .

Na prvi pogled bi se morda zdelo bolj smiselno opisovati koncentracijo raztopljenega plina, vendar ima uporaba delnega tlaka nekaj prednosti. Predvsem lahko z delnim tlakom opišemo količino plinov tako v plinski (v alveolih, sapniku) kot v tekočinski fazi (koncentracija plina, prosto raztopljenega v krvi). Če si predstavljamo, da je nad tekočino plinska mešanica z znanimi delnimi tlaki v stacionarnem stanju, lahko zapišemo koncentracijo v tekočini prosto raztopljenega plina kot:

$$[plina]_{raztopljen} = P_{plina} \cdot s, \quad (32)$$

pri čemer je P_{plina} delni tlak plina nad tekočino in s topnostni koeficient plina. Enačba 32 pa je znana tudi kot Henryev zakon.

⁹ P_{ACO_2} izražamo pri telesni temperaturi in tlaku ter za zrak, ki ne vsebuje vodne pare. Te pogoje označujemo tudi s kratico BTPD (angl. *body temperature and pressure, dry*). AV izražamo pri telesni temperaturi in tlaku in za zrak, ki je zasičen z vodno paro. Te pogoje označujemo tudi s kratico BTPS (angl. *body temperature and pressure, saturated with H₂O vapor*). \dot{V}_{CO_2} izražamo pri temperaturi 0 °C in barometričnem tlaku ter za zrak, ki ne vsebuje vodne pare. Te pogoje označujemo tudi s kratico STPD (*standard temperature and pressure, dry*). Če v izrazu 26 desno stran zmnožimo s k , je rezultat enak, kot če bi namesto barometričnega tlaka vstavili vrednost, ki je za 100 mmHg višja od normalnega barometričnega tlaka, torej 860 mmHg. To pravilo je preprosto in bralcu svetujemo, da si ga zapomni namesto korekcijskega faktorja 1,13.

¹⁰ Vrednost prvega zmožka na desni strani enačbe smo že izračunali zgoraj (150 mmHg).

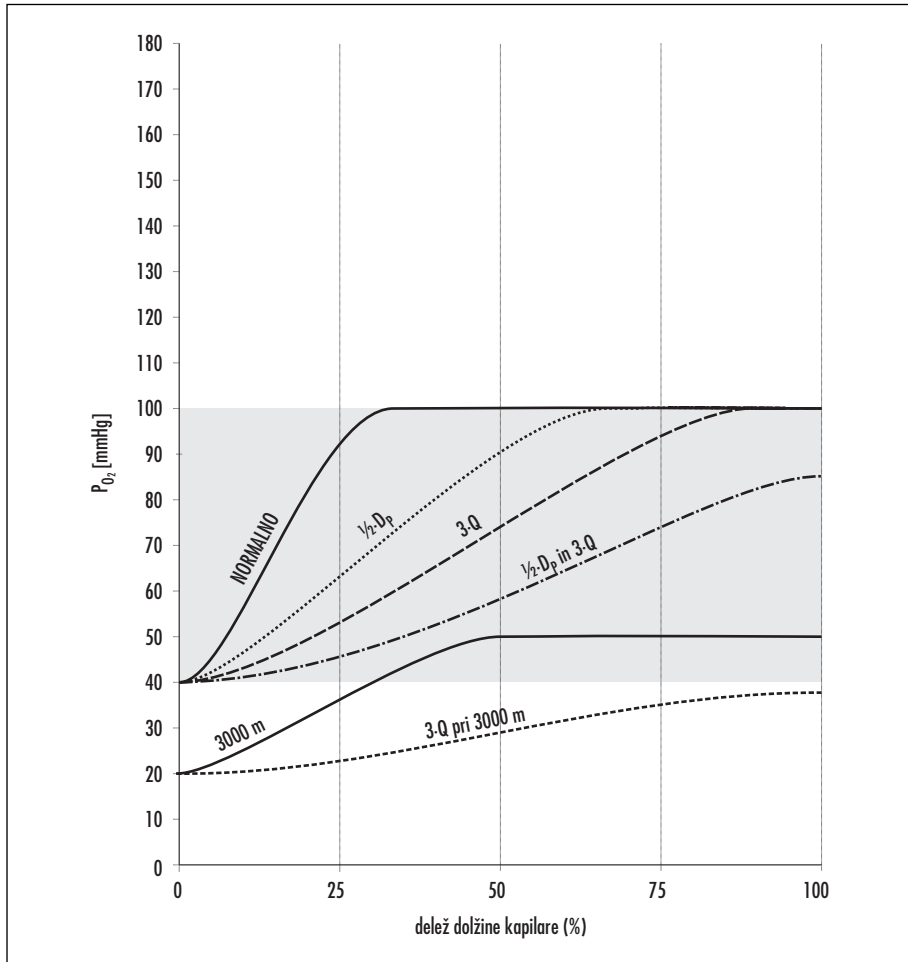
DIFUZIJA PREKO ALVEOLOKAPILARNE MEMBRANE

Naslednji korak plinov na poti do tkiv je prehod iz alveolov v kri preko alevolokapilarne bariere. Prehod plinov v pljučih poteka pasivno v smeri od višjega proti nižjemu delnemu tlaku plina. Hitrost difuzije skozi tkivo (v na-

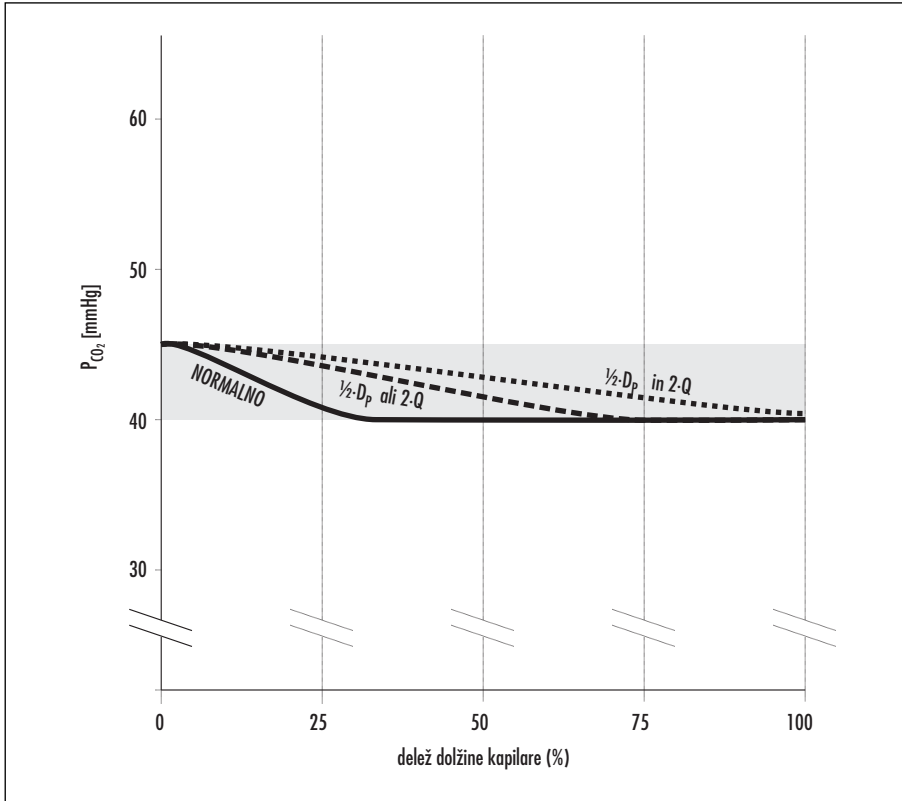
šem primeru alevolokapilarno) opišemo s Fickovim zakonom za difuzijo:

$$\Phi = \frac{A \cdot D}{d} \cdot (P_1 - P_2) \quad (33)$$

pri čemer A pomeni površino bariere, D difuzijski koeficient, d debelino bariere in $(P_1 - P_2)$ razliko v delnih tlakih plina. Prehod plina je torej hitrejši čez tanjšo bariero, ki ima veliko



Slika 13. P_{O_2} v krvi vzdolž alveolne kapilare. Normalno P_{O_2} v krvni plazmi naraste iz venske vrednosti (40 mmHg) do vrednosti v alveolnem zraku (100 mmHg) na približno prvi tretjini dolžine kapilare. Kljub zmanjšanju difuzijske kapacitete na polovico ($1/2 \cdot D$) ali trikratnemu povečanju perfuzije ($3 \cdot Q$) se delni tlak v plazmi izenači z delnim tlakom v alveolih, vendar bolj proti koncu kapilare. Visoka nadmorska višina (3.000 m) zaradi nižjega barometriškega tlaka zniža alveolni P_{O_2} (50 mmHg). Zaradi nespremenjene porabe in s tem ekstrakcije O_2 v perifernih tkivih je nižji tudi P_{VO_2} . P_{O_2} v kapilari pri normalni perfuziji doseže vrednost P_{AO_2} . Če se poveča perfuzija na visoki nadmorski višini, ne pride do izenačitve tlakov in difuzija postane hitrost omejujoči dejavnik. P_{O_2} – delni tlak O_2 , D_p – difuzijska kapaciteta pljuč, Q – perfuzija pljuč.



Slika 14. P_{CO_2} vzdolž kapilare. P_{CO_2} normalno pade z vrednosti v venski krvi (45 mmHg) na vrednost P_A (40 mmHg) približno na prvi tretjini kapilare. Zmanjšanje difuzijske kapacitete na polovico ($1/2 \cdot D_p$) ali dvakratno povečanje perfuzije ($2 \cdot Q$) ne preprečita, da bi se P_{CO_2} izenačil s P_{ACO_2} vzdolž kapilar. P_{CO_2} – delni tlak O_2 , D_p – difuzijska kapaciteta pljuč, Q – perfuzija pljuč.

površino. Velika površina alveolov (50–100 m²) in majhna debelina bariere (do 0,3 μm) pomagata k hitremu difuzijskemu prehodu plinov. Difuzijski koeficient D je odvisen od molekulske mase plina (M) in topnostnega koeficienta (s):

$$D = k \cdot \frac{s}{\sqrt{M}}, \quad (34)$$

pri čemer k pomeni konstanto. Tako bo prehod hitrejši za pline, ki imajo velik topnostni koeficient in majhno molekulsko maso. Združimo konstante v enačbah 33 in 34 v t. i. difuzijsko kapaciteto pljuč (D_p) in zapišimo:

$$\Phi = D_p \cdot (P_1 - P_2). \quad (33)$$

Prehod plinov določa razlika v delnih tlakih plinov na eni in na drugi strani alveolokapilarne bariere. Na začetku kapilare je ta razlika

približno enaka 60 mmHg ($P_{AO_2} = 100$ mmHg in $P_{VO_2} = 40$ mmHg). Ta razlika v delnih tlakih poganja tok O_2 iz alveolov v kri. Zaradi velikega difuzijskega toka se P_{O_2} v krvi kljub razmeroma kratkemu kontaktnemu času krvi z alveolokapilarno bariero (približno 3/4 sekunde) praktično izenači s P_{AO_2} že na približno prvi tretjini poti vzdolž alveolne kapilare (slika 13). Tako nastane arterijska kri, katere P_{O_2} (P_{AO_2}) je enak P_{AO_2} .

Vadba zaradi povečanega minutnega volumna srca skrajša kontaktni čas krvi z alveolokapilarno bariero, tudi na 1/4 sekunde. Kljub temu je difuzijska kapaciteta pljuč zadostna, da se delna tlaka v kapilarah izenačita in ne izmerimo razlike v P_{O_2} v kapilarah in P_{AO_2} (slika 13). Difuzijska kapaciteta pljuč je celo tako velika, da niti zmanjšanje D_p na polovico ne spremeni P_{O_2} na koncu kapilar ob

normalni perfuziji. Problematična je navadno šele kombinacija obojega.

Na višji nadmorski višini (3.000 m) se zniža P_{AO_2} (50 mmHg) in P_{VO_2} zaradi nespremenjene hitrosti oddajanja O_2 v tkivih. Zato je manjša arterijsko-venska razlika v P_{O_2} , prav tako pa alveolovenska razlika v P_{O_2} , ki v primeru na sliki 13 znaša 30 mmHg. Manjša razlika v delnih tlakih povzroči počasnejši tok O_2 . Vadba ali bolezenska odebelitev sten na visoki nadmorski višini povzročita, da P_{O_2} v kapilarah ne doseže P_{AO_2} , kar poslabša z nadmorsko višino sproženo hipoksemijo.

Slika 14 opisuje, kako se v kapilarah pljuč spreminja P_{CO_2} . Ker je topnostni koeficient za

CO_2 večji od koeficienta za O_2 , molekulske masi pa se le malo razlikujeta, bo difuzijski koeficient za CO_2 in s tem tudi difuzijska kapaciteta za CO_2 večja, kot je za O_2 . Slednje povzroči, da bo tok CO_2 pri enaki alveolovenski razliki v P_{CO_2} veliko večji od toka O_2 . Po drugi strani pa je razlika v delnih tlakih med mešano vensko krvjo (45 mmHg) in alveoli (40 mmHg) manjša kot v primeru O_2 . Učinka si med seboj nasprotujeta in izkaže se, da se P_{CO_2} v kapilarah izenači s P_{ACO_2} še pred koncem kapilar tudi v primeru povečane perfuzije ali zmanjšane difuzijske kapacitete.

LITERATURA

1. West JB. Respiratory Physiology: The Essentials. 7th ed. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins; 2005.
2. West JB. Pulmonary Pathophysiology: The Essentials. 7th ed. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins; 2008.
3. Whipp BJ. Pulmonary Ventilation. In: Greger R, Windhorst U, eds. Comprehensive human physiology. From cellular mechanisms to integration. 1st ed. Vol. 2. Heidelberg: Springer; 1996. p. 2015–36.
4. Piiper J. Pulmonary Gas Exchange. In: Greger R, Windhorst U, eds. Comprehensive human physiology. From cellular mechanisms to integration. 1st ed. Vol. 2. Heidelberg: Springer; 1996. p. 2037–49.
5. Morrell M. Respiration. In: Petersen OH, ed. Human Physiology: Lecture Notes. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 425–93.
6. Bajrovič FF. Kronična obstruktivna pljučna bolezen. In: Ribarič S, ed. Seminarji iz patološke fiziologije. 1st ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2008. p. 63–72.
7. Sket D. Dinamična kompresija dihalnih poti. In: Ribarič S, ed. Temelji patološke fiziologije. 1st ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2009. p. 217–22.
8. Kohl FV. Lunge und Atmung. In: Siegenthaler W, ed. Klinische Pathophysiologie. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2001. p. 745–77.
9. Bartels H. Gaswechsel. In: Keidel WD, ed. Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 1975. p. 4-1–4-35.
10. Despopoulos A, Silbernagl S. Respiration. In: Despopoulos A, Silbernagl S, eds. Color Atlas of Physiology. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 106–36.
11. Thews G, Thews O. Lungenatmung. In: Schmidt RF, Lang F, eds. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 30th ed. Heidelberg: Springer; 2007. p. 755–85.
12. Jelkmann W. Atemgastransport. In: Schmidt RF, Lang F, eds. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 30th ed. Heidelberg: Springer; 2007. p. 803–15.
13. Bakran I, Žuškin E. Poremećaji disanja. In: Gamulin S, Marušić M, Krvavica S, eds. Patofiziologija. 2nd ed. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1990. p. 903–28.
14. Guyton AC, Hall JE. Pulmonary Ventilation. In: Guyton AC, Hall JE, eds. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 471–80.
15. Guyton AC, Hall JE. Physical Principles of Gas Exchange; Diffusion of Oxygen and Carbon Dioxide Through the Respiratory Membrane. In: Guyton AC, Hall JE, eds. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 491–501.
16. Boron WF. Organization of the Respiratory System. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 613–29.
17. Boron WF. Mechanics of Ventilation. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 630–51.
18. Boron WF. Transport of Oxygen and Carbon Dioxide in the Blood. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 672–84.

19. Boron WF. Gas Exchange in the Lungs. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. *Medical Physiology: A cellular and molecular approach*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 685–99.
20. Cloutier M. The Respiratory System. In: Berne RM, Levy MN, Koeppen BM et al, eds. *Physiology*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2004. p. 443–536.
21. Dietl P, Deetjen P. Atmung. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, eds. *Physiologie*. 4th ed. München: Urban&Fischer; 2005. p. 481–513.
22. Baumann R, Kurtz A. Atmung. In: Klinke R, Pape HC, Kurtz A, et al, eds. *Physiologie*. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2010. p. 258–312.
23. Riley RL, Cournand A. »Ideal« Alveolar Air and the Analysis of Ventilation-Perfusion Relationships in the Lungs. *J Appl Physiol*. 1949; 1 (12): 825–47.

Prispelo 5. 12. 2011

Andraž Stožer¹, Marjan Slak Rupnik²

Fiziologija pljuč – drugi del

Pulmonary Physiology – Part Two

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fiziologija pljuč, ventilacija, perfuzija, respiratorni količnik, razmerje AV/Q

V presnovi nastali CO_2 difundira v tkivne kapilare, s konvektivnim prenosom po krvi doseže alveolne kapilare, preko alveolokapilarne membrane difundira v alveole in se od tam s konvektivno alveolno ventilacijo transportira v atmosfero. O_2 potuje v obratni smeri. Pretok obeh plinov se v različnih delih znotraj pljuč v odvisnosti od anatomske lokacije, položaja telesa ali telesne aktivnosti značilno razlikuje. Na izmenjavo plinov v določenem odseku pljuč ključno vpliva razmerje med alveolno ventilacijo in perfuzijo tega dela. Na učinkovitost delovanja celotnih pljuč pa vpliva razporeditev razmerja med alveolno ventilacijo in perfuzijo v njih. V prispevku na izviren, ilustrativen in kvantitativen način obravnavamo zahtevno temo vpliva ventilacije in perfuzije na izmenjavo plinov v pljučih, v želji, da bi s tem omogočili poglobljeno razumevanje najpogostejših vzrokov motenj tega procesa.

ABSTRACT

KEY WORDS: pulmonary physiology, ventilation, perfusion, respiratory quotient, AV/Q relationship

Metabolically produced CO_2 diffuses into tissue capillaries and flows convectively via the bloodstream into alveolar capillaries. There it diffuses across the alveolocapillary membrane into the alveoli, from where it is transported via convective alveolar ventilation into the atmosphere. O_2 flows in the reverse direction. The flow of gases differs significantly in various parts of the lungs, depending on the anatomical location, the body position and level of physical activity. The exchange of gases within a particular subdivision of the lung parenchyma is determined by the local ratio of alveolar ventilation versus perfusion, while efficiency of gas exchange at the organ level is determined by the distribution of the alveolar ventilation/perfusion ratio across the lungs. This paper presents an original, illustrative and quantitative approach to dealing with the demanding topic of how ventilation and perfusion influence pulmonary gas exchange in order to provide the reader with a rationale for the diagnosis and treatment of the most common conditions affecting respiratory function.

¹ Asist. Andraž Stožer, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; stozera@googlegmail.com

² Prof. dr. Marjan Slak Rupnik, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

UVOD

V zaključku prvega dela Fiziologije pljuč smo pokazali, kako alveolna ventilacija vpliva na delni tlak O_2 (P_{AO_2}) in CO_2 (P_{ACO_2}) v alveolnem zraku. Večja kot je alveolna ventilacija, bolj se vrednosti P_{AO_2} in P_{ACO_2} približujeta vrednostima obeh plinov v vdihanem zraku. Po drugi strani pa je perfuzija pljuč tista, ki s seboj odnaša O_2 iz alveolnega zraka in vanj vnaša CO_2 . Pri dani alveolni ventilaciji se zato ob vedno večji perfuziji vrednosti P_{AO_2} in P_{ACO_2} vedno bolj približujeta vrednostima obeh plinov v venski krvi. Doslej smo obravnavali le alveolno ventilacijo (AV) in perfuzijo pljuč (Q) kot celote in predpostavili idealizirano homogeno in stacionarno stanje, v katerem sta AV in Q v vsakem majhnem delu pljuč povsem enaka, vrednosti P_{AO_2} in P_{ACO_2} pa enaki delnemu tlaku O_2 v arterijski krvi (P_{aO_2}) in delnemu tlaku CO_2 v arterijski krvi (P_{aCO_2}). V pričujočem drugem delu obravnave fiziologije pljuč bomo spoznali, da znotraj pljuč obstajajo velike lokalne razlike v ventilaciji in perfuziji posameznih delov pljuč in da je razmerje med alveolno ventilacijo in perfuzijo tisto, ki najbolj določa vrednosti delnih tlakov v alveolnem zraku in v arterijski krvi.

VENTILACIJA IN PERFUZIJA PLJUČ

Alveolna ventilacija

Zaradi učinka teže pljučnega tkiva je vlek visceralnega lista plevre stran od plevralnega prostora največji na vrhu pljuč (na katerega deluje največja masa tkiva pod njim) in najmanjši na bazi pljuč. Zato je tudi intraplevralni tlak najbolj negativen na vrhu pljuč (apeksu). Če za vsak majhen del pljučnega tkiva predpostavimo podajnost, kakršna velja za cela pljuča, ugotovimo, da so alveoli na vrhu pljuč na koncu normalnega vdiha najbolj razpeti in tisti na bazi najmanj ter da se prvi med normalnim vdihom raztegnejo manj in slednji bolj (slika 1). Tako gre **največji del alveolne ventilacije za bazalne dele pljuč**.¹

Perfuzija

Na perfuzijo (Q) določenega žilnega odseka vpliva razlika tlakov med enim in drugim koncem (ΔP) in upor tega odseka (R):

$$Q = \frac{\Delta P}{R}. \quad (1)$$

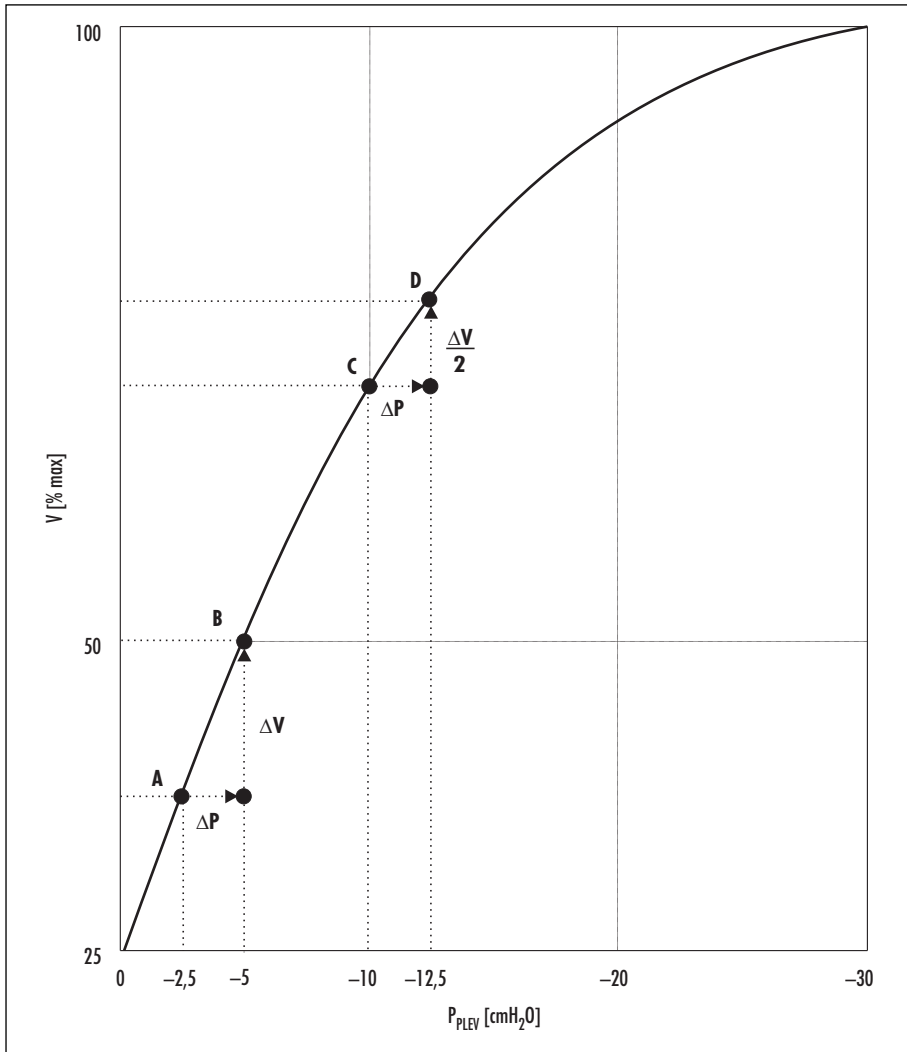
Skozi pljučni obtok, zaporedno vezan na sistemski obtok, teče celoten minutni volumen srca, srednji arterijski tlak v pulmonalni arteriji pa znaša 15 mmHg in tlak v levem atriju 7 mmHg. Razlika v tlakih med arterijskim in venskim koncem je tako več kot desetkrat manjša kot v sistemskem obtoku, z drugimi besedami, upor pljučnega obtoka je več kot desetkrat manjši od sistemaškega perifernega upora. Nizkouporovni nizkotlačni pljučni obtok pa je zelo občutljiv na učinke hidrostatskega tlaka. Predpostavimo, da se pulmonalna arterija in vene nahajajo približno na tretjini višine pljuč od baze proti apeksu. Pri človeku s 30 cm visokimi pljuči se arterijski tlak in venski tlak na apeksu pljuč z vrednosti v pulmonalni arteriji in pulmonalni veni znižata za 20 cmH₂O (15 mmHg) in na bazi pljuč zvišata za 10 cmH₂O (8 mmHg). Od tod sledi, da v zgornji tretjini višine pljuč arterijski tlak zavzema vrednosti od 0 do 10 cmH₂O, venski tlak pa vrednosti od -10 do 0 cmH₂O. Če predpostavimo, da je intrapulmonalni tlak (P_{PULM}) enak 0 cmH₂O, potem v zgornji tretjini višine pljuč velja odnos (slika 2, CONA 2):

$$P_a \geq P_{PULM} \geq P_v, \quad (2)$$

pri čemer P_a označuje tlak v pljučnih arterijah, P_v pa v pljučnih venah.

Ta odsek pljuč poznamo tudi pod imenom **fiziološka cona 2**. V coni 2 je arterijski tlak na arterijski strani kapilar enak ali višji od P_{PULM} . Kapilare so na arterijskem koncu odprte, toliko bolj, kolikor nižje se nahajajo, saj transmuralni tlak na arterijskem koncu kapilar zgornjih 10 cm višine pljuč zavzema vrednosti od 0 cmH₂O do 10 cmH₂O. vzdolž kapilare pa tlak na določeni točki pade na vrednost P_{PULM} . Za to točko tlak zaradi pretoka proti venskem koncu še naprej pada, transmuralni tlak

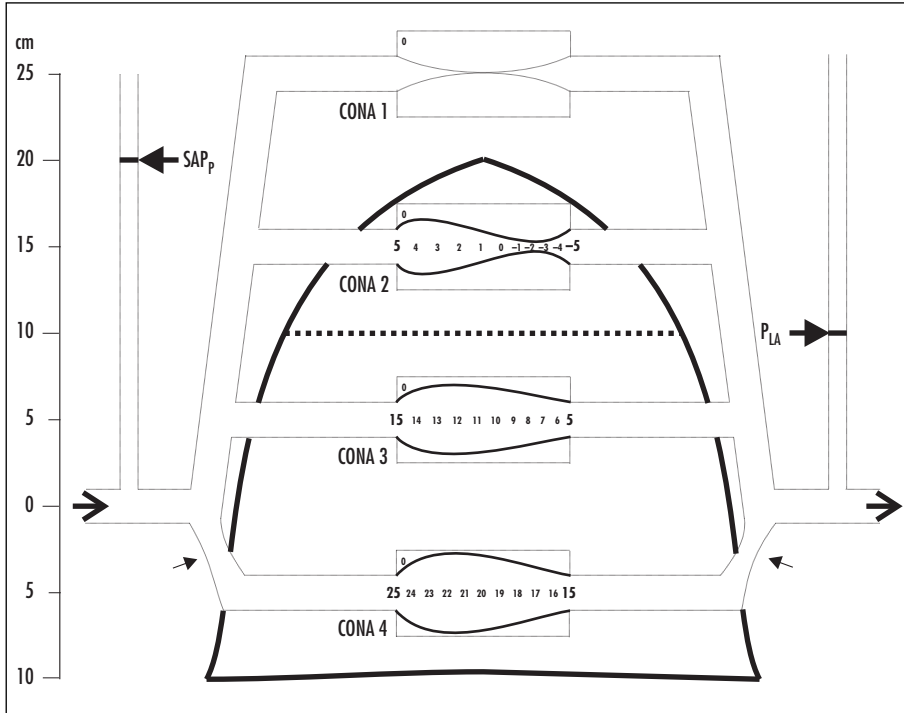
¹ Če se človek nahaja v ležečem položaju, so najbolj ventilirani najbolj dorzalno ležeči deli pljuč, če leži na boku, deli tiste strani, na kateri leži, pri akrobatu, ki visi z glavo navzdol, pa apikalni deli. V breztežnostnih razmerah je alveolna ventilacija v vseh dimenzijah homogena ne glede na položaj telesa.



Slika 1. Razlike v ventilaciji med apeksom in bazo. Intrapleuralni tlak (P_{PLEV}) je na koncu normalnega izdihaja najbolj negativen na apeksu pljuč (točka C, $-10 \text{ cmH}_2\text{O}$) in najmanj negativen na bazi pljuč (točka A, $-2,5 \text{ cmH}_2\text{O}$). Alveoli na apeksu so najbolj raztegnjeni (imajo največji volumen) in se nahajajo na delu krivulje z majhno podajnostjo, alveoli na bazi so malo raztegnjeni (imajo najmanjši volumen) in imajo veliko podajnost. Ob normalnem vdihu se P_{PLEV} zmanjša za $2,5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($A \rightarrow B$ in $C \rightarrow D$), volumen alveolov na bazi pa se poveča $2\times$ bolj kot volumen alveolov na apeksu. V tem modelu je zato ventilacija na bazi dvakrat večja kot na apeksu. 100 % maksimalnega volumna za cela pljuča ustreza vrednosti 6 l (glej članek Fiziologija pljuč, prvi del).

postane negativen, to pa stisne pljučno kapilarno in poveča njen upor. Analogno dinamični kompresiji dihalnih poti med forsiranim izdihom lahko definiramo točko enakih tlakov (točka, kjer v kapilari tlak pade na vrednost intrapulmonalnega tlaka) in odsek kapilare od arterijskega konca do te točke z uporabo

R_1 in odsek od te točke do venskega konca alveolne kapilare z uporabo R_2 . **Pretok krvi v zgornji tretjini pljuč določata razlika med tlakom na arterijski strani kapilare in intrapulmonalnim tlakom ter upor odseka kapilare od arterijskega konca do točke enakih tlakov.** Ta pretok mora biti po velikosti



Slika 2. Funkcionalne cone pljuč glede na perfuzijo. Za podrobnosti glej besedilo. Veliki puščici kažeta smer toka krvi od leve proti desni strani slike. Majhni puščici na spodnjem delu slike označujeta zmanjšanje premera in povečanje upora ekstraalveolnih žil v najbolj bazalnih delih pljuč. Konic puščic kažeta višino vodnega stolpca v kanili v pljučni arteriji (levo) in veni (desno). Na arterijski strani in v pljučnih kapilarah so podane srednje vrednosti tlakov. Vrednosti tlakov v alveolnih kapilarah, ki so shematsko prikazane v pravokotnikih, so izražene v cmHg . Del kapilare v coni 2, v katerem tlak pada z vrednosti 5 cmHg na 0 cmHg , ima upornost R_1 , del, v katerem tlak pada z vrednosti 0 cmHg na -5 cmHg , ima upornost R_2 . SAP_p – srednji arterijski tlak v pljučni arteriji, P_{LA} – tlak v levem atriju.

294

enak pretoku skozi zaporedno vezan del kapilare od točke enakih tlakov do venskega konca:

$$Q = \frac{P_a - P_{PULM}}{R_1} = \frac{P_{PULM} - P_v}{R_2}, \quad (3)$$

pri čemer R_1 oz. R_2 označujeta upora dela kapilare pred oz. za točko enakih tlakov.

V drugem delu kapilare je razlika tlakov lahko večja kot v prvem, a je v tem primeru sorazmerno večji tudi upor. Proti dnu najvišje ležeče tretjine pljučnega parenhima se točka enakih tlakov zaradi naraščajočega arterijskega tlaka pomika vedno bolj proti venskemu koncu. Pretok se večja zaradi vedno večje razlike v tlakih in vedno manjšega upora prvega dela kapilare (R_1). Zaradi naraščajočega transmuralnega tlaka je namreč premer alveolnih kapilar vedno večji, s tem pa njihov upor vedno manjši. Proti venskemu koncu

pomikajoča se točka enakih tlakov pomeni, da je razlika v tlakih preko odseka z uporom R_2 vedno manjša, a tudi njegov upor je vedno manjši, saj je odsek vedno krajši. Upor, katerega upornost določa tlak v okolici, imenujemo tudi **Starlingov upor**. Pretok skozi Starlingov upor spominja na učinek slapa (angl. *waterfall effect*), kjer pretoka vode po slapu ne določa višina slapa, ampak pretok vode preko roba zajetja pred slapom. V tej analogiji je zajetje točka enakih tlakov, pretok preko nje pa določata tlačna razlika in upor na odseku R_1 pred zajetjem. Skozi drugi odsek (slap) samo odteče, kar priteče iz prvega odseka.

Fiziološke cone 1 v normalnih pljučih ne najdemo, izraz pa opisuje odsek (slika 2, CONA 1), v katerem velja zveza:

$$P_{PULM} > P_a > P_v. \quad (4)$$

Te razmere označujejo praktično odsotnost pretoka in so dosežene v primeru, ko P_a patološko pade, npr. pri hudi krvavitvi, ali če se zviša P_{PULM} , npr. med umetnim predihavanjem s pozitivnim tlakom.

V predelih pljuč, ki ležijo nižje od spodnje meje cone 2, velja:

$$P_a > P_v > P_{PULM}. \quad (5)$$

V tej t. i. **fiziološki coni 3**, ki zavzema spodnji dve tretjini višine pljuč, je tudi P_v višji od P_{PULM} in točka enakih tlakov znotraj alveolne kapilare se ne vzpostavi. **Pretok v tem delu določata razlika med arterijskim in ven-skim tlakom in upor celotne kapilare (R_k):**

$$Q = \frac{P_a - P_v}{R_k}. \quad (6)$$

Razlika v tlakih med arterijskim in ven-skim koncem se od vrha proti dnu cone 3 ne spreminja, pada pa vrednost upora. Zaradi vedno večjih absolutnih vrednosti tlakov je namreč transmuralni tlak vedno višji, kapilare pa zato vedno bolj raztegnjene, kar zmanjšuje njihov upor (primerjaj cono 3 in 4 na sliki 2).

V prejšnjem poglavju smo videli, da je na skrajni bazi pljuč intraplevralni tlak najmanj negativen. Ekstraalveolno intraplevralno ležeče žile, pri katerih negativen intraplevralni tlak na račun zviševanja transmuralnega tlaka znižuje upor, imajo zato v bazalnih delih najmanjši premer in največji upor. Upor ekstraalveolnih žil je zaporedno vezan na upor intraalveolnih žil in večanje upora prvih postopoma večja skupni upor in povzroči, da so najbolj bazalno ležeči deli pljuč prekrvljeni slabše kot malo višje ležeči deli v coni 3. Ta najbolj bazalni del pljuč imenujemo tudi **fiziološka cona 4** (na sliki 2 zaradi boljše preglednosti zavzema večji del kot v resnici).

Če povzamemo, v fiziološki coni 1 je pretok enak 0; v coni 2 se vrednost pretoka od vrha proti dnu hitro povečuje, saj se povečuje razlika v tlakih, upor pa zmanjšuje; v coni 3 se vrednost pretoka od vrha proti dnu počasi povečuje, saj je razlika v tlakih ves čas konstantna, upor pa se zmanjšuje, v coni 4 pa se pretok proti dnu zmanjšuje.

V našem modelu smo predpostavili, da je intrapulmonalni tlak enak 0 cmH₂O. V resnici se med dihanjem intrapulmonalni tlak spre-

minja in je med vdihom negativen, med izdihom pa pozitiven. Prav tako smo upoštevali vrednost srednjega arterijskega tlaka. Med sistolo je tlak višji in med diastolo nižji od te vrednosti. Pretok skozi pljučne kapilare je zato največji med sistolami med vdihom in najnižji med diastolami med izdihom. Med telesno aktivnostjo srednji arterijski tlak naraste, to pa pomakne mejo med cono 2 in 3 v pljučni arteriji višje navzgor. V mirovanju zaradi neenakosti uporov pred kapilarami ležečih žil in samih vzporedno vezanih kapilar tudi v coni 2 tlak v vseh alveolnih kapilarah ne dosega dovolj velikih vrednosti, da bi skoznje obstajal pretok. Z drugimi besedami, deli znotraj cone 2 izgledajo kot cona 1, ker na dani višini tlak ni v vseh delih enak in v nekaterih kapilarah (tistih, ki imajo pred seboj odseke z večjim uporom, in tistih, ki imajo vzporedno vezane kapilare z manjšim uporom) tlak na arterijski strani ne doseže vrednosti, potrebne za odprtje prej kolabiranih kapilar. Pri telesni aktivnosti se med porastom tlaka zato tudi postopoma odpirajo nove in nove kapilare. Ta pojav imenujemo rekrutacija. Poleg tega se v že odprtih in na novo odprtih kapilarah z naraščanjem intraluminalnega tlaka zvišuje transmuralni tlak, povečuje premer kapilar in zmanjšuje njihov upor. **Rekrutacija, širjenje premera in pomik meje med cono 2 in 3 navzgor močno zmanjšajo skupni upor v pljučnem krvnem obtoku med telesno aktivnostjo. To omogoči večkratno povečanje pretoka ob le rahlem porastu srednjega arterijskega tlaka v pljučni arteriji.**

Razmerje med alveolno ventilacijo in perfuzijo

Osnovne teoretične predpostavke

Za pljuča v našem modelu je razmerje med skupno alveolno ventilacijo ($AV_{TOT} = 4,31 \text{ l/min}$) in skupno perfuzijo ($Q_{TOT} = 5 \text{ l/min}$) enako:

$$\frac{AV_{TOT}}{Q_{TOT}} = \frac{4,31 \text{ l/min}}{5 \text{ l/min}} = 0,86. \quad (7)$$

Tega razmerja pa ne moremo uporabiti za vsak majhen del pljuč. Tako ventilacija kot perfuzija posameznih alveolov se od apeksa proti bazi povečujeta, slednja pa bolj kot prva. Najbolj apikalno ležeči deli so nadpovprečno ventilirani, najbolj bazalno ležeči pa nadpovprečno

prekrvljeni. Kakšen vpliv ima to na izmenjavo plinov oziroma kako se to pozna na P_{AO_2} in P_{ACO_2} oziroma na P_{aO_2} in P_{aCO_2} ?

Da bi to lahko docela razumeli, bomo primerjali dva modela pljuč. V prvem bodo pljuča delovala kot celota in bodo sestavljena iz samo enega razdelka, v drugem pa jih bomo razdelili na dva dela, zgornjega in spodnjega, tako da bosta AV in Q obeh skupaj še zmeraj enaki vrednostima za cela pljuča od prej, pri tem pa bo razmerje AV/Q v zgornjem delu (AV'/Q') večje od razmerja za pljuča kot celoto, v spodnjem delu (AV''/Q'') pa manjše od razmerja za pljuča kot celoto. Predpostavili bomo tudi, da je stanje stacionarno, tako da za pljuča kot celoto in za zgornji ter za spodnji del velja, da je pretok CO_2 (\dot{V}_{CO_2}), ki ga odda venska kri od venskega do arterijskega konca kapilar v alveole, enaka pretoku CO_2 iz alveolov v procesu AV . Prav tako je pretok O_2 (\dot{V}_{O_2}) z AV v alveole enak pretoku O_2 , za katerega je arterijska kri bogatejša glede na vensko (glej tudi podglavje Delni tlaki plinov v zraku in alveolih). Zapišimo to v obliki enačb.

Pretok CO_2 z AV iz alveolov (\dot{V}_{CO_2TOT} , leva stran enačbe 8) je enak pretoku v alveole iz venske krvi za pljuča kot celoto (desna stran enačbe 8):

$$\dot{V}_{CO_2TOT} = AV_{TOT} \cdot \frac{P_{ACO_2} - P_{ITCO_2}}{P_{BAR} \cdot k} = Q_{TOT} \cdot [F_{vCO_2} - F_{aCO_2}] \quad (8)$$

Zapišimo \dot{V}_{CO_2} le za zgornji del pljuč (\dot{V}_{CO_2}'), za katerega velja, da je pretok CO_2 z AV' iz alveolov enak pretoku v alveole iz venske krvi v zgornjem delu pljuč:

$$\dot{V}_{CO_2}' = AV' \cdot \frac{P_{ACO_2}' - P_{ITCO_2}'}{P_{BAR} \cdot k} = Q' \cdot [F_{vCO_2}' - F_{aCO_2}'] \quad (9)$$

Zapišimo \dot{V}_{CO_2} še za spodnji del pljuč (\dot{V}_{CO_2}''), analogno enačbi 9:

$$\dot{V}_{CO_2}'' = AV'' \cdot \frac{P_{ACO_2}'' - P_{ITCO_2}''}{P_{BAR} \cdot k} = Q'' \cdot [F_{vCO_2}'' - F_{aCO_2}''] \quad (10)$$

Za enačbe 8, 9 in 10 velja, da so AV_{TOT} , AV' oz. AV'' celotna AV , AV zgornjega oz. spodnje-

ga dela, Q_{TOT} , Q' oz. Q'' celotna perfuzija, perfuzija zgornjega oz. spodnjega dela, P_{ACO_2} , P_{ACO_2}' oz. P_{ACO_2}'' delni tlaki CO_2 v alveolnem zraku pljuč kot celote, v zgornjem oz. v spodnjem delu, P_{ITCO_2} delni tlak CO_2 v zraku v traheji (ovlažen vdihan zrak), F_{vCO_2} je volumski delež CO_2 v venski krvi in F_{aCO_2} , F_{aCO_2}' ter F_{aCO_2}'' so volumski deleži CO_2 v arterijski krvi, ki teče iz pljuč kot celote in iz zgornjega ter spodnjega dela. P_{BAR} je barometriški tlak, k pa je korekcijski faktor v vrednosti 1,13, katerega obrazložitev lahko bralec poišče v članku Fiziologija pljuč, prvi del.

Predpostavili smo torej, da v alveole zgornjega in spodnjega dela z AV pride enak ovlažen vdihan zrak in da se sestavi alveolnega zraka v zgornjem in v spodnjem delu razlikujeta. Predpostavili smo tudi, da v zgornji in spodnji del priteka enaka venska kri in da zgornji in spodnji del zapušča različna arterijska kri. Če upoštevamo še, da v vdihanem zraku CO_2 praktično ni, se enačbe 8, 9 in 10 poenostavijo v:

$$\dot{V}_{CO_2TOT} = AV_{TOT} \cdot \frac{P_{ACO_2}}{P_{BAR} \cdot k} = Q_{TOT} \cdot [F_{vCO_2} - F_{aCO_2}] \quad (11)$$

$$\dot{V}_{CO_2}' = AV' \cdot \frac{P_{ACO_2}'}{P_{BAR} \cdot k} = Q' \cdot [F_{vCO_2}' - F_{aCO_2}'] \quad (12)$$

in:

$$\dot{V}_{CO_2}'' = AV'' \cdot \frac{P_{ACO_2}''}{P_{BAR} \cdot k} = Q'' \cdot [F_{vCO_2}'' - F_{aCO_2}''] \quad (13)$$

Analogno zapišimo še za O_2 , da je pretok O_2 v alveole z AV enak pretoku iz alveolov v vensko kri za pljuča kot celoto:

$$\dot{V}_{O_2TOT} = AV_{TOT} \cdot \frac{P_{ITO_2} - P_{AO_2}}{P_{BAR} \cdot k} = Q_{TOT} \cdot [F_{aO_2} - F_{vO_2}] \quad (14)$$

v zgornjem delu:

$$\dot{V}_{O_2}' = AV' \cdot \frac{P_{ITO_2}' - P_{AO_2}'}{P_{BAR} \cdot k} = Q' \cdot [F_{aO_2}' - F_{vO_2}'] \quad (15)$$

in v spodnjem delu pljuč:

$$\begin{aligned} \dot{V}_{O_2}'' &= AV'' \cdot \frac{P_{ITO_2}'' - P_{AO_2}''}{P_{BAR} \cdot k} = \\ &= Q'' \cdot [F_{aO_2}'' - F_{vO_2}]. \end{aligned} \quad (16)$$

Pri tem so P_{AO_2} , P_{AO_2}' in P_{AO_2}'' delni tlaki O_2 v alveolnem zraku pljuč kot celote, v zgornjem in v spodnjem delu, P_{ITO_2} delni tlak O_2 v zraku v traheji (ovlažen vdihan zrak), F_{O_2} je delež O_2 v venski krvi, F_{aO_2} , F_{aO_2}' ter F_{aO_2}'' pa so deleži O_2 v arterijski krvi, ki teče iz pljuč kot celote, iz zgornjega in spodnjega dela. Tudi tu smo predpostavili, da v alveole zgornjega in spodnjega dela pljuč z AV pride enak ovlažen vdihan zrak in da se sestavi alveolnega zraka v zgornjem in spodnjem delu razlikujeta. Prav tako smo predpostavili, da v zgornji in spodnji del priteka enaka venska kri in da zgornji in spodnji del zapušča drugačna arterijska kri. S preureditvijo enačb 11 in 14 lahko izrazimo razmerje AV/Q pljuč kot celote:

$$\frac{AV_{TOT}}{Q_{TOT}} = \frac{F_{vCO_2} - F_{aCO_2}}{\frac{P_{ACO_2}}{P_{BAR} \cdot k}} = \frac{F_{aO_2} - F_{vO_2}}{\frac{P_{ITO_2} - P_{AO_2}}{P_{BAR} \cdot k}}, \quad (17)$$

s preureditvijo enačb (12) in (15) razmerje AV/Q v zgornjem delu:

$$\frac{AV'}{Q'} = \frac{F_{vCO_2}' - F_{aCO_2}'}{\frac{P_{ACO_2}'}{P_{BAR} \cdot k}} = \frac{F_{aO_2}' - F_{vO_2}'}{\frac{P_{ITO_2}' - P_{AO_2}'}{P_{BAR} \cdot k}}, \quad (18)$$

s preureditvijo enačb (13) in (16) pa razmerje AV/Q v spodnjem delu:

$$\frac{AV''}{Q''} = \frac{F_{vCO_2}'' - F_{aCO_2}''}{\frac{P_{ACO_2}''}{P_{BAR} \cdot k}} = \frac{F_{aO_2}'' - F_{vO_2}''}{\frac{P_{ITO_2}'' - P_{AO_2}''}{P_{BAR} \cdot k}}, \quad (19)$$

Delež CO_2 v arterijski krvi (F_{aCO_2}) je neposredno določen s topnostjo CO_2 v krvi in P_{aCO_2} . Pri manjšem P_{aCO_2} je F_{aCO_2} manjša in obratno. Tudi za kisik velja, da je pri manjšem P_{aO_2} tudi F_{aO_2} manjša in obratno. V stacionarnem stanju se P_{ACO_2} in P_{aCO_2} izenačita v vseh alveolih. Če pogledamo dele enačb 17, 18 in 19, ki se nanašajo na CO_2 , lahko ugotovimo, da bo pri večjem razmerju AV/Q od povprečnega (v našem primeru zgornji del pljuč) F_{aCO_2} manjša in P_{ACO_2} nižji kot pri razmerju, ki velja za pljuča kot celoto; pri manjšem razmerju AV/Q od

povprečnega (v našem primeru spodnji del pljuč) pa bo F_{aCO_2} večja in P_{ACO_2} višji kot pri razmerju, ki velja za pljuča kot celoto. Za O_2 vidimo, da bo F_{aO_2} večja in P_{aO_2} višji pri večjem razmerju AV/Q (v zgornjem delu) in obratno.

S kombiniranjem enačb za pretoka O_2 in CO_2 (enačbe 11 in 14, 12 in 15 ter 13 in 16) lahko izrazimo tudi respiratorni količnik (RQ) za celotna pljuča, RQ v zgornjem in v spodnjem delu:

$$\begin{aligned} RQ &= \frac{\dot{V}_{CO_2TOT}}{\dot{V}_{O_2TOT}} = \frac{F_{vCO_2} - F_{aCO_2}}{F_{aO_2} - F_{vO_2}} = \\ &= \frac{P_{ACO_2}}{P_{ITO_2} - P_{AO_2}}, \end{aligned} \quad (20)$$

$$\begin{aligned} RQ' &= \frac{\dot{V}_{CO_2}'}{\dot{V}_{O_2}'} = \frac{F_{vCO_2}' - F_{aCO_2}'}{F_{aO_2}' - F_{vO_2}'} = \\ &= \frac{P_{ACO_2}'}{P_{ITO_2}' - P_{AO_2}'}, \end{aligned} \quad (21)$$

$$\begin{aligned} RQ'' &= \frac{\dot{V}_{CO_2}''}{\dot{V}_{O_2}''} = \frac{F_{vCO_2}'' - F_{aCO_2}''}{F_{aO_2}'' - F_{vO_2}''} = \\ &= \frac{P_{ACO_2}''}{P_{ITO_2}'' - P_{AO_2}''}. \end{aligned} \quad (22)$$

V enačbah 20–22 razmerja, izražena z deleži plinov v krvi, pomenijo RQ , kakršen velja, če v razmerju upoštevamo pretok O_2 , ki ga kri sprejema iz alveolov, in pretok CO_2 , ki ga kri oddaja v alveole. Razmerja, izražena z delnimi tlaki, pa pomenijo RQ , ki ga dobimo, če pri računanju razmerja upoštevamo pretok CO_2 z AV iz alveolov v atmosfero in pretok O_2 z AV iz atmosfere v alveole. V stacionarnem stanju sta oba RQ za pljuča kot celoto, za zgornji in za spodnji del med seboj enaka, saj ves pretok CO_2 , ki ga venska kri odda v alveole, v procesu AV zapusti alveole in se ves pretok O_2 , ki ga AV prinese v alveole, doda v vensko kri. Za pljuča kot celoto naj bo RQ v našem primeru enak RQ , ki smo ga uporabljali že v prvem delu pregleda:

$$RQ = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}} = \frac{200 \text{ ml/min}}{250 \text{ ml/min}} = 0,8. \quad (23)$$

Pri danem RQ za pljuča kot celoto, za zgornji in za spodnji del v splošnem za vsak majhen del pljuč obstaja samo ena kombinacija vrednosti P_{ACO_2} , P_{aO_2} , F_{aCO_2} in F_{aO_2} , ki zadosti

pogojem enačb 17–22. Če predpostavimo, da pride do izenačenja delnih tlakov O_2 in CO_2 preko alveolokapilarne membrane, velja tudi, da F_{aCO_2} in F_{aO_2} pomenita tiste deleže CO_2 in O_2 v arterijski krvi, ki so doseženi pri P_{aCO_2} in P_{aO_2} , enakih P_{ACO_2} in P_{AO_2} .

Za vsak RQ lahko predstavimo odnos med P_{aCO_2} in P_{aO_2} (P_{ACO_2} in P_{AO_2}), kot ga določa AV, in odnos med P_{aCO_2} in P_{aO_2} , kot ga določa Q. Prvega že poznamo pod imenom alveolna plinska enačba za kisik:

$$P_{AO_2} = P_{ITO_2} - \frac{P_{ACO_2}}{RQ}. \quad (24)$$

Zapišimo enačbo 24 oziroma desni del enačbe 20 še v obliki, v kateri je P_{ACO_2} odvisna spremenljivka in v kateri je indeks A nadomeščen z indeksom a:

$$P_{aCO_2} = RQ \cdot [P_{ITO_2} - P_{aO_2}]. \quad (25)$$

Bralec naj bo pozoren, da je zgornji odnos enoznačno določen z vrednostjo RQ, kajti P_{ITO_2} je konstanten.

Odnos, ki ga določa Q, v svoji osnovni obliki vsebuje deleže (F_{aCO_2} in F_{aO_2}) in smo ga že uporabili v enačbah 8–16 tako za CO_2 :

$$\dot{V}_{CO_2} = Q \cdot [F_{vCO_2} - F_{aCO_2}] \quad (26)$$

kot za O_2 :

$$\dot{V}_{O_2} = Q \cdot [F_{aO_2} - F_{vO_2}]. \quad (27)$$

Enačbi 26 in 27 povežimo preko enačbe (23) za RQ, tako da bo F_{aCO_2} neodvisna spremenljivka:

$$\begin{aligned} \dot{V}_{CO_2} &= RQ \cdot \dot{V}_{O_2}, \\ Q \cdot [F_{vCO_2} - F_{aCO_2}] &= RQ \cdot Q \cdot [F_{aO_2} - F_{vO_2}], \\ F_{aCO_2} &= F_{vCO_2} - RQ \cdot [F_{aO_2} - F_{vO_2}]. \end{aligned} \quad (28)$$

Ker poznamo odnos med P_{aCO_2} in F_{aCO_2} , ki ga določa krivulja topnosti CO_2 v krvi (odvisnost vsebnosti CO_2 od P_{aCO_2}) in odnos med P_{aO_2} in F_{aO_2} , ki ga določa krivulja topnosti O_2 v krvi (odvisnost vsebnosti O_2 od P_{aO_2}), lahko v grafični obliki prikažemo tudi odnos med P_{aCO_2} in P_{aO_2} , določen s pretokom Q. Kot kaže enačba 28, bo tudi ta odnos odvisen od RQ. V našem modelu za pljuča kot celoto, za zgornji in spodnji del posebej, v splošnem pa za vsak majhen del pljuč velja, da lahko stacionarne vrednosti P_{aCO_2} in P_{aO_2} določimo tako, da poiščemo presečišče krivulj, ki kažeta odnos med

P_{aCO_2} in P_{aO_2} v odvisnosti od AV in v odvisnosti od Q. V nadaljevanju bomo na ta način določili ravnovesni vrednosti P_{aCO_2} in P_{aO_2} za model pljuč kot celote in za model pljuč, sestavljenih iz dveh neenakih razdelkov.

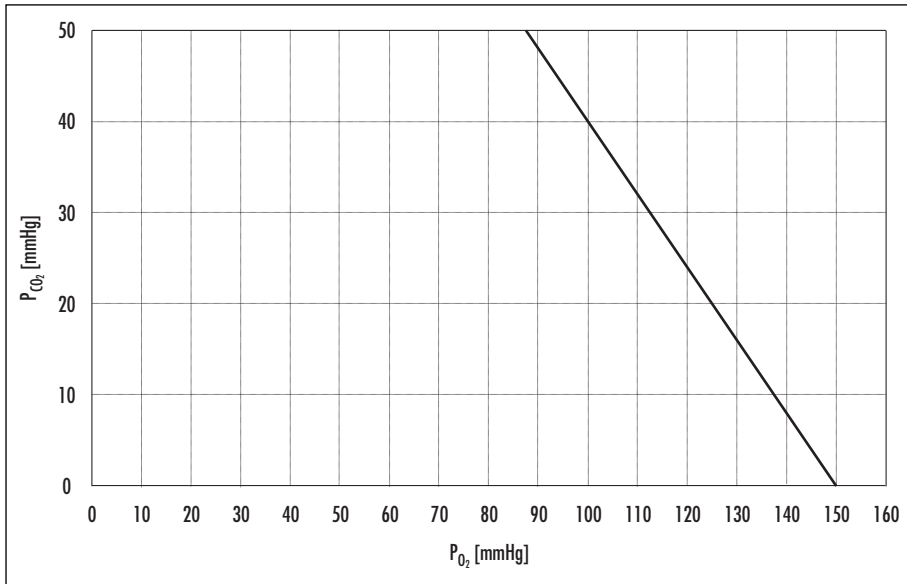
Grafična določitev delovne točke za model pljuč kot celote

Delovno točko bomo določili v treh korakih. V prvem bomo konstruirali graf odnosa med P_{CO_2} in P_{O_2} , kot ga določa AV oz. enačba 25. V drugem bomo konstruirali graf odnosa med P_{CO_2} in P_{O_2} , kot ga določa Q oz. enačba 28. Ta korak bo vključeval nekoliko zahtevnejšo transformacijo grafa iz oblike, v kateri sta na oseh deleža plinov v krvi, v obliki, v kateri sta na oseh prikazana P_{CO_2} in P_{O_2} . V tretjem in zadnjem koraku bomo iskali presečišče obeh krivulj.

Najprej konstruirajmo graf, ki kaže odnos med P_{CO_2} in P_{O_2} , kot ga določa AV oz. enačba 25. Ker obravnavamo pljuča kot celoto, moramo za respiratorni količnik upoštevati vrednost $RQ = 0,8$ (slika 3).

Zdaj konstruirajmo še graf odnosa med P_{CO_2} in P_{O_2} , ki ga določa Q oziroma enačba 28. Postopamo tako, kot je opisano pod sliko 4 in skicirano na njej.

Na sliki 4 in na vseh slikah v nadaljevanju za delne tlake velja, da je $P_{CO_2} = P_{ACO_2} = P_{aCO_2}$ in $P_{O_2} = P_{AO_2} = P_{aO_2}$. Na tej in na vseh slikah v nadaljevanju je za vsebnost hemoglobina v krvi upoštevana koncentracija 150 g/l, za konstanto vezave O_2 na hemoglobin pa vrednost 1,33 ml/g. Krivuljo na sliki 4a določa enačba 28. Krivulja na sliki 4d je transformirana krivulja s slike 4a. Do slike 4d pridemo s slike 4a tako, da za koordinate y vsake od točk na sliki 4a najprej nanesimo ustrezne vrednosti na os y in na sliki 4b (puščica, označena s številko 1). Za koordinate x vsake od točk na sliki 4a nanesimo ustrezne vrednosti na os y in na sliki 4c (puščica, označena s številko 2). Nato na slikah 4b in 4c odčitamo vrednosti koordinat x, torej vrednosti P_{CO_2} in P_{O_2} za vsako od točk. Nato vrednosti P_{CO_2} za vsako točko nanesimo na os y slike 4d (puščica, označena s številko 3), vrednosti P_{O_2} pa na os x slike 4d (puščica, označena s številko 4). Na sliki 4a pri prehodu iz točke A (venska kri) v točko B vsak liter krvi odda 20 ml CO_2 in



Slika 3. Odnos med P_{CO_2} in P_{O_2} , kot ga določa alveolna plinska enačba za kisik. Pri respiratornem količniku, $RQ=0,8$, ki v našem modelu velja za pljuča kot celoto, je odnos med delnima tlakoma tak, kot ga prikazuje polna črta. Na tej in na vseh slikah v nadaljevanju za delne tlake velja, da je $P_{CO_2} = P_{ACO_2} = P_{aCO_2}$ in $P_{O_2} = P_{AO_2} = P_{aO_2}$.

sprejme 25 ml O_2 ($RQ=0,8$). Pri tem P_{aCO_2} pade s 45 mmHg za 2,5 mmHg na 42,5 mmHg (slika 4b), P_{aO_2} pa naraste s 40 mmHg za 14 mmHg na 54 mmHg (slika 4c). Na sliki 4d se vidi porast P_{aO_2} za 14 mmHg pri padcu P_{aCO_2} za 2,5 mmHg. Pri prehodu iz točke B v točko C vsak liter krvi odda in sprejme enako količino CO_2 in O_2 kot prej (slika 4a), P_{aCO_2} ponovno pade za isto vrednost, torej za 2,5 mmHg (slika 4b), P_{aO_2} pa naraste bolj kot v prejšnjem koraku, s 54 mmHg na 100 mmHg, saj je krivulja pri višji vsebnosti oziroma višjem P_{aO_2} bolj položna (slika 4c). Na sliki 4d pri prehodu iz točke B v točko C P_{aCO_2} pade za 2,5 mmHg, P_{aO_2} pa naraste za 46 mmHg. Pri vsakem nadaljnjem pretoku O_2 v kri od točke C naprej P_{aO_2} zelo močno naraste že pri majhnem dodatnem volumnu O_2 v krvi. To je posledica zapolnitve vseh vezavnih mest za O_2 na hemoglobinu in od točke C naprej se molekule kisika raztapljajo v krvi praktično samo še v prosti obliki. Pri prehodu iz C v D na sliki 4a vsak liter krvi v alveolih odda 0,8 ml CO_2 in sprejme 1 ml O_2 . P_{aCO_2} pri tem pade za 0,1 mmHg na 39,9 mmHg, P_{aO_2} pa naraste s 100 mmHg na 134 mmHg (slike 4b, 4c in 4d).

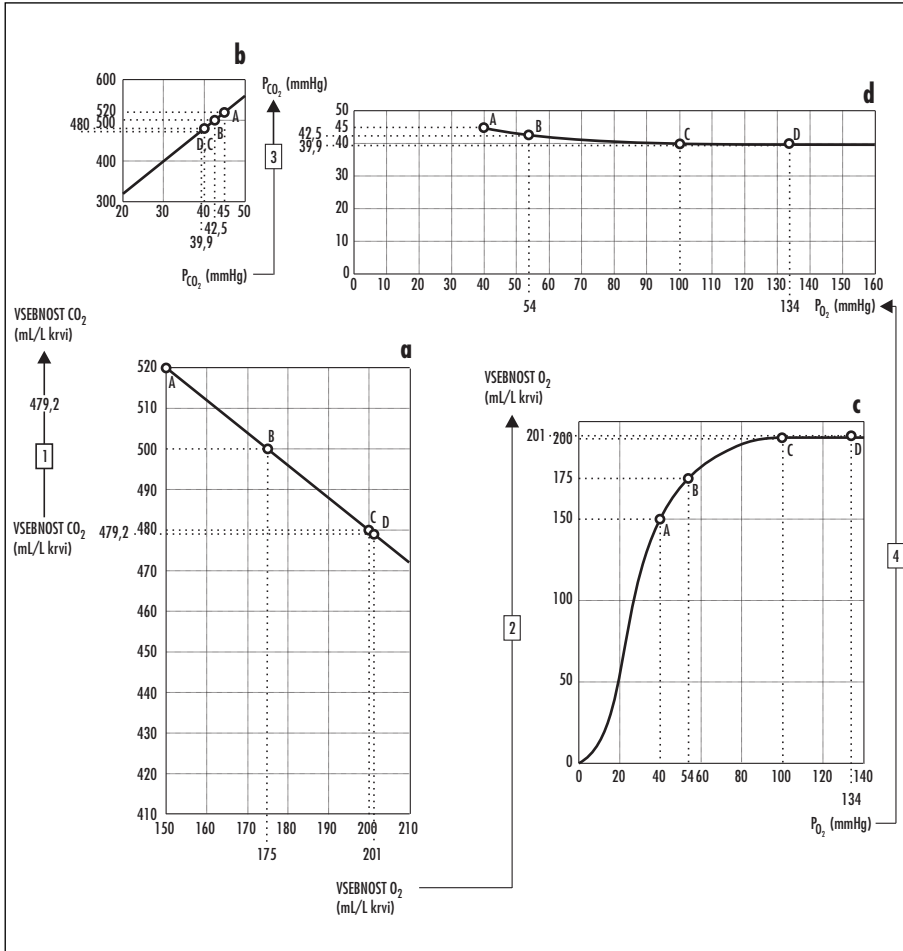
Na sliki 4d je krivulja od točke C v desno praktično vodoravna.

Pri vrednosti respiratornega količnika $RQ=0,8$ je sistem v stacionarnem stanju v točki, ki predstavlja presečišče krivulj, prikazanih na slikah 3 in 4d, presečišče prikazuje slika 5.

V zadnjem koraku grafične analize smo za pljuča kot celoto dobili stacionarno stanje pri vrednostih $P_{aCO_2} = 40$ mmHg in $P_{aO_2} = 100$ mmHg (slika 5). To sta tudi vrednosti, ki smo ju upoštevali v prvem delu pregleda Fiziologije pljuč. Vrednosti posameznih parametrov v tem modelu pregledno povzema slika 6.

Grafična določitev delovne točke za model pljuč iz dveh delov

Poglejmo zdaj, kako se parametri spremenijo, če upoštevamo, da pljuča v nekoliko bolj realnem modelu sestojijo iz dveh delov, zgornjega in spodnjega, pri tem pa bomo vensko kri ohranili nespremenjeno, prav tako se ne bo spremenila sestava vlažnega trahealnega zraka. Za ta model ne bomo ponovili vseh treh analitičnih korakov iz prejšnjega poglavja,



Slika 4. a) Odnos med vsebnostjo CO₂ v krvi (izraženo v ml/l krvi oziroma v promilih) in vsebnostjo O₂ v krvi (izraženo v ml/l krvi oziroma v promilih) pri RQ=0,8; b) odnos med vsebnostjo CO₂ v krvi (izraženo v ml/l krvi oziroma v promilih) in P_{CO₂}; c) odnos med vsebnostjo O₂ v krvi (izraženo v ml/l krvi oziroma v promilih) in P_{O₂}; in d) odnos med P_{CO₂} in P_{O₂}, kot ga določa Q pri RQ=0,8.

ampak na eni sami zbirni sliki prikažemo krivulji odnosov med P_{CO₂} in P_{O₂}, kot jih določata AV in Q ter delovno točko. Bralca vabimo, da s pomočjo slik 3–5 in enačb 25 in 28 poskuša sam priti do v nadaljevanju prikazanih rešitev. Začnimo s predpostavko, da je v enem od obeh delov respiratorni količnik enak RQ=2.

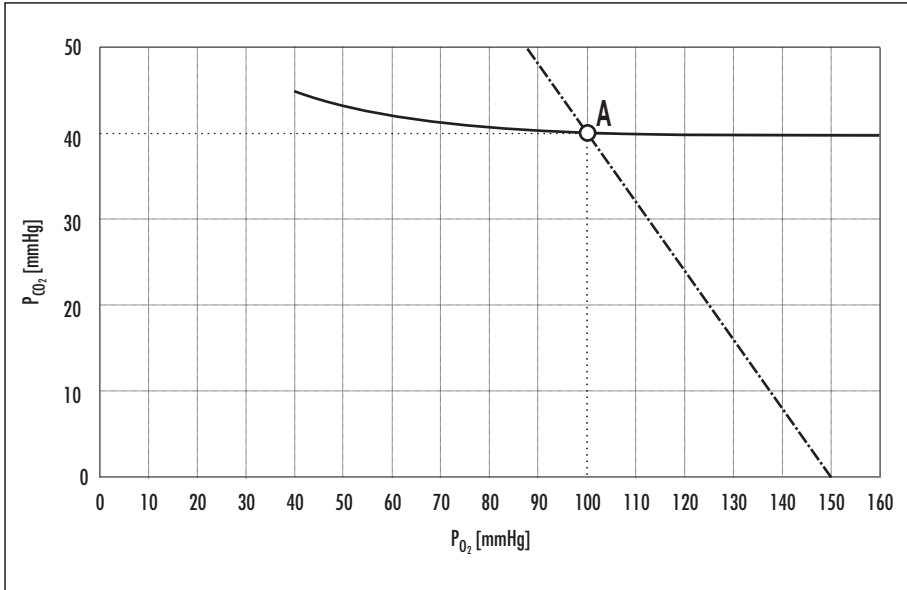
Slika 7 prikazuje odnos med P_{CO₂} in P_{O₂} v odvisnosti od AV in Q pri RQ=2.

Stacionarno stanje se v delu pljuč z RQ=2 doseže pri vrednostih P_{aCO₂} = 32,25 mmHg in P_{aO₂} ≈ 134 mmHg.

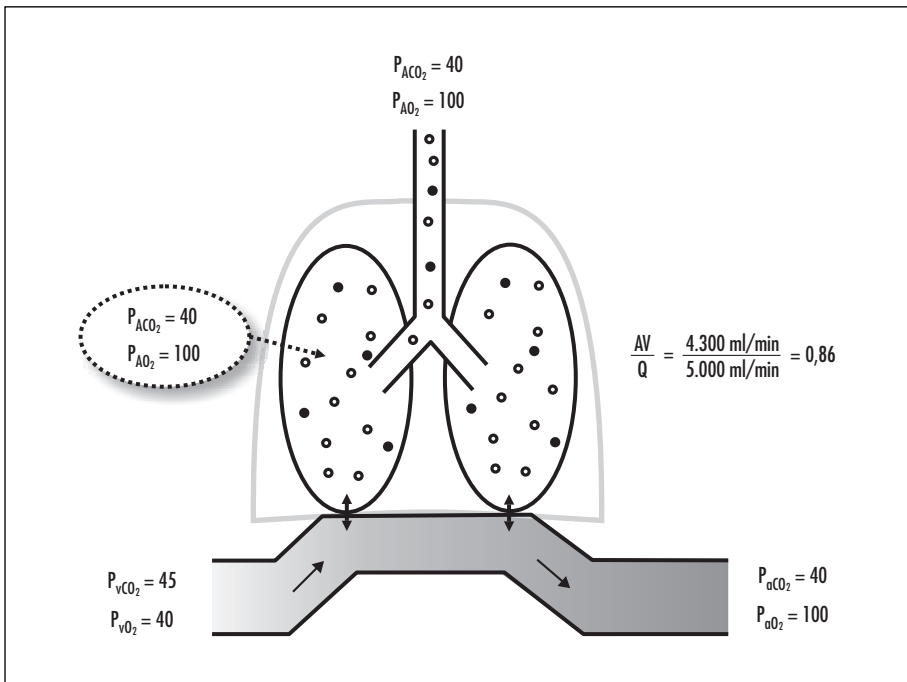
Iz enačbe 17 lahko izračunamo razmerje med AV in Q za del pljuč, v katerem je RQ=2:

$$\frac{AV}{Q} = \frac{F_{iCO_2} - F_{aCO_2}}{\frac{P_{ACO_2}}{P_{BAR} \cdot k}} = \frac{0,52 - 0,418}{\frac{32,25 \text{ mmHg}}{860 \text{ mmHg}}} = 2,72. \quad (29)$$

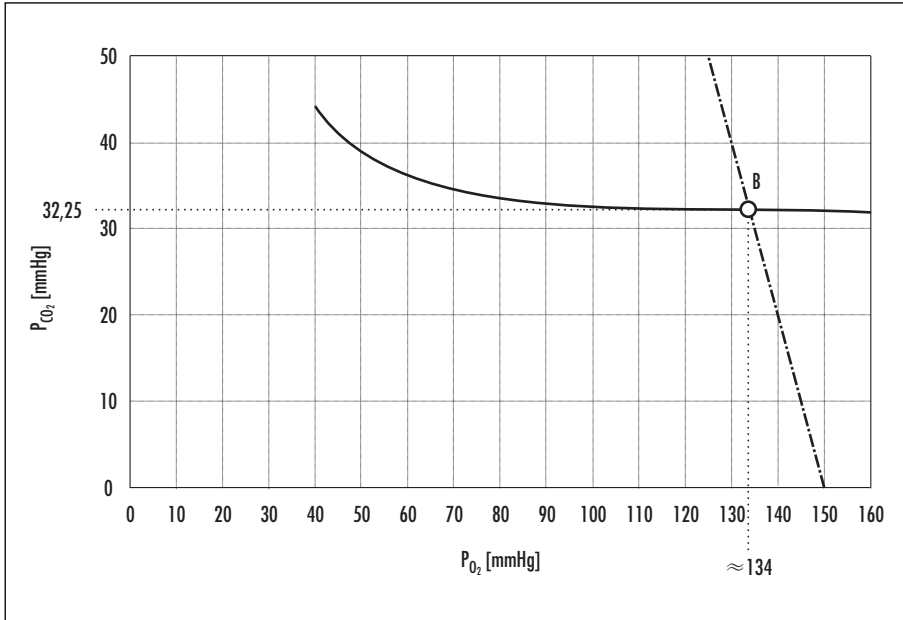
Vidimo, da je RQ višji od povprečnega (RQ=2) v zgornjem delu, kjer je razmerje med AV in Q višje od povprečnega (AV'/Q' = 2,72), in da sta dobljeni vrednosti delnih tlakov vrednosti, ki veljata v zgornjem delu pljuč (P_{aCO₂}' in P_{aO₂}'). Predpostavimo zdaj, da skozi zgornji



Slika 5. Odnos med P_{CO_2} in P_{O_2} kot ga določata AV (črta-pika) in Q (polna črta). Presečišče v točki A ima vrednosti $P_{CO_2} = 40$ mmHg in $P_{O_2} = 100$ mmHg.

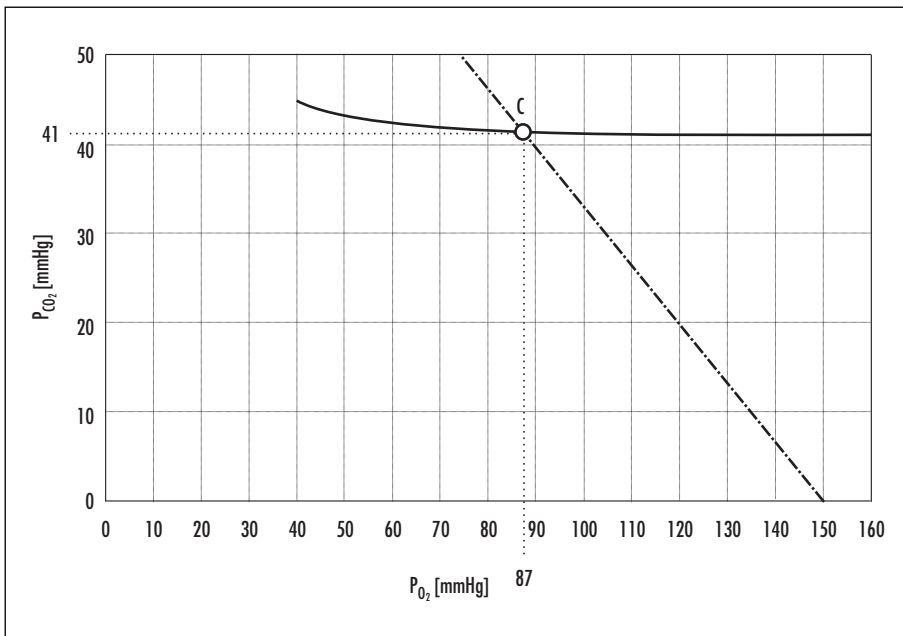


Slika 6. Vrednosti parametrov v modelu pljuč, ki sestojijo iz enega razdelka. Na sliki so prikazani delni tlaki (v mmHg) v alveolah, v mešanem izdihanem zraku, v venski in arterijski krvi. Stopnja sivine simbolizira stopnjo arterializacije krvi.



Slika 7. Odnos med P_{CO_2} in P_{O_2} , kot ga določata AV (črta-pika) in Q (polna črta) pri $RQ=2$. Presečišče v točki B ima vrednosti $P_{CO_2}=32,25$ mmHg in $P_{O_2}\approx 134$ mmHg.

302



Slika 8. Odnos med P_{CO_2} in P_{O_2} , kot ga določata AV (črta-pika) in Q (polna črta) pri $RQ=0,66$. Presečišče v točki C ima vrednosti $P_{CO_2}=41$ mmHg in $P_{O_2}=87$ mmHg.

del teče $Q' = 500$ ml/min in skozi spodnji $Q' = 4.500$ ml/min od skupnih 5.000 ml/min pretoka krvi. Ob upoštevanju razmerja AV'/Q' mora biti alveolna ventilacija zgornjega dela enaka $AV' = 1.360$ ml/min. Ventilacija spodnjega dela je potemtakem $AV'' = 2.940$ ml/min od skupnih 4.300 ml/min AV . Razmerje AV''/Q'' je v spodnjem delu enako:

$$\frac{AV''}{Q''} = \frac{2.940 \text{ ml/min}}{4.500 \text{ ml/min}} = 0,65. \quad (30)$$

Pri iskanju parametrov v spodnjem delu pljuč bomo upoštevali skupen pretok O_2 in CO_2 in pretok O_2 in CO_2 v zgornjem delu pljuč.

V zgornjem delu pljuč je \dot{V}_{CO_2} enak:

$$\begin{aligned} \dot{V}_{CO_2}' &= Q' \cdot [F_{iCO_2} - F_{aCO_2}'] = \\ &= 500 \text{ ml/min} \cdot [0,52 - 0,418] = 51 \text{ ml/min}. \end{aligned} \quad (31)$$

Pri tem smo deleža CO_2 v venski in arterijski krvi iz zgornjega dela pljuč razbrali s slike 4d ob upoštevanju $P_{aCO_2}' = 32,25$ mmHg in $P_{vCO_2} = 45$ mmHg.

\dot{V}_{O_2} v zgornjem delu pljuč pa je enak:

$$\begin{aligned} \dot{V}_{O_2}' &= Q' \cdot [F_{aO_2}' - F_{vO_2}] = 500 \text{ ml/min} \cdot \\ &\cdot [0,201 - 0,15] = 25,5 \text{ ml/min}. \end{aligned} \quad (32)$$

Pri tem smo deleža O_2 v venski in arterijski krvi iz zgornjega dela pljuč razbrali s slike 4c ob upoštevanju $P_{aCO_2}' = 134$ mmHg in $P_{vO_2} = 40$ mmHg.

V spodnjem delu pljuč se torej odda preostali CO_2 in sprejme preostali O_2 :

$$\begin{aligned} \dot{V}_{CO_2}'' &= \dot{V}_{CO_2TOT} - \dot{V}_{CO_2}' = \\ &= 200 \text{ ml/min} - 51 \text{ ml/min} = 149 \text{ ml/min}, \end{aligned} \quad (33)$$

$$\begin{aligned} \dot{V}_{O_2}'' &= \dot{V}_{O_2TOT} - \dot{V}_{O_2}' = 250 \text{ ml/min} - \\ &- 25,5 \text{ ml/min} = 224,5 \text{ ml/min}. \end{aligned} \quad (34)$$

Iz tega sledi, da je respiratorni količnik v spodnjem delu enak:

$$RQ'' = \frac{\dot{V}_{CO_2}''}{\dot{V}_{O_2}''} = \frac{149 \text{ ml/min}}{224,5 \text{ ml/min}} \approx 0,66. \quad (35)$$

Zdaj lahko konstruiramo tudi odnosa med P_{CO_2} in P_{O_2} , kot ga določata AV in Q pri $RQ = 0,66$,

in poiščemo njuno presečišče, ki določa vrednosti P_{aCO_2}'' in P_{aO_2}'' (slika 8).

Spodnji del pljuč v našem modelu torej zapušča slabše arterializirana kri kot v zgornjem delu. Vrednost delnega tlaka CO_2 $P_{aCO_2}'' = 41$ mmHg je spodaj višja kot zgoraj ($P_{aCO_2}' \approx 32$ mmHg) in višja kot v krvi, ki zapušča pljuča v primeru modela z enim samim razdelkom ($P_{aCO_2} = 40$ mmHg). Delni tlak O_2 v arterijski krvi v spodnjem delu doseže nižjo vrednost ($P_{aO_2}'' = 87$ mmHg) kot v zgornjem delu pljuč ($P_{aO_2}' = 134$ mmHg) in v pljučih z enim samim razdelkom ($P_{aO_2} = 100$ mmHg).

Arterijska kri iz zgornjega in spodnjega dela se pomeša in da končno mešano arterijsko kri. Izračunajmo zdaj še vrednosti P_{aCO_2} in P_{aO_2} v mešani arterijski krvi (P_{AMIXCO_2} in P_{AMIXO_2}). Odnos med vsebnostjo CO_2 in P_{aCO_2} je na območju v našem primeru veljavnih tlakov linearen, predpostavimo pa tudi, da je odnos med vsebnostjo O_2 in P_{aO_2} med delnima tlakoma 87 mmHg in 134 mmHg praktično linearen (glej sliko 4c). Iz zgornjega dela pljuč priteče devetkrat manjši pretok kot iz spodnjega. To pomeni, da bo po premešanju krvi iz zgornjega in spodnjega dela vrednost tlakov zavzela vrednost med vrednostima v krvi iz posameznega dela, da pa bo pri doseženih končnih vrednostih P_{AMIXCO_2} in P_{AMIXO_2} imela večji vpliv kri iz spodnjega dela, ker je več. Vsak majhen del krvi iz zgornjega dela vsebuje več kisika kot vsak majhen del krvi iz spodnjega dela, tako da po premešanju kisik difundira iz krvi, v kateri ga je več, v kri, v kateri ga je manj. Ko zapusti s kisikom bogatejšo kri dovolj kisika, da delni tlak v njej pade za 9 mmHg, naraste tlak v krvi iz spodnjega dela za 1 mmHg. Slednje krvi je namreč devetkrat več in za dani volumen kisika, ki pride iz s kisikom bogatejše krvi, si lahko predstavljamo, da se razdeli na devet delov, od katerih vsak v svoji devetini volumna krvi iz spodnjega dela delni tlak dvigne za 1 mmHg. Za določitev vrednosti P_{AMIXO_2} nastavimo enačbo, ki vsebuje pravkar povedano. Stacionarno stanje se vzpostavi, ko se tlak v krvi iz zgornjega dela zniža do ravnovesne vrednosti, tlak v krvi iz spodnjega dela pa zviša do

ravnovesne vrednosti. Tlak v krvi iz zgornjega dela pade devetkrat bolj, kot naraste tlak v krvi iz spodnjega dela:

$$P_{aMIXO_2} = P_{aO_2}' - 9x = P_{aO_2}'' + x \Rightarrow$$

$$x = \frac{P_{aO_2}' - P_{aO_2}''}{10} = \frac{134 \text{ mmHg} - 87 \text{ mmHg}}{10} = 4,7 \text{ mmHg} \Rightarrow \quad (36)$$

$$P_{aMIXO_2} = P_{aO_2}' - 9x = 134 \text{ mmHg} - 42,3 \text{ mmHg} = 91,7 \text{ mmHg} \approx 92 \text{ mmHg}.$$

Podoben premislek za P_{aMIXCO_2} da enačbo:

$$P_{aMIXCO_2} = P_{aCO_2}' + 9x = P_{aCO_2}'' - x \Rightarrow$$

$$x = \frac{P_{aCO_2}'' - P_{aCO_2}'}{10} \approx \frac{41 \text{ mmHg} - 32 \text{ mmHg}}{10} = 0,9 \text{ mmHg} \Rightarrow \quad (37)$$

$$P_{aMIXCO_2} = P_{aCO_2}' + 9x = 32 \text{ mmHg} + 8,1 \text{ mmHg} = 40,1 \text{ mmHg} \approx 40 \text{ mmHg}.$$

P_{aMIXCO_2} je na širokem področju delnih tlakov neposredno odvisen praktično samo od razporeditve perfuzije skozi en in drug del in od delnega tlaka CO_2 v enem in drugem delu. Vezavna krivulja za O_2 pa je na območju delnih tlakov pod 87 mmHg nelinearna. V splošnem zato velja, da vsak liter krvi z nižjim delnim tlakom od normalnega vsebuje razmeroma veliko manj O_2 , vsak liter krvi z višjim delnim tlakom od normalnega pa le malo več O_2 . **P_{aMIXO_2} je zato odvisen od razporeditve perfuzije skozi en in drug del in od vsebnosti O_2 v krvi v enem in drugem delu.** V našem primeru slednje ni zelo izrazito, saj je desno od vrednosti $P_{aO_2}' = 87 \text{ mmHg}$ vezavna krivulja že praktično linearna. Učinek pa bi bil bolj izrazit, če bi kri iz spodnjega dela imela P_{aO_2} bistveno nižji od te vrednosti.

Tudi alveolni zrak iz enega in drugega dela pljuč se med izdihom združi in premeša ter da mešani alveolni zrak. Vrednosti delnih tlakov CO_2 in O_2 v mešanem alveolnem zraku (P_{aMIXCO_2} in P_{aMIXO_2}) dobimo, če upoštevamo Fickov princip ohranitve mas (množine, volumna), ki pravi, da v mešani alveolni zrak (AV_{TOT}) z deležem kisika F_{AMIXO_2} in deležem CO_2 F_{AMIXCO_2} prispevata alveolni zrak iz zgornjega dela (AV') z deležema plinov F_{AMIXO_2}' in F_{AMIXCO_2}' in iz spodnjega dela (AV'') z deležema plinov F_{AMIXO_2}'' in F_{AMIXCO_2}'' . Deleže lahko izrazimo z delnimi tlaki (glej enačbo 19 v prvem delu pregleda Fiziologije pljuč).

Pretok CO_2 z mešanim alveolnim zrakom je enak vsoti pretokov CO_2 iz zgornjega in iz spodnjega dela:

$$AV_{TOT} \cdot \frac{P_{aMIXCO_2}}{P_{BAR} \cdot k} = AV' \cdot \frac{P_{ACO_2}'}{P_{BAR} \cdot k} + AV'' \cdot \frac{P_{ACO_2}''}{P_{BAR} \cdot k} \Rightarrow$$

$$P_{aMIXCO_2} = \frac{AV' \cdot P_{ACO_2}' + AV'' \cdot P_{ACO_2}''}{AV_{TOT}} = \quad (38)$$

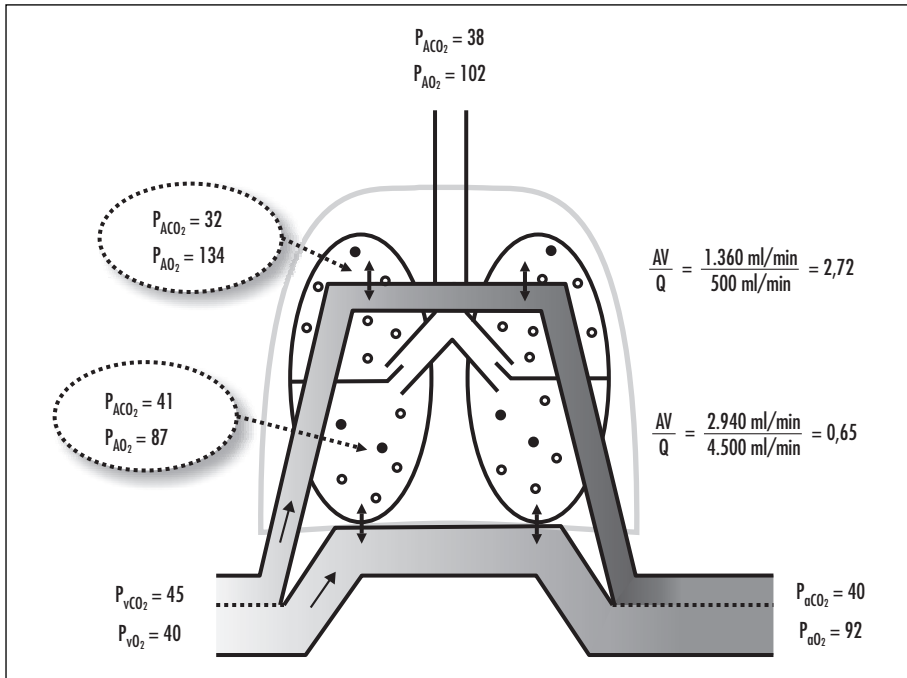
$$\frac{1.360 \text{ ml/min} \cdot 32,25 \text{ mmHg} + 2.940 \text{ ml/min} \cdot 41 \text{ mmHg}}{4.300 \text{ ml/min}} \approx 38 \text{ mmHg}.$$

Pretok O_2 z mešanim alveolnim zrakom je enak vsoti pretokov O_2 iz zgornjega in iz spodnjega dela:

$$AV_{TOT} \cdot \frac{P_{aMIXO_2}}{P_{BAR} \cdot k} = AV' \cdot \frac{P_{AO_2}'}{P_{BAR} \cdot k} + AV'' \cdot \frac{P_{AO_2}''}{P_{BAR} \cdot k} \Rightarrow$$

$$P_{aMIXO_2} = \frac{AV' \cdot P_{AO_2}' + AV'' \cdot P_{AO_2}''}{AV_{TOT}} = \quad (39)$$

$$\frac{1.360 \text{ ml/min} \cdot 134 \text{ mmHg} + 2.940 \text{ ml/min} \cdot 87 \text{ mmHg}}{4.300 \text{ ml/min}} \approx 102 \text{ mmHg}.$$



Slika 9. Vrednosti parametrov v modelu pljuč, ki sestajijo iz dveh delov. V zgornji in spodnji del priteka enaka venska kri, en in drug del pa zapušča različna arterijska kri. V oba dela z AV doteka enak ovlažen trahealni zrak, sestava zraka v alveolah zgornjega in spodnjega dela pa je drugačna. Stopnja sivine simbolizira stopnjo arterializacije krvi.

Razdelitev pljuč na dva neenaka dela ima v našem primeru za posledico, da se kvantitativno enaka izmenjava CO_2 in O_2 med krvjo in alveolnim zrakom kot v primeru enega samega razdelka vrši pri nižjem P_{aO_2} in manjši višjem P_{aCO_2} kot v primeru, ko v modelu »pljuč kot celote« upoštevamo en sam razdelek. Prav tako je moč opaziti, da delna tlaka P_{aO_2} in P_{aCO_2} v mešani arterijski krvi nista enaka vrednostima v mešanem alveolnem zraku, kot je to primer v modelu z enim razdelkom. Pravimo tudi, da se pojavi alveoloarterijska razlika v delnih tlakih CO_2 (AaD_{CO_2}) in O_2 (AaD_{O_2}):

$$\begin{aligned} AaD_{CO_2} &= P_{AMIXCO_2} - P_{aMIXCO_2} = \\ &= 38 \text{ mmHg} - 40 \text{ mmHg} = -2 \text{ mmHg}, \end{aligned} \quad (40)$$

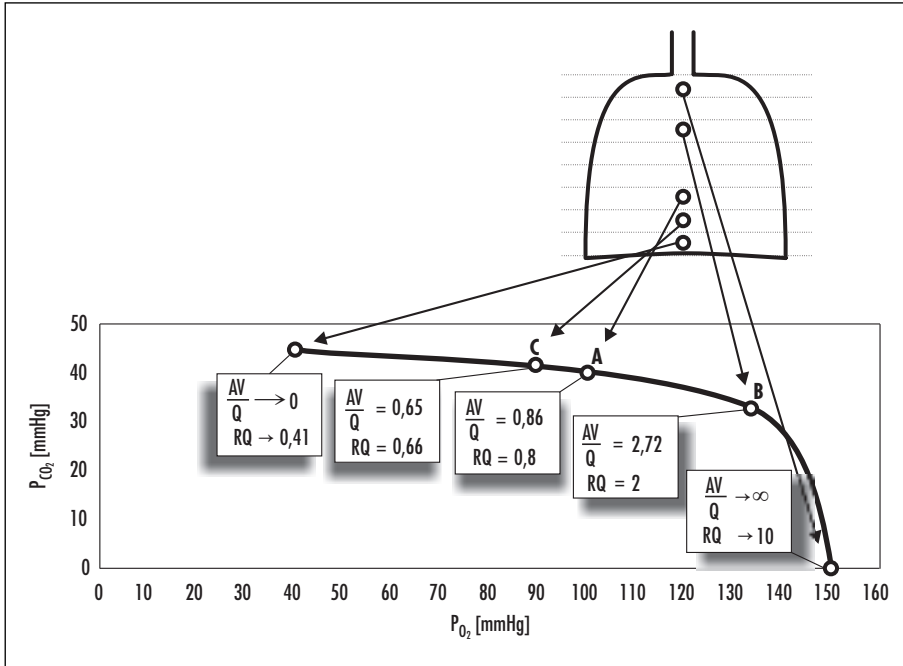
$$\begin{aligned} AaD_{O_2} &= P_{AMIXO_2} - P_{aMIXO_2} = \\ &= 102 \text{ mmHg} - 92 \text{ mmHg} = 10 \text{ mmHg}. \end{aligned} \quad (41)$$

Vrednosti posameznih parametrov v modelu pljuč, sestavljenih iz zgornjega in spodnjega dela, pregledno povzema slika 9.

Alveoloarterijska razlika predvsem v primeru CO_2 jasno pokaže drugačnost modela z dvema razdelkoma od modela iz enega razdelka. P_{aMIXCO_2} je namreč v tem primeru (40,1 mmHg) praktično enak kot v primeru modela z enim razdelkom (40 mmHg), pri čemer pa pri slednjem ni alveoloarterijske razlike.

Realna pljuča

Realna pljuča vsakega posameznika sestajijo iz številnih majhnih, različnih razdelkov. Od apeksa proti bazi v realnih pljučih razmerje AV/Q za vsak majhen del zvezno pada, skupaj z njim pa pada tudi RQ . Na **skrajnem vrhu pljuč** so alveoli, ki so slabo predihani, njihova prekrvljenost pa se približuje vrednosti 0. Razmerje AV/Q je zato blizu neskončnosti, sestava alveolnega zraka je enaka sestavi vdihanega zraka. Majhna količina krvi, ki teče skozi relativno neskončno predihane alveole, zlahka oddaja CO_2 , dokler ga vsebuje in dokler ne steče mimo površine, kjer se vrši



Slika 10. Odnos med P_{CO_2} in P_{O_2} , kot ga določata AV in Q pri vseh možnih RQ . Vnesene so točke, ki smo jih obravnavali do sedaj (točke A, B, C in točki na obeh koncih), s prikazanimi vrednostmi razmerja AV/Q in RQ .

izmenjava plinov, saj je delni tlak $P_{ACO_2} = 0$. Prav tako pa kljub difuziji CO_2 P_{ACO_2} praktično ne naraste, ker je AV praktično neskončna in vsaka molekula CO_2 , ki iz krvi pride v alveole, le-te tudi takoj zapusti. Tlačni gradient za difuzijo CO_2 je ogromen in če si zamislimo, da je kri v stiku z alveoli dovolj dolgo, lahko teoretično odda ves CO_2 , ki ga vsebuje (520 ml/l). Z O_2 je precej drugače. Delni tlak kisika v alveolih kljub neskončni ventilaciji ne more preko vrednosti v trahealnem zraku ($P_{ITO_2} = 150$ mmHg) in v krvi, ki priteče v neskončno predihane alveole, delni tlak O_2 naraste do te vrednosti, nato pa kri ne sprejema več kisika. Poleg tega se vsebnost kisika v območju delnega tlaka od 100 mmHg do 150 mmHg le zanemarljivo poveča (za 1,5 ml), saj je vezavna krivulja za kisik pri visokih P_{AO_2} zelo položna (pri porastu za dodatnih 100 mmHg kri sprejme približno dodatne 3 ml prosto raztopljenega O_2). Vsak liter krvi zato sprejme 1,5 ml O_2 . Z drugimi besedami, v zgornjem delu pljuč je izmenjava plinov omejena s pretokom in največji teoretično dosegljivi RQ

določa razmerje pretokov plinov s krvjo v alveole iz enačbe (21):

$$RQ' = \frac{\dot{V}_{CO_2}'}{\dot{V}_{O_2}'} = \frac{F_{vCO_2}' - F_{aCO_2}'}{F_{aO_2} - F_{vO_2}} = \frac{0,52 - 0}{0,2015 - 0,15} \approx 10 \quad (42)$$

Na skrajni bazi pljuč najdemo alveole, ki so dobro predihani, njihova prekrvljenost pa je nesorazmerno večja in razmerje AV/Q je blizu vrednosti 0. Sestava alveolnega zraka je v teh delih takšna, da sta P_{ACO_2} in P_{AO_2} enaka vrednostima v venski krvi, ki priteka v alveole, torej $P_{ACO_2} = 45$ mmHg in $P_{AO_2} = 40$ mmHg. Glede na veliko perfuzijo mala količina svežega zraka, ki z AV prispe v alveole, takoj odda ves kisik do točke, ko P_{AO_2} v njem pade na 40 mmHg, hkrati sprejme iz njega toliko CO_2 , da P_{ACO_2} v njem naraste na 45 mmHg. Izmenjava plinov v teh najbolj bazalnih delih je omejena z ventilacijo in teoretični RQ v tem primeru določa razmerje pretokov plinov z alveolnim zrakom iz enačbe 22:

$$RQ'' = \frac{\dot{V}_{CO_2}''}{\dot{V}_{O_2}''} = \frac{P_{ACO_2}''}{P_{ITO_2}'' - P_{AO_2}''} =$$

$$= \frac{45 \text{ mmHg}}{150 \text{ mmHg} - 40 \text{ mmHg}} \approx 0,41. \quad (43)$$

V realnih pljučih v vsakem majhnem delu parenhima vlada določena vrednost razmerja AV/Q in določen RQ (slika 10). Vrednosti se na način, prikazan na sliki 10, spreminjajo vzdolž osi »apeks-baza pljuč« le v primeru pokončne drže. Če se spomnimo obeh uvodnih poglavij tega prispevka, namreč vzrok prikazane razporeditve AV/Q leži v gravitaciji. Na skrajnem apeksu se vrednost razmerja AV/Q približuje neskončnosti, na bazi vrednosti 0. Vmes na določeni višini vrednost razmerja zavzame tudi vrednosti, ki smo jih izračunali za zgornji del, za spodnji del in za pljuča kot celoto. Pri določenem posamezniku z normalno funkcijo pljuč lahko izmerimo vrednosti delnih tlakov plinov v venski krvi in mešani arterijski krvi in tipično dobimo vrednosti, kakršne smo upoštevali v modelu pljuč kot celote.

Te vrednosti pa so rezultat številnih majhnih heterogenih prispevkov k izmenjavi plinov, ki jih prispevajo posamezni majhni deli pljuč. Pljuča, ki delujejo normalno, zaradi heterogenosti ne delujejo na teoretično najbolj optimalen način, ki je tisti, pri katerem se obnašajo kot v našem modelu z enim razdelkom. Pri normalnem posamezniku bi lahko izmerili tudi hitrost nastajanja CO_2 in porabe O_2 , AV in Q in izračunali teoretični vrednosti P_{aMIXCO_2} in P_{aMIXO_2} , ki veljata za model z enim razdelkom. Za P_{aMIXCO_2} bi v tem primeru glede na resnično izmerjen P_{aMIXCO_2} tipično dobili malenkost nižjo vrednost, za P_{aMIXO_2} pa višjo od izmerjenega P_{aMIXO_2} . To smo pokazali tudi v primeru modela pljuč iz dveh delov, pri katerem je bila vrednost P_{aMIXCO_2} malenkost višja od modela z enim razdelkom in vrednost P_{aMIXO_2} malo nižja.

Bralca vabimo, da študij fiziologije dihanja nadaljuje s prebiranjem tretjega dela Fiziologije pljuč, v katerem pokažemo, kako večje heterogenosti od normalnih v razmerju AV/Q spremenijo delovanje pljuč, in podamo razlago za racionalno diferencialno diagnostiko različnih vzrokov motenj izmenjave plinov v pljučih.

LITERATURA

- West JB. Respiratory Physiology: The Essentials. 7th ed. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins; 2005.
- West JB. Pulmonary Pathophysiology: The Essentials. 7th ed. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins; 2008.
- Whipp BJ. Pulmonary Ventilation. In: Greger R, Windhorst U, eds. Comprehensive human physiology. From cellular mechanisms to integration. 1st ed. Vol. 2. Heidelberg: Springer; 1996. p. 2015–36.
- Staub NC, Dawson CA. Pulmonary and Bronchial Circulation. In: Greger R, Windhorst U, eds. Comprehensive human physiology. From cellular mechanisms to integration. 1st ed. Vol. 2. Heidelberg: Springer; 1996. p. 2071–8.
- Morrell M. Respiration. In: Petersen OH, ed. Human Physiology: Lecture Notes. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 425–93.
- Živin M. Tipi hipoksij in cianoza. In: Ribarič S, ed. Seminarji iz patološke fiziologije. 1st ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2008. p. 73–80.
- Kohl FV. Lunge und Atmung. In: Siegenthaler W, ed. Klinische Pathophysiologie. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2001. p. 745–77.
- Bartels H. Gaswechsel. In: Keidel WD, ed. Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 1975. p. 41–435.
- Despopoulos A, Silbernagl S. Respiration. In: Despopoulos A, Silbernagl S, eds. Color Atlas of Physiology. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 106–36.
- Thews G, Thews O. Lungenatmung. In: Schmidt RF, Lang F, eds. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 30th ed. Heidelberg: Springer; 2007. p. 755–85.
- Jelkmann W. Atemgastransport. In: Schmidt RF, Lang F, eds. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 30th ed. Heidelberg: Springer; 2007. p. 803–15.
- Bakran I, Žuškin E. Poremećaji disanja. In: Gamulin S, Marušić M, Krvavica S, eds. Patofiziologija. 2nd ed. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1990. p. 903–28.

13. Guyton AC, Hall JE. Pulmonary Ventilation. In: Guyton AC, Hall JE, eds. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 471–80.
14. Guyton AC, Hall JE. Pulmonary Circulation, Pulmonary Edema, Pleural Fluid. In: Guyton AC, Hall JE, eds. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 483–9.
15. Boron WF. Transport of Oxygen and Carbon Dioxide in the Blood. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 672–84.
16. Boron WF. Gas Exchange in the Lungs. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 685–99.
17. Boron WF. Ventilation and Perfusion of the Lungs. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 700–24.
18. Cloutier M. The Respiratory System. In: Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, et al., eds. Physiology. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2004. p. 443–536.
19. Dietl P, Deetjen P. Atmung. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, eds. Physiologie. 4th ed. München: Urban&Fischer; 2005. p. 481–513.
20. Baumann R, Kurtz A. Atmung. In: Klinker R, Pape HC, Kurtz A, et al., eds. Physiologie. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2010. p. 258–312.
21. Riley RL, Cournand A. Ideal alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. *J Appl Physiol.* 1949; 1 (12): 825–47.
22. Levitzky MG. Teaching the effects of gravity and intravascular and alveolar pressures on the distribution of pulmonary blood flow using a classic paper by West et al. *Adv Physiol Educ.* 2006; 30 (1): 5–8.
23. Permutt S, Bromberger-Barnea B, Bane HN. Alveolar pressure, pulmonary venous pressure, and the vascular waterfall. *Med Thorac.* 1962; 19: 239–60.
24. Rahn H. A concept of mean alveolar air and the ventilation-blood flow relationships during pulmonary gas exchange. *Am J Physiol.* 1949; 158 (1): 21–30.
25. Fehn WO, Rahn H, Otis AB. A theoretical study of the composition of the alveolar air at altitude. *Am J Physiol.* 1946; 146: 637–53.
26. Riley RL, Cournand A. Analysis of factors affecting partial pressures of oxygen and carbon dioxide in gas and blood of lungs: theory. *J Appl Physiol.* 1951; 4 (2): 77–101.
27. West JB. Distribution of gas and blood in the normal lungs. *Br Med Bull.* 1963; 19: 53–8.

Andraž Stožer¹, Jurij Dolenšek², Marjan Slak Rupnik³

Fiziologija pljuč – tretji del

Pulmonary Physiology – Part Three

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fiziologija pljuč, hipoksemija, ventilacija alveolnega mrtvega prostora, šant, diagnostika

V tretjem in zadnjem delu pregleda podrobno in kvantitativno analiziramo vpliv ventilacije alveolnega mrtvega prostora in šanta na izmenjavo plinov in predstavimo racionalen pristop k diferencialni diagnostiki dveh najpogostejših vzrokov motenega delovanja pljuč. Na koncu predstavimo najpomembnejše elemente uravnavanja dihanja.

ABSTRACT

KEY WORDS: pulmonary physiology, hypoxemia, alveolar dead space ventilation, shunt, diagnosis

In the third and final part of our review, we thoroughly and quantitatively analyse the influence of alveolar dead space ventilation and shunt on the pulmonary exchange of gases and present a rationale for the differential diagnosis of two most common causes of impaired pulmonary function. At the end, we present the most important elements involved in the regulation of breathing.

¹ Asist. Andraž Stožer, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; stozera@googlemail.com

² Asist. dr. Jurij Dolenšek, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

³ Prof. dr. Marjan Slak Rupnik, univ. dipl. biol., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

UVOD

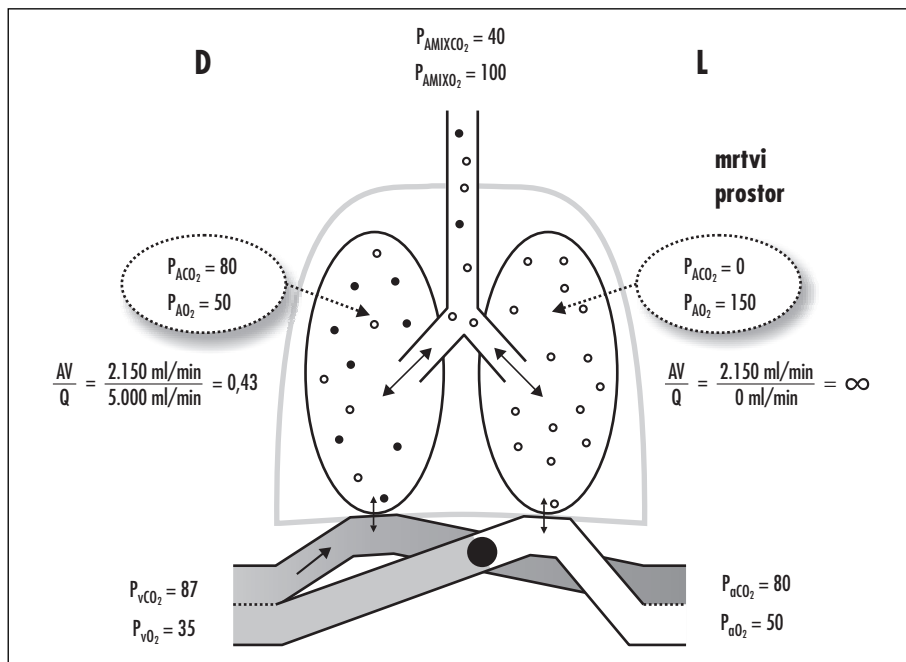
Potem ko smo v prvem delu »Fiziologije pljuč« opredelili odnose med tlaki, volumni in pretoki, analizirali mehaniko dihanja, izpeljali alveolno plinsko enačbo in pokazali na vlogo difuzije preko alveolokapilarne membrane pri izmenjavi plinov, v drugem delu »Fiziologije pljuč« pa podrobno spoznali vlogo razmerja med ventilacijo in perfuzijo (AV/Q) pri določanju učinkovitosti izmenjave plinov, lahko končno razumemo tudi patogenezo bolezenskih stanj, ki na značilen način spremenijo razmerje AV/Q v manjšem ali večjem delu pljuč. Ta stanja so po eni strani najpogostejši vzrok motene izmenjave plinov v pljučih, po drugi strani pa podrobno razumevanje omogoča racionalno diagnostiko in terapijo

teh stanj. Naš pregled fiziologije pljuč zaključujemo s predstavitvijo osnovnih konceptov uravnavanja dihanja.

VENTILACIJA ALVEOLNEGA MRTVEGA PROSTORA

Predstavljajmo si, da se iz tromba v globoki veni v spodnji okončini odtrga embolus, ki s krvnim obtokom po spodnji votli veni (lat. *vena cava inferior*) doseže desni preddvor, desni prekat, ta pa ga iztisne v pljučno arterijo. Embolus naj bo dovolj majhen, da potuje skozi deblo pljučne arterije in dovolj velik, da v celoti zamaši eno od obeh glavnih vej, recimo levo (slika 1).

Če predpostavimo, da se celotna pljučna prekrvitev (perfuzija, Q_{TOT}), ne spremeni¹,



Slika 1. Posledice ventilacije alveolnega mrtvega prostora. Na shemi je embolus prekinil perfuzijo levega dela pljuč. Označeni so delni tlaki v alveolah desne in leve polovice pljuč, v mešanem alveolnem zraku, v venski in v mešani arterijski krvi. Stopnja sivine označuje stopnjo arterializacije krvi. D – desno, L – levo, P_{AMIXCO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v izdihanem zraku, P_{AMIXO_2} – delni tlak kisika v izdihanem zraku, P_{ACO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v zraku v alveolith, P_{AO_2} – delni tlak kisika v zraku v alveolith, P_{vCO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v venski krvi, P_{vO_2} – delni tlak kisika v venski krvi, P_{aCO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi, P_{aO_2} – delni tlak kisika v arterijski krvi, AV/Q – razmerje med alveolno ventilacijo in perfuzijo.

¹ Zamašitev ene glavne veje dvakrat poveča upor v pljučnem žilju, srednji arterijski tlak v pulmonalni arteriji se pri nespremenjenem Q_{TOT} dvakrat poveča.

celotna količina krvi teče skozi desno polovico pljuč, kar dvakrat poveča perfuzijo v tem delu. Če se tudi celotna alveolna ventilacija (AV_{TOT}) ne spremeni, gre polovica skupne alveolne ventilacije na račun ventilacije desne polovice (AV_D) in polovica na račun ventilacije leve polovice pljuč (AV_L). Če uporabimo vrednost $AV_{TOT}=4,3\text{ l/min}$, je razmerje AV/Q na desni strani enako:

$$\frac{AV_D}{Q_D} = \frac{2,15\text{ l/min}}{5\text{ l/min}} = 0,43, \quad (1)$$

na levi pa:

$$\frac{AV_L}{Q_L} = \frac{2,15\text{ l/min}}{0\text{ l/min}} = \infty. \quad (2)$$

Pljučna embolija v našem primeru prepolovi razmerje med ventilacijo in perfuzijo na zdravi (desni) strani in ga poveča do neskončnosti na oboleli (levi) strani. Na zdravi strani se odda ves v presnovi nastali CO_2 in sprejme ves v presnovi potreben O_2 , saj na bolni strani ni perfuzije! Za delna tlaka CO_2 in O_2 v alveolnem zraku na desni polovici uporabimo alveolni enačbi za CO_2 in O_2 ² (spomnimo se, da je delni tlak CO_2 v zraku v alveolih, $P_{\text{ACO}_2} = 40\text{ mmHg}$ za pljuča brez embolije, za respiratorni količnik upoštevamo $RQ = 0,8$):

$$P_{\text{ACO}_2}^D = \frac{\dot{V}_{\text{CO}_2}}{0,5 \cdot AV_{TOT}} \cdot P_{\text{BAR}} \cdot k = \frac{P_{\text{ACO}_2}^L}{0,5} = 80\text{ mmHg} \quad (3)$$

in

$$P_{\text{AO}_2}^D = P_{\text{O}_2\text{IT}} - \frac{P_{\text{ACO}_2}^D}{RQ} = 50\text{ mmHg}. \quad (4)$$

In za levo polovico:

$$P_{\text{ACO}_2}^L = \frac{0}{0,5 \cdot AV} \cdot P_{\text{BAR}} \cdot k = 0\text{ mmHg} \quad (5)$$

in

$$P_{\text{AO}_2}^L = P_{\text{O}_2\text{INS}} - \frac{P_{\text{ACO}_2}^L}{RQ} = 150\text{ mmHg}. \quad (6)$$

Sestava alveolnega zraku na levi strani je enaka sestavi ovlaženega zraku v sapniku, saj tu zaradi odsotnosti perfuzije ne pride do izmenjave

plinov. Ta prostor se zato v funkcionalnem smislu vede kot mrtvi prostor. Imenujemo ga alveolni mrtvi prostor in skupaj z anatomskim mrtvim prostorom sestavlja fiziološki mrtvi prostor. Na desni strani pa je pljučna embolija dvakrat povečala P_{ACO_2} in zmanjšala delni tlak kisika v alveolnem zraku (P_{AO_2}) na polovico.

K CO_2 in O_2 v skupnem izdihanem zraku prispevata CO_2 in O_2 tako iz desne kot tudi leve polovice pljuč. Količina CO_2 , ki se izdiha v mešanem alveolnem zraku, je vsota prispevkov iz obeh delov pljuč. Izdihana količina je enaka produktu med AV_{TOT} in deležem v ustreznem zraku, slednji pa razmerju med delnim tlakom (ustrezno korigiranim za faktor $k = 1,13$)³ in barometričnim tlakom. Izdihana količina na časovno enoto je enaka vsoti prispevkov iz desne in leve polovice:

$$\dot{V}_{\text{CO}_2} = AV_{TOT} \cdot \frac{P_{\text{AMIXCO}_2}}{P_{\text{BAR}} \cdot k} = 0,5 \cdot AV_{TOT} \cdot \left(\frac{P_{\text{ACO}_2}^D}{P_{\text{BAR}} \cdot k} + 0,5 \cdot AV_{TOT} \cdot \frac{P_{\text{ACO}_2}^L}{P_{\text{BAR}} \cdot k} \right) \quad (7)$$

Od tod dobimo za vrednost delnega tlaka CO_2 v mešanem alveolnem zraku (P_{AMIXCO_2}):

$$P_{\text{AMIXCO}_2} = 0,5 \cdot P_{\text{ACO}_2}^D + 0,5 \cdot P_{\text{ACO}_2}^L = 0,5 \cdot 80 + 0,5 \cdot 0 = 40\text{ mmHg}. \quad (8)$$

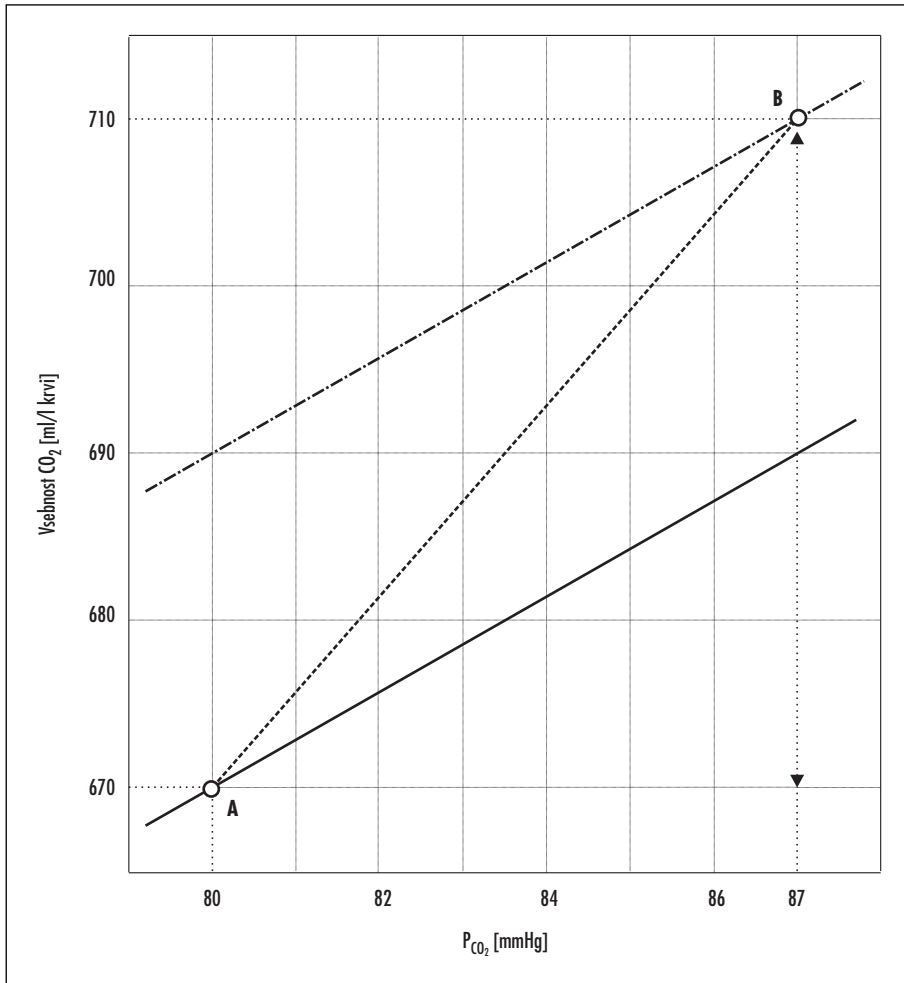
Analogno za delni tlak O_2 v mešanem alveolnem zraku (P_{AMIXO_2}) dobimo:

$$P_{\text{AMIXO}_2} = 0,5 \cdot P_{\text{AO}_2}^D + 0,5 \cdot P_{\text{AO}_2}^L = 0,5 \cdot 50 + 0,5 \cdot 150 = 100\text{ mmHg}. \quad (9)$$

V mešanem alveolnem zraku sta vrednosti P_{ACO_2} in P_{AO_2} enaki, kot če ne bi prišlo do embolije. Kako pa se glede na normalne vrednosti spremenijo delni tlaki CO_2 in O_2 v arterijski in venski krvi, torej P_{ACO_2} , P_{AO_2} , P_{VCO_2} in P_{VO_2} ? Kri teče samo skozi desno polovico in P_{ACO_2} doseže vrednost P_{ACO_2} desne strani ($P_{\text{ACO}_2}^D$). Odnos med vsebnostjo CO_2 in delnim tlakom CO_2 prikazuje slika 2. Z grafa razberemo, da vsak liter krvi z delnim tlakom $P_{\text{ACO}_2} = 80\text{ mmHg}$ vsebuje 670 ml CO_2 . Pri presnovni produkciji

² Razlago naj bralec poišče v prvem delu »Fiziologije pljuč«.

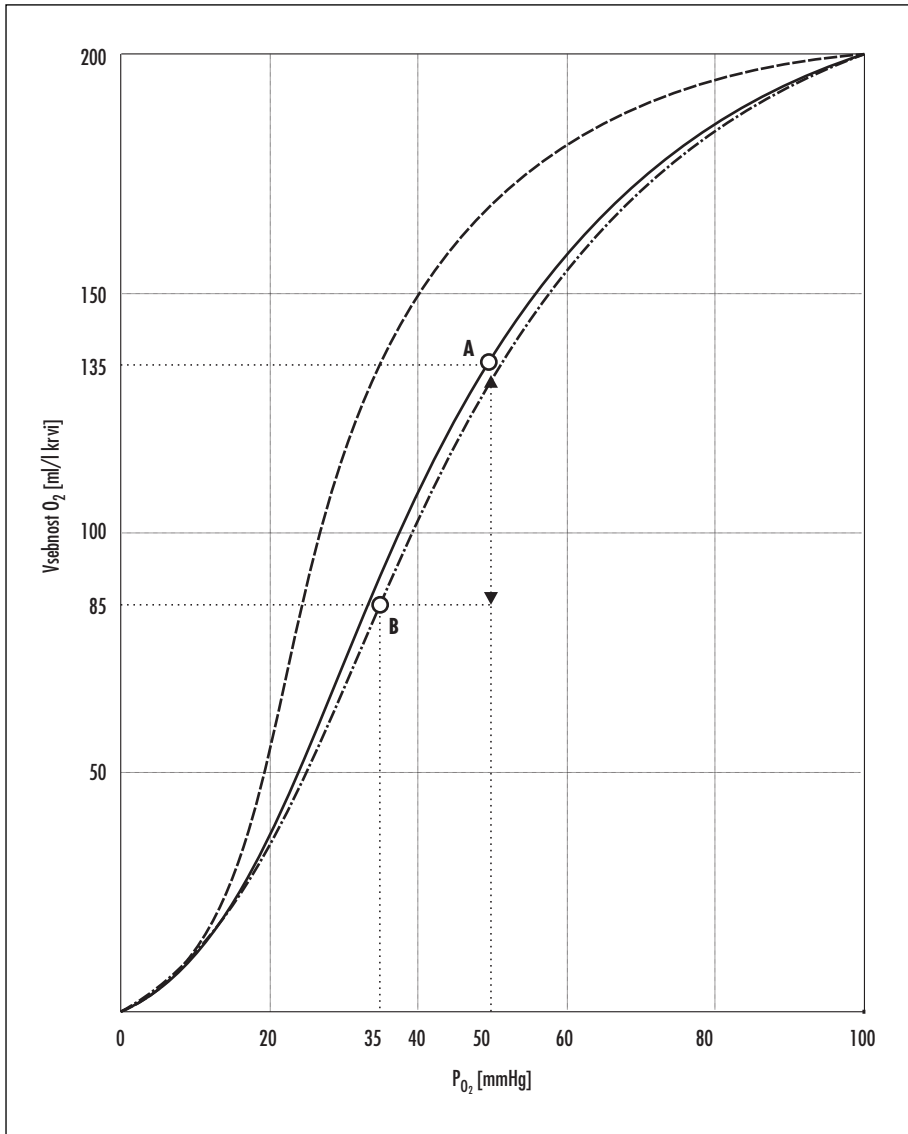
³ Razlago naj bralec poišče v prvem delu »Fiziologije pljuč«.



Slika 2. Vsebnost CO_2 v odvisnosti od P_{CO_2} in P_{O_2} v arterijski krvi (polna črta, točka A) in v venski krvi (črta-pika, točka B). Pri nižjem delnem tlaku kisika v venski krvi pri danem P_{CO_2} vsak liter krvi sprejme 20 ml več CO_2 . To je t. i. Haldanov učinek in povzroči vzporeden premik vezavne krivulje za CO_2 za 20 ml/l navzgor (črta-pika). Za vsebnost hemoglobina v krvi je upoštevana koncentracija 150 g/l. P_{CO_2} – delni tlak CO_2 .

CO_2 (\dot{V}_{CO_2}), enaki 200 ml/min, vsak liter od 5 litrov krvi v perifernih tkivih sprejme petino volumna CO_2 , to je 40 ml CO_2 . Zato vsebnost CO_2 za vsak liter krvi naraste na 710 ml/l. V venski krvi je v primerjavi z arterijsko krvjo nižji delni tlak kisika (glej spodaj), zaradi česar kri pri isti vrednosti P_{CO_2} sprejme več CO_2 (Haldanov učinek, črta-pika na grafu). Ob upoštevanju omenjenega učinka in privzetih 40 ml CO_2 na liter krvi razberemo z grafa, da je $P_{VCO_2} = 87$ mmHg.

Ker kri teče samo skozi desno polovico, je tudi P_{aO_2} enak vrednosti $P_{AO_2}^D$. Vsebnost O_2 v odvisnosti od delnega tlaka kisika je prikazana na sliki 3. Upoštevali smo, da pri višjem P_{CO_2} za vsak dani P_{O_2} kri sprejme manj kisika (Bohrov učinek). Z grafa razberemo, da vsak liter krvi z delnim tlakom $P_{aO_2} = 50$ mmHg (in delnim tlakom $P_{aCO_2} = 80$ mmHg) vsebuje 135 ml O_2 . V perifernih tkivih (kjer je $P_{aCO_2} = 87$ mmHg) pri porabi O_2 , enaki 250 ml/min, vsak liter odda 50 ml O_2 . Vsebnost zato pade na 85 ml/l, P_{VO_2} pa znaša 35 mmHg.



Slika 3. Vsebnost O_2 v odvisnosti od P_{O_2} in P_{CO_2} v arterijski krvi (polna črta, točka A) in v venski krvi pri P_{CO_2} 87 mmHg (črta-pika, točka B). Vežavna krivulja hemoglobina pri normalni vrednosti P_{CO_2} (40 mmHg) je prikazana s tanko polno črto. Navpične navzdol obrnjene puščice označujejo Bohrov učinek pri zvišanem P_{CO_2} . Navpičen odsek med konicama puščic prikazuje razliko v vsebnosti O_2 med arterijsko in vensko krvjo. Pri višjem delnem tlaku CO_2 v venski krvi pri danem P_{O_2} vsak liter krvi vsebuje manj (odda več) O_2 . To je t. i. Bohrov učinek in povzroči premik vežavne krivulje za O_2 navzdol (črta-pika). Za vsebnost hemoglobina v krvi je upoštevana koncentracija 150 g/l. Za konstanto vežave O_2 na hemoglobin je upoštevana vrednost 1,33 ml/g. PO_2 – delni tlak kisika.

Alveoloarterijska razlika v delnih tlakih CO_2 (AaD_{CO_2}) znaša:

$$AaD_{CO_2} = P_{AMIXCO_2} - P_{aCO_2} = 40 \text{ mmHg} - 80 \text{ mmHg} = -40 \text{ mmHg}. \quad (10)$$

Alveoloarterijska razlika v delnih tlakih O_2 (AaD_{O_2}) pa:

$$AaD_{O_2} = P_{AMIXO_2} - P_{aO_2} = 100 \text{ mmHg} - 50 \text{ mmHg} = 50 \text{ mmHg}. \quad (11)$$

KOMPENZATORNI ODZIVI PRI VENTILACIJI ALVEOLNEGA MRTVEGA PROSTORA

Po nastanku pljučne embolije pride do kompenzatornih odzivov. Na strani pljuč z ventilacijo alveolnega mrtvega prostora pride do:

- lokalnega odziva pljučnega tkiva v obliki s hiperoksijo povzročene bronhiolokonstrikcije in
- z zmanjšanjem dostave prekurzorskih molekul povzročene zmanjšanja proizvodnje surfaktanta na prizadeti strani, s čimer se na tej polovici poveča upor dihalnih poti in zmanjša komplanca alveolov, s tem pa se zmanjša delež skupne ventilacije, ki odpade na bolno polovico. Ob nespremenjeni AV_{TOT} kompenzatorni odziv poveča AV zdrave polovice pljuč (AV^D).

Poleg tega zaradi hipoksemije, hiperkapnije in acidoze pride do sistemskega odziva v obliki povečane skupne AV . Če bi oba odziva skupaj podvojila AV^D , bi bile vrednosti P_{aCO_2} , P_{aO_2} , P_{vCO_2} in P_{vO_2} praktično normalne. Skozi bolno polovico kri namreč ne teče, na zdravi pa bi bilo razmerje med ventilacijo in perfuzijo v tem primeru normalno!

OCENA VELIKOSTI VENTILACIJE ALVEOLNEGA MRTVEGA PROSTORA

V našem modelu znaša ventilacija alveolnega mrtvega prostora polovico AV_{TOT} . V splošnem je ta delež lahko poljuben in je odvisen od narave prizadetosti pljuč. S preprosto preureditvijo enačbe 7 pa lahko pridemo do izraza, ki nam pomaga oceniti, kakšen delež AV gre za ventilacijo alveolnega mrtvega prostora. Zapišimo še enkrat enačbo 7. Del AV gre za ventilacijo normalnega dela pljuč (AV_N), drugi del AV pa za ventilacijo alveolnega mrtvega prostora (AV_{AMP}). Predpostavimo, da je delni tlak CO_2 v zraku, ki ga k mešanemu alveolnemu zraku (z delnim tlakom CO_2 P_{AMIXCO_2}) prispeva zrak iz neprekrvljenega dela, enak $P_{AMP_{CO_2}}$ in po velikosti enak delnemu tlaku v vlažnem trahealnem zraku (0 mmHg), delni tlak CO_2 v zraku, ki ga k mešanemu alveolnemu zraku prispeva zrak iz prekrvljenega

dela, pa je enak P_{ANCO_2} in po velikosti enak delnemu tlaku CO_2 v arterijski krvi P_{aCO_2} :

$$AV_{TOT} \cdot \frac{P_{AMIXCO_2}}{P_{BAR} \cdot k} = AV_N \cdot \frac{P_{ANCO_2}}{P_{BAR} \cdot k} + AV_{AMP} \cdot \frac{P_{AMP_{CO_2}}}{P_{BAR} \cdot k} \Rightarrow \quad (12)$$

$$AV_{TOT} \cdot \frac{P_{AMIXCO_2}}{P_{BAR} \cdot k} = AV_N \cdot \frac{P_{aCO_2}}{P_{BAR} \cdot k}$$

Zapišimo še, da je AV_{TOT} enaka vsoti ventilacije normalnega dela (AV_N) in ventilacije alveolnega mrtvega prostora (AV_{AMP}), in izpostavimo AV_N :

$$AV_{TOT} = AV_N + AV_{AMP} \Rightarrow AV_N = AV_{TOT} - AV_{AMP} \quad (13)$$

To zdaj namesto AV_N vstavimo v enačbo (12) in izpostavimo razmerje med AV_{AMP} in AV_{TOT} :

$$AV_{TOT} \cdot \frac{P_{AMIXCO_2}}{P_{BAR} \cdot k} = [AV_{TOT} - AV_{AMP}] \cdot \frac{P_{aCO_2}}{P_{BAR} \cdot k} \Rightarrow$$

$$AV_{TOT} \cdot \frac{P_{AMIXCO_2}}{P_{BAR} \cdot k} = AV_{TOT} \cdot \frac{P_{aCO_2}}{P_{BAR} \cdot k} - AV_{AMP} \cdot$$

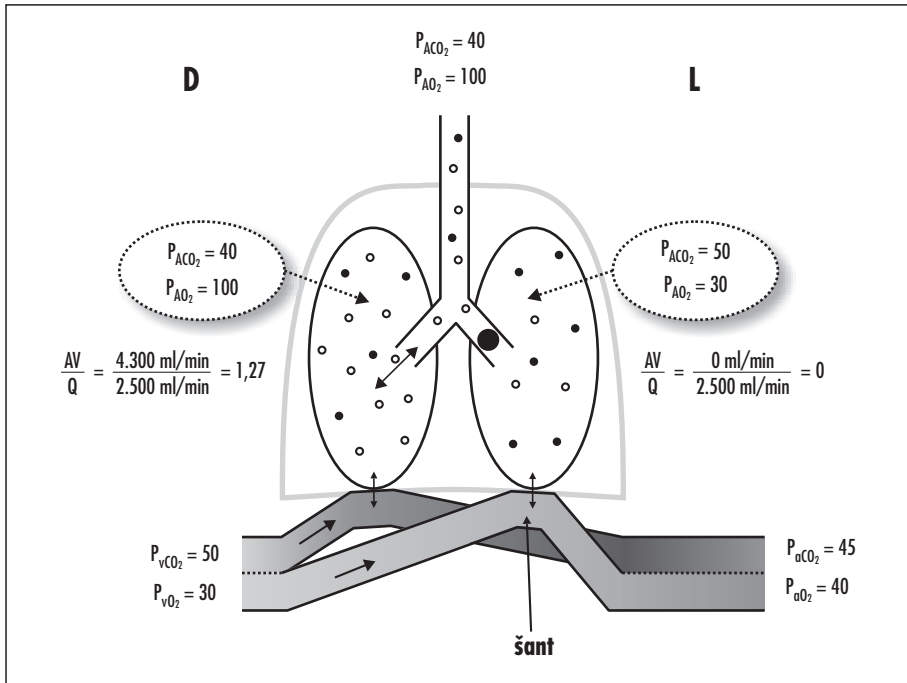
$$\frac{P_{aCO_2}}{P_{BAR} \cdot k} \Rightarrow AV_{AMP} = AV_{TOT} \cdot \frac{[P_{aCO_2} - P_{AMIXCO_2}]}{P_{aCO_2}} \Rightarrow$$

$$\frac{AV_{AMP}}{AV_{TOT}} = \frac{P_{aCO_2} - P_{AMIXCO_2}}{P_{aCO_2}} \quad (14)$$

Enačba nam pokaže, da lahko delež alveolne ventilacije, ko gre za ventilacijo mrtvega prostora, določimo z merjenjem alveoloarterijske razlike v delnih tlakih za CO_2 (v števcu enačbe 14 je namreč nasprotna vrednost alveoloarterijske razlike). P_{aCO_2} lahko določimo iz vzorca arterijske krvi, P_{AMIXCO_2} pa iz vzorca izdihanega zraka.

ŠANT

Drug skrajni primer motnje dihalne funkcije predstavlja šant (angl. *shunt* = spoj). Predstavljamo si, da bolnik vdihne tujek⁴, ki je dovolj majhen, da potuje skozi sapnik, in dovolj velik, da v celoti zamaši eno od obeh sapnic, recimo levo (slika 4).



Slika 4. Posledice šanta. Na prikazani sliki levi del pljuč ni ventiliran, celotna ventilacija doseže desno polovico pljuč. Označeni so delni tlaki v alveolah desne in leve polovice pljuč, v mešanem alveolnem zraku, v venski in arterijski krvi desne in leve polovice in v mešani arterijski krvi. Stopnja sivine označuje stopnjo arterializacije krvi. P_{AMIXCO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v izdihanem zraku, P_{AMIXO_2} – delni tlak kisika v izdihanem zraku, P_{ACO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v zraku v alveolah, P_{AO_2} – delni tlak kisika v zraku v alveolah, P_{vCO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v venski krvi, P_{vO_2} – delni tlak kisika v venski krvi, P_{aCO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi, P_{aO_2} – delni tlak kisika v arterijski krvi, AV/Q – razmerje med alveolno ventilacijo in perfuzijo, D – desno, L – levo.

Če predpostavimo, da se AV_{TOT} ne spremeni, AV_{TOT} zdaj ventilira desno polovico pljuč, kar dvakrat poveča ventilacijo v tem delu ($AV^D = AV_{TOT}$). Če se tudi Q_{TOT} ne spremeni, teče polovica Q skozi desno in polovica skozi levo polovico pljuč. Razmerje med ventilacijo in perfuzijo pljuč je na desni strani enako:

$$\frac{AV_D}{Q_D} = \frac{4,31/\text{min}}{2,51/\text{min}} = 1,72 \quad (15)$$

in na levi:

$$\frac{AV_L}{Q_L} = \frac{0/\text{min}}{2,51/\text{min}} = 0. \quad (16)$$

Tujek v našem primeru podvoji razmerje med ventilacijo in perfuzijo na zdravi strani in ga zmanjša na vrednost 0 na obolevi strani. Na zdravi strani se odda ves v presnovi nastali CO₂ in sprejme ves v presnovi potreben O₂, saj na bolni strani ni ventilacije in do izmenjave plinov ne pride! Učinku šanta pravimo tudi vensko primešanje, saj se krvi iz predihanelega dela pljuč v pljučnih venah primeša nespremenjena sistemska venska kri. Za delna tlaka CO₂ in O₂ v alveolnem zraku na desni polovici dobimo:

$$P_{ACO_2}^D = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{AV_{TOT}} \cdot P_{BAR} \cdot k = 40 \text{ mmHg} \quad (17)$$

⁴ Do šanta pride tudi pri pljučnici, pri kateri je z respiratornim epitelijem obdana površina zapolnjena z gnojnim eksudatom in nedostopna ventilaciji, pri bronhitisu in bronhiolitisu, pri katerem so zaprte dihalne poti do nekaterih alveolov, pa tudi kadar dihalne poti zapira tumor.

in

$$P_{AO_2}^D = P_{O_2INS} - \frac{P_{ACO_2}^D}{RQ} = 100 \text{ mmHg}. \quad (18)$$

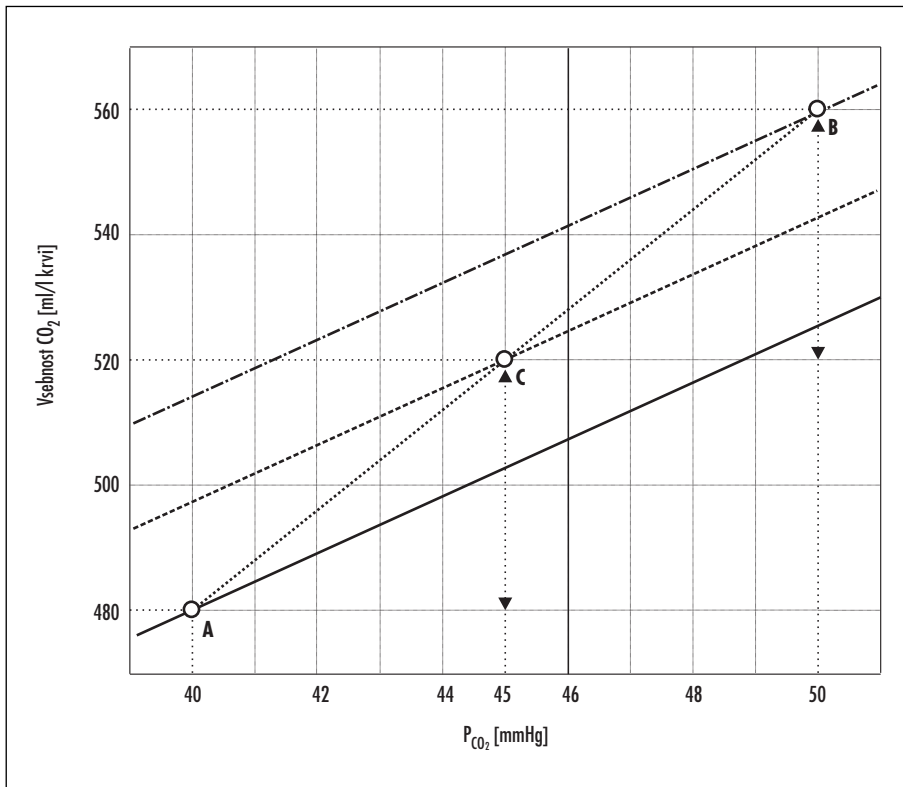
Na levi strani se delna tlaka CO₂ in O₂ v alveolih izenačita z vrednostima v venski krvi. Ugotovimo najprej sestavo venske krvi. Po združitvi krvi iz obolele polovice z vsebnostjo CO₂ iz bolne polovice (X_{VCO₂}) in krvi iz zdrave polovice, z vsebnostjo CO₂ iz zdrave polovice (X_{ACO₂}^D) nastane mešana arterijska kri z vsebnostjo CO₂ v mešani arterijski krvi (X_{MIXCO₂}) tako da velja Fickov zakon ohranitve mas in je vsota pretoka CO₂ s pretokom krvi iz leve polovice in pretoka CO₂ s pretokom krvi iz desne polovice enaka pretoku CO₂ s tokom mešane arterijske krvi:

$$\dot{V}_{CO_2TOT} = \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{VCO_2} + \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{ACO_2}^D \cdot X_{ACO_2}^D = Q_{TOT} \cdot X_{MIXCO_2}. \quad (19)$$

V zdravo polovico priteče polovica Q_{TOT}, ki vsebuje X_{VCO₂} CO₂, odna ves v presnovni nastali CO₂ in kri zato vsebuje X_{ACO₂}^D CO₂:

$$\frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{VCO_2} - \dot{V}_{CO_2TOT} = \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{ACO_2}^D. \quad (20)$$

Vsebnost CO₂ v krvi lahko odčitamo s slike 5. Ta nam pove, da je pri delnem tlaku 40 mmHg (vrednost P_{ACO₂}^D in P_{ACO₂}^D) vsebnost 480 ml/l (točka A).



Slika 5. Vsebnost CO₂ v odvisnosti od P_{CO₂} (polna črta, točka A), v venski krvi (črta-pika, točka B) in v mešani arterijski krvi (črtkano, točka C). Pri nižjem delnem tlaku kisika v venski krvi pri danem P_{CO₂} vsak liter krvi sprejme več CO₂ (črta-pika). V mešani arterijski krvi (črtkano) je P_{O₂} nižji kot normalno in višji kot v venski krvi in Haldanov učinek je izrazitejši za vensko kri (črta-pika) kot za mešano arterijsko kri (črtkano). Navpična odseka med konicama puščic prikazujeta razliki v vsebnosti CO₂ med arterijsko krvjo iz desne strani in mešano arterijsko krvjo in med mešano arterijsko krvjo in vensko krvjo. P_{CO₂} – delni tlak ogljikovega dioksida.

Zdaj, ko smo določili X_{aCO_2} , lahko iz enačbe (20) dobimo vsebnost v venski krvi:

$$X_{vCO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2TOT} + \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{aCO_2}^D}{\frac{Q_{TOT}}{2}} = \quad (21)$$

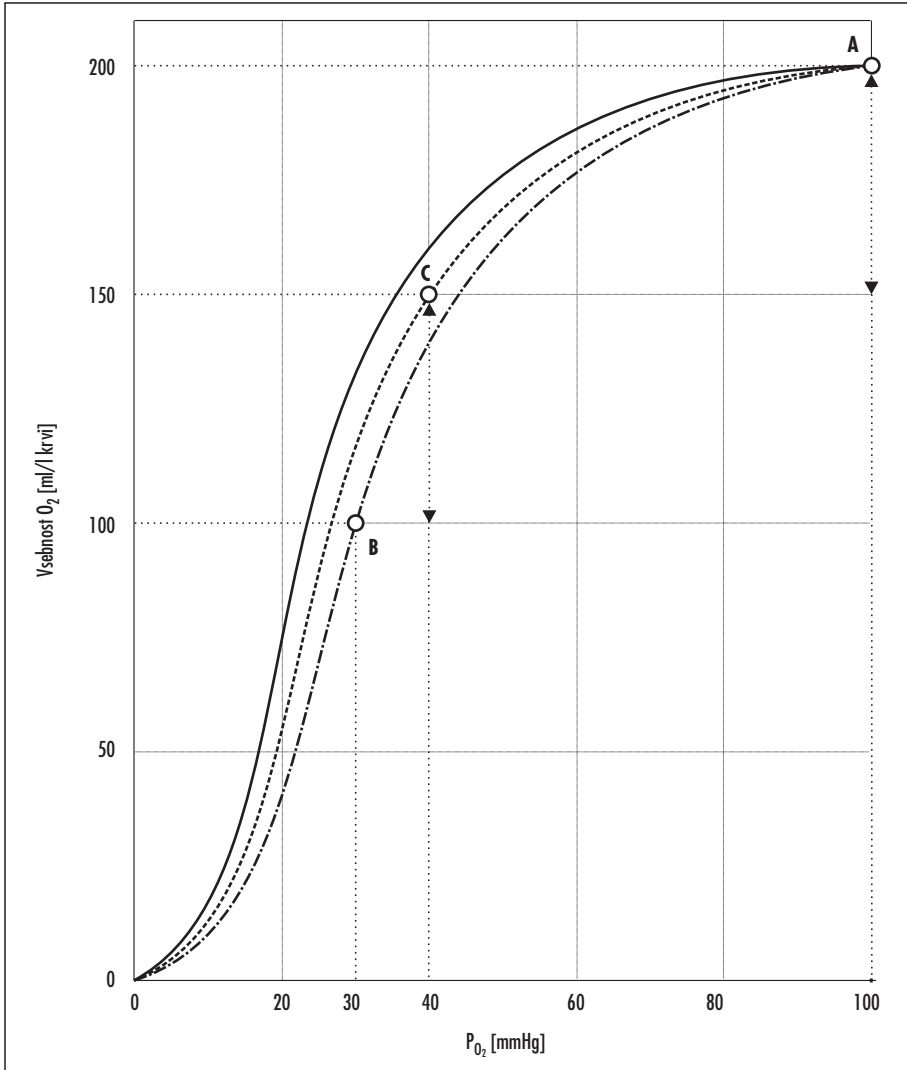
$$\frac{200 \text{ ml/min} + 2,51/\text{min} \cdot 480 \text{ ml/l}}{2,51/\text{min}} = 560 \text{ ml/l.}$$

Zdaj, ko poznamo tudi X_{vCO_2} , lahko z enačbo 19 izračunamo še vsebnost v mešani arterijski krvi:

$$X_{aMIXCO_2} = \frac{\frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{vCO_2} + \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{aCO_2}^D}{Q_{TOT}} = \quad (22)$$

$$\frac{2,51/\text{min} \cdot 560 \text{ ml/l} + 2,51/\text{min} \cdot 480 \text{ ml/l}}{51/\text{min}} =$$

$$= 520 \text{ ml/l.}$$



Slika 6. Vsebnost O_2 v odvisnosti od P_{O_2} . Vezavna krivulja hemoglobina pri vrednosti $P_{aCO_2}^D$ je prikazana s polno črto. Vezavna krivulja hemoglobina pri vrednosti P_{aMIXCO_2} je prikazana s črtkano črto. Vezavna krivulja hemoglobina pri vrednosti P_{vCO_2} je najbolj spodnja krivulja (črta-pika), ker je v tem primeru Bohrov učinek najizrazitejši. Navpična odseka med konicama puščic prikazujeta razliki v vsebnosti O_2 med arterijsko krvjo iz desne strani in mešano arterijsko krvjo (zgornji puščici) in med mešano arterijsko krvjo in vensko krvjo (spodnji puščici). P_{O_2} – delni tlak kisika.

Iz slike 5 za izračunane vrednosti vsebnosti CO₂ odčitamo, da je $P_{VCO_2} = 50$ mmHg (točka B) in $P_{aMIXCO_2} = 45$ mmHg (točka C).

Podobno napravimo za O₂. Po združitvi krvi iz obolele polovice z vsebnostjo kisika v krvi obolele polovice (X_{VO_2}) in krvi iz zdrave polovice, z vsebnostjo kisika v krvi zdrave polovice ($X_{aO_2}^D$) nastane mešana arterijska kri z vsebnostjo kisika v mešani arterijski krvi (X_{aMIXO_2}) tako da velja Fickov zakon ohranitve mas in je vsota pretoka O₂ s pretokom krvi iz leve polovice in pretoka O₂ s pretokom krvi iz desne polovice enaka pretoku O₂ s tokom mešane arterijske krvi:

$$\dot{V}_{O_2TOT} = Q_{TOT} \cdot X_{aMIXO_2} = \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{VO_2} + \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{aO_2}^D \quad (23)$$

V zdravo polovico priteče polovica Q_{TOT} , ki vsebuje X_{VO_2} , sprejme ves v presnovi potreben O₂ in zato kri vsebuje $X_{aO_2}^D$:

$$\frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{VO_2} + \dot{V}_{O_2TOT} = \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{aO_2}^D \quad (24)$$

Vsebnost O₂ v krvi lahko odčitamo s slike 6. Vidimo, da je pri delnem tlaku $P_{O_2} = 100$ mmHg (vrednost $P_{AO_2}^D$ in $P_{aO_2}^D$) vsebnost enaka 200 ml/l (točka A).

Ob poznavanju vsebnosti O₂ v arterijski krvi na desni strani pljuč lahko iz enačbe 24 dobimo vsebnost v venski krvi:

$$X_{VO_2} = \frac{\frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{aO_2}^D - \dot{V}_{O_2TOT}}{\frac{Q_{TOT}}{2}} = \quad (25)$$

$$\frac{2,51/\text{min} \cdot 200 \text{ ml/l} - 250 \text{ ml/min}}{2,51/\text{min}} = 100 \text{ ml/l.}$$

Ob poznavanju vsebnosti v arterijski krvi na desni strani in v venski krvi pa iz enačbe 23 dobimo vsebnost v mešani arterijski krvi:

$$X_{aMIXO_2} = \frac{\frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{VO_2} + \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{aO_2}^D}{Q_{TOT}} = \quad (26)$$

$$\frac{2,51/\text{min} \cdot 100 \text{ ml/l} + 2,51/\text{min} \cdot 200 \text{ ml/l}}{51/\text{min}} = 150 \text{ ml/l.}$$

Iz grafa, ki upošteva različnost disociacijskih krivulj pri različnih P_{CO_2} (slika 6), od-

čitamo, da je $P_{VO_2} = 30$ mmHg (točka B) in $P_{aMIXO_2} = 40$ mmHg (točka C).

Alveolararterijska razlika v delnih tlakih CO₂ (AaD_{CO_2}) znaša:

$$AaD_{CO_2} = P_{ACO_2}^D - P_{aMIXCO_2} = 40 \text{ mmHg} - 45 \text{ mmHg} = -5 \text{ mmHg.} \quad (27)$$

Alveolararterijska razlika v delnih tlakih O₂ (AaD_{O_2}) pa:

$$AaD_{O_2} = P_{AO_2}^D - P_{aMIXO_2} = 100 \text{ mmHg} - 40 \text{ mmHg} = 60 \text{ mmHg.} \quad (28)$$

OCENA VELIKOSTI ŠANTA

V našem modelu znaša šant polovico skupnega pretoka krvi skozi pljuča. V splošnem je ta delež lahko poljuben in je odvisen od bolezenske prizadetosti pljuč. S preprosto preureditvijo enačbe 23 pa lahko pridemo do izraza, ki nam pomaga oceniti, kakšen delež pretoka krvi skozi pljuča predstavlja šant. Poglejmo še enkrat enačbo 23, pri tem pa deleža pretoka, ki odpadeta na perfuzijo normalnega dela pljuč in na šant, označimo z normalnim pretokom (Q_N) in pretokom skozi šant (Q_S), pri tem pa predpostavimo, da je vsebnost kisika v krvi, ki jo k mešani arterijski krvi (z vsebnostjo kisika X_{aMIXO_2}) prispeva šant, enaka vsebnosti v venski krvi (X_{VO_2}), vsebnost v krvi, ki teče iz zdravega dela pljuč, pa $X_{aO_2}^N$:

$$Q_{TOT} \cdot X_{aMIXO_2} = Q_S \cdot X_{VO_2} + Q_N \cdot X_{aO_2}^N \quad (29)$$

Zapišimo še, da je skupen pretok (Q_{TOT}) enak vsoti šanta (Q_S) in pretoka skozi normalni del (Q_N), in izrazimo slednjega kot razliko prvih dveh:

$$Q_{TOT} = Q_S + Q_N \Rightarrow \quad (30)$$

$$Q_N = Q_{TOT} - Q_S.$$

To zdaj namesto Q_N vstavimo v enačbo 29 in izpostavimo razmerje med Q_S in Q_{TOT} :

$$Q_S \cdot X_{VO_2} + [Q_{TOT} - Q_S] \cdot X_{aO_2}^N = Q_{TOT} \cdot X_{aMIXO_2} \Rightarrow$$

$$Q_S \cdot X_{VO_2} + Q_{TOT} \cdot X_{aO_2}^N - Q_S \cdot X_{aO_2}^N = Q_{TOT} \cdot X_{aMIXO_2}$$

$$\cdot X_{aMIXO_2} \Rightarrow Q_S \cdot [X_{aO_2}^N - X_{VO_2}] = Q_{TOT} \cdot [X_{aO_2}^N - X_{aMIXO_2}] \Rightarrow$$

$$\frac{Q_S}{Q_{TOT}} = \frac{X_{aO_2}^N - X_{aMIXO_2}}{X_{aO_2}^N - X_{VO_2}} \quad (31)$$

Enačba 31 je v literaturi znana tudi kot enačba šanta. X_{aMIXO_2} in X_{vO_2} lahko določimo iz pripadajočih delnih tlakov in vsebnosti hemoglobina, za X_{aO_2} navadno predpostavimo vrednost, ki velja za 100 % zasičenje vezavnih mest na hemoglobinu⁵. Ker se del venske krvi iz miokarda ($< 1\% Q_{TOT}$) izliva v levi ventrikel in ker se nekaj bronhialnih ven (iz nutritivnega pljučnega obtoka) pridruži venam funkcionalnega pljučnega obtoka (približno $1\% Q_{TOT}$), je minimalno vensko prirešanje povsem fiziološki pojav.

KOMPENZATORNI ODZIVI PRI ŠANTU

Tudi pri obravnavi šanta doslej nismo upoštevali kompenzatornih odzivov. V danem primeru bi (2):

- prišlo do lokalnega odziva pljučnega tkiva v obliki hipoksične vazokonstrikcije v nepredihani polovici pljuč, ki bi povečala žilni upor v obolelem delu in povzročila, da bi več kot polovica Q_{TOT} tekla skozi zdravi del pljuč.
- Poleg tega bi zaradi hipoksemije, hiperkapnije in acidoze prišlo do sistemskega odziva v obliki povečane skupne AV.

Za kvantitativno primerjavo s prejšnjo motnjo (ventilacijo alveolnega mrtvega prostora) pogledajmo, kako učinkovita je korekcija parametrov ob dvakratnem povečanju AV_{TOT} , ki vsa predihuje zdravo polovico, skozi katero teče polovica Q_{TOT} . Iz alveolne enačbe za CO_2 vemo, da podvojitve AV na zdravi strani razpolovi P_{ACO_2} in P_{aCO_2} . Na sliki 7 odčitamo vsebnost CO_2 pri tej novi vrednosti delnega tlaka v arterijski krvi na desni strani (točka A, $P_{aCO_2}^D = 20$ mmHg, vsebnost 360 ml/l) in za vsebnost v venski krvi iz enačbe 20 dobimo:

$$X_{vCO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2} + \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{aCO_2}^D}{\frac{Q_{TOT}}{2}} = \frac{200 \text{ ml/min} + 2,5 \text{ l/min} \cdot 360 \text{ ml/l}}{2,5 \text{ l/min}} = 440 \text{ ml/l.} \quad (32)$$

Za vrednost v mešani arterijski krvi pa iz enačbe 19:

$$X_{aMIXCO_2} = \frac{\frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{vCO_2} + \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{aCO_2}^D}{Q_{TOT}} = \frac{2,5 \text{ l/min} \cdot 440 \text{ ml/l} + 2,5 \text{ l/min} \cdot 360 \text{ ml/l}}{5 \text{ l/min}} = 400 \text{ ml/l.} \quad (33)$$

Iz slike 7 ob upoštevanju zgornjih vsebnosti za delna tlaka dobimo vrednosti $P_{vCO_2} = 27$ mmHg (točka B) in $P_{aMIXCO_2} = 23,5$ mmHg (točka C).

Alveoloarterijska razlika v delnih tlakih CO_2 (AaD_{CO_2}) po podvojitvi AV znaša:

$$AaD_{CO_2} = P_{aMIXCO_2} - P_{aCO_2} = 20 \text{ mmHg} - 23,5 \text{ mmHg} = -3,5 \text{ mmHg.} \quad (34)$$

Iz alveolne plinske enačbe za kisik izračunamo P_{AO_2} pri $P_{ACO_2} = 20$ mmHg:

$$P_{AO_2} = P_{O_2INS} - \frac{P_{ACO_2}}{RQ} = 125 \text{ mmHg.} \quad (35)$$

Na desni strani doseže $P_{aO_2}^D$ to vrednost. Vsebnost O_2 v krvi z delnim tlakom 125 mmHg odčitamo iz slike 8 (točka A) in vidimo, da znaša približno 201 ml/l. Iz enačbe 22 zato za vsebnost O_2 v venski krvi dobimo:

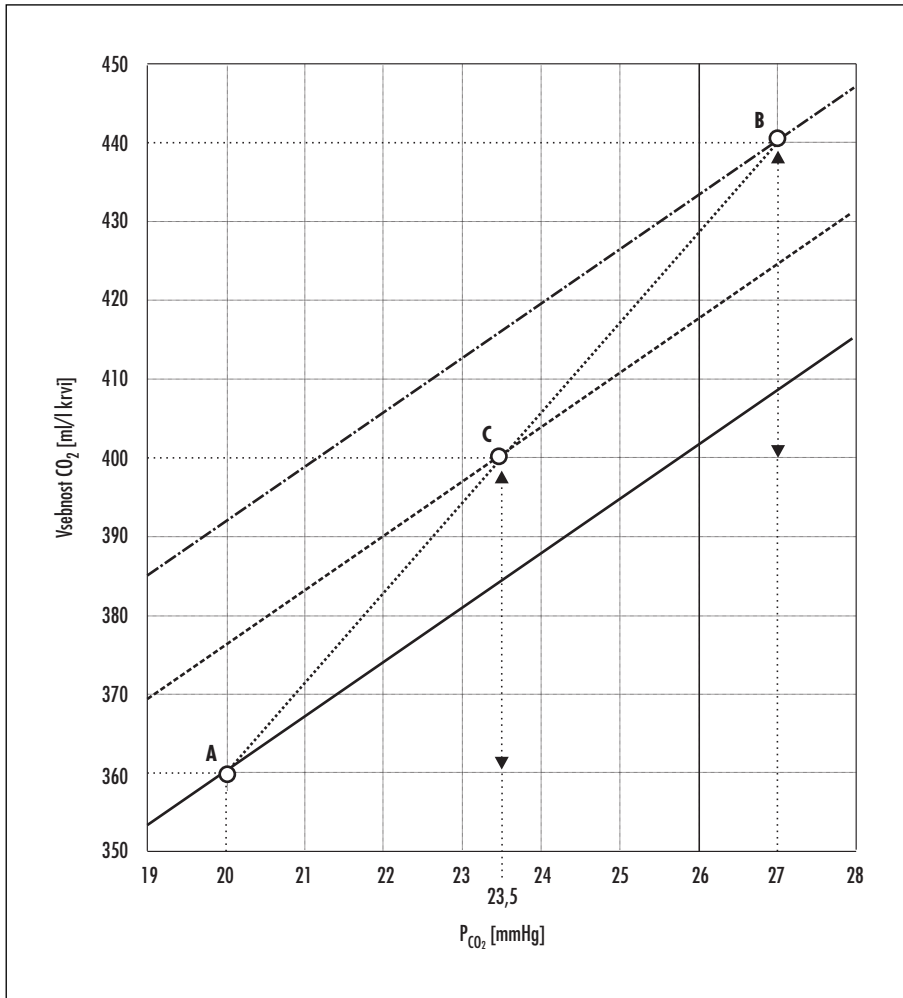
$$X_{vO_2} = \frac{\frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{aO_2}^D - \dot{V}_{O_2}}{\frac{Q_{TOT}}{2}} = \frac{2,5 \text{ l/min} \cdot 201 \text{ ml/l} - 250 \text{ ml/min}}{2,5 \text{ l/min}} = 101 \text{ ml/l.} \quad (36)$$

Iz enačbe 23 pa izračunamo vsebnost v mešani arterijski krvi:

$$X_{aMIXO_2} = \frac{\frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{vO_2} + \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{aO_2}^D}{Q_{TOT}} = \frac{2,5 \text{ l/min} \cdot 101 \text{ ml/l} + 2,5 \text{ l/min} \cdot 201 \text{ ml/l}}{5 \text{ l/min}} = 151 \text{ ml/l.} \quad (37)$$

Iz slike 8 ob upoštevanju zgornjih vsebnosti za delna tlaka dobimo vrednosti $P_{vO_2} = 18$ mmHg (točka B) in $P_{aMIXO_2} = 24$ mmHg (točka C).

⁵ Tudi če je $P_{aO_2}^N$ višji od 100 mmHg, je vsebnost le malce višja od vrednosti, ki jo dobimo pri $P_{aO_2}^N = 100$ mmHg.



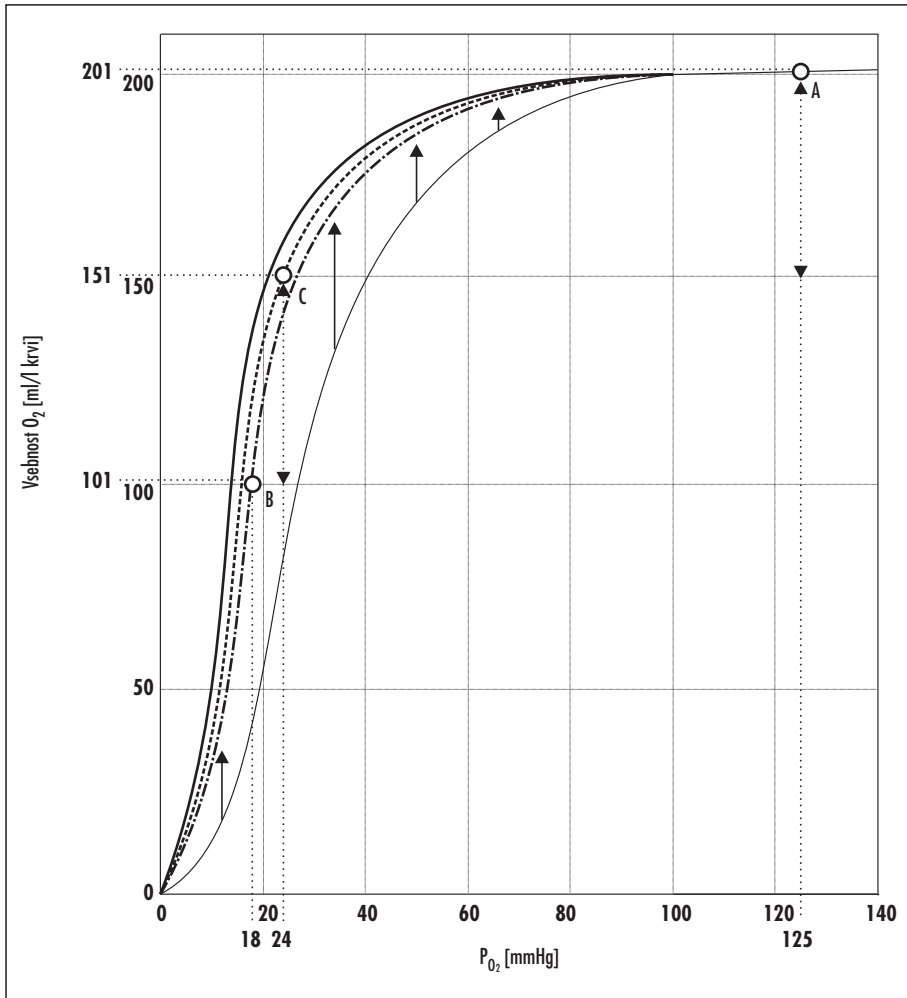
Slika 7. Vsebnost CO_2 v odvisnosti od P_{CO_2} . Vezavna krivulja pri P_{O_2} v arterijski krvi (polna črta, točka A), v venski krvi (črta-pika, točka B) in v mešani arterijski krvi (črtkano, točka C). Navpična odseka med konicama puščic prikazujeta razliki v vsebnosti O_2 med arterijsko krvjo iz desne strani in mešano arterijsko krvjo in med mešano arterijsko krvjo in vensko krvjo (primerjaj s sliko 5). P_{CO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida.

Alveoloarterijska razlika v delnih tlakih O_2 (AaD_{O_2}) znaša:

$$AaD_{O_2} = P_{AMIXO_2} - P_{aMIXO_2} = 125 \text{ mmHg} - 24 \text{ mmHg} = 101 \text{ mmHg.} \quad (38)$$

Dvakratno povečanje AV na zdravi strani ima v primeru šanta precej drugačen učinek kot v primeru ventilacije alveolnega mrtvega prostora. P_{aMIXCO_2} se je pri šantu po podvojitvi AV znižal pod vrednost pred povečanjem

ventilacije ($P_{aMIXCO_2} = 45 \text{ mmHg}$) in celo pod normalno vrednost ($P_{aMIXCO_2} = 40 \text{ mmHg}$). Vsebnost O_2 v arterijski krvi se je sicer zamenljivo popravila (s 150 ml O_2 na liter krvi na 151 ml O_2 na liter krvi), P_{aMIXO_2} pa se je zaradi izrazitejšega Bohrovega učinka pri nižjem P_{aCO_2} celo znižala. Alveoloarterijska razlika v delnih tlakih CO_2 se je v primerjavi s stanjem pred podvojitvijo AV zmanjšala, alveoloarterijska razlika v delnih tlakih O_2 pa



Slika 8. Vsebnost O₂ v odvisnosti od P_{O₂}. Vezavna krivulja hemoglobina pri vrednosti P_{aCO₂}⁰ je prikazana s polno črto. Vezavna krivulja hemoglobina pri vrednosti P_{aMIXCO₂} je prikazana s črtkano črto. Vezavna krivulja hemoglobina pri vrednosti P_{vCO₂} je najbolj spodnja krivulja (črta-pika), ker je v tem primeru Bohrov učinek najizrazitejši. Vezavna krivulja hemoglobina pri normalni vrednosti P_{aCO₂} je prikazana s tanko polno črto. Navpična odseka med konicama puščic prikazujeta razliki v vsebnosti O₂ med arterijsko krvjo iz desne strani in mešano arterijsko krvjo in med mešano arterijsko krvjo in vensko krvjo. Navpične navzgor obrnjene puščice označujejo Bohrov učinek pri nižanjem P_{CO₂}. Za vsebnost hemoglobina v krvi je upoštevana koncentracija 150 g/l. P_{O₂} – delni tlak kisika.

se je v primerjavi s stanjem pred podvojitvijo AV povečala!

Učinek povečane ventilacije na spremembe fizioloških parametrov bi tako lahko imel potencialno diferencialno-diagnostično vrednost pri ločevanju motenj, pri katerih je osnovni patofiziološki mehanizem šant, od motenj, pri katerih gre za ventilacijo alveolnega mrtvega prostora. Težava je, da bolniki

z respiratornimi motnjami enega in drugega tipa pogosto že ventilirajo bolj kot normalno in niso sposobni dodatno povečati AV, da niti ne omenjamo možnosti, da včasih ne morejo sodelovati. Pri ločevanju teh dveh stanj, ki sta najpogostejša vzroka motene izmenjave plinov pri človeku, se zato zatečemo k pristopu, predstavljenemu v naslednjem poglavju.

RAZUMEVANJE VZROKOV HIPOKSEMIJE

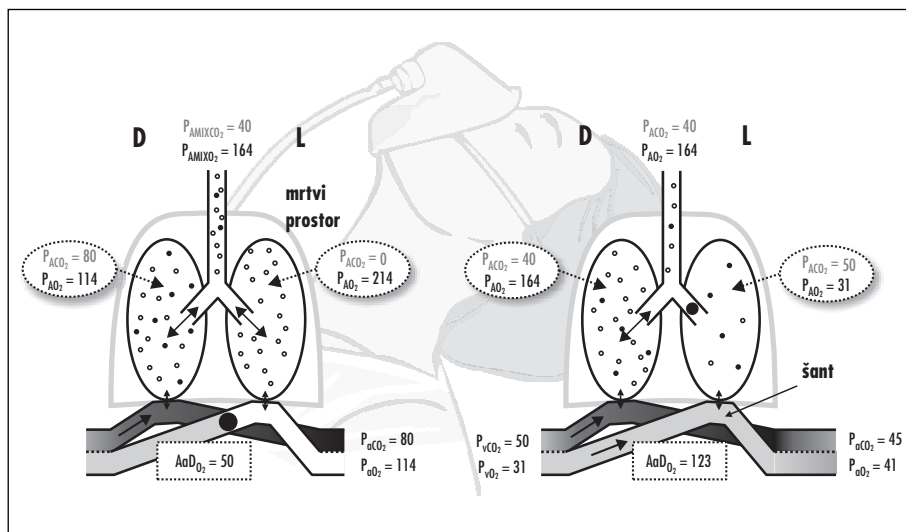
Obstaja pet glavnih vzrokov znižanega delnega tlaka O_2 v mešani arterijski krvi (hipoksemije):

- znižan delež O_2 v vdihanem zraku,
- zmanjšana AV,
- zmanjšana difuzijska kapaciteta pljuč,
- spremenjeno razmerje AV/Q tipa »ventilacija alveolnega mrtvega prostora« in
- spremenjeno razmerje AV/Q tipa »šant«.

Prva dva vzroka povzročata hipoksemijo z normalno alveoloarterijsko razliko v delnem tlaku O_2 (AaD_{O_2}), saj pri obeh hipoksemija nastopi kot posledica znižanega delnega tlaka O_2 v alveolnem zraku (P_{AO_2}). Pri zadnjih treh je alveoloarterijska razlika v delnem tlaku O_2 (AaD_{O_2}) zvečana. Zmanjšana difuzijska kapaciteta pljuč je redko vzrok hipoksemije, saj je difuzija za izmenjavo plinov hitrost-omejujoči dejavnik normalno le pri hkrati znižanem P_{AO_2} in skrajšanem kontaktnem času z alveolokapilarno membrano, torej pri telesni aktivnosti na visoki nadmorski višini. Tudi pri

bolnikih s patološkimi spremembami alveolokapilarne membrane je vsaj v mirovanju kontaktni čas krvi običajno dovolj dolg, da difuzija ne postane hitrost-omejujoči dejavnik (glej prvi del »Fiziologije pljuč«). Najpogosteje je vzrok hipoksemije patološko spremenjeno razmerje AV/Q v manjšem ali večjem delu pljuč. Med obema podtipoma motnje lahko ločimo tako, da bolnik vdihava plinsko zmes z zvišanim deležem O_2 . Znova uporabimo oba primera, uporabljena v prejšnjih dveh poglavjih, in pogledjmo, kaj se zgodi po vdihavanju s kisikom obogatenega zraka preko obrazne maske, ki delež O_2 v vdihanem zraku zviša na 30%. Predpostavimo, da se AV po našem ukrepu ne spremeni. Ker na P_{ACO_2} (ob nespremenjeni hitrosti nastajanja CO_2) vplivata AV in P_{CO_2} v vdihanem zraku, ki pa se v našem modelu nista spremenila, se P_{ACO_2} in P_{aCO_2} v nobenem primeru ne spremenita. Kaj pa se zgodi s P_{AO_2} in P_{aO_2} ? Spremenjene delne tlake v primeru ventilacije alveolnega mrtvega prostora in šanta prikazuje slika 9.

V primeru ventilacije alveolnega mrtvega prostora se P_{AO_2} in P_{aO_2} zvišata. Alveolna



Slika 9. Učinek vdihavanja zraka, obogatene s kisikom. Prikazani so delni tlaki v primeru ventilacije alveolnega mrtvega prostora (levo) in v primeru šanta (desno). Podroben opis slike je v besedilu. Stopnja sivine označuje stopnjo arterializacije krvi. P_{AMIXCO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v izdihanem zraku, P_{AMIXO_2} – delni tlak kisika v izdihanem zraku, P_{ACO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v zraku v alveolih, P_{AO_2} – delni tlak kisika v zraku v alveolih, P_{vCO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v venski krvi, P_{vO_2} – delni tlak kisika v venski krvi, P_{aCO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi, P_{aO_2} – delni tlak kisika v arterijski krvi, AV/Q – razmerje med alveolno ventilacijo in perfuzijo, D – desno, L – levo.

plinska enačba za O₂ (glej prvi del »Fiziologije pljuč«) pove, da zaradi zvišanega delnega tlaka kisika v vdihanem zraku (P_{ITO_2}) poraste $P_{AO_2}^D$:

$$P_{AO_2}^D = P_{ITO_2} - \frac{P_{ACO_2}^D}{RQ} = F_{IO_2} \cdot (P_{BAR} - P_{H_2O}) - \frac{P_{ACO_2}^D}{RQ} = \quad (39)$$

$$0,3 \cdot 713 \text{ mmHg} - \frac{80 \text{ mmHg}}{0,8} \approx 114 \text{ mmHg.}$$

pri čemer P_{BAR} pomeni barometriški tlak in F_{IO_2} volumski delež kisika v vdihanem zraku.

Na levi polovici je sestava alveolnega zraka enaka sestavi vdihanega zraka, torej:

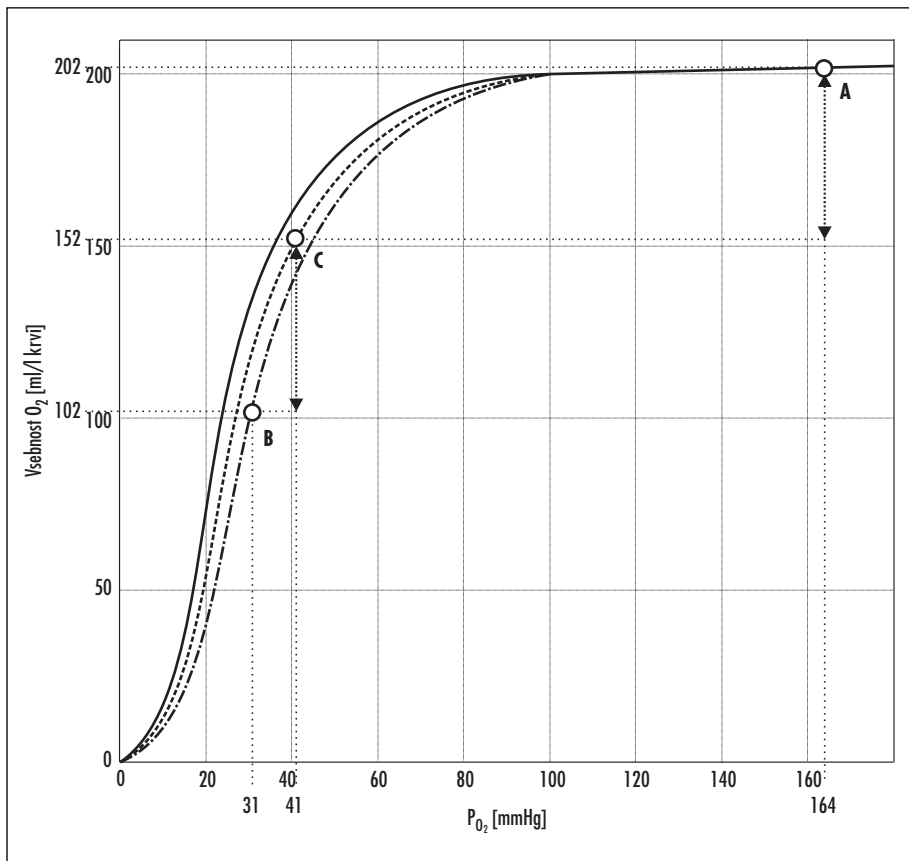
$$P_{AO_2}^L = P_{ITO_2} = 214 \text{ mmHg.} \quad (40)$$

Za vrednost delnega tlaka O₂ v mešanem alveolnem zraku (P_{AMIXO_2}) dobimo:

$$P_{AMIXO_2} = 0,5 \cdot P_{AO_2}^D + 0,5 \cdot P_{AO_2}^L = \quad (41)$$

$$= 0,5 \cdot 114 + 0,5 \cdot 214 = 164 \text{ mmHg.}$$

Skozi levo polovico kri ne teče, na desni pa se P_{aO_2} izenači s $P_{AO_2}^D$. Delni tlak in vsebnost kisika v arterijski krvi po dihanju preko obrazne maske v primeru ventilacije alveolnega mrtvega prostora narasteta. P_{aO_2} je v našem



Slika 10. Vsebnost O₂ v odvisnosti od P_{O_2} . Vezavna krivulja hemoglobina pri vrednosti $P_{aCO_2}^D$ je prikazana s polno črto. Vezavna krivulja hemoglobina pri vrednosti P_{AMIXCO_2} je prikazana s črtkano črto. Vezavna krivulja hemoglobina pri vrednosti P_{VCO_2} je najbolj spodnja krivulja (črta-pika), ker je v tem primeru Bohrov učinek najizrazitejši. Navpična odseka med konicama puščic prikazujeta razliki v vsebnosti O₂ med arterijsko krvjo iz desne strani in mešano arterijsko krvjo in med mešano arterijsko krvjo in vensko krvjo. Za vsebnost hemoglobina v krvi je upoštevana koncentracija 150 g/l. P_{O_2} – delni tlak kisika.

primeru narasel z vrednosti $P_{aO_2} = 50$ mmHg na vrednost $P_{aO_2} = 114$ mmHg, vsebnost O_2 pa z vrednosti 135 ml/l na vrednost nekaj nad 200 ml/l (glej tudi sliko 3). Alveoloarterijska razlika pa se ne spremeni:

$$AaD_{O_2} = P_{AMIXO_2} - P_{aO_2} = 164 \text{ mmHg} - 114 \text{ mmHg} = 50 \text{ mmHg} \quad (42)$$

V primeru šanta zaradi zvišanega P_{ITO_2} prav tako poraste $P_{AO_2}^D$:

$$P_{AO_2}^D = P_{ITO_2} - \frac{P_{ACO_2}^D}{RQ} = F_{IO_2} \cdot (P_{BAR} - P_{H_2O}) - \frac{P_{ACO_2}^D}{RQ} = 0,3 \cdot 713 \text{ mmHg} - \frac{40 \text{ mmHg}}{0,8} \approx 164 \text{ mmHg} \quad (43)$$

P_{AMIXO_2} določimo s pomočjo analize vsebnosti O_2 v plazmi. Na desni strani se $P_{aO_2}^D$ izenači s $P_{AO_2}^D$. Pri delnem tlaku $P_{aO_2}^D = 164$ mmHg znaša vsebnost v arterijski krvi z desne strani 202 ml/l (slika 10, točka A).

Za vsebnost O_2 v venski krvi zato iz enačbe (25) dobimo:

$$X_{vO_2} = \frac{Q_{TOT} \cdot X_{aO_2}^D - \dot{V}_{O_2}}{Q_{TOT}} = \frac{2,51/\text{min} \cdot 202 \text{ ml/l} - 250 \text{ ml/min}}{2,51/\text{min}} = 102 \text{ ml/l} \quad (44)$$

Za vsebnost v mešani arterijski krvi pa iz enačbe (24):

$$X_{aMIXO_2} = \frac{Q_{TOT} \cdot X_{vO_2} + \frac{Q_{TOT}}{2} \cdot X_{aO_2}^D}{Q_{TOT}} = \frac{2,51/\text{min} \cdot 102 \text{ ml/l} + 2,51/\text{min} \cdot 202 \text{ ml/l}}{51/\text{min}} = 152 \text{ ml/l} \quad (45)$$

Iz slike 10 odčitamo, da je $P_{VO_2} = 31$ mmHg (točka B) in $P_{aMIXO_2} = 41$ mmHg (točka C).

Alveoloarterijska razlika v delnih tlakih O_2 (AaD_{O_2}) v tem primeru znaša:

$$AaD_{O_2} = P_{AO_2}^D - P_{aMIXO_2} = 164 \text{ mmHg} - 41 \text{ mmHg} = 123 \text{ mmHg} \quad (46)$$

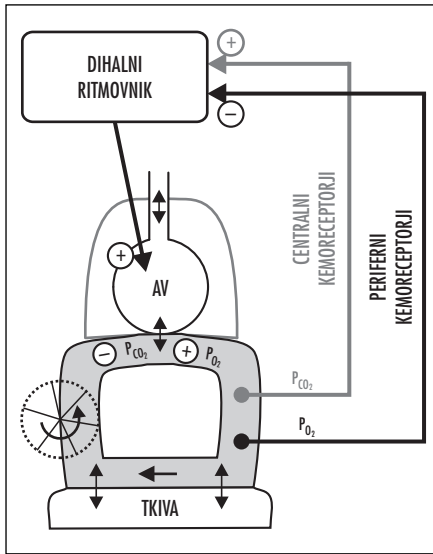
Delni tlak in vsebnost kisika v mešani arterijski krvi zato po dihanju preko obrazne maske

v primeru šanta praktično ne narasteta, alveoloarterijska razlika pa se poveča. Kljub zvišanju P_{AO_2} v ventiliranem delu namreč kri, ki teče skozi ta del, ne more sprejeti veliko več O_2 , kot ga vsebuje pri $P_{AO_2} = 100$ mmHg, saj je pri tej vrednosti hemoglobin že skoraj popolnoma zasičen. Dodaja se le prosto raztopljeni O_2 , in sicer dodatni 3 ml za vsak porast P_{AO_2} za dodatnih 100 mmHg (zato se je v našem primeru pri porastu na 164 mmHg vsebnost povečala za 2 ml). Ta mala dodatna količina O_2 v krvi, ki teče skozi ventilirani del, po združitvi krvi iz ventiliranega in nepredihanega dela le malo zviša delni tlak O_2 v mešani arterijski krvi v primerjavi z vdihavanjem normalnega deleža O_2 . Po eni strani zato, ker je količina dodatnega O_2 majhna (nekaj ml, v našem primeru 2 ml), po drugi strani pa zato, ker je vezavna krivulja pri vrednostih P_{AO_2} med okrog 30 mmHg in 40 mmHg (vrednosti v venski krvi) strma in je porast tlaka za dano povečanje vsebnosti majhen (bralec naj primerja sliki 6 in 10).

URAVNAVANJE DIHANJA

Nadzor nad ventilacijo je v človeškem telesu organiziran tako, da osnovni ritem dihanja določajo centralni ritmovniki (slika 11). Osnovni ritem dihanja se nezavedno spreminja glede na presnovne potrebe, ki se zaznavajo v obliki sprememb P_{CO_2} in P_{O_2} v zunajceličnem prostoru, zavedno pa dihalni ritem spreminjamo zaradi občasnih opravil, ki niso namenjena ventilaciji (govorjenje, kihanje, kašljanje, hranjenje).

Osnovni dihalni ritem je nezaveden in znaša med normalnim dihanjem v mirovanju (evpneja) okoli 12–20 dihalnih ciklov na minuto. Med anestezijo, s katero izklopimo vpliv osrednjega živčevja in njegovo spreminjanje ritma, dihamo v enakomernem ritmu – dihanje v tem primeru neposredno odraža delovanje dihalnih ritmovnikov. Do sedaj še niso uspeli natančno določiti lokacije dihalnega ritmovnika – nevronov, ki ustvarjajo dihalni ritem⁶. Poskusi sekcij delov možganskih poti so nakazali, da dihalni ritmovnik leži v podaljšani hrbtenjači⁷, vhodi iz višjih možganskih centrov (*pons*) pa ritem natančneje uravnajo. Razmeroma dobro so opisani nevroni, katerih aktivnost je v fazi z dihalnim ciklom (te



Slika 11. Uravnavanje dihanja poteka preko sistema negativnih povratnih zank. Dihalni ritmovnik določa alveolno ventilacijo (AV) preko aktivnosti dihalnih mišic. AV zniža P_{CO_2} in zviša P_{O_2} . Delne tlake plinov v krvi zaznavajo centralni kemoreceptorji (P_{CO_2}) in periferni kemoreceptorji (P_{O_2}). Aktivnost prvih poveča aktivnost dihalnih ritmovnikov, aktivnost drugih pa jih zmanjša. Tako se s sistemom negativnih povratnih zank vzdržuje homeostaza P_{CO_2} in P_{O_2} . Na sliki znak (+) označuje ekscitatorni vpliv P_{CO_2} na dihalni ritmovnik in vpliv AV na zvišanje P_{O_2} , znak (-) pa označuje inhibitorni vpliv P_{O_2} na dihalni ritmovnik in vpliv AV na znižanje P_{CO_2} . P_{CO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi, P_{O_2} – delni tlak kisika v arterijski krvi, AV – alveolna ventilacija.

celice ne tvorijo ritmične aktivnosti samostojno) in so kandidati za dihalne ritmovnike. Med normalnim dihanjem so v času vdih aktivni inspiratorni nevroni dorzalne respiratorne skupine, ki leži v podaljšani hrbtenjači (v in okoli jedra *nucleus tractus solitarius*). Eferentni aksoni tvorijo sinapse s freničnim živcem in kontrolirajo aktivnost diafragme, ki jo frenični živec oživčuje. Njihova ritmična depolarizacija določa ritem kontrakcije dia-

fragme in s tem dihalni ritem. Novejše raziskave kažejo, da je med vdihom aktivno tudi področje ventralne respiratorne skupine (leži ventralno od dorzalne skupine), ki je sicer aktivno tudi med aktivnim izdihom.

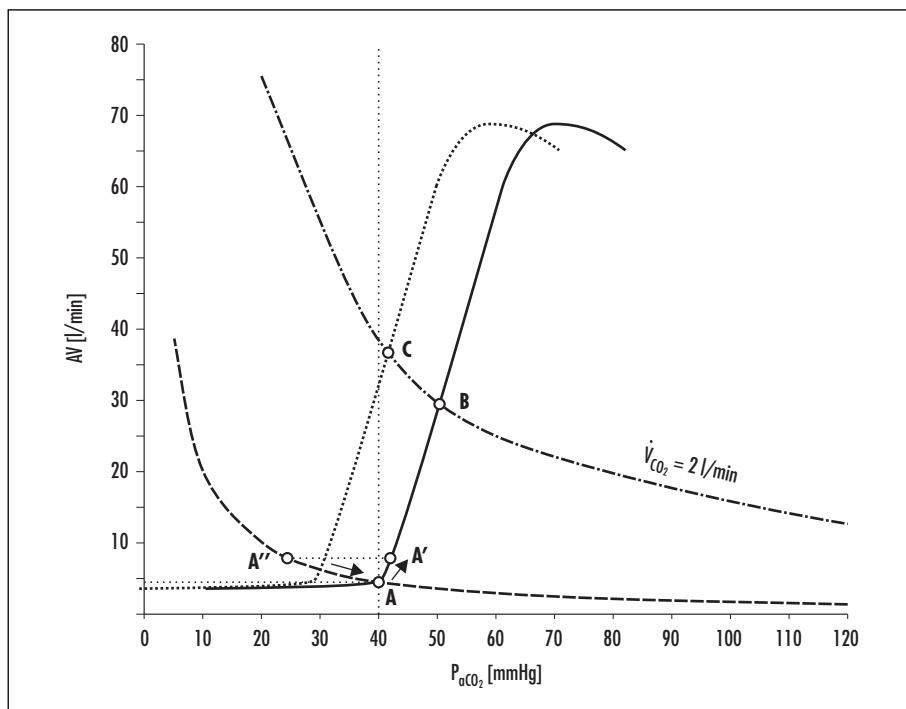
Na dihalni ritem, ki ga določajo dihalni ritmovniki, vplivajo periferni in centralni kemoreceptorji preko sistema negativnih povratnih zvez (slika 11). Njihova tonična aktivnost je nujna za aktivnost dihalnih ritmovnikov, saj se brez njihove aktivnosti dihanje lahko prehodno tudi ustavi⁸. Centralni kemoreceptorji, ki jih najdemo v več jedrih podaljšane hrbtenjače, so primarno občutljivi na arterijsko hiperkapnijo in z njo povezano respiratorno acidozo. Ti receptorji se ne odzivajo na spremembe P_{O_2} . Njihovo delovanje je najverjetneje povezano z zaznavanjem znižanega pH v njihovi okolici in ne neposredno P_{aCO_2} . Telo je zelo občutljivo na spremembo P_{aCO_2} , saj se alveolna ventilacija že ob majhnem porastu P_{aCO_2} močno poveča. Slika 12 prikazuje alveolno ventilacijo, kot jo določa P_{aCO_2} .

AV se spremeni le malo, če centralni kemoreceptorji zaznajo upad P_{aCO_2} (slika 12). Po drugi strani pa se ob povečanju P_{aCO_2} nad normalno vrednost hitrost AV močno poveča. V tem delu je krivulja odziva na P_{aCO_2} skoraj linearna z naklonom 2–4 l/min mmHg. Strm naklon krivulje pomeni močan odziv dihalnega sistema na razmeroma majhne spremembe P_{aCO_2} – povečanje P_{aCO_2} na 50 mmHg poveča AV šestkrat (iz 5 na 30 l/min). Največje vrednosti AV, ki jih sproži hiperkapnija, so okoli 70 l/min, saj še višji P_{aCO_2} po ne docela pojasnjenem mehanizmu inhibira centralne ritmovnike. Delovno točko dihalnega sistema določa presečišče krivulje občutljivosti kemoreceptorjev s krivuljo, ki jo določa alveolna enačba za CO_2 (glej prvi del »Fiziologije dihanja«). Povečanje P_{aCO_2} poveča AV zaradi aktivnosti kemoreceptorjev (točka A' na sliki 12). Večja AV zniža P_{aCO_2} (točka A"), saj se prehodno

⁶ Tako kot npr. v kardiovaskularnem sistemu, kjer je skupina celic, ki ustvarja ritem (t. i. srčni ritmovniki), natančno znana.

⁷ Medulospinalna sekcijska prekine dihanje in aktivnost freničnega živca, ohrani pa dihalne gibe obraza in žrela. Zadnji so ohranjeni, saj dihalni center ustvarja ritem, ki aktivira dihalne gibe obraza in žrela, sekcijska pa prekine pot vzdolž hrbtenjače.

⁸ Primer je apneja, ki jo sprožimo s hiperventilacijo. Posledična hipokapnija zmanjša tonus na dihalne ritmovnike do te mere, da lahko dihalni cikel prehodno popolnoma prekinemo – učinek CO_2 na ventilacijo je opisan v nadaljevanju besedila.



Slika 12. Vpliv P_{aCO_2} na hitrost alveolne ventilacije. V mirovanju hitrost AV določata dve krivulji. Prva ponazarja P_{aCO_2} v odvisnosti od AV, kot predvideva alveolna enačba za CO_2 (črtkana). Druga kaže AV v odvisnosti od P_{aCO_2} , kot to določajo centralni kemoreceptorji (polna črta). Delovna točka se nahaja v presečišču obeh krivulj v točki A. Barometriški tlak, $P_{BAR} = 760$ mmHg, hitrost nastajanja CO_2 , $\dot{V}_{CO_2} = 0,2$ l/min. Vsaka povečanje P_{aCO_2} poveča AV (točka A'). Zvečana AV vodi v znižanje P_{aCO_2} (točka A''). Zaradi zmanjšane stimulacije za dihanje pri nizkem P_{aCO_2} se AV postopoma zmanjšuje, P_{aCO_2} pa narašča nazaj proti vrednosti v normalni delovni točki, v kateri sistem doseže ravnovesno lego. V primeru telesne vadbe ($\dot{V}_{CO_2} = 2$ l/min) se krivulja, ki jo določa alveolna enačba, premakne desno navzgor (črta-pika), sečišče krivulj je v točki B. Zaradi hkratnega vzporednega premika krivulje, ki jo določajo kemoreceptorji, na levo (drobno črtkana), je delovna točka C pri vrednosti P_{aCO_2} , ki je samo za nekaj mmHg višja kot normalno, in pri vrednosti AV, ki je mnogo večja od vrednosti AV v mirovanju. AV – alveolna ventilacija, P_{aCO_2} – delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi, \dot{V}_{CO_2} – hitrost nastajanja ogljikovega dioksida v celičnem metabolizmu.

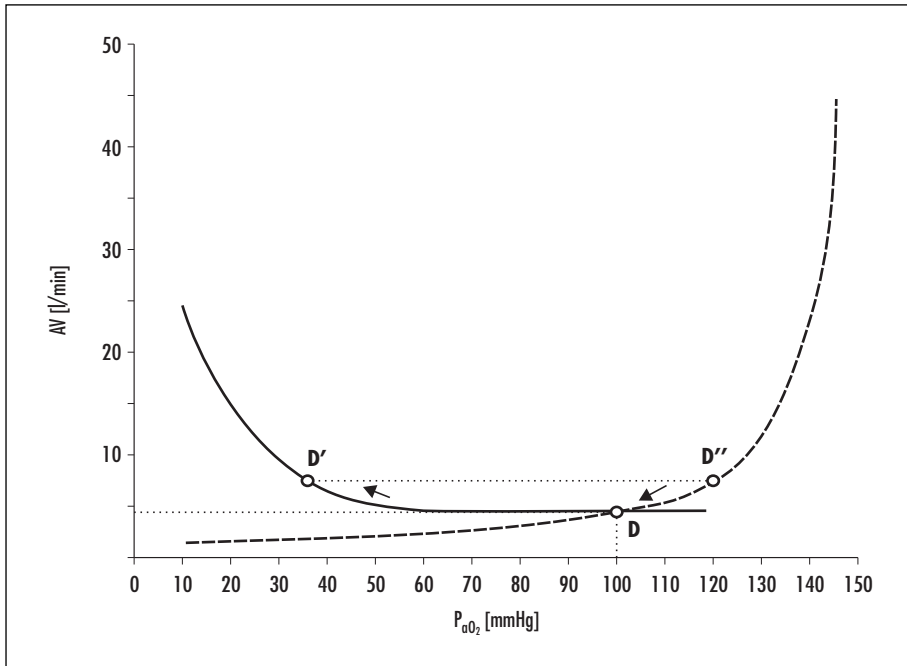
izdiha več CO_2 , kot ga nastaja. Stimulus za dihanje je pri nižjem P_{aCO_2} manjši, AV se začne zato zmanjševati, P_{aCO_2} pa naraščati. Sistem se uravnovesi v delovni točki A.

V primeru zmerne vadbe se \dot{V}_{CO_2} poveča, kar zamakne krivuljo, ki jo določa alveolna enačba, desno in navzgor (slika 12, črta-pika). Obenem pa se poveča občutljivost kemoreceptorjev na P_{aCO_2} , kar vzporedno premakne krivuljo v levo (slika 12, drobno črtkana črta). Tako je na novo določena delovna točka ob

večjem \dot{V}_{CO_2} pri večji AV in le za nekaj mmHg povečanem P_{aCO_2} .

Periferni kemoreceptorji se najbolj odzovejo na arterijsko hipoksemijo. Nahajajo se v glomusih karotidnih teles vratu in aortnih teles⁹ prsnega koša, relativno najbolj prekrvljenem organu v človeškem telesu. Receptorji se najmočneje odzovejo na močno znižanje P_{aO_2} , medtem ko ima večanje P_{aO_2} manjši učinek. Kemoreceptorji na periferiji so sicer občutljivi tudi na P_{aCO_2} in pH, vendar je nji-

⁹ Bralec naj ne zamenja aortnih in karotidnih teles z aortnimi in karotidnimi sinusi, na katere se pripenjajo baroreceptorji in imajo vlogo pri uravnavanju arterijskega tlaka.



Slika 13. Vpliv P_{aO_2} na hitrost alveolne ventilacije. Hitrost AV določata dve krivulji. Prva ponazarja P_{aO_2} v odvisnosti od AV, kot predvideva alveolna enačba za O_2 (črtkana). Druga kaže AV v odvisnosti od P_{aO_2} , kot to določajo periferni kemoreceptorji (polna črta). Delovna točka se nahaja v presečišču obeh krivulj v točki D. $P_{BAR} = 760$ mmHg, $\dot{V}_{O_2} = 250$ ml/min. Zniževanje P_{aO_2} do okoli 50 mmHg praktično ne vpliva na hitrost AV. Vrednost P_{aO_2} pod 50 mmHg zaradi strme oblike krivulje v tem predelu poveča AV (točka D'). Pri tej višji vrednosti AV se P_{aO_2} zviša, saj je AV glede na porabo O_2 prevelika (točka D''). Pri višjem P_{aO_2} je stimulus za dihanje manjši in AV ter P_{aO_2} se zmanjšujeta proti stacionarnemu stanju v točki D. Višanje P_{aO_2} nima značilnega učinka na AV. AV – alveolna ventilacija, P_{aO_2} – delni tlak kisika v arterijski krvi.

hova občutljivost na spremembe P_{aCO_2} in pH približno sedemkrat manjša, kot je občutljivost centralnih kemoreceptorjev. Slika 13 prikazuje spremembo hitrosti AV, kot jo določa P_{aO_2} .

Hitrost AV se praktično ne spreminja, če se P_{aO_2} zviša ali če se P_{aO_2} zniža do približno 50 mmHg. Ko vrednost P_{aO_2} pade pod 50 mmHg, se zaradi naraščajoče strmine krivulje, ki jo določajo periferni kemoreceptorji (slika 13, polna črta), AV hitro veča. Iz alveolne plinske enačbe za O_2 (glej prvi del »Fiziologije pljuč«) sledi, da se AV začne močno večati pri $P_{BAR} < 480$ mmHg, pri katerem je $P_{aO_2} < 50$ mmHg, kar se zgodi na nadmor-

ski višini > 3.000 m. Enak pristop, kot smo ga uporabili pri analizi odvisnosti P_{aCO_2} , bomo uprabili pri O_2 . Delovno točko dihalnega sistema določa presečišče dveh krivulj. Prva krivulja predstavlja odvisnost P_{aO_2} od AV, pri čemer večja AV pomeni višji P_{aO_2} (črtkana črta na sliki 13). Druga krivulja opisuje občutljivost kemoreceptorjev na P_{aO_2} (polna črta na sliki 13). Upad P_{aO_2} pod 50 mmHg poveča AV (točka D'). Pri novi vrednosti AV je vnos O_2 prehodno večji od porabe O_2 in P_{aO_2} se zviša nad normalno vrednost (točka D''). V tej točki je stimulus za dihanje manjši, AV se začne zmanjševati in P_{aO_2} zniževati do ravnovesne lege v točki D.

LITERATURA

1. West JB. Respiratory Physiology: The Essentials. 7th ed. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins; 2005.
2. West JB. Pulmonary Pathophysiology: The Essentials. 7th ed. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins; 2008.
3. Staub NC, Dawson CA. Pulmonary and Bronchial Circulation. In: Greger R, Windhorst U, eds. Comprehensive human physiology. From cellular mechanisms to integration. 1st ed. Vol 2. Heidelberg: Springer; 1996. p. 2071–8.
4. Morrell M. Respiration. In: Petersen OH, ed. Human Physiology: Lecture Notes. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 425–93.
5. Živin M. Tipi hipoksij in cianoza. In: Ribarič S, ed. Seminarji iz patološke fiziologije. 1st ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2008. p. 73–80.
6. Kohl FV. Lunge und Atmung. In: Siegenthaler W, ed. Klinische Pathophysiologie. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2001. p. 745–77.
7. Bartels H. Gaswechsel. In: Keidel WD, ed. Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 1975. p. 4-1–4-35.
8. Despopoulos A, Silbernagl S. Respiration. In: Despopoulos A, Silbernagl S, eds. Color Atlas of Physiology. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 106–36.
9. Thews G, Thews O. Lungenatmung. In: Schmidt RF, Lang F, eds. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 30th ed. Heidelberg: Springer; 2007. p. 755–85.
10. Diethelm WR. Atemregulation. In: Schmidt RF, Lang F, eds. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 30th ed. Heidelberg: Springer; 2007. p. 786–802.
11. Bakran I, Žuškin E. Poremećaji disanja. In: Gamulin S, Marušić M, Krvavica S, eds. Patofiziologija. 2nd ed. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1990. p. 903–28.
12. Guyton AC, Hall JE. Pulmonary Ventilation. In: Guyton AC, Hall JE, eds. Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 471–80.
13. Boron WF. Transport of Oxygen and Carbon Dioxide in the Blood. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 672–84.
14. Boron WF. Gas Exchange in the Lungs. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 685–99.
15. Boron WF. Ventilation and Perfusion of the Lungs. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 700–24.
16. Richerson GB, Boron WF. Control of Ventilation. In: Boron WF, Boulpaep EL, eds. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 725–46.
17. Cloutier M. The Respiratory System. In: Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA, eds. Physiology. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2004. p. 443–536.
18. Dietl P, Deetjen P. Atmung. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, eds. Physiologie. 4th ed. München: Urban&Fischer; 2005. p. 481–513.
19. Baumann R, Kurtz A. Atmung. In: Klinker R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, eds. Physiologie. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2010. p. 258–312.
20. Riley RL, Courmand A. »Ideal« Alveolar Air and the Analysis of Ventilation-Perfusion Relationships in the Lungs. J App Phys. 1949; 1 (12): 825–47.
21. Rahn H. A concept of mean alveolar air and the ventilation-bloodflow relationships during pulmonary gas exchange. Am J Phys. 1949; 158: 21–30.
22. Fehn WO, Rahn H, Otis AB. A theoretical study of the composition of the alveolar air at altitude. Am J of Phys. 1946; 146: 637–53.
23. Riley RL, Courmand A. Analysis of factors affecting partial pressures of oxygen and carbon dioxide in gas and blood of lungs: theory. J App Phys. 1951; 4: 77–101.
24. Wagner PD, Laravuso RB, Goldzimmer E, et al. Distribution of ventilation-perfusion ratios in dogs with normal and abnormal lungs. J App Phys. 1975; 38 (6): 1099–109.

Maja Jerše¹

Pnevmokonioze

Pneumoconioses

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pnevmokonioza, pljuča, poklicno obolenje, prašni delec

Pnevmokonioze so še vedno pogost vzrok kroničnega pljučnega obolenja. Termin »pnevmokonioze« se nanaša na odziv pljuč, s posledičnimi strukturnimi spremembami na vdihane anorganske ali organske prašne delce. Patološke ugotovitve so podobne drugim fibroznim in granulomskim pljučnim obolenjem. Znanje, pridobljeno z raziskavami, je pripomoglo pri opredelitvi vzroka in patogeneze teh poklicnih bolezni. Toksičnost in fibrogeni vpliv delcev sta odvisna od lastnosti prašnih delcev in gostiteljevega odziva. Marsikateri prašni delci imajo značilno histološko reakcijo ali izgled, ki omogoča točno diagnozo. Drugi delci pa so povezani s tkivnim odzivom, ki nakazuje diagnozo, vendar so za njeno dokončno potrditev potrebne še dodatne analitične metode in natančna poklicna anamneza. V industrijskih deželah so izboljšave delovnih pogojev in kontrolne meritve prašnih delcev zmanjšale incidenco hudih obolenj »klasičnih« oblik pnevmokonioz, kot so silikoza, pnevmokonioza pri premogovniških delavcih, azbestoza. V zadnjih letih je bil narejen velik napredek v vedenju kliničnih značilnosti, epidemiologije in osnovah patogeneze na področju parenhimskih obolenj, povezanih s kovinami. Čeprav so nekatere substance ali kovine glavni činitelji pri določanju patogeneze, se bolezen ne razvije pri vseh posameznikih, ki so izpostavljeni podobnim pogojem, kar kaže na to, da je razvoj pnevmokonioz odvisen tudi od genetske predispozicije. Zato je ključno, da ugotovimo, kateri posamezniki imajo visoko tveganje, da pri njih preprečimo poslabšanje bolezni.

329

ABSTRACT

KEY WORDS: pneumoconiosis, lung, disease, occupational, dust

Pneumoconioses are still a common cause of chronic lung disease. The term »pneumoconiosis« refers to reactions of the lungs to inhaled mineral or organic dusts, and resultant alteration in their structure. The pathologic findings can resemble those of other fibrotic and granulomatous disorders in the lung. The knowledge acquired through research has been most valuable in determining the cause and pathogenesis of these occupational diseases. The toxicity, and hence fibrogenicity, of particulates is related to both the nature of the dust and the nature of the host response. Many of the dusts have a characteristic reaction pattern or appearance in histologic sections, which permits an accurate diagnosis. Others are associated with a reaction pattern that may suggest the diagnosis, but a careful occupational history and supplemental analytical techniques may be required to confirm the diagnosis. In industrialized countries, improvements in working conditions and dust controls measures have led to a decrease in the incidence of severe diseases of some »classic« forms of pneumoconioses, such as silicosis, coal workers' pneumoconiosis, asbestosis. In recent years, a great progress in understanding, clinical characteristics, epidemiology and basic pathogenesis has been made in the field of metal-related parenchymal disorders. Although the particular substan-

¹ Asist. dr. Maja Jerše, dr. dent. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; maja.jerse@mf.uni-lj.si

ce or metal are the major contributory factors in the pathogenesis, not all individuals exposed to similar levels develop disease, thus suggests that there is a genetic predisposition to the development of pneumoconiosis. Therefore, it is crucial to identify the high-risk individuals to prevent the progress of the disease.

OPREDELITEV

Pnevmokonioze sodijo v skupino pljučnih bolezni, ki nastanejo kot posledica vdihavanja prašnih delcev pri izpostavljenosti na delovnem mestu ali v življenjskem okolju. Izraz je prvotno zaobjemal ne-neoplastično reakcijo pljuč (predvsem fibrozirajoče intersticijske vnetne spremembe) na mineralne delce, kasneje pa se je razširil in vključeval bolezni, ki so nastale zaradi vdihavanja organskih delcev (npr. bombažni prah, delci spor plesni) in anorganskih delcev (npr. azbest, silicijev dioksid) kot tudi kemičnih par in dima (npr. amonijak, hlapne kisline, klorove spojine, dušikov dioksid, žveplov dioksid, itd.).

UVOD

Toksičnost in fibrogeni učinek delcev je odvisen od njihovih fizikalno-kemičnih lastnosti, kot so velikost, oblika, areodinamične lastnosti, topnost, reaktivnost delcev in od individualnega odgovora izpostavljene osebe. Škodljiv učinek delcev je odvisen tudi od celokupne vdihane doze in intrinzičnih lastnosti delcev.

V grobem lahko pnevmokonioze razdelimo na nefibrogene (inertne) in fibrogene. Tako sta npr. premogov prah in kositer relativno inertna, med inertne prašne delce sodijo tudi apnenec, marmor, cement in mavec. Kremen, talk, azbest in berilij so precej bolj reaktivni in fibrogeni.

Na vdihane prašne delce je tkivni odgovor v pljučih lahko minimalen zaradi inertnosti vdihanih delcev in se odraža le s kopičenjem alveolarnih makrofagov, kot npr. pri antrakozii, siderozii, stanozii, baritozii in na začetni stopnji pnevmokonioz pri premogovniških delavcih. Nodularna ali celo progresivna fibroza se pojavlja pri silikozi, mešanih pnevmokoniozah, napredovanih pnevmokoniozah premogovniških delavcev, aluminozi, medtem ko se

difuzna pljučna fibroza pojavlja v sklopu azbestoze in pnevmokonioz, povzročeni s težkimi kovinami.

Prašni delci imajo lahko tudi alergični odziv (npr. berilij, številni prašni delci organskega izvora, katerim so izpostavljeni poljedelci, krznarji, mlinarji, lesarji, delavci na kavni, bombažnih nasadih itd.) ali celo kancerogeni učinek (npr. azbest, kadmij, težke kovine, nikelj, kromatske spojine in aromatski ogljikovodiki).

Vdihani prašni delci se lahko zaustavijo tudi v sluznem čepu in odstranijo s pomočjo ciliarnega aparata. Ponavadi se nekoliko več vdihanih delcev odloži v desnih pljučih zaradi anatomskega poteka desne glavne sapnice, saj je širši in krajši od leve glavne sapnice, drugačen pa je tudi kot, pod katerim se odcepi iz sapnika. Lezije se v sklopu pnevmokonioz pogosteje pojavljajo v zgornjih pljučnih lobusih kot v bazalnih delih, nasprotno pa velja za azbestoze. Vzrok pogostejšega pojavljanja lezij v zgornjih pljučnih lobusih je verjetno v tem, da so pljučni apeksi slabše prekravljeni in relativno slabše predihani glede na pljučno bazo, v bazalnih delih je tudi več mobilnih alveolarnih makrofagov, zato je izčiščenje (angl. *clearance*) prašnih delcev bolj učinkovito v spodnjih predelih pljuč. Nasprotno pa se zaradi dolžine in zelo tankega premera azbestna vlakna zadržijo v periferiji spodnjih lobusov.

V respiratornem traktu se delci odlagajo na podlagi različnih mehanizmov, npr. s pomočjo impakcije (kadar se spremeni smer ali hitrost zračnega toka, vdihani delci zaradi inertnosti deloma zadržijo prvotno smer in nasedejo na razcepiščih velikih dihalnih poti), sedimentacije (s pomočjo gravitacije, na nivoju večjih dihalnih poti), intercepcije (predvsem na razcepiščih večjih bronhiolov), difuzije (kar omogoči odlaganje distalno od terminalnih bronhiolov) in elektrostatske precipitacije. Večji sferični delci (nad 8–10 µm)

se navadno precipitirajo na stenah dihalnih poti in odstranijo s pomočjo migetalčnega epitela (1, 2).

Največ bolezenskih sprememb se navadno pojavlja na ravni respiratornih bronhiolov in alveolarnih vodov, kjer se zaradi nenadne močno povečane skupne površine dihalnih poti zmanjša hitrost zraka, zato pride do vrtenčenja in odlaganja prašnih delcev, zaradi zvišanega kopičenja delcev pride posledično na teh predelih do večjega škodljivega delovanja.

Najbolj toksični delci (merijo 1–5 µm), ki se zaustavijo in najdlje zadržijo na razcepšičih distalnih dihalnih poti, zdrsejo do alveolarnih duktusov, kjer jih fagocitirajo alveolarni makrofagi. Te celice so ključni dejavniki pri nadaljnjih poškodbah pljučnega tkiva, saj sproščajo tri skupine snovi, in sicer: proste radikale (reaktivne kisikove in dušikove spojine, ki povzročijo poškodbo tkiva), kemotaktične dejavnike (levkotriene, interlevkin-6 (IL-6) in interlevkin-8 (IL-8) in dejavnike tumorske nekroze (angl. *tumor necrosis factor*, TNF), ki privabljajo in aktivirajo vnetne celice. Slednje kot odgovor sproščajo škodljive oksidante, proteaze in fibrogene dejavnike, kot sta trombocitni rastni dejavnik (angl. *platelet derived growth factor*, PDGF) ter inzulinu podobni rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1), ki stimulirajo proliferacijo fibroblastov in odlago kolagena ter tako sprožijo ireverzibilne spremembe

v pljučih, ki so značilne za pnevmokonioze. Nekateri inhalirani delci celo preidejo v limfne vode preko neposredne drenaže ali migrirajočih makrofagov in sprožijo imunski odziv. Kajenje splošni toksični učinek vdihanih delcev še poslabša, saj zmanjša gibljivost migetalčnega epitela in funkcionalnost alveolarnih makrofagov (1).

Izčiščenje (angl. *clearance*) alveolarnih predelov je torej odvisno od funkcije alveolarnih makrofagov. Pomemben dejavnik, ki onemogoči prehod prašnih delcev v intersticij, je integriteta alveolarnega epitela. Ta ovira ali onemogoči prehod škodljivih delcev v bližino terminalnih bronhiolov in alveolarnih vodov, kjer bi njihov toksični ali fibrogeni učinek povzročil največjo škodo v pljučih.

Zanimivo, da se vlaknati delci obnašajo drugače kot sferični. Celo dolgi delci, ki v dolžino merijo 50 ali celo 100 µm, lahko preidejo do alveolov, vendar le, kadar so zelo tanki (pod 1 µm) in potujejo v isti smeri z zračnim tokom (1, 3).

Pnevmokonioze se razvijejo navadno šele po večletni, celo desetletni izpostavljenosti in v končni fazi pripeljejo do razvoja pljučne fibroze z vsemi posledicami. Pravočasna diagnostika je pomembna za prognostične kazalce in ustrezno terapevtsko kompenzacijo. (V tabeli 1 je podana razdelitev nekaterih pnevmokonioz s histološkimi značilnostmi.)

Tabela 1. Pnevmonioze, povzročene z inhalacijo anorganskih prašnih delcev.

Vrsta pnevmokonioze	nekateri histološke značilnosti
silikoza	enostavna: silikotični vozlič akutna: alveolarna proteinoza akcelerirana: alveolarna proteinoza, fibrozirani granulomi, intersticijska fibroza konglomeratna: progresivna fibroza (»satasta pljuča«) kronična: silikotični vozlič, intersticijska fibroza
pnevmonioza premogovniških delavcev	enostavna: premogova makula komplicirana: intersticijska fibroza s pigmentno odlago, kaverne (sekundarna okužba s tuberkulozo)
azbestoza	fibroza v stenah respiratornih bronhiolov, azbestna telesa, intersticijska fibroza (»satasta pljuča«), plevralni plaki, fibroza plevre
silikatoza	peribronhiolarna fibroza s pigmentno odlago, silikotični vozlič, intersticijska fibroza
talkoza	peribronhiolarna fibroza, intenzivna granulomska reakcija, intersticijska fibroza
pljučna obolenja, povezana z odlaganjem kovinskih delcev	*za natančnejšo razdelitev glej tabela 2

MEŠANE PNEVMOKONIOZE

Posebej je potrebno omeniti tudi pojem mešanih pnevmokonioz, ki se nanaša na spremembe v pljučih, ki so posledica vdihavanja mešanice prašnih delcev, sestavljene iz kremenca (10%), silikatov in manj fibrogenih substanc, kamor sodijo ogljik, kaolin, železo. Pri tem nastanejo lahko različne lezije v pljučih, odvisno od deleža (razmerja med nefibrogenimi in fibrogenimi delcev) posameznih komponent v vdihanem prahu. Pri vdihavanju inertnih delcev se razvijejo makule, ki jih sestavljajo makrofagi in nežno retikulinsko mrežje in se pojavljajo peribronhialno in perivaskularno. Pri vdihavanju višjega odstotka substanc, ki imajo tudi večji fibrogeni vpliv, nastanejo tudi fibrozne lezije (angl. *mixed-dust fibrotic lesions*, MDF) in celo silikotični vozlički. MDF so nepravilno oblikovane, čvrste, zvezdaste lezije s predeli različno gostega kolageniziranega veziva in navadno merijo manj kot 1 cm, le redko pride tudi do združevanja (konfluence) lezij. Silikotične vozličke pa sestavlja čvrsto, acelularno vezivo (obrazložitev v nadaljevanju besedila). V kolikor v pljučih prevladujejo lezije silikotičnih vozličev, je ustreznejše, da obolenje poime-

nujemo silikoza. V skupimo mešanih pnevmokonioz sodijo tudi silikoantrakoze (slika 1) ali siderosilikoze idr. (4).

Analične metode za določanje elementarne sestave delcev

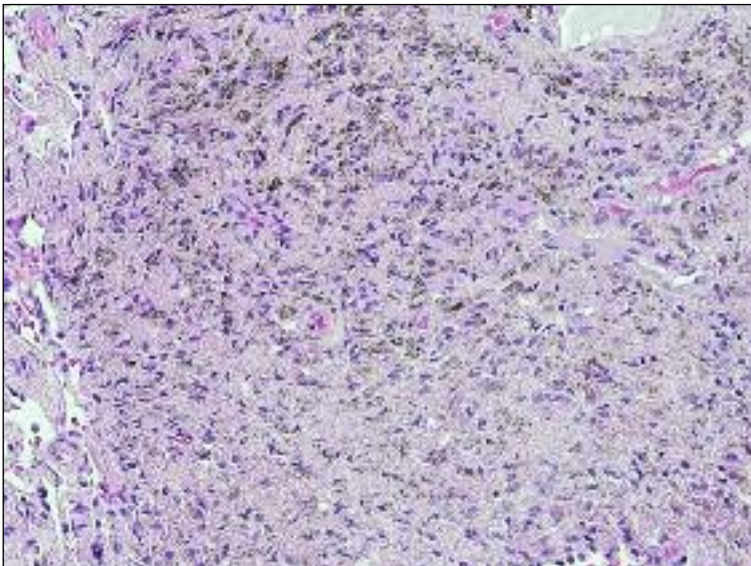
Pri identifikaciji vrste prašnih delcev, ki se odlagajo v pljučih, ima pomembno vlogo analitična elektronska mikroskopija s pomočjo spektrometra, predvsem pri ovrednotenju delcev, ki niso vidni z običajnim svetlobno-mikroskopskim pregledom. Preiskava EDXA (angl. *energy dispersive x-ray analysis*) določi elementarno sestavo posameznih delcev (5).

Poudariti je potrebno, da identifikacija določenega ksenobiotičnega materiala v pljučih sama po sebi ni zadosten dokaz bolezni, zato potrebna še ustrezna korelacija s patološkim odzivom pljučnega tkiva na odlago delcev.

SILIKOZA

Definicija

Silikoza nastane kot posledica inhalacije delcev kremenčevih kristalčkov, ki se odlagajo v pljučih in naj bi bila po nekaterih raziskavah najpogostejša kronična poklicna bolezen. Pri



Slika 1. Silikoantrakoza. Celulami in deloma fibroziran vozlič, sestavljen iz fibroblastov, histiocitov in številnih drobcev kremenca in črnkastega zrnatega materiala (antrakotičnega pigmenta).

tem nastanejo zamejeni predeli nodularne fibroze, ki se na začetku pretežno pojavljajo v zgornjih pljučnih predelih. Silikotični vozlički nastajajo tudi v mediastinalnih bezgavkah. Silikoza se lahko pojavlja v akutni ali kronični obliki z latentnim obdobjem od nekaj tednov do več desetletij (tudi do 40 let) (6).

Profesionalna izpostavljenost

Visokim koncentracijam kremenčevih kristalov so izpostavljene osebe, ki delajo v kmetijstvu, poljedelstvu, pri delu s šamotno opeko, v livarstvu, rudarstvu, lončarstvu, pri delu v kamnolomih, v kamnosežstvu, pri proizvodnji abrazivnih praškov, v draguljarstvu, minerstvu, itd. (7, 8).

Vrste in lastnosti kremenca

Silicij je drugi najbolj razširjeni element na svetu in se pojavlja v kristalni in amorfni obliki (8, 9). Kristalne oblike kremenca vključujejo alfa-kremen (α -kvarc), ki je najbolj termodinamično stabilen in ima zato največji vpliv na okolje in ljudi, beta-kremen (β -kvarc), α in β kristobalit, α in β tridimit, keatit, fajazit, koezit, moganit, stishovit itd (6). Kristalne oblike kremenca imajo strukturo tetraedra, v centru katerega je silicij, na ogliščih tetraedra pa so štiri kisikovi atomi, tako so SiO_4 termodinamsko najbolj stabilne oblike SiO_2 . Osnovni tetraedri se lahko med seboj povezujejo v nitaste, ploskovne ali prostorske strukture. Sestava vseh kristalnih polimorfov je enaka, način povezovanja tetraedrov in dolžina vezi med silicijem in kisikom oz. atomi pa pogosto razlikuje različne kristalne strukture, s tem pa se spreminja tudi gostota in lomni količnik polimorfov. Kadar so v strukturi še drugi atomi, nastanejo različice silicijevega dioksida (npr. primesi Fe^{3+} ionov obarvajo kremen vijolično in nastane ametist).

Kristobalit in tridimit nastaneta navadno pri izredno visokih temperaturah iz kristalnih in amorfni oblik kremenca, nahajata pa se v vulkanskih kamninah. Stishovit in koezit sta visokotlačna in imata v primerjavi z α -kremenom višjo gostoto in lomni količnik. Kristalne oblike kremenca imajo večji toksičen oz. fibrogeni učinek kot amorfne oblike. Različne primesi pa kremenju zmanjšajo fibrogeni učinek. Kremenca je veliko tudi v okolju: npr.

v mivki, vulkanski stekleni lavi (obsidian) in tripolitu. Nahaja se tudi v granitu, opalu, školjčni lupini in lahnjaku, kjer pa gre pretežno za amorfne oblike kremenca (8).

Površina kremenca se v prisotnosti vode hidrira, posledica česar je tvorba skupine -SiOH, ki je z biološkimi membranami zelo reaktivna. Najverjetneje zato, ker je skupina -SiOH vodikov donor za biološke makromolekule, pri čemer nastanejo trdne vodikove vezi med kremenom in biološkimi membranami, kar na celice deluje kvarno (10). Toksični učinek kremenca na celice izvira tudi iz dejstva, da je površina kremenca pri pH 7 negativno nabita. Negativno nabiti delci pa reagirajo z receptorji na alveolarnih makrofagih in tako sodelujejo pri nastanku reaktivnih kisikovih radikalov in vnetnih citokinov. Morda pri razpadu kremenčevih kristalov na lomnih ploskvah pride tudi do nastanka reaktivnih Si in SiO radikalov, ki neposredno poškodujejo in oksidirajo celične membrane v pljučih (11, 12). Toksične so le vdihane različice silicijevega oksida, pri zaužitju pa niso strupene, ne sproščajo škodljivih plinov in so netopne.

Vpliv kremenca na pljučni parenhim

Za pljuča so škodljivi vdihani delci velikosti pod $10\ \mu\text{m}$. Najpomembnejša je sicer kumulativna doza kremenca (tj. koncentracija prašnih delcev, pomnožena z vsebnostjo kristalnega kremenca in obdobjem izpostavljenosti) (13–15). Raziskave na živalih kažejo, da so trimidit, kristobalit in kremenjak bolj fibrogeni kot amorfni kremen; največji vpliv ima trimidit (16). Klinična testiranja so pokazala, da pride pri izpostavljenosti kremenčevim prašnim delcem pri koncentracijah $0,1\text{--}0,2\ \text{mg}/\text{m}^3$ šele po 30–40 letih do izgube pljučne funkcije, ko se razvije terminalna kronična obstruktivna pljučna bolezen (17).

Patofiziologija okvare pljučnega parenhima

Vdihani kremenčevi prašni delci se odlagajo v distalnih dihalnih poteh. Na živalskih poskusih so opazovali medsebojni vpliv inhaliranih prašnih delcev na delovanje alveolarnih makrofagov in toksični vpliv na celice. Kremenčev

prah povzroči nastanek reaktivnih kisikovih radikalov neposredno ali posredno prek aktivacije fagocitnih celic. Makrofagni receptorji, ki se izražajo na alveolarnih makrofagih, imajo namreč pomembno vlogo pri prepoznavi in skladiščenju kremenca (8, 18–21). Po fagocitozi kremenčevih delcev v makrofagih se aktivirajo citokini, npr. TNF, ki imajo pomembno vlogo pri nadaljnjih vnetnih procesih in fibrozi, ter signalna pot interleukina-1. V proces se vključijo tudi apoptotični proteini, kot npr. kaspaza-1, ki vpliva tudi na sproščanje fibroblastnega rastnega dejavnika (angl. *fibroblast growth factor-2*, FGF-2), ki sodeluje pri fibrozi. Tako kremenčev prah inducira apoptozo, kremenčevi delci se iz celic sprostijo in sprožijo nov cikel fagocitoze in vnetnih procesov (14). Na sproščene kremenčeve delce se odzovejo dendritične celice, ki se aktivirajo in migrirajo iz alveolov v pljučni parenhim (8, 22). Regulatorne T celice neposredno vplivajo na izražanje antigena 4 v citotoksičnih limfocitih T v fazi vnetnega odgovora, medtem ko med fibrogeno fazo posredno vplivajo na zvišano izražanje interleukina-10 (IL-10) in transformirajočega rastnega dejavnika β 1 (angl. *transforming growth factor-beta1*, TGF- β 1) (23). TGF- β 1 sproži epitelno-mezenhimski prehod v bronhialnem epitelu in zaključi fibrogeno fazo (24).

Klinična slika

Bolniki z enostavno silikozo so asimptomatski, pri bolnikih z nodularno in konfluentno silikozo pa nastane progresivna dispneja s hipoksemijo in razvojem pljučnega srca (*cor pulmonale*). Pri močno napredovani silikози se lahko silikotični vozlički pojavljajo tudi izven prsnega koša, tako npr. v jetrih, vranici, kostnem mozgu in bezgavkah trebušne votline. Bolniki z napredovano silikozo so močno nagrnjeni k tuberkulozni superinfekciji in razvoju emfizema, razvijejo se tudi kronični bronhitis in druge kronične obstruktivne bolezni pljuč. Lahko pa se pri izpostavljenih osebah pogosteje pojavljajo tudi avtoimune bolezni, kot so revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus, sarkoidoza in celo ledvične bolezni, npr. proliferativni glomerulonefritis ter pljučni rak (6, 25, 26).

Makroskopski izgled

Silikotični vozlički so sivkasti in merijo od nekaj mm do 1 cm in se pojavljajo najprej v zgornjih pljučnih lobusih. Z napredovanjem bolezni se vozlički združijo, centralno pa lahko nastane votlina, ki spominja na tuberkulozno kaverno. Plevra je zadebeljena in fibrozirana.

Mikroskopske značilnosti in patofiziologija silikoze

Patohistološke oblike silikoze vključujejo (10, 27):

- enostavno (nodularno) silikozo,
- silikoproteinozo (akutna silikozo),
- akcelerirano (pospešena) silikozo s progresivno fibrozo,
- konglomeratno silikozo z difuzno intersticijsko fibrozo in
- kronično silikozo.

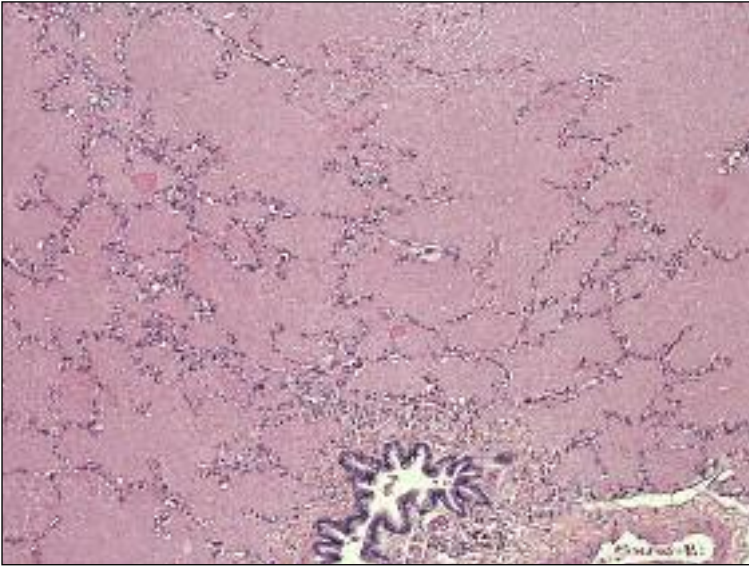
Enostavna silikozo

Pri enostavni silikози se zgodnje silikotične lezije pojavljajo v zgornjih lobusih, sestavljajo jih celularni vozlički, grajeni iz prepletov fibroblastov s številnimi makrofagi s fagocitiranimi prašnimi delci.

Bolj napredovane, pozne oblike silikoze sestavljajo vozlički iz gostega vretenasto prepletenege hilaniziranega kolagena, medtem ko se razrahljani kolagenski snopi pojavljajo v obrobju vozliča. Starejši vozlički so kalcificirani ali osificirani. (10, 28). Vozlički se navadno pojavljajo v pljučnem parenhimu, neredko pa tudi pod plevro. Prašni delci v vozličih so pod polarizirajočim mikroskopom dvolomni, posebna elektronska mikroskopija prikaže koničaste delce, EDXA pa dokončno potrdi elementarno sestavo prašnih delcev.

Silikoproteinoza (akutna silikozo)

Silikoproteinoza nastane pri izpostavljenosti visokim dozam kremenčevih kristalčkov. Pri tej obliki se histološko pojavi alveolarna proteinoza, kjer se v alveolarnih svetlinah, dukтусih in bronhiolih tvori zrnati lipoproteinski material (slika 2). Lipoprotein je normalna sestavina surfaktanta in torej fiziološko omogoča ohranjanje površinske napetosti alveolov, vendar se v patoloških pogojih prekomerno sprošča iz številnih propadlih pnevmocitov II,



Slika 2. Akutna silikoza (silikoproteinoza) in alveolarna proteinoza. Granularen eozinofilni material povsem izpolnjuje svetline alveolov.

ki jih poškodujejo kremenovi kristali, kjer je shranjen v obliki lamelarnih teles. Alveolarni makrofagi so prezasičeni in močno povečani zaradi številnih fagolizosomov, v katerih je fagocitiran surfaktant, po razpadu makrofagov se material kopiči in zgosti v alveolih, pri čemer nastane alveolarna proteinoza. Pri akutni silikozi ponekod nastaja tudi fibroza in odlaga kolagena, silikotični vozlički pa so redkejši in manjši kot pri drugih oblikah silikoze. Kmalu se pojavijo tudi oslabelost, kašelj, izguba telesne teže in dihalna odpoved (10).

Akcelerirana (pospešena) silikoza

Pospešena silikoza nastane pri izpostavljenosti visokim dozam kremenca. Podobna je akutni obliki z alveolarno proteinozo in kroničnim vnetnim infiltratom, vendar nastanejo pri tej obliki silikoze tudi številni fibrozirani granulomi, sestavljeni iz kolagena in retikulinskih vlaken s številnimi kremenčevimi delci. Alveolarne pregrade so opete s hiperplastičnimi pnevmociti. Tudi pri tej vrsti silikoze pride kmalu do dihalne odpovedi (10).

Konglomeratna silikoza

Konglomeratna silikoza nastane z združevanjem več manjših vozličev, tako nastane čvr-

sta kolagenizirana brazgotina, ki preide v obsežno fibrozo pljučnega parenhima (imenošana progresivna masivna fibroza). Pri tem propade pretežni del pljučnega parenhima, bronhiolov in žilja, sčasoma nastanejo t. i. satasta pljuča (10).

Kronična silikoza

Kronična silikoza nastane pri dolgotrajni izpostavljenosti nizkim dozam kremenca. Sčasoma nastanejo histološko značilni fibrozni vozlički, ki merijo od nekaj mm do več cm, in se pojavljajo predvsem v zgornjih pljučnih lobusih in tik pod plevro. Vozlički so grajeni iz koncentričnih prepletov kolagenih povesev s centralno hialinozo, žariščno pa nastanejo tudi kalcifikacije in nekroza. V obrobju vozličev so infiltrati makrofagov in limfocitov. S polarizacijskim mikroskopom dokažemo šibko dvolomne delce (10).

Časovni interval od izpostavljenosti silikotičnim delcem do razvoja kliničnih znakov pri posameznih podvrstah silikoze

Akutna silikoza obliki silikoproteinoze nastane pri izpostavljenosti visokim koncentracijam

kremenčevih kristalov, tj. npr. pri rudarjih, delavcih v podzemnih hodnikih oz. delavcih pri izgradnjah podvozov, tunelov (8). Klinična slika se razvije v obdobju nekaj tednov do petih let po izpostavljenosti z znaki težkega dihanja, suhim kašljem, vročino, slabotnostjo in izgubo telesne teže, ki se lahko kmalu zaključi z dihalno odpovedjo (29). Akcelerirana silikoza se pojavi v 5–10 letih po izpostavljenosti in ima podobno klinično sliko kot kronična silikoza. Konglomeratna silikoza nastane več let po izpostavljenosti in se klinično kaže s hipoksijo, dispnejo in razvojem pljučnega srca. Kronična silikoza se razvija več kot deset let pri izpostavljenosti nizkim koncentracijam kremenčevega prahu s postopno razvijajočimi se kliničnimi znaki težkega dihanja, utrujenosti in oslabelosti (10).

Terapija

Terapija je pretežno simptomatska s kortikosteroidi, bronhodilatatorji, antibiotiki pri pljučnicah, pomembni so tudi preventivni ukrepi in zgodnja diagnostika sekundarnih tuberkuloznih okužb. Priporočljive so tudi antipnevmonokne vakcinacije za preprečevanje nadaljnjih komplikacij. Vsekakor morajo izpostavljeni prenehati s kajenjem. Pomembna pa je predvsem pravočasna odstranitev bolnikov iz škodljivega okolja.

V diferencialno diagnozo silikoze sodijo sarkoidoza, tuberkulozna ali glivična infekcija, idiopatska pljučna fibroza in karcinom.

PNEVMOKONIOZA PREMOGOVNIŠKIH DELAVCEV

Definicija

Imenujejo jo tudi »bolezen črnih pljuč«. Potek in narava bolezni je odvisna od intenzivnosti in časovnega obdobja izpostavljenosti, individualnih faktorjev in specifičnosti zadolžitve delavca v rudniku.

Fizikalne in kemične značilnosti premoga

Čeprav je premog pretežno ogljik, premogovi prašni delci vsebujejo tudi vodik, kisik, dušik, anorganske minerale (kaolin, pirit, titan, kalcit, žveplo, natrij, magnezij, silicij), kremen ter kovine v sledovih (kadmij, baker, nikelj, žele-

zo, antimon, svinec). Vsebnost ogljika narašča od lignita do bitumna in antracita. Antracitni premog je povezan z najvišjo incidenco pnevmokonioz (10, 30). Antracit vsebuje mnogo več prostih radikalov, kar je najverjetneje vzrok višje citotoksičnosti in patogenosti (31). Vdihani premogovi prašni delci imajo tudi relativno veliko površino, relativno majhno aerodinamičnost ter veliko poroznost. Zato se na površino lahko vežejo tudi organske aromatske snovi, kot so benzen, metilen, fenol, ki dodatno vplivajo na biološko aktivnost.

Klinična slika

Obstajata dve obliki pnevmokonioze: enostavna in polno razvita pnevmokonioza. Klinični znaki so odvisni od izraženosti bolezni.

Enostavna oblika bolezni (enostavna pnevmokonioza) je asimptomatska, pri polno razviti pnevmokoniozi pa se ob progresivni masivni pljučni fibrozi razvije huda dispnea s hudo hipoksemijo in cor pulmonale (32). Progresivna masivna fibroza je sicer generični izraz, ki zajema fibrozirajočo reakcijo v pljučih, in nastane kot komplikacija zaradi kate-rekoli pnevmokonioze.

Makroskopske značilnosti

Zaradi odlage premogovnega prahu se v začetni, enostavni obliki pnevmokonioze postopno stopnjuje tudi obarvanost (pigmentacija) pljuč, in to predvsem v plevri, kasneje pa tudi v preostalem pljučnem parenhimu (33–35). Pigmentacija je, podobno kot druga pljučna antrakozna, na začetku neškodljiva. Sčasoma se oblikujejo tudi čvrstejši vozlički, in to predvsem v zgornjih lobusih. Vozlički po izgledu spominjajo na silikotične noduse, vendar so črnikaste barve.

V napredovani, komplicirani obliki bolezni oz. polno razviti pnevmokoniozi se pojavijo zlivajoči predeli iregularne fibroze, ki je navadno obojestranska, in se pojavlja v zgornjih in srednjih predelih pljuč. Lezije pri progresivni fibrozirajoči bolezni lahko dosežejo 2 cm in več, so gumijaste konsistence, sčasoma pa lahko v njih nastanejo manjše kaverne z možno naknadno tuberkulozno okužbo (34).

Mikroskopske značilnosti

Histološko se na začetku, v fazi enostavne pnevmokonioze, pojavi tipična t. i. premogova makula, ki je sestavljena iz pigmentne odlage v intersticiju in v makrofagih, nežnega retikulinskega in kolagenskega mrežja v neposredni bližini respiratornega bronhiola (34). Lezije v začetku merijo do 6 mm v premer. V obrobju makule nastane emfizem, v alveolarnih svetlinah se kopičijo pigmentirani makrofagi, lahko pa se pojavijo tudi feruginozna (železnata) telesca, ki se po črnkastem ogljikovem jedru razlikujejo od podobnih, t. i. azbestnih telesc. Pigmentna odlaga se nadaljuje vzdolž limfnih poti in lobularnih sept celo v plevro. Limfne poti in bezgavke vsebujejo številne pigmentirane makrofage in celo silikotične vozličke, slednji se lahko pojavljajo tudi v pljučnem parenhimu. Nadaljnja izpostavljenost premogovim prašnim delcem pa sproži razvoj vozličastih čvrstih lezij, ki merijo od 7 mm do 2 cm (10). Razvijajo se ob razcepiščih respiratornih bronhiolov, vsebujejo številne pigmentirane makrofage, kolagenska povesma in retikulinska vlakna. Sčasoma se fibrozni vozlički združijo in nastane zadnja, napredovana stopnja pljučne pnevmokonioze.

Predeli masivne fibroze pri napredovani, komplicirani obliki pnevmokonioze se sestojijo iz kolagenskih povesem, pigmentiranih makrofagov ter intenzivne pigmentne odlage v centralnih predelih lezij. Ta faza najverjetneje nastane zaradi hude kumulativne doze izpostavljenosti prašnim delcem, visokim koncentracijam anorganskih mineralov in kremenca, pridruženih infekcij in deloma tudi zaradi imunskega odziva posameznika (10, 36, 37). Posledica napredovane fibroze je tudi žilna obliteracija z ishemijo, razpadom in nastankom votlin, ki se lahko sekundarno okužijo s tuberkulozo ali glivami.

Pregled s polarizacijskim mikroskopom prikaže številne svetle dvolomne partikle, v ozadju katerih je črnkast pigment. To dokazuje mešano naravo premogovega prahu, ki ga sestavljajo amorfnii ogljik, soli silicijeve kisline in kremen. Slednji je odgovoren za genezo napredovane masivne fibroze pljučnega parenhima (38).

Caplanov sindrom

Revmatoidna pnevmokonioza (Caplanov sindrom) se razvije pri rudarjih v premogovnih rudnikih, pri katerih dokažemo revmatoidni faktor (revmatoidni artritis) oz. pri posameznikih v sklopu drugih sistemskih boleznih veziva (39). Mikroskopska preiskava prikaže nekrobiotične vozličke, ki so podobni revmatoidnim in merijo od 5–50 mm. Obrobje vozličev je grajeno iz prepletov fibroblastov in kolagenskih povesem z limfociti, plazmatkami in makrofagi. Center lezije sestavljajo eozinofilni, deloma nekrotični material, kolagen in retikulini. (Lezije so bile sicer opisane najprej pri pnevmokoniozi premogovniških delavcev, kasneje pa tudi pri silikozi in azbestozi).

Kancerogeni vpliv premogovniškega prahu

Incidenca pljučnega raka je pri premogovniških delavcih po nekaterih študijah nizka, medtem ko je dokazana zvišana incidenca želodčnega karcinoma (40).

Mehanizem delovanja in toksičnost premogovih prašnih delcev

Premogov prah deluje neposredno na celične membrane in povzroča peroksidacijo membranskih lipidov. Iz poškodovanih celic se sprostijo encimi, ki poškodujejo tudi okolno tkivo. V alveolarnih makrofagih se tvorijo reaktivne kisikove skupine (superoksid, vodikov peroksid, dušikov oksid), ki poškodujejo alveolarne pregrade. Prav tako se iz alveolarnih makrofagov sproščajo vnetni citokini in kemokini, ki privabljajo nevtrofilne granulocite in makrofage iz pljučnih kapilar v alveole. Citokini še dodatno aktivirajo tvorbo kisikovih reaktivnih skupin. V alveolarnih epitelnih celicah in makrofagih nastajajo tudi fibrogeni dejavniki (interlevkin-1, TNF- α , fibronektin, PDGF), ki sprožijo proliferacijo fibroblastov in sintezo kolagena (10, 11).

V diferencialni diagnozi je potrebno razlikovati odlago antrakotičnega pigmenta (npr. v urbanih naseljih in pri kadilcih) od odlage premogovih delcev.

AZBESTOZA

Definicija

Azbestoza je fibroza pljučnega intersticija, nastala zaradi vdihavanja azbestnih vlaken.

Izpostavljenost azbestu

Delovno okolje in delovni procesi povzročajo največji del izpostavljenosti azbestu, čeprav izpostavljenost v naravnem in bivalnem okolju ni zanemarljiva. Najbolj pereča je izpostavljenost pri neposrednem izkopavanju azbesta, nadalje pri proizvodnji azbestnih materialov in izdelkov, kjer je v predelavo vključeno veliko rezkanja, žaganja, lomljenja in brušenja. Azbestna vlakna se uporabljajo v gradbeništvu, na železnicah, pri ladjedelništvu, v kemični industriji, naftnih rafinerijah, proizvodnji stekla in keramike, v tovarnah papirja, v elektrarnah itd. Ker je azbest negorljiv, odporen proti topilom, kislinam in toploti, je odličen izolacijski material in ga zato najdemo v tesnilnih ploščah, motornih tesnilih, filtrih, bitumenskih ploščah, pastah in mazilih, v azbestno-cementnih vodovodnih ceveh, strešnih kritinah itd. Uporaba je neskončna. Uporaba azbesta se v številnih deželah sicer zakonsko prepoveduje ali vsaj omejuje, a to šele od zadnje dekade prejšnjega stoletja naprej, ko je bila zakonsko potrjena izredna škodljivost azbesta. Potrebno je poudariti, da se prvi medicinski zapisi o škodljivosti azbesta (v obliki pljučne fibroze) pojavljajo že približno od leta 1900, njegov kancerogeni vpliv (razvoj pljučnega karcinoma pri izpostavljenih delavcih) so objavili že leta 1935, nadalje leta 1947 in dokončno potrdili leta 1955, povezavo azbesta z razvojem mezotelioma pa leta 1947.

V naravi se pojavlja v površinskih in talnih vodah, v bivalnem okolju pa ima azbest škodljiv vpliv v dotrajanih, poškodovanih azbestnih strešnih kritinah in v azbestno-cementnih vodovodnih ceveh. Poudariti je potrebno, da je v bivalnem okolju škodljiv le poškodovani azbestni material, ker se njegovi razdrobljeni delci razširijo po zraku in v okolje. Tak material naj bi odstranjevali le poklicni odstranjevalci azbesta v primernem oblačilu in s posebno protiazbestno zaščito.

Uporaba azbesta v Sloveniji

V Sloveniji se je največ podjetij, ki je uporabljalo azbestna vlakna, razvilo po 2. svetovni vojni (npr. Donit Tesnit, Donit Laminati, Donit Pletilnica, Termika, Izolirka, Salonit Anhovo in drugi). Postopek verifikacije za priznanje poklicne bolezni je v Sloveniji stekel šele leta 1998. V obdobju med 1998–2002 je bilo potrjenih kar 1.120 bolnikov s poklicno boleznijo zaradi izpostavljenosti azbestu. Azbestoza je bila potrjena pri 329 bolnikih, plake parietalne plevre so potrdili pri 1.077, pljučni rak pri 18 in maligni mezoteliom pri 20 bolnikih (41). Leta 1998 je bila sprejeta uredba, s katero so prepovedali proizvodnjo in promet oz. uporabo azbestnih izdelkov, če vsebujejo omenjeno sestavino v deležu, ki je večja od 0,1% celokupne mase (42). V Republiki Sloveniji so omejili proizvodnjo azbestnih izdelkov z ustrežno zakonodajo (Ur. list RS št. 56/1996, Ur. list RS št. 20-1385/1996, Ur. list RS št. 75/1997).

Lastnosti azbesta

Azbest je skupno ime za vrsto naravnih mineralnih vlaken, ki so kemično hidratizirani silikati z vsebnostjo magnezija. Kot že omenjeno, imajo azbestna vlakna izjemne fizikalno-kemijske lastnosti, kot so natezna trdnost in obstojnost, odpornost proti toploti, kislinam, bazam, topilom, imajo dobre izolacijske sposobnosti za toploto, zvok in električni tok in so negorljiva (43).

Vrste azbestnih vlaken

Poznani sta dve vrsti azbestnih vlaken, in sicer serpentin in amfibolna vlakna. Serpentin so dolga, zvrta in na koncih skodrana vlakna; sem sodi krizotil ali beli azbest, ki predstavlja preko 90% vsega komercialno uporabljene ga azbesta. Dolžina vlaken je manjša od 5 μm , vzdolžno se zlahka cepijo, posedajo se hitreje kot amfibolna vlakna, ki ostanejo v zraku (41, 43, 44). Serpentin se navadno zaustavi v zgornjih dihalnih poteh in se odstrani s pomočjo mukociliarnega aparata. Če pa prodrejo globlje v pljuča, se relativno hitro odstranijo tudi iz pljučnega tkiva, ker so bolj topni od amfibolnih vlaken (45).

Druga vrsta so amfibolna vlakna, kamor uvrščamo krocidolit ali modri azbest, amozit

ali rjavi azbest, antofilit, aktinolit in tremolit. Ta vlakna so trdna, ravna in lomljiva, na koncih gladka, v človeškem telesu pa ostanejo še več desetletij po vdihavanju (46).

Patofiziologija azbestnih vlaken

Na podlagi raziskav so ugotovili, da krocidolit in amozit povzročita preko 80 % mezoteliomov (45). Najbolj škodljiva so namreč tista vlakna, ki so daljša od 10 µm, po nekaterih ocenah pa vlakna, ki so daljša od 8 µm in premera pod 0,3 µm (na živalskih modelih pod 0,25 µm), po drugih analizah pa vlakna, premera vsaj pod 1 µm (42, 44, 45, 47).

Izčiščenje azbestnih vlaken iz pljuč je mogoče po dveh mehanizmih, in sicer s pomočjo migetalčnega aparata (vse do grla in hipofarinksa, od koder se odstranijo s kašljem ali pa preidejo v prebavni sistem) ali s pomočjo alveolarnih makrofagov in fagocitoze s pomočjo katalitičnih encimov. Oba mehanizma izčiščenja sta pri kadilcih močno upočasnjena.

Azbestna vlakna se v makrofagih obdajo z beljakovinskim plaščem, na katerega je vezano železo, pri čemer nastanejo azbestna telesa. Povprečna dolžina azbestnih telesc je okoli 40 µm. Čeprav je vdihanih azbestnih vlaken izredno veliko (preko milijona in celo več milijonov), je nastalih azbestnih telesc tudi do 1000× manj. Obdana azbestna vlakna so nefibrogena in nekarcinogena, torej inertna. Azbestna telesa nastanejo iz vlaken, ki so dolga vsaj 10 µm, medtem ko je za nastanek azbestnih telesc iz vlaken dolžine 40 µm potrebnih več makrofagov. Po ocenah naj bi imeli bolniki z azbestozo ali celo mezoteliomom preko 200×10^6 azbestnih vlaken/g (suhaga) pljučnega tkiva.

Klinična slika

Na začetku so bolniki asimptomatski. S podaljševanjem izpostavljenosti azbestnim delcem se pojavlja dispnea, hipoksemija, *cor pulmonale*. Testi pljučne funkcije prikažejo hude restriktivne spremembe, zmanjšana je tudi difuzijska kapaciteta. Bolniki z azbestozo, ki so sočasno tudi kadilci, imajo zvišano tveganje za razvoj pljučnega karcinoma (48). Ameriško torakalno združenje (angl. *American Thoracic Society*) je sicer sprejelo kriterije, s katerimi

lahko potrdijo diagnozo azbestoze tudi brez pljučne biopsije, ki temelji na anamnezi o izpostavljenosti in določenih radiografskih ugotovitvah ter treh kliničnih znakih, ki so restriktivna okvara pljučnega parenhima, znižana difuzijska kapaciteta pod spodnjo mejo in tipičen obojestranski avskultatorni izvid v bazalnih delih pljuč.

Epidemiologija

Epidemiološke raziskave kažejo, da je poklicna izpostavljenost azbestu povezana z lokaliziranimi fibrozimi plaki, difuzno fibrozo plevre, plevralnimi izlivmi, parenhimsko intersticijsko fibrozo, zvišano incidenco bronhogenih in laringealnih karcinomov ter mezoteliomov (47, 48).

Makroskopske značilnosti

Subplevralni predeli spodnjih pljučnih lobusov so najprej prizadeti, šele z napredovanjem bolezni pa fibroza prizadene tudi zgornje predele pljuč. Fibroza pri azbestozni ima retikularni vzorec, tako da so pljuča makroskopsko ponekod povsem normalna, v drugih predelih pa so močno zabrazgotinjena in skrčena, ponekod preoblikovana v t. i. »satasta pljuča«. Pojavijo se tudi spremembe na plevri, najprej v obliki posameznih plakov, ki so lahko kalcificirani in obojestranski, ter plevralni izliv. Plevralni plaki so okroglaste zadebelitve plevre, ki jih po določenem časovnem obdobju najdemo pri 50–69 % delavcev, ki so bili izpostavljeni azbestu (46). Z združevanjem plevralnih plakov sčasoma nastanejo tudi restriktivne in konstriktivne fiziološke motnje. Kasneje pa se pojavi tudi difuzna fibroza visceralne plevre, in to predvsem v spodnjih lobusih pljuč. Čeprav naj bi plevralne spremembe načeloma napeljevale na azbestno etiologijo pljučne fibroze, pa termina azbestoze ne smemo uporabljati, v kolikor plevralnim spremembam ni pridružena tudi bolezen pljučnega parenhima (49, 50).

Mikroskopske značilnosti

V začetni fazi azbestoze je za patohistološko opredelitev ključna diskretna fibroza v steni respiratornih bronhiolov, kateri so pridružena azbestna telesa. Brazgotinjenje napreduje distalno med alveolarne duktuse in proksimalno

do terminalnih bronhiolov, fibroza sčasoma zajame alveolarna septa, distalno od respiratornih bronhiolov (51). V končni fazi lahko nastanejo t. i. satasta pljuča, ki jih oblikujejo cistična področja, premera 5–10 mm, obdana z zadebeljeno vezivno steno (50). Ciste opejta bronhiolarni epitel in so lahko izpolnjene s sluzjo. V alveolarnih prostorih so številni makrofagi, občasno pa se pojavijo tudi večjdrne velikanke. Prisotnost azbestnih feruginoznih telesc je značilen morfološki znak izpostavljenosti azbestu, lahko so vretenasto ali paličasto oblikovana ali v obliki narebrane palice ali ročke z zlatorjavim plaščem in tankim transludentnim jedrom (slika 3). Navadno se nahajajo v peribronhiolarnem intersticiju, v primeru hude, intenzivne izpostavljenosti pa celo v alveolarnih prostorih, v sputumu in mediastinalnih bezgavkah. Azbestna telesa so azbestna vlakna, ki so obdana s proteini, na katere je vezano železo, ki izvira iz feritina ali hemosiderina (50). Zato telesa bolje prikažemo s specialnimi barvanji na železo (po Perlsu) kot tudi z analitično elektronsko mikroskopijo (EDXA), medtem ko polarizacijska mikroskopija za njihovo identifikacijo ni uporabna (52). Najpogostejša manifesta-

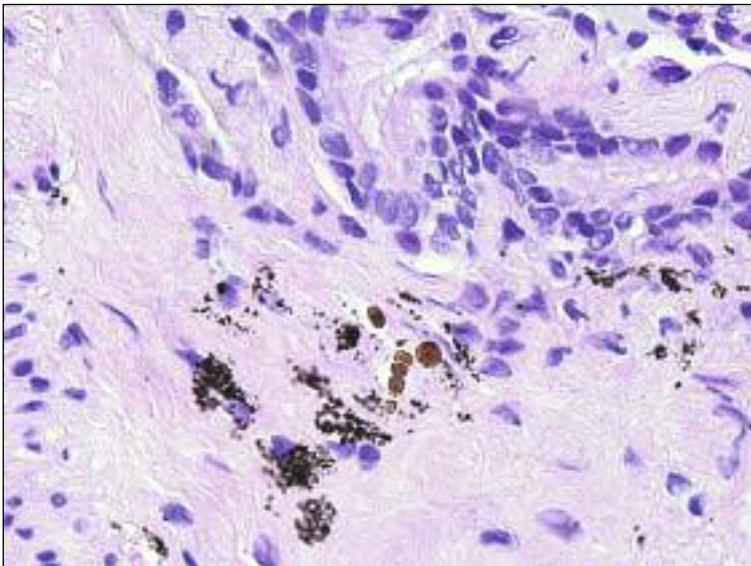
cija azbestne izpostavljenosti so pleuralni plaki (glej tudi poglavje o mezoteliomih), ki so sestavljeni iz slojev acelularnega hialiniranega kolagena z žariščno blago limfocitno infiltracijo. Navadno se pojavljajo v anteriornih in posterobazalnih predelih parietalne plevre in ne vsebujejo azbestnih telesc.

Zadebelitev parietalne plevre v povezavi s pljučno fibrozo je torej najpomembnejši znak, ki omogoča diferenciacijo pljučne fibroze, povzročene z azbestom, od idiopatske pljučne fibroze, posebej še, če je podana tudi anamneza o azbestni izpostavljenosti. Visoko specifična je tudi najdba azbestnih telesc v bronhoalveolarnem izpirku (53).

Vpliv azbesta na razvoj pljučnih malignomov

Pri izpostavljenih je tveganje za razvoj pljučnega karcinoma petkrat večje kot pri neizpostavljenih, izredno pa se tveganje dvigne pri izpostavljenih, ki so sočasno tudi kadilci, in to kar za 40–60-krat. Latentno obdobje za razvoj pljučnega karcinoma je okoli 20 let (54).

Azbest je tudi izredno pomemben dejavnik pri razvoju malignega mezotelioma, pri čemer je latentno obdobje ocenjeno na več



Slika 3. Azbestoza in azbestno telesca. Fibroza v bližini respiratornih bronhiolov z azbestnimi telesci, ki je sestavljena iz transludentnega paličasto oblikovanega tankega vlakna, obdanega s členasto zažetim plaščkom, ki vsebuje beljakovine in železo.

desetletij (vsaj 25–35 let). Po nekaterih ocenah je tveganje za razvoj mezotelioma pri izpostavljenih več stokrat do celo tisočkrat večje kot pri neizpostavljenih osebah, saj se tveganje z leti pri izpostavljenih vse bolj povečuje (46). Zanimivo je, da kajenje neposredno ne povečuje tveganja vznika mezotelioma (55).

Mezoteliom se lahko pojavi kar v 74 % zgolj s plevralnim izlivom, ki se pojavi po desetih letih po azbestni izpostavljenosti, kot prvi znak resne bolezni brez pridruženih drugih kliničnih simptomov (56).

Tudi pojav plevralnih plakov opozarja na možnost razvoja mezotelioma, namreč plevralni plaki in mezoteliom imajo isto etiologijo, vendar različno latentno obdobje. Plaki nastanejo 10–20 let po izpostavljenosti, za razvoj mezotelioma pa je potrebnih 20–40 let. Potrjena je tudi neposredna povezava med intenzivnostjo izpostavitve azbestu s površino prizadete plevre s plaki. Plaki so redko povezani s plevralnim izlivom (46).

V diferencialno diagnozo sodijo običajna intersticijska pljučnica, difuzna pljučna fibroza, peribronhiolarna fibroza pri kadičlih (respiratorni bronhiolitisi) (49, 52).

SILIKATOZA (SILIKATNA PNEVMOKONIOZA)

Definicija

Silikatoza je povzročena z inhalacijo silikatov (soli silicijeve kisline), katerim so delavci v rudarstvu, kamnolomih in celo v kmetijstvu. Silikati vključujejo tudi talk ali smukec, kaolinit, bentonit, sljudo, ortoklaz itd (57, 58).

Klinična slika

Bolniki z nekomplirano silikatno pnevmokoniozo so asimptomatski. Kadar pa pride do razširjene pljučne fibroze, se pojavijo dispnea in restriktivne spremembe pljučne funkcije. V redkih primerih obsežne fibroze pljuč, se razvije hipoksemija in *cor pulmonale*.

Makroskopske značilnosti

V začetni fazi bolezni so pljuča normalna, v napredovani fazi pa čvrsta, sivkasta, fibro-

zirana. Ob predelih fibroze pa nastane tudi centrolobularni emfizem.

Mikroskopske značilnosti

Za silikatozo je značilno neenakomerno naganje kolagena, predvsem peribronhiolarno in perivaskularno s številnimi sivorjavkasto pigmentiranimi makrofagi. Pri bolnikih z visoko izpostavljenostjo silikatom in kremenu nastanejo silikotični vozlički in obsežna fibroza. Občasno so pridružena tudi psevdooazbestna feruginozna telesca (57, 58). S polarizacijskim mikroskopom prikažemo v makrofagih ali fibroznih predelih dvolomne silikatne delce. Z analitično elektronsko mikroskopijo prikažemo zgradbo delcev, ki jih sestavlja pretežno silicij v kombinaciji z drugimi elementi, kot so magnezij, aluminij, kalcij, kalij in železo (59).

V diferencialno diagnozo sodijo silikoza, običajna intersticijska pljučnica in nespecifična intersticijska pljučnica.

TALKOZA

Definicija

Talkoza je vrsta silikatne pnevmokonioze z edinstvenimi morfološki in kliničnimi značilnostmi.

Poklicne in druge vrste izpostavljenosti talku

Talk je vrsta magnezijevega silikata in je sestavljen iz 63,5 % SiO₂, 31,7 % MgO in 4,8 % H₂O (60). Pojavlja se v rudnikih, uporablja se v številnih industrijah: gumarski, usnjarski, papirni, kovinski, keramični, plastični, tekstilni, barvni industriji, uporablja se tudi pri izdelavi zdravil. Ponavadi ga vključijo z drugimi elementi, kot sta železo, nikelj, v končne proizvode. Lahko se pojavlja tudi skupaj z minerali, kot so kaolin, kremen, azbest.

Pri posameznikih, ki si intravenozno vbrizgavajo stisnjene in raztopljene tablete, pripravljene sicer za oralno uživanje, lahko talk doseže pljuča po intravaskularni poti. Talk se prav tako uporablja terapevtsko pri plevrodezi ali radikalni ekstraplevralni pnevmonektomiji pri pacientih z malignim mezoteliomom (61).

Vrste pnevmokonioz, povzročene s talkom

Ločimo tri vrste pnevmokonioz, povzročenih z vdihavanjem talka (60):

- talkoza,
- talkoazbestoza (talk z azbestnimi vlakni) in
- talkosilikoza (talk z visokimi vsebnostmi kremenčevih mineralov).

Klinična slika

Večinoma gre za asimptomatske paciente. Pri rudarjih in mlinarjih pri katerih je vdihani talk kontaminiran še z drugimi vrstami prašnih delcev, npr. s silikati, z azbestom, se sčasoma razvije kašelj, dispneja in druga simptomatika, podobno kot pri pacientih s silikozo ali azbestozo, zaradi hude pljučne fibroze lahko celo dihalna odpoved (62). Pri intravenoznih uporabnikih zdravil ali drog se razvije pljučna hipertenzija, lahko z obsežno pljučno fibrozo in/ali emfizem s spontanim pnevmotoraksom (63).

Makroskopske značilnosti

Pljuča so lahko pri izpostavljenih povsem normalna, pri intenzivni izpostavljenosti pa čvrsta (64).

Mikroskopske značilnosti

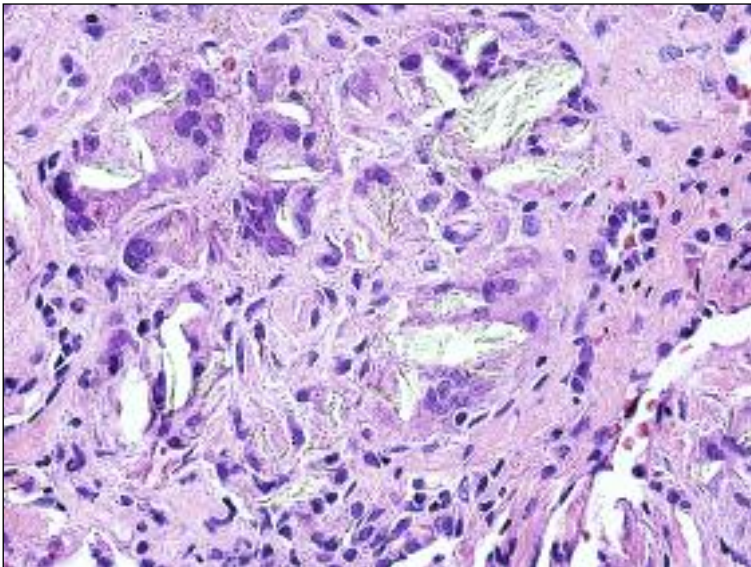
Morfološke spremembe, ki nastanejo v pljučnem parenhimu pri talkozi, so odvisne od časa in intenzitete izpostavljenosti, načina vnosa in sestave prašnih delcev.

Običajna talkoza

Pri običajni talkozi nastane proliferacija fibroblastov, ki se pojavlja predvsem peribronhiolarno in perivazalno s številnimi prašnimi delci, ki so podobni drobnim iglicam, in so modrikasto-sivo obarvani. Odlaganje talka lahko v pljučih sproži tudi intenzivno granulomsko vnetno reakcijo verjetneje posledica odložene hipersenzitivnosti, kar še dodatno stimulira proliferacijo fibroblastov in pljučno fibrozo (slika 4) (61). Pregled pod polarizacijskim mikroskopom prikaže v citoplazmi večjedrnih velikank, v granulomih in predelih intersticijske fibroze pa številne dvolomne iglaste delce (velikosti 2 μm) (61).

Če povzamemo, lahko spremembe v pljučih, povzročene z inhaliranim talkom, kažejo trojno raznovrstnost, in sicer (65):

- neostro zamejene vozličke z makrofagi in proliferiranimi fibroblasti,



Slika 4. Talkoza. Nodularna peribronhiolarna fibroza s številnimi modrikastosivimi igličastimi delci, fragmenti talka, ki jih obdajajo in fagocitirajo večjedrne tujkove velikanke.

- granulome z epitelioidnimi celicami in velikimi tujkovimi tipa in
- difuzno intersticijsko fibrozo s proliferacijo kolagena v alveolarnih pregradah s kopičenjem pigmentiranih makrofagov.

Talkoazbestoza

Prava azbestna telesca se pojavljajo, kadar je talk kontaminiran z azbestom (antofilit ali tremolit) in nastane talkoazbestoza. Prisotna je obsežna fibroza v pljučnem intersticiju in v plevri s številnimi makrofagi peribronhiolarno in perivaskularno (60).

Silikotalkoza

Pri silikotalkozi nastanejo silikotični vozlički, prisotna je tudi pljučna fibroza ter ostale spremembe pljučnega parenhima kot pri običajni talkozi.

Iatrogeni vzroki

Pri iatrogeni (terapevtski) plevrodezi se talk odlaga v plevralnih makrofagih, ki jih obdaja intenzivna tujkova granulomska reakcija.

Intravenski uživalci drog

Pri intravenoznih uporabnikih drog pa nastanejo granulomi v steni pljučnega žilja in alveolarnih pregradah (pri vdihavanju mamila pa se granulomi pojavljajo v steni bronhiolov). Pojavi se lahko tudi progresivna pljučna fibroza (63).

Diferencialna diagnoza

V diferencialni diagnozi je inhalacijsko talkozo treba ločiti od intravenske talkoze in od sarkoidoze.

OBOLENJA PLJUČNEGA PARENHIMA, POVZOČENA S KOVINAMI

Glej tabelo 2.

SIDEROZA

Definicija

Sideroza je posledica odlaganja in kopičenja eksogenih železovih (Fe) delcev v pljučnem parenhimu.

Poklicna izpostavljenost

Sideroza se navadno pojavlja pri delavcih v železovih rudnikih, pri varilcih, pri katerih se razvije sideroza kot posledica hlapov železovih oksidov, delavcih v livarnah, plavžih oz. topilnicah, ki pa so lahko sočasno izpostavljeni tudi kremenu, tako da nastane mešana pnevmokonioza ali siderosilikoza.

Klinična slika

Železo navadno ne sproži fibroplazije ali pa je le minimalna, zato so bolniki navadno asimptomatski. Opisani so redki primeri bolnikov oz. delavcev, pri katerih se razvijejo tudi restriksijske pljučne bolezni (67, 68).

Pri visoki izpostavljenosti lahko po treh letih radiografsko ugotovimo drobne vozličke, ki so najbolj vidni v srednji tretjini pljuč in perihilarno. Vozlički niso fibrozni, pač pa predstavljajo skupke železnih delcev v makrofagih, ki se kopičijo vzdolž perivaskularnih in peribronhiolarnih limfnih poteh (69). Spremembe so reverzibilne in sčasoma celo izginejo,

Tabela 2. Histopatologija pljučnih obolenj, povzročenih s kovinami (66). * – izvenpljučne manifestacije.

Kovina ali kovinski delci	Histopatološke spremembe v pljučih
železo	peribronhiolarna odlaga prašnih delcev z makrofagi
aluminij	intersticijska fibroza, sarkoidozi podobni granulomi, alveolarna proteinoza
kobalt	intersticijska pljučnica, deskvamativna intersticijska pljučnica, fibroza, granulomi, podobni sarkoidozi
berilij	sarkoidozi podobni granulomi, difuzna intersticijska fibroza, traheitis, bronhitis, akutni pnevmonitis
kadmij	akutni pnevmonitis, intersticijska fibroza, emfizem
baker	granulomi tujkovega tipa, fibroza
živo srebro	traheobronhitis, bronhiolitis, pnevmonitis, pljučni edem, deskvamativna intersticijska pljučnica (*akutna tubulna nekroza, nevrotoksičnost)
nikelj	astma, epitelna displazija, kemični pnevmonitis (*kronični rinitis, perforacija nosnega septuma, sinusitis, anosmia)

če delavca odstranijo iz škodljivega okolja (70). Nekatere raziskave pa vseeno kažejo, da se lahko pri varilcih pojavijo nekateri respiratorni znaki, kot so kronični bronhitis in dispnea (66, 71). Kadar so delavci sočasno izpostavljeni tudi kremenu in/ali azbestnim vlaknom, se razvije podobna klinična slika kot pri silikozi ali azbestozi, ki je posledica počasi napredujoče pljučne fibroze.

Makroskopske značilnosti

Odlaganje železovih delcev obarva pljuča rdečkasto-rjava sicer pa je struktura pljučnega parenhima ohranjena, razen če niso delavci sočasno izpostavljeni tudi drugim toksičnim delcem, npr. kremenu, zaradi česar nastane silikosideroza z depozicijo kolagena in fibroza pljučnega intersticija (66, 67).

Mikroskopske značilnosti

Za siderozo je značilno perivaskularno in peribronhiolarno odlaganje železovega pigmenta, ki je temnorjave do črne barve z zlatorjavim halojem zaradi železovega oksida (67). Pigment se navadno kopiči v makrofagih in/ali intersticiju, vendar z minimalnim fibroblastnim odzivom. Fibroza nastane le, kadar je železo kontaminirano še s kremenom ali z azbestom. Pri delavcih v topilnicah in livarnah občasno nastanejo feruginozna telesca, ki vsebujejo črnkasto jedro železovega oksida, katero pa ni dvolomno pod polarizacijskim mikroskopom.

V diferencialni diagnozi je potrebno pomisliti na kronično pasivno pljučno kongestijo ali antrakozo.

ALUMINOZA

Uvod

Aluminij (Al) je najobilnejša kovina zemeljske skorje. Aluminijevo rudo (boksit) kopljejo v odprtih rudnikih, kjer prihaja do izpostavljenosti tudi kremenu in aluminijevim silikatom. Rudo izperejo, zmeljejo in raztopijo, tako da nastane ob koncu obdelave Al_2O_3 precipitat, iz katerega z elektrotermičnim postopkom nastane aluminij. Med procesom se sproščajo CO, CO₂, aluminijev fluorid in aromatski ogljikovodiki.

Definicija

Aluminoza je redka pljučna bolezen, ki nastane zaradi inhalacije aluminijevih prašnih delcev, ki se odlagajo v pljučih in so navadno sestavljeni iz 26–40% aluminija (ali aluminijevega oksida), 21–31% kremenca ter ostalih primesi (66).

Poklicna izpostavljenost

Prašnim delcem z visoko vsebnostjo aluminija so izpostavljeni predvsem varilci, brusilci in delavci v talilnicah, kovinarstvu in v proizvodnji pirotehničnih izdelkov (72).

Klinična slika

Simptomi so odvisni od časa in intenzivnosti izpostavljenosti. Pri akutni, intenzivni izpostavljenosti nastane lahko astma, akutni traheobronhitis, pljučni edem, dispneja, pri daljši izpostavljenosti pa se lahko pojavijo znaki restriktivnih motenj zaradi intersticijske pljučne fibroze (66, 72).

Makroskopske značilnosti

Pri krajši izpostavljenosti so pljuča bolnikov skoraj normalna, pri daljši pa so pljuča sivkastočrna in čvrstejša zaradi veziva.

Mikroskopske značilnosti

Reakcija pljučnega tkiva na aluminijeve delce je različna. Pri nekaterih posameznikih ni tkivnega odziva, pri drugih opisujejo različne morfološke spremembe v dihalnih poteh in pljučnem parenhimu, kot so: akutni in kronični bronhitis, pljučnica, pljučni edem, granulomsko pljučno obolenje, podobno sarkoidozi, in različne stopnje intersticijske fibroze, ki se pojavlja pretežno v zgornjih srednjih predelih pljuč. Kopicijo se tudi makrofagi z zrnatimi delci aluminijevega oksida sivkastorjave barve, in to predvsem v perivaskularnih in peribronhiolarnih predelih pljuč (72–74).

Pri aluminozi se lahko razvijejo trije vzorci pljučne fibroze (66, 75, 76):

- retikularna fibroza (podobna običajni intersticijski pljučnici),
- nodularna fibroza (fibrozni vozlički, razsejani v centrolobularnih predelih pljuč) ali

- fibroza v zgornjih pljučnih lobusih, ki je podobna fibrozi prebolele tuberkuloze.

V napredovanih stadijih bolezni nastane celo subpleuralni bulozni emfizem s spontanim pnevmotorakso. Prognoza pljučne fibroze je navadno slaba, saj bolezen napreduje kljub prenehanju izpostavljenosti (77).

Patogeneza

Mehanizem, ki povzroča parenhimsko obolenje pri izpostavljenih, še ni povsem razjasnjen. Najverjetneje ima pri razvoju te bolezni pomen predvsem bolnikov preobčutljivostna reakcija na aluminij. Nekateri dodatki, ki se uporabljajo pri predelavi aluminija, kot je npr. stearinska kislina, so morda tudi eden od dodatnih patogenih dejavnikov, ki sodelujejo pri razvoju pljučne fibroze (77).

Določitev sestave prašnih delcev

Aluminijevi prašni delci niso dovolj pod polarizacijskim mikroskopom, EDXA pa prikaže elektronsko goste sferične delce, sestavljene iz aluminija. Aluminijeva vlakna v dihalnem vejevju lahko dokažemo še štiri leta po izpostavljenosti (77).

Diferencialna diagnoza

Odlago aluminijevih delcev je potrebno razlikovati od kaolinata, tj. oblika aluminijevega silikata, ki povzroča silikatozo, in pigmenta, ki se kopiči pri kadicah v makrofagih. V primerih, ko nastane granulomska reakcija na aluminij, pa je diferencialno diagnostično potrebno izključiti sarkoidozo (76).

PLJUČNE BOLEZNI, POVZROČENE Z ODLAGO TEŽKIH KOVIN

Uvod

Težke kovine sestojijo iz kobalta in volframovih karbidnih delcev, v manjšem razmerju so lahko dodane tudi druge kovine, npr. titan, molibden, krom.

Uporaba težkih kovin in poklicna izpostavljenost

Volfram (volframov karbid) se uporablja v industriji vojne opreme, lončarstvu, proizvodnji

vrtalnikov, krožnih žag, zlitin. Kobalt se uporablja v različnih spojnicah kot vezni člen in lahko doseže več kot 25 % končne teže proizvoda. Uporablja se v letalski, avtomobilski in električni industriji zaradi odpornosti na oksidacijo in izjemne čvrstosti. Poročajo, da so kobaltu izpostavljeni celo delavci v brusilnicah diamantov. S kobaltom povezane pnevmokonioze zasledimo tudi pri zobotehnikih (78–80).

Klinična slika

Pri delavcih, ki so izpostavljeni težkim kovinam, se lahko razvijejo različna obolenja dihal, ki se klinično na začetku lahko pokažejo z nenadnimi napadi težkega dihanja, kašljem, astmo, znaki hipersenzitivnostnega pnevmonitisa in celo izgubo telesne teže (66, 81, 82). Pri dolgotrajni izpostavljenosti nastane intersticijska pljučnica in fibroza z zmanjšano difuzijsko kapaciteto in hudimi restriktivnimi spremembami, ki jih dokažemo s testi pljučne funkcije (66, 83). Rentgenogram in računalniška tomografija prikažeta močno zadebeljen pljučni intersticij.

Patogeneza

Patogeneza ni povsem razjasnjena. Ker nizek odstotek izpostavljenih razvije najhujšo obliko pljučnih sprememb, gre morda v patogenezi tudi za hipersenzitivnostni odgovor posameznika na nekatere težke kovine, predvsem na kobalt (66, 79, 83).

Omenjena teorija je podprta tudi z izsledki, da pri razvoju pljučne fibroze ni jasne korelacije med časom izpostavljenosti in stadijem oz. intenzivnostjo nastale pljučne fibroze. Pri bolnikih dokažejo tudi obrnjeno razmerje med celicami T pomagalkami in supresorskimi celicami. Najverjetneje pa imajo v patogenezi bolezni vlogo tudi genetski faktorji (npr. glutamat na poziciji 69 v β verigi humanega levkocitnega antigena, HLA-DP) (66, 84). Na razvoj hujših pljučnih obolenj vpliva tudi sinergističen učinek drugih sočasno inhaliranih kovinskih delcev. Dokazano namreč je, da izolirana inhalacija samega kobalta povzroči minimalni vnetni odgovor, medtem ko volframov karbid deluje kot prenašalec elektronov od kobalta do kisika, pri čemer nastanejo reaktivni kisikovi radikali, ki poškodujejo celične membrane (85, 86).

Makroskopske značilnosti

Pljuča so pomanjšana in fibrozirana.

Mikroskopske značilnosti

Alveolarne pregrade so razširjene, fibrozirane, opeta s hiperplastičnimi pnevmociti II. reda. V alveolarnih svetlinah so številne večjedrne velikanke in makrofagi, tako da histološka slika spominja na deskvamativno pljučnico (87). Pri polno razviti bolezni najdemo številne orjaške večjedrne velikanke tudi v bronhoalveolarnem izpirku (BAD), zato so pljučne spremembe, povzročene s težkimi kovinami, sinonim za »gigantocelično intersticijsko pljučnico«. Pojavljajo se lahko tudi granulomske spremembe, podobne sarkoidozi. Zaradi fibroze, ki je lahko poudarjena predvsem peribronhiolarno, nastane obliterantni bronhiolitis. Intersticijska fibroza lahko napreduje do stopnje satastih pljuč, svetline cist, ki pri tem nastanejo, pa so izpolnjene s številnimi makrofagi.

Postopki določanja kovinskih delcev

Pri identifikaciji kovinskih prašnih delcev običajne svetlobnomikroskopske preiskave ali preiskave s polarizacijskim mikroskopom niso uporabne. Sestavo kovinskega drobca lahko raziščemo le z EDXA, ki navadno prikaže elektronsko goste kovinske delce. Občasno pa se pojavijo problemi pri dokazovanju kobaltovih delcev, ker jih lahko pri analitični obdelavi zaradi njihove vodotopnosti, tudi delno odstranimo iz preiskovanega tkiva (88).

Diferencialna diagnoza zajema običajno intersticijsko pljučnico, deskvamativno pljučnico, hipersenzitivnostni pnevmonitis.

BERILIOZA

Definicija

Berilioza je granulomatozno pljučno obolenje, povzročeno z vdihavanjem prašnih delcev, ki vsebujejo berilij (Be).

Lastnosti in uporaba berilija ter poklicna izpostavljenost

Izčiščen elementarni berilij je droben siv prah s kovinskim leskom. Ker lahko berilijev ion sprejme po dva elektrona, se navadno

poveže s kisikom v tetraedrične strukture, prav tako pa lahko berilij tvori kompleksne sestavine z biološkimi makromolekulami, npr. s feritinom (89). Berilij ima nizko gostoto in visoko tališče ter natezno trdnost, zaradi teh lastnosti je njegova uporaba raznovrstna. Uporabljajo ga v letalski industriji, lončarstvu, električnih sestavnih delih, v laserski proizvodnji, pri jedrskih reaktorjih, raketnih motorjih, izdelavi motornih svečk, turbinah, orožju, nekoč se je uporabljal pri izdelavi fluorescentnih žarnic, itd. (90, 91).

Klinična slika

Pri izpostavljenih lahko v akutni fazi nastane akutni pnevmonitis, nazofaringitis in traheobronhitis, kasneje pa se razvije progresivna dispnea s kašljem in vročino, anoreksija, izguba telesne teže. Izvidi pljučne funkcije po določeni latentni dobi kažejo na restriktivno pljučno obolenje z zmanjšano difuzijsko kapaciteto (92, 93). Na rentgenogramu so vidne fibronodularne lezije.

Patogenetski mehanizmi

Bolezen se razvije le pri 2–6% izpostavljenih osebah, vendar po nekaterih podatkih naj bi bilo v industrijskih predelih obolelih kar 17% ljudi (94, 95). Glede na precej razširjeno uporabo berilija je odstotek obolelih nizek, kar kaže na to, da na razvoj kroničnega obolenja pri izpostavljenih osebah vpliva specifični patogenetski mehanizem (66). Za razvoj bolezni je pomembnih več dejavnikov, kot npr. trajanje izpostavljenosti, količina vdihanih delcev in tudi vrste in velikosti berilijevih delcev v ozračju. Pri predelavi materialov, ki vsebujejo berilij, se namreč v ozračje sproščajo različno veliki delci; tretjina je večjih od 10 µm, medtem ko so preostali delci precej manjši, številni merijo le 0,6 µm, zato ob vdihu z lahkoto pridejo do alveolov (96).

Najverjetnejši patogenetski mehanizem pri razvoju pljučne bolezni je hipersenzitivnostna reakcija posameznika na berilij (podobno kot pri pljučnih boleznih, povzročeni pri izpostavljenosti na težke kovine in aluminij). V diagnostične namene analizirajo reaktivnost periferne krvi ali limfocitov v bronhoalveolarnem izpirku na berilijeve soli (97).

Izpostavljene osebe lahko glede na patogenetski mehanizem naknadnega možnega razvoja kroničnega obolenja, povezanega z berilijem, razdelimo v tri skupine (66, 98):

- Osebe brez imunskega odgovora na berilij, ki ne razvijejo kliničnih znakov bolezni. V to skupino sodi večina izpostavljenih delavcev.
- Pri 2–20 % izpostavljenih oseb nastane senzibilizacija na berilij, kar lahko dokažemo z merjenjem proliferacije limfocitov, ki so specifični za berilij (angl. *beryllium lymphocyte proliferation test*, BeLPT). Vendar pri teh posameznikih ne zasledijo drugih pridruženih kliničnih znakov, tudi radiološke preiskave in funkcionalni pljučni testi so v mejah normale.
- Iz skupine oseb s potrjeno senzibilizacijo na berilij, se pri 6–8 % bolnikov razvije polno razvita kronična bolezen, povezana z berilijem, pri katerih histološko najdemo granulomsko vnetje ali intenzivno mononuklearnocelično infiltracijo pljučnega parenhima, klinično pa na berilij specifični imunski odgovor v krvi, v pljučih ali koži, ki ga dokažemo tudi s testom BeLPT.

Berilij lahko pri določenih posameznikih deluje po različni mehanizmih (99):

- v obliki kompleksa berilij-hapten,
- preko indukcije TNF in drugih proinflammatoryh molekul (IL-2 in IL-6) in makrofagov,
- z aktivacijo nastanka reaktivnih kisikovih zvrsti,
- dodatno vlogo pri zgodnejšem razvoju in progresu bolezni pa ima tudi specifični genotip za angiotenzinsko konvertazo in HLA-DPβ1 Glu69.

Pri senzibiliziranih osebah berilij deluje kot antigen (hapten), na katerega se odzovejo posebne CD 4 pozitivne T celice, ki so za berilij specifične in vsebujejo na svoji površini receptorje za berilijске antigene. Aktivacija na berilij-specifičnih CD4+ T celic in nadaljnje sproščanje citokinov je odvisno od predstavitve kompleksa Be-antigen receptorjem na T celicah, in to s pomočjo MHC II (angl. *major histocompatibility class II*) na antigen predstavitevni celicah (89). Z analizami so potrdili nedvomno povezavo med kronično berilije-

vo boleznijo (KBB) in strukturo alelov v MCH II HLA-DP, ki vsebujejo glutaminsko kislino v beta verigi na poziciji 69 (βGlu69) (pri drugih bolnikih pa je Glu v beta verigi HLA DRB1 na poziciji 71), ki zaradi specifične konfiguracije pomembno sodeluje pri predstavitvi antigena (berilija) in močno pospeši razvoj KBB (89, 100). Berilij fagocitirajo antigen predstavitevne celice (APC)-dendritične celice, ki se nahajajo v zgornjem in spodnjem dihalnem vejevju, bronhiolah in alveolah. Berilij v teh celicah razpade, nastanejo antigeni fragmenti, ki se najverjetneje ponovno sprostijo v mikrookolje pljučnega tkiva, to pa zažene ponoven ciklus vnetnega dogajanja in dodatnega aktiviranja na kompleks berilij-antigen specifičnih T celic. Pri nadaljnji aktivaciji T celic s pomočjo zvišanega izražanja transkripcijskih faktorjev NF-κB in AP-1 nastanejo številni citokini (IL-2, IL-6, TNF-α, interferon-γ (ifn-γ)), obenem pa lahko aktivirane T celice predstavijo kompleks berilij-antigen drugim T celicam celo brez posredovanja APC. Z analizami so dokazali, da so v alveolah bolnikov s KBB številne na berilij specifične CD4+ T celice. Te celice so prisotne ne le v krvi teh bolnikov, pač pa v visokem odstotku (18 %) tudi v bronhoalveolarnem izpirku (89). Pri bolnikih s KBB se tudi v granulomih kopičijo številne klonalne CD4+ T celice, ki sproščajo zelo velike količine proinflammatoryh citokinov tudi brez APC. Prav tako se berilij pri razpadu celic sprosti iz apoptotičnih teles nazaj v pljučno mikrookolje in dodatno vzpodbuja proliferacijo T celic. Potrjeno namreč je, da lahko delce berilija v pljučnem tkivu dokažemo še desetletja po prekinjenosti izpostavljenosti. Sproščeni berilij makrofagi ponovno fagocitirajo, nato razpadejo zaradi sproščenih kisikovih radikalov, apoptotične makrofage in berilij pa ponovno privzamejo neapoptotični makrofagi in nastane »začarani krog«. Vsi ti mehanizmi omogočajo vzdrževanje neprestanega kroničnega vnetja in nastanek fatalne pljučne fibroze.

Zadnje analize kažejo tudi na to, da berilij aktivira nastanek reaktivnih kisikovih zvrsti, kar pomeni, da sproži oksidacijsko poškodbo pri KBB. Ker reaktivne kisikove zvrsti aktivirajo kaspaze, omogočijo tudi apoptozo makrofagov. Berilij s tem sočasno vpliva tudi na

zmanjšanje antioksidacijskih rezerv v celicah (zmanjša se raven tiolnih skupin, glutationa, cisteina), kar dodatno pospeši proliferacijo za berilij specifičnih CD4+ T celic.

Pri zgodnejšem razvoju in progresu bolezni ima verjetno vlogo tudi specifični genotip za konvertazo angiotenzina (101).

Makroskopske značilnosti

Pljuča so pri kronični beriliozi pomanjšana in fibrotična, lahko pa se celo preoblikujejo v sa-tasta pljuča, navadno so obojestransko povečane tudi hilusne bezgavke (102).

Mikroskopske značilnosti

Za beriliozo so značilni številni formirani nekazeozni granulomi, ki jih sprožijo imunski procesi prek CD4+ T limfocitov, ki se nahajajo v pljučnem tkivu (slika 5). V granulomih so Schaumannova in asteroidna telesca z večjedinimi velikankami, podobno kot pri sarkoidozi (103). Granulome najdemo tudi v bezgavkah. V pljučnem intersticiju je poleg granulomskega vnetja prisoten tudi kronični vnetni infiltrat.

Določitev berilija

Berilij lahko dokažemo z EDXA, kemičnimi analizami, spektrometrijo, neuporabna pa je preiskava s polarizacijskim mikroskopom.

Diferencialna diagnoza

V diferencialno diagnozo je potrebno vključiti predvsem sarkoidozo in hipersenzitivnostni pnevmonitis.

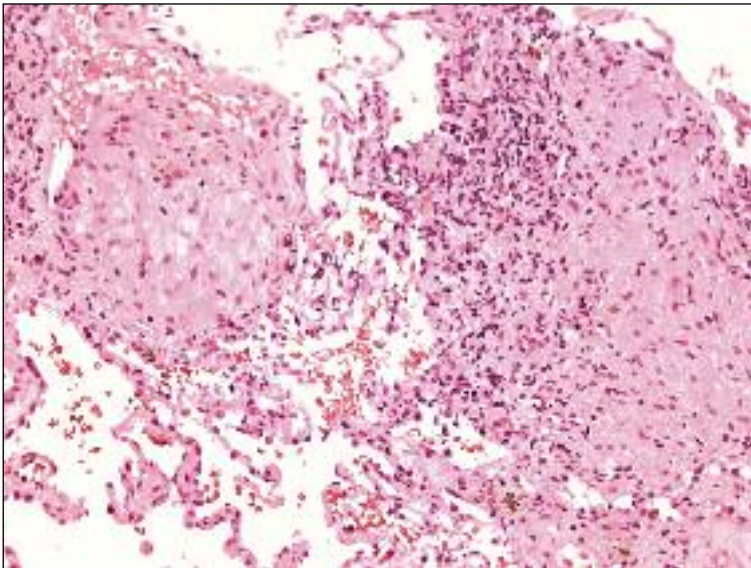
Prognoza

Čprav je odziv na kortikosteroidno zdravljenje navadno dober, lahko pri nekaterih bolnikih nastane tudi cor pulmonale in dihalna odpoved. Pri bolnikih z beriliozo je višja tudi incidenca pljučnega karcinoma (104, 105).

KADMIJ

Uvod

Kadmij (Cd) je srebrnkasto-bela kovina ali sivkastobel prah in se v okolju pojavlja v obliki osmih stabilnih in v dveh radioaktivnih izotopih. V zemeljski skorji je sicer zelo razširjen, vendar v nizkih koncentracijah (0,1–1 ppm).



Slika 5. Berilioza. Intersticijska iregularna fibroza z mononuklearno celično vnetno infiltracijo in z oblikovanimi nekazeoznimi granulomi, podobnimi sarkoidozi (v granulomih so lahko prisotne tudi večjedinne velikanke in asteroidna telesca).

Navadno je prisoten v cinkovih, lahko pa tudi v bakrovih in svinčevih rudah. Kadmij počasi oksidira v vlažnem zraku, pri segrevanju pa tvori pare kadmijevih oksidov. Komercialno se pojavlja v obliki prahu, folij, plošč, kristalov, uporabljajo pa se predvsem soli kadmijevih kloridov, sulfatov, nitratov in deloma tudi oksidov in sulfidov (66, 106).

Izpostavljenost

Kadmij se sprošča v okolje iz rudnikov, plavžev, cementarn, iz pogonskih goriv (bencin, dizel, premog). Izpostavljenost kadmiju se pojavlja pri delavcih v proizvodnji Ni-Cd baterij, v proizvodnji pigmentov in fotografskih emulzij, pri predelavi kadmijevih zlitin, pri postopkih srebrenja predmetov, izdelovanju kristala, stekla in porcelana, pojavlja se celo v cigaretah (v vsaki cigareti je 2 µg kadmija) in v hrani (66, 106). (Tako je ocenjeno, da povprečni Američan zaužije 30 µg Cd/dan in se od zaužitega Cd le 3–10% absorbira iz gastrointestinalnega trakta, medtem ko se kar 50% inhaliranega Cd absorbira v krvni obtok).

Kadmij je toksičen le za izpostavljene delavce, pri ostali populaciji je njegov škodljiv učinek zanemarljiv.

Klinična slika, histološke značilnosti in patogeneza

Akutna inhalacija visokih vrednosti kadmija sproži nastanek kemičnega pnevmonitisa in pljučnega edema zaradi njegovega neposrednega toksičnega učinka na alveolarni epitel in endotel in lipidne peroksidacije celičnih membran s pomočjo sproščenih kisikovih radikalov (oz. reaktivnih kisikovih zvrsti: hidroksilni radikali, superoksidni anioni, NO, H₂O₂) (107). V 24 urah po izpostavljenosti se razvije huda dispnea, vročina, splošna oslabelost in celo smrt. Pri preživelih pa se navadno razvija emfizem in pljučna fibroza.

Pri kronični izpostavljenosti kadmiju nastanejo emfizem, bronhitis, pljučna fibroza in obstruktivna pljučna bolezen (108). Kadmijski se namreč odlaga in prehaja v bronhialni epitel in epitelne celice tipa I, okvari mukociliarni aparat, fagocitirajo pa ga makrofagi, ki razpadejo in sprostijo vnetne mediatorje in drobce Cd, kar sproži fibroblastno proliferacijo in pljučno fibrozo.

Kadmij okvari tudi druge organe, predvsem ledvice, kar se odraža s proteinurijo in zmanjšano glomerularno filtracijo, vpliva pa tudi na metabolizem kalcija, zato postanejo kosti krhke in lomljive.

Kadmij in kancerogeneza

Toksični učinek je odvisen tudi od kadmijevih spojin z drugimi elementi. Predpostavljajo, da imata kadmijev oksid in klorid višjo toksičnost, in to predvsem na pljuča, kot sulfid. Škodljivi so predvsem delci kadmija, ki merijo manj kot 1 µm. Dokazali so tudi, da ima Cd pri izpostavljenih delavcih kancerogeni učinek in vpliva na zvišano incidenco pljučnega in prostatičnega karcinoma, morda pa tudi na razvoj raka trebušne slinavke. Vzrok izrednega toksičnega in kancerogenega učinka kadmija je verjetno tudi v tem, da ima zelo dolg biološki razpolovni čas in vpliva na zmanjšano izražanje RASSF1A in tumor supresorskih genov (p16), sočasno pa pospeši DNA metiltransferazno aktivnost (106, 109).

BAKER

Glede na razširjeno uporabo bakra (Cu) so respiratorna obolenja relativno redka.

Klinična slika

Inhalacija bakrovih prašnih delcev lahko povzroči ulceracijo in perforacijo nosnega pretina, pri izpostavljenosti bakrovim param pa se pojavi celo slabost, bolečine v mišicah, mraženje, vročina, kašelj in oslabelost (110). Pri delavcih, ki uporabljajo bakrov sulfat (veliko so ga uporabljali vinogradniki za zatiranje plesni), lahko sčasoma nastane anoreksija, izguba telesne teže, pri akutni izpostavljenosti oteženo dihanje, vročina, kašelj in hemoptize (111). Pri kronični izpostavljenosti nastane pljučna fibroza in granulomske spremembe in celo pljučni rak (66, 112).

Patogeneza

Patogeneza še ni povsem razjasnjena. Morda je toksičnost bakra povezana s tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti, ki povzročijo peroksidacije lipidov in proteinov. V primerjavi z drugimi kovinami (npr. s kobaltom in berilijem) potekajo bolezni pri izpostavljenih osebah z bakrom precej bolj benigno in so pljučna obolenja redka.

ŽIVO SREBRO

Uporaba živega srebra

Živo srebro (Hg) uporabljajo v električni industriji, v proizvodnji transformatorjev, celičnih baterij, v proizvodnji poliuretana, razstreliva, v metalurgiji, v procesih elektrolize, v farmaciji, v proizvodnji zobnih amalgamov, fungicidov itd. (66).

Oblike živega srebra

Živo srebro obstaja v treh oblikah: v elementarni, anorganski (HgCl_2) in organski (MeHgCl). Elementarno obliko lahko inhaliramo, anorganske oblike se absorbirajo prek gastrointestinalnega trakta, organske oblike živega srebra so lahko v sledovih tudi v prehrabnih izdelkih (66).

Klinična slika in histološke spremembe

Akutna izpostavljenost visokim dozam oz. hlapom živega srebra sproži traheobronhitis, bronhilitis, in celo pljučni edem s smrtjo. Živo srebro lahko povzroči tudi difuzno alveolarno okvaro (klinično akutni respiratorni distress sindrom, ARDS) in pljučno fibrozo. Pri akutni zastrupitvi z anorgansko obliko živega srebra se v 24 urah razvije nekroza gastrointestinalnega trakta z ledvično odpovedjo (66, 113). Sistemsko pa deluje tudi imunosupresivno in nevrotoksično.

Patogeneza

Toksičnost živega srebra je odvisna od njegove redukcijske sposobnosti in kovalentne vezave na sulfurne skupine v encimih in beljakovinah, pri čemer pride do inaktivacije encimov, kar onemogoči celično obrambo pred oksidacijsko poškodbo (66). Živo srebro se veže tudi na karboksilne, amidne, fosforne in amino skupine na proteinih, pri čemer nastanejo kompleksi proteinov z anorganskim živim srebrom. Prav tako ima živo srebro proapoptotični učinek, spreminja izražanje citokinov in vnetnih mediatorjev, sodeluje pri nastanku reaktivnih kisikovih vrst, v pljučih pa pomembno vpliva na zmanjšanje aktivnosti alveolarnih makrofagov (66, 114, 115).

Poskusi na živalih so pokazali, da je proapoptotični učinek živega srebra povezan z njegovo sposobnostjo izčrpanja rezerv tiolnih skupin, zaradi česar so celice zelo občutljive na kisikove radikale, zato se sproži signalna pot programirane celične smrti. Živo srebro deluje tudi na apoptozo nezrelih astrocitov in cerebelarnih granularnih celic (116).

NIKELJ

Uporaba niklja in poklicna izpostavljenost

Nikelj (Ni) uporabljajo pri proizvodnji nerjavnega jekla v kombinaciji s kromom in železom, v proizvodnji stekla, keramike, baterij (nikel-kadmijeve baterije), v različnih nikljevih zlitinah, v letalski industriji, v proizvodnji magnetov in v varilstvu (66).

Oblike niklja

Nikelj obstaja v netopnih oblikah (Ni_3S_2 , NiO) in v obliki topnih soli (NiCl_2 , $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NiO_2), katerih razpolovni čas je 24 ur. Razpolovni čas nikljevih čvrstih intermediatov je več kot tri leta. Biološki učinki netopnih nikljevih soli so bistveno večji od učinkov amorfnih nikljevih snovi, tako npr. je izredno reaktiven intermediat $\text{Ni}(\text{CO})_4$.

Klinična slika

Inhalirani nikljevi delci se odlagajo v pljučih in v glomerulnih bazalnih membranah. V zgornjih dihalnih poteh se pri izpostavljenih bolnikih lahko razvije hiperplastični rinitis in sinusitis, anozmija, perforacija nosnega pretina in celo karcinom nosnih votlin. V spodnjih dihalnih poteh pa nikelj povzroči displazijo epitela, pogosto tudi nastanek astme in celo pljučnega karcinoma (66, 117).

Pri akutni izpostavljenosti visokim dozam niklja nastane kemični pnevmonitis in pljučni edem, vendar se stanje zelo hitro popravi, če je delavec dovolj hitro odstranjen iz škodljivega okolja (66, 118).

Nikelj sicer bistveno pogosteje povzroča kožno senzibilizacijo, zato je pljučna simptomatika pogosto v ozadju ali celo spregledana, saj se kliniki občasno ne zavedajo škodljivega učinka niklja na pljuča pri senzibiliziranih osebah.

Patogeneza

Nikljeve spojine imajo različne učinke. S poskusi na živalih so ugotovili, da NiO in Ni₃SO₄ zmanjšujejo aktivnost alveolarnih makrofagov, NiCl₂ zvišuje število alveolarnih celic II. reda in sproščanje surfaktanta, medtem ko NiHC zviša sekrecijo TNF- α in IL-6 iz alveolarnih makrofagov (119, 120). Nikelj pomembno pliva na nastanek specifičnih CD4 in CD8 pozitivnih T celic (121). Ugotovili so namreč, da pretežni del na nikelj-specifičnih T celičnih klonov predstavljajo CD4+ T celice, vendar se pri senzibiliziranih osebah izražajo tudi na nikelj-specifične CD8+ T celice. Senzibilizirane osebe imajo dodatno tudi preoblikovane receptorje na T celicah, kar dokazuje, da je občutljivost posameznika na nikelj tudi genetsko določena.

Nikelj (NiCl₂) vpliva tudi na transkripcijo različnih adhezijskih molekul, npr. ICAM-1 (angl. *intercellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (angl. *vascular cell adhesion molecule-1*), sodeluje pri indukciji jedrnega dejavnika kapa B (angl. *nuclear factor kappa B*, NF- κ B) signalne poti in aktivira sproščanje proinflammatoryh citokinov (npr. IL-6) (66, 122).

Reakcija posameznika na nikelj in tudi na druge kovine ali njegova toleranca pa je v splošnem odvisna od individualnega genotipa in specifičnosti odziva citokinov.

EKSOGENI ORGANSKI PRAŠNI DELCI IN INTERSTICIJSKE PLJUČNE BOLEZNI

Na koncu bi na kratko opredelili tudi poklicne pljučne bolezni, povezane z organskimi delci, kamor sodijo snovi, ki vsebujejo ogljik in so del živih organizmov, kot npr. prah žitaric, bombažni prah, delci živalske dlake, spore plesni na bombažu, senu, ječmenu, sladkornem trsu, gobah. Izpostavljenost omejenim organskim prašnim delcem se ne pojavlja le na delovnem mestu, pač pa tudi v domačem okolju in v sklopu rekreativnih aktivnosti in navad posameznika. Bolezni, ki nastanejo v povezavi z organskimi delci, sodijo sicer v skupino bolezni v okviru ekstrinzičnega alergičnega alveolitisa (EAA), in ne klasičnih pnevmokonioz, vendar lahko pri zelo redkih posameznikih povzročijo tudi inter-

sticijsko pljučno fibrozo. Občutljivost in nagnjenost posameznika, pri katerih pride do fibrozirajočega odgovora pljučnega tkiva na določene organske delce, je kompleksna in patogeneza v večini nerazjasnjena.

Splošni podatki o prevalenci in incidenci pljučne fibroze, povzročene z zunanjimi (organskimi) dejavniki, so nepopolni, saj je možnih povzročiteljev izredno veliko, njihov vpliv na pljučno tkivo pa se lahko tudi prekriva. Razen tega je latentno obdobje od izpostavljenosti do kliničnih znakov dolgo tudi več let ali desetletij, večkrat pa so nedosledni in pomanjkljivi tudi standardizirani diagnostični kriteriji za opredelitev vzročnega dejavnika (123).

Skupina bolezni v okviru EAA je imunsko povročena, kjer gre za limfocitno vnetno infiltracijo perifernih dihalnih poti in intersticija. EAA nastane torej po večkratnem in ponavljanem vdihavanju določenega prašnega delca, ki meri manj kot 3 μ m. Organski prašni delci oz. substance, ki lahko povzročijo EAA, so različni, npr. delci bakterije ali njihovih endotoksinov, spore gliv, sestavine ameb, živalskih proteinov, prašni delci različnih rastlin itd. V tabeli 3 je prikazanih nekaj vzročnih dejavnikov, snovi in izvorov, kjer se lahko predisponirani posamezniki senzibilizirajo in sčasoma razvijejo EAA.

Senzibilizacijo posameznika ponavadi povzročajo le posamezne sestavine celične stene npr. bakterij ali spor oz. le sestavni delci žitne lupine. Pri tem nastanejo različna pljučna obolenja, ki so znana kot pljuča poljedelcev (povzročitelji so termofilne bakterije), bagozoza (povzročitelji so *T. sacchari*), suberoza (povzročitelji so *P. frequentans*), ornitoza (povzročitelji so različni izločki ptic, perje in delci ptičjih zajedalcev) ter bisinoza, ki se lahko razvije pri redkih delavcih na bombažnih poljih in predelavi bombaža. Pri kronični obliki se razvije peribronhiolarna fibroza in drobni granulomi. V etiopatogenezi razvoja akutne in kasneje kronične bisinoze opisujejo bombažni prah, predvsem pa endotoksin v obliki lipopolisaharida, ki je integralni del zunanje membrane različnih Gramnegativnih bakterij (124–126).

Ker se EAA razvije pri manj kot 10% izpostavljenih oseb, gre morda tudi za genetsko nagnjenost posameznika. Predlagana sta dva patogenetska mehanizma razvoja EAA, in

sicer preko tvorbe imunskih kompleksov in preko T-celičnega imunskega odziva. Slednjemu mehanizmu pripisujejo večji pomen, saj je podkrepjen s sledečimi izsledki: aktivirane CD4+ T-limfocite najdemo tudi v bronhoalveolarnem izpirku in krvi bolnikov, histološko pa so prisotni granulomi. Aktivirane CD4+ celice sproščajo interferon γ , ki sodeluje pri nastanku granulomov, prav tako pa izločajo tudi različne interlevkine (IL-12). Pri osebah z EAA se aktivirajo tudi makrofagi, ki izražajo različne vnetne mediatorje in TNF- α , ki so nujni za vzdrževanje vnetnega odgovora in nadaljnje tkivne poškodbe (123).

Histološke spremembe v sklopu EAA so odvisne od časa izpostavljenosti posameznika določenemu organskemu delcu in jih lahko v grobem razdelimo v akutne (intersticij-

ska vnetna infiltracija z migracijo nevtrofilnih granulocitov), subakutne (z mononuklearno celično vnetno infiltracijo, redkimi neoblikovanimi granulomi, občasno bronhiolitis obliterans) in kronične lezije, kjer gre za dobro formirane granulome, mononuklearno celično vnetno infiltracijo, s prevladovanjem limfocitov in plazmatk, zadebelitev ostenja pljučnih arteriol in pri zelo redkih posameznikih tudi razvito difuzno intersticijsko fibrozo. Fibroza je prisotna na začetku predvsem peribronhiolarno, pri čemer nastane bronhiolitis obliterans. Razširjenost fibroze, posledične bronhiektazije in satasta pljuča, je odvisna od dolžine in stopnje kronične faze EAA in nagnjenosti oz. specifičnosti imunskega odgovora posameznika (123, 127–129).

Tabela 3. Nekateri primeri organskih substanc, snovi oz. prašnih delcev, ki povzročajo ekstrinzični alergični alveolitis (glej besedilo) (123–127, 129). EAA – ekstrinzični alergični alveolitis.

Snov, prašni delec kot povzročitelj EAA	Izvor organskih prašnih delcev
Termofilne bakterije	
<i>Mycopolyspora faeni</i>	seno
<i>Thermoactinomyces sacchari</i>	sladkorni trs
<i>Thermoactinomyces vulgaris</i>	različne gobe (kompost gob)
Netermofilne bakterije	
<i>Aspergillus versicolor</i>	živalska stelja
<i>Aspergillus calvatus</i>	staro žito/ječmen
<i>Penicillium casei</i>	sir
<i>Penicillium frequentans</i>	preperela pluta
<i>Penicillium chrysogenum</i>	preperel les
<i>Cephalosporium</i>	komunalne odplake
Amebe (<i>Naegleria gruberi</i>, <i>Acanthamoeba castellanii</i>)	kontaminirane vode
Živalski proteini	
pričji	pričji izločki, kri, urin, perje
ribe	ribje meso, luske
sviloprejke	larve sviloprejk
žitni žužki	okužena pšenica/žito
Rastlinstvo	
kava	prah kavnega zrnja
soja	luščine sojinoga zrnja
bombaž*	bombažni prah*
Kemične substance (izocianati, anhidridi, itd)	plastika, barve

LITERATURA

1. Mossman BT, Lippman M, Hesterberg TW, et al. Pulmonary endpoints (Lung carcinomas and asbestosis) following inhalation exposure to asbestos. *J Toxicol Environ Health*. 2011; 14: 76–121.
2. Su WC, Cheng YS. Fiber deposition pattern in two human respiratory tract replicas. *Inhal Toxicol*. 2006; 18: 749–60.
3. Bernstein DM, Rogers R, Smith P. The biopersistence of Brazilian chrysotile asbestos following inhalation. *Inhal Toxicol*. 2004; 16: 745–61.
4. Honma K, Abraham JL, Chiyotani K, et al. Proposed criteria for mixed-dust pneumoconiosis: definition, descriptions, and guidelines for pathologic diagnosis and clinical correlations. *Hum Pathol*. 2004; 35: 1515–23.
5. Ferrer J, Orriols R, Tura JM, et al. Energy-dispersive X-ray analysis and scanning electron microscopy of pleura. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 888–92.
6. Mason E, Thompson SK. A brief overview of crystalline silica. *J Chem Health & Safety*. 2010; 13: 6–9.
7. Agkun M, Araz O, Akkurt, et al. An epidemic of silicosis among former denim sandblasters *Eur Respir J*. 2008; 32: 62–5.
8. Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. *Lancet* 2012. V tisku 2012.
9. Greenberg MI, Waksman J, Curtis J. Silicosis: a review. *Dis Mon*. 2007; 53: 394–416.
10. Castranova V, Vallyathan V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Environ Health Perspect*. 2000; 108: 675–84.
11. Castranova V. Particulates and the airways: basic biological mechanisms of pulmonary pathogenicity. *Appl Occup Environ Hyg*. 1998; 13: 613–6.
12. Vallyathan V, Shi X, Dalai NS, et al. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust: potential role in acute silica-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis*. 1998; 138: 1213–9.
13. Mannetje A, Steenland K, Checkoway H, et al. Development of quantitative exposure data for a pooled exposure-response analysis of 10 silica cohorts. *Am J Ind Med*. 2002; 42: 73–86.
14. Zhang M, Zheng YD, Du XY, et al. Silicosis in automobile foundry workers: a 29-year cohort study. *Biomed Environ Sci*. 2010; 23: 121–9.
15. Nagelschmidt G. The relation between lung dust and lung pathology in pneumoconiosis. *Br J Ind Med*. 1960; 17: 247–59.
16. Wiessner JH, Henderson JD Jr, Sohnle PG, et al. The effect of crystal structure on mouse lung inflammation and fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 445–50.
17. Rushton L. Chronic obstructive pulmonary disease and occupational exposure to silica. *Rev Environ Health*. 2007; 22: 255–72.
18. Huaux F. New developments in the understanding of immunology in silicosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007: 168–73.
19. Thakur SA, Hamilton R Jr, Pikkarainen T, et al. Differential binding of inorganic particles to MARCO. *Toxicol Sci*. 2009; 107: 238–46.
20. Cassel SL, Eisenbarth SC, Iyer SS, et al. The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 9035–40.
21. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, et al. Silica crystals and aluminium salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol*. 2008; 9: 847–56.
22. Bearer CA, Holian A. Antigen-presenting cell population dynamics during murine silicosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007; 37: 729–38.
23. Liu F, Liu J, Weng D, et al. CD4+ CD25Foxp3+ regulatory T cells depletion may attenuate the development of silica-induced lung fibrosis in mice. *PLoS One*. 2010; 5: 15404e.
24. Doerner AM, Zuraw BL. TGF-beta1 induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human bronchial epithelial cells is enhanced by IL-1beta but not abrogated by corticosteroids. *Respir Res*. 2009; 10: 100.
25. Sherson D, Jorgensen F. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis in a sandblaster with silicosis. *Brit J Ind Med*. 1989; 46: 675–6.
26. Arnalich F, Lahoz C, Picazo ML, et al. Polyarteritis nodosa and necrotizing glomerulonephritis associated with long-standing silicosis. *Nephron*. 1989; 51: 544–7.
27. Mossman BT, Churg A. Mechanism in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1666–80.
28. Craighead JE, Kleinerman J, Abraham JL, et al. Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. *Arch Pathol Lab Med*. 1988; 112: 673–720.
29. Buechner HA, Ansari A. Acute silico-proteinosis: a new pathologic variant of acute silicosis in sandblasters, characterized by histologic features resembling alveolar proteinosis. *Dis Chest*. 1969; 55: 274–8.
30. Bennett JG, Dick JA, Kaplan YS, et al. The relationship between coal rank and the prevalence of pneumoconiosis. *Br J Ind Med*. 1979; 36: 206–10.
31. Dalal NS, Newman J, Pack D, et al. Hydroxyl radical generation by coal mine dust: possible implication to coal workers' pneumoconiosis (CWP). *Free Radic Biol Med*. 1995; 18: 11–20.

32. Vallyathan V, Brower PS, Green FHY, et al. Radiographic and pathologic correlation of coal workers' pneumoconiosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 741–8.
33. Green FHY, Vallyathan V. Coal workers' pneumoconiosis and pneumoconiosis due to other carbonaceous dusts. In: *Pathology of Occupational Lung Disease.* 2nd ed (Churg A, Green FHY eds). Philadelphia Williams and Wilkins 1998. p. 129–208.
34. Kleinerman J, Green FHY, Laqueur W, et al. Pathology standards for coal workers pneumoconiosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1979; 103: 375–432.
35. Green FH, Laqueur WA. Coal workers' pneumoconiosis. *Pathol Ann.* 1980; 15: 333–410.
36. Shennan DH, Washington JS, Thomas DJ, et al. Factors predisposing to the development of PMF in coal miners. *Br J Ind Med.* 1981; 38: 321–6.
37. Douglas AN, Robertson A, Chapman JS, et al. Dust exposure, dust recovered from lung and associated pathology in a group of British coal miners. *Br J Ind Med.* 1986; 43: 795–801.
38. Pratt PC. Role of silica in progressive massive fibrosis in coal workers' pneumoconiosis. *Arch Environ Health.* 1968; 16: 734–7.
39. Benedek TG, Zawadzki ZA, Medsger TA Jr. Serum immunoglobulins, rheumatoid factor and pneumoconiosis in coal miners with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1976; 19: 731–6.
40. Ames RG, Gamble JF. Lung cancer, stomach cancer and smoking status among coal miners. *Scand J Work Environ Health.* 1983; 9: 443–8.
41. Mandelc - Grom M. Poklicne bolezni zaradi izpostavljenosti azbestu v Sloveniji. Ljubljana. Sanitas et Labor. 2001; 1: 26.
42. Vrečko P. Pravilnik o varovanju delavcev pred tveganji zaradi izpostavljenosti azbestu pri delu. Sanitas et Labor. Ljubljana. 2001; 1: 73.
43. Fujimara N. Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2000; 6: 140–4.
44. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risk of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg.* 2000; 44: 565–601.
45. McDonalds JC, Armstrong BG, Edwards CW, et al. Case-referent survey of young adults with mesothelioma. I. Lung Fibre Analyses. *Ann Occup Hyg.* 2001; 45: 513–8.
46. Roberts HC, Patsios DA, Narinder SP, et al. Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure. *J Thorac Oncol.* 2009; 4: 620–8.
47. Rogers AJ, Leigh J, Berry G, et al. Relationship between lung asbestos fiber type and concentration and relative risk of mesothelioma. *Cancer.* 1991; 67: 1912–20.
48. American Thoracic Society. American Section of the American Lung Association. The diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 363–8.
49. Roggli VL. Asbestos bodies and non-asbestos ferruginous bodies. In: Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC, eds. *Pathology of asbestos-associated disease.* Boston: Little, Brown & Co; 1992. p. 39–75.
50. Craighead JE, Abraham JL, Churg A, et al. The pathology of asbestos-associated diseases of the lungs and pleural cavities: diagnostic criteria and proposed grading schema. *Arch pathol Lab Med.* 1982; 106: 544–96.
51. Kipen HM, Lillis R, Suzuki Y, et al. Pulmonary fibrosis in asbestos insulation workers with lung cancer: a radiological and histopathological evaluation. *Br J Ind Med.* 1987; 44: 96–100.
52. Churg A. Nonneoplastic disease caused by asbestos. In: Churg A, Green FHY, Eds. *Pathology of occupational lung disease.* 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998. p. 277–338.
53. Vathesatogkit P, Harkin TJ, Addrizzo-Harris Dj, et al. Clinical correlation of asbestos bodies in BAL fluid. *Chest.* 2004; 126: 966–71.
54. Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, et al. First and subsequent asbestos exposures in relation to mesothelioma and lung cancer mortality. *Br J Cancer.* 2007; 97: 1300–4.
55. Chen SE, Pace MB. Malignant pleural mesothelioma. *Am J Health Syst Pharm.* 2012; 69: 377–85.
56. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet.* 2005; 366: 397–408.
57. Morgan WKC, Donner A, Higgins ITT, et al. The effects of kaolin on the lung. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 813–20.
58. Landas SK, Schwartz DA. Mica-associated pulmonary interstitial fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144: 718–21.
59. Roub LW, Dekker A, Wagenblast HW, et al. Pulmonary silicosis: A case diagnosed by needle-aspiration biopsy and energy-dispersive X-ray analysis. *Am J Clin Pathol.* 1979; 72: 871–5.
60. Gibbs AE, PooleyFD, Griffiths DM, et al. Talc pneumoconiosis: a pathologic and mineralogic study. *Hum Pathol.* 1992; 23: 1344–54.
61. Kennedy L, Sahn SA. Talc plurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest.* 1994; 106: 1215–22.
62. Vallyathan NV, Craighead JE. Pulmonary pathology in workers exposed to nonasbestiform talc. *Hum Pathol.* 1981; 12: 28–35.

63. Crouch E, Churg A. Progressive massive fibrosis of the lung secondary to intravenous injection of talc: a pathologic and mineralogic analysis. *Am J Clin Pathol.* 1983; 80: 520-6.
64. Vallyathan NV. Talc pneumoconiosis. *Respir Ther.* 1980; 10: 34-9.
65. Bingham E, Cohns B, Powell CH, eds. *Patty's Toxicology*. Volumes 1-9. 5th ed. New York: John Wiley&Sons; 2001. p. 528.
66. Kelleher P, Pacheco K, Newman LS. Inorganic Dust Pneumonias: The metal-related parenchymal disorders. *Environ Health Perspect.* 2000; 108: 685-96.
67. Billings CG, Howard P. Occupational siderosis, and welders' lung: a review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1993; 48: 304-14.
68. Steurich F, Feyerabend R. Sidero-fibrosis of the lungs after decades of arc welding. *Pneumologie.* 1997; 51: 545-9.
69. Guidotti TL, Abraham JL, DeNee PB, et al. Arc welders' pneumoconiosis: application of advanced scanning electron microscopy. *Arch Environ Health.* 1978; 33: 117-24.
70. Sferlazza SJ, Beckett WS. The respiratory health of welders. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 1134-48.
71. Akbar - Khanzadeh F. Short-term respiratory function changes in relation to workshift welding fume exposures. *Int Arch Occup Environ Health.* 1993; 54: 393-7.
72. Jederalinic PJ, Abraham JL, Churg A, et al. Pulmonary aluminium oxide workers: investigation of nine workers, with pathologic examination and microanalysis in three of them. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 1179-84.
73. Gilks B, Churg A. Aluminium-induced pulmonary fibrosis: Do fibers play a role? *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136: 176-9.
74. De Vuyst P, Dumortier P, Schandene L, et al. Sarcoidlike lung granulomatosis induced by aluminium dust. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 493-7.
75. Akira M. Uncommon pneumoconioses: CT and pathologic findings. *Radiology.* 1995; 197: 403-9.
76. Sjogren B, Ljunggren KG, Almkvist O, et al. A follow-up study of five cases of aluminosis. *Int Arch Occup Environ Health.* 1996; 68: 161-4.
77. Kraus T, Schaller KH, Angerer J, et al. Aluminosis- Detection of an almost forgotten disease with HRCT. *J Occup Med Toxicol.* 2006; 1: 4.
78. Selden A, Sahle W, Johansson L, et al. Three cases of dental technician's pneumoconiosis related to cobalt-chromium-molybdenum dust exposure. *Chest.* 1996; 109: 837-42.
79. Sprince NL, Oliver LC, Eisen EA, et al. Cobalt exposure and lung disease in tungsten carbide production: a cross-sectional study of current workers. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 1220-6.
80. Nemery B, Nagels J, Verbeken E, et al. Rapidly fatal progression of cobalt lung in a diamond polisher. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141: 1373-8.
81. Ruttner JR, Spycher MA, Stolkin I. Inorganic particulates in pneumoconiotic lungs of hard metal grinders. *Br J Ind Med.* 1987; 44: 657-60.
82. Posgay M, Nemeth L, Mester A. Radiological aspects of hard metal disease. *Rofu Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 1993; 159: 439-43.
83. Coates EO Jr, Watson JH. Diffuse interstitial lung disease in tungsten carbide workers. *Ann Intern Med.* 1971; 75: 709-16.
84. Potoличchio I, Mosconi G, Forni A, et al. Susceptibility to hard metal lung disease is strongly associated with the presence of glutamate 69 in HLA-DP beta chain. *Eur J Immunol.* 1997; 27: 2741-3.
85. Lison D, Carbonnelle P, Mollo L, et al. Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species. *Chem Res Toxicol.* 1995; 8: 600-6.
86. Lison D, Lauwerys R, Demedts M, et al. Experimental research into the pathogenesis of cobalt/hard metal lung disease. *Eur Respir J.* 1996; 9: 1024-8.
87. Ohori NP, Scieurba FC, Owens GR, et al. Giant-cell interstitial pneumonia and hard-metal pneumoconiosis: a clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1989; 13: 581-7.
88. Stettler LE, Groth DH, Platek SF. Automated characterization of particles extracted from human lungs: three cases of tungsten carbide exposure. *Scanning Electron Microscopy.* 1983; 1: 439-48.
89. Sawyer RT, Maier LA. Chronic beryllium disease: an updated model interaction between innate and acquired immunity. *Biometals.* 2011; 24: 1-17.
90. Meyer KC. Beryllium and lung disease. *Chest.* 1994; 106: 942-6.
91. Newman LS, Kreiss K, King TE, et al. Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease: re-examination of disease definition and natural history. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139: 1479-86.
92. Sprince NL, Kanarek DJ, Weber AL, et al. Reversible respiratory disease in beryllium disease. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 117: 1011-7.
93. Maier LA. Clinical approach to chronic beryllium disease and other nonpneumoconiotic interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging.* 2002; 17: 273-84.
94. Kreiss K, Mroz MM, Newman LS, et al. Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposure below 2µg/m³. *Am J Ind Med.* 1996; 30: 16-25.

95. Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, et al. Epidemiology of beryllium sensitization and disease in nuclear workers. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 985–91.
96. Mroz M, Martyny J, Hoover M, et al. Exposure-response relationship of beryllium sensitization and disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 12.
97. Newman LS, Kreiss K. Nonoccupational beryllium disease masquerading as sarcoidosis: identification by blood lymphocyte proliferative response to beryllium. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 1212–4.
98. Fontenot AP, Kotzin BL, Comment CL, et al. Expansions of T cell subsets expressing particular T cell receptor variable regions in chronic beryllium disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998; 18: 581–9.
99. Bost TW, Riches DWH, Schumacher B, et al. Alveolar macrophages from patients with beryllium disease and sarcoidosis express increased levels of mRNA for TNF- α and IL-6 but not IL-1 β . *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994; 10: 506–16.
100. Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DP β 1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science.* 1993; 262: 242–4.
101. Maier LA, Barker EA, Reynolds MV, et al. Angiotensin-1 converting enzyme polymorphisms in chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1342–50.
102. Stoeckle JD, Hardy HL, Weber AL. Chronic beryllium disease: long-term follow-up of sixty cases and selective review of the literature. *Am J Med.* 1969; 46: 545–61.
103. Freiman DG, Hardy HL. Beryllium disease: the relation of pulmonary pathology to clinical course and prognosis based on a study of 130 cases from U.S. beryllium case registry. *Hum Pathol.* 1980; 1: 25–44.
104. Andrews JL, Kazemi H, Hardy HL. Patterns of lung dysfunction in chronic beryllium disease. *Am Rev Respir Dis.* 1969; 100: 791–800.
105. Steenland K, Ward E. Lung cancer incidence among patients with beryllium disease: a cohort mortality study. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83: 1380–5.
106. Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, et al. Cadmium-induced cancers in animals and in humans. *Int J Occup Environ Health.* 2007; 13: 202–12.
107. Townshend RH. Acute cadmium pneumonitis: a 17-year follow-up. *Br J Ind Med.* 1982; 39: 411–2.
108. Sorahan T, Lister A, Gilthorpe MS, et al. Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant disease of the respiratory system 1942–92. *Occup Environ Med.* 1995; 52: 804–12.
109. Arita A, Costa M. Epigenetics in metal carcinogenesis: Nickel, Arsenic, Chromium and Cadmium. *Metallomics.* 2009; 1: 222–8.
110. Armstrong CW, Moore LWJ, Hackler RL, et al. An outbreak of metal fume fever. Diagnostic use of urinary copper and zinc determinations. *J Occup Med.* 1983; 25: 886–8.
111. Pimental JC, Marques F. Vineyard sprayer's lung: a new occupational disease. *Thorax.* 1969; 24: 678–88.
112. Avila R. Epidemiologic aspects of suberosis and vineyard's sprayers lung. *Bronchopneumologie.* 1980; 30: 50–60.
113. Parkinson DK. Mercury. In: Rom WN, ed. *Environmental and occupational medicine.* 2nd ed Boston: Little, Brown & Company; 1992. p. 759–66.
114. Shenker BJ, Guo TL, Shapiro IM. Low-level methyl-mercury exposure causes human T-cells to undergo apoptosis: evidence of mitochondrial dysfunction. *Environ Res.* 1998; 77: 149–59.
115. Christensen MM, Ellermann-Eriksen S, Rungby J, et al. Comparison of the interaction of methylmercury and mercuric chloride with murine macrophages. *Arch Toxicol.* 1993; 67: 205–11.
116. Monnet-Tschudi F. Induction of apoptosis by mercury compounds depends on maturation and is not associated with microglial activation. *J Neurosci Res.* 1998; 53: 361–77.
117. Snow ET, Costa M. Nickel toxicity and carcinogenesis. In: Rom WN, ed. *Environmental and occupational Medicine.* 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998; p. 1057–64
118. Hovey HS, Habib M, Wells ID. Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J All Clin Immunol.* 1983; 72: 407–12.
119. Haley PJ, Shopp GM, Benson JM, et al. The immunotoxicity of three nickel compounds following 13-week inhalation exposure in the mouse. *Fundam Appl Toxicol.* 1990; 15: 476–87.
120. Arsalane K, Gosset P, Hildebrand HF, et al. Nickel hydroxy carbonate increases tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 secretion by alveolar macrophages. *J Appl Toxicol.* 1994; 14: 375–9.
121. Cavani A, Mei D, Guerra E, et al. Patients with allergic contact dermatitis to nickel and nonallergic individuals display different nickel-specific T cell responses: evidence for the presence of effector CD8⁺ and regulatory CD4⁺ T cells. *J Invest Dermatol.* 1998; 111: 621–8.
122. Goebler M, Meinardus-Hager G, Roth J, et al. Nickel chloride and cobalt chloride, two common contact sensitizers, directly induce expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) by endothelial cells. *J Invest Dermatol.* 1993; 100: 759–65.
123. Khalil N, Churg A, Muller N, et al. Environmental, inhaled and ingested causes of pulmonary fibrosis. *Toxicol Pathol.* 2007; 35: 86–96.

124. Wang XR, Zhang HX, Sun BX, et al. A 20-year follow-up study on chronic respiratory effects of exposure to cotton dust. *Eur Respir J*. 2005; 26: 881-6.
125. Kobayashi H, Kanoh S, Motoyoshi K, et al. Diffuse lung disease caused by cotton fibre inhalation but distinct from byssinosis. *Thorax*. 2004; 59: 1095-7.
126. Khan AJ, Nanchal R. Cotton dust lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13: 137-41.
127. Churg A, Muller NL, Flint J, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis. *Amer J Surg Pathol*. 2006; 30: 201-8.
128. Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y, et al. Clinical features of recurrent and insidious chronic farmer's lung. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 604-10.
129. Kim JS, Lynch DA. Imaging of nonmalignant occupational lung disease. *J Thorac Imag*. 2002; 17: 238-60.

Prispelo 4.9.2012



www.ocuvite.info

Zaustavite staranje vaših oči.

Zamegljen vid je ena izmed posledic staranja.
Posebna hranila za oči ščitijo in ohranijo naš vid.

OCUVITE® – ZA JASEN VID SKOZI VSE ŽIVLJENJE

Več informacij o
produktu lahko dobite
pri: Biokorp d.o.o.,
Dunajska 22, Ljubljana.

Maja Jerše¹

Primarni tumorji plevre

Primary Tumours of the Pleura

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mezoteliom, azbest, plevra, mezenhimski, limfom

Primarne maligne tumorje plevre razvrstimo v maligne mezoteliome, mezenhimske tumorje in primarne limfome. Incidenca malignega plevralnega mezotelioma se povečuje v večjem delu sveta in je agresiven, na terapijo odporen tumor. Njegova natančna prevalenca je neznana, ocenjena pa je na manj kot 1 % rakavih obolenj. Tumorji imajo visoko specifično vzročno povezavo z azbestom, saj več kot 80 % mezoteliomov lahko pripišemo izpostavljenosti azbestu. Latentno obdobje od azbestne izpostavljenosti do razvoja tumorja je 20–40 let. Pojavljajo se sicer tudi mezoteliomi nejasne (idiopatske) etiologije, vendar so zelo redki in jih je manj kot en primer na milijon populacije. Tumorji nastanejo navadno med peto in sedmo dekada, pretežno pri moških. Na zgodnji stopnji razvoja tumorja se pojavijo na parietalni plevri drobni vozlički, ki se sčasoma razširijo preko celotne plevralne površine in obdajo celoten pljučni parenhim. Pacienti so zasopli, z bolečinami v prsih s plevralnim izlivom. Mezoteliome lahko histološko razporedimo med epitelioidne, sarkomatoide, dezmozoplastične in bifazne oblike. Povprečno preživetje je okoli enega leta. Primarni mezenhimski tumorji plevre in limfomi so redke neoplazme, pretežno z agresivnim potekom in kratkim obdobjem preživetja.

359

ABSTRACT

KEY WORDS: mesothelioma, asbestos, pleura, mesenchymal, lymphoma

Primary malignant tumours of the pleura are classified into malignant mesotheliomas, mesenchymal tumours and primary lymphomas. The incidence of malignant pleural mesothelioma is increasing throughout most of the world and is an aggressive, treatment-resistant tumour. Its exact prevalence is unknown but it is estimated that represent less than 1% of all cancers. It has a highly specific causal relationship with asbestos and more than 80% of mesotheliomas are attributable to asbestos exposure. The latency period from asbestos exposure to development of the tumour is 20–40 years. Mesotheliomas with indeterminate (idiopathic) aetiology (without asbestos exposure) also occur but are very rare, less than 1 per million. Tumour usually presents in the fifth to seventh decade, mostly in men. At an early stage of tumour development small nodules are found in the parietal pleura that eventually extend along the whole pleural surface and tumour encloses the entire lung parenchyma. Patients typically present with breathlessness and chest pain with pleural effusions. Mesotheliomas can be categorized histologically as epithelioid, sarcomatoid, desmoplastic and biphasic type. Median survival time is about one year. Primary mesenchymal tumours of pleura and lymphomas are rare neoplasms most of them with aggressive behaviour and short survival period.

¹ Asist. dr. Maja Jerše, dr. dent. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; maja.jerse@mf.uni-lj.si

UVOD

Primarni maligni tumorji plevre so zelo redki tumorji in predstavljajo manj kot 1 % vseh pljučnih malignomov, čeprav se v zadnjih letih zvišuje incidenca mezoteliomov, in to predvsem azbestu izpostavljeni skupini ljudi.

Svetovna zdravstvena organizacija (angl. *World Health Organisation*, WHO) med najpomembnejše primarne maligne tumorje plevre uvršča naslednje malignome: mezoteliome, mezenhimske tumorje plevre in primarne plevralne limfome. Natančneje WHO razvrstitev vseh primarnih tumorjev plevre prikazuje tabela 1 (1).

Tabela 1. Razvrstitev primarnih tumorjev plevre (po WHO klasifikaciji) (1).

MEZOTELIOMI	epiteloidni (difuzni) sarkomatoidni (difuzni) dezmozoplastični (difuzni) bifazni (difuzni) dobro diferencirani papilarni mezoteliom* lokalizirani maligni mezoteliomi*
MEZENHIMSKI TUMORJI	epiteloidni hemangioendoteliomi/angiosarkomi sinovialni sarkomi solitarni fibrozni tumorji* dezmozoplastični okroglocelični tumorji
LIMFOMI	primarni limfomi s plevralnim izlivom s pitorakosom povezani primarni limfomi plevre

* **Opomba.** Dobro diferencirani papilarni mezoteliomi so izjemno redki tumorji, opisanih je manj kot 100 primerov, in imajo v nasprotju z drugimi razvrščenimi primarnimi tumorji plevre precej bolj benignen klinični potek in dolgo preživetje, zato jih je potrebno razločevati od difuznega malignega mezotelioma. Ugodno prognozo, vendar le ob zgodnjem odkritju in natančni resekciji, imajo lahko lokalizirani maligni mezoteliomi, a so zelo redki tumorji. V skupini primarnih mezenhimskih tumorjev SFT nekateri prištevajo zgolj med benigne tumorje, vendar se je izkazalo, da je 20 % malignih, ki se širijo v regionalne in celo oddaljene bezgavke in organe.

MALIGNI MEZOTELIOMI

Maligne mezoteliome lahko v grobem razdelimo v difuzne in lokalizirane, slednji so zelo redki tumorji in imajo lahko pri zgodnjem

odkritju in natančni kirurški resekciji ugodno prognozo. V redkih primerih pa se lahko izkažejo tudi za začetno fazo difuzne oblike malignega mezotelioma.

DIFUZNI MALIGNI MEZOTELIOM

Definicija

Difuzni maligni mezoteliom, imenovan tudi maligni mezoteliom ali le mezoteliom, je maligni tumor, ki vznikne iz mezotelnih celic v pleuri in ima difuzni rastni vzorec.

Epidemiologija

Mezoteliomi se ponavadi pojavljajo pri starejših pacientih okoli 60. leta starosti. Incidenca mezotelioma se je zviševala predvsem v drugi polovici 20. stoletja in se v različnih predelih sveta razlikuje. Najvišja je v Severni Ameriki, kjer je razmerje med moškimi in ženskami 9 : 1; v ZDA diagnosticirajo kar 2.000–3.000 novih primerov vsako leto (2, 3).

V Avstraliji je incidenca zelo visoka in je leta 2000 znašala kar 60 obolelih moških/milijon prebivalcev ter 11/milijon pri ženskah (4). V Evropi pa je razmerje med obolelimi moškimi in ženskami med 3 : 1 do 5 : 1 (2). Znansveniki so predvidevali visok porast incidence v prvih dekadah 21. stoletja (predvsem v obdobju med 2010 in 2020) in bi bilo po napovedih kar 250.000 obolelih v naslednjih 40 letih (5). Tak porast incidence naj bi bil posledica močno razširjene uporabe azbesta v preteklem stoletju. Objavljene analize incidence mezotelioma po posameznih področjih po Evropi, ocenjene na 100.000 prebivalcev, kažejo naslednje rezultate (6): Velika Britanija 7,4–8,8 pri moških in 0,8–1,3 pri ženskah; Španija, Nemčija in Irska 1–1,9 pri moških in 0,2–0,5 pri ženskah; preostala Zahodna Evropa 2,9–4,2 pri moških in 0,7–1,3 pri ženskah. Ocenjujejo, da naj bi v Zahodni Evropi v 30 letih kar četrto milijono prebivalstva umrlo zaradi mezotelioma (7). Manjša incidenca mezoteliomov pa se pojavlja v Vzhodni Evropi: 0,6–1,0/100.000 za moške in le 0,3–0,5/100.000 za ženske (2).

Umrljivost obolelih z mezoteliomom je 100 % s povprečno dolžino preživetja okoli enega leta po diagnosticiranju (2). Le v redkih primerih izredno zgodnjega odkritja in tri-

modalni terapiji z ekstrapleuralno pnevmonektomijo, obsevanjem in kemoterapijo so prognoze lahko nekoliko bolj vzpodbudne.

Etiologija

V industrializiranih deželah je preko 90 % mezoteliomov povezanih s predhodno izpostavljenostjo azbestu. Mezotelne celice so 10–100 krat bolj občutljive na citotoksični učinek azbesta kot normalni bronhialni epitel (8). Latentno obdobje do razvoja bolezni je navadno dolgo, traja 30–40 let, najmanj pa vsaj 15–20 let (9).

Vrste azbestnih vlaken in njihov vpliv na razvoj mezotelioma

Nekatere vrste azbestnih vlaken (glej tudi poglavje o azbestozi) bistveno bolj prispevajo k razvoju mezotelioma kot druga. Dokazano je, da amfibolni azbesti (krocidolit – modri azbest, amozit – rjavi azbest, antofilit, aktinolit, tremolit) veliko bolj zvišujejo možnost razvoja mezotelioma kot serpentinini (krizotil – beli azbest), npr. razmerje tveganja med krocidolitom : amozitom : krizotilom je kar 500 : 100 : 1 (10).

Latentna doba pri razvoju mezotelioma

V nasprotju z dejstvom, da prenehanje kajenja zmanjša tveganje razvoja pljučnega raka in se tveganje izenači z nekadilci po 20–25 letih po prenehanju kajenja, se tveganje za razvoj mezotelioma prične dvigati šele 10–15 let po prvi izpostavljenosti azbestu, in to progresivno, ne glede na to, če delavca oz. posameznika umaknemo iz ogrožujočega okolja (9, 11). To verjetno lahko pripišemo večletnemu kopičenju azbestnih vlaken v pljučih, saj izčiščenje (angl. *clearance*) npr. krocidolita iz pljučnega tkiva, ki je sicer komercialno najpogostejše uporabljeno azbestno vlakno, znaša približno 10 % na leto (9).

Kajenje in mezoteliom

Kajenja ne povezujejo z višjo incidenco mezoteliomov (12, 13).

Patogeneza

Predlagani patogenetski mehanizmi, s katerimi azbestna vlakna vplivajo na razvoj mezotelioma, so:

- Iritacija (draženje) plevre z azbestnimi vlakni. Svojevrsna oblika ter določeno razmerje med dolžino in premerom vlaken omogoča azbestnim vlaknom globlje prodiranje in pljuča (14, 15). Najnevarnejša so dolga (okoli 8 μm) in tanka vlakna (premera pod 0,5 μm) (8). Imajo namreč dolgo biopersistenco v plevri, poškodujejo mezotelno površino, povzročajo ponavljajoče se cikle reparacije, vnetja in ponovne poškodbe, kar vpliva na brazgotinjenje in poškodbo DNA v mezotelnih celicah ter s tem vznik mezotelioma.
- Azbestna vlakna ovirajo normalno mitotsko aktivnost, in sicer prizadenejo delitveno vreteno, kar vodi v aneuploidijo in kromosomsko okvaro, ki je značilna za mezoteliom (16).
- Azbestna vlakna pospešujejo nastanek kisikovih radikalov, ki povzročijo cepljenje dvojne vijačnice DNA v mezotelnih celicah (17).
- Azbestna vlakna vplivajo na neprestano kinazno aktivnost, ki zvišuje izražanje protoonkogenov (FOS in JUN) v mezotelnih celicah. Dokazali so, da preprečevanje delovanja TGF- β (angl. *transforming growth factor-beta*) in PDGF-A (angl. *platelet derived growth factor A*) rastnih dejavnikov deloma zavre razrast mezotelioma (18, 19).
- V zadnjem času je vse več dokazov, da k razvoju mezotelioma lahko prispeva tudi SV40 (angl. *Simian monkey virus* 40), ki ga uvrščajo med onkogene DNA viruse (20). SV40 proizvaja dva onkogene proteina: veliki T in mali t antigen. Virusni T-antigen (Tag) deluje po dveh mehanizmih, in sicer po eni strani inaktivira tumorsupresorski gen TP53 in RB in s tem povzroči kromosomsko aberacijo ter omogoči nadaljnjo karcinogenezo. Po drugi strani pa proteinski kompleks Tag-p53-pRb-p300 pridobi lastno onkogeno aktivnost z aktivacijo IGF-1/IGF1R signalne poti. Mali tag pa aktivira MAPK signalno pot ter inducira aktivnost AP-1. SV40 vpliva tudi na telomernost aktivnost in aktivira Notch-1 (21, 22).
- Drugi vzroki, ki pospešujejo možnost razvoja mezotelioma, pa so tudi obsevanja in plevralno brazgotinjenje, ki je lahko povzročeno iatrogeno.

Mehanizem azbestne kancerogeneze

Natančen mehanizem azbestne kancerogeneze sicer še ni povsem razjasnjen. Nekaj inhaliranih azbestnih vlaken ostane v pljučih in le njih manjši del pospeši akumulacijo monocitov in večjernih makrofagov, ki fagocitirajo vlakna. Procesu se pridruži še odlaga proteinov in železa, ki izvira iz razpadlega hemoglobina, pri čemer nastanejo feruginozna (azbestna) telesa. Vendar pa pretežni del azbestnih vlaken ostane »goli«, so brez okolne tkivne reakcije, zato pomembno prispevajo kasnejšemu karcinogenemu učinku. V zadnjem času pripisujejo kritično oz. ključno vlogo pri tumorogenezi predvsem NF- κ B signalni poti ter dejavniku tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) (23). Mononuklearni fagociti se nadalje diferencirajo v makrofage, ki fagocitirajo azbestna vlakna, pri čemer sproščajo TNF- α . Sočasno pa azbestna vlakna izzevoje izločanje TNF- α in receptorjev TNF- α (TNF-R1) tudi v mezotelnih celicah, s čimer pride do parakrinega in avtokrinega učinka (8). TNF- α se veže na svoj receptor in aktivira NF- κ B signalno pot, s tem pa se omogoči mezotelnim celicam preživetje kljub izpostavljenosti škodljivemu azbestu. Azbestna vlakna v mezotelnih celicah tako posredno vplivajo na genotoksičnost z zamenjavo baz, z delecijami in insercijami, z izmenjavami kromatid in kromosomskimi aberacijami. Mezotelne celice kopičijo te poškodbe, a preživijo zaradi stimulirane NF- κ B poti in se sčasoma preobrazijo v maligne mezotelne celice (8). V patogenezo mezotelioma so vključeni tudi TGF- β , ki stimulira rast tumorskih mezotelnih celic, PDGF, ki vpliva na proliferacijo mezotelnih celic, inzulinu podobni rastni dejavnik (angl. *insulin-like growth factor*, IGF), ki vpliva na proliferacijo in migracijo tumorskih celic, žilni endotelni rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) in interlevkina 6 in 8, ki omogočata angiogenezo ter HGF (angl. *hepatocyte growth factor*), ki sodeluje pri migraciji in invazivnosti tumorskih celic (8). Krocidolit lahko sproži tudi avtofosforilacijo receptorja za epidermalni rastni dejavnik (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), ki stimulira signalno pot ERK1/2 (angl. *extracellular*

signal regulated kinase), kar sproži mitotsko aktivnost mezotelnih celic.

Klinična slika

Mezoteliom prizadene v 80% predvsem moške med šestim in sedmim desetletjem (24). Najpogostejši znak na začetku obolenja je dispneja zaradi plevralnega izliva, kasneje pa se pridružijo še drugi simptomi, kot so bolečina, slabost, mrazenje, znojenje, hujšanje, utrujenost, oslabeledost, anoreksija (25). Pri napredovani boleznii nastane lahko tudi spontani pnevmotoraks, redkeje pareza laringealne živca, sindrom zgornje vene kave (zaradi obstrukcije), mialgija, afonija, disfagija.

Širjenje tumorja

Mezoteliom se navadno širi le lokalno, predvsem v prsno steno, okolno maščevje in mišice, lahko pa tudi preko diafragme v peritonej. Razširi se lahko tudi neposredno v pljučni parenhim (v alveolarne prostore). Redkeje pa se širi v lokalne bezgavke (hilusne, mediastinalne, supraklavikularne), v hrbtenjačo, perikard in kontralateralna pljuča (26). Miliarna diseminacija oz. metastaze v oddaljenih organih so redkejšje (27, 28).

Diagnostični postopki

Rentgenogram (RTG) prsnega koša navadno v prvi fazi prikaže obsežen plevralni izliv, ki navadno zasenči zadebeljeno plevro s tumorsko maso. Razsežnost bolezni precej bolje prikažeta računalniška tomografija (angl. *computed tomography*, CT) in magnetnoresonančno slikanje (angl. *magnetic resonance imaging*, MRI) (29). CT ima določene omejitve, saj občasno ne prikaže natančne invazije v vrhnje sloje prsne stene, kot npr. invazijo v interkostalne mišice. PET (angl. *positron emission tomography*) lahko uporabljamo za določanje metastatskega procesa. Vendar opisane preiskave ne morejo natančno opredeliti odsotnosti ali prisotnosti metastatskih razsežnosti v mediastinalnih bezgavkah, ki je pomemben prognostični kazalec glede preživetja (30).

Za potrditev diagnoze je pomembna plevralna biopsija z videotorakoskopijo (VATS). Torakotomija ni priporočljiva diagnostična metoda, ker lahko povzroči implantacijo tumorskih celic v prsno steno (31).

Z mediastinoskopijo lahko vsaj deloma identificiramo metastatsko zajete torakalne bezgavke, vendar je lahko skoraj tretjina metastaz lokalizirana v predelih, nedostopnih za tovrstno preiskavo (29). Pri 50–60% bolnikov pa lahko diagnozo postavimo tudi z obdelavo punkcije plevralnega izliva, medtem ko je pri preostalih pacientih citološki izliv vsaj na začetku bolezni negativen.

Pri kliničnem spremljanju nastanka in tudi progressa bolezni nekateri priporočajo serumska merjenja mezotelina (32). Humani gen za mezotelin kodira številne proteine in je normalno prisoten tako v normalnih mezotelinih celicah kot tudi v tumorskih celicah, kot so mezoteliomi, ovarijski in pankreatični karcinomi. Gen za mezotelin tvori večji, prekursorjski protein, ki se cepi. Eden od produktov cepjenja je tudi 40 kDa glikozilirani, na fosfatidilinozitol vezani protein, ki ostane vezan na celični membrani, kar omogoči epitop – vezavno mesto za nadaljnje imunohistokemične preiskave. Najverjetneje pa pride še do naknadnega cepjenja tega površinskega proteina, pri čemer se sprostito topni peptidi SMRP (angl. *soluble mesothelin related peptides*), ki jih lahko merimo v krvi bolnika. Po nekaterih raziskavah naj bi imele zvišane vrednosti SMRP kar 84% občutljivost in 100% specifičnost. Zvišane vrednosti SMRP naj bi imelo v začetni fazi bolezni vsaj 60% pacientov (29). Vendar so merjene vrednosti zanesljivejše le pri epiteloidni obliki mezotelioma, pri drugih oblikah mezoteliomov, kot npr. pri sarkomatoidni obliki, je vrednost SMRP za merjenje dinamike bolezni prenizka.

V zadnjem času omenjajo kot uporaben označevalec progressa bolezni tudi MPF (angl. *megakaryocyte potentiation factor*), katerega vrednosti naj bi bile zvišane pri kar 90% bolnikov z mezoteliomom (33).

Pomen citologije v diagnostiki mezoteliomov

V industrijskih predelih je vsaj 1% malignih plevralnih izlivov povzročenih z difuznim malignim mezoteliomom. Plevralni izliv pa nastane seveda tudi v sklopu številnih drugih bolezni, ki pa niso povezane z malignim obolenjem. Vzorec plevralnega izliva pri bolniku z mezoteliomom je laboratorijsko eksudat. Čeprav poznamo tri glavne histološke tipe

mezoteliomov (epiteloidni, sarkomatoidni, bifazni), pa v vzorcih plevralnega izliva najdemo maligne celice epiteloidnega tipa mezotelioma, ker se te bistveno bolj spontano luščijo v plevralni prostor. Če se maligne celice v zadostni meri luščijo v plevralni prostor, jih citološko lahko diferenciramo in opredelimo. Vendar pa v zgodnji fazi v 60–70% mezoteliomov v plevralnih izlivih malignih celic ni ali pa je odlučenih malignih celic zelo malo za dokončno potrditev malignosti. Po različnih podatkih iz literature so maligne celice v plevralnem izlivu prisotne v 33–84% (29). Ker lahko benigni reaktivni mezotel od malignega ločimo le na osnovi morfologije, namreč imunocitokemija pri razlikovanju ni v pomoč, je citološka diagnostika plevralnega izliva precej zahtevna in potrebuje izkušenega citopatologa. Maligne mezotelne celice v izlivu se oblikujejo v plaže, morule ali papile. Zanimivo, da so maligne mezotelne celice navadno brez izrazitejših citoloških atipij, ki so sicer tipične za karcinomske celice. Vzorci so navadno hipercelularni na račun ene, precej unimorfne populacije celic. Celice so srednje velikosti in se urejajo precej značilno v tridimenzionalne skupke z brstečim robom. Jedra so nekoliko povečana, jedrna membrana je zadebeljena, nepravilna, nukleoli so neizraziti, lahko jih je več, kromatinska struktura pa je groba in neenakomerna (slika 1A). Po drugi strani pa je reaktiven, vnetno spremenjen benigni mezotel lahko prav tako hipercelularen, toda z izrazitejšim pleomorfizmom, citološkimi atipijami, tanko jedrno membrano in z izrazitimi nukleoli ter mitotsko aktivnostjo, v ozadju pa je mešanocelični eksudat. Vendar celice reaktivnega mezotela ne kažejo urejanja v tridimenzionalne skupke.

Analiza plevralnega izliva, diferenciacija celic, z obvezno uporabo dodatnih imunocitokemičnih preiskav (npr. kalretinin, karcinoembrionalni antigen-CEA, CK5/6 itd), je, v kolikor je vzorec ustrezen, lahko uporaben kot dokončna diagnoza za maligni mezoteliom (slika 1B). Seveda pa moramo kot diferencialno diagnozo izključiti tudi karcinoma plevre, predvsem v sklopu metastatskih žlezni karcinomov (primerjaj tudi s sliko 4).

Ker je lahko občutljivost citološke diagnostike plevralnega izliva zaradi opisanih razlo-

gov relativno nizka, lahko v dodatne preiskave vključimo še tankoigelno aspiracijsko biopsijo, rentgensko ali ultrazvočno vodeno, ali bris torakoskopskih biopsij plevre, pljuč, prsne stene in bezgavk.

V kolikor so citološki vzorci neustrezni, nereprezentativni in v kolikor ni mogoče opredeliti, če gre za mezoteliom ali karcinomo plevre, nujno sledi še vzorčenje za histopatološko preiskavo, ki nam omogoči tudi dokončno diagnostiko sarkomatoidnega ali dezmplastičnega tipa mezotelioma. Prav tako pa histološki vzorci omogočijo več materiala za dodatne imunohistokemične ali celo ultrastrukturne preiskave (34–39). Namreč del histoloških vzorcev lahko preusmerimo tudi za elektronsko-mikroskopske (ultrastrukturne) preiskave, ki so občasno potrebne predvsem v diferencialni diagnozi med ločevanjem sarkomatoidnega mezotelioma od fibroznega plevritisa.

Makroskopske značilnosti mezoteliomov

V zgodnji fazi se mezoteliom oblikuje v manjše vozličke na parietalni ali/in visceralni plevri (29). Z napredovanjem bolezni se vozlički zlivajo in pride do zraščanja visceralne in parietalne plevre in posledično skrčenja pljuč. Tumor lahko meri v debelino več cm in je lahko želatinozne ali čvrste konsisten- ce (40). Navadno se po interlobarni fisuri raz-

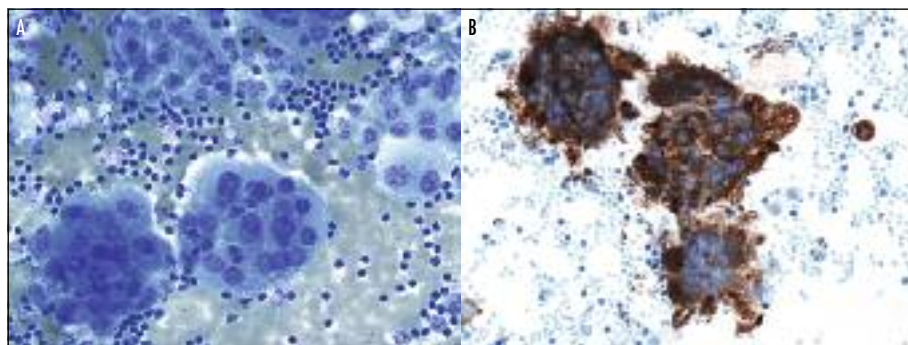
širi v pljuča, nato se razraste tudi v mišice in maščevje prsne stene in preko prepone v peritonej, kjer se maligne celice luščijo v ascites. Sčasoma se vraste tudi v perikardialno vrečo, v nasprotno plevralno votlino, pljučni parenhim in mediastinalne bezgavke. Do miliarnega razsoja pride v primeru, kadar tumorske celice preidejo peribronhiolarni limfovaskularni pletež. Hematogene metastaze se pojavijo v jetrih, nadledvičnicah, kosteh, možganih in ledvicah (41).

Mikroskopske značilnosti mezoteliomov

Histološko ločimo tri glavne skupine mezoteliomov: epiteloidni, sarkomatoidni (podskupina: dezmplastični), bifazni in ostale redke različice. Najpogostejši so epiteloidni mezoteliomi (60%), medtem ko sta bifazni ter sarkomatoidni mezoteliom precej redkejša (vsak se pojavlja približno v 20%), dezmplastični pa je izredno redek (1–2%) (1, 40, 42).

Epiteloidni mezoteliom

Epiteloidni mezoteliomi imajo navadno različne morfološke vzorce. Oblikujejo lahko papilarne, tubularne vzorce ali adenomatoidne, drobnim žlezam podobne skupke (slika 2). Celice, ki openjajo tubularne ali papilarne formacije, so navadno sploščene ali nizko kubične. Občasno najdemo tudi psamomska telesa. Celice imajo pretežno eozinofilno cito-



Slika 1. Epiteloidni maligni mezoteliom, plevralni izliv, citološki vzorec. A – neoplastične celice so urejene v skupkih in/ali v tridimenzionalnih skupinah z brstečim robom. Celice so precej unimorfne, srednje velikosti, s centralno ali paracentralno ležečim povečanim jedrom, jedrna membrana je nekoliko zadebeljena. Citoplazma je srednje obilna in dobro zamejena. Ozadje je krvavo s posameznimi vnetnimi celicami. B – imunocitokemična reakcija s protitelomom proti antigenu kalretinina. Difuzno rjavkasto obarvanje tumorskih celic dokazuje, da so neoplastične celice mezotelnega izvora.

plazmo in vezikularna jedra z nukleoli. Adenomatoidne formacije lahko spominjajo na slabo diferenciran žlezni karcinom, primarni pljučni ali metastatski, celice z obilno svetlo citoplazmo pa lahko spominjajo celo na svetlocelični ledvični karcinom (29, 40). Redkeje pa epitelioidni mezoteliom oblikuje tudi solidne skupke poligonalnih celic, občasno celo s tumorskimi velikankami. Taka gradnja mezotelioma lahko spominja na velikocelični karcinom ali celo na ne-Hodgkinov limfom. Vezivna-podporna stroma je lahko pičla do obilna, hialinizirana acelularna ali hipercelularna.

Diferencialna diagnoza

Ker je potrebno pri dokončni potrditvi izključitvi diagnoze upoštevati široko diferencialno diagnozo (tabela 2), si lahko pri tem pomagamo s posebnimi imunohistokemičnimi preiskavami oz. označevalci (43, 44). Tako so npr. uporabni mezotelni označevalci citoke-ratin 5/6, kalretinin, Wilmsov tumor-1 (WT-1), epitelni označevalci za določanje metastatskih procesov oz. karcinoze plevre so npr. karcinoembrionalni antigen (angl. *carcinoembryonic antigen*, CEA), *thyroid transcription factor 1* (TTF-1).

Sarkomatoidni mezoteliom

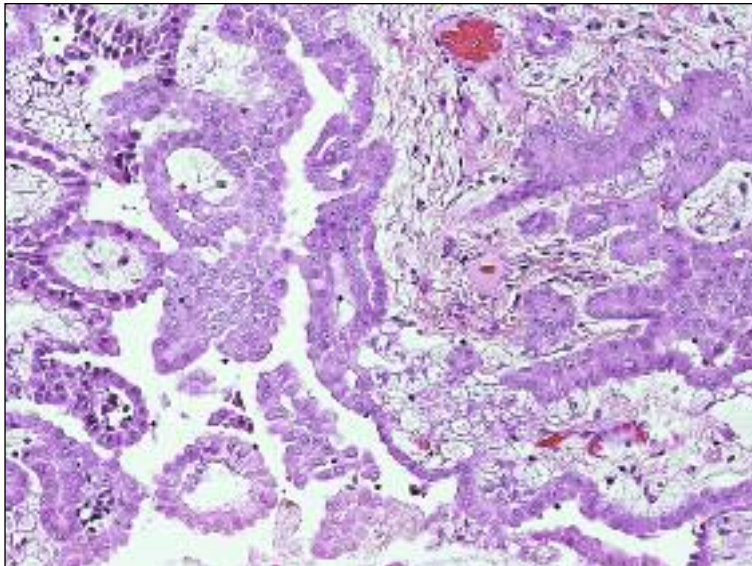
Sarkomatoidno obliko mezotelioma sestavljajo vretenaste celice v fascikularnih prepletih, podobno kot pri fibrosarkomu. Lahko pa se pojavijo tudi večjedrne tumorske celice. Včasih so prisotni tudi vključki, ki spominjajo na kostno ali hrustančno diferenciacijo, kot jih vidimo pri osteosarkomu ali hondrosarkomu (45).

Dezmoplastični mezoteliom

Dezmoplastični mezoteliom, ki je izredno redek, sestavlja gosto kolagenizirano vezivo, ki je prepreženo z atipičnimi celicami. Pri majhnih biopsijah ga lahko zamenjamo s kroničnim fibrozirajočim plevritisom (46). Vendar, kadar je prisotna nekroza kolagena, invazija v maščevje, skeletno mišico ali celo pljuča, so to nedvoumni pokazatelji malignosti.

Bifazni mezoteliom

Bifazni mezoteliomi so grajeni iz epitelioidne in sarkomatoidne komponente, vendar mora posamezna tumorska sestavina zajemati vsaj 10% tumorja, da mezoteliom klasificiramo kot bifaznega.



Slika 2. Epitelioidni difuzni maligni mezoteliom. Tubulopapilarna in solidna proliferacija epitelioidnih kubičnih in deloma poligonalnih, skoraj unimorfnih celic z eozofilno citoplazmo, z vezikularnimi jedri in ponekod izrazitimi nukleoli.

Gradiranje mezoteliomov

Mezoteliomov ne gradiramo, saj so tako epiteloidni kot sarkomatoidni mezoteliomi brez večjega polimorfizma celic, prav tako pa je mitotska aktivnost relativno nizka.

Izvor mezoteliomov

Izvirna celica malignega mezotelioma še ni povsem razjasnena oz. potrjena, najverjetneje pa ti tumorji izvirajo iz povrhnjih mezotelinih ali submezotelinih celic (1). Termin »atipična mezotelna hiperplazija« pa je navadno povezana s povrhnjo mezotelno proliferacijo, ki je lahko benigna ali tudi maligna.

Genetske preiskave

Pri mezoteliomih so prisotne številne kromosomske alteracije, tako npr. delecije oz. prestrukturiranje 1p21-22, 3p21, 4q, 6q, 9p21, 13q13-14, 14q, monosomija 22 itd. (8, 47, 48). Pogosto so prisotne genetske spremembe, kot je inaktivacija lokusa *CDKN2A/ARF* na 9p21, ki kodira tumor-supresorska proteina p16^{INK4a} in p14^{ARF} (49). TP53 mutacije, ki jih

pogosto vidimo pri pljučnih karcinomih, so pri mezoteliomih redke, prav tako so redke metilacije genov, ki pa so navadno prisotne pri karcinomih (50). Ugotovili so, da azbest inducira izražanje mRNA c-fos in c-jun protoonkogenov v mezotelinih celicah (51).

Prognostični kriteriji

Klinični kriteriji

Slabi napovedni kazalci so bolečina, dispneja, izguba telesne teže (52). Boljši prognostični kazalci pa so: ženski spol, starost pod 50 let, epiteloidni histološki podtip, zamejen stadij bolezni, odsotnost pridruženih kliničnih znakov, npr. predvsem bolečine (53).

Histopatološki kriteriji

Najboljše preživetje ima epiteloidna oblika mezotelioma, a je kljub trimodalni terapiji (operacija, obsevanje, kemoterapija) smrtnost skoraj 100% že v 2 letih po postavitvi diagnoze, najslabše pa sarkomatoidna oblika in je ocenjena na le nekaj mesecev po postavitvi diagnoze (54).

Tabela 2. Diferencialna diagnoza mezoteliomov (1, 40).

Metastatski procesi v plevri	karcinom (npr. pljučni in ovarijski karcinom) sarkom limfom maligni melanom sarkomatoidni karcinom
Primarni difuzni plevralni sarkom	angiosarkom epiteloidni hemangioendoteliom sinovialni sarkom drugi sarkomi
Tumorji priželjca	
Dezmoplastični okroglocelični tumorji	
Ewingov sarkom	
Lokalizirani primarni plevralni tumorji	solitarni fibrozni tumor sarkomi dobro diferencirani papilarni mezoteliom adenomatoidni tumor kalcificirajoč fibrozni psevdotumor nodularni plevralni plak
Reaktivna mezotelna hiperplazija / fibrozni plevritis	

DOBRO DIFERENCIRANI PAPILARNI MEZOTELIOM

Definicija

Dobro diferencirani papilarni mezoteliom ima papilarno gradnjo in površinsko širjenje brez invazije. Je zelo redek tumor (opisanih je manj kot 100 primerov), ki se pojavlja pri starejših osebah, starih okoli 60 let (55). Potrebno ga je razlikovati od difuznega mezotelioma s papilarnim vzorcem rasti in od atipične reaktivne hiperplazije mezotela.

Makroskopske značilnosti

Pojavljajo se lahko kot solitarne ali multiple lezije po visceralni in/ali parietalni plevri.

Mikroskopske značilnosti

Tumor sestavljajo papilarni poganjki, grajeni iz vezivno-žilne strome, ki jo openjajo enovrstne kubične mezotelne celice brez mitotske aktivnosti in brez invazivne rasti.

Prognoza

Prognoza je navadno dobra. Tumorji imajo benignen klinični potek, posebno še, če je kirurška resekcija pravočasna in če patolog po natančnem vzorčenju za histopatološki pregled potrdi, da ni prisotne invazije v globlje strukture. (Ker je opisanih primerov zelo malo, so potrebne natančne molekularne analize in sledenje bolnikov za dokončno opredelitev obnašanja te redke klinično-patološke entitete).

LOKALIZIRANI MALIGNI MEZOTELIOM

Definicija

Lokalizirani mezoteliom je redek tumor, makroskopsko ali mikroskopsko brez difuznega širjenja, ima pa histološke, ultrastrukturne in imunohistokemične lastnosti difuzne oblike malignega mezotelioma.

Makroskopske značilnosti

Tumorji so nodularni, sploščeni ali pecljati, naraščeni na visceralno ali parietalno plevro ter merijo do 10 cm v premer (56).

Mikroskopske značilnosti

Histološko so podobni difuznim mezoteliomom, tj. epiteloidnemu, sarkomatoidnemu ali bifaznemu.

Prognoza

Prognoza je odvisna od pravočasne in natančne kirurške resekcije, čeprav nekateri redki primeri kažejo tudi na možnost, da so lokalizirani maligni mezoteliomi le predstopnja oz. začetna faza difuznega mezotelioma (57).

DRUGI REDKI PRIMARNI MALIGNI PLEVRE

Mezenhimski tumorji

Pleuralni epiteloidni hemangioendoteliom

To so žilni tumorji nizkega do vmesnega gradusa, ki se pojavljajo navadno pri moških povprečne starosti okoli 52 let (34–85 let) (58).

Pleuralni angiosarkom

Pleuralni angiosarkom uvrščamo med žilne tumorje visokega gradusa, ki vzniknejo iz endotelnih celic. Ker navadno zajamejo celotno plevro, jih makroskopsko ne moremo ločiti od mezotelioma. Prognoza je slaba, potek bolezni zelo agresiven, preživetje manj kot 2 leti (59).

Pleuralni sinovialni sarkom

Pleuralni sinovialni sarkom je lahko bifazna mezenhimska neoplazma, ki jo gradijo epitelni in vretenastocelični elementi, lahko pa je le monofazni tumor, grajen iz vretenastocelične komponente. Makroskopsko raste podobno kot mezoteliom, merijo od 10–20 cm v premer, vraščajo se v prsno steno, osrčnik in diafragmo. Bifazni tumorji se pojavljajo navadno pri mlajših osebah, starih okoli 25–30 let, medtem ko se monofazni sarkomi pojavljajo pri nekoliko starejših (okoli 50. leta) (60, 61). Sinovialni sarkomi imajo specifično translokacijo t(x;18)(p11;q11). Prognoza je slaba, povprečno preživetje je okoli 23 mesecev (62).

Plevralni solitarni fibrozni tumor

Uvod

Solitarni fibrozni tumor plevre (SFT) so vretenastocelični mezenhimski tumorji, najverjetneje fibroblastnega izvora, izvirajo iz mezenhimskih celic submezotelnega tkiva. Ocenjujejo, da je 80 % SFT benignih. Podobni tumorji lahko vzniknejo na različnih lokacijah izven prsnega koša.

Makroskopske značilnosti

Tumorji so čvrsti, pogosto dobro zamejeni in pecljati, na rezni ploskvi vretenasti. Merijo lahko od 1–36 cm v premer, v povprečju okoli 8 cm, tehtajo pa od nekaj 100 g do več kg. Maligne oblike SFT so navadno slabo zamejeni tumorji z infiltrativno rastjo, z vraščanjem v pljuča, v regionalne in oddaljene bezgavke in celo v druge organe (63, 64).

Mikroskopske značilnosti

Tumorske celice so unimorfne, vretenaste, v fascikularnih prepletih, med katerimi so povsma kolagena in retikularnih vlaken. Ponavadi se izmenjujejo redkocelični predeli z obsežnimi predeli kolagenizirane strome, z gostoceličnimi predeli vretenastih, blago

polimorfnih celic. Maligne oblike SFT so gostocelični tumorji, s celičnim polimorfizmom, s prekrivanjem jeder, nekrozami, krvavitvami, vaskularno in/ali stromalno invazijo in mitotsko aktivnostjo (nad 4 mitoze/10 polj velike povečave) (slika 3) (63, 64).

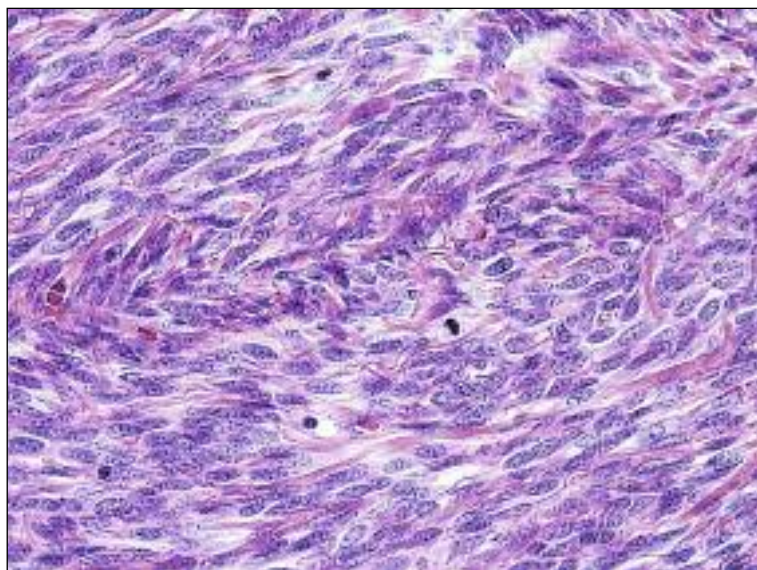
Prognoza

Prognoza je odvisna od natančnosti kirurške resekcije, sicer se lahko pojavijo lokalni recidivi celo pri benignih različicah (v 2–14%), ob tem pride lahko tudi do maligne alteracije. Pri malignih SFT se recidivi pojavijo v več kot 50% (po nekaterih virih celo v 63%), mortaliteta je v 30% že v 2–3 letih. Petletno preživetje pri malignih oblikah je po različnih podatkih 55–61%, po nekaterih pa celo 70–80% (63, 64).

PRIMARNI LIMFOMI PLEVRE

Limfom s plevralnim izlivom

Limfom s plevralnim izlivom (v angleški literaturi imenovan tudi kot *primary effusion lymphoma* oz. *body cavity lymphoma*) sodi med difuzne velikocelične B limfome, ki vzniknejo v steni telesnih votlin in so izredno redki, saj predstavljajo le 2% vseh ne-Hodgkinovih



Slika 3. Solitarni fibrozni tumor, maligna oblika. Gostoceličen tumor, sestavljen iz fascikularnih prepletov vretenastih celic, z zmerno celično in jedrno polimorfijo, jedra se ponekod prekrivajo, prisotna je tudi mitotska aktivnost.

limfomov. Pojavljajo se navadno pri imunokomprimiranih osebah, pogosteje pri okuženih s HIV. Limfome, kjer neoplastične celice proliferirajo znotraj plevralne, peritonealne in/ali perikardialne votline, povzročata humani herpesvirus 8 (HHV-8), večina bolnikov z limfomom pa je okužena tudi z virusom Epstein-Barr. Prognoza je izredno slaba, preživetje je le 6–12 mesecev (65).

Limfom, povezan s kroničnim pitoraksom

Limfom, povezan s kroničnim pitoraksom sodi med difuzne velikocelične B limfome, ki se pojavljajo na plevri (66). Imajo imunoblastno morfologijo in so povezani z okužbo virusa Epstein-Barr. Najpogosteje se pojavljajo pri starejših moških z anamnestičnimi podatki o pitoraksu, nastalem po artificialnem pnevmotoraksu pri zdravljenju tuberkuloze ali po dlje časa trajajočem tuberkuloznem plevritisu. Latentno obdobje med plevritisom in nastankom limfoma je ocenjeno na več desetletij.

POMEN CITOLOŠKIH PREISKAV V DIAGNOSTIKI PLEVRALNEGA IZLIVA

Prizadetost plevre se največkrat pokaže s pleuralnim izlivom, kjer je citopatološki pregled ena od ključnih preiskav.

Pri diagnostiki pleuralnega izliva najprej laboratorijsko določimo, ali gre za transudat ali eksudat. Pri sprejemu vzorca v laboratorij se ta najprej makroskopsko opiše, nato pa se analizira tudi koncentracija celic z jedrom. Če so vzorci neuporabni, neustrezni (npr. hipocelularni, nekrotični, krvavi), v takih primerih citološka opredelitev izvora oz. etiologija pleuralnega izliva nezanesljiva in je boljše punkcijo ponoviti za ponovni citološki pregled. Pri analizi in diferenciaciji celic v pleuralnem izlivu je potrebno opredeliti tudi ev. kontaminacijo npr. s keratinskimi luskami s površine kože, skeletno mišico s prsnega koša in alveolarne makrofage.

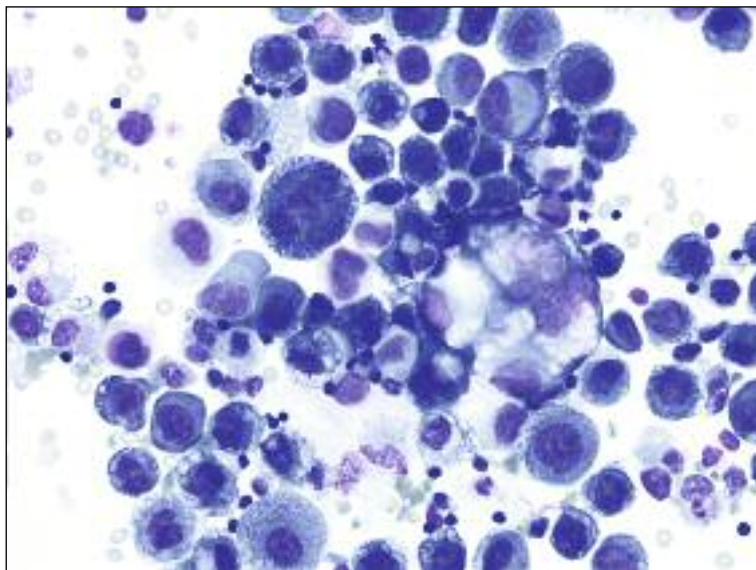
Pri eksudatu je pomembna nadaljnja diferenciacija celic, da ugotovimo vzrok nastanka izliva, ker npr. s štetjem in diferenciacijo celic lahko ugotovljamo intenziteto in vrsto vnetnega dogajanja. S citološkim pregledom

eksudata opredelimo, ali gre za nevtrofilni, eozinofilni ali limfocitni eksudat. Celična sestava eksudata nam pokaže, če gre za eksudat v sklopu drugih specifičnih obolenj, npr. tuberkuloze, revmatoidnega artritisisa, pankreatitisa in drugih. Nadalje lahko opravimo še dodatna citokemična barvanja za ugotovitev bacilov tuberkuloze, bakterij, glivic ali mukopolisaharidov.

S citopatološkim pregledom moramo predvsem opredeliti, ali gre za negativni, npr. vnetni ali pozitivni (maligni) pleuralni izliv. Najprej moramo ločiti, če gre za vnetne (reaktivne) spremembe oz. če so atipične celice v izlivu sploh mezotelnega ali drugega izvora in ali so benigne ali maligne. V kolikor presodimo, da so celice maligne, v osnovni diferencialni diagnozi določimo, ali gre za mezoteliom, karcinoma plevre ali morda celo za limfoproliferativno obolenje ali kak drug maligni proces, ki je lahko primarni ali sekundarni (metastatski). Le na osnovi morfologije celic težko zanesljivo razlikujemo med reaktivnimi mezotelnimi in posamičnimi karcinomskimi celicami, še težje pa opredelimo izvor karcinoma. Drobnoocelične karcinome občasno težko ločimo od limfomov. V teh primerih je torej za razrešitev diagnostične dileme potrebna imunocitokemična preiskava.

Senzitivnost konvencionalne diagnostike po laboratorijih sicer nekoliko variira (50–80%), specifičnost pa je skoraj 100%. Senzitivnost je namreč odvisna od vzorčenja in količine malignih celic, odluščeni s seroznih površin, da jih je dovolj za pregled v izlivu, in seveda od izkušenosti citopatologa.

Karcinomske celice, ki se odluščijo s seroznih površin, namreč spremenijo svoje osnovne morfološke značilnosti in se v izlivu zaokrožijo, čeprav so v primarnem tumorju poligonalne ali vretenaste oblike. V izlivu so karcinomske celice disociirane (posamične) ali v organiziranih ali neorganiziranih skupkih. Tumorske celice imajo porušeno razmerje med jedrom in citoplazmo (v korist jedra) in se po velikosti razlikujejo (anizocitoza). Citoplazma je lahko pičla ali obilna, lahko vakuolizirana. Pogosto se tudi jedra razlikujejo po velikosti (anizonukleozna) in vsebujejo nukleole. Jedrna membrana karcinomskih celic je navadno iregularna, prisotne so patološke mitoze.



Slika 4. Žlezni karcinom, slabše diferenciran, v plevralnem izlivu, citološki vzorec. Tumorske celice so deloma v kohezivnih okroglastih skupkih, deloma so disociirane. Celice so različno velike (primerjaj s sliko 1), polimorfne, z ekscentrično oz. periferno ležečimi jedri, z nepravilno oblikovano jedrno membrano in izrazitimi nukleoli. Citoplazma je obilna ter drobno in grobo vakuolizirana.

Pri diagnosticiranju karcinomskega izliva nam je predvsem v pomoč identifikacija kohezivnih celičnih tumorskih skupin, ki so lahko papilarne, acinarne, okroglaste ali v obliki celičnih nizov, medtem ko lahko manjše posamične tumorske celice spregledamo in pride lahko do lažno negativnih izidov. V izlivih so od karcinomskih celic navadno prisotne celice žleznega karcinoma, ki jih lahko opredelimo na osnovi morfoloških lastnosti in tako določimo izvor tumorja (slika 4). V večini primerov pa je potrebno za zanesljivo tipizacijo tumorjev opraviti še imunocitokemične preiskave. Celice ploščatoceličnega karcinoma so v izlivih le redko prisotne, ponavadi le pri napredovanju bolezni metastatskega pljučnega karcinoma. Celice drobnoceličnega karcinoma se v plevralnem izlivu pojavijo le pri napredovanju bolezni, diferencialno diagnostično jih je potrebno razlikovati tudi od

limfoproliferativnih obolenj in metastatskih procesov od drugod, izven pljuč.

Ker je pri diferencialni diagnozi plevralnega izliva potrebno izključevati hiperplastični mezotel od mezotelioma, primarne od sekundarnih karcinomov, hematolimfoproliferativna obolenja (limfom, levkemije, plazmocitom) in celo redke mezenhimske tumorje (sarkome), germinativne tumorje, melanome itd., nam izredno pomagajo dodatne imunocitokemične preiskave, vendar se te pri določanju tumorjev hematopoetskega in limfoidnega izvora včasih izkažejo za premalo občutljive. V takih primerih se uporablja imunofenotipizacija s pretočnim citometrom, ki je občutljiva kvantitativna metoda in omogoča preučevanje fizikalnih in antigenskih lastnosti celic, monoklonsko populacijo limfomskih celic pa lahko odkrije, tudi če ta predstavlja le 1% vseh celic v vzorcu (34–37).

LITERATURA

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, (eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004.
2. Treasure T, Sedrakyan A. Pleural mesothelioma: little evidence, still time to do trials. *Lancet*. 2004; 364: 1183-5.
3. Grondin SC, Sugarbaker DJ. Malignant mesothelioma of the pleural space. *Oncology*. 1999; 13: 919-26.
4. Leigh J, Davidson P, Hendrie L, et al. Malignant mesothelioma in Australia, 1945-2000. *Am J Ind Med*. 2002; 41: 188-201.
5. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1591-603.
6. Montanaro F, Bray F, Gennaro V, et al. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control*. 2003; 14: 791-803.
7. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer*. 1999; 79: 666-72.
8. Yang H, Testa JR, Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis and pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol*. 2008; 9: 147-57.
9. Berry G, de Klerk NH, Reid A et al. malignant pleural and peritoneal mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittlenoom, Western Australia. *Occup Env Med*. 2004; 61: 14.
10. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risk of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg*. 2000; 44: 565-601.
11. de Klerk NH, Musk AW. Epidemiology of mesothelioma. BWS Robinson, AP Chahanian (eds). *Mesothelioma*, Martin Dunitz. London 2002: 339-50.
12. Chen SE, Pace MB. Malignant pleural mesothelioma. *Am J Health Syst Pharm*. 2012; 69: 377-85.
13. Muscat JE, Wynder EL. Cigarette smoking, asbestos exposure, and malignant mesothelioma. *Cancer Res*. 1991; 52: 2263-7.
14. Sebastien P, Janson X, Gaudichet A, et al. Asbestos retention in human respiratory tissues: comparative measurements in lung parenchyma and in parietal pleura. *IARC Sci Publ*. 1980; 30: 237-46.
15. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients: part 1-diagnosis. *Cancer*. 1993; 72: 389-93.
16. Ault RW, Cole JG, Jensen CG, et al. Behaviour of crocidolite asbestos during mitosis in living vertebrae lung epithelial cells. *Cancer Res*. 1995; 55: 792-8.
17. Kamp DW, Israbian VA, Preusen SE, et al. Asbestos causes DNA strand breaks in cultured pulmonary epithelial cells: role of iron-catalyzed free radicals. *Am J Physiol*. 1995; 268: 471-80.
18. Manning CB, Cummins AB, Jung MW, et al. A mutant epidermal growth factor receptor targeted to lung epithelium inhibits asbestos-induced proliferation and proto-oncogene expression. *Cancer Res*. 2002; 62: 4169-75.
19. Christmas TI, Manning LS, Mutsaers S, et al. Platelet derived growth factor as an autocrine factor in murine malignant mesothelioma. *Eur Respir Rev*. 1993; 3: 192-4.
20. Gazdar AF, Carbone M. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma and its relationship to simian virus 40. *Clin Lung Cancer*. 2003; 5: 177-81.
21. Carbone M, Rizzo P, Grimley PM, et al. Simian virus-40 large-T antigen binds p53 in human mesotheliomas. *Nat Med*. 1997; 3: 908-12.
22. Burmeister B, Schwerdtle T, Poser I, et al. Effects of asbestos on initiation of DNA damage, induction of DNA-strand breaks, P53-expression and apoptosis in primary, SV40-transformed and malignant human mesothelial cells. *Mutat Res*. 2004; 558: 81-92.
23. Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, et al. TNF-alpha inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF-kappaB dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 10397-402.
24. Moore AJ, Parker RJ, Wiggins J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 34.
25. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, et al. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer*. 1986; 58: 1540-51.
26. Lumb PD, Suvarna SK. Metastasis in pleural mesothelioma. Immunohistochemical markers for disseminated disease. *Histopathology*. 2004; 44: 345-52.
27. Musk AW. More cases of miliary mesothelioma. *Chest*. 1995; 108: 587.
28. Musk AW, Dewar J, Shilkin KB, et al. Miliary spread of malignant pleural mesothelioma without a clinically identifiable pleural tumor. *Aust N Z J Med*. 1991; 21: 460-2.
29. Robinson BWC, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-408.
30. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics*. 2004; 24: 105-19.
31. Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, et al. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol*. 2002; 29: 26-35.
32. Cristaudo A, Foddìs R, Vivaldi A, et al. Clinical significance of serum mesothelin in patient with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 5076-81.

33. Onda M, Nagata S, Ho M, et al. Megakaryocyte potentiation factor cleaved from mesothelin precursor is a useful tumor marker in the serum of patients with mesothelioma. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 4225-31.
34. Light RW. Diagnostic approach in a patient with pleural effusion. *Eur Respir Mon.* 2002; 22: 131-45.
35. Gallindo LM. Effusion cytopathology. In: Atkinson BF, Silverman JF. *Atlas of difficult diagnoses in cytopathology.* WB Saunders Company, Philadelphia. 1998; p. 165-78.
36. Geisinger KR, Stanley MW, Raab SS, Silverman JF, Abati A. *Modern cytopathology.* Churchill Livingstone, Philadelphia. 2004; p. 257-309.
37. Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Eur Respir Mon.* 2002; 22: 177-88.
38. Schoenfeld N. Critical issues in pleural fluid examinations: laboratory parameters, tumour markers and cytological methods. *Eur Respir Mon.* 2002; 22: 110-19.
39. Nguyen GK, Akin MR, Villanueva RR, et al. Cytopathology of malignant mesothelioma of the pleura in fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol.* 1999; 21: 253-9.
40. Inai K. Pathology of mesothelioma. *Environ Health Prev Med.* 2008; 13: 60-4.
41. Henderson DW, Shilkin KB, Whitaker D, et al. The pathology of malignant mesothelioma, including immunohistochemistry and ultrastructure. In: Malignant mesothelioma. Henderson DW, Shilkin KB, Langlois SL, Whitaker D, eds. Hemisphere Publishing Corporation: New York 1992: p. 69-139.
42. Attanoos RL, Gibbs AR. Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathology.* 1997; 30: 403-18.
43. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M. Expression of calretinin, thrombomodulin, keratin 5, and mesothelin in lung carcinoma of different types: an immunohistochemical analysis of 596 tumors in comparison with epithelioid mesothelioma of the pleura. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 150-8.
44. van der Bijs, Schaake E, Koffijberg H, et al. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma: a systemic review. *British J Cancer.* 2011; 104: 1325-33.
45. Youseum SA, Hochholzer L. Malignant mesothelioma with osseous and cartilaginous differentiation. *Arch Pathol Lab Med.* 1987; 111: 62-6.
46. Mangano WE, Cagle PT, Churg A, et al. The diagnosis of desmoplastic malignant mesothelioma and its distinction from fibrous pleurisy: a histologic and immunohistochemical analysis of 31 cases including p53 immunostaining. *Am J Clin Pathol.* 1998; 110: 191-9.
47. Bjorkqvist AM, Tammilehto L, Anttila S, et al. Recurrent DNA copy number changes in 1q, 4q, 6q, 9q, 13q, 14q and 22q detected by comparative genomic hybridization in malignant mesothelioma. *Br J Cancer.* 1997; 75: 523-7.
48. Krismann M, Muller KM, Jaworska M, et al. Molecular cytogenetic differences between histological subtypes of malignant mesotheliomas: DNA cytometry and comparative genomic hybridization of 90 cases. *J Pathol.* 2002; 197: 363-71.
49. Hirao T, Bueno R, Chen CJ, et al. Alteration of the p16 (INK14) locus in human malignant mesothelial tumors. *Carcinogenesis.* 2002; 23: 1127-30.
50. Metcalf RA, Welsh JA, Bennett WP, et al. p53 and Kirsten-ras mutations in human mesothelioma cell lines. *Cancer Res.* 1992; 52: 2610-15.
51. Heintz NH, Janssen YM, Mossman BT. Persistent induction of c-fos and c-jun expression by asbestos. *Proc Natl acad Sci USA.* 1993; 90: 3299-303.
52. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984-1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest.* 1998; 113: 723-31.
53. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68: 1799-804.
54. Zellos LS, Sugarbaker DJ. Multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol.* 2002; 29: 41-50.
55. Butnor KJ, Sporn TA, Hammar SP, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 1304-9.
56. Crotty TB, Myers JL, Katzenstein AL, et al. Localized malignant mesothelioma. A clinicopathologic and flow cytometric study. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18: 357-63.
57. Hirano H, Takeda S, Sawabata Y, et al. Localized pleural malignant mesothelioma. *Pathology International.* 2003; S3: 616-21.
58. Crotty EJ, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the pleura: clinical and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175: 1545-9.
59. Lin BT, Colby T, Gown AM, et al. Malignant vascular tumors, of the serous membranes mimicking mesothelioma. A report of 14 cases. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1431-9.
60. Gaertner E, Zeren EH, Fleming MV, et al. Biphasic synovial sarcomas arising in the pleural cavity. A clinicopathologic study of five cases. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 36-45.
61. Aubry MC, Bridge JA, Wickert R, et al. Primary monophasic synovial sarcoma of the pleura: five cases confirmed by the presence of SYT-SSX fusion transcript. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 776-81.

62. Zeren H, Moran CA, Suster S. Primary pulmonary sarcomas with features of monophasic synovial sarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 25 cases. *Hum Pathol.* 1995; 26: 474-80.
63. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol.* 1989; 13: 640-58.
64. Milano MT, Singh DP, Zhang H. Thoracic malignant solitary fibrous tumors: A population-based study of survival. *J Thorac Dis.* 2011; 3: 99-104.
65. Wakely PE, Menezes G, Nuovo GJ. Primary effusion lymphoma: cytopathologic diagnosis using in situ molecular genetic analysis for human herpesvirus 8. *Mod Pathol.* 2002; 15: 944-50.
66. Iuchi K, Ichimiya A, Akashi A, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax. *Cancer.* 1987; 60: 1771-5.

Prispelo 10. 8. 2012

Maja Jerše¹

Epidemiologija, etiologija, preinvazivne lezije in klasifikacija primarnih pljučnih malignomov

Epidemiology, Aetiology, Preinvasive Lesions and Classification of Primary Pulmonary Tumours

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pljuča, rak, kajenje, stadij, tarčna terapija

Pljučni rak je najpogostejši malignom in glavni vzrok smrti zaradi raka pri moških in ženskah. Glede na klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije pljučne karcinome morfološko razvrstimo v dve glavni skupini, v skupino drobnoceličnih in nedrobnoceličnih karcinomov, slednje pa nadalje v ploščatocelično, žlezno in velikocelično podskupino karcinomov. Drobnocelični karcinomi imajo svojstvene značilnosti s kratkim delitvenim časom, visokim ravnim potencialom, zgodnjim razvojem razširjenih metastaz in paraneoplastičnim sindromom. Čeprav kajenje ostaja glavni vzrok pljučnega karcinoma, se zvišuje incidenca žleznih karcinomov tudi pri nekadilcih, predvsem pri ženskah. Ugotovljeno je, da se tveganje za razvoj pljučnega karcinoma zmanjša po prekinitivi kajenja, najbolj upade tveganje pri drobnoceličnih in ploščatoceličnih karcinomi, najmanj pri velikoceličnih in žleznih karcinomi. Kljub velikemu napredku pri zdravljenju pljučnega raka ostaja petletno preživetje bolnikov s pljučnim rakom nizko, okoli 7–18 %. Popolna resekcija pljučnega raka je povezana z daljšim preživetjem, vendar je v času postavitve diagnoze le 25 % bolnikov primernih za kirurško zdravljenje. Natančna ocena stadija bolezni omogoči presojo glede bolnikove prognoze in načrtovanje nadaljnega zdravljenja. V zadnjih letih je prišlo do pomembnega preobrata in izboljšanja bolnikove prognoze z uvedbo uspešnih molekularno tarčnih oblik pri zdravljenju pljučnega raka.

ABSTRACT

KEY WORDS: lung, cancer, smoking, staging, targeted-therapy

Lung cancer is the most common malignancy and the leading cause of cancer deaths in men and women. According to World Health Organization classification, lung carcinomas are morphologically classified into two main groups – small-cell and non-small-cell carcinomas, and the latter further into main subtypes – squamous cell carcinomas, adenocarcinomas and large cell carcinomas. Small-cell carcinomas have unique characteristics with a short doubling time, higher growth fractions, earlier development of widespread metastases and paraneoplastic syndrome. Although smoking remains the major cause of lung cancer, there is an increase in adenocarcinoma in never-smokers, especially women. It is recognized that risk of lung cancer declines after smoking cessation. The highest reduction is in small cell and squamous cell carcinomas, and the lowest reduction is seen in large cell cancer and adenocarcinomas. Despite the great progress made in the treatment of other cancers, the five-year survival of

¹ Asist. dr. Maja Jerše, dr. dent. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; maja.jerse@mf.uni-lj.si

patients with lung cancer has remained poor, ranging from 7–18%. Complete resection of lung cancer is associated with longer survival remission but only about 25% patients are candidates for surgical treatment at the time of diagnosis. Accurate staging of the disease provides estimation of patient's prognosis and treatment strategies. In recent years, the advent of successful molecular-targeted therapies for lung cancer have undergone a revolution in possible better prognosis for patients.

EPIDEMIOLOGIJA, INCIDENCA PLJUČNEGA RAKA

Statistični podatki o incidenci raka z vseh kontinentov kažejo, da je pljučni karcinom v svetu še vedno najpogostejši karcinom in pri moških najpogostejši vzrok smrti. Vsako leto v svetu odkrijejo 1,2–1,4 milijona novih primerov, razmerje med obolelimi moškimi in ženskami je 2,7. Pljučni karcinom je pogostejši v razvitih deželah (22%) kot v nerazviti deželah (14,6%), incidenca pa je pomembno povezana s kadilskimi navadami (število kadilskih let in pokajenih cigaret) (1). Raziskave kažejo, da je v Evropi, Severni Ameriki in na Japonskem pri moških kar 87–91% pljučnih karcinomov povezanih s kajenjem, pri ženskah pa 57–86% (2, 3). V nekaterih državah (Severna Amerika, ponekod v zahodni Evropi in pri nas) pa je v zadnjih letih zvišana incidenca prostatičnega karcinoma izpodrinila pljučni karcinom po pogostosti na drugo mesto.

Pljučni rak predstavlja 17,2% vseh neoplazem pri moških in 7,4% pri ženskah (2, 4). Pri moških je incidenca pljučnega raka največja v vzhodni Evropi, Severni Ameriki, pri ženskah pa v severozahodni Evropi in Severni Ameriki (2, 3).

Glede umrljivosti je pljučni karcinom še vedno na prvem mestu med malignomi: zaradi pljučnega karcinoma umre kar 25,7% moških in 12,1% žensk (kar pri ženskah predstavlja 3. mesto po umrljivosti med malignomi). Zaradi agresivnosti pljučnega raka je petletno preživetje pri moških le 15% in pri ženskah 18% (5, 6).

Pretežni del pljučnih malignomov predstavljajo karcinomi (kar 99%), od tega je okoli 80% nedrobnoceličnih in 20% drobnoceličnih karcinomov (5, 7).

V praksi moramo ločiti vsaj dve glavni skupini pljučnega raka – drobnocelični karcinom (zaradi terapije in drugačne prognoze, ki je izrazito slaba) in skupino nedrobnoceličnih karcinomov. Slednje pa lahko zelo v grobem delimo v tri velike skupine: ploščatocelični, žlezni in velikocelični karcinom. Opredelitev zgolj v skupino »velikoceličnih karcinomov«, ki predstavljajo 9–15% vseh karcinomov, je primerna le takrat, ko z morfološko in dodatnimi imunohistokemičnimi preiskavami ne moremo dokazati kakršnekoli diferenciacije. Ti karcinomi imajo slabšo prognozo kot ploščatocelični ali žlezni karcinom (8).

Če upoštevamo analize pogostosti dveh glavnih histoloških vrst nedrobnoceličnih karcinomov vseh petih kontinentov (iz leta 2002), ugotovimo, da je ploščatoceličnih karcinomov pri moških 44%, pri ženskah 25%, medtem ko je žlezni karcinomov pri ženskah 42% in le 28% pri moških (9).

V zadnjem času pa prihaja do sprememb glede incidence posameznih histoloških tipov pljučnega raka in vse bolj raste incidenca žleznega karcinoma tudi pri moških. Ta je ponekod najpogostejši histološki tip tudi pri moških (4, 10, 11). Morda gre za drugačen sistem šifriranja, klasificiranja, boljše diagnostične postopke pri odkrivanju perifernega tipa raka. Na zmanjšano incidenco ploščatoceličnega karcinoma verjetno vpliva tudi dejstvo, da se tveganje za razvoj ploščatoceličnega karcinoma pri bivših kadilcih bistveno hitreje zmanjšuje kot pa tveganje za razvoj žleznega ali drobnoceličnega karcinoma (12–14). Prav tako je k spremembi incidence žleznega karcinoma pomembno prispevala tudi spremenjena sestava cigaret, različnih filtrov, pri čemer so se spremenile tudi kadilske navade

glede števila pokajenih cigaret in načina inhalacije (15, 16).

Iz republiškega Registra raka lahko povzamemo, da tudi v Sloveniji narašča incidenca žleznega karcinoma pri moških. V obdobju 1986–1990 je bila incidenca ploščatoceličnega karcinoma pri moških 39,5 % (pri ženskah 11,6 %) in žleznega karcinoma pri moških 14,4 % (pri ženskah 37,1 %). V obdobju 2001–2005 pa je bila pri moških incidenca ploščatoceličnega karcinoma nižja – 34,3 % (pri ženskah 14,9%), medtem ko se je incidenca žleznega karcinoma pri moških dvignila kar na 23,4 % (pri ženskah 40,2 %) (3).

ETIOPATOGENEZA PLJUČNEGA RAKA

Kancerogeneza pljučnega raka je večstopenjski proces, odvisen od številnih zunanjih (kajenje, poklicna izpostavljenost kancerogenim dejavnikom, hormoni, hrana, virusne okužbe) in notranjih dejavnikov (kronične pljučne bolezni, difuzna pljučna fibroza, genetski dejavniki: aktivacija onkogenov, zaviranje tumorskih supresorskih genov, kromosomske aberacije). Spremembe, ki jih povzročijo omenjeni dejavniki, nastanejo lahko multifokalno, zato se iz njih razvijejo sinhroni (ob istem času) ali metahroni (ob različnem času) dvojni ali celo trojni primarni pljučni tumorji, ki so posledica delovanja kancerogenov na številne predele celotnih pljuč. Večina pljučnih tumorjev izvira iz epitelnih celic zračnih prostorov, kot so bazalne, mukozne, nevroendokrine, ciliarne celice, na periferiji pljuč pa iz Clara celic in pnevmocitov II. Skorajda pri vseh bronhogennih tumorjih lahko sledimo proces kancerogeneze od hiperplazije, preko metaplazije, do več stopenj displazije v intraepitelni in invazivni pljučni rak (glej poglavje o preinvasivnih lezijah), podobno pa večstopenjski proces sledimo tudi pri tumorjih, ki vzniknejo v periferiji pljuč (8).

Zunanji etiološki dejavniki

Kajenje

Ključni povzročitelj pljučnega karcinoma je seveda kajenje. Incidenca pljučnega raka je odvisna od kadilskih navad (doze, trajanje, tipa tobaka) (17). K razvoju pljučnega raka

pomembno prispeva tudi sočasna profesionalna izpostavljenost drugim karcinogenom (5).

Relativno tveganje za razvoj karcinoma pri moških kadilcih je zvišano za 8–15× in pri ženskah za 3–10× (18). Višina tveganja za razvoj pljučnega karcinoma je odvisna od 'kumulativne doze', na kar vpliva število pokajenih cigaret, trajanje kajenja, ev. vmesna obdobja brez kajenja, starost kadilca, ko je pričel kaditi, vrsta tobaka oz. cigaret, inhalacijske navade kadilca. Približne ocene kažejo na to, da je v svetu s kajenjem povezanih vsaj 85 % pljučnih karcinomov pri moških in 47 % pri ženskah (19). Zanimivo, da so bile opravljene študije, ki ugotavljajo, da cigarete z manj katrana niso tudi manj škodljive za pljuča. Namreč, cigarete z visoko vsebnostjo katrana imajo drugačne filtre in ti kadilci manj inhalirajo. Kadilci, ki močno inhalirajo cigarete, so trikrat bolj ogroženi za razvoj pljučnega karcinoma kot kadilci, ki ne inhalirajo. Različne sestave tobaka in posledično različni inhalacijski vzorci verjetno vplivajo na to, da imajo pipe in cigare manjši karcinogeni učinek (20).

Kajenje ne vpliva le na zvišano incidenco pojava ploščatoceličnega in drobnoceličnega raka, pač pa v zadnjem času tudi na zvišano pogostnost žleznega karcinoma. Na zmanjšanje tveganja razvoja pljučnega karcinoma pri kadilcih pomembno vpliva prekinitvev kajenja. Tveganje za razvoj karcinoma namreč pet let po prenehanju kajenja eksponentno pade (kar sicer velja predvsem za ploščatocelične karcinome in manj za žlezne karcinome), vendar šele po 20 letih po prekinitvi kajenja pade že skoraj na nivo, ki velja za ljudi, ki niso nikoli kadili (21).

Mehanizem toksičnega učinka tobaka

Tobak vsebuje preko 4.800 kemičnih substanc, kar 60 od njih pa je uradno potrjeno, da so karcinogeni, mednje uvrščajo policiklične aromatske ogljikohidrate, N-nitrozamine, heterociklične aromatske amine, aldehide, kovinske delce, različne druge anorganske in organske spojine (22, 23). V tarčnih celicah karcinogeni iz tobaka s pomočjo citokroma P450 preidejo v vmesne produkte (intermediate), se povežejo s kisikom in postanejo vodotopni. S pomočjo glutathion transferaze se v topni obliki izločijo, kar omogoči celici detoksikacijo. Vendar se v celicah sčasoma

oblikujejo elektrofilni intermedijati, ki reagirajo z DNA. Okvara DNA je odvisna od kemičnih lastnosti karcinogenov. Tako so npr. pri kadičlih pogoste predvsem mutacije *TP53* in *KRAS* ali hipermetilacije genov (24).

Profesionalna izpostavljenost različnim karcinogenom

Na zvišano incidenco pljučnega raka pomembno prispevajo tudi karcinogeni v poklicnem in naravnem okolju, kamor sodijo: arzen, azbest, berilij, klorometileter, kadmij, krom, dioksin, nikel, plutonij, radon, kremen, smukec, premog, žarki α in γ , aluminij, hematit, različne barve, steklo, kovine, pesticidi, izolacijski materiali, pigmenti, elektrode, goriva, jedrski reaktorji, stranski produkti kemične industrije in metalurgije itd. (18).

Drugi dejavniki

V zadnjem času v genezo pljučnega raka vse bolj uvrščajo tudi pomen virusnih povročiteljev, kot so virus Epstein-Barr, humani papiloma virusi (HPV) (5, 25, 26).

Notranji etiološki dejavniki razvoja pljučnega karcinoma

Kancerogeneza je večstopenjski proces, ki je odvisen od sprememb, ki določeni celici omogoči prednost pri proliferaciji in preživetju, da se razvije v invazivno tumorsko klonalno celico. Spremembe na molekularnem nivoju lahko pri pljučnih karcinomih v grobem delimo na kromosomske nenormalnosti (delecije, amplifikacije, translokacije), somatske genetske mutacije ter epigenetske spremembe (npr. hipermetilacija promotorskih regij, histonska acetilacija). Pri vseh histoloških skupinah pljučnega karcinoma lahko torej dokažemo naslednje spremembe: izgubo alelov (angl. *loss of heterozygosity*, LOH), kromosomsko nestabilnost, mutacije v onkogenih in tumor-supresorskih genih in aberantno izražanje genov, ki so vključeni v kontrolo celičnega ciklusa in proliferacije. Nekatere molekularne spremembe so skupne ali vsaj zelo podobne pri vseh pljučnih karcinomih, druge molekularne alteracije pa kažejo pri posameznih histoloških podskupinah izredno raznovrstnost in svojstvenost (27–29).

Najpogostejše genske spremembe v patogenezi pljučnega raka

Pri vseh pljučnih karcinomih so prisotne tri glavne aberacije, in sicer mutacija *TP53* (ki jo dokažemo pri 50 % drobnoceličnih karcinomov in pri 70 % drobnoceličnih karcinomov), inaktivacija signalne poti RB1 in LOH 3p (dokažemo jo pri 80 % nedrobnoceličnih in drobnoceličnih karcinomih), na tej kromosomski regiji so tudi pomembni tumor-supresorski geni, npr. *FHIT* (angl. »*fragile histidine triad*«), *RASSF1*, *SEMA3B* (22, 27–30).

Molekularne raznolikosti pljučnih karcinomov

Po drugi strani pa so določene genetske spremembe bolj specifične za posamezne histološke vrste pljučnih karcinomov.

Pri 30–40 % žleznih karcinomov lahko dokažemo mutacijo *KRAS* na kodonu 12, ki pa je izredno redka pri drobnoceličnih karcinomih in pri drugih histoloških podvrstah nedrobnoceličnega karcinoma (31). Mutacija *KRAS* je pogosto prisotna že v atipični adenomatoidni hiperplaziji (AAH), kar verjetno dokazuje, da je AAH potencialna predstopnja za razvoj žleznega karcinoma (32). Pri tretjini drobnoceličnih karcinomov je prisotna amplifikacija *MYC* (8q21-23), ki se sicer redko pojavlja pri nedrobnoceličnih karcinomih, podobno velja tudi za LOH 5q (33).

Pri nekaterih histoloških vrstah so prisotne izrazite razlike v izražanju določenih genov, kar npr. zasledimo pri ploščatoceličnem karcinomu, kjer je prekomerno izražen protein p63, ki ga kodira *TP63* (na kromosomu 3q) in je odgovoren za skvamozno diferenciacijo. Prekomernega izražanja p63 ne dokažemo pri drugih histoloških vrstah pljučnega karcinoma (34).

Pomen genetskih in kromosomskih analiz pljučnih karcinomov

Klasifikacija pljučnega raka Svetovne zdravstvene organizacije (angl. *World Health Organization*, WHO) iz leta 2004 je še vedno standardizirani sistem za morfološko razvrstitev pljučnega raka, ki vključuje tudi genetske parametre pri opredeljevanju podvrst raka (8). Genetske analize, poznavanje in uporaba mo-

lekularnih analitičnih metod so pomembno prispevale k razvoju tarčne terapije, te pa so neposredno povezane s histološkimi vrstami in podvrstami karcinoma (35, 36). Na prognozo obolelih s pljučnim rakom sicer ne vpliva zgolj analiza genskega izražanja in ustrezna tarčna terapija, pač pa je treba vključiti tudi klinične podatke (stadij – razširjenost bolezni, starost, spol) (37).

Patolog ima torej pri opredeljevanju in določanju histološkega tipa karcinoma vedno večjo vlogo, saj pri določeni histološki vrsti pljučnega karcinoma indicira tudi določene molekularne preiskave, ki lahko usmerjajo v čim bolj ustrezno tarčno terapijo, npr. biološka zdravila, uporabo zaviralcev določenih onkogenov itd. Pri podvrstah pljučnih karcinomov so torej prisotne tudi specifične – precej značilne genske (točkovne) mutacije (*KRAS*, receptor za epidermalni rastni dejavnik, angl. *epidermal growth factor receptor*, *EGFR*). Na splošno so uspešne terapevtske molekularne tarče doslej dokazane le pri 20% pljučnih karcinomov. Mutacija *KRAS* je prisotna pri 10–15% nedrobnoceličnih karcinomov, najpogostejše pri žleznih karcinomih (v 20–30%) (38). Določanje prisotnosti mutacije v genu *EGFR* se je izkazalo za pomembno pri nadaljnji terapiji in uporabi *EGFR*-zaviralcev (npr. gefitinib). Mutacije so prisotne pri vsaj 10–15% žleznih karcinomov in omogočajo tumorju večjo razrast oz. proliferacijo (38). Podobno povezavo odvisnosti tumorja od onkogene in pospešeno tumorsko razrastjo so opazili pri translokaciji *EML4-ALK*, ki je sicer prisotna pri 3% žleznih karcinomov. Določitev te translokacije omogoča uporabo ciljane terapije – zaviralce *ALK* (npr. krizotinib) (5, 38).

Pri velikoceličnih karcinomih se pogosto dokaže tudi zmanjšano izražanje E-kadherina, ki omogoča epitelno-mezenhimski prehod, hitrejšo invazijo in metastaziranje s slabšo prognozo (39, 40).

KLINIČNA SLIKA PLJUČNEGA RAKA

Simptomatika pljučnega raka je odvisna od lokalizacije tumorja, velikosti in njegove razširjenosti. Glede na mesto, kjer prične tumor rasti, razlikujemo centralne tumorje, ki raste-

jo ob glavnih, lobarnih in segmentnih bronhih in že zgodaj pokažejo znake bronhialne zožitve, in periferne tumorje, ki dolgo rastejo brez bolezenskih znakov. Po histološki sliki ločimo dve glavni skupini pljučnih karcinomov, in sicer: drobnocelične in nedrobnocelične karcinome, slednje pa v grobem dodatno razvrstimo v ploščatocelične, žlezne in velikocelične karcinome.

Ploščatocelični karcinomi rastejo navadno centralno in povzročajo znake bronhialne zožitve, npr. kašelj, bolečine v prsih, težje dihanje, hripavost, hemoptize in ponavljajoče se pljučnice. Žlezni karcinomi rastejo navadno periferno, zato so lahko dolgo brez kliničnih simptomov (41). Klinični stanji, ki že sami po sebi z veliko verjetnostjo potrjujeta malignom v prsnem košu, sta sindrom zgornje vene kave (oteklost glave in vratu, nadključničnih jam in hrbtišč rok, veneektazije kože prsne ga koša, dispnea), ki se pogosteje pojavlja pri drobnoceličnih karcinomih, in Pancoast-Tobiasov sindrom, ki ga povzročajo tumorji v kostovertebralnem sulksu, navadno gre za ploščatocelične ali velikocelične karcinome (8).

Klinična slika se pri drobnoceličnem karcinomu po navadi pomembno razlikuje od simptomatike pri nedrobnoceličnih, saj je pri drobnoceličnem karcinomu primarni tumor lahko zelo majhen, vendar zgodaj hematogeno zaseva, in to predvsem v osrednjem živčevju, jetrih, nadledvičnih, kosteh in kostnem mozgu. Zato je klinična slika odvisna od prizadetega organa, npr. jetrni zasevki lahko povzročajo napetost v trebuhu, bruhanje, celo zlatenico, možganski zasevki pa psihoorganske spremembe ali nevrološke izpade (42). Pri drobnoceličnih karcinomih je treba omeniti tudi posebnost klinične slike, tj. razvoj paraneoplastičnega sindroma, ki je pri nedrobnoceličnem karcinomu redkejši. Med simptomatiko paraneoplastičnega sindroma uvrščamo npr. dermatomiozitis, poliomiozitis, encefalitis, nevritis, miastenični sindrom, hipertrofično pljučno osteoartropatijo, periferno nevropatijo, miastenijo, progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (43). Drobnocelični karcinomi izražajo tudi nevroendokrino aktivnost z izločanjem peptidov, ki posnemajo aktivnost hormonov hipofize: npr. adenokortikotropni hormon (angl. *adenocorticotropic hormone*, *ACTH*) (v 10%), antidiuretčni

hormon (ADH). Lahko pa izločajo tudi druge substance, ki vplivajo na endokrino simptomatiko: parathormon (PTH), serotonin, gonadotropine, rastni dejavnik, prolaktin, vazoaktivni intestinalni polipeptid in celo substance, ki povzročijo hematološke zaplete (npr. policitemija, mikroangiopatična hemoliza, migrirajoči tromboflebitisi) in tvorijo imunske komplekse (44).

V serumu bolnikov s pljučnim karcinomom zasledimo različne tumorske označevalce, in sicer različne hormone (npr. humani horionski gonadotropin, humani placentarni gonadotropin, (PTH), kalcitonin, estradiol, renin, glukagon, insulin, gastrin, sekretin) in serumske proteine (npr. alfa fetoprotein, karcinoembrionalni antigen, histaminaze, antinevronska jedrna protitelesa, feritin) (41, 45). Pretežni del tumorskih označevalcev lahko dokažemo s specialnimi imunohistokemičnimi metodami tudi na tkivnih odvzemkih, odvzetih za histopatološki ali citopatološki pregled. Če so tumorji lokalizirani centralno, kar velja pretežno za drobnocelične in ploščatocelične karcinome, tkivne odvzemke pridobimo z bronhoskopom, bronhialno biopsijo ali s citološkimi razmazi, pri perifernih, težko dosegljivih lezijah pa je za diagnostiko in zajetje sumljive lezije pomembna tankoi-gelna aspiracijska biopsija (transtorakalno z ultrazvokom (UZ) ali z računalniško tomografijo (angl. *computed tomography*, CT) vodena punkcija), transbronhialna biopsija, citologija plevralnega izliva ali celo delna resekcija pljuč.

TNM-KLASIFIKACIJA

TNM-klasifikacija malignih tumorjev opisuje razširjenost malignega obolenja v telesu bolnika. TNM opisuje 3 področja:

- T – velikost primarnega tumorja,
- N – metastatski proces v regionalnih bezgavkah in
- M – prisotnost ali odsotnost oddaljenih metastaz.

Stadij bolezni pljučnega raka se določa z mednarodno standardizirano TNM-klasifikacijo, ki daje vpogled v prognozo in načrtovanje zdravljenja. Omenjena klasifikacija velja za nedrobnocelične karcinome in tumorje uvršča v štiri stadije, ki podajajo razširjenost bole-

ni oz. karcinoma. Ker je sistem mednarodno dogovorjen, je primeren tudi za medsebojno izmenjavo rezultatov zdravljenja. Splošna pravila, ki veljajo, so: najprej je potrebna histološka potrditev bolezni, ki ji sledi klinična klasifikacija pred zdravljenjem (označena s TNM), pridobljena iz kliničnih, radioloških, endoskopskih in drugih izsledkov. Temu sledi pooperativna histopatološka klasifikacija, označena s pTNM (46, 47). Patolog dobi v pregled del pljuč, pljučnega lobusa ali celotno pljučno krilo, da lahko ovrednoti najvišjo kategorijo primarnega tumorja (pT). Patolog prejme v pregled tudi bezgavke po lokacijah glede na mednarodni kirurški protokol z enotnimi mednarodnimi oznakami oz. oštevilčenji, da so s tem onemogočene zamenjave: zgornje mediastinalne bezgavke so označene s št. 1–4, aortne bezgavke so oštevilčene s 5 in 6, spodnje mediastinalne bezgavke z oznakami 7–9 (npr. subkarinalne z mednarodno oznako 7), s št. 10 so označene hilusne bezgavke, z 11 interlobarne, z 12 lobarne bezgavke, vse do št. 14. Vrsta lobektomije določa sekcijo oz. odstranitev bezgavk iz določene anatomske lokacije. Patohistološka preiskava dokončno potrdi (pN) ali izključi prisotnost metastaz (pN0). Oznaka M določa prisotnost ali odsotnost oddaljenih metastaz, za katere je prav tako potrebna histološka potrditev.

Klinični stadij je torej potreben za izbiro in spremljanje zdravljenja, medtem ko patološki stadij daje natančnejše podatke o prognozi.

Leta 2010 je izšla posodobljena, sedma TNM-klasifikacija pljučnih tumorjev, ki se od stare razlikuje predvsem glede razvrščanja velikosti tumorja (T) in je v osnovno T-klasifikacijo vnesla podrazrede, dodatna modifikacija je nastala tudi glede razvrščanja metastaz (M): z M1a označimo maligni plevralni izliv in tumorske vozličke v pljučih na drugi strani (kontralateralno), v M1b pa uvrščamo oddaljene metastaze (48, 49).

Pri drobnoceličnem karcinomu so namesto TNM-klasifikacije vnesli dve kategoriji razširjenosti bolezni, in sicer omejena bolezen (omejen stadij, ki je ekvivalent stadija I–III TNM-klasifikacije) in razširjeno obolenje oz. stadij (kar pomeni stadij IV iz TNM-klasifikacije). Pri omejenem stadiju je bolezen zamejena na polovico prsnega koša in regionalne

bezgavke: hilusne, mediastinalne ali supraklavikularne ipsilateralne (istostranske) in/ali kontralateralne (na nasprotni strani) z ipsilateralnim plevralnim izlivom. Pri razširjenem stadiju pa bolezen sega izven omenjenih predelov (50).

V zadnjem času se je ob posodobljeni TNM-klasifikaciji, ki velja za nedrobnocelične karcinome, pridružil tudi koncept, da naj bi se enaka klasifikacija uvedla in uporabljala tudi za drobnocelične karcinome (51, 52).

PREINVAZIVNE EPITELNE LEZIJE PRI NEDROBNOCELIČNIH KARCINOMIH

Pri glavnih histoloških vrstah nedrobnoceličnega pljučnega raka so znane tudi predstopnje oz. prekursorke lezije, iz katerih se po določenem času razvije invazivna oblika pljučnega karcinoma. WHO-klasifikacija naveda tri glavne oblike preinvazivnih neoplastičnih lezij, in sicer: ploščatocelično (skvamozno) displazijo in karcinom *in situ*, atipično adenomatoidno hiperplazijo (dodatno tudi adenokarcinom *in situ*) ter difuzno idiopatsko hiperplazijo pljučnih nevroendokrinih celic (8). Opredelitev preinvazivnih lezij potrjuje koncept večstopenjskega procesa pri razvoju pljučnega karcinoma.

PLOŠČATOCELIČNA (SKVAMOZNA) DISPLAZIJA IN KARCINOM *IN SITU*

Definicija

Prekursorka lezija oz. predstopnja za nastanek ploščatoceličnega karcinoma je ploščatocelična displazija, ki preide nadalje v karcinom *in situ* (intraepitelijski karcinom), ta pa v invazivno obliko pljučnega raka dihalnega vejevja.

Med neposredne preneoplastične lezije ne uvrščamo številnih bronhialnih hiperplazij in metaplazij, kot so npr. hiperplazija čašastih celic, hiperplazija bazalnih celic, nezrela skvamozna metaplazija. Displazija in deloma intraepitelijski karcinom sta reverzibilni leziji in lahko regresirata nekaj časa po prekinitvi kajenja (53). Vendar nekatere študije kažejo, da kar 25 % displastičnih lezij in 50 % intraepitelialnih karcinomov preide v invazivni kar-

cinom v 30–36 mesecih (54, 55). Omenjeni leziji sta lahko solitarni (samostojni), lahko pa se pojavljata multifokalno (večžariščno, na več mestih) vzdolž traheobronhialnega vejevja (56, 57).

Etiologija

Displazija in intraepitelijski karcinom se pojavljata predvsem pri kadilcih (z vsaj 30 za-vojkami pokajenih cigaret letno) in pri bolnikih z obstruktivno pljučno boleznijo (58).

Klinična slika

Bolniki so asimptomatski.

Diagnostični postopki

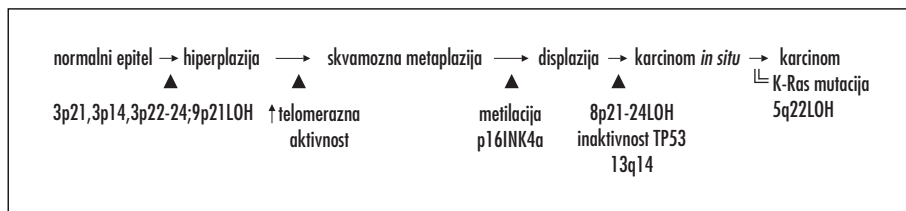
Preinvazivne lezije skušamo diagnosticirati predvsem pri rizičnih posameznikih (npr. pri osebah v škodljivih delovnih pogojih, pri kadilcih ali bolnikih s kroničnimi pljučnimi obolenji) z neinvazivnimi (pregled sputuma) ali invazivnimi metodami (bronhoskopsko), saj lezij z običajnimi radiološkimi preiskavami ne moremo ugotoviti.

Citološka ocena posameznih stopenj displazije je odvisna od zviševanja raznolikosti v velikosti celic in jeder, zviševanja razmerja med jedrom in citoplazmo, ocenjujemo tudi stopnjo zrnatosti kromatina, nepravilnosti zunanje jedrne membrane in piknozo jeder (59, 60).

Z običajnimi bronhoskopskimi preiskavami (z belo svetlobo) ugotovimo vsaj 40 % preinvazivnih lezij, vendar navadno šele na stopnji karcinoma *in situ*, in ne na stopnji začetnih displastičnih sprememb. Predeli intraepitelialnega karcinoma (karcinoma *in situ*) se navadno pojavljajo na razcepisčih segmentnih bronhov in se kasneje razširijo proksimalno v lobarni bronh in distalno v subsegmentne bronhe. Spremembe so sivkaste barve, podobne levkoplakiji, lahko eritematozne (rožnate), navadno sploščene, redkeje nodularne ali polipoidne (61).

Makroskopske značilnosti

Preinvazivne lezije so v 75 % sploščene, in sicer: večje, nad 10 mm, so vidne kot zadebelitve v sluznici s poudarjeno ožiljenostjo, manjše, do 5 mm, pa se prikažejo le kot rdečkasti,



Slika 1. Shema večstopenjskih molekularnih sprememb v patogenezi preinvazivnih lezij do razvoja ploščatoceličnega karcinoma (shema podaja le nekatere pomembnejše molekularne spremembe na posameznih stopnjah razvoja karcinoma).

drobno granulirani predeli brez leska, ki jih je lahko zamenjati za vnetno spremenjeno sluznico. Manjši del prekursorjskih lezij (25%) je vozličasto ali polipoidno rastočih, premera 1–2 mm (61).

Mikroskopske značilnosti preinvazivnih lezij

Na kronično draženje sluznice, kot npr. pri kadilcih, se multipotentna progenitorska bazalna celica, ki se nahaja v respiratornem epitelu, odzove s hiperplazijo in nastane bazalno celična hiperplazija, lahko pa se diferencira tudi v ploščatocelični fenotip (skvamozna metaplazija), kar ji omogoča daljše preživetje v škodljivih okoliščinah.

Treba je poudariti, da normalno v dihalnih poteh ni skvamoznih celic (55, 62). Ponavljajoči se škodljivi dejavniki celico poškodujejo tako, da s pomočjo večstopenjskega procesa preko blage, zmerne in hude displazije preide v skvamozni karcinom *in situ* in nadalje v invazivni karcinom. Skvamozna displazija ima intaktno, nekoliko zadebeljeno bazalno membrano, vendar pa kolagen IV bazalne membrane z napredovanjem displastičnih sprememb v epitelu izgublja svojo enovitost, tako da lahko na stopnji »*karcinoma in situ*« *že dokažemo njeno začetno razgradnjo* (63, 64).

Imunohistokemične značilnosti

Z imunohistokemičnimi označevalci lahko v preinvazivnih lezijah prikažemo nekatere spremembe, ki so prisotne tudi pri invazivnem karcinomu. V ploščatocelični displaziji lahko dokažemo zvišano izražanje EGFR, HER-2, p53, bcl-2, Ki57, VEGF (angl. *vascular endothelial growth factor*) itd. (65–68).

Histogeneza

Matična celica, iz katere najverjetneje vzniknejo preneoplastične lezije, je bazalna celica.

Molekularni mehanizem razvoja ploščatoceličnega karcinoma

Morfološke spremembe celic od blage, preko zmerne in hude displazije do invazivnega ploščatoceličnega karcinoma so povezane z določenimi molekularnimi spremembami, nekatere od njih so prikazane na sliki 1 (62–64, 69–73).

ATIPIČNA ADENOMATOIDNA HIPERPLAZIJA IN ADENOKARCINOM IN SITU

Atipična adenomatoidna hiperplazija – definicija

Atipična adenomatoidna hiperplazija (AAH) je prekursorjska (preinvazivna) lezija perifernega pljučnega žleznega karcinoma (74). AAH je lokalizirana proliferacija blago do zmerno atipičnih celic, ki openjajo alveole in občasno tudi respiratorne bronhiole, merijo do 5 mm v premer in so brez vnetnega infiltrata in fibroze.

Prevalenca atipične adenomatoidne hiperplazije

AAH se lahko pojavlja kar pri bolnikih z žleznim pljučnim karcinomom in pri drugih podvrstah pljučnega raka, v 2–4% nastane tudi pri bolnikih brez pljučnih malignomov (75–78).

Adenokarcinom *in situ* - definicija

V posodobljeni, predlagani klasifikaciji iz leta 2011 se med preinvazivne lezije uvršča tudi adenokarcinom *in situ* (AIS) oz. intraepitelni žlezni karcinom, ki naj bi nadomestil doslej veljavno histološko podvrsto žleznega karcinoma, in sicer bronhioloalveolarni karcinom (BAK), predvsem nemucinozni (38). Sprememba je deloma nastala zaradi nedoslednosti nekaterih patologov, ker so v podvrsto BAK uvrščali tudi deloma invazivne karcinome, namesto žleznih karcinomov z lepidičnim vzorcem rasti brez invazije. AIS je nekakšna histološka različica AAH, vendar z nekoliko bolj atipičnimi pnevmociti II in/ali Clara celicami, ki odpirajo alveole, lezije pa merijo vsaj 5 mm do največ 3 cm.

Klinična slika

AAH in AIS sta navadno asimptomatska.

Diagnostični postopki

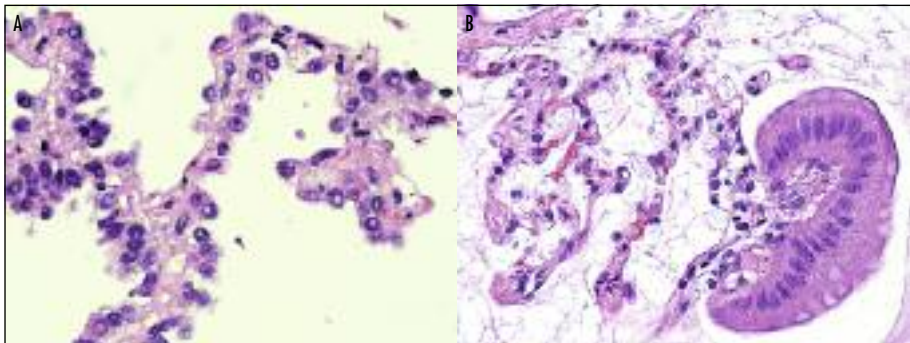
Rentgenogram (RTG) in CT-preiskava sta precej nezanesljivi diagnostični metodi, prav tako tudi citološke preiskave, in to predvsem, kadar gre za majhne lezije (do 1 cm). Za dokončno diagnozo je navadno potrebna preiskava tkiva ali celo lokalna resekcija.

Makroskopske značilnosti

AAH so na rezni ploskvi vidne kot sivkasto-rumenkasto področja, premera od 0,5 do 10 mm, povprečno merijo okoli 3 mm in se pogosteje nahajajo pod plevro in v zgornjih pljučnih lobusih (64, 79). AIS merijo do 3 cm in so podobne makroskopske slike kot AAH, pojavljajo se navadno v periferiji pljučnih režnjev.

Mikroskopske značilnosti

AAH nastaja centroacinararno v neposredni bližini respiratornih bronhiolov. Za AAH so značilne enovrstne okroglaste, kubične ali nizko prizmatske celice z ovalnimi ali okroglimi jedri, ki obdajajo rahlo zadebeljene alveolne pregrade (78). Celice imajo ultrastrukturne značilnosti Clara celic in/ali tipa II pnevmocitov, med posameznimi celicami, ki oblagajo alveole, so majhni presledki oz. vrzeli (80). Občasno težko razlikujemo natančen prehod AAH v AIS ali v žlezne karcinome z minimalno invazijo. AIS so bolj celularne lezije, premera do 3 cm, grajene iz prizmatskih (ki lahko vsebujejo sluzne vakuole) ali kubičnih celic, ki odpirajo blago razširjene alveolne pregrade (lepidični vzorec rasti) (slika 2). Celice so v tesnih medsebojnih kontaktih brez vrzeli in se deloma lahko tudi prekrivajo. Tudi AIS, podobno kot AAH, sestavljajo pnevmociti II. reda in/ali Clara celice. Pomembna je odsotnost stromalne, vaskularne ali plevralne invazije (81).



Slika 2. Adenokarcinom *in situ* (AIS). A – nemucinogeni žlezni karcinom *in situ*. Neoplastične kubične celice (atipični pnevmociti II ali celice Clara) odpirajo blago zadebeljene alveolarne pregrade (lepidični vzorec rasti) brez vaskularne ali stromalne invazije. B – mucinozni žlezni karcinom *in situ*. Neoplastične celice so visoke, prizmatske, z bazalno položenimi jedri in obilno citoplazmo, ki vsebuje sluz, zgolj z lepidičnim vzorcem rasti. Odsotni sta vaskularna in stromalna invazija.

Histogeneza

Matična oz. izvorna celica za vznik AAH in AIS je alveolarna celica, ki ima deloma značilnosti Clara celic in/ali pnevmocitov II. reda, ki izločajo surfaktant (80).

Molekularne značilnosti

Povezavo AAH oz. AIS z vznikom žleznega karcinoma dokazujejo tudi različne molekularne preiskave, ki so pri preinvasivnih lezijah precej podobne invazivnim podtipom žleznega karcinoma, kot npr. mutacije *KRAS* na kodonu 12, prekomerno izražanje ciklina D1, mutacije p53, LOH kromosomov 3p, 9p, 9q, 17q in 17p (55, 62, 82).

Prognoza

Pomembno je sledenje bolnikov. Čeprav AAH sama po sebi ni indikacija za kirurško odstranitev, je resekcija priporočljiva pri AIS.

DIFUZNA IDIOPATSKA HIPERPLAZIJA PLJUČNIH NEVROENDOKRINIH CELIC

Definicija

Difuzna idiopatska hiperplazija nevroendokrinih celic (angl. *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*) se sicer redko pojavlja, pomeni pa generalizirano proliferacijo posameznih, linearno ali nodularno razvrščenih nevroendokrinih celic znotraj ali v neposredni bližini bronhialnega in/ali bronhiolarnega epitela.

Mikroskopske značilnosti

V začetku nastanejo le manjši celični nizi, kasneje večji agregati nevroendokrinih celic med celicami bronhialnega epitela, ki pa ne prehajajo preko subepitelne bazalne membrane. Ko preidejo bazalno membrano, se imenujejo tumorleti, ki jih pri velikosti nad 5 mm uvrstimo med karcinoide (83) (slika 3).

Prognoza

Gre za počasno progresivno obolenje, ki traja več let.

SPLOŠNE ZNAČILNOSTI PLJUČNIH TUMORJEV Z NEVROENDOKRINO MORFOLOGIJO

Uvod

Nevroendokrini tumorji pljuč so posebna skupina tumorjev, ki imajo določene skupne morfološke, ultrastrukturne, imunohistokemične in celo molekularne značilnosti, kljub temu da jih WHO-klasifikacija uvršča v različne morfološke kategorije.

Razdelitev pljučnih nevroendokrinih neoplazem

Nevroendokrine proliferacije in neoplazme v pljučih razvrščamo v naslednje skupine (8):

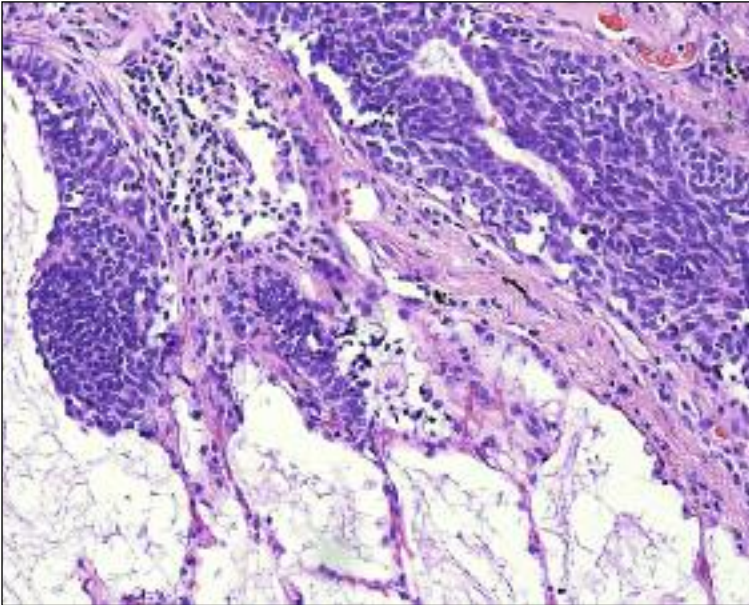
- hiperplazija nevroendokrinih celic in tumorleti,
- tumorji z nevroendokrino morfološko (tipični/atipični karcinoidi, velikocelični nevroendokrini karcinomi, drobnocelični karcinomi),
- nedrobnocelični karcinomi z nevroendokrino diferenciacijo in
- drugi tumorji z nevroendokrinimi lastnostmi (pulmonarni blastom, primitivni neuroektodermalni tumor – PNET, paragangliomi idr.).

Glavne skupine morfološko prepoznavnih pljučnih nevroendokrinih tumorjev so torej (83):

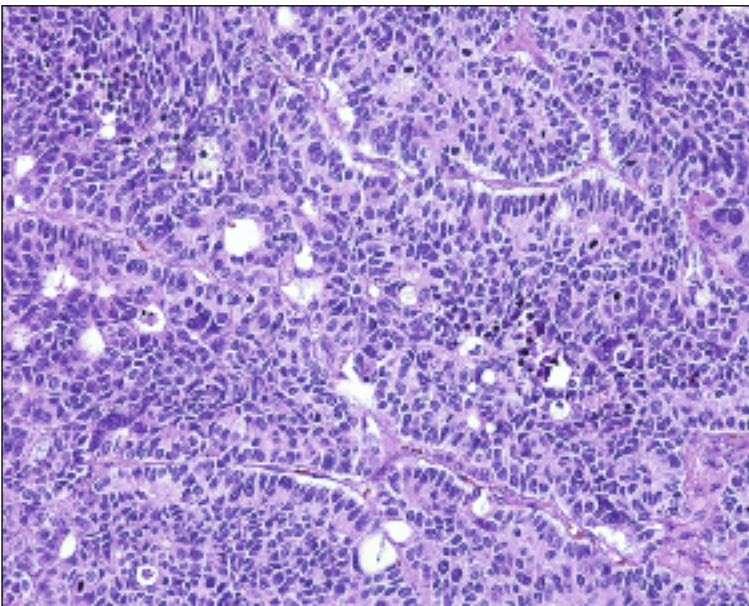
- drobnocelični karcinom (15–20 % vseh pljučnih malignomov),
- velikocelični nevroendokrini karcinom (3 % pljučnih karcinomov) in
- tipični in atipični karcinoid (ki predstavljajo 1–2 % pljučnih malignomov).

Klinične značilnosti bolnikov z nevroendokrinimi tumorji

Bolniki s karcinoidi so ponavadi mlajše starostne skupine in so navadno nekadilci. Ti tumorji se lahko pojavljajo v sklopu MEN I (multiple nevroendokrine neoplazije tipa I). Hiperplazija nevroendokrinih celic s tumorleti ali brez njih se pojavlja v sklopu karcinoidov, ne pa pa pri bolnikih z drobnoceličnim karcinomom. Bolniki z drobnoceličnim ali velikoceličnim nevroendokrinim karcinomom so navadno nekoliko starejši (50–60 let) in kadilci (84).



Slika 3. Tumorlet. Nodularna proliferacija neuroendokrinih celic v bližini stene bronhiola. Celični in jedrna polimorfija je blaga, jedra so hiperkromna, ovalna ali okrogla.



Slika 4. Velikocelični neuroendokrini karcinom. Trabekularni, organoidni vzorec rasti in rozetam podobne strukture. Celice so poligonalne, v obrobju tumorskih gnezd je prisotno jedrno palisadenje. Žariščno so prikazane tudi nekroze in mitoze.

Mikroskopske značilnosti

Vsi omenjeni tumorji kažejo določene skupne svetlobnomikroskopske značilnosti nevroendokrine morfologije, ki so: organoidna gnezda, palisadenje (razporejenost celic oz. jeder z isto polarnostjo tesno drug ob drugem), trabekularni vzorec, rozetam podobne strukture. Vendar se tumorji ključno razlikujejo med seboj glede mitotske aktivnosti, prisotnosti nekroz in nekaterih citomorfoloških lastnosti.

Morfologija neoplastičnih celic karcinoidnih tumorjev je navadno precej unimorfna, celice so poligonalne s srednjo obilno citoplazmo, pri tipičnih karcinoidih je jedrni pleomorfizem neizrazit, mitotski indeks nizek (do 2 mitoz/mm²), nekroz ni. Pri atipičnih karcinoidih se dopušča 2–10 mitoz/2 mm², žariščno so lahko prisotne drobne nekroze, celični in jedrni polimorfizem je nekoliko izrazitejši kot pri tipičnih karcinoidih (85).

Številnejše mitoze (preko 11 mitoz/mm²) so pomembne pri diferenciaciji velikoceličnega nevroendokrinega karcinoma in drobnoceličnega karcinoma od atipičnega karcinoida (86).

Drobnocelični karcinom ima navadno izredno številne mitoze, preko 70/2 mm², prav tako pa so prisotne tudi obsežne nekroze. Med morfološke značilnosti drobnoceličnega karcinoma sodijo predvsem majhne celice (premera do treh zrelih limfocitov), pičla ali celo odsotna citoplazma, jedra z drobnim zrnatim kromatinom, ki so brez nukleolov.

Velikocelični nevroendokrini karcinomi se od drobnoceličnih karcinomov razlikujejo po naslednjih morfoloških kriterijih: tumorske celice so večje, poligonalno oblikovane, imajo obilno citoplazmo, prominentne nukleole in vezikularni grob kromatin (87) (slika 4).

RAZVRSTITEV PLJUČNIH KARCINOMOV

Uveljavljena in še vedno v uporabi je WHO-klasifikacija pljučnih karcinomov iz leta 2004 (8). V klinični praksi je treba razlikovati drobnocelične (zaradi drugačne terapije in prognoze) od nedrobnoceličnih karcinomov, slednje pa nadalje delimo v večje skupine (med katerimi so pomembni predvsem ploščatocelični,

žlezni in velikocelični karcinomi) in podskupine. V tabeli 1 je prikazana podrobna razvrstitev nedrobnoceličnih karcinomov.

Tabela 1. Uveljavljena WHO-klasifikacija nedrobnoceličnega karcinoma (sprejeta leta 2004) (8). WHO – Svetovna zdravstvena organizacija (angl. World Health Organization).

HISTOLOŠKA VRSTA	PODVRSTA
ploščatocelični	papilarni svetlocelični drobnocelični bazaloidni
adenoskvamozni	
adenokarcinom	mešani tip ^a acinarni papilarni solidni fetalni mucinozni (koloidni) mucinozni cistadenokarcinom pečatocelični svetlocelični bronhioloalveolarni ^b
velikocelični	nevroendokrini bazaloidni limfoepiteliomu podobni karcinom svetlocelični rabdoidni
sarkomatoidni	pleomorfni vretenastocelični orjaškocelični karcinosarkom pulmonarni blastom
karcinoidi	tipični atipični
redki karcinomi (mukoepidermoidni, adenoidnociistični itd.)	

Opomba. Posodobitve WHO-klasifikacije iz leta 2011 priporočajo naslednji spremembi:

^a namesto izraza mešani podtip adenokarcinoma ovrednotimo posamezne vzorce rasti (papilarni, acinarni, solidni) do 5 % natančno,

^b namesto izraza bronhioloalveolarni karcinom naj se za karcinome z izključno lepidičnim vzorcem rasti uporablja adenokarcinom *in situ* (AIS); dodatno lahko uporabimo izraz pretežno lepidični karcinom z minimalno invazijo, kadar je premer invazije v stromo manjši od 5 mm (natančneje pojasnilo glej v besedilu pri podpoglavju Žlezni karcinomi) (38).

NEDROBNOCELIČNI KARCINOMI

Ploščatocelični karcinom (epidermoidni, skvamozni karcinom)

Definicija

Ploščatocelični karcinomi so maligni epitelni tumorji s keratinizacijo in/ali medceličnimi mostički, ki vzniknejo iz bronhialnega epitela.

Epidemiologija

Skoraj 90% tumorjev se pojavi pri kadilcih. Na zvišano tveganje za razvoj tega karcinoma vplivajo tudi druge toksične substance iz delovnega ali bivalnega okolja.

Lokacija in širjenje tumorja

Tumorji navadno vzniknejo centralno v glavnem, lobarnem ali segmentnem bronhu (88). Pri centralno rastočem tumorju lahko pride do kolapsa lobusa. Večji tumorji pogosto razpadejo, se izvotlijo in vraščajo v regionalne bezgavke, npr. hilusne, lobarne (89). Periferne ležeči tumorji so nekoliko redkejši.

Pri preraščanju zgornjega (kostovertebralnega) sulkusa govorimo o Pancoastovem tumorju, ki se vrašča v steno prsnega koša, rebra, brahialni pletež in hrbtenico. Razvit Pancoast-Tobiasov sindrom ugotovimo s kliničnim pregledom zaradi Hornerjevega sindroma.

Citološke značilnosti

Citološki vzorci so navadno visoko celični z obilno nekrozo in celičnim debrisom. Tumorske celice so polimorfne, velike, lahko posamične ali v skupkih, prisotna je anizocitoza. Citoplazma je obilna, celične meje so jasne, jedra so centralna, ovalna ali vretenasta, hiperkromna z grobim kromatinom z nukleoli. Pri dobro diferenciranih tumorjih je prisotno tudi žariščno poroženevanje (90).

Makroskopske značilnosti

Tumor je belkaste do sivkaste barve, žariščno antrakotično pigmentiran, lahko čvrst, z zvezdasto retrakcijo v obrobju. Veliki tumorji centralno pogosto razpadejo. Rastejo lahko kot

polipoidne mase v svetlinah bronhialnega vejevja in sčasoma povsem zaprejo svetlino bronha, kar posledično povzroči atelektazo, bronhiektazije, zaporo bronhialnih izločkov in pljučnico. Manj pogosto tumorji te vrste vzniknejo v perifernem dihalnem vejevju.

Širjenje tumorja

Centralni ploščatocelični karcinomi imajo dva vzorca rasti. V glavnih in lobarnih bronhih se lahko širijo intraepitelno, v začetku tudi brez invazije v subepitelno stromo, zajamejo lahko tudi epitel bronhialnih žlez in izvodil in se šele v napredovani fazi razrastejo v pljučnem parenhimu. Drugi vzorec rasti je v obliki endobronhialno rastoče polipoidne oz. papilarne mase, ki žariščno preko bronhialne stene infiltrira v pljučni parenhim, pogosto tudi v intralobarno in/ali intrapulmonalno bezgavno tkivo (8).

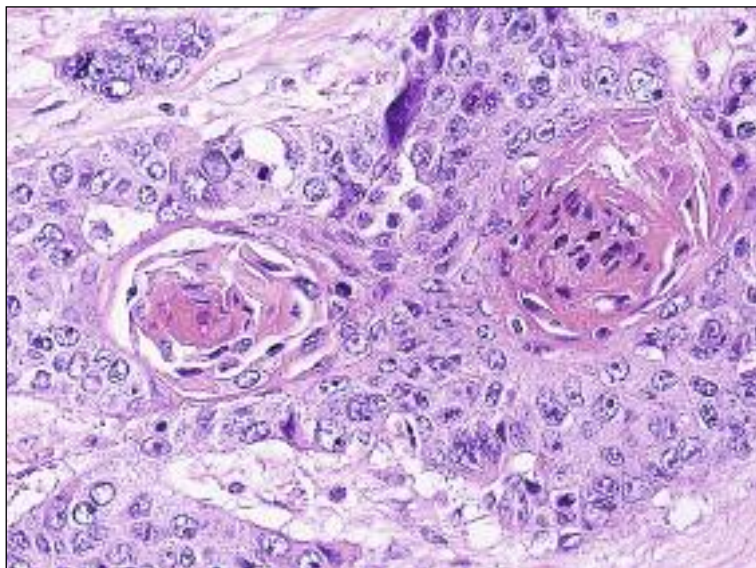
Periferno rastoči karcinomi oblikujejo solidni vozlič z intrabronhialno rastjo in se v napredovani fazi razširijo tudi v prsno steno, plevro ali prepono (91).

Ploščatocelični karcinomi so v začetku predvsem lokalno agresivni, hematogene metastaze so precej redkeše kot pri drugih histoloških vrstah (92). Pri periferno ležečih, dobro diferenciranih tumorjih, ki ne presežajo 2 cm, je metastaski proces v regionalne bezgavke redek (93). Po drugi strani slabo diferencirani tumorji z visoko mitotsko aktivnostjo lahko že zgodaj zasevajo v možgane, nadledvičnice, jetra in gastrointestinalni trakt.

Mikroskopske značilnosti

V dobro diferenciranem ploščatoceličnem karcinomu je prisotna keratinizacija (poroženevanje) z oblikovanjem t.i. keratinskih biserov, celice ne kažejo izrazite polimorfije, prisotni so tudi medcelični mostički (dezmosomi) (slika 5). Opisane lastnosti so tudi osnova za gradiranje ploščatoceličnih karcinomov. Slabo diferencirani karcinomi pa vsebujejo le redke predele poroženevanja ali pa so celo brez njih, polimorfizem celic je izrazit, poudarjena je mitotska aktivnost s številnimi patološkimi mitozami (8).

Obstajajo številne histološke podvrste ploščatoceličnega karcinoma: papilarna, svetlocelična, drobnocelična in bazaloidna oblika,



Slika 5. Ploščatocelični karcinom. Prisotni so keratinski biseri in poudarjena keratinizacija. Celična in jedrna polimorfija je zmerna, celice so poligonalne z obilno citoplazmo, velikimi jedri z nukleoli.

slednji dve imata slabšo prognozo kot običajne oblike ploščatoceličnega karcinoma (tabela 1) (8).

Elektronskomikroskopske značilnosti

Tumorske celice vsebujejo filamente keratina, ki tvorijo skupke tonofilamentov, medtem ko imajo slabo diferencirane oblike ploščatoceličnega karcinoma le maloštevilne filamente.

Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza obsega velikocelični karcinom, timični ploščatocelični karcinom, ploščatocelično metaplazijo pri difuzni alveolarni okvari (klinično akutni respiratorni distress sindrom, ARDS).

Prognoza

Preživetje in prognoza sta boljša kot pri žleznih karcinomih, saj je petletno preživetje bolnikov v stadiju I (T1, N0, M0) kar 80%, medtem ko je pri žlezem karcinomu enakega stadija manj kot 70%. Slabo napovedno vrednost imajo morfološke spremembe, kot so visok mitotski indeks, obsežne mitoze, huda pleomorfija tumorskih celic oz. slaba

diferenciacija tumorja. Med neugodne klinične kazalce sodijo hujšanje, metastatsko širjenje, visoka starost in visok stadij bolezni.

Histološka podvrsta in lokalizacija tumorja imata neodvisne prognostične kazalce, npr. precej slaba prognoza je lahko tudi pri dobro diferenciranem tumorju, ki se vračča v mediastinum (8).

Adenoskvamozni karcinom

Definicija

Adenoskvamozni karcinomi vsebujejo komponente žleznega in ploščatoceličnega karcinoma; ena komponenta mora biti zastopana v vsaj 10% celotnega tumorja (94). Predstavljajo 0,4–4% vseh pljučnih karcinomov in se pogosto pojavljajo pri kadilcih (95).

Makroskopske značilnosti in širjenje

Tumorji se navadno nahajajo v periferiji pljuč. Ker relativno zgodaj metastazirajo, imajo zato tudi slabšo prognozo (96).

Mikroskopske značilnosti

Žlezna komponenta tega tumorja je lahko grajena iz solidnih, acinarnih, papilarnih ali

bronhioloalveolarnih (lepidičnih) struktur. Ploščatocelična komponenta kaže žariščno poroženevanje ali le medcelične mostičke, občasno pa lahko celo minimalno produkcijo sluzi. Obe komponenti sta lahko ostro ločeni ali pa prehajata druga v drugo in se prepletata. Stopnja diferenciacije posamezne komponente je neodvisna (94, 95).

Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza obsega mukoepidermoidni karcinom in ploščatocelično metaplastijo bronhiolov.

Histogeneza

Tumorji izvirajo iz pluripotentne bronhialne rezervne celice (verjetno je izvorna pluripotentna celica na vmesni razvojni stopnji med bronhialno in Clara celico tipa II). Predvidevajo, da tako kot pri adenokarcinomih žlezna komponenta adenoskvamoznega karcinoma pri centralno ležečem tumorju vznikne iz intermediarne celice bronhialnega epitela, pri periferno ležečem, kar je pogostejše, pa iz Clara celice (82).

Prognosa

V splošnem je prognoza precej slabša kot pri čistem ploščatoceličnem ali žleznem karcinomu enakega stadija, kar velja celo za stadija I ali II. Petletno preživetje pri izrazito lokaliziranih lezijah je 62 %, pri preostalih oz. pri višjem stadiju (stadiju III) le 35 %, nekatere raziskave pa poročajo le o 21 % petletnem preživetju (94).

Žlezni karcinom (adenokarcinom)

Definicija

Adenokarcinomi so maligni tumorji z žlezno diferenciacijo in/ali produkcijo sluzi (mucina), ki imajo acinarni, papilarni, bronhioloalveolarni (lepidični) ali solidni vzorec rasti ali mešanico omenjenih vzorcev.

Epidemiologija

V zadnjem času je predvsem v razvitih deželah incidenca žleznega karcinoma preselila ploščatocelične karcinome in je v zadnjih petih

letih najpogostejša histološka vrsta pljučnega raka. Pojavlja se predvsem pri ženskah, celo nekadilkah, zelo pa narašča incidenca žleznih karcinomov tudi pri moških (97).

Lokalizacija

Žlezni karcinomi navadno rastejo periferno in merijo manj kot 4 cm v premer (98). Plevra in prsni koš sta prizadeta v 15 %, medtem ko se tumor redko vrašča v hilusne bezgavke, razen če tumor vznikne v bližini pljučnega hilusa, torej centralno.

Citologija

Tumorske žlezne celice se lahko pojavljajo posamezno ali v tridimenzionalnih okroglastih, acinarnih ali papilarnih skupkih. Celične meje so ostre, citoplazma je navadno obilna, homogena ali nežno granularna, občasno pa tudi vakuolizirana z mucinskimi kapljicami. Pri dobro diferenciranih tumorjih so jedra navadno okrogla do ovalna z gladko jedrno membrano, kromatin je nežen, drobno zrnat. Jedrca so navadno velika in izrazita. Pri slabše diferenciranih tumorjih so prisotne lahko tudi mucinske (sluzne) vakuole, ki potisnejo jedro na obrobje celice, pri čemer nastanejo pečatu podobne celice, imenovane pečatnice (90).

Makroskopske značilnosti

Žlezni karcinomi imajo več vzorcev rasti. Po navadi se pojavljajo kot periferne lezije sivkaste barve, lahko s centralno fibrozo ali pri večjih tumorjih z osrednjo nekrozo in krvavitvami (99). Robovi tumorja so lahko gladki, lobulirani ali zvezdasti. Občasno so želatinozne konsistence zaradi obilne produkcije mucina.

Redkeje se pojavljajo kot endobronhialni tumorji, ki rastejo v svetlini bronha (100). Sčasoma povsem zaprejo svetlino bronha in nastane obstruktivna (lipoidna) pljučnica.

Tretji vzorec rasti žleznih karcinomov posnema pljučnici podobno zgostitev pljučnega parenhima ali pa nastanejo spremembe, podobne intersticijski pljučnici zaradi razvoja tumorja po limfnih žilah.

Tumorji redko rastejo difuzno, lahko bilateralno, povsem periferno z vraščanjem v visceralno pleuro, da nastane mezoteliomu

podoben tumor (101). Adenokarcinomi lahko vzniknejo tudi v predhodno nastalem vezivu ali brazgotini.

Širjenje tumorja

Tumor se navadno širi po limfangijih in hematogeno, aerogeno širjenje je redkejše. Pri aerogenem širjenju lahko tumor zajame isti lobus ali različne lobuse ipsilateralno (na isti strani) in/ali v kontralateralnih pljučih (na drugi strani). Periferni karcinomi se pogosto vraščajo v plevro kot mezoteliomi. Približno petina žlezni karcinomi ima že ob postavitvi diagnoze oddaljene metastaze (npr. v možganih, kosteh, nadledvičnicah in/ali jetrih) (102).

Mikroskopske značilnosti

Histološke podvrste žlezni karcinomi

Žlezni karcinomi imajo različne vzorce rasti: acinarno (v obliki žlezam podobnih formacij), papilarno (papilarne proliferacije s fibrovaskularno stromo), mikropapilarno in solidno obliko rasti (kjer so tumorske celice v tesnih kohezivnih skupinah brez žlezam podobnih formacij) (slika 6, slika 7). Pogosto posamezni tumorji vsebujejo več različnih morfoloških vzorcev rasti, vendar naj bi po najnovejših priporočilih iz leta 2011 v odstotkih čim bolj natančno opredelili posamezne histološke vzorce tumorja (npr. 60 % solidni, 30 % acinarni, 10 % papilarni) (38).

Redkejše oblike žlezni karcinomi so še fetalna oblika (ki spominja na fetalne pljučne tubule), mucinozni (koloidni) žlezni karcinom (z obsežnimi sluznimi jezerci), mukozni cistadenokarcinom, pečatnocelični (kjer so tumorske celice podobne pečatnemu prstanu kot pri pečatnocelični različici želodčnega karcinoma) in svetlocelični žlezni karcinom.

Klasifikacija iz leta 2004 vključuje še bronhioloalveolarni karcinom (BAK), ki sodi med dobro diferencirane tumorje z dobro prognozo (8, 103). Pri BAK neoplastične celice openjajo obstoječe alveolarne strukture, kar imenujemo lepidična rast. Pomembno je, da je odsotna stromalna, vaskularna in/ali plevralna invazija. Inter-alveolarne pregrade so pogosto nekoliko zadebeljene. Poznamo dve obliki BAK, in sicer nemucinozno in mucinozno obliko. Nemucinozni BAK sestavljajo prizmat-

ske Clarove celice in/ali kubično oblikovani pnevmociti II. Pri mucinozni obliki BAK je prisotna monotona populacija dobro diferenciranega mucinoznega epitela, ki openja alveolarne stene. Pri teh tumorjih občasno opisujejo tudi aerogeno širjenje in konsolidacijo, ki spominja na lobarno pljučnico.

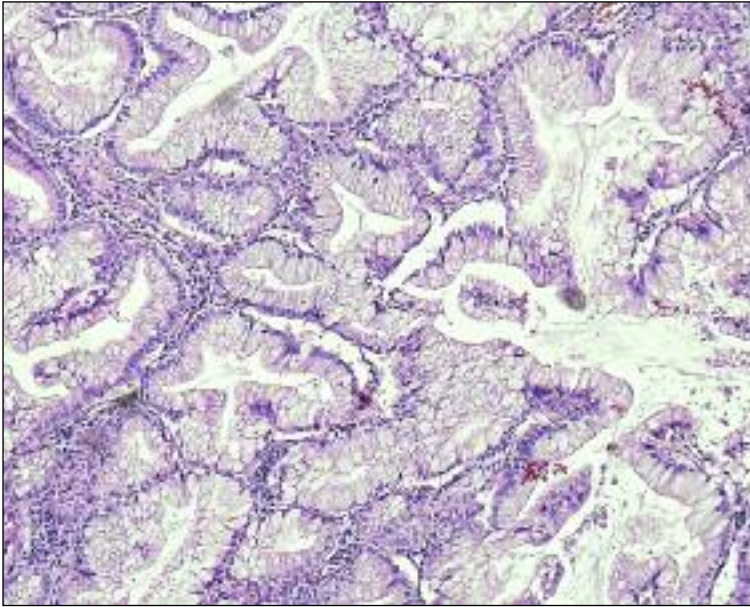
Po priporočilih posodobljene klasifikacije žlezni karcinomi (iz leta 2011) naj bi BAK izpustili in nemucinozne oblike BAK nadomestili z AIS, mucinozne oblike BAK, kjer lahko dokažemo aerogeno širjenje ali celo multifokalno rast tumorja, pa uvrstili med invazivne žlezne karcinome (38).

Diferencialna diagnoza

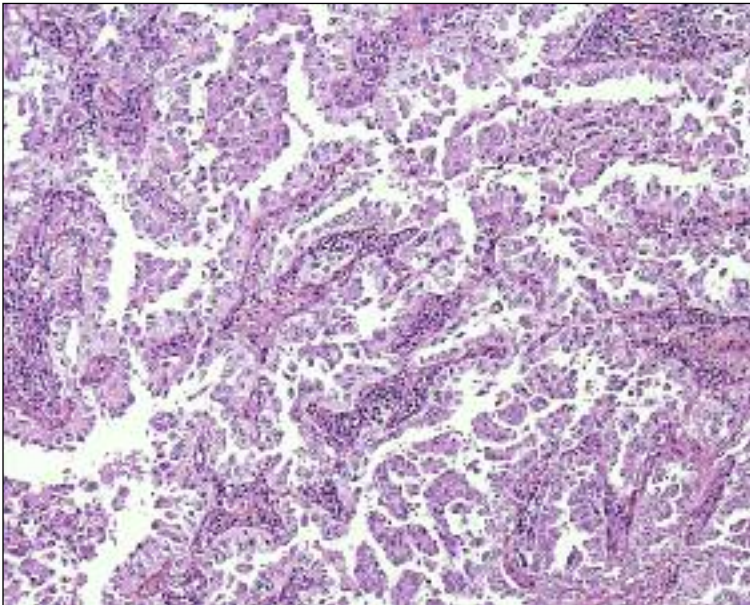
V diferencialni diagnozi je treba potrditi ali izključiti metastatske žlezne karcinome, predvsem iz prebavnega trakta, prostate ali dojke (104). Pri tem nam razen anamnestičnih podatkov pomagajo tudi nekatere imunohistokemične preiskave, npr. proteini surfaktanta in TTF-1 (angl. *thyroid transcription factor*), ki ga izločajo primarni pljučni žlezni karcinomi in normalno tudi pnevmociti (TTF-1 izločajo tudi normalne in neoplastične celice ščitnice) (105). Pri določanju izvora metastatskega procesa nam lahko pomagajo tudi nekateri epitelni označevalci (različni citokekratini) (104). Pri izrazito perifernih lezijah je treba v diferencialno diagnozo vključiti tudi možnost malignega mezotelioma.

Gradiranje žlezni karcinomi (gradus)

Gradiranje tumorjev pomeni kvalitativno oceno diferenciacije tumorja. Uporabljamo tri graduse (gradus I – dobra diferenciacija, gradus II – srednja oz. zmerna diferenciacija in gradus III – slaba diferenciacija tumorja). Gradacija je povezana s histološkimi kriteriji glede na citološke atipije ter z oceno, do katere tumorske celice in njihova gradnja posnemajo izgled normalnega pljučnega tkiva. Tako npr. imajo najslabši gradus solidno grajeni žlezni karcinomi, najboljši gradus in prognozo pa tumorji s pretežno lepidičnim vzorcem rasti. Kadar je v tumorju prisotnih več različnih gradusov diferenciacije, se glede prognoze upošteva najslabšo diferencirano komponento (8, 38).



Slika 6. Acinarni žlezni karcinom. Številne, nekoliko nepravilno oblikovane žlezne formacije, ki jih sestavljajo visoko prizmatske celice, z obilno svetlo citoplazmo, z mucinom in bazalno položenimi jedri.



Slika 7. Papilarni žlezni karcinom. Papilarna proliferacija kubičnih in deloma prizmatskih celic, s posameznimi sluznimi vakuolami, ki odpirajo fibrovaskularno, vnetno infiltrirano ogrodje.

Histogeneza

Izvirno celico je težko opredeliti zaradi morfološke heterogenosti med posameznimi podvrstami žleznih karcinomov in predvsem zaradi raznolikosti celic, ki openjajo dihalno vejevje. Prav tako je izvorna celica odvisna od anatomske lokacije tumorja. Centralno lokalizirane tumorje sestavljajo mucinozne in prizmatske celice, ki najverjetneje izvirajo iz bronhialnega epitela in žlez, medtem ko periferne adenokarcinome verjetno sestavljajo celice, ki izvirajo iz Clarovih celic in/ali pnevmocitov tipa II (40, 106). Kot smo že omenili, izvirajo iz Clarovih celic in pnevmocitov tipa II tudi preinvazivne lezije AAH in AIS, iz katerih kasneje nastanejo invazivni periferni žlezni karcinomi (107, 108).

Molekularne raziskave in genetske značilnosti žleznih karcinomov

Genetske spremembe pri žleznih karcinomih vključujejo točkovne mutacije dominantnih onkogenov, kot so K-ras in tumorski supresorski geni (p16Ink4, p53). Mutacije K-ras se pojavljajo že pri preinvazivnih lezijah (AAH) in pri kar 30% žleznih karcinomov, pretežno na kodonu 12, redkeje na kodonu 13 in le občasno na kodonu 61 (109). Navadno jih dokažemo pri karcinomih kadilcev. Pri žleznih karcinomih kadilcev zasledimo tudi inaktivacijo tumorskih supresorskih proteinov p16Ink4 in mutacije na genu za p53, ki so prav tako negativni prognostični kazalci (110, 111). Molekularne preiskave do neke mere omogočajo razločiti primarne od metastatskih žleznih karcinomov oz. opredeliti izvor metastaskega procesa (40).

Genetske preiskave in izsledki, na katerih temelji razvoj tarčne terapije pri zdravljenju žleznih karcinomov

Obetavne tarčne terapije

Številne molekularne raziskave so skušale določiti najbolj kritična mesta oz. faze v razvoju tumorja, kjer bi lahko z ustreznimi biološkimi ali genetskimi tarčnimi zdravili zaustavili ali vsaj omejili razvoj raka. Ta zdravila naj bi torej delovala na molekularni označevalec na rakavi celici, kamor sodijo rastni

dejavniki na površini celic, signalne poti v tumorski celici, tumorsko žilje ali tumorska stroma. Izkazalo se je, da ima posamezna podvrsta žleznih karcinomov, žal, več različnih mutacij, tako da bi bilo treba z razvojem tarčnih zdravil delovati na več »prijemališčih« hkrati, odvisno tudi od razvojne stopnje tumorskega procesa, kar pa precej otežuje izbiro uspešne terapije in v bližnji prihodnosti še ne ponuja učinkovite rešitve za bolnike.

V zadnjem času so se raziskave usmerile predvsem v iskanje učinkovitih zdravil za karcinome, pri katerih lahko dokažemo številne aberacije.

Pljučni karcinomi z mutacijo receptorja za epidermalni rastni dejavnik

Pri mutaciji v genu za EGFR je receptor prekomerno izražen, signalna pot pa je neprestano aktivirana, kar tumorskim celicam omogoči proliferacijo, preživetje, neovaskularizacijo in metastaziranje. Do prekomerne izraženosti EGFR in neprestane aktivacije signalne poti pride zaradi »aktivirajočih« mutacij gena za EGFR v področju eksonov 18–21 (112).

Potrditve somatskih mutacij na določenih eksonih (predvsem na eksonih 18–21) na domeni tirozin kinaze EGFR lahko pomeni ugodnejšo prognozo, saj je v teh primerih tarčna terapija z zaviralci EGFR tirozinskih kinaz učinkovitejša (113). Mutacij ne moremo dokazati, če tumorske celice zajemajo manj kot 25% celotnega vzorca, ki ga pregledujemo. Signalno pot EGFR lahko zaviramo z monoklonskimi protitelesi, ki zavirajo (blokirajo) delovanje EGFR, ali z zaviralci tirozinskih kinaz, ki ovirajo aktivacijo EGFR. Slabši odziv nekaterih adenokarcinomov na zdravljenje z zaviralci EGFR je verjetno posledica dejstva, da imajo karcinomske celice sočasno multiple genetske in epigenetske nepravilnosti. Tako npr. ima 40% žleznih karcinomov z mutacijo v EGFR sočasno še mutacijo na genu za protein p53 (114).

Pljučni karcinomi z mutacijo KRAS

Geni družine RAS kodirajo na membrano vezan GTP (gvanozin trifosfat) protein, ki prenaša zunajcelične signale, sprejete preko receptorjev tirozin kinaze, v celico in pri tem sodeluje pri regulaciji celične rasti, gibljivosti celice (motiliteti), pri diferenciaciji in celič-

ni smrti. Mutacija gena *RAS* se pojavlja pri 20–40% žleznih karcinomov (115). Mutacije se najpogosteje pojavijo na kodonih 12 ali 13. Pretežni del teh mutacij naverjetneje povzroča tobak, saj jih zaznamo navadno pri kadilcih (predvsem pri moških) (112). Bolniki z mutacijo *KRAS* imajo slabšo prognozo in slab odgovor na konvencionalno kemoterapijo. Verjetno tudi zato, ker *RAS* sodeluje s TGF (angl. *transforming growth factor*), ki sproži epitelno-mezenhimski prehod, kar omogoča hitrejšo invazijo tumorskih celic in metastaziranje (114).

Številni zaviralci proteina *RAS* se v terapiji niso uspešno izkazali, prav tako se karcinomi z mutacijo gena za *KRAS* ne odzivajo na terapijo z zaviralci tirozinskih kinaz, ki je sicer uspešna terapija pri karcinomih z mutacijo gena za *EGFR*.

Tarčna terapija z zaviralci angiogeneze

Žilni endoteljski rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*, *VEGF*) je rastni dejavnik, ki omogoča proliferacijo in migracijo celic, zavira apoptozo in uravnava prepustnost endotelnih celic. Tumorji, ki izločajo visok nivo *VEGF*, imajo slabo prognozo. Na *VEGF* lahko vplivamo z vezavo na njihove zunajcelične receptorje ali z blokado znotrajceličnih poti, prek katerih *VEGF* deluje (116).

Tarčna terapija pri pljučnih karcinomih z nepravilnostmi v genu *ALK*

ALK (angl. *anaplastic large cell lymphoma kinase gene*) je bil prvotno odkrit pri anaplastičnih velikoceličnih limfomih. Vendar so v zadnjem času ugotovili prerazporeditev *ALK* (in nastanek *EML4-ALK*) pri nekaterih nedrobnoceličnih pljučnih karcinomih, in sicer gre navadno za mlajše bolnike, nekadilce, s solidno ali pečatnocelično histološko podvrsto adenokarcinoma z mucinsko sekrecijo (116). Karcinomi, pri katerih je ugotovljen *EML4-ALK*, nimajo sočasne mutacije v *EGFR*.

Karcinomi z mutacijo v *HER-2*

Mutacija v *HER-2* se pojavlja le pri 2% vseh nedrobnoceličnih karcinomov, pogosteje pri žleznih karcinomih, navadno pri nekadilcih (117). Karcinomi z mutacijo v *HER-2* imajo višji metastatski potencial in zvišano produkcijo *VEGF* in zato slabšo prognozo.

Žal pri več kot polovici žleznih karcinomov ne ugotovimo molekularnih nepravilnosti, ki bi jih lahko uspešno zdravili ali vsaj omejevali bolezen s trenutno znanimi tarčnimi zdravili, razen s kemoterapijo. Zato so pomembne še nadaljnje molekularne preiskave in vzporedne študije z različnimi na novo odkritimi tarčnimi zdravili.

Prognoza

Morfološki prognostični kazalci

V splošnem so prognostične napovedi odvisne od gradusa posameznega tumorja, saj slabo diferencirani adenokarcinomi hitreje metastazirajo v bezgavke. Parametri, ki pomenijo slabo napovedno vrednost, so: visok gradus, vaskularna invazija, blaga ali celo odsotna limfocitna infiltracija tumorja, zvišana mitotska aktivnost in obsežne nekroze (118).

Na prognozo vpliva tudi histološki tip tumorja, tako npr. mikropapilarni ali solidni vzorec rasti kaže na slabo prognozo (119). Po drugi strani pa imajo izredno dobro prognozo žlezni karcinomi, pri katerih prevladuje lepidični tip rasti (ki so po WHO-klasifikaciji iz leta 2004 poimenovani nemucinogeni bronhioloalveolarni karcinomi), pri teh tumorjih je petletno preživetje kar 100% (103).

Genetski prognostični dejavniki

Mutacija *K-ras*, mutacije gena za *p53*, izražanje ciklina *D* in *bcl-2* ter inaktivacija retinoblastoma in *p16* navadno napovedujejo slabšo prognozo (120–122). Za nadaljnjo prognozo in individualno usmerjeno terapijo (npr. za uporabo zaviralcev signalne poti *EGFR*) je pomembna tudi določitev prisotnosti oz. odsotnosti mutacij v genu *EGFR* (123).

Priporočila posodobljene klasifikacije žleznih karcinomov iz leta 2011

V zadnjih letih so nova spoznanja v molekularni biologiji, histomorfologiji, radiologiji in kliniki privedla do potrebe po novi, interdisciplinarni klasifikaciji žleznih karcinomov (38). Travis s sodelavci je leta 2011 objavil priporočila za posodobitev klasifikacije, ki omogoča boljši vpogled glede prognoze in usmerjene terapije zaradi vpeljevanja dodatnih molekularnih analiz za določitev aktivirajočih mutacij onkogenov. Določitev mutacij

pa olajša izbiro uspešnejše tarčne terapije za posamezne podvrste žleznih karcinomov.

Eno od pomembnih priporočil je, da se zaradi nedoslednosti pri diagnosticiranju bronhioloalveolarnega karcinoma (BAK), ki po definiciji pomeni žlezni karcinom brez invazije, izraz BAK opusti in se nemucinozne oblike BAK nadomesti z adenokarcinomom *in situ*, mucinozne BAK z aerogenim širjenjem in multifokalnim načinom rasti uvrsti med invazivne mucinozne žlezne karcinome (38). AIS je torej po priporočeni klasifikaciji do 3 cm velik adenokarcinom z lepidičnim tipom rasti, tj. načinom rasti, kjer neoplastične celice oblagajo nekoliko zadebeljene, blago fibrozirane alveolarne pregrade brez invazije v stromo.

Po priporočilih naj se dodatno v klasifikacijo uvrsti tudi t. i. minimalno invazivni adenokarcinom (MIA), kamor sodijo tumorji premera manj kot 3 cm s prevladujočim lepidičnim načinom rasti in z minimalno, do 5 mm široko invazijo. Invazivno komponento glede histološkega podtipa rasti (npr. acinarni, papilarni, solidni) je treba dodatno opredeliti. MIA in AIS imajo zelo dobro prognozo in skoraj 100 % petletno preživetje (38).

Opisane izboljšave v klasifikaciji imajo tudi prognostični pomen. Tako imajo lepidični žlezni karcinomi najboljšo prognozo (gradus I), papilarni in acinarni nekoliko slabšo prognozo (gradus II), najslabšo prognozo pa mikropapilarni in solidni tip (gradus III).

Velikocelični karcinom

Definicija

Velikocelični karcinomi so nediferencirani nedrobnocelični karcinomi, ki so brez citoloških značilnosti žleznega, ploščatoceličnega ali drobnoceličnega karcinoma.

Epidemiologija

Velikocelični karcinomi predstavljajo vsaj 9 %, velikocelični nevroendokrini karcinomi pa do 3 % vseh pljučnih karcinomov in se ponavadi razvijejo pri kadilcih, s povprečno starostjo okoli 60 let, pretežno pri moških (124). Limfoepiteliomu podoben karcinom, ki prav tako sodi v skupino velikoceličnih karcinomov, je bistveno redkejši, prizadene ženske okoli 57. leta, ki so v 40 % kadilke (125).

Makroskopske značilnosti in širjenje tumorjev

Navadno gre za velike tumorske lezije, rastoče periferno, zajamejo pa lahko tudi subsegmentne in večje bronhe. Na rezni ploskvi so razmehčani in rožnate barve zaradi obsežnih nekroz in krvavitav. Pogosto se vraščajo v visceralno plevro in prsno steno. Tumorji metastazirajo v regionalne bezgavke, plevro, jetra, kosti, možgane, abdominalne bezgavke in celo v osrčnik (87, 126).

Mikroskopske značilnosti

Skupino velikoceličnih karcinomov morfološko razvrstimo v pet glavnih podskupin.

Običajni velikocelični karcinomi so slabo diferencirani tumorji, grajeni iz gnezd velikih poligonalno oblikovanih celic, s svetlimi vezikularnimi jedri in izrazitimi nukleoli (slika 8).

Velikocelične nevroendokrine karcinome sestavljajo gnezda tumorskih celic, ki rastejo v trabekulah, rozetah in imajo določene nevroendokrine morfološke značilnosti in številne mitoze. Nevroendokrino diferenciacijo potrdimo z ustreznimi imunohistokemičnimi označevalci (npr. kromogranin, sinaptofizin, CD56) (slika 4) (87).

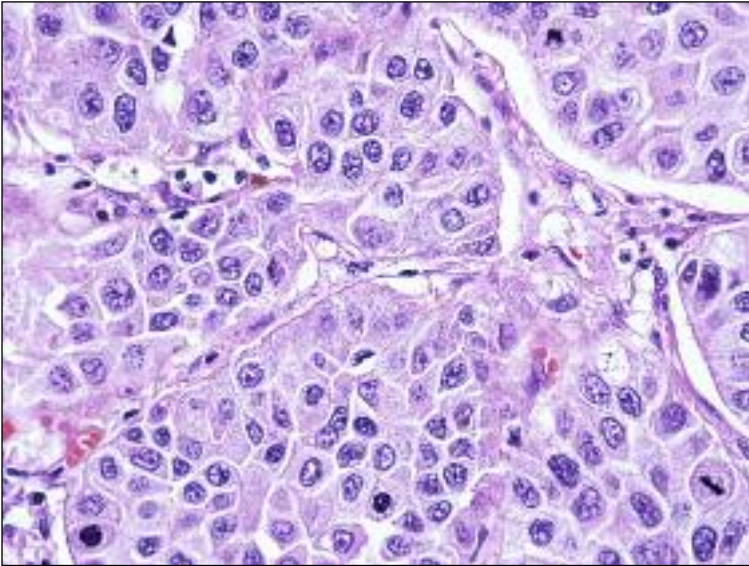
Pri kombiniranih velikoceličnih nevroendokrinih karcinomih je pridružena komponenta žleznega ali ploščatoceličnega karcinoma (87).

Redki podvrsti sta še bazaloidna oblika velikoceličnega karcinoma, kjer so tumorske celice relativno drobne, unimorfne, spominjajo na bazalnocelični karcinom kože, prisotne so obsežne nekroze ter limfoepiteliomu podoben karcinom, za katerega je poleg velikih celic značilen tudi intenziven vnetni infiltrat iz zrelih limfocitov, plazmatk in histiocitov (127). V tumorskih celicah pogosto dokažemo tudi RNA virusa Epstein-Barr (128).

Precej redki podvrsti sta svetlocelični velikocelični karcinom ter velikocelični karcinom z rabdoidnim fenotipom.

Histogeneza

Tumorji vzniknejo iz skupne pluripotentne matične celice, ki ima sposobnost različne diferenciacije (129). Zanimivo je, da nevroendokrini diferenciacija velikoceličnih karcino-



Slika 8. Velikocelični karcinom. Nediferencirane velike, poligonalno oblikovane celice z obilno citoplazmo z velikimi vezikularnimi, deloma lobuliranimi jedri in poudarjenimi nukleoli, prisotne so tudi številne mitoze.

mov ne izvira iz specifičnih neuroendokrinih celic, prav tako neuroendokrini velikocelični karcinomi niso povezani z difuzno neuroendokrino hiperplazijo, tumorleti ali mutacijo *MEN1* (130).

Prognoza

Prognoza je odvisna od TNM-stadija, podobno kot pri drugih vrstah pljučnega karcinoma. Še najboljšo prognozo ima običajni velikocelični karcinom, čeprav tudi pri tej podvrsti ni obetavna. V splošnem je prognoza velikoceličnega neuroendokrinih karcinoma v stadiju I slabša kot pri drugih nedrobnoceličnih karcinomih istega stadija (131). Pri limfoepiteliomu podobnem karcinomu je prognoza odvisna od sočasne okužbe z virusom Epstein-Barr, ki prognozo precej poslabša (132). Najslabšo prognozo v tej skupini ima po nekaterih ocenah bazaloidna podvrsta velikoceličnih karcinomov, pri katerih se relativno zgodaj pojavijo možganske metastaze (127).

Sarkomatoidni karcinomi

Definicija

Sarkomatoidni karcinomi sodijo v skupino slabo diferenciranih nedrobnoceličnih kar-

cinomov, ki vsebujejo vretenastocelično in/ali gigantocelično (orjaškocelično) diferenciacijo.

Epidemiologija

Sarkomatoidni karcinomi so redki in predstavljajo le 0,3–1,3 % vseh pljučnih malignomov (133, 134). Štirikrat pogosteje se pojavljajo pri moških kot pri ženskah, v starosti okoli 60 let (135).

Etiologija

Glavni etiološki dejavnik je tobak, saj je 90 % bolnikov s to obliko karcinoma dolgoletnih kadilcev. Nekatere raziskave poročajo o višji incidenci teh karcinomov tudi v povezavi z azbestno izpostavljenostjo (134, 135).

Lokalizacija

Tumorji se pojavljajo centralno ali periferno, pogosteje v zgornjih lobusih, in se lahko kmalu razširijo v prsno steno (134).

Klinična slika

Simptomatika je odvisna od velikosti in lokacije tumorja. Pri centralno rastočih se pojavljajo klinični znaki bronhialne obstrukcije

s kašljem, dispnejo, pljučnicami in hemoptizami, pri periferno ležečih tumorjih pa bolečine zaradi vraščanja v prsno steno (134, 135).

Citologija

V citoloških vzorcih so tumorske celice po obliki vretenaste ali orjaške in zelo pleomorfne z obilno citoplazmo (136).

Makroskopske značilnosti

Periferni tumorji merijo navadno več kot 5 cm, so dobro omejeni in na rezni ploskvi sivkaste ali rumenkaste barve, krhki, zrnati, hemoragični, z obsežno nekrozo. Centralni endobronhialno rastoči tumorji so redkejši, manjši in pecljati (134, 135).

Širjenje tumorja

Sarkomatoidni karcinomi se vraščajo v regionalne bezgavke in metastazirajo podobno kot drugi nedrobnocelični karcinomi, vendar pogosto tudi v nekoliko neobičajne lokacije, kot so jejunum, rektum in ledvice (134, 135).

Mikroskopske značilnosti

Sarkomatoidni karcinomi so razvrščeni v dodatne podskupine.

Pleomorfni karcinomi so zelo slabo diferencirani nedrobnocelični karcinomi, ki kažejo žariščno ploščatocelično, žlezno ali velikocelično diferenciacijo, vendar vsebujejo vsaj 10% vretenaste ali gigantocelične (orjaškoceelične) komponente (137).

Vretenastocelično podskupino karcinomov sestavljajo prepleti vretenastih celic.

Gigantocelična (orjaškocelična) poskupi na karcinomov pa je grajena iz posamičnih orjaških, izrazito polimorfnih večjedrnih celic brez jasne diferenciacije (133, 138).

Karcinosarkomi so tumorji, ki združujejo karcinomsko in sarkomsko komponento, torej so bifazni tumorji (iz dveh malignih komponent). Karcinomsko komponento po navadi predstavlja ploščatocelični karcinom (v 45–70%), manj pogosto žlezni karcinom (v 20–30%), redko pa velikocelični karcinom (v 10%) (139). Sarkomska komponenta je lahko slabo diferencirana, vretenasto celična, s predeli boljše diferenciacije v smer maligne

mišične komponente (rabdomiosarkom), maligne hrustančne (hondrosarkom) in/ali kostne komponente (osteosarkom) (139).

Posebna podskupina, pljučni (pulmonarni) blastomi, morfološko spominjajo na fetalna pljuča med 10.–16. tednom gestacije (t. i. psevdoglandularni stadij) (140).

Diferencialna diagnoza

Pleomorfni karcinom je treba razlikovati od reaktivnih procesov, vnetnih miofibroblastnih tumorjev in primarnih oz. metastatskih sarkomov, nadalje od primarnih/metastatskih karcinomov (npr. karcinomov nadledvične žleze, rabdomiosarkomov, horiokarcinomov) in drugih tumorjev, kamor sodijo npr. teratomi ali fetalni adenokarcinomi (135, 137).

Prognoza

Prognoza je precej slabša kot pri ostalih nedrobnoceličnih karcinomih, saj je petletno preživetje le 20%. Prognoze bistveno ne izboljša niti adjuvantna terapija (kemoterapija z obsevanjem) (134, 138, 141).

Karcinoidni tumorji

Definicija

Karcinoidi so tumorji z nevroendokrino diferenciacijo, kar odraža tudi njihov vzorec rasti, kot je npr. rozetam podobno urejanje, pališadenje, rebrasti in trabekularni vzorec in organoidne strukture. Delimo jih v tipične in atipične karcinoide.

Lokalizacija

Tipični karcinoidi lahko rastejo centralno (v svetlinah bronhov ali neposredno ob njih) ali periferno, medtem ko se atipični karcinoidi pretežno pojavljajo le periferno (87, 142).

Klinična slika

Bolniki so navadno asimptomatski, razen kadar tumorji utesnjujejo svetlino bronhov in nastane bronhialna obstrukcija, tedaj se pojavi kašelj, lahko s hemoptizami. Ektopična produkcija ACTH s Cushingovim sindromom se pojavlja le redko (143).

Citologija

Vzorci so ponavadi krvavi in zelo celularni, citološka slika je relativno monomorfna. Celice se nahajajo v skupinah, ki oblikujejo trabekule, acinuse, rozete, nize celic, lahko pa so tumorske celice tudi posamične (disociirane). Tumorske celice so manjše, unimorfne, podobne plazmatkam, ovalno oblikovane z zmerno obilno drobno zrnato citoplazmo, jedra so pri tipičnem karcinoidu pogosto unimorfna, okrogla do ovalna z nežnim kromatinom brez nukleolov. Pri atipičnem karcinoidu so celice lahko tudi večje in bolj polimorfne. Vendar le na osnovi citologije ne moremo zanesljivo razlikovati med tipičnim in atipičnim karcinoidom (144, 145).

Makroskopske značilnosti

Navadno gre za čvrste, dobro zamejene tumorje, rumenkaste barve (146).

Širjenje tumorja

Ob postavitvi diagnoze 15 % tipičnih karcinoidov že metastazira v lokalne bezgavke, 5–10 % pa celo v oddaljene organe, kot so kosti ali jetra. Po raziskavah kar 40–50 % atipičnih karcinoidov metastazira v regionalne bezgavke in v manjši meri tudi v druge organe (142).

Mikroskopske značilnosti

Karcinoide delimo v dve podskupini:

- tipični karcinoidi so tumorji brez nekroz in z nizko mitotsko aktivnostjo (do 2 mitoz/2 mm²) in
- atipični karcinoidi so tumorji z 2–10 mitozami na 2 mm² in/ali s prisotnimi drobnimi nekrozami.

Morfološke značilnosti so podobne pri obeh podskupinah karcinoidov, pri razvrščanju v eno od podskupin je treba upoštevati predvsem število mitoz in ev. prisotnost nekroz.

Tumorske celice se urejajo trabekularno, organoidno, papilarno ali v obliki rozet. Celice so unimorfne, poligonalne, lahko tudi vretenaste s pičlo do srednje obilno eozinofilno citoplazmo, z ovalnimi jedri in drobno zrnatim kromatinom in neočitnimi nukleoli, lahko je prisoten tudi jedrni polimorfizem. V citoplazmi zelo redkih tumorskih celic občasno dokažemo

tudi melanin (146). Med tumorskimi gnezdi je prisotna dobro ožiljena vezivno-žilna stroma.

Pri perifernih karcinoidih lahko v epitelu dihalnega vejevja v bližini tumorja najdemo tudi hiperplastične neuroendokrine celice in tumorlete (87, 147).

Ultrastrukturne značilnosti

Z elektronsko mikroskopskim pregledom prikažemo v tumorskih celicah dezmosome in goste neurosekretorne granule (87).

Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza obsega tumorlet (od karcinoidov se razlikuje po velikosti), velikocelični neuroendokrini karcinom, drobnoocelični karcinom, mukoepidermoidni karcinom, žlezni karcinom, paragangiome, nekatere metastatske tumorje (npr. karcinom dojke, prostatični karcinom) (87, 148).

Gradus

Karcinoide lahko gradiramo na podlagi že zgoraj opisanih morfoloških značilnosti. Tipični karcinoidi sodijo v skupino tumorjev nizkega gradusa, medtem ko atipične karcinoide uvrščamo med tumorje z vmesnim oz. intermedinarnim gradusom.

Histogeneza

Karcinoidi izvirajo iz neuroendokrinih celic, ki se tudi normalno nahajajo v dihalnih poteh, in so številne predvsem v fetalnih pljučih, ko imajo pomembno vlogo pri razvoju pljučnega parenhima, v odraslih pljučih pa so neuroendokrine celice redke (149). Preinvazivna lezija za razvoj karcinoidov je difuzna idiopatska hiperplazija neuroendokrinih celic (150).

Prognoza

Petletno preživetje pri tipičnem karcinoidu je 90–98 % in desetletno 82–95 %, medtem ko je pri atipičnem petletno preživetje 60–73 % in desetletno le 35–59 %.

Drugi redki nedrobnocelični karcinomi

Mukoepidermoidni karcinomi

Mukoepidermoidni karcinom je maligni epitelni tumor, ki ga sestavljajo skvamoidne,

mucinozne ter intermediarne (vmesne) celice in predstavljajo le 1 % vseh pljučnih tumorjev (151).

Večina tumorjev izhaja iz bronhialnih žlez v centralnem dihalnem vejevju in navadno vzniknejo v glavnem, lobarnem ali segmentnem bronhu. Na rezni ploskvi so mehki, rožnate barve in deloma cistično degenerirani (151).

Širjenje tumorja

Tumorji nizkega gradusa se redko razširijo v lokalne bezgavke (v 5%), medtem ko se tumorji visokega gradusa vraščajo v lokalne bezgavke in metastazirajo celo v jetra, kosti, nadledvičnice in možgane.

Mikroskopske značilnosti

Glede na citološke in morfološke značilnosti jih delimo v tumorje nizkega in visokega gradusa.

V tumorjih nizkega gradusa prevladujejo cistične spremembe, v katerih je zgoščena sluz, med cistami so prisotne tudi manjše žleze, pojavljajo se tudi skvamozne in intermediarne celice. Tumorje visokega gradusa sestavljajo pretežno intermediarne in neporoženevajoče skvamozne celice z redkimi predeli mucinske sekrecije. Ti tumorji se vraščajo v pljučni parenhim in kmalu tudi v okolne bezgavke (151).

Proгноza

Proгноza je ugodna pri tumorjih nizkega gradusa. Pri tumorjih visokega gradusa je prognoza slabša in podobna preostalim nedrobnoceličnim karcinomom (151).

Redki primarni pljučni tumorji iz epitela žlez slinavk

V traheobronhialnem vejevju se redko pojavljajo tudi tumorji, ki vzniknejo iz epitela žlez slinavk. V to skupino uvrščamo adenoidnocistični karcinom ter izjemno redki acinarocelični karcinom, epitelno-mioepitelni karcinom in maligni endobronhialni miksoidni tumor.

Adenoidnocistični karcinomi

Adenoidnocistični karcinomi predstavljajo manj kot 1 % vseh pljučnih tumorjev in etiolško niso povezani s kajenjem. Najpogosteje

se pojavljajo med 4. in 5. desetletjem življenja (152).

90% tumorjev vznikne v traheji ali v glavnem oz. lobarnem bronhu (153). Tumor se iz primarne lokalizacije najprej razširi v pljučni parenhim, plevro, v mediastinum in v prsno steno. Metastaze v regionalnih bezgavkah se pojavljajo v 20%, v 40% pa nastanejo tudi sistemske metastaze v možganih, jetrih, kosteh, vranici, ledvicah in nadledvičnicah. Tumor se navadno ponovi, saj se perinevralna invazija pojavlja kar v 40%, pogosto se širi tudi perivaskularno vzdolž limfnih poti in bronhiolov.

Proгноza je odvisna od možnosti, če se lahko tumor odstrani v celoti, sicer se ob ponovitvah pogosto pojavijo tudi metastaze, kar močno poslabša stadij in prognozo bolezni (154).

DROBNOCELIČNI KARCINOMI

Uvod

Drobnocelični karcinomi (DCK) so posebna, povsem oddeljena skupina pljučnih karcinomov in jih je nujno razlikovati od skupine nedrobnoceličnih karcinomov. Predstavljajo 15–20% vseh pljučnih malignomov (83). DCK imajo svojstvene celične lastnosti z zelo kratkim časom podvojevanja, visokim ravnim potencialom, hitrim vdorom v žilne prostore in s posledično zelo zgodnjim metastaziranjem. Terapija prve izbire pri bolnikih z DCK je kemoterapija, pri omejeni bolezni pa tudi radioterapija. Kljub začetnemu dobremu odgovoru na kemoterapijo pride pri večini bolnikov že v nekaj mesecih do ponovitve.

Definicija

DCK so maligni epitelni tumorji, sestavljeni iz drobnih celic s pičlo citoplazmo, z zabrisanimi celičnimi mejami. Celice so okrogle do ovalne, lahko tudi vretenaste, prisotne so obsežne nekroze in zelo zvišana mitotska aktivnost. DCK se lahko pojavlja tudi z drugimi histološkimi tipi pljučnega karcinoma (npr. s ploščatoceličnim, žleznim ali velikoceličnim), takrat govorimo o kombiniranem DCK. Sinoimi za drobnocelični karcinom so ovsenec, drobnocelični anaplastični karcinom, nedife-

rencirani drobnocelični karcinom, mikroce-lularni karcinom itd.

Etiološki dejavnik pri vseh DCK je kajenje.

Klinična slika

Simptomi so odvisni od lokalnega vraščanja v sosednje strukture, tako se npr. pojavijo hri-pavost, paraliza glasilk, redkeje pa stridor in hemoptize. Prav tako je klinična slika odvisna od prisotnosti metastatskega razsoja (v kost-ni mozeg, jetra in/ali osrednje živčevje) in ev. pojava paraneoplastičnega sindroma (155).

Citologija

V citoloških vzorcih najdemo nepravilno oblikovane, sinciciju podobne skupke, in tudi številne posamične celice. V kohezivnih sku-pinah celic je značilno prisotno medsebojno vtiskovanje jeder oz. celic. Celice so majhne in merijo do velikosti treh zrelih limfocitov. Citoplazma je pičla ali celo odsotna. Neopla-stične celice imajo visoko razmerje med jedrom in citoplazmo, ovalno jedro z nežno kromatinsko strukturo, vendar brez vid-nih nukleolov. Prisotne so številne mitoze in tumorska diateza, pogosto so namreč vidni lasasti artefakti zaradi krhkosti tumorskih jeder (156).

Makroskopske značilnosti

Na rezni ploskvi so tumorji navadno belka-sti, mehki, krhki zaradi obsežnih nekroz. Tumor navadno vznikne submukozno, obra-ste bronh in se širi vzdolž peribronhialnih limfnih poti in interlobulnih pregrad ter se zgodaj vrašča v bezgavke (157). Periferno rastočih DCK je le 5 %.

Stadij tumorja

Ker DCK že zelo zgodaj zasevajo, so DCK raz-delili v stadij z omejeno (angl. *limited*) in raz-širjeno (angl. *extensive*) boleznijo (158). V zadnjem času pa se je ob posodobljeni TNM-klasifikaciji, ki sicer velja za nedrobnocelične karcinome, pridružil tudi koncept, da naj bi se enaka klasifikacija uvedla in uporab-ljala tudi za drobnocelične karcinome (51, 52).

Mikroskopske značilnosti

Morfološke značilnosti DCK so podobne kot pri drugih neuroendokrinih tumorjih, to je

oblikovanje rozet, trabekul in palisadenje tumorskih jeder v obrobju tumorskih gnezd. Tumor pogosto raste v obliki plaž brez orga-noidne strukture. Celice v premer merijo do velikosti treh zrelih limfocitov, citopazma je pičla, celične meje so nejasne. Jedra so okro-gla do ovalna, občasno tudi vretenasta, kromatin je drobno granuliran, nukleoli neočitni ali odsotni. Prisotne so številne mitoze (preko 60/2 mm²) in obsežne nekroze (159). Obstaja-jo tudi kombinirani drobnocelični karcinomi, ki vključujejo tudi nedrobnocelično kompo-nento žleznega, ploščatoceličnega ali veliko-celičnega karcinoma (slika 9A).

Ultrastrukturno (z elektronsko mikroskop-sko preiskavo) dokažemo številne neuroendo-krine granule, ki merijo do 100 nm v premer, kar lahko prikažemo z imunohistokemični-mi preiskavami z neuroendokriniimi označe-valci (kot so npr. kromogranin, sinaptofizin, CD56) (159) (slika 9B).

Diferencialna diagnoza

Diferencialna diagnoza obsega limfatični/vnet-ni infiltrat, limfome, druge neuroendokrine in metastatske tumorje.

Histogeneza

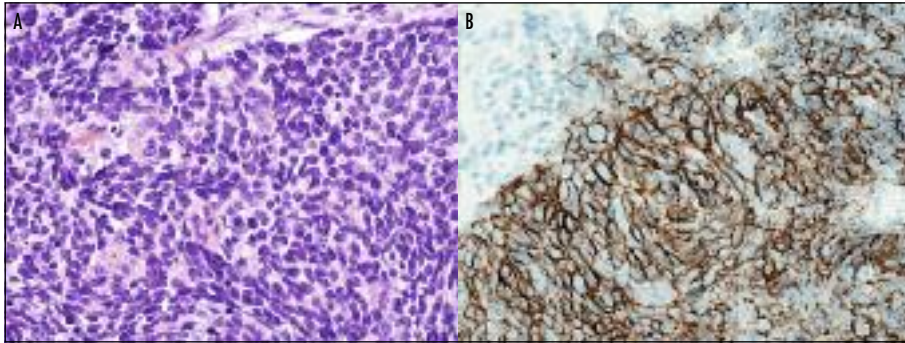
Izvorna celica za razvoj drobnoceličnega kar-cinoma ni povsem razjasnjena, najverjetne-je gre za bronhialno pluripotentno matično celico.

Prognoza

Prognoza je odvisna od zamejenosti tumorja, manj od velikosti primarnega tumorja. Prog-noza je navadno slaba, saj se kmalu pojavijo metastaze (160). Petletno preživetje je pri omejenem stadiju 13,9 %, povprečno preži-vetje je okoli 15–20 mesecev, pri razširjeni bolezni samo 8–12 mesecev (43). Pri omeje-nem stadiju in dobrem odgovoru na kemote-rapijo 20–40 % bolnikov preživi dve leti (161).

Molekularna patogeneza drobnoceličnega karcinoma

Ker je prognoza pri DCK zelo slaba, so pomemb-ne nadaljnje raziskave in odkrivanje moleku-larnih in celičnih nepravilnosti tumorskih celic. Zaradi kompleksnosti molekularnih



Slika 9. Drobnocelični karcinom. A – Gostoceličen tumor, deloma vretenastega izgleda, celice s pičlo citoplazmo, nejasnimi celičnimi mejami, z ovalnimi in okroglimi jedri z drobno znatim kromatinom brez vidnih nukleolov, z mitotsko aktivnostjo in apoptotičnimi telesci. B – tumorske celice z membransko reakcijo na neuroendokrini označevalec CD 56, kar dokazuje prisotnost neuroendokrinih granul.

nepravilnosti DCK je razvoj uspešne tarčne terapije precej otežen.

Poleg analiz kromosomskih aberacij je pomembno določiti spremembe na nivoju tumorskih supresorskih genov, onkogenov, aberantnih signalnih poti, receptorjev tirozinskih kinaz in rastnih dejavnikov, celičnih označevalcev ter raziskati vzrok oz. povod za ponovno aktivacijo molekularnih mehanizmov razvojnih poti (ki so sicer aktivirane v embrionalnem razvoju pljuč) in se značilno pojavljajo pri DCK.

Pri večini drobnoceličnih karcinomov ugotovijo delecijo na številnih kromosomih – npr. 3p, 5q, 13q in 17p (162). Pri vseh drobnoceličnih karcinomih se pojavlja delecija na 3p14.2, kjer se nahaja *FHIT*, ki ima normalno funkcijo pri apoptozi (programirani celični smrti) (163).

Številni DCK imajo mutacije v tumorskih supresorskih genih, tako se npr. mutacija, ki inaktivira *p53*, pojavlja pri 90 % DCK, v 40–70 % pa gre za nepravilno izražanje proteina *p53* (163). Popolno izgubo Rb ali mutacijo Rb dokažejo pri 90 % DCK (164). Pri 75–95 % DCK se zvišano izražajo tudi antiaoptotični proteini (*Bcl-2*) (165).

Prav tako se zvišano izražajo številni receptorji tirozinskih kinaz in rastnih dejavnikov, npr. zvišano izražanje *c-Kit* ugotavljajo pri 79–88 % in *IGF-1* proteina pri 95 % DCK (166, 167). Zvišano izražanje zaznamo tudi pri receptorjih fibroblastnega rastnega dejavnika (angl. *fibroblast growth factor receptor*,

FGFR) in žilnega endotelnega rastnega dejavnika *VEGF*, kar za bolnika pomeni slabo prognozo zaradi zvišane proliferacije tumorskih celic in hitrejšega metastatskega razvoja (167). V zadnjem času je na voljo precej tarčnih zdravil, zaviralcev zgoraj naštetih receptorskih poti, vendar niso tako uspešni, kot je sprva kazalo.

Označevalci celične površine, kamor sodijo adhezijske molekule živčnih celic *NCAM* (*CD56*) (angl. *neural cell adhesion molecule*), uravnavajo rast neuroendokrinih celic, migracijo in njihovo diferenciacijo. *NCAM* dokažemo pri vseh DCK. Čeprav so prisotne tudi v normalnih neuroendokrinih žlezah, v centralnem in perifernem živčevju ter kardiomiocitih, so primerne za tarčno terapijo pri karcinomskih obolenjih. Določene vezavne molekule (ligandi) lahko delujejo kot zaviralci *NCAM* signalne poti in tako zavirajo progres tumorja (168).

Pri DCK so aktivirane tudi številne signalne poti, ki so sicer ključne pri normalnem embrionalnem razvoju pljuč (npr. signalne poti *Hedgehog*, *Notch* in *Wnt*), kar najverjetneje potrjuje hipotezo, da so DCK najslabše diferencirani epitelni tumorji, saj imajo omejeni tumorji tudi neuroendokrini fenotip, ki so prve spoznavne celice v dihalnem epitelu razvijajočih se pljuč (169, 170).

V patogenezi DCK je torej vpletenih zelo veliko signalnih poti, ki jih je treba natančneje analizirati, kar bi omogočilo razvoj najuspešnejše usmerjene (tarčne) terapije in izboljšalo preživetje bolnikov.

DRUGI REDKI PRIMARNI PLJUČNI MALIGNOMI

Ker karcinomi predstavljajo kar 98–99% vseh primarnih pljučnih malignomov, bomo preostale primarne pljučne malignome le na kratko omenili (9).

Primarna pljučna limfoproliferativna obolenja

Primarni pljučni limfomi so zelo redki in predstavljajo le 0,4% vseh limfomov in samo 3,6% Nehodgkinovih limfomov. V pljučih rastejo enostransko ali obojestransko, lahko zajamejo tudi hilusne in mediastinalne bezgavke, občasno tudi prsno steno.

Diagnoza je večkrat težavna zaradi značilnega kliničnega in radiološkega poteka. Prognoza je lahko ugodna, predvsem pri bolnikih, kjer je lezijo mogoče tudi kirurško odstraniti (171).

B-celični limfom marginalne cone tipa MALT

MALT (angl. *mucosa associated lymphoid tissue*) limfomi so ekstranodalni limfomi, ki ga sestavljajo morfološko heterogene drobne B-celice (172–174). Pojavljajo se pri starejših bolnikih okoli 60. leta brez jasnih etioloških dejavnikov. Navadno rastejo periferno kot solitarni nodus ali difuzno bilateralno (obojestransko). Petletno preživetje je okoli 90% celo brez dodatne terapije, vendar se lahko manjši delež limfomov MALT razvije v difuzni velikocelični B-limfom.

Primarni pljučni difuzni velikocelični B-limfomi

Primarni pljučni difuzni velikocelični B-limfomi predstavljajo 5–20% primarnih pljučnih limfomov in se razvijejo v starosti 50–70 let, navadno v periferiji pljuč. Morfologija je podobna kot pri tovrstnih limfomih v drugih lokalizacijah. Petletno preživetje je 50% (173, 174).

Primarni pljučni mezenhimski tumorji

Med maligne tumorje vaskularnega porekla v pljučih uvrščamo pljučni epitelioidni heman-

gioendoteliom, ki je tumor nizkega do vmesnega (intermediarnega) gradusa, ter epitelioidni angiosarkom, ki sodi v skupino žilnih tumorjev visokega gradusa. V večini primerov se pojavljajo v srednjih letih, predvsem pri ženskah 35.–40. leta. Tumorji izvirajo iz endotelnih celic. Prognoza je predvsem pri angiosarkomih slaba, preživetje je okoli dve leti (175).

Sarkomi pljučne vene so izredno redki tumorji (opisanih je le nekaj 10 primerov) in so podobni leiomiosarkomom (imajo gladkomišično diferenciacijo), pojavljajo se pretežno pri ženskah v starosti 50 let (176).

Sarkomi pljučne arterije so prav tako zelo redki tumorji, opisanih je nekaj 100 primerov, pojavljajo se okoli 50. leta. Obstajata dve obliki sarkomov, in sicer intimalni sarkomi, ki imajo fibroblastno ali miofibroblastno diferenciacijo, in muralni sarkomi z gladkomišično diferenciacijo. Metastazirajo v pljuča, mediastinum in oddaljene organe. Prognoza je slaba in preživetje le 14–18 mesecev (177).

Plevropulmonalni blastomi so maligni tumorji otroške dobe, ki se lahko pojavijo že pri novorojenčkih. Kot klinično patološka entiteta pa so priznani šele od leta 1989 (178, 179). Na podlagi mikroskopskih in makroskopskih značilnosti jih lahko razvrstimo v tri skupine: tip I, ki je pretežno cistični, tip II in tip III, ki sta pretežno solidna. Tumorji so grajeni iz vretenastih celic, podobnih fibrosarkomu, in rabdoidnih celic, ki so podobne nezrelim mišičnim celicam. Tip I ima relativno dobro prognozo in petletno preživetje 80–90%, medtem ko imata tip II in tip III petletno preživetje le 50%. Tumorji metastazirajo v hrbtenjačo in skelet.

Pljučni sinovialni sarkomi sodijo med mezenhimske vretenastocelične tumorje, s predeli epitelne diferenciacije. Pojavljajo se pri mlajših bolnikih. Širijo se v prsno votlino, osrčnik, prepono, v trebušno votlino, pri četrtini bolnikov pa metastazirajo tudi v jetra, kosti in možgane. Citogenetsko je v 90% prisotna značilna translokacija s fuzijo SYT-gena na kromosomu 18 z genom SSX1 (ali SSX2) na kromosomu X. Prognoza je slaba in preživetje je manj kot dve leti (180).

LITERATURA

1. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United states today. *J Natl Cancer Inst.* 1981; 66: 1191–308.
2. Boyle P, Antier P, Bartelink H, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version. *Ann Oncol.* 2003; 14: 973–1005.
3. Žakelj MP, Žagar T, Zadnik V. Lung cancer in Slovenia. *Endoscopic Rev.* 2008; 13 (29): 5–13.
4. Bordoni A, Bongiovanni M, Mazzucchelli L, et al. Impact of histopathological diagnosis with ancillary immunohistochemical studies on lung cancer subtypes incidence and survival: a population-based study. *J Cancer Epidem.* 2001; 2011: ID 275758.
5. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108: 525–31.
6. Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The international epidemiology of lung cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol.* 2008; 3: 819–31.
7. Korpany G, Smyth E, Sullivan LA, et al. Antiangiogenic therapy in lung cancer: focus on vascular endothelial growth factor pathway. *Exp Biol Med.* 2010; 235: 3–9.
8. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, eds.: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004.
9. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, eds. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155. IARC Press: Lyon; 2002.
10. Travis WD, Lubin J, Ries L, et al. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer.* 1996; 77: 2464–70.
11. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, et al. International lung cancer trends by histologic type: male : female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer.* 2005; 117: 294–9.
12. Jedrychowski W, Becher H, Wahrendorf J, et al. Effect of tobacco smoking on various histological types of lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1992; 118: 276–82.
13. Charloux AC, Quoix E, Wolkove N, et al. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: 14–23.
14. Higgins IT, Wynder EL. Reduction in risk of lung cancer among exsmokers with particular reference to histologic type. *Cancer.* 1988; 68: 2074–8.
15. Wynder EL, Hoffmann D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res.* 1994; 54: 5284–95.
16. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect.* 1995; 103: Suppl 8: 143–8.
17. Lopez-Abente G, Pollan M, de la Iglesia P, et al. Characterization of the lung cancer epidemic in the European Union (1970–1990). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995; 4: 813–20.
18. Boffetta P, Trichopoulos D. Cancer of the lung, larynx, and pleura. In: *Textbook of Cancer Epidemiology*, Adami HD, Hunter D, Trichopoulos D, eds. Oxford University Press: Oxford; 2002. p. 248–80.
19. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, et al. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimation for 1985. *Int J Cancer.* 1994; 59: 494–504.
20. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, et al. Effects of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1773–80.
21. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs. 2003. p. 85.
22. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, et al. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene.* 2002; 21: 7435–51.
23. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 461–9.
24. Wistuba II, Lam S, Behrens C, et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 1366–73.
25. Prabhu PR, Jayalekshmi D, Pillai MR. Lung cancer and human papilloma viruses (HPVs). Examining te molecular evidence. *J Oncol.* 2012; 2012: 750270.
26. Karanikas V, Zamanakou M, Soukou F, et al. Cytolytic T-cell response against Epstein-Barr virus in lung cancer patients and healthy subjects. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010; 29: 64.
27. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Tumor supressor genes: at the crossroads of molecular carcinogenesis, molecular epidemiology and human risk assessment. *Lung Cancer.* 2001; 34: S7–15.
28. Brambilla E, Moro D, Gazzeri S, et al. Alteration of expression of Rb, p16 (INK4A) and cyclin D1 in non-small cell lung carcinoma and their significance. *J Pathol.* 1999; 188: 351–60.
29. Lu YJ, Dong XY, Shipley J, et al. Chromosome 3 imbalances are the most frequent aberration found in non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer.* 1999; 23: 61–6.

30. Naylor SL, Johnson BE, Minna JD, et al. Loss of heterozygosity of chromosome 3p markers in small-cell lung cancer. *Nature*. 1987; 329: 451-4.
31. Copper CA, Carby FA, Bubb VJ, et al. The pattern of K-ras mutation in pulmonary adenocarcinoma defines a new pathway of tumour development in the human lung. *J Pathol*. 1997; 181: 401-4.
32. Westra WH, Bass IO, Hruban RH, et al. K-ras oncogene activation in atypical alveolar hyperplasia of the human lung. *Cancer Res*. 1996; 56: 2224-6.
33. Yokota J, Kohno T. Molecular footprints of human lung cancer progression. *Cancer Sci*. 2004; 95: 197-204.
34. Hibi K, Trink B, Patturajan M, et al. AIS is an oncogene amplified in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 5462-7.
35. Motoi N, Szoke J, Riely GJ, et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtype. EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 810-27.
36. Thomas RK, Weir B, Meyerson M. Genomic approaches to lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 4384s-91s.
37. Director's Challenge Consortium for the Molecular classification of lung adenocarcinoma, Shedden K, Taylor JM, et al. Gene expression-based survival prediction in lung adenocarcinoma: a multi-site, blinded validation study. *Nat Med*. 2008; 14: 822-7.
38. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 244-85.
39. Bremnes RM, Veve R, Hirsch FR, et al. The E-cadherin cell-cell adhesion complex and lung cancer invasion, metastasis, and prognosis. *Lung Cancer*. 2002; 36: 115-24.
40. Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K, et al. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98: 13784-9.
41. Anon. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and the European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 320-32.
42. Hirsch FR, Paulson OB, Hansen HH, et al. Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung: correlation of clinical and autopsy findings. *Cancer*. 1982; 50: 2433-7.
43. Puglisi M, Dolly S, Faria A, et al. Treatment options for small cell lung cancer – do we have more choice. *Br J Cancer*. 2010; 102: 629-38.
44. Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM, et al. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res*. 1985; 45: 2878-82.
45. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma – analysis of 1,000 autopsied cases. *Cancer*. 1950; 3: 74-85.
46. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 15: 4-9.
47. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*. 1997; 111: 1710-7.
48. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of the malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 706-14.
49. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: what now? *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 671-3.
50. Hirsch FR, Osterlind K, Jensen LI, et al. The impact of abdominal computerized tomography on the pretreatment staging and prognosis of small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 1992; 3: 469-74.
51. Shepherd FA, Crowley J, van Houtte P, et al. The International association for the study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals Regarding the Clinical Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming (Seventh) Edition of the Tumor, Node, Metastasis Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2: 1067-77.
52. Stahel R, Thatcher N, Fruh M, et al. 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: Small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2011; 22: 1973-80.
53. Dacic S. Pulmonary preneoplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 1073-8.
54. Wistuba II, Mao L, Gazdar AF. Smoking molecular damage in bronchial epithelium. *Oncogene*. 2002; 21: 7298-306.
55. Wistuba II. Genetics of preneoplasia: lessons from lung cancer. *Curr Mol Med*. 2007; 7: 3-14.
56. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking. 1955-1960 vs. 1970-1977. *N Engl J Med*. 1979; 300: 381-5.
57. Nicholson AG, Perry LJ, Cury PM, et al. Reproducibility of the WHO/IASLC grading system for the pre-invasive squamous lesions of the bronchus: a study of inter-observer and intra-observer variations. *Histopathology*. 2001; 38: 202-8.
58. Moro-Sibilot D, Jeanmart M, Lantuejoul S, et al. Cigarette smoking, preinvasive bronchial lesions, and autofluorescence bronchoscopy. *Chest*. 2002; 122: 1902-8.
59. Kennedy TC, Proudfoot SP, Franklin WA, et al. Cytopathological analysis of sputum in patients with airflow obstruction and significant smoking histories. *Cancer Res*. 1996; 56: 4673-8.

60. Saccomano G, Archer VE, Auerbach O, et al. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer*. 1974; 33: 256-70.
61. Nagamoto N, Saito Y, Imai T, et al. Roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma: location in the bronchi, depth of invasion and length of axial involvement of the bronchus. *Tohoku J Exp Med*. 1986; 148: 241-56.
62. Wistuba II, Gazdar AF. Lung cancer preneoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2006; 1: 331-48.
63. Colby TV, Wistuba II, Gazdar A. Precursors to pulmonary neoplasia. *Adv Anat Pathol*. 1998; 5: 205-15.
64. Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol*. 2001; 54: 257-71.
65. Franklin WA. Immunophenotypic changes associated with neoplastic transformation of human respiratory tract epithelium. *Lung Cancer*. 1994; 5: 15-36.
66. Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, et al. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Semin Oncol*. 2002; 29: 3-14.
67. Brambilla E, Gazzeri S, Lantuejoul S, et al. p53 mutant immunophenotype and deregulation of p53 transcription pathway (Bcl-2, Bax, and Waf1) in precursor bronchial lesions of lung cancer. *Clin Cancer Res*. 1998; 4: 1609-18.
68. Lantuejoul S, Constantin B, Drabkin H, et al. Expression of VEGF, semaphorin SEMA3F and their common receptors neuropilins NP1 and NP2 in preinvasive bronchial lesions, lung tumours, and cell lines. *J Pathol*. 2003; 200: 336-47.
69. Wistuba II, Gazdar AF. Characteristic genetic alteration in lung cancer. *Methods Mol Med*. 2003; 74: 3-28.
70. Park IW, Wistuba II, Maitra A, et al. Multiple clonal abnormalities in the bronchial epithelium of patients with lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 1863-68.
71. Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, et al. High resolution chromosome 3p allelotyping of human lung cancer and preneoplastic/preinvasive bronchial epithelium reveals multiple, discontinuous sites of 3p allele loss and three regions of frequent breakpoints. *Cancer Res*. 2000; 60: 1949-60.
72. Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, et al. Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. *Oncogene*. 1999; 18: 643-50.
73. Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, et al. Aberrant methylation of p16 (INK4a) is an early event in lung cancer and potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl acad Sci USA*. 1998; 95: 11891-6.
74. Mori M, Rao SK, Popper HH, et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: a probable forerunner in the development of adenocarcinoma of the lung. *Mod Pathol*. 2001; 14: 72-84.
75. Chapman AD, Kerr KM. The association between atypical adenomatous hyperplasia and primary lung cancer. *Br J Cancer*. 2000; 83: 632-6.
76. Yokose T, Doi M, Tanno K, et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung in autopsy study. *Lung Cancer*. 2001; 33: 155-61.
77. Miller RR. Bronchioloalveolar cell adenomas. *Am J Surg Pathol*. 1990; 14: 904-12.
78. Nakanishi K. Alveolar epithelial hyperplasia and adenocarcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med*. 1990; 114: 363-8.
79. Nakahara R, Yokose T, Nagai K, et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: a clinicopathological study of 118 cases including cases with multiple atypical adenomatous hyperplasia. *Thorax*. 2001; 56: 302-5.
80. Kitamura H, Kameda Y, Nakamura N, et al. Atypical adenomatous hyperplasia and bronchioalveolar lung carcinoma. Analysis by morphometry and the expression of p53 and carcinoembryonic antigen. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 553-62.
81. Mori M, Tezuka F, Chiba R, et al. Atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the human lung: their heterogeneity in form and analogy in immunohistochemical characteristics. *Cancer*. 1996; 77: 665-74.
82. Cooper CA, Carby FA, Bubb VJ, et al. The pattern K-ras mutation in pulmonary adenocarcinoma defines a new pathway of tumour development in the human lung. *J Pathol*. 1997; 181: 401-4.
83. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol*. 2010; 21: vii65-71.
84. Thomas CF, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest*. 2001; 119: 1143-50.
85. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1972; 64: 413-21.
86. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22: 934-44.
87. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, et al. Neuroendocrine tumours of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma: an ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 1991; 15: 529-53.
88. Tomaszefski JF, Connors AF, Rosenthal ES, et al. Peripheral vs central squamous cell carcinoma of the lung. A comparison of clinical features, histopathology, and survival. *Arch Pathol Lab Med*. 1990; 114: 468-74.
89. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, et al. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol*. 1985; 16: 569-79.

90. Johnson WW, Elson CE. Respiratory tract. In: Bibbo M, Day L, eds. *Comprehensive cytopathology*, 2nd ed. WB Saunders: Philadelphia, 1997. p. 325-402.
91. Funai K, Yokose T, Ishii G, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 978-84.
92. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 246-50.
93. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al. Lymph node involvement, recurrence, and prognosis in resected small, peripheral, non-small-cell lung carcinomas: are these carcinomas candidates for video-assisted lobectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 111: 1125-34.
94. Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H, et al. Adenosquamous carcinoma of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical features. *Am J Clin Pathol*. 1992; 97: 678-85.
95. Sridhar KS, Bounassi MJ, Raub WJ, et al. Clinical features of adenosquamous lung carcinoma in 127 patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142: 19-23.
96. Naunheim KS, Taylor JR, Skosey C, et al. Adenosquamous lung carcinoma: clinical characteristics, treatment, and prognosis. *Ann Thorac Surg*. 1987; 44: 462-6.
97. Khuder SA. Effects of cigarette smoking on major histological types of cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2001; 31: 139-48.
98. Kondo T, Yamada K, Noda K, et al. Radiologic-prognostic correlation in patients with small pulmonary adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2002; 36: 49-57.
99. Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, et al. Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. *Am J Surg Pathol*. 1980; 4: 365-73.
100. Kodama T, Shimosato Y, Koide T, et al. Endobronchial polypoid adenocarcinoma of the lung. Histological and ultrastructural studies of five cases. *Am J Surg Pathol*. 1984; 8: 845-54.
101. Koss M, Travis W, Moran C, et al. Pseudomesotheliomatous adenocarcinoma: a reappraisal. *Semin Diagn Pathol*. 1992; 9: 117-23.
102. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 246-50.
103. Teraski H, Niki T, Matsuno Y, et al. Lung adenocarcinoma with mixed bronchiolo-alveolar and invasive components: clinicopathological features, subclassification by extent of invasive foci, and immunohistochemical characterization. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 937-51.
104. Rubin BP, Skarin AT, Pisick E, et al. Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10: 77-82.
105. Lau SK, Luthringer DJ, Eisen RN. Thyroid transcription factor-1: a review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2002; 10: 97-102.
106. Mori M, Kaji M, Tezuka F, et al. Comparative ultrastructural study of atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the human lung. *Ultrastruct Pathol*. 1998; 22: 459-66.
107. Westra WH. Early glandular neoplasia of the lung. *Respir Res*. 2000; 1: 163-9.
108. Kitamura H, Kameda Y, Ito T, et al. Cytodifferentiation of atypical adenomatous hyperplasia and bronchioloalveolar lung carcinoma: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Virchows Arch*. 1997; 431: 415-24.
109. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990; 323: 561-5.
110. Merlo A, Herman JG, Mao L, et al. 5'CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumour suppressor p16/CDKN2/MTS1 in human cancers. *Nat Med*. 1995; 1: 686-92.
111. Dai Y, Morishita Y, Mase K, et al. Application of the p53 and K-ras gene mutation patterns for cytologic diagnosis of recurrent lung carcinomas. *Cancer*. 2000; 90: 258-63.
112. Webb JD, Simon C. Novel insights into molecular origins and treatment of lung cancer. *Cell Cycle*. 2010; 9: 4098-105.
113. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; 304: 1497-500.
114. Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Met Rev*. 2010; 29: 49-60.
115. Okudela K, Woo T, Kitamura H. KRAS gene mutations in lung cancer: Particulars established and issues unresolved. *Pathol Int*. 2010; 60: 651-60.
116. Chirieac LR, Dacic S. Targeted therapies in lung cancer. *Surg Pathol Clin*. 2010; 3: 71-82.
117. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*. 2005; 65: 1642-6.
118. Swinson DE, Jones JL, Richardson D, et al. Tumour necrosis is an independent prognostic marker in non-small cell lung cancer: correlation with biological variables. *Lung Cancer*. 2002; 37: 235-40.

119. Silver SA, Askin FB. True papillary carcinoma of the lung: a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21: 43–51.
120. Rodenhuis S, Slebos RJ, Boot AJ, et al. Incidence and possible clinical significance of K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human lung. *Cancer Res.* 1998; 48: 5738–41.
121. Vonlanthen S, Heighway J, Kappeler A, et al. p21 is associated with cyclin D1, p16INK4a and Rb expression in resectable non-small cell lung cancer. *Int J Oncol.* 2000; 16: 951–7.
122. Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, et al. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 4055–63.
123. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2129–39.
124. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, et al. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer.* 2001; 91: 1992–2000.
125. Chang YL, Wu CT, Shih JY, et al. New aspects in clinicopathologic and oncogene studies of 23 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 715–23.
126. Stenbygaard LE, Sorensen JB, Larsen H, et al. Metastatic pattern in non-resectable non-small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 1999; 38: 993–8.
127. Moro D, Brichon PY, Brambilla E, et al. Basaloid bronchial carcinoma. A histologic group with a poor prognosis. *Cancer.* 1994; 73: 2734–9.
128. Castro CY, Ostrowski ML, Barrios R, et al. Relationship between Epstein-Barr virus and lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Hum Pathol.* 2001; 32: 863–72.
129. McDowell EM, Trump BF. Pulmonary small cell carcinoma showing tripartite differentiation in individual cells. *Hum Pathol.* 1981; 12: 286–94.
130. Debelenko LV, Swalwell JI, Kelley MJ, et al. MEN1 gene mutation analysis of high-grade neuroendocrine lung carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000; 28: 58–65.
131. Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124: 285–92.
132. Chang YL, Wu CT, Shih JY, et al. New aspects in clinicopathologic and oncogene studies of 23 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 715–23.
133. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer.* 1994; 73: 2936–45.
134. Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer.* 1999; 86: 608–16.
135. Nappi O, Glasner SD, Swanson PE, et al. Biphasic and monophasic sarcomatoid carcinomas of the lung. A reappraisal of 'carcinosarcomas' and 'spindle-cell carcinomas'. *Am J Clin Pathol.* 1994; 102: 331–40.
136. Hummel P, Cangiarella JF, Cohen JM, et al. Transthoracic fine-needle aspiration biopsy of pulmonary spindle cell and mesenchymal lesions: a study of 61 cases. *Cancer.* 2001; 93: 187–98.
137. Nappi O, Wick MR. Sarcomatoid neoplasms of the respiratory tract. *Semin Diagn Pathol.* 1994; 10: 137–47.
138. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2002; 23: 65–81.
139. Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA. Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 1514–26.
140. Yousem SA, Wick MR, Randhawa P, et al. Pulmonary blastoma. An immunohistochemical analysis with comparison with fetal lung in its pseudoglandular stage. *Am J Clin Pathol.* 1990; 93: 167–75.
141. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 311–24.
142. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol.* 2000; 31: 1255–65.
143. Fink G, Krelbaum Y, Yelin A, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest.* 2001; 119: 1647–51.
144. Anderson C, Ludwig ME, O'Donnell M, et al. Fine needle aspiration cytology of pulmonary carcinoid tumors. *Acta Cytol.* 1990; 34: 505–10.
145. Szyfelbein WB, Ross JS. Carcinoids, atypical carcinoids, and small-cell carcinomas of the lung: differential diagnosis of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Diagn Cytopathol.* 1988; 4: 1–8.
146. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 5: 285–92.
147. Miller RR, Muller NL. Neuroendocrine cell hyperplasia and obliterative bronchiolitis in patients with peripheral carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 653–8.
148. Churg A, Warnock ML. Pulmonary tumorlet. A form of peripheral carcinoid. *Cancer.* 1976; 37: 1469–77.

149. Haley KJ, Drazen JM, Osathanondh R, et al. Comparison of the ontogeny of protein gene product 9.5 chromogranin A and proliferating cell nuclear antigen in developing human lung. *Microsc Res Tech.* 1997; 37: 62-8.
150. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA, et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1285-8.
151. Yousem SA, Hochholzer L. Mucoepidermoid tumors of the lung. *Cancer.* 1987; 60: 1346-52.
152. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer.* 1995; 75: 191-202.
153. Prommegger R, Salzer GM. Long-term results of surgery for adenoid cystic carcinoma of the trachea and bronchi. *Eur J Surg Oncol.* 1998; 24: 440-4.
154. Maziak DE, Todd TR, Keshavjee SH, et al. Adenoid cystic carcinoma of the airway; thirty-two-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112: 1522-31.
155. Johnson DH. Management of small cell lung cancer: current state of the art. *Chest.* 1999; 116: 525S-30S.
156. Zaharopoulos P, Wong JY, Stewart GD. Cytomorphology of the variants of small-cell carcinoma of the lung. *Acta Cytol.* 1982; 26: 800-8.
157. Curran WJ. Therapy of limited stage small cell lung cancer. *Cancer Treat Res.* 2001; 105: 229-52.
158. Stahel RA. Diagnosis, staging, and prognostic factors of small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 1991; 3: 306-11.
159. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 1184-97.
160. Osterlind K, Andersen PK. Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res.* 1986; 46: 4189-94.
161. Lally BE, Urbancic JJ, Blackstock AW, et al. Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist.* 2007; 12: 1096-104.
162. Sato M, Shames DS, Gazdar AF, et al. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2: 327-43.
163. Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol.* 2001; 28: 3-13.
164. Modi S, Kubo A, Oie H, et al. Protein Expression of the RB-related gene family and SV40 large T antigen in mesothelioma and lung cancer. *Oncogene.* 2000; 19: 4632-9.
165. Kaiser U, Schilli M, Haag U, et al. Expression of bcl-2-protein in small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1996; 15: 31-40.
166. Murray N, Salgia R, Fossella FV. Targeted molecules in small cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2004; 31: 106-11.
167. Fischer B, Marinov M, Arcaro A. Targeting receptor tyrosine kinase signalling in small-cell lung cancer (SCLC): what have we learned so far? *Cancer Treat Rev.* 2007; 33: 391-406.
168. Jensen M, Berthold F. Targeting the neural cell adhesion molecule in cancer. *Cancer Lett.* 2007; 258: 9-21.
169. Peacock CD, Watkins DN. Cancer stem cells and the ontogeny of lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2883-89.
170. Collins BJ, Kleeberger W, Ball DW. Notch in lung development and lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2004; 14: 357-64.
171. Parisis H. Forty years literature review of primary lung lymphoma. *J Cardiothorac Surg.* 2011; 6: 23.
172. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, et al. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology.* 1990; 16: 519-31.
173. Fiche M, Caprons F, Berger F, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology.* 1995; 26: 529-37.
174. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, et al. Pulmonary B-cell non-Hodgkin's lymphomas. The value of immunohistochemistry and gene analysis in diagnosis. *Histopathology.* 1995; 26: 395-403.
175. Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, et al. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol.* 1986; 3: 259-87.
176. Oliai BR, Tazelaar HD, Lloyd RV, et al. Leiomyosarcoma of the pulmonary veins. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 1082-8.
177. Nonomura A, Kurumaya H, Kono N, et al. Primary pulmonary artery sarcoma: report of two autopsy cases studied by immunohistochemistry and electron microscopy, and review of 110 cases reported in the literature. *Acta Pathol Jpn.* 1988; 38: 883-96.
178. Baez-Giangreco A, Afzal M, Hamdy MG, et al. Pleuropulmonary blastoma of the lung presenting as posterior mediastinal mass: a case report. *Pediatr Hematol Oncol.* 1997; 14: 475-81.
179. Priest JR, McDermott MB, Bhatia S, et al. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer.* 1997; 80: 147-61.
180. Zeren H, Moran CA, Suster S, et al. Primary pulmonary sarcomas with features of monophasic synovial sarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 25 cases. *Hum Pathol.* 1995; 26: 474-80.

Jerneja Farkaš - Lainščak¹, Helena Koprivnikar², Andreja Kukec³, Mitja Košnik⁴

Najpomembnejši dejavniki tveganja za boleznih dihal

The Most Important Risk Factors for Respiratory Diseases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: boleznih dihal, dejavniki tveganja, tobak, onesnaženost zunanjega zraka, onesnaženost notranjega zraka, alergeni, povzročitelji okužb, izpostavljenost

Boleznih dihal uvrščamo med velike javnozdravstvene probleme, saj predstavljajo pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti prebivalstva. Med več kot 40 različnimi boleznimi dihal so glede na globalno epidemiološko breme v ospredju okužbe zgornjih in spodnjih dihal, astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pljučni rak in tuberkuloza. Med najpomembnejše dejavnike tveganja za boleznih dihal uvrščamo tobak, onesnaženost zunanjega zraka (prašni delci, ozon, dušikov dioksid, žveplov dioksid), onesnaženost notranjega zraka v bivalnem in delovnem okolju (različne kemične snovi, radon, azbest), alergene in povzročitelje okužb. Z vidika zmanjševanja tveganja je pomembno, da poskušamo v največji možni meri zmanjšati vpliv dejavnikov tveganja na prebivalstvo. To lahko v osnovi dosežemo na dva načina: s prizadevanji za odstranitev dejavnika tveganja iz okolja ali s prizadevanji za zmanjšanje izpostavljenosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: respiratory diseases, risk factors, tobacco, outdoor air pollution, indoor air pollution, allergens, infectious agents, exposure

Respiratory diseases are one of the major public health problems as they represent a significant cause of morbidity and mortality. Among more than 40 different respiratory diseases the highest global epidemiological burden is associated with: upper and lower respiratory infections, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer and tuberculosis. The most important risk factors for respiratory diseases are tobacco, outdoor air pollution (particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, sulphur dioxide), indoor air pollution in residential and working environments (different chemical substances, radon, asbestos), allergens and infectious agents. In terms of reducing the risk of respiratory diseases, it is crucial to limit the impact of risk factors on the population as much as possible. This can be achieved in two ways: by removing risk factor from the environment or by reducing the exposure of the population.

¹ Doc. dr. Jerneja Farkaš - Lainščak, dr. med., Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; jerneja.farkas@mf.uni-lj.si

² Helena Koprivnikar, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

³ Asist. Andreja Kukec, dipl. san. inž., Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

⁴ Izr. prof. dr. Mitja Košnik, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

UVOD

Bolezni dihal uvrščamo med velike javnozdravstvene probleme, saj predstavljajo pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti svetovnega prebivalstva (1). Med več kot 40 različnimi boleznimi dihal so glede na globalno epidemiološko breme v ospredju okužbe zgornjih in spodnjih dihal, astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), pljučni rak in tuberkuloza (2, 3).

Globalno epidemiološko breme boleznih dihal

Okužbe dihal so v vseh starostnih skupinah med najpogostejšimi boleznimi nasploh (3). Ocenjuje se, da ima astmo na svetu okrog 300 milijonov ljudi. Astma je tudi najpogostejša kronična bolezen otrok (2). Zmerno do hudo obliko KOPB naj bi imelo okrog 280 milijonov ljudi. Glede na globalne trende naj bi KOPB do leta 2020 zasedla tretje mesto najpogostejših vzrokov smrti (3). Kljub postopnemu zniževanju incidenčne stopnje je leta 2010 za tuberkulozo zbolelo 8,8 in umrlo 1,4 milijona ljudi (4). Leta 2008 je bil pljučni rak pri moških najbolj pogost na novo odkrit rak (pri ženskah na četrtem mestu) in tudi glavni vzrok smrti zaradi raka (pri ženskah drugi najpogostejši). Razlike v incidenčni stopnji pljučnega raka med posameznimi državami in glede na spol odražajo razlike v obdobjih razvoja epidemije kajenja (5).

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) iz leta 2008 lahko 17% vseh smrti na svetu pripišemo naslednjim boleznim dihal:

okužbam spodnjih dihal, KOPB, tuberkulozi in raku pljuč (tabela 1) (6).

Epidemiološko breme boleznih dihal v Sloveniji

V Sloveniji je obolevnost zaradi boleznih dihal na prvem mestu, zlasti na račun pogostih akutnih virusnih in bakterijskih okužb (7). Med kroničnimi boleznimi dihal sta najpomembnejši astma in KOPB. Šuškovič in sodelavci so ocenili, da je pogostost astme pri prebivalcih Slovenije, starih 18–65 let, 16% (8). Kljub temu, da natančnih podatkov o pogostosti KOPB v Sloveniji nimamo, nam grobo epidemiološko sliko dajo izsledki nekaterih raziskav, iz katerih lahko ocenimo, da le-ta znaša 3–10% (9–11). Na področju tuberkuloze se uvrščamo med države z nizko obolevnostjo, število bolnikov pa letno pade za 8–10% (12). V letu 2009 je bilo v Registru za tuberkulozo registriranih 188 bolnikov s tuberkulozo (9,4/100.000 prebivalcev), kar je doslej najnižja zabeležena incidenčna stopnja tuberkuloze v Sloveniji (13). Pljučni rak je bil v letu 2008 po podatkih Registra raka za Slovenijo pri moških s 13,7% deležem na tretjem mestu po pogostosti med vsemi novoodkritimi raki (za rakom prostate in raki kože), pri ženskah pa s 5,4% deležem na četrtem (za rakom dojke, raki kože ter rakom debelega črevesa in danke). V povprečju je med 2004 in 2008 letno za pljučnim rakom obolelo 1.214 oseb, 903 moških in 311 žensk (14). Starostno standardizirana incidenčna stopnja pljučnega raka kaže drugačno sliko pri moških in ženskah: pri prvih se zmanjšuje od sredine devetdesetih

Tabela 1. Deset najpogostejših vzrokov smrti na svetu v letu 2008.

Vzrok smrti	Število smrti (v milijonih)	Delež smrti (%)
Ishemična bolezen srca	7,25	12,8
Možganska kap in druge možgansko-žilne bolezni	6,15	10,8
Okužbe spodnjih dihal	3,46	6,1
Kronična obstruktivna pljučna bolezen	3,28	5,8
Driske	2,46	4,3
HIV/AIDS	1,78	3,1
Rak sapnika, sapnic in pljuč	1,39	2,4
Tuberkuloza	1,34	2,4
Sladkorna bolezen	1,26	2,2
Prometne nezgode	1,21	2,1

let, pri drugih pa več, kar je posledica različnih kadilskih navad med spoloma (15).

Pri umrljivosti zaradi boleznih dihal so v Sloveniji med vodilnimi vzroki pljučni rak, pljučnica (predvsem pri osebah, starejših od 70 let) in kronično dihalno popuščanje kot končna posledica KOPB (7).

Dejavniki tveganja

Dejavnike tveganja, ki so najpogostejše vpleteni v razvoj boleznih dihal, lahko razdelimo v dve skupini. Med prirojene dejavnike tveganja sodijo značilnosti, na katere ne moremo vplivati, kot so spol, starost in dednost. Med pridobljene dejavnike tveganja uvrščamo tiste, ki jih z različnimi ukrepi lahko obvladujemo: tobak, onesnaženost zunanjega zraka, onesnaženost notranjega zraka, alergene, izpostavljenost v delovnem okolju ter povzročitelje okužb (2).

Leta 2000 je SZO pripravila oceno, kakšen delež pri letih življenja, prilagojenih na

zmanjšano zmožnost (angl. *disability-adjusted life years*, DALY; to je enota, ki upošteva število izgubljenih let življenja zaradi prezgodnje smrti in let, preživetih z zmanjšano zmožnostjo – tabela 2) in pri smrti prebivalstva (tabela 3) lahko pripišemo izpostavljenosti posameznemu dejavniku tveganja za boleznih dihal. Podatki kažejo, da lahko v razvitih državah daleč največji delež DALY in smrti pri obeh spolih pripišemo tobaku, ostalim dejavnikom tveganja pa bistveno manj. V državah v razvoju predstavlja pomemben delež DALY in smrti onesnaženost notranjega zraka (zlasti pri ženskah) (2).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA BOLEZNI DIHAL

Tobak

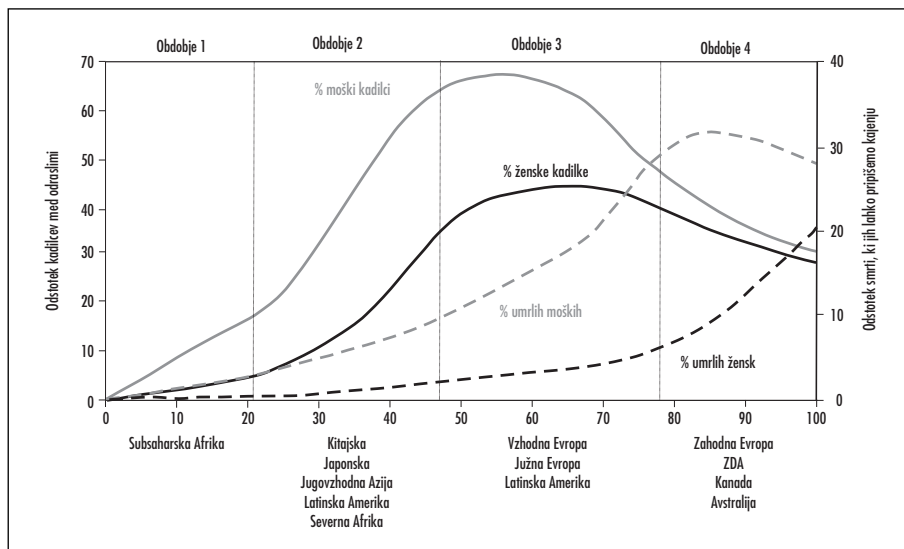
Tobak je najpomembnejši preprečljivi vzrok smrti na svetu. Po ocenah SZO umre globalno zaradi rabe tobaka ena oseba vsakih 6 sekund

Tabela 2. Delež let življenja, prilagojenih na zmanjšano zmožnost, ki ga lahko pripišemo izpostavljenosti posameznemu dejavniku tveganja glede na stopnjo razvitosti države, 2000. DALY – leta življenja, prilagojena na zmanjšano zmožnost (angl. *disability-adjusted life years*).

	Države v razvoju z visoko stopnjo umrljivosti		Države v razvoju z nizko stopnjo umrljivosti		Razvite države	
	Moški	Ženske	Moški	Ženske	Moški	Ženske
Skupaj DALY (v milijonih)	421	412	223	185	118	97
Tobak	3,4%	0,6%	6,2%	1,3%	17,1%	6,2%
Onesnaženost notranjega zraka z dimom, ki nastaja pri gorenju trdnih goriv	3,7%	3,6%	1,5%	2,3%	0,2%	0,3%
Onesnaženost zunanjega zraka v urbanih središčih	0,4%	0,3%	1,0%	0,9%	0,6%	0,5%
Izpostavljenost v delovnem okolju	0,1%	<0,1%	0,9%	0,1%	0,4%	0,1%

Tabela 3. Delež smrti prebivalstva, ki ga lahko pripišemo izpostavljenosti posameznemu dejavniku tveganja glede na stopnjo razvitosti države, 2000.

	Države v razvoju z visoko stopnjo umrljivosti		Države v razvoju z nizko stopnjo umrljivosti		Razvite države	
	Moški	Ženske	Moški	Ženske	Moški	Ženske
Skupaj smrti (v milijonih)	13,8	12,7	8,6	7,4	6,9	6,6
Tobak	7,5%	1,5%	12,2%	2,9%	26,3%	9,3%
Onesnaženost notranjega zraka z dimom, ki nastaja pri gorenju trdnih goriv	3,6%	4,3%	1,9%	5,4%	0,1%	0,2%
Onesnaženost zunanjega zraka v urbanih središčih	0,9%	0,8%	2,5%	2,9%	1,1%	1,2%
Izpostavljenost v delovnem okolju	0,3%	<0,1%	1,6%	0,2%	0,6%	0,1%



Slika 1. Štiri obdobja epidemije kajenja (2).

oziroma je raba tobaka vzrok za eno od desetih smrti (16). Lopez in sodelavci so opisali obdobja epidemije kajenja (slika 1). Izraz epidemija kajenja se nanaša na določene redne vzorce v pogostosti kajenja ter umrljivosti zaradi bolezni, povezanih s kajenjem tobaka. Gre za štiri obdobja pogostosti kajenja pri prebivalstvu, ki jim 20 do 40 let kasneje sledijo podobni vzorci v umrljivosti, ki jo lahko pripisemo kajenju (17).

V prvem obdobju kadi okrog 15 % moških in do 5 % žensk. Na koncu tega obdobja pogostost kajenja med moškimi hitro narašča, prisotnih pa je le malo smrti, povezanih s tobakom (17). V prvem obdobju je kajenje predvsem navada moških iz višjih socialno-ekonomskih razredov (18).

V drugem obdobju odstotek kadilcev med moškimi močno naraste (do 65%), z zamikom enega ali dveh desetletij jim sledijo tudi ženske. Pri moških opazimo naraščanje odstotka smrti, ki jih lahko pripisemo kajenju. Ob koncu tega obdobja raba tobaka že povzroča okoli 10 % smrti med moškimi, a le malo med ženskami. Deleži kadilcev so si lahko podobni med različnimi socialno-ekonomskimi skupinami, morda so malce višji v višjih socialno-ekonomskih razredih (17). Pri moških razlike med socialno-ekonomskimi razredi izginjajo, pri ženskah pa začnejo kaditi naj-

prej tiste iz višjih socialno-ekonomskih razredov (18).

Tretje obdobje zaznamuje pričetek padanja odstotka moških kadilcev, medtem ko se odstotek kadilk med ženskami še povečuje. Najočitnejša značilnost tega obdobja je hitra rast kajenju pripisljive umrljivosti (17).

V četrtem obdobju upada odstotek kadilcev pri obeh spolih. Smrti, ki jih lahko pripisemo kajenju, so sicer pri moških še pogoste, vendar ne naraščajo več. Pri ženskah pa še vedno naraščajo, dosežejo vrhunec kakšnih 20 let za moškimi, nato pa začnejo padati (17). Kajenje postane predvsem navada pripadnikov nižjih socialno-ekonomskih razredov (18).

Če v svetovnem merilu ne bo prišlo do pomembnejših sprememb v razvoju epidemije kajenja, bo leta 2030 zaradi rabe tobaka že okoli 8 milijonov smrti letno. Večina (80 %) teh smrti bo v državah v razvoju (16).

Tobačni dim vsebuje več kot 7.300 kemikalij, med katerimi je vsaj 50 do 60 kancerogenih (19). Povzroča stalno vnetje dihalnih poti, zato se pri kadilcih pojavljajo kašelj, povečano izločanje sluzi in oteženo dihanje, pa tudi pogostejše in resnejše okužbe dihal, vključno s pljučnico. Vzročno je povezano s spremenjeno rastjo pljuč v otroštvu in mladostništvu ter prezgodnjim in pospešenim začetkom upada pljučne funkcije. Številne raziskave so

potrdile vzročno povezanost kajenja z razvojem različnih boleznih dihal in zdravstvenimi stanji, kot so: rak pljuč, KOPB, povečana dovzetnost za okužbe in slabša urejenost astme (19). Kajenje je najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj KOPB. Za KOPB zbolijo 15–50% dolgotrajnih kadilcev (3). Pri pljučnem raku je med desetimi obolenimi osem do devet kadilcev (19). Večje število pokajenih cigaret in daljše trajanje kajenja sta povezana z večjim tveganjem za razvoj naštetih bolezni. Tveganje za zdravje ni bistveno manjše, četudi kadilec kadi cigarete z manjšo vsebnostjo nikotina, katrana in ogljikovega monoksida (19).

Resne in nevarne posledice za zdravje dihal ima tudi pasivno kajenje; to je vdihavanje kombinacije dima, ki izhaja iz gorečega konca tobačnih izdelkov, in dima, ki ga izdahne kadilec (2, 20). Pasivno kajenje je pri odraslih vzročno povezano s pljučnim rakom in pojavom ali poslabšanjem astme, pri otrocih pa z akutnimi okužbami spodnjih dihal, vnetji srednjega ušesa, pojavom ali poslabšanjem astme, zmanjšanjem pljučne funkcije in respiratornimi znaki, kot so kašelj, povečano izločanje sluzi ter oteženo dihanje (20). Oberg in sodelavci so ocenili, da je bilo v letu 2004 pasivnemu kajenju na svetu izpostavljenih 40% otrok, 33% moških nekadilcev in 35% ženskih nekadilk. Izpostavljenosti pasivnemu kajenju lahko v tem letu pripišemo 603.000 smrti, od tega 223.300 zaradi bolezni dihal (okužbe spodnjih dihal, astma in pljučni rak) (21).

V Sloveniji je kajenje tobaka najpomembnejši preprečljivi dejavnik tveganja za smrt (predstavlja 19,7% delež) in DALY (predstavlja 13,7% delež) (22, 23). Zaradi s kajenjem povzročenih bolezni umre okoli polovica rednih kadilcev (24, 25), v Sloveniji okrog 2.800 ljudi letno, in to v povprečju kar šestnajst let prezgodaj. Polovica smrti zaradi kajenja se zgodi med 35. in 69. letom starosti (25). Kadilci, ki so zaradi s kajenjem povzročenih bolezni umrli do 69. leta, so izgubili enaindvajset let svojega življenja (26). Previdne ocene kažejo, da naj bi bilo v Sloveniji letno okoli 300 smrti več zaradi bolezni, povezanih s pasivnim kajenjem (23). Če sodimo po kadilskih navadah in obolenosti, smo v Sloveniji pri moških v četrtem obdobju, pri ženskah pa globoko v tretjem obdobju epidemije kajenja. Pri-

čakujemo, da bo vsaj še dve desetletji naraščalo število prezgodnjih smrti, ki jih lahko pripišemo kajenju (27).

Anketa o zdravju in zdravstvenem varstvu iz leta 2007 je pokazala, da med 15 in več let starimi prebivalci kadi 28,2% moških in 21,7% žensk (redni in občasni kadilci skupaj). Približno tri četrtine vseh kadilcev kadi redno, to je vsak dan. V povprečju kadilci pokadijo 16,2 cigarete dnevno (28).

Leta 1978 je bil delež kadilcev med polnoletnimi prebivalci Slovenije 35,5%. Pomemben upad deleža kadilcev med polnoletnimi prebivalci beležimo med letoma 1988 in 1994, ko je delež padel na približno četrtno. Po tem obdobju se delež kadilcev do leta 2007, ko je znašal 25,4%, ni več pomembno spreminjal (28, 29). Kot kažejo telefonske ankete po letu 2007, ki jih sicer zaradi drugačnega vzorčenja, izbora populacije in metodologije izvedbe ne moremo neposredno primerjati z zgoraj omenjenimi raziskavami, delež kadilcev tudi v letu 2011 ni pomembno drugačen kot leta 2007 in se torej giblje okoli četrtno (30, 31).

Kadilsko vedenje se običajno vzpostavi med adolescenco, saj je kar 80–90% rednih kadilcev začelo kaditi in razvilo kadilske navade do konca mladostništva (32). V raziskavi »Z zdravjem povezano vedenje v šolskem obdobju« iz leta 2010 je 53,1% slovenskih petnajstletnikov povedalo, da je vsaj enkrat v življenju že poskusilo kaditi. Vsaj enkrat na teden ali pogosteje kadi 19,4%, dnevno pa 13,9% petnajstletnikov. V obeh primerih ni razlik med spoloma. Pri starosti 13 let ali manj je prvič poskusilo kaditi tobak 24,3% petnajstletnikov, in sicer značilno več fantov kot deklet (33).

V Sloveniji je bilo leta 2008 tobačnemu dimu iz okolja v zadnjem mesecu različno pogosto in različno dolgo izpostavljenih 49% polnoletnih prebivalcev, kar je pomembno manj kot leta 2006 (64,8% polnoletnih prebivalcev), torej pred uvedbo popolne prepovedi kajenja v vseh zaprtih javnih in delovnih mestih. Vsak dan in skoraj vsak dan je bilo tobačnemu dimu v letu 2008 izpostavljenih 21,4% polnoletnih prebivalcev, kar je pomembno manj kot leta 2006 (27%). Redno kajenje v stanovanjskih prostorih v Sloveniji navaja v letu 2008 12,4% polnoletnih prebivalcev, med gospodinjsvi z otroci pa 8% (31).

Onesnaženost zunanjega zraka

V zunanjem zraku je prisotna mešanica različnih onesnaževal, med katerimi najpogosteje najdemo prašne (trdne) delce, ozon, dušikove in žveplove okside, pa tudi ogljikov monoksid, težke kovine, hlapne organske spojine in pesticide (34).

Izpostavljenost onesnaževalom slabi obrambni sistem zgornjih dihal, saj prizadene tako delovanje migetalčnega epitelijskega kot sestavo in izločanje sluzi. Vpliva lahko tudi na senzorične in gladkomišične celice v steni dihalnih poti, kar se odrazi v povečani reaktivnosti, obilnejšem izločanju sluzi, kašlju in izmečku. V spodnjih dihalih se pokažejo škodljivi učinki na celičnem sloju, ki sodeluje pri izmenjavi dihalnih plinov, in na zmanjšanju funkcijske sposobnosti obrambnih celic (34). Negativni učinki se lahko pokažejo v nekaj urah ali dneh po izpostavljenosti (akutni učinki), kronični učinki pa nastanejo kot posledica dolgotrajne izpostavljenosti (tabela 4). Ocenjeno je, da lahko negativnim učinkom na dihala in obtočila, ki so posledica izpostavljenosti onesnaženemu zraku, letno pripišemo okoli 800.000 prezgodnjih smrti po vsem svetu (35).

Delež prebivalstva, ki fizioloških sprememb zaradi izpostavljenosti onesnaženemu zunanjemu zraku niti ne zazna ali pa občuti le nekatere blažje simptome, je bistveno večji od deleža tistih, pri katerih pride do težjih poslabšanj kroničnih bolezni ali celo do smrti. Ker pa je onesnaženemu zraku izpostavljeno praktično vse prebivalstvo, predstavljajo posledice negativnih učinkov na zdravje veliko javnozdravstveno breme. V dnevih, ko so prisotne visoke koncentracije onesnaževal v zunanjem zraku, naraste poraba zdravil, poveča se število obiskov pri osebnih zdravnikih, v urgentnih ambulantah in število spre-

jemov v bolnišnice. Temu sledi povečanje deleža bolniške odsotnosti z dela, pri otrocih, zlasti tistih z astmo, pa odsotnosti od pouka (34–37). Občutljivost za pojav učinkov na zdravje se med ljudmi razlikuje, prav tako se pri posamezniku spreminja skozi življenjska obdobja. Med občutljive populacijske skupine uvrščamo otroke, nosečnice, starejše in bolnike z nekaterimi kroničnimi boleznimi (npr. astma, alergijska obolenja, KOPB, sladkorna bolezen, bolezn srca in žilja) (34).

Prašni delci

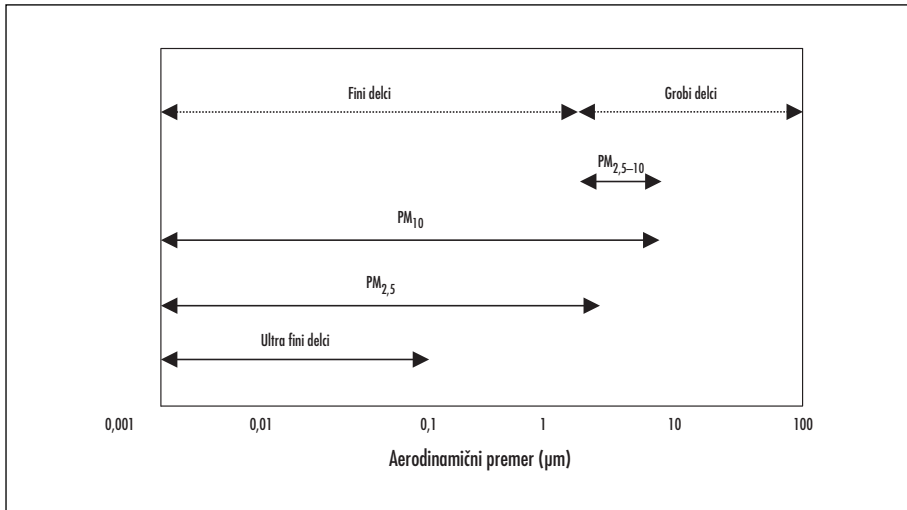
Prašni delci v zunanjem zraku so posledica neposredne emisije prahu v zrak (primarni delci) ali pa nastanejo kot posledica kemijskih reakcij med nekaterimi onesnaževali (sekundarni delci). Delci, na katere so vezane težke kovine (npr. kadmij, arzen, svinec), so bolj toksični (34).

Pomemben vir onesnaženja s prašnimi delci predstavlja promet, predvsem izgorevanje dizelskih goriv, zato beležimo višje koncentracije ob prometnih konicah med delovnimi dnevi. Glede na sezonska nihanja prašnih delcev so koncentracije nižje poleti in višje pozimi (36, 38). Na podlagi aerodinamičnega premera delce (angl. *particulate matter*, PM) delimo na: PM₁₀ – delci z aerodinamičnim premerom do 10 µm, PM_{2,5} – delci z aerodinamičnim premerom do 2,5 µm, PM_{1,0} – delci z aerodinamičnim premerom do 1 µm in UFP – zelo fini delci (angl. *ultra fine particles*) z aerodinamičnim premerom do 0,1 µm (slika 2). Za fine delce je značilno, da v atmosferi ostajajo več tednov in se iz nje odstranjujejo s padavinami. Grobi delci se v atmosferi zadržujejo le nekaj ur, nato pa padejo na površino (36, 38).

Globino prodiranja prašnih delcev vzdolž dihalne poti pogojuje njihova velikost (slika 3).

Tabela 4. Akutni in kronični učinki na dihala zaradi izpostavljenosti onesnaženemu zunanjemu zraku.

Akutni učinki	Kronični učinki
draženje sluznice zgornjih dihal	kronično zmanjšanje pljučne funkcije
zmanjšanje pljučne funkcije	kronična obstruktivna pljučna bolezen
poslabšanje kroničnih bolezni dihal	pljučni rak
	pogostejše pojavljanje okužb zgornjih in spodnjih dihal
	umrljivost zaradi kroničnih bolezni dihal



Slika 2. Prikaz velikosti delcev v zunanjem zraku. PM – angl. particulate matter.

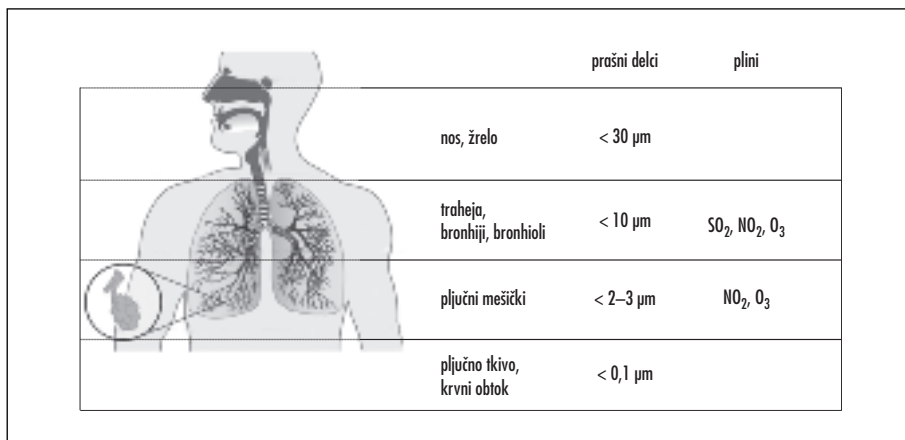
Prašni delci, ki so večji od $10\ \mu\text{m}$, se običajno ustavijo v vlažnem okolju nosne votline in žrela. Do pljučnih mešičkov prodrejo prašni delci, katerih aerodinamični premer znaša manj kot $2\text{--}3\ \mu\text{m}$. Za pojav negativnih učinkov na zdravje so poleg velikosti prašnih delcev pomembne tudi njihove fizikalno-kemijske lastnosti (36). Površina zelo finih prašnih delcev ($<0,1\ \mu\text{m}$) je bistveno večja kot površina enako težkih, vendar večjih prašnih delcev, kar olajša raztapljanje in absorpcijo snovi, ki so vezane nanje. Ker jih alveolarni makrofagi slabše odstranjujejo, ostanejo zelo fini prašni delci dlje časa v področju pljučnih mešičkov in povzročajo draženje (34).

Oksidativni stres je temeljni mehanizem, ki je ob izpostavljenosti prašnim delcem odgovoren za lokalno in kasnejšo sistemsko vnetno reakcijo v organizmu (34). Prašni delci aktivirajo vnetne celice, iz katerih se izločajo vnetni mediatorji (citokini in kemokini) in povzročijo lokalno vnetje. Slednje povzroča zožitev in povečano občutljivost dihalnih poti, ki je pri bolnikih s kroničnimi boleznimi dihal vzrok za akutna poslabšanja. V pljučih lahko zaradi lokalnega vnetja pride do povečanega upora v dihalnih poteh, motene izmenjave dihalnih plinov preko alveolo-kapilarne membrane, oslabitve obrambnih mehanizmov in povečane občutljivosti za okužbe (34, 36).

Ozon

Ozon je zelo reaktiven plin in močan oksidant. Glede na mesto nastanka v atmosferi ločimo: troposferski ali prizemni ozon, ki nastaja v spodnji plasti atmosfere (troposfera obsega pas od zemeljskega površja do $15\ \text{km}$ visoko), in stratosferski ozon, ki se tvori v višji plasti atmosfere (stratosfera obsega pas od 15 do $50\ \text{km}$ nad zemeljskim površjem). Stratosferski ozon nas ščiti pred nevarnimi ultravijoličnimi žarki, vendar se zaradi sproščanja halogeniranih ogljikovodikov njegova koncentracija zmanjšuje (ozonska luknja) (36). Troposferski ali prizemni ozon (v nadaljevanju ozon) nastaja ob prisotnosti sončne svetlobe s fotokemično reakcijo iz dušikovih oksidov in hlapnih organskih spojin. Reakcija je odvisna od temperature zraka in sončnega obsevanja. Zato je onesnaženost zunanjega zraka z ozonom večja poleti. V povprečju se največ ozona nahaja na nadmorski višini med 1.800 in $2.200\ \text{m}$, pri tleh so nihanja njegove koncentracije večja. Izrazit maksimum koncentracij ozona običajno nastopi v zgodnjih popoldanskih urah (okrog 14. ure), ko je sončno obsevanje močno in so temperature zraka najvišje (36).

Pri onesnaževalih v plinasti obliki pogotuje globino prodiranja vzdolž dihalne poti topnost v vodi (slika 3). Plini, ki se boljše raztapljajo v vodi, reagirajo s plastjo sluzi višje



Slika 3. Globina prodiranja posameznih onesnaževal vzdolž dihalne poti. SO_2 – žveplov dioksid, NO_2 – dušikov dioksid, O_3 – ozon.

v dihalni poti, slabše vodotopni plini pa lahko prodrejo vse do pljučnih mešičkov. Žveplov dioksid tako prodre najdlje do bronhiolov, medtem ko dušikov dioksid in ozon prodirata do pljučnih mešičkov (34).

Ozon je močan dražljivec, kar se kaže v draženju ali pekočem občutku v očesni veznici in sluznici zgornjih dihal, bolečinah pri dihanju, občutku stiskanja v prsih ter kašlju. Tako pri zdravih osebah, še posebej pa pri bolnikih s kroničnimi boleznimi dihal, oži dihalne poti in veča njihovo občutljivost ter prizadene obrambno sposobnost dihal. Ob kronični izpostavljenosti ozonu pride do trajnega zoženja malih dihalnih poti in pljučne fibroze, kar povzroči trajno zmanjšanje pljučne funkcije. Prav tako naj bi bilo večje tveganje za pojav astme (34, 36).

Med zdravimi posamezniki obstajajo razlike v občutljivosti za ozon, med občutljive populacijske skupine pa uvrščamo otroke, starejše, bolnike s kroničnimi boleznimi ter vse, ki so zaradi svojega dela ali vadbe na prostem pogosto telesno aktivni (npr. delavci v gradbeništvu, športniki, vojaki).

Dušikov dioksid in žveplov dioksid

Glavni vir onesnaženja zunanega zraka z dušikovim dioksidom je promet. Koncentracije dušikovega dioksida naraščajo s hitrostjo vožnje. Dušikov dioksid sodeluje pri fotokemičnih in oksidacijskih reakcijah, pri katerih nastajajo ozon in kisle padavine (36). Žveplov

dioksid nastaja ob izgorevanju fosilnih goriv (npr. bencina, nafte, premoga), v nekaterih industrijskih procesih (npr. predelava rude) in ob pridobivanju toplotne ter električne energije. Z oksidacijsko reakcijo se v atmosferi ob prisotnosti žveplovega in dušikovega dioksida ter drugih oksidantov tvori žveplova kislina in njene soli, ki v obliki kislega dežja, snega ali kislilnih delcev padejo na površino. Dušikov in žveplov dioksid dražita sluznico dihal in povzročata zoženje dihalnih poti. Prav tako povečata občutljivost dihalnih poti, kar zlasti pri bolnikih s kroničnimi boleznimi dihal povzroča poslabšanja. Oba imata negativen učinek na pljučno funkcijo, slabita obrambno sposobnost dihal in povečujeta dojemljivost za okužbe (34).

Izpostavljenost onesnaženemu zraku v Sloveniji

Po podatkih Agencije Republike Slovenije za okolje raven onesnaženosti zunanega zraka s PM_{10} na vseh izmerjenih območjih presega letno mejno vrednost. Letno število prekorajitev mejne dnevne vrednosti je preseženo na lokaciji Ljubljana Center, Zasavje in Celje. Koncentracija ozona presega mejno letno vrednost na vseh merilnih mestih, razen tistih, ki so izpostavljena neposrednim emisijam iz prometa. Najvišje ravni koncentracij ozona so izmerjene na višjih in nižjih delih Primorske ter na obali (Nova Gorica, Koper). Koncentracije žveplovega dioksida so na vseh merilnih

Tabela 5. Ocena števila preprečenih smrti v enem letu, če bi bila povprečna letna koncentracija PM_{10} $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ oziroma $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. *PM* – angl. *particulate matter*.

Povprečna letna koncentracija PM_{10}	Ljubljana (št. umrlih manj/100.000 prebivalcev)	Celje (št. umrlih manj/100.000 prebivalcev)
$20 \mu\text{g}/\text{m}^3$	66,7	48,6
$10 \mu\text{g}/\text{m}^3$	106,8	76,7

mestih pod mejno letno vrednostjo. Občasne kratkotrajne povišane koncentracije se pojavljajo na višje ležečih krajih v okolici Termoelektrarne Šoštanj in Termoelektrarne Trbovlje. Onesnaženost zraka z dušikovim dioksidom je presežna predvsem na mestih prometnih lokacij (38, 39).

Ocena ogroženosti zdravja zaradi izpostavljenosti PM_{10} je bila v primerjalni evropski raziskavi opravljena za mesti Ljubljana in Celje (40). V oceni je bilo določeno dodatno letno število prebivalcev, ki umrejo zaradi bolezni dihal ter srca in žilja zaradi dolgotrajne izpostavljenosti trenutni stopnji onesnaženja v primerjavi s stopnjo onesnaženja, ki jo predstavlja povprečna letna vrednost $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$, in v primerjavi z zeleno stopnjo onesnaženja (povprečna letna vrednost $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (40, 41). Iz rezultatov je razvidno, da je negativen vpliv onesnaženja zraka s PM_{10} na zdravje ljudi v Sloveniji velik (tabela 5).

Onesnaženost notranjega zraka

Zdravje in delovna sposobnost sta zelo odvisna od kakovosti zraka v prostorih, kjer ljudje bivajo ali delajo. Onesnaževanje notranjega zraka se je pričelo, ko se je pračlovek naselil v zmernem podnebnem pasu, se za zaščito pred mrazom ali drugimi neugodnimi vremenskimi pojavi zatekel v jame ter zakuril ogenj. Po podatkih SZO ima še danes 3 milijarde svetovnega prebivalstva (90 % vaškega prebivalstva v državah v razvoju) v notranjih prostorih odprta ognjišča, na katerih se kot vir energije uporabljajo trdna goriva (npr. premog, les, oglje, živalsko blato, razni odpadki) (42). Dim vsebuje visoke koncentracije različnih onesnaževal, med katerimi so: prašni delci, ogljikov monoksid, dušikovi oksidi, žvepovi oksidi, formaldehid, razne policiklične organske snovi. Zaradi tradicionalne vloge pri skrbi za ogenj in pripravi hrane so našte-

tim onesnaževalom dolgotrajno izpostavljene ženske, pa tudi majhni otroci, kar se kaže v obolevnosti in prezgodnji umrljivosti teh dveh populacijskih skupin (1,5–1,8 milijona prezgodnjih smrti letno). Večino prezgodnjih smrti pri ženskah lahko pripišemo KOPB in pljučnemu raku, pri otrocih pa akutnim okužbam dihal (42).

V razvitih državah se onesnaženosti notranjega zraka namenja vedno večja pozornost, saj ljudje 90 % časa prebijejo v zaprtih prostorih (43). Zrak v zaprtih prostorih je dva do petkrat bolj onesnažen kot zrak na prostem (44). Viri onesnaženja notranjega zraka so: zunanji zrak, človekove aktivnosti ter oprema in materiali (43, 44). Med najpogostejša onesnaževala notranjega zraka v razvitih državah uvrščamo: tobačni dim, lahkohlapne organske spojine, formaldehid, plesni, alergene, azbest, prašne delce, dušikove okside, ogljikov monoksid in radon (44).

Pomembno onesnaževalo zraka v zaprtih prostorih, zlasti bivalnih, je tobačni dim. Nekadilci so izpostavljeni pasivnemu kajenju, za katerega so raziskave pokazale, da ni varne ravni izpostavljenosti (20). Iz številnih virov prehajajo v ozračje zaprtih prostorov lahkohlapne organske spojine. Gre za kemikalije, ki jih najdemo v barvah, lakih, čistilih, lepilih, voskih, repelentih, osvežilcih zraka, pesticidih, gradbenem materialu in (pisarniški) opremi, pa tudi v kemično čiščenih oblačilih. Dražijo očesno veznico, sluznico zgornjih dihal, povzročajo glavobol, slabost in poškodbe več organskih sistemov. Nekatere izmed njih so rakotvorne (44). Iz nekaterih vrst izolacijskih materialov, oblazinenega pohištva in ivernih plošč pronica v notranji zrak formaldehid, ki lahko draži očesno veznico, povzroča glavobol in sproži ali poslabša napade astme. Formaldehid je uvrščen med možne povzročitelje raka pri človeku (rak nosne votline, rak grla). K onesnaženosti notranjega

zraka prispevajo še plesni in alergeni (pršice in domače živali). Iz različnih vrst peči, ki jih ljudje uporabljajo za ogrevanje prostorov ali pripravo hrane, se lahko sproščajo prašni delci, dušikovi oksidi in ogljikov monoksid. Vrsta in koncentracija posameznega onesnaževala je odvisna od vrste naprave (npr. grelniki, odprti kamini, oljne peči, peči na drva, plinski kuhalniki), ustreznosti namestitve in vzdrževanja naprave ter prezračevanja prostorov (44).

Radon

Radon je radioaktivni žlahtni plin, ki nastaja v naravi kot vmesni člen pri radioaktivnem razpadu urana in torija. Radon vedno spremljajo njegovi kratkoživi razpadni produkti, ki nastajajo z radioaktivnimi preobrazbami in se pojavljajo v zraku kot aerosoli (45). Radon in njegovi kratkoživi razpadni produkti prispevajo več kot polovico k dozi, ki jo v povprečju prejme človek od vseh naravnih virov ionizirajočih sevanj in so pomemben povzročitelj pljučnega raka (43–45). Tveganje pljučnega raka se dodatno poveča pri kadilcih, ki so izpostavljeni visokim koncentracijam radona v bivalnem ali delovnem okolju (44).

Radon vstopi v telo z dihanjem. Ker je plin, ga skupaj z zrakom tudi izdihamo, saj v pljučih zaradi sorazmerno dolge razpolovne dobe razpade le manjše število radonovih jeder. Prispevek k celotni dozi zaradi vdihavanja je zato majhen. Njegovi kratkoživi razpadni produkti pa se nalagajo v pljučnem tkivu, kjer se ob radioaktivnih preobrazbah sprosti velika množina energije, kar povzroča poškodbe tkiva (45).

Koncentracija radona v zaprtih prostorih je odvisna od naravnih dejavnikov in dejavnikov, ki so povezani z aktivnostmi človeka. Med naravne spadajo geološke in meteorološke značilnosti, med tiste, ki jih povezujemo s človekom, pa izbira materialov, kakovost gradnje in bivalne navade (zlasti prezračevanje) (46). Radon preide v zrak bivalnih prostorov v največji meri iz tal, zato je pomemben način gradnje, še posebej kakovost temeljev in sten, ki so v stiku s tlemi (45).

V Sloveniji je zgornja dopustna meja za koncentracijo radona v letnem povprečju za domove 400 Bq/m^3 in za delovne prostore 1.000 Bq/m^3 (47). Izmerjena povprečna letna koncentracija radona v zunanjem zraku je

$14,9 \text{ Bq/m}^3$, povprečna letna koncentracija v domovih pa 54 Bq/m^3 (48, 49).

Alergeni

Alergeni so sicer neškodljive snovi, proti katerim pa imunski sistem nekaterih ljudi začne tvoriti protitelesa IgE. Ta sodelujejo v razvoju alergijskega rinitisa, astme in drugih alergijskih bolezni, predvsem pa pri senzibiliziranih osebah poslabšujejo potek astme.

Najpogostejši alergen v zunanjem okolju je cvetni prah vetrocvetnih dreves, trav in zeli. Alergija zaradi peloda je večinoma sezonskega značaja. Leska cveti februarja, jelša in vrba marca, breza aprila, trave maja in junija, trpotec, ambrozija in navadni pelin pa poleti in jeseni. Med drevesnim pelodom je močno alergogen pelod breze. Eno drevo breze razvije več kot 6 milijard pelodnih zrn. Po alergenski moči si sledijo pelod leske, jelše in jesena. Največ bolnikov je preobčutljivih za pelod trav. Med zelmi in pleveli sta najpomembnejša ambrozija in navadni pelin (50).

V notranjem okolju prevladujejo alergeni pršice in alergeni domačih živali. Sodobna energetska varčna gradnja stanovanj, v katerih je zato visoka vlažnost in visoka temperatura, je zelo ugodna za razmnoževanje in razvoj pršic. Alergen so prebavne beljakovine v njihovih iztrebkih. Alergeni so v obliki relativno težkih delcev in se hitro posedejo na tla. V zraku so le med pospravljanjem stanovanja ali med premikanjem v postelji. Živalske dlake, slina in izločki so vir alergenov mačke, psa, konja, morskih prašičkov in drugih sesalcev. V prostoru so navzoči še dolgo po odstranitvi živali. Ker so lahki, ure dolgo lebdijo v zraku. Živalski alergeni se prilepijo na oblačila in se tako prenašajo tudi v prostore, kjer ni živali (50).

Plesni so povsod v človekovem okolju. Alergogene spore izločajo zlasti *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* in *Mucor*. Plesni uspevajo v primerno vlažni in topli klimi, *Cladosporium* pa tudi v hladnem (npr. na živilih v hladilniku). Nekatere plesni so okrog nas navzoče vse leto, druge pa sezonsko, npr. bolj v vlažnem poletju in jeseni (50).

Pogostost alergijske senzibilizacije v splošnem prebivalstvu je od 21,5 % na Islandiji do 45 % v Avstraliji (51). V tej raziskavi so tudi potrdili povezanost med alergijsko senzibili-

zacija in bronhialno preodzivnostjo, ki je značilnost astme. Pogostost astme je med 2,5 % na Islandiji in 12 % na Novi Zelandiji (52). Preko 40 % senzibiliziranih oseb nima nobenih težav (50). Anketa o zdravju in zdravstvenem varstvu iz leta 2007 je pokazala, da ima v Sloveniji med 15 in več let starimi prebivalci 12,9 % alergijske bolezni, 5,7 % pa astmo (28).

Dejavniki tveganja za bolezni dihal v delovnem okolju

Dejavnike tveganja za razvoj ali poslabšanje bolezni dihal najdemo tudi v delovnem okolju. Najpogosteje gre za izpostavljenost vdihavanju različnih organskih (npr. rastlinske in živalske beljakovine, beljakovine mikroorganizmov, nizkomolekularnih alergenov, kot so izocianati, kolofonije) in anorganskih snovi (npr. azbest, prah premoga, kременa, železa, berilija) (7, 53). Simptomi se lahko pojavijo kmalu (npr. poklicna astma, ekstrinzični alergijski bronhioloalveolitis), pogosto pa imajo bolezn dihal, ki so posledica izpostavljenosti dejavnikom tveganja v delovnem okolju, dolgo latentno dobo (tudi do 40 let) (53).

Za več kot 300 različnih kemičnih snovi na delovnih mestih je znano, da lahko povzročijo poklicno astmo. V mnogih industrijsko razvitih državah je poklicna astma najpogostejša poklicna bolezen dihal (7, 53). Okrog 15 % vseh primerov astme je posledica izpostavljenosti na delovnem mestu, podobno velja tudi za KOPB (3).

Za učinkovanje anorganskih snovi na pljuča so pomembni agregatno stanje (trdno, v obliki par ali plinov), velikost delcev in njihove kemične lastnosti. Globino prodiranja agensov v pljuča določata velikost delca in njegova topnost v telesnih tekočinah (slika 3). Kemično inertni delci se kopičijo v pljučnem acinusu, kemično aktivni pa na tkivo delujejo toksično (7). Prevladujoče učinkovanje posamezne anorganske snovi v pljučih je osnova za razdelitev nastalih bolezenskih stanj na: pnevmokonioze (odlaganje trdnih delcev v pljučih), toksični bronhioloalveolitis (citotoksično delovanje vdihanih snovi) in rak dihal (7).

Azbest

Azbest spada v družino verižnih silikatov, ki ga glede na obliko in strukturo delimo v dve

skupini: serpentine (edini predstavnik je kriotil) in amfibole (predstavniki so minerali amozit, antofilit, aktinolit in tremolit). Azbestna vlakna vstopajo v telo z vdihavanjem, redkeje se vnesejo v telo s hrano in vodo. Serpentine so večja vlakna, zaradi česar se zaustavljajo v zgornjih dihalnih poteh in lažje izločajo s kašljem. Amfiboli so manjša vlakna, ki s pomočjo dihanja potujejo do pljučne periferije in tam poškodujejo tudi poprsnico. Glavni viri prisotnih azbestnih vlaken v zraku so rudniki, azbestna proizvodnja, transport in azbestni izdelki ter odpadki (54). Poleg izpostavljenosti azbestu na delovnem mestu je pomembna še izpostavljenost v bivalnem okolju ali pa lokalno onesnaženje (43). V Sloveniji so v kraju Anhovo od leta 1922 do 1996 proizvajali azbestcementne izdelke (54).

Simptomi bolezni, povezanih z izpostavljenostjo azbestu, se pojavijo po dolgi latentni dobi. Poleg pljučnega raka in mezotelioma so pri izpostavljenih tipično prisotni še pljučna fibroza (azbestoza) in različne nemaligne bolezni popljučnice. Tveganje za pljučnega raka je pri izpostavljenih trikrat večje kot pri neizpostavljenih. Pri sočasnem kajenju pa se tveganje množi, tako da je pri azbestu izpostavljenih kadilcih kar 30- do 60-krat večje kot pri neizpostavljenih nekadilcih (55). Tako v Sloveniji kot v ostalem svetu se tveganje mezotelioma povečuje; v zadnjih 30 letih se je tveganje neodvisno od staranja prebivalstva pri nas povečalo za štirikrat. Po podatkih Onkološkega inštituta Ljubljana je bilo v Sloveniji v letih od 1964 do 2007 odkritih 498 primerov mezotelioma, podatki študij pa kažejo, da je med izpostavljenimi pričakovati na en mezoteliom 1–3 primere pljučnega raka, povzročene ga z azbestom. Trend pojavnosti mezotelioma po letu 1994 eksponentno narašča. Glede na uporabljeno količino azbesta, letnico prepovedi uporabe azbesta in način (ne)čiščenja z azbestom onesnaženih delovnih mest ter življenjskega okolja lahko pričakujemo umiritev pojavnosti obolelih za mezoteliomom šele okrog leta 2025 (56).

Povzročitelji okužb dihal

Okužbe dihal sodijo med najpogostejša obolenja v vseh starostnih skupinah. Okužbe zgornjih dihal pogosteje povzročajo virusi, okužbe spodnjih dihal pa bakterije.

Najpogostejši virusni povzročitelji okužb dihal so: rinovirusi, koronavirusi, adenovirusi, virusi influence in parainfluence, enterovirusi, respiratorni sincicijski virus, humani metapneumovirus in bokavirusi. Čeprav prizadenejo virusne okužbe dihal vse starostne skupine, so bolj ogroženi otroci (predvsem do 3. leta starosti), starostniki, bolniki z drugimi osnovnimi boleznimi in imunsko oslajbljeni. Pri njih se pogosteje razvije težka klinična slika okužbe spodnjih dihal (npr. pljučnica, bronhitis, bronhiolitis) in poslabšanje kroničnih boleznih dihal, kot sta astma in KOPB (57).

Med najpogostejše bakterijske povzročitelje okužb dihal uvrščamo *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* in *Moraxella catarrhalis*, ki povzročajo predvsem akutna vnetja obnosnih votlin, pljučnice ter poslabšanja KOPB, medtem ko je *Streptococcus pyogenes* najpogostejši bakterijski povzročitelj akutnega vnetja žrela (58). Pogosto akutno okužbo spodnjih dihal predstavlja zunajbolnišnična pljučnica (pljučnica, ki je ugotovljena pri osebi z normalnim imunskim odzivom v okolju izven bolnišnice ali prva dva dneva po sprejemu v bolnišnico) (59). Slovenski zdravstveno-statistični podatki kažejo, da je bila v zadnjem desetletju (1999–2008) v osnovnem zdravstvu incidenčna stopnja zunajbolnišnične pljučnice pri odraslih (starejših od 15 let) približno 10/1.000 prebivalcev. V slovenske bolnišnice je bilo zaradi zunajbolnišnične pljučnice v povprečju sprejetih približno 6.000 bolnikov na leto. Največji delež hospitalizacij (od 60 % do 70 %) je pripadal starejšim od 65 let (59).

Tuberkuloza je nalezljiva bolezen, ki jo povzroča *Mycobacterium tuberculosis*. Najpogosteje prizadene pljuča, pri tretjini bolnikov pa tudi druge organe. Ker se Slovenija uvršča med države z nizko obolevnostjo, se iskanje bolnikov usmerja v skupine z večjim tveganjem (npr. osebe, ki so bile v tesnem stiku s kužnimi tuberkuloznimi bolniki, brezdomci, oskrbovanci domov za ostarele, priseljeni iz držav z visoko incidenco tuberkuloze, okuženi z virusom HIV) (12).

Hude okužbe dihalnih poti v otroštvu lahko ustavijo normalen razvoj pljuč. Po rojstvu se namreč število alveolov še večja. Če se v delu pljuč alveoli ne razvijejo, se ne razvije niti pljučna cirkulacija, bronhiji pa se razširijo

v bronhiektazije. Te spremembe se na rentgenski sliki vidijo kot enostransko svetla pljuča (Swyer-James-MacLeod sindrom) (7). Hude okužbe dihal v prvem letu starosti za 2,6-krat povečajo verjetnost razvoja bronhialne preodzivnosti (60).

Dednost

Nekatere bolezni dihal imajo jasno genetično osnovo. Pomanjkanje alfa₁-antitripsina močno poveča tveganje razvoja panlobularnega emfizema in KOPB. Bolezen je avtosomnodominantna. Alfa₁-antitripsin je najpomembnejša antiproteaza. Sintetizirajo ga jetra in v manjši meri makrofagi. Bolezen je razlog za manj kot 1 % KOPB (61). V Sloveniji je približno 70 oseb s pomanjkanjem alfa₁-antitripsina (62).

Mutacija gena za kloridne kanalčke povzroči cistično fibrozo. Največkrat se kaže s ponavljajočimi okužbami pljuč, bronhiektazijami in insuficienco eksokrine funkcije trebušne slinavke. S to boleznijo se rodi vsak tritisoči otrok, prenašalec genetsko okvarjenega alela pa je kar vsak trideseti. V Sloveniji je okrog 80 bolnikov s to boleznijo (63).

Dednost je tudi pomemben dejavnik pri razvoju astme. Našli so preko 100 genov, ki so povezani z astmo ali alergijo. Vpliv nekaterih genov se pokaže le ob ustrezni izpostavljenosti, na primer razmerju med prisotnostjo alergenov in endotoksina v bivalnem okolju (64).

OBVLADOVANJE DEJAVNIKOV TVEGANJA

Z vidika zmanjševanja tveganja za bolezni dihal je pomembno, da poskušamo v največji možni meri zmanjšati vpliv dejavnikov tveganja na prebivalstvo. Pri tem je potrebno upoštevati lastnosti posameznega dejavnika tveganja in možne stopnje izpostavljenosti. V osnovi lahko zmanjševanje vpliva dejavnikov tveganja na prebivalstvo dosežemo na dva načina: s prizadevanji za (čim večjo) odstranitev dejavnika tveganja iz okolja (t. i. načelo eliminacije) ali s prizadevanji za zmanjšanje izpostavljenosti dejavniku tveganja (65). Pri prvem načinu ima pomembno vlogo vzpostavljanje ustreznih zakonskih predpisov, izvajanje nadzora ter sprejemanje ukrepov na gospodarski in tehnološki ravni, s pomočjo

Tabela 6. Nekateri ukrepi za odstranitev dejavnika tveganja iz okolja ali zmanjšanje izpostavljenosti.

Odstranitev dejavnika tveganja iz okolja (v čim večji meri)	Zmanjšanje izpostavljenosti dejavniku tveganja
Tobak	
<ul style="list-style-type: none"> • popolna prepoved kajenja v javnih in delovnih prostorih zaprtega tipa • prepoved oglaševanja in promocije tobačnih izdelkov 	<ul style="list-style-type: none"> • ozaveščanje prebivalstva o škodljivosti kajenja in pasivnega kajenja • zmanjšana dostopnost tobačnih izdelkov • pomoč pri opuščanju kajenja
Onesnaženost zunanega zraka – prašni delci, ozon, žveplov dioksid, dušikov dioksid	
<ul style="list-style-type: none"> • zamenjava kurilnih naprav na trdna goriva z napravami na lesno biomaso • namestitve pralnih filtrov in naprav za razžvepljevanje v industrijskih procesih • uporaba čistejših goriv v prometu • vgradnja katalizatorjev • izboljšanje konstrukcije motorjev z notranjim izgorevanjem 	<ul style="list-style-type: none"> • ozaveščanje prebivalstva o krajih in času v dnevu, ko so koncentracije onesnaževal najvišje (sredstva javnega obveščanja) • prilagoditev aktivnosti na prostem • prilagoditev izbire časa prezračevanja prostorov
Onesnaženost notranjega zraka – radon	
<ul style="list-style-type: none"> • prepoved uporabe gradbenih materialov s povišano koncentracijo urana ali radija • prepoved gradnje stavb na neprimerni podlagi (elektrofiltrski pepel, žlindra, rudniška jalovina) 	<ul style="list-style-type: none"> • upoštevanje geoloških značilnosti pri izbiri lokacije za graditve • izbira primerne gradbenega materiala • ustreza kakovost gradnje (temelji in stene v stiku s tlemi) • tesnjenje razpok in odprtín v talni konstrukciji • zmanjšanje časa zadrževanja v prostorih s povišano koncentracijo radona (kletni prostori) • prezračevanje prostorov
Alergeni	
Alergeni pršic	
<ul style="list-style-type: none"> • pršice ubijemo z zamrzovanjem (manjše kose posteljnine in igrače damo v zamrzovalno skrinjo, večje kose v mrzlih mesecih odnesemo na prosto) 	<ul style="list-style-type: none"> • blazine in odeje naj bodo iz umetnih vlaken, ki jih lahko peremo • odvetujemo preproge, tapison, sedežne garniture iz blaga • prezračevanje prostorov
Alergeni domačih živali	
<ul style="list-style-type: none"> • odstranitev živali iz bivalnih prostorov 	<ul style="list-style-type: none"> • živali omejimo vstop v bivalne prostore • žival tedensko kopamo • žival krtačimo zunaj
Plesni	
<ul style="list-style-type: none"> • zmanjšamo vlažnost prostora • odstranitev lončnic iz bivalnih prostorov • čiščenje s klorom 	<ul style="list-style-type: none"> • prezračevanje prostorov (kopalnica) • v stanovanju ne sušimo perila • v zimskih mesecih ogrevamo vse prostore
Pelod	
	<ul style="list-style-type: none"> • ozaveščanje prebivalstva o času cvetenja posameznih alergogenih rastlin (sredstva javnega obveščanja – pelodna napoved) • prilagoditev aktivnosti na prostem (več časa prebijemo v zaprtih prostorih, sprehod po dežju) • prilagoditev izbire časa prezračevanja prostorov (v mestih ne zračimo proti večeru, na deželi pa ne v jutranjih urah) • med sezono cvetenja naj bodo avtomobilska okna zaprta, v avtu ne vključujemo klimatske naprave • perila ne sušimo zunaj
Dejavniki tveganja v delovnem okolju – azbest	
<ul style="list-style-type: none"> • prepoved proizvodnje in prometa z vsemi vrstami azbesta • prepoved recikliranja azbestcementnih gradbenih odpadkov • prepoved metanja in stresanja azbestnih odpadkov 	<ul style="list-style-type: none"> • sanacijo in odstranitev azbestnih proizvodov lahko opravljajo samo pooblaščen službe • pri delu nujna uporaba osebnih zaščitnih sredstev za dihalne poti • pri delu nujna uporaba zaščitnih oblačil
Povzročitelji okužb dihal	
<ul style="list-style-type: none"> • uporaba ultravijoličnih svetilk 	<ul style="list-style-type: none"> • higiena rok (umivanje, razkuževanje) • prezračevanje prostorov • nošenje maske • cepljenje

katerih je mogoče dejavnike tveganja v čim večji meri odstraniti iz okolja. Takih ukrepov ne more sprejemati posameznik, temveč je zanje odgovorna širša družbena skupnost. Primer so ukrepi na področju azbesta, saj sta proizvodnja in uporaba azbesta prepovedani z zakonom, različni pravilniki pa urejajo ravnanje z že vgrajenim azbestom na način, da bi bila izpostavljenost ljudi čim manjša. Podobno je tudi na področju obvladovanja tobaka in nekaterih kemičnih snovi, ki so lahko prisotne v bivalnem in delovnem okolju (43, 65). Upoštevanje načela eliminacije pa ni vedno izvedljivo, kar še posebej velja za dejavnike tveganja, ki so prisotni v naravnem

okolju (npr. radon, alergeni, povzročitelji okužb dihal). V tem primeru je v ospredju oza-veščanje prebivalstva o prisotnosti dejavnikov tveganja v okolju, njihovih učinkih na zdravje in možnostih zmanjšanja izpostavljenosti. Nekateri od ukrepov za dejavnike tveganja, ki smo jih predstavili v prispevku, so prikazani v tabeli 6.

Najpogosteje gre za izpostavljenost več dejavnikom tveganja hkrati, kar omogoča njihovo sinergistično delovanje (učinek na zdravje je večji kot enostavni seštevek učinkov posameznih dejavnikov tveganja). Zato je pomembno, da je ukrepanje kompleksno in poteka na več ravneh hkrati.

LITERATURA

1. World Health Organization. WHO strategy for prevention and control of chronic respiratory diseases. Geneva: World Health Organization; 2002.
2. Bousquet J, Khaltaev N, eds. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Geneva: World Health Organization; 2007.
3. European Respiratory Society. European respiratory roadmap. Recommendations for the future of respiratory medicine. Health care professionals version. Lausanne: European Respiratory Society; 2011.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO Report 2011. Geneva: World Health Organization; 2011.
5. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2008 [internet]. 2008 [citirano 2012 Mar 23]. Dosegljivo na: <http://globocan.iarc.fr/>
6. World Health Organization. The top 10 causes of death [internet]. Geneva: WHO; c2012 [citirano 2012 Mar 23]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
7. Košnik M, ed. Bolezni dihal. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. 4. izdaja. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 353-511.
8. Šuškovič S, Camlek T, Gril M, et al. Prevalenca astme pri odraslih v Sloveniji. Zdrav Vestn. 2011; 80 (6): 451-7.
9. Slaček S. Prevalenca obstruktivnega sindroma v Pomurju. In: Košnik M, ed. Obravnava pljučnega bolnika na intenzivnem oddelku. 5. golniški simpozij. Zbornik predavanj. Golnik: Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo; 2006. p. 134-5.
10. Gržetič - Romčević T, Devčić B, Šonc S, et al. Pomen zgodnjega odkrivanja kronične obstruktivne pljučne bolezni. Zdrav Vestn. 2008; 77 (2): 111-6.
11. Maučec - Zakotnik J, Zaletel - Kragelj L, Vegnuti M, et al., eds. Raziskave CINDI o dejavnih tveganja in učinkovitosti procesa: izsledki raziskav 1990/1991 (Ljubljansko območje), 1996/1997 (Ljubljansko območje), 2002/2003 (Ljubljansko območje, Zdravstvena regija Murska Sobota, Zdravstvena regija Nova Gorica) [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Center za preprečevanje kroničnih bolezni CINDI; 2009 [citirano 2012 Mar 23]. Dosegljivo na: http://cindi-slovenija.net/index.php?option=com_content&task=view&id=249&Itemid=137
12. Eržen D, Žolnir - Dovč M. 24. marec - Svetovni dan boja proti tuberkulozi - Nacionalni program za tuberkulozo v Sloveniji. In: Jakelj A, Eržen D, eds. 13. redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB) v Sloveniji. Zbornik predavanj. Golnik: Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo; 2008. p. 6-11.
13. Košnik M. Uvod. In: Košnik M, ed. 16. redni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB) v Sloveniji. Zbornik sestanka. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; 2011. p. 5.
14. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2011.

15. Pljuča. In: Primic - Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, et al. Preživetje bolnikov z rakom - zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2009. p. 122–33.
16. World Health Organization. WHO Report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. Geneva: World Health Organization; 2011.
17. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control*. 1994; 3 (3): 242–7.
18. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Educational inequalities in smoking among men and women aged 16 years and older in 11 European countries. *Tob Control*. 2005; 14 (2): 106–13.
19. US Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease. A report of the Surgeon General. Rockville: US Department of Health and Human Services; 2010.
20. US Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. A report of the Surgeon General. Rockville: US Department of Health and Human Services; 2006.
21. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011; 377: 139–46.
22. World Health Organization. The European Health Report 2005: public health action for healthier children and populations. Copenhagen: World Health Organization; 2005.
23. Koprivnikar H. Preprečevanje začetka kajenja in zmanjševanje njegovega obsega med mladostniki. Specialistična naloga. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2009.
24. World Health Organization. WHO Report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. Geneva: World Health Organization; 2008.
25. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328 (7455): 1519–28.
26. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from smoking in developed countries 1950–2000. 2nd edition. Geneva: International Union Against Cancer; 2006.
27. Zwitter M. Kajenje in pljučni rak. *Zdrav dih za navdih*. Glasilo društva pljučnih in alergijskih bolnikov Slovenije 2006; 16: 10–2.
28. European Health Interview Survey 2007. Anketa o zdravju in zdravstvenem varstvu [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2009 [citirano 2012 Mar 23]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=46&pi=5&_5_id=347&_5_PageIndex=0&_5_groupId=185&_5_newsCategory=&_5_action>ShowNewsFull&pl=46-5.0
29. Toš N, Malnar B, Hafner - Fink M, et al. Slovensko javno mnenje 2001/3: Raziskava o zdravju in zdravstvu IV. in Raziskava o obrambi in varnosti. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za družbene vede, Center za raziskovanje javnega mnenja in množičnih komunikacij; 2001.
30. Koprivnikar H, Zupanič T. Razširjenost kajenja v Sloveniji. In: Povzetki strokovnega srečanja ob Svetovnem dnevu brez tobaka 2011. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2011. p. 21–3.
31. Koprivnikar H. Izpostavljenost tobačnemu dimu in kadilske navade polnoletne populacije RS v letih 2006 in 2008. In: Strokovno srečanje ob Svetovnem dnevu brez tobaka 2008. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2008. p. 13–6.
32. US Department of Health and Human Services. Preventing tobacco use among youth and young adults. A Report of the Surgeon General. Rockville: US Department of Health and Human Services; 2012.
33. Jeriček Klanšček H, Roškar S, Koprivnikar H, et al. Neenakosti v zdravju in z zdravjem povezanih vedenjih slovenskih mladostnikov. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2011.
34. Kuenzli N, Perez L, Rapp R. Air quality and health. Lausanne: European Respiratory Society; 2010.
35. Cohen AJ, Ross-Anderson H, Ostro B, et al. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *J Toxicol Environ Health*. 2005; 68 (13–14): 1301–7.
36. World Health Organization. Air quality guidelines – global update 2005. Geneva: World Health Organization; 2006.
37. Farkaš - Lainščak J, Kukec A, Bizjak M, et al. Onesnaženost zunanjega zraka in učinki na zdravje. In: Zdravje in okolje. Izbrana poglavja. Gradivo za študente. II. del: Naravno in grajeno okolje. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje; 2011. p. 63–77.
38. Bolte T, Šegula A, Murovec M, et al. Kakovost zraka v Sloveniji v letu 2009. Ljubljana: Agencija Republike Slovenije za okolje; 2010.
39. Planinšek A, Bolte T, Gjerek M, et al. Ocena onesnaženosti zraka z žveplovim dioksidom, dušikovimi oksidi, delci PM₁₀, ogljikovim monoksidom, benzenom, težkimi kovinami (Pb, As, Cd, Ni) in policikličnimi aromatskimi ogljikovodiki (PAH) v Sloveniji za obdobje 2005–2009. Ljubljana: Agencija Republike Slovenije za okolje; 2010.
40. Boldo E, Medina S, LeTierre A, et al. Aphis: Health impact assessment of long-term exposure to PM_{2.5} and PM₁₀ in 23 European cities. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21 (6): 449–58.

41. Vlada Republike Slovenije. Operativni program varstva zunanjega zraka pred onesnaževanjem s PM₁₀. Ljubljana: Vlada Republike Slovenije; 2009.
42. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. The health effects of indoor air pollution exposure in developing countries. Geneva: World Health Organization; 2002.
43. Eržen I, ed. Zdravje in okolje: izbrana poglavja. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2010.
44. US Environmental Protection Agency. Care for your air: a guide to indoor air quality. Washington: US Environmental Protection Agency; 2008.
45. Vaupotič J. Radon. In: Čakš T, ed. Navodila in priročnik za vaje iz higijene. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za higieno; 2002. p. 124–31.
46. Popit A, Vaupotič J. Indoor radon concentrations in relation to geology in Slovenia. Environ Geol. 2002; 42: 330–7.
47. Uredba o mejnih dozah, radioaktivni kontaminaciji in intervencijskih nivojih. Ur. l. RS št. 49/2004.
48. Vaupotič J, Kobal I, Križman M. Background outdoor radon levels in Slovenia. Nukleonika. 2010; 55: 579–82.
49. Križman M, Ilić R, Škvarč J, et al. A survey of indoor radon concentrations in dwellings in Slovenia. In: Glavič - Cindro D, ed. Proceedings of symposium on radiation protection in neighbouring countries in Central Europe. Ljubljana: Jožef Stefan Institute; 1996. p. 66–70.
50. Franklin AN, Busse WW, Bochner BS, et al. Middleton's allergy: principles and practice. 7th edition. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2009.
51. Chinn S, Burney P, Sunyer J, et al. Sensitization to individual allergens and bronchial responsiveness in the ECRHS – European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J. 1999; 14 (4): 876–84.
52. Janson C, Chinn S, Jarvis D, et al. Physician-diagnosed asthma and drug utilization in the European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J. 1997; 10 (8): 1795–802.
53. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167 (5): 787–97.
54. Šešok J. Splošno o azbestu. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2006.
55. Kukec A, Zadnik V. Za zdravje tvegana vedenja v odnosu do okolja. V: Zdravje in okolje. Izbrana poglavja. Gradivo za študente. II. del: Naravno in grajeno okolje. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje; 2011. p. 150–61.
56. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Državni program obvladovanja raka v Sloveniji 2010–2015. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2010.
57. Petrovec M. Mikrobiološka diagnostika virusnih okužb dihal. In: Berden J, Jamšek Č, Jamšek K, eds. Okužbe dihal: zbornik predavanj. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2008. p. 93–100.
58. Bertonecelj M. Občutljivost povzročiteljev okužb dihal osamljenih v medicinskem mikrobiološkem laboratoriju v obdobju 2004–2006. Diplomsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta; 2007.
59. Mušič E, Osolnik K, Tomič V, et al. Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010). Zdrav Vestn. 2010; 79 (3): 245–64.
60. Vonk JM, Boezen HM, Postma DS, et al. Perinatal risk factors for bronchial hyperresponsiveness and atopy after a follow-up of 20 years. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114 (2): 270–6.
61. Stoller JK. Key current clinical issues in alpha-1 antitrypsin deficiency. Respir Care. 2003; 48 (12): 1216–21.
62. Osolnik K. Redke pljučne bolezni – pomanjkanje alfa-1-antitripsina, EABA in z zdravili povzročeni pnevmonitisi, primarni pljučni limfomi. In: Drnovšek - Kaljanac M, Poles J, eds. Srečanje Združenja pnevmologov Slovenije. 90 let Bolnišnice Topolšica. Redke pljučne bolezni: zbornik sestanka. Golnik: Združenje pnevmologov Slovenije; 2009. p. 178–81.
63. Kotnik - Pirš A, Borinc - Beden A. Slovenski register otrok s cistično fibrozo in zgodnje eradikacijsko zdravljenje okužbe z bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*. In: Košnik M, ed. 9. golniški simpozij. Zbornik prispevkov. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; 2009. p. 35–7.
64. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ. 2009; 181 (9): E181–90.
65. Eržen I. Onesnaženo okolje in rak. Zdrav Vestn. 2007; 76: 781–5.

Prispelo 14. 3. 2012

Metoda Lipnik Štangelj¹, Mihaela Zidarn²

Mukolitiki, ekspektoransi in antitusiki

Mucolytics, Expectorants and Antitussives

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kašelj, mukolitiki, ekspektoransi, antitusiki

Kašelj je pomemben bolezenski znak. Med vzroki kašlja so okužbe dihalnih poti, kronična obstruktivna pljučna bolezen, astma, pljučni rak, bronhiektazije in številne druge pljučne bolezni ter kajenje ali tujek v dihalnih poteh. Pogosti so tudi izvenpljučni vzroki, predvsem vračanje želodčne vsebine, postnazalno zatekanje pri rinitisu idr. Kašelj zdravimo tako, da zdravimo bolezen, ki ga povzroča. V redkih primerih je smiselno simptomatsko zdravljenje kašlja, npr. za olajšanje izkašljevanja se pri bolnikih s cistično fibrozo uporablja dornaza α . Zaradi kašlja, ki je posledica okužbe zgornjih dihal, se bolniki pogosto odločijo za samozdravljenje. Učinkovitost in varnost mnogih pripravkov, ki se uporabljajo v ta namen, ni bila potrjena z ustreznimi študijami, njihova uporaba pa je v določenih primerih lahko celo nevarna. V prispevku so predstavljeni mukolitiki in ekspektoransi, ki spreminjajo fizikalno-kemijske lastnosti sluzi in naj bi s tem olajšali izkašljevanje. Posebej so predstavljeni tudi antitusiki, ki zavirajo refleks kašlja. Uporabni so, kadar ne ugotovimo nobenega organskega vzroka za kašelj, ter za zaviiranje kašlja pri neozdravljivih boleznih v paliativne namene. Prikazani so mehanizmi delovanja, terapevtska uporabnost in nevarnosti uporabe zdravil ter opisani najpogosteje uporabljani predstavniki zdravil.

425

ABSTRACT

KEY WORDS: cough, mucolytics, expectorants, antitussives

Cough is an important disease symptom. Causes of cough are respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, lung cancer, bronchiectasie, and many other lung diseases, but also smoking, airway foreign body. Common extra pulmonary causes of cough are gastroesophageal reflux, rhinitis with postnasal drip, etc. Cough treatment should be always directed at the underlying cause of cough. In rare cases, it is reasonable to treat symptomatic cough, i.e. to facilitate expectoration in patients with cystic fibrosis using dornase α . Due to cough caused by upper respiratory tract infection, patients often opt for self-medication. The efficacy and safety of many products that are used for this purpose has not been confirmed by appropriate studies and their use may, in certain cases, even be dangerous. In the article, mucolytic agents and expectorants that alter physical and/or chemical properties of the mucus and facilitate coughing are described. In addition, antitussive drugs which inhibit a cough reflex are also presented. They are useful when organic cause of cough could not identified, and for treatment of cough in palliative purposes. Mechanisms of action and therapeutic usefulness of drugs are described, and the most commonly used drug representatives are outlined.

¹ Prof. dr. Metoda Lipnik - Štangelj, dr. med., mag. farm., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana; metoda.lipnik-stangelj@mf.uni-lj.si

² Asist. dr. Mihaela Zidarn, dr. med., Klinika za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetna Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

UVOD

Kašelj je fiziološki fenomen, ki se kaže kot nenaden, eksploziven izdih. Njegov namen je čiščenje dihalnih poti, saj se z njim izločijo tujki, ki so v dihala zašli z vdihom. Odstranijo se tudi odmrle celice in odvečna sluz, ki se lahko zaradi vnetja tvori v večjem obsegu. Kašelj lahko izzovemo hoteno, lahko pa nastane tudi refleksno (1, 2).

Poleg svoje fiziološke vloge je kašelj tudi pomemben bolezenski znak, ki ga pogosto zdravimo z zdravili. Po trajanju ga delimo na akutni in kronični kašelj. Med pogostimi vzroki kašlja so okužbe dihalnih poti, kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), astma, pljučni rak, bronhiektazije in boleznj pljučnega intersticija. Pogosti so tudi izvenpljučni vzroki, predvsem vračanje želodčne vsebine ter postnazalno zatekanje pri rinitisu. Kronični kašelj lahko povzročijo tudi številne druge bolezni, kot npr. prirojene anomalije, cistična fibroza, primarna ciliarna diskinezija, Tourette-ov sindrom, sarkoidoza, srčno popuščanje idr. Kašelj ima lahko psihogeni izvor, lahko ga povzročimo z zdravili (npr. zaviralci angiotenzinske konvertaze) ali pa so vzrok kašlja aspiracija, polutanti v ozračju in kajenje (3–5). Pri majhnih otrocih je pogost vzrok kroničnega kašlja tujek v dihalnih poteh (6, 7).

Kašelj najpogosteje zdravimo tako, da zdravimo bolezen, ki ga povzroča. Kašelj po okužbi zgornjih dihal lahko traja 6–8 tednov. V primeru, da izrazito moti kakovost življenja in se epizode kašlja ponavljajo, je smiselno kratkotrajno simptomatsko zdravljenje z bronhodilatatorji. Če se epizode kašlja ponavljajo in ob tem dokažemo tudi bronhialno preodzivnost, uvedemo tudi zdravljenje z inhalacijskim steroidom v času prebolevanja okužbe dihal (3).

Z diagnostiko začnemo, kadar kašelj po okužbi traja več kot 6–8 tednov, če ob začetku kašlja niso bili prisotni simptomi in znaki okužbe dihal in kadar bolnik navaja še druge težave, zaradi katerih je potrebna nadaljnja diagnostika, kot so splošna prizadetost, hemoptiza ali sum na inhalacijo tujka (8). Primarna pljučna bolezen je veliko bolj pogosta pri bolnikih s produktivnim kašljem (9). Za začetek diagnostike se prej odločimo pri kadil-

cih, kjer je zgolj sprememba značilnosti kašlja lahko simptom pljučnega raka. Osnovna diagnostična metoda je rentgenska slika pljuč. Če so na rentgenski sliki pljuč prisotne spremembe, se na podlagi izvida ter anamneze in statusa odločimo o nadaljnji diagnostiki in zdravljenju. Pri normalni rentgenski sliki pljuč so najbolj pogosti vzroki kroničnega kašlja vračanje želodčne vsebine, rinitis s postnazalnim zatekanjem, astma in eozinofilni bronhitis. V nadaljnji diagnostiki uporabljamo predvsem usmerjeno anamnezo, preiskavo pljučne funkcije z metaholinskim testom, če je metaholinski test negativen, pa tudi preiskavo inducirane izmečka. Opravimo lahko kožne teste alergije.

V primeru pozitivnega metaholinskega testa začnemo z zdravljenjem astme. Pri najdobi eozinofilcev v izmečku potrdimo eozinofilni bronhitis, ki ga zdravimo z inhalacijskimi steroidi. Pri anamnezi rinitisa in/ali vidnih kliničnih znakov postnazalnega zatekanja zdravimo rinitis. Kadar bolniki navajajo zgago in vračanje želodčne vsebine, gre najverjetneje za gastroezofagealno reflukso bolezen (GERB), čeprav do 75 % bolnikov z GERB zgage ne občuti. Značilna je tudi anamneza občutka tujka v grlu ali žrelu, pogosto so vidni znaki draženja, npr. pordelo žrelo. Pri bolnikih z GERB se pogosto pojavlja kašelj med hranjenjem ali po obroku ter med govorjenjem (10). Pri kroničnem kašlju in sumu na GERB izvedemo diagnostično-terapevtski poskus zdravljenja GERB. Neredko je za umiritev kašlja potrebna popolna zavora izločanja želodčne kisline, kar lahko dosežemo s polnim odmerkom zaviralca protonske črpalke, ki mu dodamo še zaviralec histaminskih receptorjev H_2 v večernem odmerku (11). Pozitiven učinek imajo tudi prokinetiki. Zelo pomemben je ustrezen higiensko-dietni režim. Pri bolniku je lahko hkrati prisotnih tudi več vzrokov za kašelj.

Okužbe zgornjih dihal so zelo pogoste, praviloma jih spremlja kašelj, ki je moteč. Bolniki se pogosto odločajo za samozdravljenje ter za zdravljenje po nasvetu farmacevta v lekarni. Ta prispevek je namenjen pregledu zdravil, ki so na voljo v lekarnah, večinoma brez recepta in se pogosto uporabljajo za samozdravljenje kašlja.

ZDRAVILA, KI OLAJŠUJEJO IZKAŠLJEVANJE

Zdravila, ki olajšujejo izkašljevanje (mukolitiki in ekspektoransi), spremenijo fizikalno-kemijske lastnosti sluzi, s tem zmanjšajo njeno viskoznost in olajšajo muko-ciliarni prenos. Na fizikalno-kemijske lastnosti sluzi vpliva sestava glikoproteinov, ki jih delimo v tri skupine: fukomucine, ki so nevtralni, ter sialomucine in sulfomucine, ki so kisli. Sialomucini običajno predstavljajo večinski delež sluzi v dihalnih poteh. Pri kroničnem vnetju dihalnih poti se poveča delež fukomucinov in kasneje sulfomucinov, zato se viskoznost sluzi poveča. Zaradi povečane viskoznosti sluzi je oteženo čiščenje dihalnih poti in kašelj (6, 12, 13).

Za optimalen učinek mukolitikov in ekspektoransov je treba zagotoviti zadovoljiv vnos tekočine v organizem, kar pogosto že samo olajša izkašljevanje. Slab nadzor nad uporabo tovrstnih zdravil lahko povzroči hude zaplete in dihalno stisko pri majhnih otrocih. Težave lahko nastanejo tudi pri bolnikih, pri katerih povečana količina sluzi v dihalnih poteh moti pretok zraka (6, 7). Kljub temu da bi bil učinek zdravil za olajšanje izkašljevanja pri kroničnih pljučnih boleznih, pri katerih je poglaviti simptom kašelj z izmečkom (KOPB, bronhiektazije), zaželen, dosedanje klinične raziskave niso potrdile njihove učinkovitosti (14, 15).

Mukolitiki

Mukolitiki ali sekretolitiki delujejo na različne načine. Direktni mukolitiki cepijo vezi v molekulah in s tem zmanjšajo viskoznost sluzi. Takšni spojini sta N-acetilcistein in dornaza α . N-acetilcistein cepi disulfidne mostove v molekulah glikoproteinov, dornaza α pa razgrajuje DNA v gnojnih izločkih.

Viskoznost sluzi zmanjšujejo tudi mukoregulatorji, ki povečujejo količino sialomucinov in zmanjšujejo količino sulfomucinov ter s tem povečujejo delež seroznega izločka. Med mukoregulatorje spadata bromheksin in ambroksol. Obe učinkovini delujeta tudi kot mukokinetik ali sekretomotorik, ker spodbujata gibljivost bronhialnega migetalčnega epitelijskega ter s tem olajšata gibanje sluzi v dihalnih poteh. Ambroksol tudi spodbuja izgradnjo

in sproščanje surfaktanta iz pnevmocitov ter s tem zmanjša adhezijo sluzi in olajša njeno drsenje v dihalnih poteh (12, 13).

N-acetilcistein

N-acetilcistein je derivat aminokisljine cisteina. Cepi disulfidne mostove v glikoproteinih, zato mu pripisujejo mukolitični učinek. Deluje tudi kot antioksidant. N-acetilcistein se namreč v telesu deacetilira v cistein, ki se v celicah vgradi v glutation. Glutationski oksidacijsko-redukcijski sistem je pomemben obrambni mehanizem organizma pred radikali; glutation torej zmanjšuje oksidacijski stres. N-acetilcistein je donor sulfhidrilnih skupin, zato se uporablja tudi kot protistrup pri zastrupitvah s paracetamolom. Za zdravljenje zastrupitev se uporabljajo večji odmerki, kot za lajšanje kašlja, običajno parenteralno, saj je njeno biološka uporabnost pri peroralni uporabi razmeroma majhna (približno 4–10%).

N-acetilcistein se po peroralni uporabi hitro absorbira. Največja plazemska koncentracija je dosežena v 1–2 urah po zaužitju. V 50% se veže na plazemske beljakovine. V tkivih je acetilcistein prost ali vezan preko šibkih disulfidnih vezi na proteine. Del učinkovine se vgradi v peptidne verige, del pa dimerizira v N,N-diacetilcistein. Razpolovna doba acetilcisteina je približno 6 ur. 30% acetilcisteina se izloča z urinom, večinoma v obliki sulfata (12, 16).

Ker N-acetilcistein zelo slabo prodira v dihalne poti, je koristnost njegove uporabe pri zdravljenju kašlja vprašljiva. Nekatere študije so pri bolnikih s KOPB ugotovljale minimalno terapevtsko učinkovitost, ki pa ni bila potrjena v vseh študijah. Smernice za zdravljenje KOPB uporabe mukolitikov ne priporočajo (15).

Dornaza α

Dornaza α je rekombinantna humana deoksiribonukleaza I, z genskim inženiringom pridobljena oblika naravnega humanega encima, ki cepi zunajcelično DNA. Dornaza α redči gnojno sluz, ki nastaja zaradi kroničnih okužb dihalnih poti. Gnojni izločki vsebujejo visoke koncentracije zunajcelične DNA, gostega polianiona, ki se sprosti iz razpadlih levkocitov. Dornaza α razgrajuje DNA v izločku in

s tem v veliki meri zmanjša viskoznost sluzi bolnikov s cistično fibrozo. Vnašamo jo s pomočjo inhalacij. Razgrajuje se s proteazami, ki so prisotne v bioloških tekočinah (13, 16, 17). Učinkovitost je potrjena pri bolnikih s cistično fibrozo. Pri bolnikih z idiopatskimi bronhiektazijami učinkovitosti dornaze α niso potrdili; zdravilo je lahko celo potencialno nevarno (18–21).

Bromheksin

Bromheksin je sintetični derivat zeliščne učinkovine – vazicina. Deluje kot mukolitik in mukokinetik. Povečuje delež seroznega bronhialnega izločka in pospešuje prenos sluzi z aktiviranjem ciliarnega epitelijskega. Pri sočasnem dajanju bromheksina se povečajo koncentracije antibiotikov (amoksicilina, eritromicina, oksitetraciklina) v izmečku in v sluzi dihalnih poti.

Bromheksin se hitro in povsem absorbira iz prebavil. Biološka uporabnost je približno 25 %. Preko 90 % bromheksina v plazmi je vezanega na proteine. Presnovi se v različne hidroksilirane presnovke in v dibromantranilno kislino. Razpolovni čas bromheksina je zelo kratek; približno ena ura. Presnovki se izločajo preko ledvic, manj kot 1 % pa se izloči z urinom v nespremenjeni obliki (12, 16).

Ambroksol

Ambroksol spada v skupino substituiranih benzilaminov. Povečuje delež seroznega bronhialnega izločka, spodbuja gibljivost bronhialnega migetalčnega epitelijskega ter s tem poveča transport sluzi. Ambroksol je močan zaviralec Na^+ kanalčkov. Spodbuja sintezo in sproščanje surfaktanta iz pnevmocitov, s tem zmanjša adhezijo sluzi in olajša njeno drsenje v dihalnih poteh. Ambroksol tudi zavira sproščanje histamina iz mastocitov ter sproščanje levkotrienov in citokinov iz levkocitov. Novejše študije so pokazale, da ambroksol deluje tudi kot antioksidant.

Po zaužitju se ambroksol skoraj v celoti absorbira in doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po 1–3 urah. Biološka uporabnost je večja kot 60 %. Ambroksol se v približno 80 % veže na beljakovine v plazmi. Prehaja skozi posteljico in ga je mogoče najti tudi v materinem mleku. Razpolovna doba ambroksola v plazmi je med 7 in 12 urami. Večina ambrok-

sola se izloči preko ledvic v obliki presnovkov, preostanek (manj kot 10 %) pa se izloči nespremenjenega (12, 16).

Ekspektoransi

Ekspektoransi povečujejo izločanje sluzi. Delimo jih v direktne in indirektno ekspektoranse (12).

Direktni ekspektoransi

Med direktne ekspektoranse spadajo nekatere soli kot npr. amonijev klorid in kalijev jodid. Po absorpciji v organizem se izločajo tudi preko žlez v dihalnih poteh. Zaradi izločanja soli se iz žlez izloči tudi več vode, kar zmanjša viskoznost sluzi. Iz uporabe so jih izrinile sodobnejše učinkovine (12).

Indirektni ekspektoransi

Med indirektno ekspektoranse spadajo številne droge, kot npr. koren ipekakuanje in nekatere saponinske droge. Povečujejo izločanje sluzi, in sicer indirektno, preko draženja senzoričnih receptorjev vagusnega živca v želodcu. Sprožijo parasimpatične reflekse, ki povzročijo izločanje manj viskozne sluzi iz žlez ter ojačajo kašelj (12).

Korenina ipekakuanje

Korenina ipekakuanje (lat. *Ipecacuanha radix*) vsebuje številne učinkovine, med njimi tudi alkaloidne emetin, kefelin in psihotrin, ki spadajo med derivate tetrahidroizokinolona. Poleg alkaloidov vsebuje tudi saponine. Ekspektorativno delovanje je posledica učinka saponinov in alkaloidov, predvsem emetina. Manjši odmerki povzročijo preko draženja senzoričnih receptorjev vagusnega živca močno izločanje iz žlez v prebavilih in tudi v dihalnih poteh. Zaradi močnejšega izločanja žlez v dihalnih poteh je sluz manj viskozna. Emetin lahko v večjih odmerkih sproži dolgotrajno slabost in bruhanje. Zaradi slabosti, ki lahko nastane tudi pri nizkih odmerkih, korenino ipekakuanje vse bolj nadomeščajo saponinske droge (12).

Saponinske droge (*Senegae radix*, *Saponariae radix*, *Quillaia cortex*, *Primulae radix*)

Saponinske droge delujejo podobno kot koren ipekakuanje. Dražijo želodčno sluznico in ref-

leksno povečujejo izločanje ter zmanjšujejo viskoznost sluzi v dihalnih poteh. Z draženjem v žrelu lahko saponini sprožijo tudi refleks kašlja. Saponinske droge niso primerne za bolnike z ulkusno boleznijo. V redkih primerih se kot neželen učinek lahko pojavijo gastrointestinalne motnje, pri prekomernih odmerkih pa slabost in driska (12).

ZDRAVILA, KI ZAVIRAJO KAŠELJ

Zdravila, ki zavirajo kašelj, imenujemo antitusiki. Antitusiki oslabijo čiščenje dihalnih poti, zato se uporabljajo le izjemoma v primeru suhega, dražečega, neproduktivnega kašlja. Tovrstna zdravila niso primerna za bolnike s produktivnim kašljem, ker otežijo izkašljevanje sluzi. Antitusiki lahko zavirajo kašelj periferno ali centralno (12).

Periferno delujoči zaviralci kašlja zmanjšujejo občutljivost perifernih senzoričnih receptorjev na draženje v žrelu in grlu. Uporabljajo se v obliki pršil ali inhalacij. Sem spadajo nekateri lokalni anestetiki, kot npr. benzokain. Centralno delujoči zaviralci delujejo neposredno, z zaviranjem centra za kašelj, ali posredno, z zaviranjem višjih možganskih centrov. Mehanizem nastanka kašlja v osrednjem živčnem sistemu je kompleksen. V regulacijo refleksa za kašelj so vključeni monoamini (noradrenalin, dopamin in serotonin), opioidni receptorji μ in κ , receptorji za N-metil-D-aspartat (NMDA), neopioidi σ -receptorji in glutaminergični nevroni (22–24).

Najpomembnejši iz skupine centralno delujočih antitusikov so opioidi. Vsi opioidi delujejo antitusično, ker zavirajo center za kašelj v osrednjem živčevju (12).

Kodein

Kodein je opioidni antitusik. Antitusično deluje tako, da zavira center za kašelj v podaljšani hrbtenjači. Je šibek agonist morfijskih receptorjev μ , z nekoliko manjšo afiniteto pa se veže tudi na morfijske receptorje κ in δ . Učinkovito zavira kašelj, hkrati pa povečuje viskoznost sluzi in zavira aktivnost ciliarnega epitelijskega, kar dodatno otežuje čiščenje dihalnih poti. Zaradi teh lastnosti je neprimeren za zdravljenje produktivnega kašlja, kjer se izkašlja veliko sluzi. Pri uporabi kodeina se

lahko pojavijo slabost, bruhanje, zaprtost, pri daljši uporabi pa nastopi odvisnost in toleranca. Zaradi zaviralnega učinka na osrednje živčevje opioidi povzročajo zaspanost. Njihova uporaba je nevarna, zato se uporabljajo le izjemoma (12, 16).

Kodein se iz prebavil dobro absorbira. Plazemska koncentracija kodeina je največja eno uro po zaužitju; tedaj je tudi antitusični učinek najizrazitejši. Antitusično deluje še več kot štiri ure po uporabi. Kodein se hitro porazdeli po tkivih in se koncentrira v ledvicah, pljučih, jetrih in vranici. Ker povzroča toleranco, je treba za doseg enakega učinka povečevati odmerke. Prehaja skozi posteljico in je prisoten v mleku doječih mater. Presnavlja se v jetrih, in sicer z O-demetilacijo, N-demetilacijo in delno s konjugacijo z glukuronsko kislino, pri čemer nastanejo farmakološko učinkoviti presnovki. Izloča se večinoma z urinom, kot norkodein ali morfin, v prosti ali konjugirani obliki. Preostanek kodeina in njegovih presnovkov se izloči z blatom (12, 16).

Folkodin

Folkodin ali morfolinoetilmorfin je derivat morfina in pripada skupini antitusikov s centralnim delovanjem. Zavira center za kašelj v podaljšani hrbtenjači. Zaradi zaviralnega učinka na osrednje živčevje deluje tudi pomirjevalno in antikonvulzivno.

Folkodin se po zaužitju hitro absorbira. Maksimalna koncentracija v plazmi je dosežena po 1–1,5 ure. Presnavlja se s konjugacijo v jetrih. Glavna presnovka sta normorfin in norkodein, v manj kot 1 % pa tudi morfin. Učinek folkodina nastopi zelo hitro, uro po zaužitju, ter traja dlje kot pri kodeinu, saj je njegovo izločanje počasnejše (12, 16).

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan je metilirana D-izomera kodeinskega analoga levorfanola. Na center za kašelj deluje tako, da zvišuje prag vzdražnosti za dražljaje kašlja in s tem zavira kašelj. Deluje antagonistično na receptorjih NMDA. Poleg tega ima tudi močno afiniteto za neopioidi σ -receptorje. Je približno enako učinkovit antitusik kot kodein. Nima analgetičnega učinka. Čeprav obstaja zgolj majhna možnost za razvoj tolerance in odvisnosti, so tudi pri

dekstrometorfanu že opisali pojav odvisnosti in odtegnitveni sindrom (24–26).

Dekstrometorfan se po zaužitju hitro absorbira in doseže največjo plazemsko koncentracijo v 2 urah. Delovati začne zelo hitro, že 15 do 30 minut po zaužitju, učinek pa traja od 3 do 6 ur. V jetrih oksidira z demetilacijo, ki ji sledi konjugacija. Glavni aktivni metabolit je dekstrorfan, poleg njega pa nastajata tudi (+)-3-metoksिमorfinan in (+)-3-hidroksимorfinan. Metaboliti se izločajo večinoma skozi ledvice. Zanimljivo del dekstrometorfana se izloči nespremenjen (12, 16).

Butamiratihev citrat

Butamiratihev citrat je sintetični antitusik, ki deluje centralno. Kemično in po farmakoloških učinkih se razlikuje od opioidnih antitusikov in ne povzroča odvisnosti. Natančen mehanizem delovanja ni znan. Butamiratihev citrat preprečuje suh in dražeč kašelj, ima pa tudi nespecifične antiholinergične in bronhospazmolitične učinke, zato olajša dihanje.

Butamiratihev citrat se dobro in hitro absorbira iz prebavil in doseže najvišjo koncentra-

cijo v plazmi 30 do 60 minut po zaužitju. Presnavlja se hitro. V celoti hidrolizira do 2-fenilbutirične kisline in p-hidroksi-2-fenilbutirične kisline. Oba presnovka delujeta antitusično. Večina presnovkov se izloči preko ledvic, preostanek (manj kot 10%) pa z blatom in prek pljuč (12, 16).

ZAKLJUČEK

Kašelj je pogost bolezenski znak. Je koristen, saj omogoča čiščenje dihalnih poti. Praviloma ga zdravimo z zdravljenjem osnovne bolezni, ki je kašelj povzročila. Pri samozdravljenju kašlja ljudje pogosto uporabljajo mukolitike in ekspektoranse, ki so dostopni v prosti prodaji. V nekaterih državah so v prosti prodaji dostopni tudi antitusiki. Kljub njihovi dobro uveljavljeni in razširjeni uporabi je le-ta slabo utemeljena; rezultati o njihovi učinkovitosti so si namreč zaradi neustrezno načrtovanih raziskav pogosto nasprotujoči in odvisni od plačnika (14). Smiselnost njihove uporabe je zato v večini primerov vprašljiva, ne smemo pa spregledati tudi možnosti zapletov zaradi njihove uporabe.

LITERATURA

1. Bresjanac M. Kašelj in dispneja. In: Ribarič S, ed. Seminarji iz patološke fiziologije. 1st ed. Ljubljana: Univerza v Ljubljani Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2008. p. 81–4.
2. Benich JJ 3rd, Carek PJ. Evaluation of the patient with chronic cough. *Am Fam Physician*. 2011; 84 (8): 887–92.
3. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med*. 2000; 343 (23): 1715–21.
4. Irwin RS, Madison JM. Symptom research on chronic cough: a historical perspective. *Ann Intern Med*. 2001; 134 (9): 809–14.
5. Madison JM, Irwin RS. Cough: a worldwide problem. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010; 43 (1): 1–13.
6. Chang AB, Asher MI. A review of cough in children. *J Asthma*. 2004; 38 (4): 299–309.
7. Chang AB. Cough: are children really different to adults? *Cough* [internet]. 2005 [citirano 2012 Apr 23]; 1: 7. Dosegljivo na: <http://www.coughjournal.com/content/1/1/7>
8. AH Morice, L McGarvey, I Pavord; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006; 61 Suppl 1: i1–24.
9. Cerveri I, Accordini S, Corsico A, et al. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur Respir J*. 2003; 22 (3): 413–7.
10. Everett CF, Morice AH. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir Med*. 2007; 101 (2): 345–8.
11. Xue S, Katz PO, Banerjee P, et al. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15 (9): 1351–6.
12. Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 547–737.
13. Yuta A, Baraniuk JN. Therapeutic approaches to mucus hypersecretion. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005; 5 (3): 243–51.

14. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. 2012 Aug 15 [citirano 2012 Oct 14]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2012. 59K. Dosegljivo na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001831.pub4/full>
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease (GOLD), ed. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung disease [internet]. 2011 [citirano 2012 Oct 14]. Dostopno na: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
16. Baza podatkov o zdravilih [internet]. Maribor: Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke [citirano 2012 Oct 14]. Dosegljivo na: <http://www.zdravila.net/>
17. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1994; 331 (10): 637–42.
18. O'Donnell AE, Baker AF, Illowite JS, et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. *Chest.* 1998; 113 (5): 1329–34.
19. Morice AH; Committee members. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J.* 2004; 24 (3): 481–92.
20. Marguet C, Jouen Boedes F, Dean TP, et al. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159 (5): 1533–40.
21. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, et al. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2005; 116 (4): 549–54.
22. Kamei J, Mori T, Igarashi H, et al. Serotonin release in nucleus of the solitary tract and its modulation by antitussive drugs. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1992; 76 (3): 371–4.
23. Kamei J. Role of opioidergic and serotonergic mechanisms in cough and antitussives. *Pulm Pharmacol.* 1996; 9 (5,6): 349–56.
24. LePage KT, Ishmael JE, Low CM, et al. Differential binding properties of [3H]dextropran and [3H]MK-801 in heterologously expressed NMDA receptors. *Neuropharmacology.* 2005; 49 (1): 1–16.
25. Miller SC. Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. *Addict Biol.* 2005; 10 (4): 325–7.
26. Kamei H, Kameyama T, Nabeshima T. (+)-SKF-10,047 and dextromethorphan ameliorate conditioned fear stress via dopaminergic systems linked to phenytoin-regulated sigma 1 sites. *Eur J Pharmacol.* 1996; 8: 149–58.

Mojca Kržan¹

Zdravila proti astmi

Antiasthmatic Drugs

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: astma, zdravljenje, bronhodilatatorji, protivnetna zdravila

Astma je najpogostejša kronična bolezen otrok v razvitem svetu, zelo pogosta pa je tudi pri odrasli populaciji. Z zdravili se da bolezen tako obvladati, da je večini bolnikov omogočeno normalno zdravo življenje ter rast in razvoj. Pri blažjih oblikah bolezni se zdravila navadno, ne pa vedno, inhalira, pri težje izraženi bolezni je potrebno tudi sistemsko dajanje zdravil. Astmo se obvladuje na dva načina: s preprečevalci se preprečuje napade, z olajševalci se blaži predvsem nenadna poslabšanja bolezni. Tako se za zdravljenje uporablja bronhodilatatorje: agoniste adrenergičnih receptorjev β_2 , ksantinska zdravila, antagonist cisteinil levkotrienskih receptorjev ter redkeje muskarinske antagonist. Od protivnetnih zdravil se uporabljajo predvsem glukokortikoidi, od bioloških pa omalizumab.

ABSTRACT

KEY WORDS: asthma, pharmacotherapy, bronchodilators, antiinflammatory drugs

The incidence of bronchial asthma is very high in paediatric as well as in the adult population. Nevertheless, life style changes and adequate pharmacotherapy enables asthma patients to live normal, healthy life. If the disease is mild the drugs are usually taken by inhalations, while for more severe form of disease systemic application of drugs either oral or by injecting is necessary. Anti-asthma drugs are divided into two groups: controllers, which prevent asthma attacks and healers that are applied when the disease deteriorates. Pharmacological classification divides anti-asthma drugs into bronchodilators (adrenergic agonists, xantines, cisteninyl-leukotriene antagonists, antimuscarinic drugs), anti-inflammatory drugs (corticosteroids) and biologic drugs (omalizumab).

¹ Prof. dr. Mojca Kržan, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; mojca.limpel@mf.uni-lj.si

UVOD

Astma je najpogostejša kronična bolezen otrok v razvitem svetu, zelo pogosta pa je tudi pri odrasli populaciji. Astma je vnetna bolezen, pri kateri se pojavljajo epizode reverzibilne obstrukcije dihalnih poti, ki jih izzovejo dejavniki, ki pri zdravi populaciji nimajo tega učinka (preodzivnost). Pri obstrukciji dihalnih poti se pojavi piskanje, oteženo dihanje, predvsem izdih in včasih nočni kašelj. Za vnetje, ki spremlja astmo, je značilna prisotnost eozinofilcev. Simptomi prenehajo po jemanju zdravila, lahko pa tudi spontano izzvenijo (1–3).

Astmo delimo na intrinzično in alergijsko. Za nastanek alergijske astme je ključno, da so preobčutljivi posamezniki izpostavljeni alergenu, ki jo lahko spodbudijo ali povzročijo poslabšanje bolezni. Alergeni, ki lahko sprožijo astmo, bolniki navadno vdihnejo, redkeje zaužijejo. Pri alergijski astmi je nujna vezava kompleksa alergen/IgE (humani imunoglobulin E) na mastocite. Pri intrinzični astmi se laboratorijsko dokaže senzibilizacija tipa IgE (1, 2).

Nagnjenost k preobčutljivosti je genetsko pogojena. Vnetje lahko sprožijo različni alergeni in virusi. Ključna vnetna celica pri astmatskem vnetju bronhijev je limfocit Th2 (4). Ta preko predstavitvene celice prepozna alergen(e) ali druge sprožilce vnetja.

Aktivirani limfocit Th2 izloča mediatorje vnetja, s katerimi aktivira druge vnetnice, predvsem eozinofilce. Sledi kompleksen odziv vnetnih celic (mastocitov, makrofagov, fibroblastov, nevtrofilcev), celic bronhialnega in žilnega endotela ter različnih komunikacijskih molekul: citokinov, adhezijskih molekul, kemokinov in kemotaktičnih dejavnikov (5). Sproščanje mediatorjev vnetja in/ali snovi, ki povzročajo bronhokonstrikcijo (npr. histamina in cisteinil levkotrienov) iz mastocitov poleg alergenov posredujejo še drugi dražljaji npr. telesni napor, mraz, nekateri virusi, žveplov dioksid, zaviralci adrenenergičnih receptorjev β , aspirin ter vezava nekaterih opioidov, pilokarpina, živčnega rastnega dejavnika na receptorje, sklopljene s proteini G ali povezane z aktivacijo tirozin-kinaze (1, 6–10).

Po vezavi kompleksa alergen/IgE se iz mastocitov sprostijo snovi, ki povzročijo bron-

hokonstrikcijo (cisteinil levkotrieni, histamin, prostaglandini D2), ter kemokini, ki povzročijo infiltracijo dihal s celicami Th2, monociti in eozinofilci (5).

Vnetnice preko sproščenih citokinov in drugih mediatorjev vnetja (eozinofilski kationski protein, eozinofilski glavni bazični protein) poslabšajo vnetni proces v dihalih. To vodi do vnete in zadebeljene sluznice bronhijev ter povečane količine sluzi v svetlini, kar povzroča mehanično zaporo bronhijev. Na vnetno zadebeljeni sluznici se pojavi prekomerna odzivnost, pretirana reakcija na različne dražljaje, zaradi česar se pojavi spazem bronhialnih mišic, piskanje in kašljanje. Dolgotrajno astmatsko vnetje vodi do preoblikovanja bronhijev: zadebeljene bazalne membrane in brazgotinjenja perifernih bronhov in bronhiolov. Zaradi preoblikovanja dihalnih poti lahko pride do stalne zapore dihalnih poti, ki je ne moremo sprostiti z zdravili (1, 2).

Bolnikom življenje močno olajšajo zdravila. Cilji zdravljenja astme so povzeti v tabeli 1.

Tabela 1. Cilji zdravljenja astme.

-
- Omogočiti normalno zdravo življenje, rast in razvoj.
 - Vzdrževati optimalno funkcijo dihal.
 - Omogočiti zadostno količino spanja, ki ga ne prekinjata nočna ali zgodnje jutranja kašelj in dispneja.
 - Preprečiti poslabšanja astme.
 - Preprečiti smrt kot posledico astme.
 - Omogočiti zdravljenje brez neželenih učinkov zdravil.
 - Preprečiti preoblikovanje dihalnih poti.
-

Da bi dosegli te cilje, je poleg izobraževanja bolnikov potrebno trajno jemanje zdravil, ki jih delimo v dve glavni farmakodinamski skupini: bronhodilatatorje in protivnetna zdravila (11, 12). Bronhodilatatorji zelo hitro sprostijo dihalne poti v akutni fazi astme; protivnetna zdravila zavrejo in/ali preprečijo vnetje v zgodnji in pozni fazi astme. Posamezna zdravila proti astmi ne spadajo strogo le v eno od naštetih kategorij, nekatera spadajo tako med bronhodilatatorje kot med protivnetna zdravila. Glede na namen pa zdravila proti astmi delimo na: preprečevalce in olajševalce (13). Preprečevalce se jemlje stalno in dolgotrajno, medtem ko z olajševalci blažimo akutna poslabšanja astme.

BRONHODILATORJI

Razširitev dihalnih poti lahko dosežemo z uporabo naslednjih zdravil: agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 , teofilina, antagonistov cisteinil levkotrienskih receptorjev ter antagonistov muskarinskih receptorjev.

Agonisti adrenergičnih receptorjev β_2

Njihov primarni farmakološki učinek pri astmi je razširitev premera bronhijev. Vezava agonista na receptorje β_2 , ki so prisotni v membranah gladkomišičnih celic, povzroči bronhodilatacijo ne glede na vzrok skrčenja bronhialnih mišic. Bronhokonstrikcija je lahko posledica delovanja različnih neurotransmitorjev ter vnetnih mediatorjev (11, 12). Bronhodilatacija, ki nastane prek aktivacije adrenergičnih receptorjev β_2 , je posledica delovanja zvišane koncentracije drugega prenašalca (cikličnega adenozin monofosfata, cAMP) in znižane znotrajcelične koncentracije kalcijevih ionov. Oba signalna mehanizma vodita do sprostitve gladkih mišičnih celic bronhijev, ker preprečita fosforilacijo miozina. Fosforilacijo miozina, ki je nujna za skrčenje gladkomišične celice, pospeši aktivacija encima lahkoveržni miozin-kinaza in prisotnost kalcijevih ionov; nasprotuje ji aktivacija encima lahkoveržni miozin-fosfataze. Drugi prenašalec cAMP inhibira aktivacijo lahkoveržne miozin-kinaze in povzroči aktivacijo lahkoveržne miozin-fosfataze. Znižana koncentracija znotrajceličnega (citosolnega) kalcija nastane zaradi povečanega izplavljanja kalcija iz celice in povečanega vstopa kalcija v sarkoplazemski retikulum (14, 15). Agonisti receptorjev β_2 preprečujejo tudi sproščanje vnetnih mediatorjev iz mastocitov ter sproščanje dejavnika tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF α) iz monocitov. Z delovanjem na cilije pa povečajo odstranjevanje sluzi (11, 12).

Agoniste adrenergičnih receptorjev β_2 navadno inhaliramo, zato se jih dobi v obliki aerosolov, raztopin ali suspenzij za inhaliranje ter praškov za inhaliranje in raztopinah za injiciranje. Glede na čas delovanja ločimo kratkodelujoče (salbutamol in terbutalin) ter dolgodelujoče (salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol indakaterol) agoniste adre-

nergičnih receptorjev β_2 . Kratkodelujoče bronhodilatatorje se inhalira, maksimalni učinek se doseže v 30 minutah; učinek traja 3–5 h. Navadno se jih vdihuje »po potrebi«, ko pride do poslabšanja bolezni. Dolgodelujoče agoniste adrenoceptorjev β_2 se prav tako inhalira. Njihov učinek traja 8–12 h. Bistvena razlika od kratkodelujočih agonistov adrenoceptorjev β_2 je, da se jih daje dvakrat dnevno in ne le »po potrebi« bolnikom, pri katerih je učinek inhalacijskih glukokortikoidov nezadovoljiv. Odmerki inhalacijskih bronhodilatatorjev so približno 20-krat manjši kot odmerki istega bronhodilatatorja, danega *per os* (11). Zaradi tega so, kljub dejstvu, da bolnik pogoltne do 90% vdihanega odmerka oz. se del zdravila absorbira v sistemski krvni obtok prek ustne sluznice, neželeni učinki pretirane simpatične stimulacije, redki.

Po uživanju kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki. Najpogosteje poročajo o nemiru, tremorju, glavobolu in reakcijah na mestu dajanja (dražerč ali pekoč občutek v žrelu) in nazofaringitisu. Manj pogosta so poročila o pojavu tahikardije in drugih aritmij, palpitacij, slabosti, motenj okusa, hipokaliemije, hiperglikemije, mišičnih krčev, paradoksalnega bronhospazma, srbenja, hiperhidroze. Nekateri od teh neželenih učinkov, npr. tremor, slabost, motnje okusa, draženje žrela, glavobol, omotica in mišični krči, lahko spontano izzvenijo po tednu do dveh rednega jemanja zdravil.

Previdnost pri predpisovanju agonistov β_2 je potrebna pri bolnikih, ki že jemljejo antagonist adrenergičnih receptorjev β , zaradi nasprotnega učinka, ter zdravila, ki povzročajo podaljšan interval Q–T, ker lahko pride do ventrikularnih motenj ritma.

Dobo Q–T podaljšajo (16, 17):

- antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin, venlafaksin),
- antiaritmiki (prokainamid, dizopiramid, kinidin, dofetilid, ibutilid, amjodaron, flekainid, sotalol),
- protimikrobna zdravila (klaritromicin, levofloksacin, moksifloksacin, sparfloksacin, pentamidin, foskarnet),
- antipsihotiki (klorpromazin, haloperidol, mesoridazin, pimozid, kvetiapin, risperidon, tioridazin, ziprazidon),

- antiemetiki (dolasetron, domperidon, droperidol), anti epileptiki (felbamat, fosfenitoin),
- narkotični analgetiki (levometadil, metadon),
- zdravila proti migreni (sumatriptan, zolmitriptan),
- citostatiki (arzenov trioksid, tamoksifen),
- antihipertenzivi (isradipin, moeksipril, nikardipin, tizanidin),
- diuretik indapamid,
- prokinetik cisaprid in
- imunosupresiv takrolimus.

V Sloveniji so trenutno registrirana naslednja zdravila, ki jih prikazuje tabela 2.

Pri dolgotrajnem (kroničnem) jemanju dolgodelujočih agonistov β_2 se lahko zaradi regulatornega zmanjševanja števila recep-

torjev pojavi manjši učinek zdravila (toleranca) (18). Pri zdravih osebah in astmatikih se zaradi razvoja tolerance zmanjša oz. izgine tremor. Za nastanek bronhodilatacije se toleranca redkeje razvije. Vzrok za to je verjetno precejšnja receptorska rezerva (prosti receptorji – angl. *spare receptors*) v gladkih mišicah dihal. Toleranca za bronhodilatatorski odgovor se razvije, če je prisotna zvišana koncentracija intelevkina-1 β in dejavnika tumorske nekroze α v vnetih dihalih (19). Toleranca za bronhodilatatorski odgovor se razvije le, če je bronhokonstrikcija izzvana prek vnetnih mediatorjev, ki aktivirajo mastocite. Razvoj tolerance na zdravljenje z agonisti adrenergičnih receptorjev β agoniste preprečuje oz. zmanjšuje sočasno jemanje glukokortikoidov, ki zmanjšajo izražanje genov za pro-vnetne citokine (19, 20).

Tabela 2. Pregled v Republiki Sloveniji registriranih zdravil, ki vsebujejo agoniste adrenergičnih receptorjev β_2 .

Generično ime	Registrirano ime
Salbutamol	Ventolin [®] , inhalacijska raztopina, inhalacijska suspenzija, sirup in tablete, Novolizer Ventilastin [®] 100 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje
Salmeterol	Serevent [®] , 25 mcg/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom
Formoterol	Atimos [®] , 12 mikrogramov/sprožitev inhalacijska raztopina pod tlakom, Oxis [®] turbuhaler 4,5 mikrograma/odmerek, OxisTurbuhaler [®] 9 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje
Fenoterol Indakaterol	Berotec [®] 100 mikrogramov/vdih inhalacijska raztopina pod tlakom CPOnbrez Breezhaler [®] 150 mikrogramov prašek za inhaliranje, trde kapsule
Generično ime (kombinacija agonista adrenergičnih receptorjev β_2 in glukokortikoida)	Registrirano ime
salmeterol + flutikazon	Seretide [®] 25 mcg/50 mcg/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom, Seretide [®] 25 mcg/125 mcg/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom, Seretide [®] 5 mcg/250 mcg/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom, Seretide [®] diskus 50 mcg/100 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Seretide [®] diskus 50 mcg/250 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Seretide [®] diskus 50 mcg/500 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje Viani [®] diskus 50 mikrogramov/100 mikro prašek za inhaliranje, odmerjen, Viani [®] diskus 50 mikrogramov/250 mikro prašek za inhaliranje, odmerjen, Viani [®] diskus 50 mikrogramov/500 mikro prašek za inhaliranje, odmerjen, Viani [®] 25 mikrogramov/50 mikro inhalacijska suspenzija pod tlakom, Viani [®] 25 mikrogramov/125 mikro inhalacijska suspenzija pod tlakom
Formoterol + budezonid	Symbicort Turbuhaler [®] 80 mikrogramov/4,5 mikro prašek za inhaliranje, Symbicort Turbuhaler [®] 160 mikrogramov/4,5 mikro prašek za inhaliranje, Symbicort Turbuhaler [®] 320 mikrogramov/9 mikro prašek za inhaliranje
Beklometazon + formoterol	Formodual [®] 100/6 mikrogramov na tlak inhalacijska raztopina pod tlakom, Foster [®] 100/6 mcg na sprožitev inhalacijska raztopina pod tlakom

Ksantinska zdravila

Med ksantinska zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju astme, spadajo: teofilin, aminofilin (teofilin etilendiamin) in kofein. Ker se izmed naštetih zdravil pri zdravljenju astme največ uporablja teofilin, bomo predstavili le njega.

Mehanizem delovanja, preko katerega teofilin povzroča razširitev bronhov, še ni popolnoma pojasnjen. Teofilin inhibira družino encimov fosfodiesteraz, je kompetitivni antagonist adenozijskih receptorjev A2, stimulira sproščanje interleukina-10, aktivira encim histon-deacilazo, poveča apoptozo eozinofilcev, nevtrofilcev in limfocitov T ter stimulira osrednje živčevje (11).

V človeškem organizmu je prisotnih 11 družin fosfodiesteraze (angl. *phosphodiesterase*, PDE), ki imajo različne substrate. Nekatere selektivno cepijo fosfodiesterško vez v cikličnem adenozin monofosfatu (cAMP) (PDE4, 7 in 8); druge so selektivne za cepljenje fosfodiesterške vezi v cikličnem gvanozin monofosfatu (cGMP) (PDE5, 6 in 9); PDE1, 2, 3, 10 in 11 lahko hidrolizirajo tako cAMP kot cGMP.

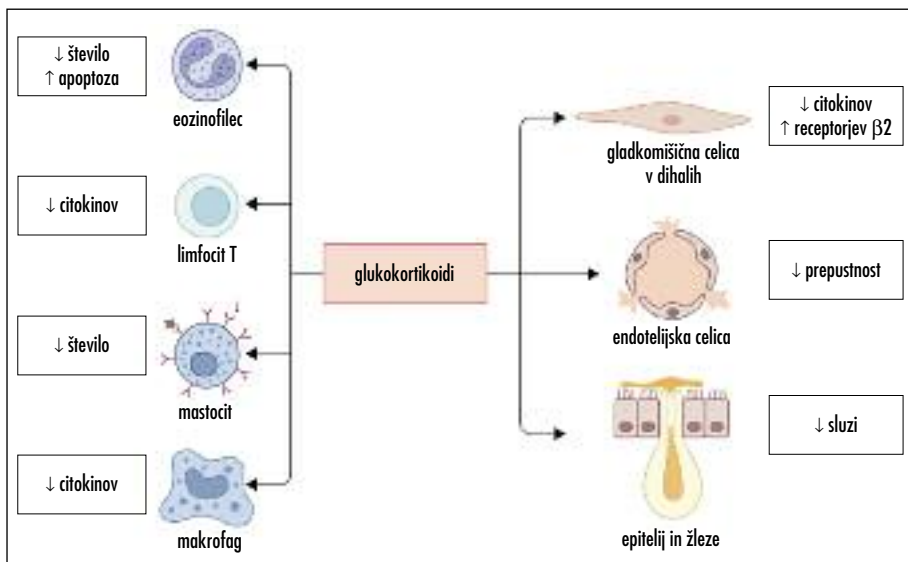
V gladkomišičnih celicah bronhijev je prisotna predvsem selektivna PDE3, v vnetnih celicah pa je prisotna predvsem PDE4 (21).

Za inhibicijo fosfodiesteraze je potrebna zelo visoka koncentracija teofilina, ki bistveno presega terapevtsko, zato ta mehanizem ni ključen za nastanek bronhodilatacije.

Teofilin je tudi kompetitivni antagonist adenozijskih receptorjev A2. Adenozin se lahko veže na mastocite in povzroči sproščanje histamina in levkotrienov iz njih ter posledično povzroči bronhokonstrikcijo (11). Aktivacija histon-deacetolaze (HDAC), ki jo povzročijo nizke koncentracije teofilina, poveča protivnetni učinek glukokortikoidov.

Glede mehanizma delovanja lahko zaključimo, da nizki odmerki teofilina povzročijo šibko bronhodilatacijo, vendar delujejo imunomodulatorno in protivnetno, kar je posledica inhibicije histon-deacetilaze, pri visokih koncentracijah v plazmi se pojavi še neposredna bronhodilatacija, ki je posledica inhibicije fosfodiesteraze (22). Učinki teofilina v dihalih so prikazani na sliki 1.

Slaba stran teofilina je majhna terapevtska širina. Terapevtska koncentracija teofilina v plazmi znaša 30–100 $\mu\text{mol/l}$. Neželeni učinki se pojavijo, če plazemska koncentracija teofilina preseže 110 $\mu\text{mol/l}$. Med neželene učinke teofilina, ki se zelo pogosto pojavljajo, prištevamo: glavobol, vrtoglavico, vznemirljivost, nespečnost, razdraženost, delirij, tremor,



Slika 1. Učinki teofilina v dihalih, ki jih izkoriščamo pri zdravljenju astme (11).

palpitacije, tahiaritmije, nenaden padec tlaka, slabost, bolečine v trebuhu, bruhanje, drisko, hipokaliemijo, hiperkalcemijo, hiperglikemijo, hiperurikemijo. Če pa plazemska koncentracija teofilina preseže 200 $\mu\text{mol/l}$, lahko pride do usodnih motenj srčnega ritma, zato je treba nadzorovati plazemske koncentracije teofilina (11).

Teofilin se dobro absorbira iz prebavil. Iz kapsul Teotard se teofilin počasi sprošča in doseže maksimalno koncentracijo v plazmi 7 ur po zaužitju. Da se doseže terapevtska koncentracija teofilina v plazmi, je treba zdravilo jemati 2–3 dni. Teofilin se enakomerno porazdeli po telesu, prehaja skozi placento. Metabolizira se s citokromom P450 (CYP) v jetrih, kjer nastane iz teofilina aktivni metabolit 3-metilksantin. Teofilin in njegovi metaboliti se lahko izločajo z urinom in mlekom.

Razpolovni čas teofilina je 7–9 ur pri odraslem, obstajajo pa interindividualne razlike v metabolizmu teofilina, kar lahko vpliva na razpolovni čas. Kadičci in otroci hitreje presnavljajo teofilin. Bolniki z jetrno okvaro in srčnim popuščanjem imajo podaljšan razpolovni čas teofilina. Sočasno jemanje induktorjev jetrnih encimov (karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton) zniža plazemsko koncentracijo teofilina, medtem ko jo sočasno jemanje inhibitorjev citokroma P450 (npr. ciprofloksacin, makrolidni antibiotiki, kalcijevi antagonisti) poveča.

Pri nas so na razpolago tablete s podaljšanim sproščanjem Teotard.

Antagonisti muskarinskih receptorjev

Za zdravljenje bronhialne obstrukcije pri astmi se izmed številnih antagonistov muskarinskih receptorjev uporabljata, čeprav redko, le ipratropij in tiotropij. Tiotropij se v glavnem uporablja za vzdrževalno zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni, z ipratropijem pa si lahko včasih bolniki z astmo pomirijo dražeč kašelj.

Ipratropij je derivat atropina in je neselektiven zaviralec muskarinskih receptorjev. Povzroča le manjšo bronhodilatacijo. Možno je, da prek vezave na presinaptične receptorje M2 na parasimpatičnih živčnih vlaknih poveča sproščanje acetilholina, zato bronhodilatacija, ki je posledica zavore postsinaptič-

nih receptorjev M3, prisotnih na gladkih mišicah, ni tako izrazita. Ipratropij ne prepreči bronhokonstrikcije, ki nastane zaradi alergičnega dražljaja, zmanjša pa produkcijo sluzi in poveča njeno odstranjevanje (11, 12).

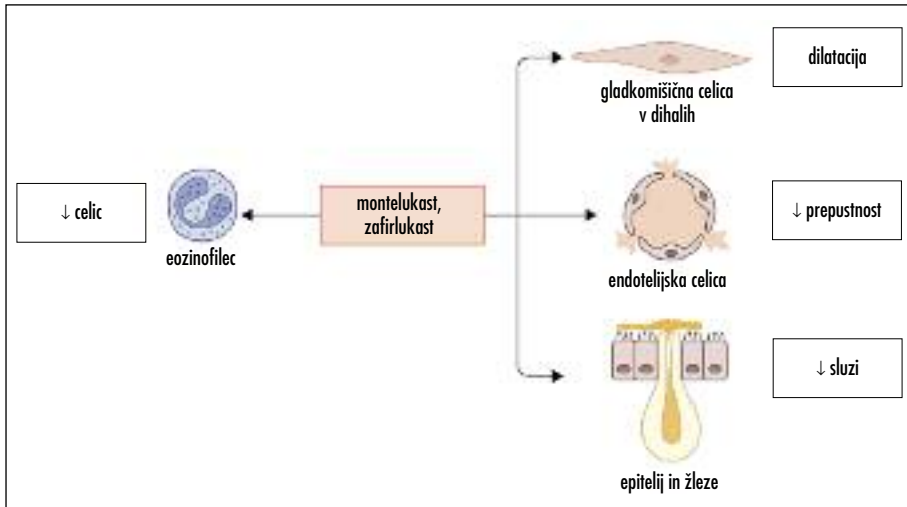
Ipratropij je na voljo le v preparatih za inhalacijo. Največji učinek nastopi 30 minut po inhalaciji, učinek pa traja 3–5 ur. Ker je ipratropij zelo polarna molekula, se slabo absorbira prek dihal v sistemski krvni obtok, zato povzroča le malo neželenih učinkov. Lahko se tudi kombinira z agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 (preparat Berodual).

Antagonisti cisteinil levkotrienskih receptorjev

Cisteinil levkotrieni (LT) so vnetni mediatorji, ki nastajajo iz arahidonske kisline po 5-lipooksidazni poti v mastocitih, eozinofilcih, bazofilcih in makrofagih. Poleg tega lahko večje količine cisteinil levkotrienov nastajajo še lokalno (npr. v bronhih) v trombocitih, celicah žilnega endotela in celicah dihalnega epitela. Sintezo in sproščanje levkotrienov iz mastocitov lahko sproži vezava antigena, izsni napor, izpostavljenost aspirinu in nizki zunanji temperaturi (23). V patogenezi astme igrajo pomembno vlogo levkotrieni LTC₄, LTD₄ in LTE₄, ki posredujejo svoje učinke prek vezave na levkotrienske receptorje CysLT1 in 2 (24).

Receptorji za cisteinil levkotriene CysLT1 in 2 so s proteinom G sklopljeni receptorji (25). Nahajajo se v sluznici dihal, v infiltriranih vnetnih celicah, kardiovaskularnem sistemu. V dihalih ti mediatorji učinkujejo kot bronhokonstriktorji, povečajo izločanje sluzi in edem sluznic ter povzročajo eozinofilijo. Levkotrieni, ki so jih dali zdravim osebam in bolnikom z astmo, so pri obeh skupinah preiskovancev povzročili obstrukcijo dihal, ki je bila izrazitejša in je trajala dlje kot tista, izzvana s histaminom (26). Obstajajo tudi dokazi, da levkotrieni vplivajo na prekomerno odzivnost pri astmatikih ter spadajo med glavne mediatorje zgodnje in pozne faze astme (27).

Njihovo sintezo lahko zmanjšamo z inhibitorjem encima 5-lipooksidaze zileutonom, ki pa marsikje po svetu (še) ni registriran kot zdravilo proti astmi. Kot zdravilo, ki preprečujeta učinke cisteinil-levkotrienov pri astmi, se uporablja antagonista cisteinil levkotrien-



Slika 2. Učinki antagonistov cisteinil levkotrienskih receptorjev, ki so pomembni za zdravljenje astme (11).

skih receptorjev montelukast in zafirlukast. Učinkovita sta pri z aspirinom in naporom izzvani astmi, zmanjšata zgodnji in pozni odgovor na antigenski stimulus. Povzročata bronhodilatacijo, vendar v manjšem obsegu kot salbutamol. Sočasno jemanje salbutamola in montelukasta pa deluje aditivno. Zmanjšata količino eozinofilcev v sputumu (11, 12).

Montelukast (Monkasta, Singulair, Actamone, Brogalas, Elukan, Montelukast Lek, Montelukast Teva, Montelukast Mylan) in zafirlukast (Accolate) sta na voljo le v obliki pripravkov (tablet, kapsul in praškov) za vnos prek ust. Med občasnimi neželenimi učinki opisujejo glavobol in bolečine v trebuhu, zelo redko bolniki poročajo o palpacijah, slabosti, bruhanju, bolečinah v mišicah in sklepih, parestezijah, krčih, nočnih morah, halucinacijah, razdražljivosti, zaspanosti, nespečnosti, razburjenju, agresivnosti vznemirjenosti, srbenju, izpuščajih, modricah, alergičnih reakcijah.

Montelukast se dobro absorbira (biološka uporabnost 64%) iz prebavil. Najvišjo koncentracijo v plazmi doseže 3 ure po zaužitju. Montelukast se v 99% veže na proteine v plazmi in minimalno prehaja skozi pregrado med krvjo in možgani. Montelukast se presnovi prek CYP 3A4 in 2C9, vendar ne vpliva na njihovo aktivnost. Izloča se pretežno z žolcem, njegov razpolovni čas je 2,7–5,5 h. Pri

hkratnem jemanju montelukasta in zdravil, ki so induktorji CYP, se zniža koncentracija montelukasta v plazmi.

Antagonisti histaminskih receptorjev

Histamin je vnetni mediator, ki ga sproščajo mastoci in povzroča bronhokonstrikcijo. Kljub znani vlogi histamina pri takojšnji preobčutljivosti ter od telesnega napora odvisni astmi se antagonisti histaminskih receptorjev H1 ne oz. izjemoma uporabljajo pri zdravljenju astme, npr. pri blagi alergijski astmi.

Možni novi bronhodilatatorji

Kot zdravila, ki bi se jih lahko uporabilo za širjenje dihalnih poti, se preizkuša: magnezijev sulfat, aktivatorje kanalov K^+ (kromakalin), atrijski natriuretični peptid, analoge vazoaktivnega intestinalnega peptida z majhno molekularno maso, ker ima peptid prekratek čas delovanja (1–3 minute) (11).

PROTIVNETNA ZDRAVILA

Glukokortikoidi

So hormoni, ki se iz nadledvične žleze izločajo zaradi delovanja krožečega adrenokortikotropnega hormona (angl. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH). Glukokortikoidi imajo

metabolne in regulatorne učinke. Ker se pri zdravljenju astme izkoriščajo predvsem regulatorni/protivnetni učinki, se bomo posvetili le tem, metabolni učinki bodo opisani med neželenimi učinki.

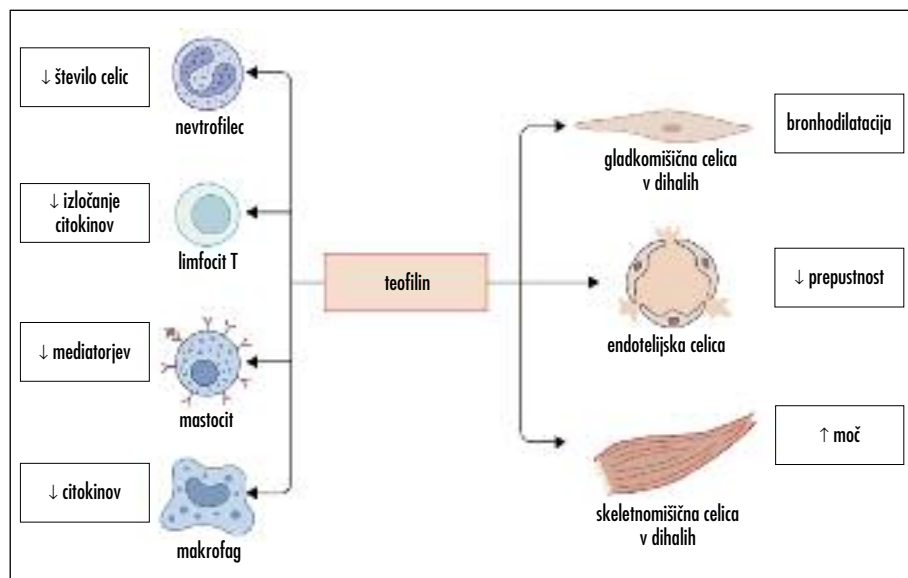
Glukokortikoidi se vežejo na znotrajcelični receptor za glukokortikoide, ki po vezavi ligan-da dimerizira. Dimer glukokortikoidnega receptorja se acetilira ob vezavi glukokortiko-ida. Ta oblika se potem veže na DNA, natanč-nejše na regulatorne elemente za določene tarčne gene. Acetiliran dimer glukokorti-koidnega receptorja mora deacetilirati encim HDAC2, da se lahko poveča transkripcijo ne-katerih protivnetni genov in zavre transkrip-cijo nekaterih prosvetnih genov (genomski učinek) (11). Molekule, katerih izražanje spremenijo glukokortikoidi, so navedene v ta-beli 3. Glukokortikoidi pa imajo tudi postran-skripcijske učinke.

Glukokortikoidi lahko vplivajo tudi nepo-sredno na transkripcijske dejavnike (AP-1, NF- κ B) in koaktivatorske molekule v jedru in tako, ne da bi vplivali na DNA, pospešijo sin-tezo določenih proteinov ter inhibirajo sin-tezo drugih proteinov (11, 28). Na ta način posredujejo svoje protivnetno delovanje, kar se izkorišča pri zdravljenju astme. Poleg genomskih, glukokortikoidi posredujejo tudi

negenomske učinke. Po vezavi glukokortikoi-da na znotrajcelični receptor se sprožijo neka-tere signalne poti: z mitogenom aktivirano protein-kinazno, fosfatidil-inozitol-3-kinazo in protein-kinazno C (29, 30).

Protivnetni učinki so v glavnem genom-ski in vključujejo inhibicijo transkripcije genov za inducibilno obliko encima ciklooksigena-za (COX-2), inducibilno dušikov oksid-sinta-zo; citokine, interlevkine, adhezijske molekule in povečano sintezo in sproščanje snovi anek-sin-1 v imunskih celicah prirojene imunosti (tabela 2).

Zaradi tega na nivoju vnetnih celic pride do manjše infiltracije z nevrofilci, makrofagi in mastociti, manjše proliferacije T-celic, manj-še aktivacije celic T pomagalk, preklap z od-govora Th1 na Th2; na nivoju mediatorjev vnetja pa pride do manjše sinteze prostanoi-dov, interlevkinov 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 in 13, TNF α , dejavnika celične adhezije, stimulirajo-čega dejavnika granulocitnih in makrofagnih kolonij, do manjšega nastajanja komponent komplementa v plazmi, manjšega sproščanja dušikovega oksida, manjšega sproščanja hista-mina iz bazofilcev in mastocitov, manjše produkcije IgG, povečane sinteze interlevki-na-10, topnih receptorjev za interlevkin-1 in aneksina 1 (11).



Slika 3. Učinki glukokortikoidov, ki se izkoriščajo pri zdravljenju astme (11).

Tabela 3. Vpliv glukokortikoidov na izražanje genov, ki so vpleteni v (etio)patogenezo astme (28). IL – interleukin, TNF- α – dejavnik tumorske nekroze α , (angl. tumor necrosis factor α), GM-CSF – angl. granulocyte macrophage colony stimulating factor, SCF – angl. stem cell factor, CCL – angl. chemokine (C-C motif) ligand, CXCL8 – angl. CXC ligand 8, VCAM – angl. vascular cell adhesion molecule, ICAM – angl. intercellular adhesion molecule, MAP kinaza – angl. mytogen activated protein kinase.

Povečano izražanje	Manjše izražanje
Lipokortin-1	Citokini: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-15, TNF- α , GM-CSF, SCF
Adrenergični receptorji β 2	Kemokini: CCL1, CCL5, CCL11, CXCL8
Inhibitorni protein sekretornih levkocitov (angl. <i>secretory leukocyte inhibitory protein</i>)	Encimi: inducibilna dušikov oksid sintetaza, ciklo-oksigenaza 2, inducibilna fosfolipaza A2
IkB- α – inhibitor NF- κ B	Vnetni peptid: Endotelin-1
MKP1 – inhibitor signalne poti kinaze MAP	Receptorji za nevrokinin NK1 in bradikinin B2
Levcinska zadruga, ki jo inducirajo glukokortikoidi (angl. <i>glucocorticoid inducible leucine zipper</i>)	Adhezijske molekule: ICAM-1, VCAM-1
Antagonist receptorjev za IL-1, IL-10, IL-12	

Za bolnike z astmo je pomembno, da glukokortikoidi povečajo izražanje adrenergičnih receptorjev β 2 in zmanjšajo propustnost žil. Opazili so tudi sinergistično delovanje agonistov β 2 in glukokortikoidov (11, 31).

Eksogeni glukokortikoidi, ki jih uporabljamo kot protivnetna zdravila, vplivajo na zgodnjo (rdečina, vročina, bolečina in oteklina) in pozno fazo vnetja (celjenje rane in proliferacija). Glukokortikoidi zmanjšajo vnetni odgovor ne glede na etiologijo le-tega. Glukokortikoidi so zelo pomembna zdravila pri astmi. Kljub temu da ne povzročajo bronhodilatacije oz. je bila ta dokazana le v razmerah *in vitro* (izoliran sapnik budre) in ne odpravijo osnovnega vzroka bolezni, preprečijo njeno napredovanje in so učinkoviti pri akutnem poslabšanju (32).

Če se le da, bolniki z astmo dobivajo glukokortikoide z inhalacijo. Pri inhalaciji pride zdravilo neposredno na mesto učinkovanja, zato so potrebni manjši odmerki kot pri sistemskem vnosu zdravila (11, 28, 31). Kljub neposrednemu vnosu zdravila se večina zdravila vseeno pogoltne, nekaj pa ga preko alveolarnih membran pride v sistemski krvni obtok. Beklometazon in ciklezonid se v farmacevtskih pripravkih nahajata v obliki predzdravil in jih šele esterase v pljučih pretvorijo v aktivno obliko. Pri budezonidu in flutikazonu pa potече skoraj popolna presnova ob (morebitnem) prvem prehodu skozi jetra (11).

Ob akutnem poslabšanju oz. težjem poteku astme morajo bolniki poseči po glukokortikoidih v pripravkih, ki se jih vnaša *per os* oz. se jih injicira. Učinek hidrokortizona pri injiciranju nastopi 5–6 ur po vnosu, metilprednizolona pa 4–6 ur po vnosu (11). Kljub temu da učinek glukokortikoidov, danih *per os*, nastopi 1–2 uri kasneje kot pri jemanju istega glukokortikoida *iv.*, se zaradi enake učinkovitosti in vendar bistveno lažjega jemanja priporoča jemanje glukokortikoidov *per os* (33). Če se glukokortikoide jemlje *per os*, traja nekaj dni, da se učinek popolnoma razvije (glej: mehanizem delovanja) (11).

Glukokortikoidi prehajajo membrane s preprosto difuzijo, v krvi se absorbirani glukokortikoidi vežejo na albumine ter globulin, ki veže kortikosteroide. Nekateri sintetični glukokortikoidi se ne vežejo na plazemske proteine. Glukokortikoidi se inaktivirajo večinoma v jetrih, medtem ko se v jetrih kortizon in prednizon presnavljata v hidrokortizon in prednizolon.

Omejujoč dejavnik pri zdravljenju z glukokortikoidi predstavljajo metabolni učinki: predvsem slabše celjenje ran in premagovanje okužb, pojav osteoporoze, hiperglikemije, ki lahko povzroči nastanek sladkorne bolezni, izguba mišične mase, glavkom, katarakta, evforija, depresija, psihoza, Cushingov sindrom. Ker vnos eksogenih glukokortikoidov

vpliva na zmanjšano produkcijo lastnih kortikosteroidnih hormonov, lahko po nenadnem prenehanju jemanja pride do akutne odpovedi nadledvične žleze (11, 31). Po inhalaciji glukokortikoidov se rade pojavijo okužbe ustne votline s kandido, bolečine v žrelu in hripavost (11, 12).

Za zdravljenje astme imamo registrirana naslednja zdravila (tabela 3).

Kromoglikat in nedokromil

Mehanizem teh dveh zdravil še ni popolnoma razjasnjen. Kromoglikat ne deluje na gladko-mišične celice, ima pa majhen protivnetni učinek. Ve se, da kromoglikat stabilizira celično membrano mastocitov in preprečuje njihovo degranulacijo in sproščanje histamina. Kromoglikat tudi zmanjša proženje po vlaknih C, ki ga izzove kapsaicin in lahko zavre sproščanje citokinov iz limfocitov T. Kljub temu, da zdravili blažita takojšnjo in zakasnelo bronhokonstrikcijo ter zmanjšujeta hiperreaktivnost v bronhijih, se le redko uporabljata.

Protitelo proti IgE

Omalizumab je monoklonsko protitelo, usmerjeno proti IgE. Lahko se veže le na cirkulira-

jočo molekulo IgE, natančneje na epitop Fc, s katerim se IgE lahko veže na receptor FcεRI na mastocitu ali bazofilcu. Po vezavi omalizumaba na IgE nastane biološko inerten kompleks IgE-anti-IgE, ki se ne more vezati na mastocite ali bazofilce in povzročiti degranulacije in sproščanja vnetnih mediatorjev. Če pa je IgE že vezan na mastocite ali bazofilce, je epitop, kamor bi se vezal omalizumab, nedosegljiv in zaradi tega se omalizumab ne more vezati in povzročiti sproščanja vnetnih mediatorjev iz mastocitov oz. bazofilcev (34).

Redno prejetje (subkutane injekcije vsake 2 do 4 tedne) omalizumaba povzroči zmanjšanje prostih molekul IgE v serumu, manjšo vezavo IgE na mastocite in bazofilce, zmanjša izražanje receptorjev FcRI na mastocitih in zmanjša vnetni odgovor, ki ga posredujejo celice T pomagalke, ter s tem izboljša simptome in prepreči poslabšanje bolezni (5). Zdravilo se lahko prejema največ 52 tednov, ker ni podatkov o varnosti zdravila (karcergenosti) pri daljšem jemanju (35).

Zdravilo je učinkovito pri astmi alergijske etiologije. Pri bolnikih mora biti dokazana alergija na vsepovsod prisotni antigen (pršica, živalska dlaka). Za zdravljenje se izbere bolnike s težko, slabo urejeno alergijsko astmo,

Tabela 3. Pregled v Republiki Sloveniji registriranih protivnetnih zdravil za zdravljenje astme.

Generično ime	Registrirano ime
Budenzid	Budair® 200 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom, Neplit Easyhaler® 100 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, Neplit Easyhaler® 200 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, Neplit Easyhale® 400 mikrogramov/odmerek prašek za inhaliranje, Pulmicort Turbuhaler® 100 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje, Pulmicort Turbuhaler® 200 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje, Pulmicort Turbuhaler® 400 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje, Tafen Novolizer® 200 mikrogramo prašek za inhaliranje, odmerjen
Flutikazon	Flixotide diskus® 50 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Flixotide diskus® 100 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Flixotide diskus® 250 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Flixotide diskus® 500 mcg/odmerek odmerjeni prašek za inhaliranje, Flixotide® 50 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom, Flixotide® 125 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom, Flixotide® 250 mikrogramov/vpih inhalacijska suspenzija pod tlakom
Mometazon	Asmanex Twisthaler® 200 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje, Asmanex Twisthaler® 400 mikrogramov/vdih prašek za inhaliranje
Ciklesonid	Alvesco® 40 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom, Alvesco® 80 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom, Alvesco® 160 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom

ki ne reagira na standardno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi, dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 ter antagonisti levkotrienskih receptorjev in tiste, ki so starejši od 12 let. Učinki se začnejo izražati po več tednih. Bolniki imajo po prejemanju omalizumaba manj poslabšanj boleznih podnevi, ponoči in takrat, ko so fizično aktivni. Nekateri od teh bolnikov pri poslabšanju bolezni potrebujejo manjši odmerek sistemskih glukokortikoidov, drugi lahko sistemsko jemanje glukokortikoidov celo opustijo. Kot neželeni učinki se pojavljajo glavobol ter rdečina in srbenje na mestu injekcije (35, 36).

Preprečevalci in olajševalci

Klinično se zdravila deli glede na to, ali astmo preprečujejo ali olajšajo poslabšanje (2, 3). Tako kot pri farmakološki razdelitvi, ki upošteva farmakodinamske skupine, se tudi pri tej razdelitvi vidi, da se posamezne predstavnike uporablja za več namenov. Preprečevalci so naštet v tabeli 4, olajševalci pa v tabeli 5.

ZAKLJUČEK

Izbira pravega zdravila za astmo je kompleksen proces. Številne smernice za zdravljenje astme določajo pet terapevtskih korakov za odrasle

Tabela 4. Skupine zdravil in predstavniki, ki spadajo med preprečevalce astme (nekatera od njih pri nas niso registrirana).

Inhalacijski glukokortikoidi beklometazon, flutikazon, budezonid, ciklezonid, mometazon
Dolgodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β inhalacijski: salmeterol obliž: tolubuterol sistemski: prokaterol, klenbuterol, formoterol fumarat, tulobuterol, mabuterol
Kombinacija glukokortikoida in dolgodelujočih agonistov β flutikazon + salmeterol budezonid + salmeterol
Antagonisti levkotrienskih receptorjev Zafirlukast Montelukast
Inhibitorji fosfodiesteraze – antagonisti adenozijskih receptorjev aminofilin, teofilin
Protitelo proti IgE Omalizumab
Druga zdravila proti alergijam natrijev kromoglikat antagonisti histaminskih receptorjev H1: ketotifen, azelastin inhibitorji sinteze tromboksana A2: ozagrel antagonisti receptorjev za tromboksan A2: seratrodist

Tabela 5. Skupine zdravil, ki se jih uporablja za olajšanje astme in priporočen način jemanja.

Kratkodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev 2 (inhalacije)
Glukokortikoidi <i>per os</i>
Teofilin <i>per os</i>
Antimuskarinska zdravila (inhalacije)

in otroke s kronično astmo (1, 33, 37–40). Pri zelo mili obliki bolezni se priporoča jemanje kratkotrajnih bronhodilatatorjev (1. korak); če pa bolniki potrebujejo več kot enkratni dnevni vpih, se mora hkrati predpisati še lokalno delujoč glukokortikoid ali antagonist levkotrienskih receptorjev (2. korak). Če to ne zadostuje, se v naslednjem (3. koraku) inhalacijskemu glukokortikoidu doda dolgodelujoči bronhodilatator (salmeterol ali formoterol), kar zmanjšuje odmerjanje lokalnih glukokortikoidov. Potrebo po glukokortikoidih lahko zmanjša tudi jemanje teofilina oz. antagonistov levkotrienskih receptorjev (npr. montelukasta);

zdravili se lahko doda bolnikom, ki imajo predpisano maksimalno dnevno dozo inhalacijskih glukokortikoidov (4. korak). V zadnjem koraku se bolnikom predpiše glukokortikoide, ki jih vnašajo *per os* in se presodi o smotrnosti zdravljenja z omalizumabom.

Razmišlja in preizkuša pa se že nova mesta za delovanje zdravil proti astmi: biološka zdravila, ki bodo preprečila delovanje IL-5 in IL-13, ultrakratko delujoče agoniste adrenergičnih receptorjev $\beta 2$ in dolgodelujoče inhalacijske glukokortikoide ter agoniste glukokortikoidnih receptorjev z majhno molekulsko maso (41, 42).

LITERATURA

1. Barnes PJ. Chapter 254. Asthma [internet]. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012 [citirano 2012 Jun 6]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=9127709>.
2. Šuškovič S. Astma. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. Tretja izdaja. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 334–43.
3. Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, et al. Japanese guidelines for adult asthma. *Allergol Int.* 2011; 60: 115–45.
4. Shalaby KH, Martin JG. Overview of asthma: the place of the T cell. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10: 218–25.
5. Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nature Reviews Immunology.* 2008; 8: 218–30.
6. Barke KE, Hough LB. Opiates, mast cells and histamine release. *Life Sci.* 1993; 53: 1391–9.
7. Erjavec F, Ferjan I. The mechanism of histamine release induced by pilocarpine from different tissues: studies on rat peritoneal mast cells. *Agents Actions.* 1994; 41 Spec No: C32–3.
8. Ferjan I, Čarman - Kržan M, Erjavec F. Comparison of histamine and serotonin release from rat peritoneal mast cells induced by nerve growth factor and compound 48/80. *Inflamm Res.* 1997; 46 Suppl. 1: S23–4.
9. Stempelj M, Zorko M, Peternel L, et al. Histamine release, an undesired effect of thrombin inhibitors with basic character, is mediated through direct activation of G(i) proteins. *Eur J Pharmacol.* 2006; 538 (1–3): 182–7.
10. Stempelj M, Ferjan I. Signaling pathway in nerve growth factor induced histamine release from rat mast cells. *Inflamm Res.* 2005; 54: 344–9.
11. Barnes PJ. Chapter 36. Pulmonary Pharmacology [internet]. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* [citirano 2012 May 24]. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=16671685>.
12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, eds. Rang and Dale's Pharmacology. 7th Edition. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2012. p. 336–46.
13. Opis bolezni in preiskav v kliniki Golnik [internet]. [citirano 2012 Jun 15]. Dosegljivo na: <http://www.klinika-golnik.si/dejavnost-bolnisnice/opis-bolezni-in-preiskav/astma.php>
14. Delmotte P, Ressmeyer AR, Sanderson MJ. Mechanisms of airway smooth muscle relaxation induced by beta2-adrenergic agonists. *Front Biosci.* 2010; 15: 750–64.
15. Billington CK, Penn RB. Signalling and regulation of G protein-coupled receptors in airway smooth muscle. *Respir Res.* 2003; 4(1): 2.
16. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *New Engl J Med.* 2004; 350: 1013–22.
17. Woosley RL [internet]. Drugs that produce the QT interval and/or induce torsade de pointes [citirano 2012 Jun 1]. Dosegljivo na: www.torsades.org
18. Haney S, Hancox RJ. Tolerance to bronchodilation during treatment with long-acting beta-agonists, a randomised controlled trial. *Respir Res.* 2005; 16: 107–13.

19. Adner M, Larsson B, Saäholm J, et al. Budesonide prevents cytokine-induced decrease of the relaxant responses to formoterol and terbutaline, but not to salmeterol, in mouse trachea. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 333 (1): 273–80.
20. Cooper PR, Panattieri RA jr. Steroids completely reverse albuterol-induced beta (2) adrenergic receptor tolerance in human small airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (4): 734–40.
21. Barnes PJ. Cyclic nucleotides and phosphodiesterases and airway function. *Eur Respir J.* 1995; 8 (3): 457–62.
22. Tilley SL. Methyxanthines in asthma. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; 200: 439–56.
23. O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest.* 1997; 111 (2 Suppl): 27S–34S.
24. Bisgaard H. Pathophysiology of the cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonists in asthma. *Allergy.* 2001; 56 Suppl 66: 7–11.
25. Singh RK, Gupta S, Dastidar S, et al. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics. *Pharmacology.* 2010; 85 (6): 336–49.
26. Davidson AB, Lee TH, Scanlon PD, et al. Bronchoconstrictor effects of leukotriene E4 in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135 (2): 333–7.
27. Horwitz RJ, McGill KA, Busse WW. The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1363–71.
28. Barnes PJ. Glucocorticoids: current and future directions. *Br J Pharmacol.* 2011; 163 (1): 29–43.
29. Molnar GA, Lindschau C, Dubrovska G, et al. Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 2008; 51 (5): 1372–8.
30. McColl A, Michlewska S, Drandsield I, et al. Effects of glucocorticoids on apoptosis and clearance of apoptotic cells. *The Scientific World Journal.* 2007; 7: 1165–81.
31. Gentile DA, Skoner D. New asthma drugs: small molecules inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10 (3): 260–5.
32. Wang C, Li YJ, Zheng YQ, et al. Glucocorticoid decreases airway tone via a nongenomic pathway. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012; 183 (1): 10–4.
33. Smernice za astmo [internet] [citirano 2012 Jun 20]. Dosegljivo na: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/11_sec5_exacerb.pdf
34. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2689–95.
35. Škr gat - Kristan S, Adamič K. Omalizumab pri zdravljenju astme. In: Košnik M, ed. Aktualne teme v alergologiji. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; 2011. p. 12–4.
36. Belliveau PP. Omalizumab: A Monoclonal anti-IgE antibody. *Med Gen Med.* 2005; 7: 27.
37. Global initiative for asthma. Pocket guide for asthma management and prevention. [internet][citirano 2012 Jun 20]. Dosegljivo na: http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Pocket_April20.pdf.
38. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, et al. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. *Zdrav Vestn.* 2002; 71: 563–9.
39. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, et al. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. *Med Razgl.* 2002; 41 (Suppl. 3): 1–12.
40. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, et al. Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. *Isis.* 2003; 12 (5): 101–8.
41. Thomson NC, Chaudhuri R, Spears M. Emerging therapies for severe asthma. *BMC Medicine.* 2011; 9: 102.
42. Walsh GM. An update on emerging drugs for asthma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012; 17 (1): 37–42.

Prispelo 12. 4. 2012

Dušan Štajer¹

Akutna pljučna trombembolija

Acute Pulmonary Thromboembolism

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pljučna trombembolija, trombolitično zdravljenje, kateterska embolektomija, ocena tveganja

Akutna pljučna trombembolija je zaplet globoke venske tromboze. Pojavlja se pogosteje pri starejših in pri posameznikih z dejavniki tveganja za vensko trombozo. V klinični sliki je v ospredju dispneja, pogosto tudi bolečina v prsih, manjši del bolnikov ima sinkopo. Diagnostični postopek je dvostopenjski: Pri sumu na akutno pljučno trombembolijo skušamo najprej iz kliničnih podatkov oceniti verjetnost, da gre za pljučno embolijo. Če ocenimo, da je verjetnost dovolj visoka, postavimo ali ovržemo dokončno diagnozo s slikovnimi preiskavami. Pri bolniku z dokazano akutno pljučno trombembolijo moramo oceniti njegovo ogroženost, od katere je odvisno zdravljenje. Pri veliki ogroženosti se odločimo za trombolizo, če je ta kontraindicirana, pa za katetersko ali kirurško embolektomijo. Pri majhni ocenjeni ogroženosti zadostuje antiokoagulacijska zaščita, ki prepreči ponovitev in širjenje globoke venske tromboze. Kasnejše ponovitve venske tromboze in pljučne embolije preprečujemo z nadaljevanjem antiokoagulacijskega zdravljenja. Antiokoagulacijsko zaščito predpišemo vsaj za tri mesece, lahko pa tudi vseživljenjsko, odvisno od ocenjene verjetnosti za ponovitev globoke venske tromboze in tveganja za krvavitve.

447

ABSTRACT

KEY WORDS: pulmonary thromboembolism, thrombolytic treatment, catheter embolectomy, risk assessment

Acute pulmonary thromboembolism is a complication of deep venous thrombosis. The incidence of pulmonary embolism increases with age and is higher in persons with risk factors for deep venous thrombosis. The clinical presentation includes dyspnoea, frequently also chest pain, and in some patients syncope. The diagnosis of pulmonary embolism has two steps: if pulmonary embolism is suspected, the probability of pulmonary embolism is assessed; if the probability is high, then the diagnosis is confirmed or rejected by diagnostic imaging. The treatment of patients with confirmed pulmonary embolism depends on the prognosis. Patients with high risk pulmonary embolism are treated with thrombolysis, or with catheter or surgical embolectomy if contraindications for thrombolysis are present. In low risk pulmonary embolism, the prevention of deep venous thrombosis is achieved with anticoagulation only. Late recurrences of pulmonary embolism are prevented with continuous anticoagulation. Anticoagulation is prescribed for at least 3 months, and it may be lifelong, depending on the risk of recurrence of deep venous thrombosis and the risk of bleeding complications.

¹ Prof. dr. Dušan Štajer, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; dusan.stajer@mf.uni-lj.si

UVOD

Pod ime pljučna embolija štejeemo bolezenska stanja, ki nastanejo zaradi zamašitve pljučne žilja z materialom, ki ga prinese tok krvi. Pljučno žilje najpogosteje zamašijo krvni strdki (trombembolija), lahko pa tudi plini (zračna embolija), maščoba (maščobna embolija), tkivo (npr. embolija s tumorskim tkivom) in amnijska tekočina.

Pljučna trombembolija je zaplet globoke venske tromboze in se lahko kaže z različno klinično sliko. Akutna pljučna trombembolija je stanje z dihalno stisko, pogosto tudi bolečino v prsih in sinkopo, ki je posledica akutne zapore pljučnega žilja ob emboliji. Pljučni infarkt se kaže s plevritično bolečino v prsih in s hemoptizo, lahko sledi akutni pljučni trombemboliji. Kronični pljučni embolizmi so klinično dolgo časa neme ponavljajoče se manjše pljučne trombembolije, ki postopno pripeljejo do vse večje obremenitve in odpovedovanja desnega srca in se kažejo s postopnim zmanjševanjem telesne zmogljivosti in s kliničnimi znaki odpovedovanja desnega srca. Če drugače ne poudarimo, mislimo pri pljučni emboliji praviloma na akutno trombembolijo.

Pogostost pljučne trombembolije so v Združenih državah ocenili na 40–200 primerov na 100.000 prebivalcev letno; primerljivih podatkov za Evropo ni. Podatki o pogostosti so nenačrtni zato, ker embolije pri mnogih bolnikih ne spoznamo. Incidenca pljučne trombembolije narašča po 60. letu starosti in je večja pri posameznikih z dejavniki tveganja za nastanek globoke venske tromboze (1–3).

PATOGENEZA AKUTNE PLJUČNE TROMBEMBOLIJE

Akutna pljučna trombembolija je zaplet globoke venske tromboze, ki nastopi največkrat 3–7 dni po nastanku venske tromboze. Do pljučne embolije pride največkrat pri trombozi poplitealnih, stegenskih in medeničnih ven, drugi izvori trombembolije so redki. Tromboza lahko nastane zaradi pospešene koagulacije krvi in/ali zaradi spremenjenega pretoka krvi skozi vensko žilje in/ali zaradi poškodbe žilne stene. Vzroki so lahko prirojeni ali pridobljeni, pridobljeni pa so lahko začasni ali trajni.

Pljučno žilje je pri trombemboliji okrnjeno na dva načina: z mehanično zaporo vej pljučne arterije in zaradi vazoaktivnih snovi, ki se sproščajo iz strdka in povečujejo pljučni žilni upor ter nesorazmerje med predihnostjo in prekrvljenostjo posameznih delov pljuč. Pljučni funkcionalni obtok ima veliko rezervo, zato mora zapora prizadeti vsaj 2/3 celotnega pljučnega žilja, da pride do pomembne obremenitve desnega srca in do dispneje.

Zapora pljučnih arterij vpliva na hemodinamiko in dihanje. Povečana pljučna žilna upornost pomeni povečano poobremenitev za desno srce, ki ni prilagojeno tlačni obremenitvi in vzdržuje minutni srčni volumen le ob povečani predobremenitvi. Če pljučna žilna upornost močno narašča, prične desno srce odpovedovati in prične se zmanjševati minutni srčni iztis. Ko se minutni srčni iztis kritično zmanjša, nastane obstrukcijski šok (1, 3, 4).

KLINIČNI SIMPTOMI IN ZNAKI AKUTNE PLJUČNE TROMBEMBOLIJE

Pljučna embolija se lahko kaže z zelo raznovrstno klinično sliko, simptomi in znaki so nespecifični, zato je diagnoza pogosto težka. Tipični simptomi in znaki niso vedno vsi prisotni, nastopajo v različnih kombinacijah, neredko je pljučna embolija bodisi asimptomatična bodisi nespoznana in jo odkrijemo po naključju ali nepričakovano na obdukciji. Večina bolnikov z akutno pljučno trombembolijo poišče zdravniško pomoč zaradi novo nastale dispneje, ki je prisotna pri okoli 80 % bolnikov s pljučno embolijo, vsaj polovica bolnikov pa ima tudi bolečino v prsih, ki je lahko plevritična (pri okoli 52 % bolnikov s pljučno embolijo) ali substernalna (pri okoli 12 % bolnikov s pljučno embolijo) in praviloma ni zelo huda (2). Bolniki s pljučno embolijo lahko navajajo tudi kašelj (okoli 20 %), hemoptizo (okoli 11 %) in sinkopo (okoli 19 %). Sinkopa je znak večjega zagona pljučne trombembolije, najtežji bolniki pa so šokirani ali imajo srčni zastoj in jih moramo oživljati. Žal ima samo okoli 15 % bolnikov s pljučno embolijo simptome (in/ali znake) globoke venske tromboze, na osnovi katerih bi lahko hitro posumili na pljučno embolijo kot vzrok dispneje (2). Pljučna embolija nastopa v zagonih.

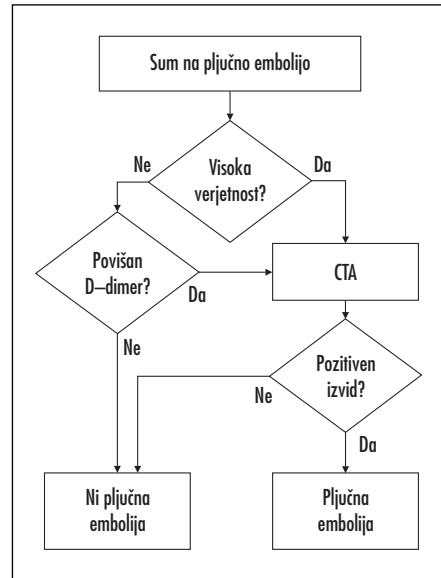
Pogosto izvemo, da je imel bolnik več napadov dispneje v preteklih dneh, preden se je odločil poiskati pomoč, poleg tega pa so manjši zagoni embolije asimptomatični.

Okoli 70% bolnikov pospešeno diha. Vratne vene so prekomerno napete. Srčni utrip je povišan, včasih pa je takoj po nastopu embolije normalen ali celo znižan in poraste kasneje. Krvni tlak je lahko znižan, normalen ali zvišan, odvisno od ravnovesja med obsežnostjo pljučne embolije in delovanjem kompenzatornih mehanizmov. Če je otečena ena noga in je občutljiva na pritisk (ali ugotovimo pozitiven Homanov znak), lahko pripišemo oteklino globoki venski trombozi noge; pri bolnikih, ki so pljučno embolijo že preživeli, pa gre lahko za posledično vensko insuficienco, ki jo klinično težko ločimo od akutne tromboze. Avskultatorni izvid nad pljuči je pogosto normalen, kar poveča sum na pljučno embolijo kot vzrok novo nastale dispneje, lahko pa slišimo piske. Z avskultacijo srca lahko zaznamo široko cepljen drugi ton in sistolični šum trikuspidalne insuficience.

Pri šokiranih bolnikih opažamo poleg znižanja krvnega tlaka znake kompenzatornih mehanizmov (tahikardija, bledica) in znake okvare delovanja organov (motnjo zavesti, anurijo, laboratorijske znake jetrne okvare itd.). Ugotovimo tudi povišano vrednost laktata v arterijski krvi.

DIAGNOZA PLJUČNE EMBOLIJE

Pri diagnozi pljučne embolije skušamo najprej opredeliti verjetnost globoke venske tromboze in pljučne embolije. Ta ocena je ključni in najzahtevnejši del diagnostike. Oceno napravimo s pomočjo podatkov iz anamneze, telesnega pregleda in preiskav. V tej fazi obravnave bolnika ne iščemo samo dokazov za pljučno embolijo, temveč tudi za druge bolezni s podobno klinično sliko. Če ocenimo, da je verjetnost pljučne embolije dovolj velika, se odločimo za dokončno slikovno diagnostično preiskavo. Poenostavljen diagnostični algoritem za hemodinamično neprizadete bolnike prikazuje slika 1. Pri prizadetih in zlasti šokiranih bolnikih je najhitrejša in zato najugodnejša prva diagnostična preiskava-nujna ultrazvočna preiskava srca (opisana je v nadaljevanju), ki po navadi zadostuje za takojšnji začetek



Slika 1. Najpogosteje uporabljen diagnostični postopek pri sumu na pljučno embolijo. CTA – računalniška tomografska angiografija.

zdravljenja. Konkreten diagnostični postopek pa je odvisen od možnosti ustanove, ki bolnika obravnava.

Pri oceni verjetnosti pljučne embolije si lahko pomagamo z napovednimi modeli, po katerih lahko ocenimo verjetnost pljučne embolije kot majhno, srednjo ali visoko. Napovedni modeli so različni, upoštevajo pa nekatere klinične okoliščine in najdbe telesnega pregleda (tabela 1) (5–8). Poleg dejavnikov, ki so vključeni v napovedne modele, upoštevamo še druge napovedne dejavnike (tabela 2).

Elektrokardiogram

Elektrokardiogram ne predstavlja pomembne opore niti pri postavljanju niti pri izključevanju diagnoze akutne pljučne tromboembolije. Bolj je pomemben zato, ker z njim ugotavljamo druga bolezenska stanja s podobnimi simptomi in znaki, predvsem akutni koronarni sindrom in motnje srčnega ritma. Tipične spremembe, kakršne ima v celoti le manjši del bolnikov s hudo pljučno embolijo, vključujejo tahikardijo, desno srčno os, patološki zobec Q v odvodu III, globok S v odvodu I, negativen T v odvodu III, nekompletni

Tabela 1. *Napovedni dejavniki za oceno verjetnosti pljučne embolije, ki so vključeni v napovedne modele. W – Wellsov napovedni model (5); Ž – revidirani ženevski napovedni model (6); C – napovedni model Charlotte (7); P – napovedni model PERC (angl. pulmonary embolism rule-out criteria) (8); + – dejavnik je vključen v napovedni model; – – dejavnik ni vključen v napovedni model; * – število točk je odvisno od višine srčnega utripa.*

Napovedni dejavniki	Napovedni modeli			
	W	Ž	C	P
Enostranska oteklina noge, bolečina	3	4	+	+
Večji kirurški poseg v splošni anesteziji v zadnjih 4 tednih	1,5	2	–	+
Poškodba v zadnjih 4 tednih, ki je terjala bolnišnično zdravljenje	–	–	–	+
Ležanje v preteklih 48 urah, nepokretnost, paraliza ali pareza, imobilizacija	1,5	–	–	–
Hemoptiza	1	2	+	+
Prebolela pljučna tromboembolija	1,5	3	–	+
Pospešen srčni utrip 75–94 (≥ 95) utripov/min	[1,5]	3 (5)*	–	–
Rakava bolezen (zdravljena z obsevanjem, kemoterapijo ali paliativno)	1	2	–	–
Šokovni indeks $> 1,0$ (srčni utrip, deljen s sistoličnim krvnim tlakom)	–	–	+	–
Starost > 50 (> 65) let	–	(1)	+	+
Hipoksemija (zasičenost arterijske krvi $< 95\%$ s pulznim oksimetrom)	–	–	+	+
Zdravljenje z estrogeni v času pregleda	–	–	–	+
Majhna verjetnost pljučne embolije	< 2	0–3		
Srednja verjetnost pljučne embolije	2–6	4–10		
Velika verjetnost pljučne embolije	> 6	≥ 11		

450

Tabela 2. *Napovedni dejavniki za oceno verjetnosti pljučne embolije, ki niso vključeni v napovedne modele.*

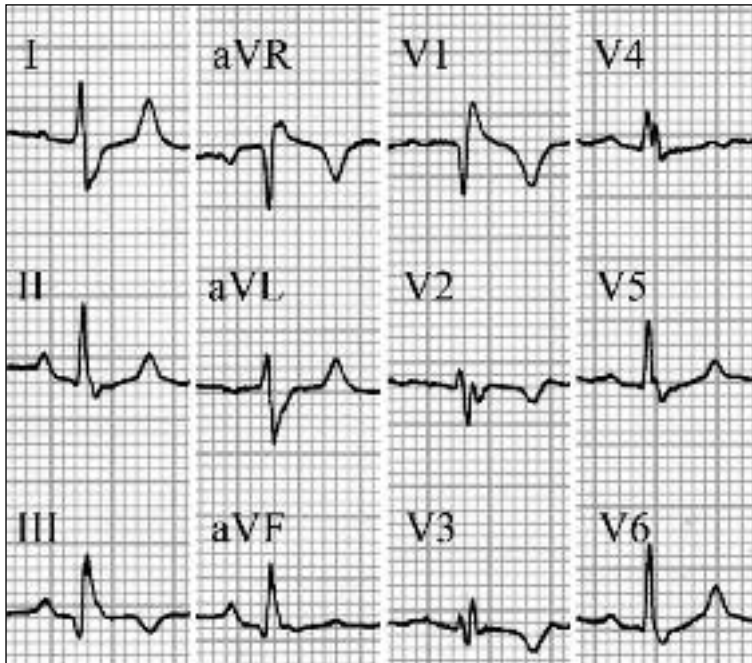
Ostali napovedni dejavniki so:

- ženski spol,
- nosečnost, puerperij,
- znana trombofilija, ki ni povezana z rakom: Leidenska mutacija faktorja V, pomanjkanje proteina C ali S, mutacija protrombina G20210A, antifosfolipidni sindrom, bolezen srpastih eritrocitov (drepanocitoza),
- kajenje,
- astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen,
- nenaden pričetek simptomov,
- substernalna bolečina,
- plevritična bolečina,
- dispneja,
- rakava bolezen v remisiji, ki ne zahteva zdravljenja,
- debelost (indeks telesne mase ≥ 30),
- povišana telesna temperatura (≥ 38 °C),
- pospešeno dihanje (> 24 vdihov na minuto) in
- družinska anamneza o globoki venski trombozi.

ali kompletni desnokračni blok in negativen T v odvodih V_1 in V_2 (slika 2). Omenjene elektrokardiografske spremembe se delno ali popolno popravijo ob uspešnem zdravljenju pljučne embolije.

Pregledna rentgenska slika prsnih organov

Podobno kot pri elektrokardiogramu je tudi vloga pregledne rentgenske slike prsnih organov predvsem v tem, da izključi druga obo-



Slika 2. Tipičen elektrokardiogram s spremembami, ki so posledica pljučne embolije. Zobec Q v odvodu III, zobec S v odvodu I, negativen T v odvodu III, nekompletni desnokračni blok in negativen T v odvodih V_1 in V_2 .

lenja srca in pljuč, ki bi lahko bila vzrok bolnikovim težavam. Normalna rentgenska slika pri prizadetem dispnoičnem bolniku celo poveča sum na pljučno embolijo. Včasih lahko na sliki ugotovimo razširjene arterije v pljučnem hilusu (Fleischnerjev znak) ter avaskularno področje ob povirju zamašenih vej pljučne arterije (Westermarkov znak); ti znaki so nezanesljivi in klinično neuporabni.

Ultrazvočna preiskava perifernih ven

Ultrazvočna preiskava perifernih ven sama ne potrdi niti ne ovrže pljučne embolije. Izid preiskave je pozitiven pri okoli polovici bolnikov z dokazano pljučno embolijo. Prisotnost venske tromboze poveča verjetnost pljučne embolije pri bolniku z novo nastalo dispnejo in predstavlja indikacijo za antikoagulacijsko zdravljenje tudi, če bolnik nima sočasne pljučne embolije. Negativen izvid in sočasno ocenjena majhna verjetnost pljučne embolije pa embolijo dovolj zanesljivo izključujeta.

Laboratorijski izvidi

Laboratorijskega testa, ki bi dokazal pljučno embolijo, ni. Vrednost večine laboratorijskih preiskav, ki jih opravimo pri sumu na pljučno embolijo, je v tem, da pomagajo pri diferencialni diagnozi drugih stanj s podobno klinično sliko, pri bolnikih s pljučno embolijo pa pomagajo pri oceni ogroženosti bolnika.

D-dimer

D-dimer je razgradni produkt fibrina, ki je sestavni del krvnega strdka. D-dimer je povišan pri venski trombozi, pa tudi pri drugih stanjih – npr. pri težjih poškodbah in pri hudih okužbah. Pozitivna vrednost D-dimerja ne potrjuje suma na pljučno tromboembolijo. Negativen izvid D-dimerja načeloma izključuje vensko trombozo in s tem pljučno tromboembolijo pri bolnikih z nizko in srednjo verjetnostjo embolije, če uporabimo zanesljiv laboratorijski test (slika 1) (1–3).

Troponin

Troponin je povišan pri obsežni pljučni emboliji, zaradi česar pride pogosto do zamenjave za akutni koronarni sindrom. Dvig troponina pri pljučni emboliji ni odraz sočasne koronarne tromboze, marveč je posledica hujše obremenitve desnega srca. Dvig troponina odraža povečano ogroženost bolnika s pljučno trombembolijo in potrebo po agresivnejšem zdravljenju (1–3).

Možganski natriuretični peptid

Možganski natriuretični peptid je povišan pri obsežni pljučni emboliji, vendar dvig ni specifičen za pljučno embolijo. Dvig možganskega natriuretičnega peptida odraža povečano ogroženost bolnika s pljučno trombembolijo in potrebo po agresivnem zdravljenju (1–3). Povišane vrednosti moramo vrednotiti previdno, ker je možganski natriuretični peptid pogosteje povišan zaradi drugega vzroka, predvsem zaradi kroničnega srčnega popuščanja.

Plinska analiza arterijske krvi

Plinska analiza arterijske krvi lahko pokaže različna odstopanja, ki so odvisna od obsežnosti pljučne embolije. Pri manj obsežni emboliji je lahko prisotna respiratorna alkalozia, ki je posledica hiperventilacije. Pri obsežnejši emboliji ugotovimo še hipoksemijo, ki jo lahko popravimo z dodatkom kisika v vdihanemu zraku. Stopnja hipoksemije je odraz obsega pljučne embolije. Zelo obsežna embolija se kaže z metabolično acidozo, ki je posledica šoka (laktacidoza). Hiperkapnijo ugotovimo le pri bolnikih, ki so imeli ventilatorno insuficienco že pred pljučno embolijo. Plinska analiza ne potrjuje suma na pljučno embolijo, prikaže pa motnje dihanja in acido-bazičnega ravnovesja, ki pomagajo pri oceni teže pljučne embolije in načrtovanju zdravljenja (1, 2).

Slikovne metode za dokazovanje pljučne embolije

Pri diagnostiki pljučne embolije uporabljamo ultrazvočno preiskavo srca, računalniško tomografsko angiografijo, scintigrafijo pljuč in pljučno angiografijo.

Ultrazvočna preiskava srca

Transtorakalna ultrazvočna preiskava srca pridobiva na pomenu pri diagnostiki pljučne embolije zato, ker postaja vse bolj dostopna v urgentnih ambulantah in celo na terenu, nikakor pa nima prednosti pred ostalimi slikovnimi metodami glede specifičnosti in občutljivosti. Pri manjši emboliji je preiskava nediyagnostična, je pa v pomoč pri diferencialni diagnozi. Hujša kot je pljučna embolija, bolj so izražene značilne ultrazvočne spremembe, ob katerih se odločimo za dokončno slikovno diagnostiko ali pa za takojšnje zdravljenje. Njen največji pomen je pri šokiranih bolnikih in tistih s srčnim zastojem, pri katerih postavimo diagnozo z ultrazvokom dovolj zanesljivo, da se lahko odločimo za trombolitično zdravljenje, tudi med samim oživljanjem (2, 9).

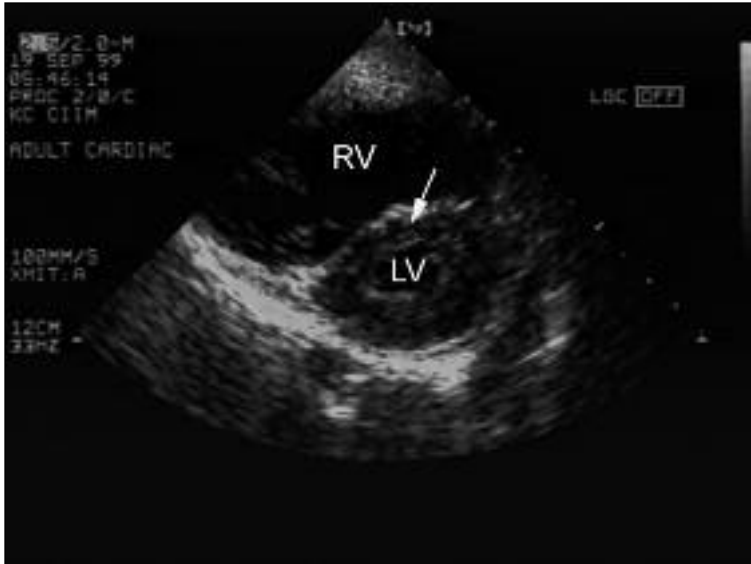
Pri obsežni akutni pljučni trombemboliji ugotovimo močno povečane desne srčne votline, slabo krčenje desnega prekata (krči se samo konica – McConnellov znak), razširjeno pljučno arterijo, zmanjšan (in zato na videz hipertrofičen) levi prekat, ki se zelo dobro krči, z izjemo pretina, ki se krči paradokсно (slika 3). Doplersko ugotovimo trikuspidalno insuficienco; iz hitrosti regurgitacijskega toka ocenjujemo sistolični tlak v pljučni arteriji. Sistolični tlak v pljučni arteriji je pri obsežni emboliji povišan, pri šokiranih pa je lahko tudi normalen ali celo znižan zaradi odpovedovanja desnega srca. Doplersko izmerimo tudi minutni srčni volumen, ki je pri obsežni emboliji zmanjšan, posebno pri šoku. S transezofagealno preiskavo lahko preiščemo proksimalne pljučne arterije, kjer nam prisotnost strdka potrjuje sum na pljučno embolijo (10). Izvid ultrazvočne preiskave je eno od meril za oceno ogroženosti bolnika s potrjeno pljučno embolijo. Ultrazvočna preiskava srca je primerna tudi za hemodinamični nadzor in za ocenjevanje uspešnosti zdravljenja pri hudi pljučni emboliji.

Računalniška tomografska angiografija

Računalniška tomografska angiografija (CTA) je danes zaradi večje dostopnosti, hitrosti, izboljšane ločljivosti in neposrednega prikaza trombembolov na prvem mestu pri diagnostiki pljučne embolije (slika 4) (2, 11). Prei-

skavo izvajamo z rentgenskim kontrastnim sredstvom, ki ga vbrizgamo v periferno veno. CTA s sodobnim aparatom prikaže polnitve-

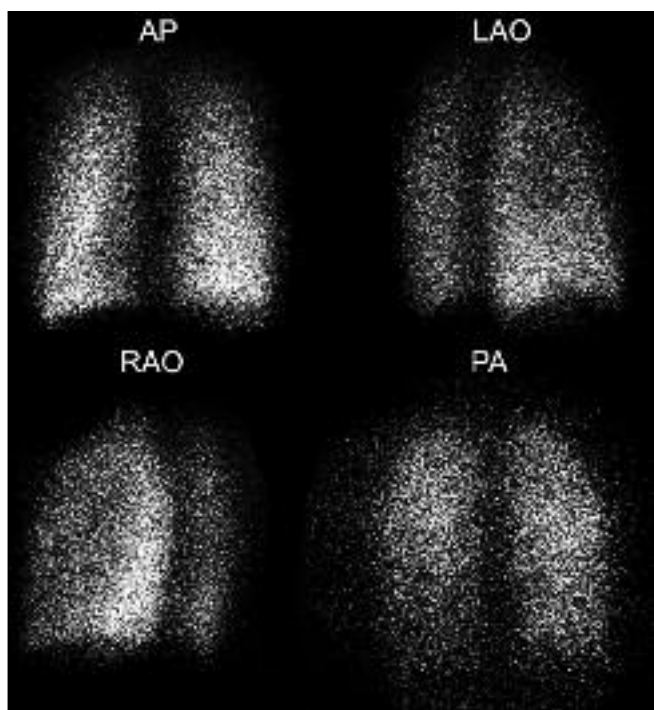
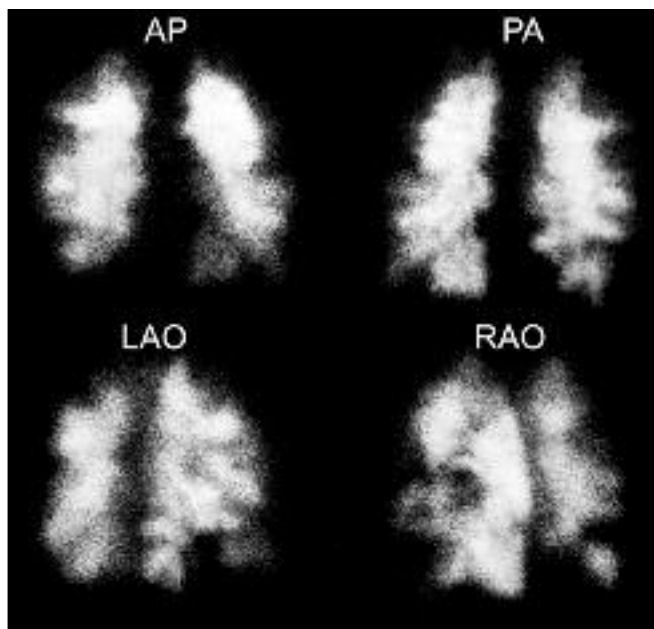
ne defekte v pljučnih arterijah vse do šestega reda, zato je občutljivost in specifičnost preiskave > 95 %. Tudi če je izvid negativen,



Slika 3. Ultrazvočna preiskava srca pri bolniku z akutno pljučno tromboembolijo, parasternalni prečni preseki v diastoli. Desni prekat (RV) je veliko večji od levega (LV), prekatni pretin je sploščen (puščica), zato ima levi prekat v tem preseku obliko črke D.

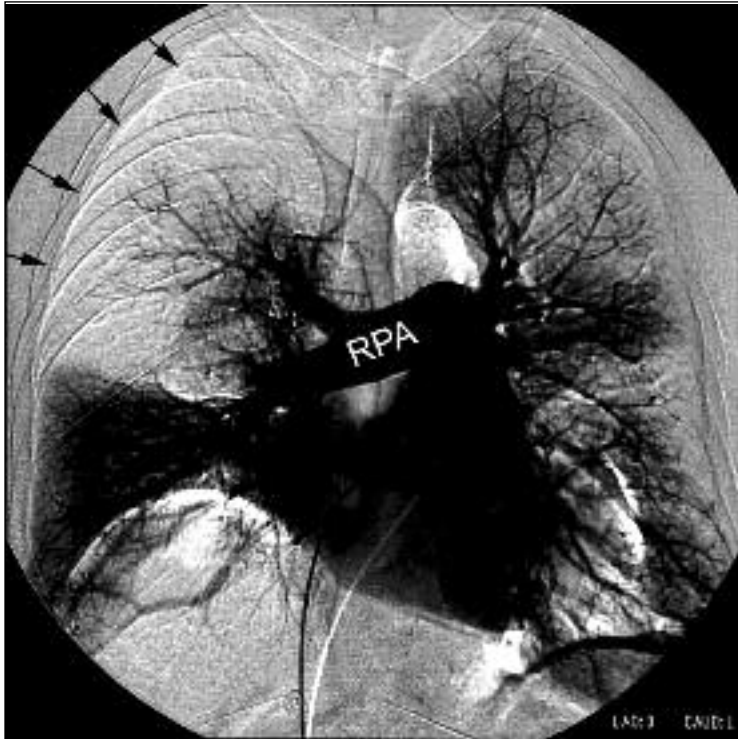


Slika 4. Računalniška tomografska angiografija, ki prikaže tromb v desni pljučni arteriji (puščice). Ao – aorta, RPA – desna pljučna arterija, LPA – leva pljučna arterija.



454

Sliki 5a in 5b. Perfuzijski (zgoraj) in ventilacijski (spodaj) scintigram pljuč pri bolnici s pljučno embolijo v 4 projekcijah. Ventilacijski scintigram je normalen, perfuzijski pa pokaže številne izpade prekrvitve. AP – anteroposteriorna projekcija, PA – posteroanteriorna projekcija, LAO – leva sprednja polstranska projekcija, RAO – desna sprednja polstranska projekcija.



Slika 6. Pljučna angiografija pri bolniku s pljučno embolijo. Vidimo velik izpad prekrvitvenosti v desnem pljučnem krilu (puščice) ter manjše izpade v levem. RPA – desna pljučna arterija.

lahko ugotovimo nekatere druge bolezenske spremembe, ki razložijo bolnikove težave; CTA sicer ni ustrezna presejalna preiskava pri bolnikih z nepojasnjeno dispnejo. S CTA ne moremo prikazati majhnih vej pljučne arterije. Poleg tega s CTA ne moremo ločiti med svežimi in ostanki starih trombembolov, ki lahko ostanejo v pljučnih arterijah še dolgo po pljučni emboliji.

Ventilacijska in perfuzijska scintigrafija pljuč

Pljučna scintigrafija je uveljavljena metoda za dokazovanje pljučne embolije, ki pa je z napredkom CTA v rabi predvsem v primerih, ko se želimo izogniti večji dozi sevanja in uporabi rentgenskega kontrastnega sredstva. Ventilacijski scintigram naredimo tako, da diha bolnik med slikanjem radioaktivni plin. Perfuzijski scintigram naredimo tako, da injiciramo bolniku z izotopom označene agregate

albumina, ki embolizirajo v pljučne kapilare. Če prikažemo izpade prekrvitve pljuč tam, kjer je predihanost pljuč normalna, je to dokaz pljučne embolije (sliki 5a in 5b). Pozitiven in negativen izvid imata diagnostično vrednost, več kot tretjina izvidov pa ni diagnostičnih (srednja verjetnost pljučne embolije) (2).

Pljučna angiografija

Pljučna angiografija je najstarejša metoda dokazovanja pljučne embolije in najbolj invazivna, predstavlja pa zlati standard za diagnostiko pljučne embolije (2, 11). V pljučno arterijo vbrizgamo rentgensko kontrastno sredstvo in s slikanjem prikažemo pljučno arterijo in njene veje (slika 6). Na ta način lahko prikažemo tudi majhne pljučne embolije. Pljučna angiografija se v zadnjem času ponovno uveljavlja, ker omogoča sočasno zdravljenje – katetrsko embolektomijo.

OCENA OGROŽENOSTI BOLNIKA S PLJUČNO EMBOLIJO

Ocena ogroženosti bolnika s pljučno embolijo je pomembna za načrtovanje zdravljenja. Pri večji ogroženosti se odločamo za agresivnejše zdravljenje in obratno. Ogroženosti ne ocenjujemo glede na anatomsko obsežnost pljučne embolije. Kot dejavnike tveganja upoštevamo naslednje kriterije:

- Klinični kriteriji: šok, hipotenzija.
- Znaki odpovedovanja desnega srca: vidna obremenitev desnega srca na ultrazvočni preiskavi srca ali računalniški tomografski angiografiji, povišana vrednost možganskega natriuretičnega peptida, povišani tlaki v desnem srcu, izmerjeni s desnostransko srčno kateterizacijo.
- Znaki okvare srčne mišice: povišana vrednost troponina I ali T.

Bolnike glede na ogroženost delimo na 3 skupine glede na predvideno 30-dnevno smrtnost:

- Skupina z največjim tveganjem (> 15 % smrtnost): šokirani in hipotenzivni bolniki.
- Skupina s srednjim tveganjem (3–15 % smrtnost): hemodinamično stabilni bolniki s prisotnimi znaki odpovedovanja desnega srca in/ali okvare srčne mišice.
- Skupina z majhnim tveganjem (< 3 % smrtnost): hemodinamično stabilni bolniki brez prisotnih znakov odpovedovanja desnega srca ali okvare srčne mišice.

ZDRAVLJENJE AKUTNE PLJUČNE TROMBEMBOLIJE

Zdravljenje vključuje nujne simptomatične ukrepe, etiološko zdravljenje in preprečevanje ponovitve pljučne embolije. Takšna razdelitev ukrepov se v praksi sicer ne pozna, ker jih izvajamo sočasno. Pri zdravljenju upoštevamo, da je lahko potek pljučne embolije dinamičen – ponoven zagon lahko pri sprva neprizadetem bolniku povzroči hudo poslabšanje, ki zahteva agresivnejše zdravljenje. Bolnike zato skrbno spremljamo in se z zdravljenjem prilagajamo morebitnim spremembam, samo bolnike z majhnim tveganjem lahko zdravimo ambulantno.

Nujni simptomatični ukrepi

Z nujnimi simptomatičnimi ukrepi želimo prekiniti ali preprečiti nastanek obstrukcijskega šoka in srčnega zastoja, izboljšati oksigenacijo arterijske krvi ter olajšati bolnikove simptome.

Infuzija tekočine

Infuzija tekočine poveča predobremenitev desnega srca, s čimer želimo povečati minutni srčni volumen. Običajno začnemo s 500 ml fiziološke raztopine. Večjo količino tekočine sme dobiti bolnik le ob hemodinamičnem nadzoru, ker lahko pride do preobremenitve desnega srca in posredno tudi levega do te mere, da se zmanjša črpalna zmogljivost srca.

Vazoaktivna zdravila

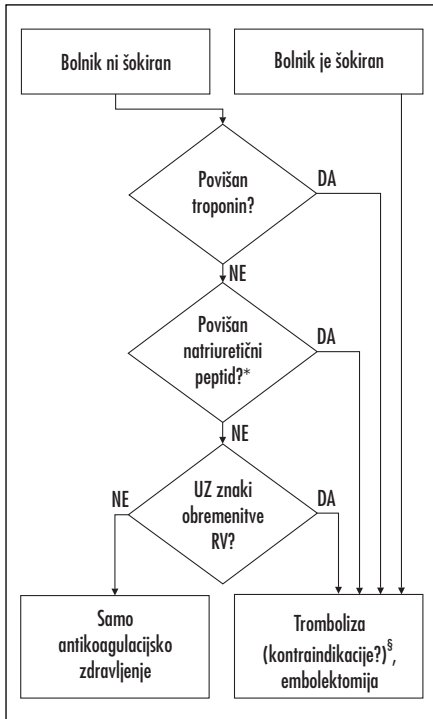
Vazoaktivna zdravila povišajo sistemski arterijski tlak in s tem prekrvitveni tlak za pomembne organe. Vazoaktivna zdravila povišajo bolj sistolični tlak kot diastoličnega, kar je pri pljučni emboliji koristno, ker je mišica desnega prekata prekrvljena tudi v sistoli za razliko od levega. Od zdravil najpogosteje uporabljamo noradrenalin v infuziji, ker najmanj povečuje pljučni žilni upor.

Inotropna zdravila

Inotropna zdravila povečajo krčljivost srčne mišice, tudi desnega prekata. Z inotropnim zdravilom skušamo povečati minutni srčni iztis. Uporabljamo predvsem dobutamin.

Dihalna podpora

Dihalno podporo nudimo bolniku s pljučno embolijo s kisikom in z umetnim predihavanjem. Zdravljenje s kisikom večinoma popravi hipoksemijo, razen kadar je ta posledica venskega priliva skozi odprto ovalno okence ali defekt preddvornega pretina. Dokler bolnik zadovoljivo spontano diha (orientiramo se po pulzni oksimetriji in plinski analizi arterijske krvi), se kljub dispneji ne odločamo za umetno predihavanje. Umetnemu predihavanju se skušamo izogniti, ker lahko privede do pomembnega hemodinamičnega poslabšanja. Pri predihavanjih bolnikih lahko skušamo zmanjšati pljučno hipertenzijo in izboljšati oksigenacijo tudi z dodajanjem dušikovega oksida.



Slika 7. Načrtovanje zdravljenja pljučne embolije glede na oceno ogroženosti bolnika. * – ne upoštevamo pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem; § – pri obstruktivskem šoku upoštevamo samo absolutne, pri nešokiranih pa praviloma tudi relativne kontraindikacije za trombolizo; UZ – ultrazvok; RV – desni prekat.

Etiološko zdravljenje

Z etiološkim zdravljenjem skušamo zmanjšati trombotično maso v pljučnem žilju, kar lahko dosežemo s trombolizo, katetrsko in kirurško embolektomijo. Takšno zdravljenje je indicirano pri srednje in hudo ogroženih bolnikih, pri malo ogroženih pa je zdravljenje omejeno na preprečevanje nastanka novih trombov z antikoagulacijsko zaščito (2, 12). Kako se odločamo glede zdravljenja s trombolizo oz. embolektomijo, prikazuje slika 7.

Trombolitično zdravljenje

Tromboliza zmanjša maso trombembolov v pljučnem žilju in v venah, kjer je izvor embolije. Trombolizo izvajamo sistemsko preko periferne vene. Uporabljamo največkrat 100 mg alteplaze v kontinuirani infuziji, ki traja dve uri. V rabi so še druge sheme doziranja in dru-

ga trombolitična zdravila. Za trombolizo se odločimo pri vseh šokiranih bolnikih in pri tistih, ki niso šokirani, a jih ocenimo kot bolj ogrožene. Pri šoku upoštevamo samo absolutne kontraindikacije: sočasna pomembna krvavitev, nedavna večja poškodba ali operacija in znotrajlobanjske spremembe, ki bi lahko bile izvor krvavitve. Pri ogroženih bolnikih, ki niso šokirani, individualno pretehtamo korist in tveganje trombolize, upoštevamo tudi relativne kontraindikacije. Pri bolnikih s srčnim zastojem, pri katerih ugotovimo pljučno embolijo z ultrazvočno preiskavo med oživljanjem, lahko uporabimo 50 mg bolus alteplaze, ki ga po potrebi ponovimo čez 30 minut (13).

Katetrška embolektomija

Katetrška embolektomija ima enake indikacije kot tromboliza, izvajamo pa jo, kadar je tromboliza kontraindicirana. Potrebna je ustrezna oprema in izkušen izvajalec.

Kirurška embolektomija

Kirurška embolektomija je indicirana takrat, kadar bolnik ne more dobiti trombolize zaradi kontraindikacije, katetrška embolektomija ni možna, bolnik pa je hudo ogrožen. Dodatne indikacije za kirurško embolektomijo so stari organizirani strdki v pljučnem žilju, ki jih lahko odstranujemo le kirurško, in grozeča paradokсна embolija (npr. pri strdku, ujetem v ovalno okence v srcu) (14).

Preprečevanje ponovitve pljučne embolije

Ponovitve pljučne embolije preprečujemo z antikoagulacijskim zdravljenjem in filtrom v spodnji votli veni.

Antikoagulacijsko zdravljenje

Antikoagulacijsko zdravljenje je indicirano pri vseh bolnikih s pljučno embolijo, pri manj ogroženih pa kot edino zdravljenje, ki ga prejmejo. Indicirano je že takoj pri sumu na pljučno embolijo, če ni kontraindikacij. Za takojšen učinek uporabimo intravenski heparin (nefrakcionirani ali nizkomolekularni), pri sumu na s heparinom povzročeno trombocitopenijo pa neposredne inhibitorje trombina (npr. bivalirudin) ali fondaparinux. Nefrakcionirani

heparin doziramo glede na aktivirani delni tromboplastinski čas (APTČ), ki naj bi znašal med 60 in 80 s. Nizkomolekularne heparine in fondaparinux doziramo glede na telesno težo bolnika, inhibitorje trombina pa v praksi tudi glede na APTČ, kar ni zanesljivo, vendar ustrežnejšega testa še ni na voljo. Učinkovit antidot za nefrakcionirani heparin, ki ga uporabimo pri predoziranju ali krvavitvi, je protamin sulfat, pri nizkomolekularnih heparinih pa je njegov učinek le delen. Nizkomolekularnih heparinov ne smemo uporabljati pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo.

Kumarinska zdravila uporabljamo za dolgotrajno antikoagulacijsko zaščito. Uvajamo jih vedno sočasno s heparinom, ker sprva pospešijo koagulacijo, antikoagulacijski učinek pa nastopi v nekaj dneh. Pri predoziranju ali krvavitvi je antidot vitamin K.

Nova peroralna antikoagulacijska zdravila (zaviralci trombina in faktorja Xa) so učinkovita pri preprečevanju ponovitve venske tromboze in preprostejša za rabo – ni potrebno individualno doziranje niti redne kontrole koagulacije. Slaba stran teh zdravil je, da ne moremo izmeriti njihovega učinka in da ob zapletu (krvavitvi) nimamo na razpolago specifičnega antidota.

Izbira zdravila in trajanja antikoagulacijske zaščite po preboleli pljučni emboliji je odvisna od kliničnih okoliščin. Če ima bolnik

znan prehodni vzrok za vensko trombozo, je po prvi emboliji potrebna zaščita za 3–6 mesecev. Če ugotovimo trajen vzrok, je antikoagulacijska zaščita vseživljenjska. Če vzrok pljučne embolije ni jasen, priporočajo vsaj večletno antikoagulacijsko zaščito, ker gre lahko za trajen, čeprav neznan vzrok za nastanek globoke venske tromboze.

Filtri v spodnji votli veni

Filtri preprečujejo ponovne večje trombembolije, vendar podvojijo verjetnost nastanka ponovne globoke venske tromboze. Zato uporabljajo danes le začasne filtre, ki jih je možno po več tednih odstraniti. Bolnik dobi filter za obdobje, ko ima kontraindikacijo za antikoagulacijsko ali trombolitično zdravljenje (npr. po kirurški embolektomiji), nato uvedejo antikoagulacijsko zaščito in filter odstranijo. Filter vstavijo in odstranijo preko venskega katetra (15).

PROGNOZA AKUTNE PLJUČNE TROMBEMBOLIJE

Pljučna embolija ima resno prognozo. Ponovitve so pogoste. Trimesečno smrtnost pri zdravljenih bolnikih ocenjujejo na preko 15%. Ta ocena ne vključuje bolnikov, ki umrejo izven bolnišnice zaradi srčnega zastoja, ki je lahko prvi znak pljučne embolije.

LITERATURA

1. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism. Part I: Epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 2006; 114 (2): e28–32.
2. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2008; 29 (18): 2276–315.
3. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008; 358 (10): 1037–52.
4. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest*. 1997; 111 (1): 218–24.
5. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000; 83 (3): 416–20.
6. LeGal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006; 144 (3): 165–71.
7. Kline JA, Nelson RD, Jackson RE, et al. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a multicenter US study. *Ann Emerg Med*. 2002; 39 (2): 144–52.

8. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2004; 2 (8): 1247-55.
9. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2005; 112 (2): e28-32.
10. Krivec B, Voga G, Žuran I, et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: Approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest.* 1997; 112 (5): 1310-6.
11. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: Recommendations of the PIOPED II investigators. *Radiology.* 2007; 242 (1): 15-21.
12. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism. Part II: Treatment and prophylaxis. *Circulation.* 2006; 114 (3): e42-7.
13. Purvis JA, McNeill AJ, Siddiqui RA, et al. Efficacy of 100 mg of double-bolus alteplase in achieving complete perfusion in the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23 (1): 6-10.
14. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: Results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thor Cardiovasc Surg.* 2005; 129 (5): 1018-23.
15. Becker D, Cipolle M, Comerota AJ, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: Report from the Society of Interventional Radiology Multidisciplinary Consensus Conference. *J Vasc Interv Radiol.* 2006; 17 (3): 449-59.

Prispelo 1. 4. 2012

Miha Zavrl¹, Mihael Sok²

Pnevmotoraks

Pneumothorax

IZVLEČEK**KLJUČNE BESEDE:** pnevmotoraks, torakalna drenaža, drenažni sistemi, pleurodeza, kirurško zdravljenje

Pnevmotoraks je prisotnost zraka ali plina v pleuralnem prostoru. Po nastanku se pnevmotoraksi delijo na spontane (primarne, sekundarne), travmatske in iatrogene. Posebno nevarna oblika je tenzijski pnevmotoraks, ki bolnika lahko smrtno ogroža. Pnevmotoraks prepoznamo po značilni klinični sliki ali s pomočjo rentgenograma prsnih organov oz. drugih slikovnih metod. Za ugotovitev vzroka sekundarnega spontanega pnevmotoraksa je najboljša preiskava računalniška tomografija. Pnevmotoraks večinoma zdravimo s torakalno drenažo, pri kateri skozi peti medrebrni prostor v pleuralno votlino vstavimo torakalni dren in ga priključimo na drenažni sistem. Drenažni sistemi za delovanje uporabljajo princip treh povezanih posod, ki so v novejših sistemih združene v enem prenosnem ohišju. Tenzijski pnevmotoraks lahko urgentno razbremenimo s punkcijo. Ponavljajoče se pnevmotorakse pa zdravimo z različnimi oblikami pleurodeze ali operativno. V članku predstavljamo dva bolnika s Kliničnega oddelka za torakalno kirurgijo v Ljubljani, ki smo ju zdravili zaradi spontanega pnevmotoraksa. Na primerih je razložena klinična slika ter razlika v pristopu k diagnostiki in zdravljenju primarne in sekundarnega spontanega pnevmotoraksa.

461

ABSTRACT**KEY WORDS:** pneumothorax, tube thoracostomy, drainage systems, pleurodesis, surgical intervention

Pneumothorax is the presence of air or gas in the pleural cavity. According to pathophysiology, there are several distinct entities, namely spontaneous (primary or secondary), traumatic or iatrogenic. Tension pneumothorax is an especially dangerous form, which can severely endanger the patient. Pneumothorax is diagnosed based on clinical presentation, chest x-ray or other imaging modalities. Computed tomography is the study of choice for the diagnosis of the underlying cause of secondary spontaneous pneumothorax. Pneumothorax is most commonly treated by tube thoracostomy: we place a chest tube (drain) into the pleural cavity through the fifth intercostal space and connect it to the drainage system. The drainage system uses the three-bottle principle, and the modern drainage systems incorporate the three receptacles in one portable casing. A tension pneumothorax can urgently be treated by thoracocentesis. Recurring pneumothoraces are treated either by pleurodesis or by surgical intervention. This article presents two patients from our department, treated for spontaneous pneumothorax. By describing these two patients, we will present clinical manifestations, differences in diagnostic approaches and treatment of primary and secondary spontaneous pneumothoraces.

¹ Miha Zavrl, dr. med., Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; miha.zavrl@t-2.net

² Prof. dr. Mihael Sok, dr. med., Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

KLINIČNI PRIMER 1

V ambulantno splošne nujne medicinske pomoči je ob 22. uri prišel 20-letni študent, ki je že nekaj ur težko dihal. Povišane temperature si ni izmeril. Težave z dihanjem so se pojavile nenadoma, brez očitnega vzroka, ko se je to zgodilo, je sedel na stolu. Imel je občutek, da ne more dobro zajeti sape, a je zanikal dušenje. Navajal je tudi bolečine na desni strani prsnega koša. Bolnik je astmatik, vendar redne terapije ni prejemal. Alergije je zanikal. Pokadi približno 10 cigaret dnevno.

Ob pregledu je bil neprizadet, afebrilen, evpnoičen oz. blago tahipnoičen, zasičenost periferne krvi s kisikom je bila 96% brez dodanega kisika. Koža je bila bleda in hladna. Prsni koš je bil simetričen, respiratorno simetrično pomičen, palpatorno neboleč, kontuzijskih značk ni bilo videti. Perkusija desno apikalno je bila hipersonorna. Dihanje je bilo desno apikalno slabše slišno, ekspirij je bil blago podaljšan. Sicer v somatskem statusu ni bilo posebnosti.

Urgentni zdravnik je bolnika napotil na rentgensko slikanje prsnih organov. Na rentgenogramu je bil viden pnevmotoraks na desni strani pljuč. Od vrha sesedenih pljuč do svoda prsne votline je bil 5 cm širok plašč zraka v plevalnem prostoru, v višini hilusa ob stranici pa 2 cm. Urgentni zdravnik se je posvetoval z dežurnim torakalnim kirurgom, ki je odredil sprejem bolnika na Klinični oddelek za torakalno kirurgijo.

KLINIČNI PRIMER 2

V ambulantno družinske medicine je zaradi nenadne bolečine v prsih in stopnjujoče se dispneje prišel 58-letni bolnik, ki je omenil, da je podobne težave že imel. Družinski zdravnik ga je napotil v ambulantno internistične prve pomoči, kjer so ga klinično pregledali in zaradi predhodnih obravnav ter narave bolezni premestili na kliniko za torakalno kirurgijo. Dežurni torakalni kirurg je ugotovil, da se je že večkrat zdravil zaradi spontanega pnevmotoraksa v drugi bolnišnici. Zdravili so ga z drenažo. Na zadnjem izvidu pulmologa je zapisano, da je prebolel pljučno tuberkulozo, se zdravi za kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), hodi na redne kontrole, na pljučih pa ima po rentgenogramu prsnih orga-

nov emfizemske bule v obeh pljučnih krilih. Ob pregledu je bil bolnik orientiran, afebrilen, acianotičen, anikteričen in tahidispnoičen. Dihanje nad pljuči levo bazalno in nad celotnim desnim pljučnim krilom je bilo slabše slišno. Srčna akcija je bila ritmična in tahikardna. Saturacija periferne krvi brez dodanega kisika je bila 89%. Rentgenogram prsnih organov je pokazal desnostranski pnevmotoraks v velikosti približno 4 cm v višini hilusa. Bolnik je bil sprejet na zdravljenje recidivnega sekundarnega spontanega pnevmotoraksa.

UVOD IN RAZDELITEV

Pnevmotoraks je prisotnost zraka ali plina v plevalnem prostoru (1, 2). Zrak lahko tja pride od zunaj skozi prsno steno (npr. zaradi poškodbe ali iatrogeno, denimo ob punkciji plevalnega izliva), največkrat pa od znotraj iz pljučnega parenhima ali bronha skozi poškodovano visceralno plevro (slika 1) (2).

Po nastanku pnevmotorakse delimo na spontane, travmatske in iatrogene. Spontane dalje razdelimo na primarne in sekundarne. Največ je spontanah primarnih, pojavnost pa je najbrž podcenjena, saj zaradi starostne strukture bolnikov in klinično nemega poteka manjših pnevmotoraksov večina bolnikov zdravnika ne obišče (1). Če pnevmotoraks nastane zaradi nekega vzroka – sekundarno – po poškodbi, punkciji, kirurškem posegu ali pri nekaterih boleznih, je to sekundarni pnevmotoraks.



Slika 1. Obsežen levostranski pnevmotoraks na rentgenskem posnetku prsnih organov.



Slika 2. Tenzijski pnevmotoraks levo. Viden je pomik medpljučja na zdravo stran, pljuča na levi strani so povsem sesedena. PA – posteroanteriorni rentgenogram.

Pnevmotoraks stisne pljučno tkivo in zmanjša predihanost pljuč, dihalne volumne in difuzijsko kapaciteto. Patofiziološke posledice so odvisne od velikosti pnevmotoraksa in zdravstvenega stanja pljuč. Večinoma se kaže s težkim dihanjem in bolečino v prsnem košu. Kadar zrak ob vsakem vdihu neovirano prehaja v pleuralni prostor, iz njega pa ne more, je klinični potek veliko težji. V pleuralnem prostoru nastane pozitivni tlak, ki stisne celotno pljučno krilo ter premakne medpljučje in srce na zdravo stran. Pomik se kaže kot huda dihalna stiska s hemodinamsko prizadetostjo. Opisano stanje imenujemo tenzijski pnevmotoraks in zahteva urgentne ukrepe (slika 2) (1, 2).

PRIMARNI SPONTANI PNEVMOTORAKS

Primarni spontani pnevmotoraks nastane pri ljudeh brez očitne bolezni pljuč, ki bi lahko botrovala nastanku pnevmotoraksa. Predstavlja približno polovico vseh obravnavanih primerov pnevmotoraksa. Bolniki so pretežno mladi, stari 15–30 let, visoke in vitke postave, več kot 90% je kadilcev (1). Več kot šestkrat pogosteje se pojavlja pri moških, pri katerih je pojavnost 7,4–18/100.000 (2). Čeprav gre

za primarno obliko, natančen pregled s CT po navadi pokaže klinično neme oblike pljučnih bolezni, predvsem emfizemu podobne majhne bulice ali blebse – kolekcije zraka v pljučih pod visceralno plevro (1, 2). Blebsi so subpleuralni mehurčki zraka, veliki do 5 mm (občasno večje bule) in prisotni na apeksih pljuč in ob interlobarnih fisurah.

SEKUNDARNI SPONTANI PNEVMOTORAKS

Sekundarni spontani pnevmotoraks je približno trikrat pogostejši pri moških; pojavnost je 6,3/100.000 pri moških in 2/100.000 pri ženskah. Pretežno se pojavlja po 60. letu. Je posledica znane bolezni pljuč. Zrak pride v pleuralni prostor iz bolezensko spremenjenih, razširjenih ali poškodovanih pljuč. Najpogosteje se pojavlja pri bolnikih s KOPB, pri katerih zaradi zmanjšane količine elastina v dihalnih poteh in pljučnem parenhimu pride do večjih kolekcij zraka pod plevro – bule (slika 3). Nastanek pnevmotoraksa si razlagamo tako, da zaradi obstrukcije in stisnjenja dihalnih poti v izdihu pride do zapore bronha, tlak med bronhom in bulo se ne izenači, v buli se poveča in bula lahko poči. Na tak način pride zrak v pleuralni prostor. Kadilci s KOPB imajo do 102-krat večjo verjetnost za nastanek spontanega pnevmotoraksa kot nekadilci (2).

Sekundarni spontani pnevmotoraks se lahko razvije tudi pri bolnikih s cistično fibrozo, napredovalih oblikah pljučne fibroze in pri astmatikih. Pojavlja se tudi v sklopu nekaterih



Slika 3. Sekundarni pnevmotoraks desno. Nakazujejo se sesedle emfiziemske bule.

redkih dednih boleznih z motnjo tvorbe vezivnega tkiva, npr. pri Ehlers-Danlosovem sindromu, Marfanovem sindromu in Birt-Hogg-Dubéjevem sindromu, pri katerem v pljučih nastajajo velike ciste. Posebej trdovratna oblika sekundarnega spontanega pnevmotoraksa je opisana pri bolnikih z aidsom, ki imajo sekundarno okužbo s *Pneumocystis jirovecii*, zdravljeno z inhalacijskim pentamidinom. *Pneumocystis jirovecii* povzroča subpleuralne ciste, ki rade počijo. Pojavnost pnevmotoraksa pri bolnikih z AIDSom se je zmanjšala z uvedbo novih sistemskih terapij za pnevmocistične pljučnice.

Zanimiv je katamenialni pnevmotoraks pri ženskah, ki se pojavi ob menstruaciji. Pojavlja se izjemno redko, vzrok ni jasen, obstaja pa več teorij; med drugim naj bi bil povezan z endometriozo in prirojenimi defekti v preponi. Pogostejši je na desni strani in se pojavi v 48 urah po menstruaciji (2).

Če pri bolniku s primarnim pnevmotoraksom z rentgenogramom prsnih organov ugotovimo intersticijsko bolezen pljuč, moramo pomisliti na Langerhansovo granulomatozo in limfangioleiomiomatozo, pri katerih se pnevmotoraks razvije v več kot 15%. Tudi druge intersticijske bolezni z obstruktivno komponento lahko povzročajo spontane pnevmotorakse: sarkoidoza, berilioza, *bronchiolitis obliterans* z organizirajočo pljučnico, Sjögrenov bronhiolitis ipd. (1).

Spontani pnevmotoraksi, primarni in sekundarni, so več kot 20-krat pogostejši pri kadilcih v primerjavi z nekadilci in več kot 10-krat pogostejši pri kadilkah v primerjavi z nekadilkami.

TRAVMATSKI PNEVMOTORAKS

Travmatski pnevmotoraks nastane zaradi tope ali penetrantne poškodbe prsnega koša. Zrak lahko vstopi od zunaj zaradi poškodbe celotne prsne stene ali pa od znotraj zaradi poškodbe visceralne plevre ali bronha. V določenih primerih se razvije enosmerni ventil (zrak v pleuralni prostor lahko vstopa, izstopiti pa ne more) in posledično pride do tenzijskega pnevmotoraksa (slika 2) (1, 2).

IATROGENI PNEVMOTORAKS

Iatrogeni pnevmotoraks je posledica medicinskih posegov. Pojavi se lahko po citološki punkciji bolezenskih sprememb v prsnem košu, pleuralni punkciji, vstavitvi centralnega venskega katetra, traheotomiji, bronhoskopiji, vstavitvi nazogastrične sonde, perikardiocentezi, oživiljanju, mehanski ventilaciji s pozitivnim tlakom ali celo akupunkturi (1, 2). Pnevmtoraks pričakovano nastane po torakotomijah in drugih posegih, pri katerih odpremo neposredno pot v prsni koš. Gre za neizogiben del operacije, zato jih v statistični obdelavi pnevmotorakov in pri računanju skupne pojavnosti ne upoštevamo (2, 3).

Od konca 19. stoletja do odkritja antibiotikov v štiridesetih letih 20. stoletja so z nameranim vpihovanjem zraka v pleuralni prostor zdravili bolnike s tuberkulozo (2). Terapevtski pnevmotoraks je povzročil sesedanje prizadetih pljuč in posledično sesedanje tuberkuloznih kavern, ki so se zato lažje fibrozirale. Na takšen način so omejili razsoj mikobakterij in pospešili celjenje pljuč (4).

TENZIJSKI PNEVMOTORAKS

Tenzijski pnevmotoraks je smrtno nevarno stanje, pri katerem zrak v pleuralnem prostoru odrija mediastinalne organe ter ovira funkcijo srca in dihal. Nastane zaradi poškodbe parietalne ali visceralne plevre oz. traheobronhialnega vejevja po mehanizmu enosmernega ventila, pri katerem zrak iz pleuralne votline ne more uiti, z vsakim vdihom se le nabira. Še hitreje se razvije pri hudo ogroženih pacientih, ki jih mehansko ventiliramo s pozitivnim tlakom. Velik tenzijski pnevmotoraks stisne tudi pljuča na nasprotni strani, lahko pa povzroča tudi vtočne motnje srca in hipotenzijo zaradi pritiska na veno kavo in arije. Obenem se razvije hipoksija zaradi neustrezne ventilacije kolabiranih pljuč na prizadeti strani in odrinjenih pljuč na nasprotni strani.

Tenzijski pnevmotoraks prepoznamo po hipoksiji, hipotenziji ter odsotnosti dihalnih šumov in hipersonorni perkusiji na prizadeti strani. Včasih vidimo močno napolnjene vratne vene, v zdravo stran odrinjeno trahejo in tahikardijo (2). Premik traheje lahko zatipamo v jugulumu (2, 3).

Tenzijski pnevmotoraks bolnika življenjsko ogroža in zahteva hitro ukrepanje. Najhitrejši način za razbremenitev velikega tenzijskega pnevmotoraksa je vbod z eno ali več intravenskimi kanilami največjega premera (14–18 G) v drugi medrebrni prostor v medio-klavikularni liniji (3, 5). Kanilo lahko zapremo z improviziranim enosmernim ventilom (npr. zarezan prst rokavice) do dokončne kirurške oskrbe, tj. vstavitve torakalnega drena ali operacije.

SIMPTOMI IN ZNAKI

Anamnestični podatki

Večina spontanih pnevmotorakov ne nastane pri fizičnem naporu, ampak nepričakovano, nenapovedano, v mirovanju. Bolečina je navadno zbadajoča, širi se proti istostranskim ramam in se poslabša ob globokem vdihu. Pri primarnem spontanem pnevmotoraksu težave naslednji dan navadno minejo, pri sekundarnem zaradi osnovne bolezni vztrajajo dlje časa. Zaradi zmanjšane dihalne rezerve ob osnovni bolezni pljuč je dispneja pri sekundarnih pnevmotoraksih izrazitejša, v plinski analizi arterijske krvi je lahko opazna tudi hipoksemija (1, 2).

Klinični pregled

Bolniki so navadno prestrašeni, podpirajo prizadeto stran prsnega koša, so potni in pri obsežnem ali tenzijskem pnevmotoraksu tudi cianotični, redkeje močno prizadeti in neodzivni. Navadno hitro dihajo; počasno dihanje nakazuje na močno šokiranega, življenjsko ogroženega bolnika. Pljuča so nesimetrično predihana, pri velikih tenzijskih pnevmotoraksih opazimo premik mediastinalnih struktur in traheje na drugo stran.

Perkusija prsnega koša je praviloma hiper sonorana, vendar je ta znak nespecifičen, dolgo je lahko odsoten in ga je včasih težko določiti. Pogosteje opazimo odsotnost ali zmanjšanje taktilnega fremitusa in dihalnih šumov na prizadeti strani, včasih slišimo tudi piš uha-jajočega zraka. Bolniki so tahikardni, redko hipotenzivni. Vratne vene so polne pri bolnikih s tenzijskim pnevmotoraksom, vendar pri močno hipotenzivnih bolnikih tega ni. Redko opazimo premik srčne konice, podkožni emfi-

zem, pnevmomediastinum ali pnevmoperikard.

Pri travmatskem pnevmotoraksu opazimo podplutbe in odrgnine po prsnem košu, klinično ugotovimo zlomljena rebra ali nestabilen prsni koš, lahko vidimo vbodne rane (2).

Pri iatrogenem pnevmotoraksu imamo anamnestičen podatek o medicinskem posegu, sicer pa iščemo vbodne rane na tipičnih mestih za punkcijo. Klinična slika je enaka kot pri spontanem pnevmotoraksu.

DIAGNOSTIČNI PODATKI

RTG prsnih organov

Prva izbira v diagnostiki pnevmotoraksa je vedno rentgenogram prsnih organov, najbolje v stoječem položaju ali vsaj polsede. Rentgenogram ob izdihu naj bi poudaril visceralno plevro in zrak ob njej, vendar večinoma pnevmotoraks v enaki meri opazimo tudi na posnetkih, narejenih ob vdihu. V prsnem košu brez adhezij zrak navadno uide nad vrh pljuč, kjer je dobro viden. Rob sesedlih pljuč je poudarjen. Pri ležečih bolnikih moramo iskati posredne znake, npr. poudarjen frenikokostalni kot. Pri travmatskem pnevmotoraksu ni odveč ciljano slikanje prizadetega hemitoraksa s poudarkom na kostnem ogrodju, ki bolje pokaže morebitne zlome reber.

Rentgenski posnetki praviloma podcenijo velikost pnevmotoraksa, zato je v dvoumernih primerih treba diagnostiko dopolniti z drugimi metodami. Rentgensko ocenimo velikost pnevmotoraksa po širini vidnega plašča zraka v plevralni votlini, tj. razdalji med najvišjo točko plevralne votline in vrhom pljuč oz. lateralno med robom pljuč in prsno steno v višini hilusa; širina 2,5 cm pomeni približno 30% izgubo pljučne prostornine. Približna meja med majhnim in obsežnim pnevmotoraksom je 3 cm na lateralni strani (slika 4).

Na rentgenogramu včasih težko ločimo med obsežno emfizemom bulo in prostim zrakom ob pljučih; prav tako otežujejo prepoznavo kronična emfizematozna, pretirano prezračena pljuča. Kožne gube in rob skapule včasih posnemajo poudarjeni rob kolabiranih pljuč; v urgentni ambulanti pa podobno sliko dajo rjuhe ali oblačila, na kar je pri interpretaciji rentgenograma prsnih organov treba pomisliti (2).



Slika 4. Merjenje velikosti pnevmotoraksa (6). PA – posteroanteriorni rentgenogram.

a – Razdalja med apeksom pljuč in svodom pleuralne votline.
b – Razdalja med visceralno in parietalno pleuro v višini hilusa.

Ultrazvok

Predvsem v urgentni medicini, pa tudi v specializiranih ambulantah, se vedno bolj uporablja ultrazvok, ki v izkušenih rokah prej pokaže pnevmotoraks kot rentgenski posnetek in tudi bolje oceni njegovo velikost. V intenzivnih enotah in pri nestabilnih bolnikih je lažje dostopen, prenosne ultrazvočne naprave so primerne tudi za reševalna vozila in so tako na voljo prej kot rentgensko slikanje. Slabost ultrazvoka je, da je preiskava močno odvisna od izkušenosti preiskovalca, in da je vidljivost slaba pri zračni kolekciji v prsni steni, npr. pri podkožnem emfizemu (2).

CT

Za prepoznavo pljučnih bolezni, ki so lahko skrite za spontanim pnevmotoraksom, je najbolj specifična preiskava računalniška tomografija (angl. *computed tomography*, CT). CT razlikuje med velikimi bulami, emfizemom in pnevmotoraksom ter natančno pokaže velikost zračne kolekcije in dodatna obolenja pljuč.

Druge metode

Če se pnevmotoraks pojavi po silovitem bruhanju, moramo pomisliti na perforacijo požiralnika (Boerhaavejev sindrom), ki jo potrdimo z rentgensko sliko požiralnika s kontrastom.

Plinska analiza arterijske krvi ne nadomesti kliničnega pregleda in rentgenskega posnetka,

je pa pomembno orodje pri kritičnih bolnikih, saj pokaže morebitno hipoksemijo, hiperkapnijo in respiratorno acidozo.

Pri novorojenčkih nam pri diagnozi pnevmotoraksa pomaga presvetlitev prsne stene. Pnevmtoraks olajša prehod svetlobe skozi prsni koš na prizadeti strani (2).

ZDRAVLJENJE

Odločanje o primernem zdravljenju spontanih pnevmotorakov je odvisno od več dejavnikov. Spontani se radi ponavljajo. V 5 letih po prvem spontanem primarnem pnevmotoraksu se ta brez agresivnejše terapije (npr. pleurodeze) ponovi v 32%, sekundarni pa v 41%. Tudi s pleurodezo zdravljeni spontani pnevmotoraksi se radi ponavljajo, v povprečju v 25% v petih letih (7).

Konzervativno

Majhne spontane pnevmotorakse, ki zavzamejo manj kot 3 cm prostora med apeksom pljuč in kupolo pleuralne votline, lahko zdravimo konzervativno oz. jih zgolj opazujemo, če so bolniki klinično stabilni. Klinična stabilnost pomeni, da niso dispnoični, oksimeter pokaže primerno nasičenost krvi s kisikom in lahko govorijo v celih stavkih (3, 8). Če kateri koli od teh kriterijev ni izpolnjen, bolnika zadržimo na opazovanju v bolnišnici do izboljšanja. V domačo oskrbo največkrat odpuščamo bolnike s primarnim spontanim pnevmotoraksom, saj gre za mlajše, sicer zdrave ljudi z normalno dihalno rezervo. Zdravstveno stanje bolnikov s sekundarnim spontanim pnevmotoraksom je lahko težavnejše, saj imajo slabšo dihalno rezervo zaradi osnovne bolezni.

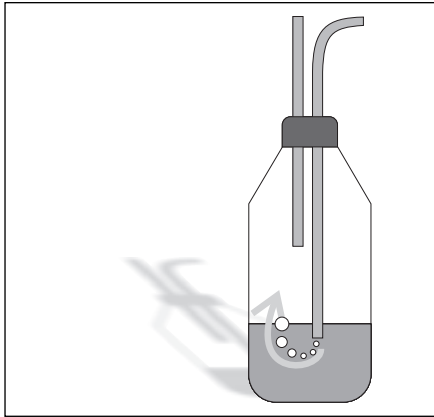
Zrak se iz pleuralnega prostora spontano resorbira z difuzijo v žilje parietalne plevre. Resorpcija je relativno počasna in znaša povprečno 1,25% pleuralnega volumna na dan. Če bolnike zdravimo tudi z višjo koncentracijo vdihanega kisika, se prehajanje zaradi povečanja gradienta dušika med pleuralnim prostorom in krvjo poveča vsaj za štirikrat (1).

Torakalna drenaža

Torakalna drenaža je najpogostejši način zdravljenja pnevmotoraksa. V pleuralno votlino v ta namen vstavimo silikonsko ali plastično cev

premera najmanj Ch 20 oz. 20 F (vsaka Charrièrova (Ch) oz. francoska (F) enota predstavlja premer katetrške ali drenažne cevi 1/3 mm; dren velikosti Ch 24 oz. 24 F ima tako premer 8 mm) in jo priključimo na podvodno drenažo. To pomeni, da cevka leži pod vodno gladino. Vse drenaže drugih votlin lahko priključimo na vrečko, dren, ki je v toraksu, pa mora biti na drugi strani potopljen v vodo, saj bi negativni zračni tlak v pleuralnem prostoru zrak posrkal. Pri podvodni drenaži vodni stolpec prepreči srk zraka v pleuralno votlino (slika 5). Princip delovanja vodnega ventila si najlaže predstavljamo s slamico, ki je na enem koncu potopljena v vodo. Če pihnemo v prosti konec slamice, se v vodi pojavijo mehurčki; če pa poskušamo isti zrak s slamico potegniti nazaj, nam to preprečuje voda.

Najvarneje je uvesti kateter skozi zarezo v četrtem, petem ali šestem medrebrnem prostoru v srednji aksilarni liniji, kjer je najmanj možnosti za poškodbo tkiv na prsnem košu



Slika 5. Podvodna drenaža.



Slika 6. Primerno mesto za torakalno drenažo.

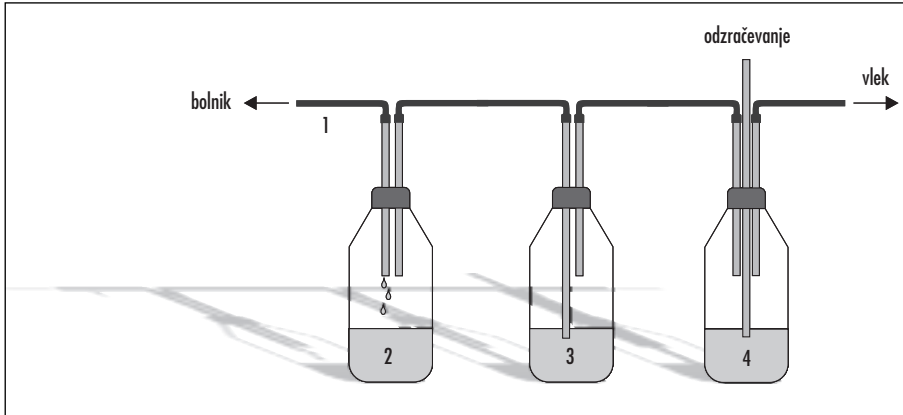
(slika 6) (3, 5). Če se pljuča na podvodni drenaži ne razpnejo povsem, moramo razmisliti o aktivni sukciji.

Pomembno je, da se pri uvajanju držimo zgornjega roba (navadno petega) rebra in se s tem izognemo medrebrnim žilam in živcem, ki potekajo ob spodnjem robu reber. Konico drena usmerimo navzgor oz. pri ležečem bolniku tudi navzpred, da kar najbolje izpraznimo zračno vsebino (slika 7) (3). Če smo dren pravilno uvedli, se ta znotraj takoj zarosi. Prosti konec drena je priključen na kolekcijsko posodo drenažnega sistema, ta pa je povezan z vodnim stolpcem, ki deluje kot enosmerni ventil. Drenažni sistem nam služi, da naenkrat sesamo zrak iz pleuralnega prostora in hkrati zbiramo tekočino (slika 8). Prehitra aktivna drenaža obsežnega pnevmotoraksa in posledično hitro razpetje sesedlih pljuč lahko vodi do reekspanzijskega pljučnega edema (3).

S kontrolnimi rentgenskimi slikami prsnih organov preverjamo položaj drena in velikost zračne kolekcije. Uhajanje zraka prepoznamo po mehurčkih v vodnem stolpcu drenažnega sistema. Ko zrak po torakalnem drenu preneha uhajati, počakamo 12–48 ur in dren odstranimo. V tem času se bo ranica na pljučih zacelila. Če zrak uhaja dlje, bolnik pa je klinično stabilen, lahko na prosti konec drena namestimo poseben enosmerni ventil (npr. Heimlichovo valvulo) in bolnika z drenom odpustimo v domačo oskrbo. Dren lahko odstranimo naknadno na kontrolnem pregledu.



Slika 7. Lega torakalnega drena v prsni votlini.



Slika 8. Sistem treh steklenic kot drenažni sistem. 1 – dren, 2 – zbiralnik, 3 – vodni ventil, 4 – nadzor vleka.

Drenažni sistemi

Najpogosteje uporabljamo sisteme, ki delujejo na principu treh steklenic (slika 8). Ena je za zbiranje tekočin, druga za nastavitev negativnega tlaka, tretja pa za podvodno drenažo. Dren je priključen na kolekcijsko posodo, ki je s cevko povezana s posodo, napolnjeno z vodo, ki deluje kot vodni ventil. Ta na drugi strani komunicira s posodo za vlek, ki je v stiku z zunanjim zrakom ali priključena na vakuumsko cev. Pri izdihu tako razpeta pljuča iztisnejo del zraka iz plevralne votline skozi potopljeni konec cevke v drugo posodo, pri vdihu pa podtlak v prsni votlini v cevko povleče le vodo, ki zaradi dolžine cevi ne pride v plevralni prostor. Ta podtlak lahko uravnotežimo z odsesavanjem zraka skozi tretjo posodo – nadzor vleka. Posoda za nadzor vleka ima poleg dovodne in odvodne (odsosalne) cevi še tretjo cev za odzračevanje, ki ima prosti konec potopljen v tekočino. Globina, do katere je potopljen prosti konec te cevi, predstavlja moč sukciije v centimetrih vodnega stolpca. Drenažni sistemi z negativnim tlakom imajo navadno do 20 cm vodnega stolpca. Prisotnost mehurčkov v vodnem stolpcu nakazuje na aktivno puščanje zraka v prsni votlini (9).

Navadno so vse tri steklenice oz. posode združene v isti sistem, ki ga obdaja plastično ohišje. Sistem je dovolj majhen, da ga bolnik lahko nosi s seboj, kadar ni priključen na aktiven negativni vlek (slika 9).

Novejši sistemi imajo lasten vir napajanja, so manjši in imajo vgrajen elektronski detek-

tor, s katerim natančno merijo pretok zraka. Nekateri od teh sistemov z alarmi opozarjajo na napake v sistemu in avtomatsko prebrzgovajo drenažne cevi, da preprečijo zaprtje. Na električno omrežje jih priključimo le za polnjenje baterije, zato dovoljujejo hitrejšo mobilizacijo pacientov. Z njimi tudi lažje spremljamo uhajanje zraka iz prsne votline in zmanjševanje pnevmotoraksa (dejansko gledamo, če pljuča še puščajo ali so se že zacementila) (10).



Slika 9. Drenažni sistem v enem plastičnem ohišju. a – zbiralnik, b – vodni ventil, c – nadzor nad vlekem.

Plevrodeza

S torakalno drenažo dosežemo, da se pljuča v približno enem tednu zacelijo in predihajo. Če pa pljuča po tem času še vedno niso zaceljena, po drenu lahko še vedno uhaja zrak. V tem primeru njihovo celjenje pospešimo s plevrodezo. Z različnimi metodami izzovemo vnetno reakcijo na parietalni in visceralni plevri, zaradi katere se rana na pljučih hitreje zaceli, obe plevri se zlepita in s tem nastane nek pnevmotoraksa ni več mogoč.

Ločimo kemijsko plevrodezo, mehansko plevrodezo in plevrodezo s krvjo. Od kemijskih metod smo v preteklosti uporabljali tetraciklin ali doksiciklin, kislina antibiotika, ki sta zaradi nizkega pH povzročila vnetje. V zadnjem času pa pogosteje uporabljamo smukec. Sterilni smukec (magnezijev silikat) v prahu med operacijo vpihamo v prsno votlino ali ga pomešanega s fiziološko raztopino vbrizgamo po torakalnem drenu. Bolnika nato nekaj ur obračamo, da se smukec enakomerno razporedi po celotni prsni votlini.

Namesto smukca lahko uporabimo tudi avtologno kri. Bolniku odvzamemo približno deciliter krvi in jo nato vbrizgamo v pleuralni prostor. Tudi kri povzroči lokalno draženje plevre.

Intraoperacijsko pa lahko naredimo plevrektomijo (odstranimo del parietalne plevre) ali mehansko plevrodezo, pri kateri s tamponom ali drugimi grobimi inštrumenti podrgnemo po plevri, da zmerno zakrvavi. S tem povzročimo mehansko poškodbo parietalne plevre in vnetno reakcijo, zato se na mestih odrgnin lista plevre lahko zlepita (1, 3).

Plevrodeza s smukcem naj bi bila uspešna v skoraj 90 %, operacijska metoda pa je še uspešnejša (1, 3). Po plevrodezi med parietalno in visceralno plevro nastanejo adhezije, ki kasneje otežujejo morebitne operativne posege v prsni koši.

Operacijski posegi

Pri ponovitvah spontanih pnevmotorakov kljub plevrodezi ali če se pnevmotoraks v 72 urah spontano ne resorbira, se odločamo za operativni poseg (1, 3, 11). Največkrat se odločimo za minimalno invaziven videotorakoskopski poseg (angl. *Video-Assisted Thoracoscopic Surgery*, VATS). S pristopom VATS

lahko izrežemo velike emfizemske bule ali napravimo mehansko oz. kemično plevrodezo. V skrajnem primeru moramo operacijo nadaljevati na odprtem prsnem košu za boljšo preglednost in lažji dostop do struktur.

Bolnike, ki so utrpeli prvi pnevmotoraks, operiramo v primeru bilateralnega pnevmotoraksa, 100 % pnevmotoraksa (popolnoma sesedlo pljučno krilo), pridružene srčno-pljučne nestabilnosti, poklicne izpostavljenosti velikim nihanjem atmosferskega tlaka (potapljači, piloti) ali ko so prisotni sekundarni zapleti, kot so hematotoraks, empiem ali kronični pnevmotoraks (3). Kirurška oskrba travmatskega pnevmotoraksa je odvisna od pridruženih poškodb, predvsem pljučnega parenhima. Navadno zadostuje torakalna drenaža. Vbodne rane sterilno oskrbimo in po potrebi dodamo kisik (11).

KLINIČNI PRIMER 1 – EPILOG

Bolniku smo zaradi velikosti pnevmotoraksa in zmerne dihalne stiske vstavili torakalni dren in uredili analgetično terapijo. Kontrolna rentgenska slika po 12 urah je pokazala dober položaj drena in razpeta pljuča. Opazovali smo ga še en dan, nato smo dren odstranili in ga odpustili v domačo oskrbo. Na kontrolnem pregledu čez en teden se je dobro počutil, kontrolni rentgenski posnetek ni pokazal prostega zraka v pleuralni votlini. Svetovali smo mu opustitev kajenja, ureditev terapije za astmo in kontrolo, če bi se težave ponovile.

KLINIČNI PRIMER 2 – EPILOG

Pacientu smo vstavili torakalni dren, uredili analgetično terapijo in mu dodali kisik preko nosnega katetra. Ob tem se je dihalni in splošni status izboljšal, nasičenost krvi s kisikom se je dvignila na 90 %. Pnevmtoraks se kljub skoraj dva tedna trajajoči torakalni drenaži ni bistveno zmanjšal, zato smo ponovili CT prsnega koša, ki je pokazal izrazito emfizemsko spremenjena pljuča s fibrozniimi potuberkuloznimi spremembami. Zaradi osnovne bolezni, zazdravljene tuberkuloze in pridruženega srčnega popuščanja se za operativni poseg nismo odločili. Napravili smo

plevrodezo. Po nekaj dneh se je plašč zraka v prsni votlini bistveno zmanjšal, zato smodren odstranili. Kontrolna preiskava s CT je

po dveh dneh pokazala skoraj povsem resorbiran pnevmotoraks, zato smo bolnika odpustili v domačo oskrbo.

LITERATURA

1. Strange C. Pneumothorax. In: Bouros D, ed. *Pleural Disease, Lung Biology in Health and Disease*. 2nd ed. New York: Informa Healthcare; 2008. p. 720–32.
2. Daley BJ, Bhimji S, Bascom R, et al. Pneumothorax [internet]. New York: WebMD Emedicine; c1994–2012 [citirano 2012 Feb 24]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/424547>
3. Suagrbaker D, Lukanich D. Chest wall and pleura. In: Townsend C Jr, Beauchamp RD, Evers BM, et al, eds. *Sabiston Textbook of Surgery*, 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 1671–3.
4. Hayes D Jr, Meyer KC, Ballard HO. Revisiting an Old Therapy for Tuberculosis. *Respiratory Care*. 2009; 54 (4): 542–3.
5. Grmec Š, Mally Š. Primarna oskrba odraslega poškodovanca na terenu. In: Grmec Š, Kersnik J, Klančar D, et al., eds. *Nujna stanja*. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2008. p. 288.
6. MacDuff A, Arnold A, Harvey J, et al. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010; 65 (2): ii18–31.
7. Light RW, O'Hara VS, Moritz TE, et al. Intrapleural tetracycline for the prevention of recurrent spontaneous pneumothorax. Results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *JAMA*. 1990; 264 (17): 2224–30.
8. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al. Management of spontaneous pneumothorax: An American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest*. 2001; 119 (2): 590–602.
9. Atrium Medical Corporation. *A Personal Guide to Managing Chest Drainage*. Hudson: Atrium Medical Corporation; 2010.
10. Rathinam S, Bradely A, Cantlin T, et al. Thopaz Portable Suction Systems in Thoracic Surgery: An end user assessment and feedback in a tertiary unit. *J Cardiothorac Surg*. 2011; 6: 59.
11. Sharma A, Jindai P. Principles of diagnosis and management of traumatic pneumothorax. *J Emerg Trauma Shock*. 2008; 1 (1): 34–41.

Prejeto 20. 6. 2012

Matjaž Klemenc¹

Pljučna hipertenzija in pljučno srce

Pulmonary Hypertension and Cor Pulmonale

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pljučna hipertenzija, pljučno srce, diagnostika pljučne hipertenzije, zdravljenje pljučne hipertenzije

Pljučna hipertenzija predstavlja hemodinamsko in patofiziološko dogajanje, ki ga najdemo pri različnih bolezenskih stanjih. Čeprav je vsem skupen povišan tlak v pljučnem žilju, se razlikujejo v mehanizmih nastanka, klinični sliki in zdravljenju. V prispevku so podane značilnosti posameznih skupin pljučne hipertenzije, njihovo prepoznavanje, osnovni diagnostični algoritem, na koncu pa tudi osnove zdravljenja z zdravili.

ABSTRACT

KEY WORDS: pulmonary hypertension, cor pulmonale, diagnosis of pulmonary hypertension, treatment of pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension is a pathophysiological and a haemodynamic state that can be observed in different clinical conditions. Although they all share elevated pressure in the pulmonary circulation, the underlying mechanism, diagnostic approach, clinical course, treatment and prognosis are completely different. This article presents the characteristics of individual groups of pulmonary hypertension, diagnostic methods, basic diagnostic algorithm, and lastly some principles of medical treatment.

¹ Prim. doc. dr. Matjaž Klemenc, dr. med., Oddelek za intenzivno interno medicino, Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici; matjaz.klemenc@bolnislrica-go.si

UVOD

O pljučni hipertenziji (PH) govorimo takrat, ko je sistolični tlak v pljučni arteriji (angl. *pulmonary artery pressure*, PAP) višji od 35 mmHg, povprečni tlak v pljučni arteriji (angl. *mean pulmonary artery pressure*, mPAP) pa enak ali višji od 25 mmHg (1). Povišan PAP (višji od 40 mmHg) izmerimo z ehokardiografsko preiskavo tudi pri 6% zdravih preiskovancev, starejših od 50 let, pri 5% preiskovancev s prekomerno telesno težo (indeks telesne mase večji od 30 kg/m²) in pri atletih. Ne glede na vzrok bolezni je PH resno obolenje, ki vodi v nepravilno delovanje desnega prekata, zmanjšano telesno sposobnost in končno do odpovedi desnega prekata in smrti. Čeprav lahko na PH posumimo na podlagi ehokar-

diografskega izvida, je za dokončno potrditev potrebna invazivna diagnostika.

DIAGNOSTIČNA RAZVRSTITEV PLJUČNE HIPERTENZIJE

Trenutna razvrstitev PH Svetovne zdravstvene organizacije zajema patologijo, etiologijo, klinično sliko in funkcijske podatke (2). Izraz »primarna pljučna hipertenzija« je bil spremenjen v »idiopatska pljučna arterijska hipertenzija« (IPAH) ter pri potrditvi genetskih dejavnikov oziroma vzorca dedovanja v »družinska pljučna arterijska hipertenzija« (angl. *familial pulmonary artery hypertension*, FPAH). Razvrstitev PH Svetovne zdravstvene organizacije je predstavljena v tabeli 1.

Tabela 1. Razvrstitev pljučne hipertenzije Svetovne zdravstvene organizacije. HIV – humani virus imunske pomanjkljivosti.

Skupina 1	Pljučna arterijska hipertenzija	Idiopatska pljučna arterijska hipertenzija Družinska pljučna arterijska hipertenzija Pljučna arterijska hipertenzija s pridruženimi stanji: <ul style="list-style-type: none"> • kolagenska žilna obolenja, • prirojeni spoji (angl. <i>shunt</i>) med sistemskim in pljučnim krvnim obtokom, • portalna hipertenzija, • okužba s HIV, • zdravila in toksini ter • drugi vzroki (nepravilno delovanje ščitnice, Gaucherjeva bolezen, hereditarna hemoragična telangiektazija, hemoglobinopatije, kronične mieloproliferativne bolezni, splenektomija). Pljučna arterijska hipertenzija, povezana s spremembami kapilar in ven Pljučna venookluzivna bolezen Pljučna kapilarna hemangiomatoza Persistenta pljučna hipertenzija pri novorojenčku
Skupina 2	Pljučna hipertenzija pri boleznih levega prekata	Bolezni levega preddvora in prekata Bolezni mitralne in aortne zaklopke
Skupina 3	Pljučna hipertenzija, povezana s pljučnimi obolenji in/ali hipoksemijo	Kronična obstruktivna pljučna bolezen Intersticijske pljučne bolezni Nepravilnosti dihanja med spanjem Alveolarna hipoventilacija Dolgotrajna izpostavljenost veliki nadmorski višini Razvojne nepravilnosti
Skupina 4	Pljučna hipertenzija zaradi kronične trombotične in/ali embolične bolezni	Trombembolična obstrukcija proksimalnih pljučnih arterij Trombembolična obstrukcija distalnih pljučnih arterij Netrombotični pljučni embolizmi (npr. tumorji, paraziti)
Skupina 5	Mešani vzroki	Sarkoidoza Histiocitoza X Limfangiomatoza Pritisk na pljučne žile zaradi: <ul style="list-style-type: none"> • limfadenopatij, • tumorjev in • fibrozirajočga mediastinitisa.

Tabela 2. Hemodinamske definicije pljučne hipertenzije. PH – pljučna hipertenzija, mPAP – povprečni tlak v pljučni arteriji, PWP – pljučni zagozditveni kapilarni tlak, MVS – minutni volumen srca, TPG – transpulmonalni gradient.

Definicija	Značilnosti	Skupine po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije
prekapilarna PH	mPAP \geq 25 mmHg PWP \leq 15 mmHg MVS je normalen ali zmanjšan	1, 3, 4, 5
postkapilarna PH	mPAP \geq 25 mmHg PWP $>$ 15 mmHg MVS je normalen ali zmanjšan	2
pasivna	TPG ^a $<$ 12 mmHg	
reaktivna	TPG ^a $>$ 12 mmHg	

^a (TPG = mPAP – povprečni PWP)

Hemodinamska razvrstitev PH temelji na kombinaciji hemodinamskih parametrov, kot so pljučni zagozditveni kapilarni tlak (angl. *pulmonary wedge pressure*, PWP), mPAP, minutni volumen srca in transpulmonalni gradient (TPG) (3). TPG predstavlja razliko med mPAP in povprečnim PWP. Hemodinamsko klasifikacijo prikazuje tabela 2.

Pljučna arterijska hipertenzija

Idiopatska pljučna arterijska hipertenzija

Idiopatska pljučna arterijska hipertenzija (IPAH) je redka bolezen s prevalenco manj kot 0,2 %. Pogostejša je pri ženskah. Povprečna starost ob pričetku bolezni znaša 35 let. Pri bolnikih, ki niso zdravljeni s presaditvijo srca in pljuč ali z učinkovitim vazodilatatorjem, je enoletno preživetje 68–77 %, petletno pa 22–38 %. Najpogostejši vzrok smrti je odpo ved desnega prekata. Preživetje je povezano s srčnim indeksom, tlakom v levem preddvoru, mPAP, fizično zmogljivostjo (ocenimo jo lahko s šestminutnim testom hoje), koncentracijo B oziroma možganskega natriuretičnega peptida (angl. *brain natriuretic peptide*, BNP) v krvi, nasičenostjo krvi v pljučni arteriji s kisikom in prisotnostjo perikardialnega izliva.

Družinska pljučna arterijska hipertenzija

V družinah, v katerih imata dva ali več članov družine pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), so opazili vzorec avtosomnega dominantne-

ga dedovanja. Specifični gen se nahaja na genskem lokusu 2q31–q32 in kodira kostni morfogenetski proteinski receptor 2 (angl. *bone morphogenetic protein receptor, type II*, BMPR2), ki spada med signalne molekule. Pri bolnikih z družinsko anamnezo PAH so mutacije BMPR2 prisotne pri vsaj 70 % bolnikov (4, 5). Mutacija BMPR2 povzroči povečano proliferacijo in zmanjšano apoptozo žilnih gladkomišičnih celic, posledica tega pa so konstriktivne poškodbe žil. Bolezen pogosteje prizadene ženske kot moške, pri potomcih se zaradi genetske anticipacije pojavi bolj zgodaj. Genske mutacije, povezane z družinsko PAH, so prisotne pri 10–25 % bolnikov z na videz sporadično IPAH.

Pljučna arterijska hipertenzija, povezana s sistemskimi boleznimi veziva

PAH srečamo pri vseh sistemskih boleznih veziva, najpogosteje pa pri sistemski sklerozi. Različne raziskave so ugotovile, da ima v povprečju 16 % bolnikov s sistemsko sklerozo PAH. Pri sindromu CREST je PAH vzrok za smrt pri polovici bolnikov, ki umrejo zaradi zapletov, povezanih s sklerodermijo. PAH je pri bolnikih z dolgotrajno sklerodermijo posebej povezana s prisotnostjo avtoprotiteles, kot so anticentromerna in protijedrna protitelesa. Pri mešani sistemski boleznimi veziva (prekrivanje sindromov ali znakov sklerodermije, sistemskega lupusa eritematozusa in polimiozitisa, povezanega s protitelesom anti-U1 RNP) je PAH najpogostejši vzrok smrti.

Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z zdravili in s toksini

PAH se pojavlja pri uživanju zaviralcev apetita, katerih kemijska zgradba je podobna amfetaminu. Med taka zdravila spadajo amfifloksol, fenfluramin in dexfenfluramin. Slednji, pri jemanju zdravila več kot tri mesece, poveča verjetnost nastanka PAH za dvajsetkrat. PAH so opazili tudi pri uživalcih metamfetamina, kar lahko postane pomemben zdravstveni problem zaradi razširjene uporabe tega nedovoljenega poživila. Leta 1981 se je pri zaužitju kontaminiranega repičnega olja zastrupilo 20.000 ljudi, od tega so pri 2,5 % opazili PAH.

Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z desno-levim spojem

Eisenmengerjev sindrom pomeni levo-desni arterijski spoj (angl. *shunt*), ki s časom privede do PAH in obrata spoja v desno-levi ali dvo-smerni spoj. Pred razvojem sprememb na pljučnem žilju opazamo nizek pljučni žilni upor in velik pretok. PAH je verjetno posledica endotelne disfunkcije zaradi povečanih strižnih sil pri velikem pretoku skozi pljučno žilje. Defekti v prekatnem pretinu povzročijo PAH pogosteje kot tisti v preddvornem pretinu ali pri bolnikih z odprtim Botallovim vodom. Vzroke za pljučno hipertenzijo zaradi levo-desnih spojev prikazuje tabela 3.

Pljučna arterijska hipertenzija, povezana s portalno hipertenzijo

Pri 10–20 % bolnikov s portalno hipertenzijo so pred načrtovano presaditvijo jeter opazili povišan (30–50 mmHg) PAP. Čeprav so ti bolniki pogosto asimptomatski, je treba pomisliti na PAH, ker smrtnost po transplantaciji jeter naraste, če je mPAP višji od 35 mmHg.

Tabela 3. Vzroki za pljučno hipertenzijo zaradi levo-desnih spojev.

Izvensrčni spoji	Odprt Botallov vod Aortopulmonalno okno Ruptura aortnega sinusa Periferna arteriovenska fistula Hemodializni spoji
Srčni spoji	Defekt prekatnega pretina Defekt preddvornega pretina

Bolezen pljučnih ven in mikrocirkulacije

Pljučna okluzivna venopatija in mikroangiopatija sta redki bolezni, do sedaj je bilo opisanih manj kot 200 primerov. Uvrščeni sta v skupino PAH zaradi podobnih histoloških sprememb (intimalna fibroza, hipertrofična medije, pleksiformne lezije) in podobne klinične slike (6, 7). Pri zdravljenju z vazodilatatorji se pri bolnikih z okluzivno venopatijo in mikroangiopatijo lahko razvije pljučni edem.

Pljučna venska hipertenzija in boleznii levega preddvora in prekata

Približno 60 % bolnikov s hudo sistolično disfunkcijo levega prekata in 70 % bolnikov z izolirano diastolično disfunkcijo levega prekata ima PH (8). Spremembe v levem prekatu in preddvoru, katerih posledica je dvig tlaka v pljučnih venah, povzročijo tudi dvig arterijskega pljučnega tlaka zaradi pasivnega prenosa venskega tlaka v arterije. TPG je v mejah normale, povišana pa sta tlak v levem preddvoru in končni diastolični tlak v levem prekatu. S časom pride do remodeliranja pljučnih arterij, kar je povezano s porastom TPG zaradi povečanega upora v pljučnem žilju. Opazna je dilatacija pljučnih kapilar, intersticijski edem, alveolarne krvavitve in povečanje limfnih žil (6, 7). V tabeli 4 so predstavljeni vzroki za pljučno hipertenzijo zaradi sprememb v levem preddvoru in prekatu.

Tabela 4. Vzroki za pljučno hipertenzijo zaradi sprememb v levem preddvoru in prekatu.

Aorta	Koarktacija Supravavularna aortna stenoza
Levi prekat	Aortna stenoza Prirojena subaortna stenoza Hipertrofična kardiomiopatija Konstriktivni perikarditis Restriktivna kardiomiopatija Dilatativna kardiomiopatija Mitralna stenoza Mitralna regurgitacija
Levi preddvor	Tromb Miksom Cor triatriatum

Pljučna hipertenzija, povezana s pljučnimi obolenji in/ali hipoksemijo

Poglavitni vzrok za PH pri teh obolenjih je nezadostna oksigenacija arterijske krvi zaradi bolezni pljuč, motenj ventilacije ali izpostavljenosti veliki nadmorski višini. Ponavadi je mPAP blago povišan in znaša 25–35 mmHg. Kljub temu pa ima del bolnikov s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) hudo PH, čeprav je razmerje med forsiranim ekspiracijskim volumnom v prvi sekundi in forsirano vitalno kapaciteto le malo znižano. Patološke spremembe vključujejo hipertrofijo medije in obstruktivno proliferacijo intime v distalnih pljučnih arterijah (6, 7). PH je pri bolnikih s KOPB in vsaj enim bolnišničnim zdravljenjem zaradi poslabšanja prisotna v 20 %, v napredovanih stadijih pa v več kot 50 % (9, 10). Pri intersticijski bolezni pljuč je prevalenca PH 32–39 % (11). Vzroke za PH, povezano s pljučnimi obolenji in/ali hipoksemijo, podaja tabela 5.

Tabela 5. Vzroki za pljučno hipertenzijo, povezano s pljučnimi obolenji in/ali hipoksemijo.

Dolgotrajna izpostavljenost veliki nadmorski višini
Restriktivna sprememba ventilacije zaradi: <ul style="list-style-type: none"> • debelosti, • kifoskolioze, • živčno-mišičnih obolenj, • hude pljučne fibroze ali • resekcije pljuč.
Kronična obstrukcija zgornjih dihalnih poti zaradi: <ul style="list-style-type: none"> • prirojene mrež (angl. <i>congenital webs</i>), • povečanih tonzil ali • obstruktivne nočne apneje.
Kronična obstrukcija spodnjih dihalnih poti zaradi: <ul style="list-style-type: none"> • kroničnega bronhitisa, • bronhialne astme, • bronhiektazij, • cistične fibroze ali • emfizema.
Kronične difuzne parenhimске bolezni: <ul style="list-style-type: none"> • intersticijska fibroza, • pnevmokonioze, • granulomatoza in • sistemske bolezni veziva (sklerodermlja, revmatska pljuča).

Pljučna hipertenzija zaradi kroničnih trombemboličnih zapletov

Za PH zaradi kroničnih trombemboličnih zapletov (angl. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) so značilni organizirani trombi, ki se čvrsto držijo medije v elastičnih pljučnih arterijah. Trombotične mase lahko popolnoma zaprejo svetlino ali povzročijo zožitve s tvorbo mrež in trakov (12). Trombembolijo in nastanek trombov v pljučnih arterijah lahko povzroči ali poslabša nepravilnost v kaskadi koagulacije, endotelnih celicah ali trombocitih (13). Spremembe distalnih arterij v področjih, kjer pretok zaradi trombotičnih mas ni oviran, so podobne tistim pri PAH. Na nastanek sprememb vplivajo strižne sile, tlak krvi, vnetje in sproščanje citokinov. CTEPH nastane pri 0,5–2 % bolnikov po preboleli pljučni emboliji. Povečana sistolična obremenitev (angl. *afterload*) je najpomembnejši vzrok, ki vodi do popuščanja in odpovedi desnega prekata. Po zmanjšanju sistolične obremenitve z uspešno pljučno endarterektomijo pride praktično vedno do izboljšanja sistolične funkcije desnega prekata (14).

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S PLJUČNO HIPERTENZIJO

Diagnostika bolnikov s PH obsega različne preiskave, ki pomagajo pri razvrščanju bolnikov v posamezne skupine PH ter tipe PAH in ocenjujejo njihovo funkcionalno ter hemodinamsko stanje.

Klinična slika

Najpogostejši simptomi pri bolnikih s PH so (15):

- dispneja,
- utrujenost,
- nemoč,
- bolečina v prsnem košu in
- občutek napetosti v trebuhu.

Opisani simptomi se pojavljajo v mirovanju le v napredovanih primerih.

Pri bolnikih s PH pogosto opazamo naslednje znake (16):

- dvigovanje levega parasternalnega predela prsnega koša,

- poudarjeno pulmonalno komponento drugega srčnega tona,
- pansistolni šum trikuspidalne regurgitacije,
- diastolični šum pljučne regurgitacije in
- tretji srčni ton.

V napredovanih stadijih se pojavijo:

- nabreklost vratnih ven,
- hepatomegalija,
- periferni edemi,
- ascites in
- hladne okončine.

Elektrokardiogram

EKG lahko pri bolnikih s PH pokaže hipertrofijo in obremenitev desnega prekata in povečanje desnega preddvora. Hipertrofija desnega prekata je pri bolnikih z IPAH prisotna v 87 %, zasuk električne srčne osi v desno pa pri 79 % (16). Samo EKG nima zadostne občutljivosti (55 %) in specifičnosti (70 %) kot presejalni test za pomembno PH (slika 1).

Rentgenogram prsnih organov

Rentgenski posnetek prsnih organov lahko pokaže centralno razširitev pljučne arterije z izgubo žil na periferiji (kot »obrezano drevo«), v napredovanih fazah tudi povečan desni

prekat in preddvor. Preiskava omogoča izključitev pomembne pljučne bolezni ali pa pljučne venske hipertenzije zaradi bolezni srca.

Ocenjevanje pljučne funkcije in plinska analiza arterijske krvi

Bolniki s PAH imajo ponavadi zmanjšano difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid (40–80 % predvidene vrednosti) in blago do zmerno zmanjšanje pljučnih volumnov. Delni tlak kisika v arterijski krvi je v mirovanju normalen ali blago znižan, delni tlak ogljikovega dioksida je zmanjšan zaradi alveolarne hiperventilacije. Pri KOPB kot vzroku hipoksične PH opazamo nepopravljivo oviran pretok skozi dihalne poti, s povečanimi rezidualnimi volumni in zmanjšano difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid ter normalen ali zvišan delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi.

Ultrazvočna preiskava srca

Ocenjevanje tlaka v pljučni arteriji temelji na meritvi hitrosti trikuspidalnega regurgitantnega toka. Razmerje med gradientom tlaka na nivoju trikuspidalne zaklopke in tlakov v pljučni arteriji opisuje poenostavljena Bernoullijeva enačba:

$$\Delta P = 4 \cdot v^2, \quad (1)$$



Slika 1. EKG-posnetek, značilen za pljučno srce. V ekstremitetnih odvodih je električna srčna os odklonjena v desno (v I. odvodu je S-zobec večji od R-zobca). V prekordialnih odvodih ima QRS-kompleks v odvodu V₁ obliko rS (lahko tudi rs ali Rs), v odvodih V₂, V₃ in V₄ je S-zobec večji od R-zobca. P-val v II. odvodu (lahko tudi v III.) višji od 3 mm, v odvodu V₁ pa je negativen.

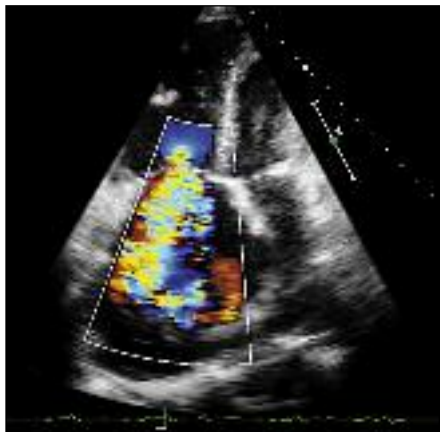
kjer je ΔP – gradient tlaka, v – maksimalna hitrost regurgitantnega toka pod trikuspidalno zaklopko (slika 2, slika 3). Če izmerjene vrednosti prištejemo še tlak v desnem predvoru, dobimo vrednost PAP ob predpostavki, da med desnim prekatom in pljučno arterijo ni ovir. Pri šibkem signalu trikuspidalne regurgitacije si lahko pomagamo s kontrastnim sredstvom (npr. pretreseno fiziološko raztopino). Povprečni tlak v pljučni arteriji lahko izračunamo po enačbi (17):

$$mPAP = PAP \cdot 0,61 + 2 \text{ mmHg.} \quad (2)$$

Pri hudi trikuspidalni regurgitaciji uporaba poenostavljene Bernoullijeve enačbe ni priporočljiva za oceno PAP zaradi podcenjenih vrednosti. Z izmeritvijo povečane hitrosti regurgitantnega toka pod pulmonalno zaklopko in skrajšanega časa pospeševanja iztisa desnega prekata lahko podkrepimo sum na PH.

Prikaz ventilacije in perfuzije pljuč

Prikaz ventilacije in perfuzije pljuč je presejalna metoda izbora pri sumu na CTEPH zaradi višje občutljivosti v primerjavi z računalniško tomografijo (18). Pri PAH je lahko ventilacijsko-perfuzijski scintigram pljuč normalen ali pa so na periferiji opazna segmentalna neujemanja in izpadi perfuzije (slika 4).



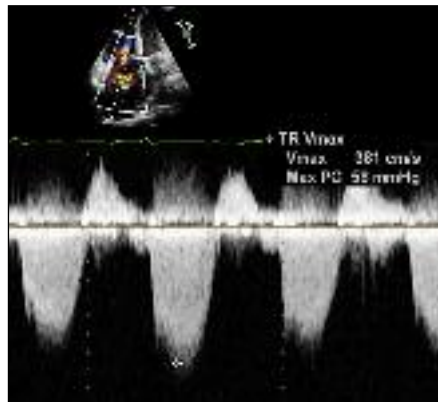
Slika 2. Obsežen regurgitantni tok pod trikuspidalno zaklopko pri bolnici s sistemsko sklerozo. Pod desnim predvorom je viden perikardialni izliv.

Računalniška tomografija in pljučna angiografija

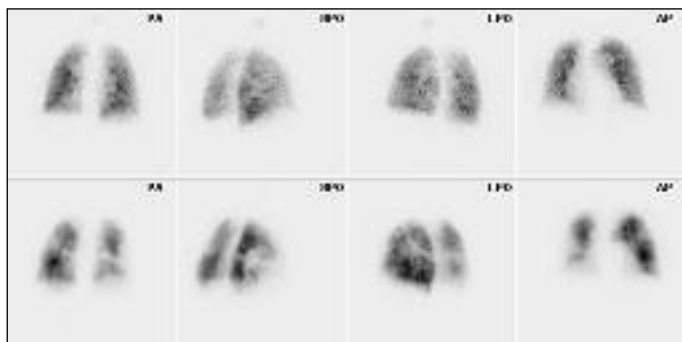
Računalniška tomografija visoke ločljivosti omogoča natančen prikaz pljučnega parenhima in olajša diagnostiko intersticijske pljučne bolezni in emfizema. Intersticijski edem z difuznimi centralnimi motnjavami in zadebelitvijo interlobularnih pretinov je značilen za pljučno venookluzivno bolezen, pridružena sta lahko še limfadenopatija in plevralni izliv (19). Računalniška tomografska angiografija pljučnih arterij je priporočljiva pred kirurškim posegom pri bolnikih s CTEPH. Prikaže lahko tipične spremembe kot so popolna zapora, trakovi, mreže in spremembe intime žil, tako natančno kot digitalna subtraksijska angiografija (20, 21). Klasična pljučna angiografija se še vedno uporablja za izbor bolnikov s CTEPH, pri katerih lahko pričakujemo izboljšanje po pljučni endarteriektomiji (22).

Kateterizacija desnega srca in žilna reaktivnost

Kateterizacija desnega srca omogoča potrditev diagnoze PAH, opredelitev stopnje hemodinamske prizadetosti in testiranje žilne reaktivnosti pljučnega obtoka. S kateterizacijo izmerimo PAP, mPAP, PWP in diastolični tlak v pljučni arteriji ter tlak v desnem predvoru in prekatu. Z meritvijo minutnega volumna srca (s termodilucijo ali Fickovo



Slika 3. Doplerski signal regurgitantnega toka pod trikuspidalno zaklopko pri isti bolnici. Maksimalna hitrost toka znaša 381 cm/s, ocenjeni gradient tlaka po poenostavljeni Bernoullijevi enačbi znaša 58 mmHg.



Slika 4. Ventilacijski (zgornja vrsta) in perfuzijski (spodnja vrsta) scintigram pljuč pri bolniku s kronično tromboembolično pljučno hipertenzijo. Neujemanje med ventilacijo in perfuzijo je najbolj izraženo v desnem pljučnem krilu (fotografija je iz zbirke slik dr. Marka Grmeka).

metodo) lahko izračunamo upor v pljučnem krvnem obtoku. PWP, višji od 15 mmHg, izključuje možnost prekapilarne PAH. S testiranjem pljučne žilne reaktivnosti dobimo odgovor na vprašanje, ali bo bolniku koristilo zdravljenje z zaviralci kalcijevih kanalčkov. Za testiranje največkrat uporabimo dušikov monoksid (NO), pri testiranju z adenozinom in epoprostenolom moramo biti pozorni na sistemske vazodilatatorne učinke (23). Test žilne reaktivnosti vrednotimo kot pozitiven, če se mPAP zniža za 10 mmHg ali več, tako da pade na vrednost 40 mmHg ali manj, pri zvišanem ali nespremenjenem minutnem volumnu srca (23). Približno polovica bolnikov z IPAH, ki akutno reagira na omenjene vazodilatatorje, bo od zdravljenja z zaviralci kalcijevih kanalčkov imela koristi tudi dolgoročno. Način aplikacije, razpolovni čas, odmerke in trajanje posameznih stopenj testa prikazuje tabela 6.

Diagnostični algoritem za pljučno hipertenzijo je predstavljen na sliki 5.

OCENA BOLNIKOVEGA STANJA

Ocena bolnikovega stanja temelji na kliničnih ugotovitvah ter uporabi neinvazivnih in invazivnih diagnostičnih metod. Bolnike lahko delimo v tri skupine.

Stabilno in zadovoljivo stanje

Bolniki ne kažejo znakov popuščanja desnega prekata, v šestih minutah prehodijo razdaljo 500 metrov ali več, njihova maksimalna poraba kisika je večja od 15 ml/kg/min, koncentracija BNP ali N-končnega natriuretičnega propeptida tipa B (angl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) v njihovi krvi je v normalnem območju ali blizu tega območja, nimajo znakov perikardialnega izliva, premik ravnine trikuspidalnega obroča v sistoli je večji od 2 cm, tlak v desnem preddvoru bolnikov je manjši od 8 mmHg in njihov srčni indeks je večji ali enak 2,5 l/min/m² (25–28).

Tabela 6. Uporaba učinkovin za testiranje reaktivnosti pljučnega žilja.

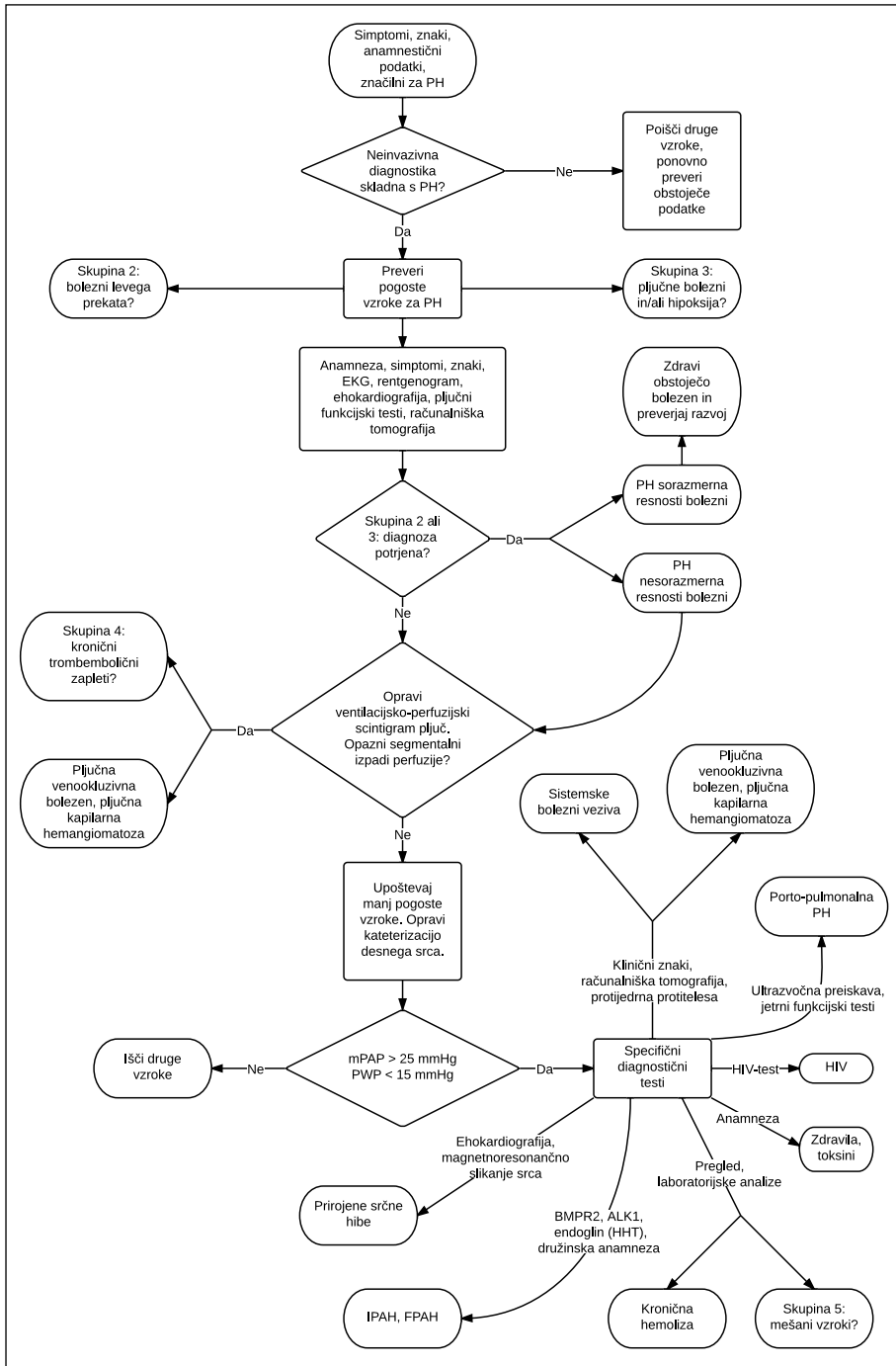
Učinkovina	Način aplikacije	Razpolovni čas	Odmerek ^a	Povečanje odmerka ^b	Trajanje ^c
epoprostenol	intravenozno	3 min	2–12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
adenozin	intravenozno	5–10 s	50–300 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min
dušikov monoksid	inhalacije	15–30 s	10–20 ppm	ne ^d	5 min

^a začetni in največji odmerki (omejeni s stranskimi učinki, kot so hipotenzija, glavobol, zardevanje itd.)

^b povečanje odmerka pri vsaki stopnji

^c čas trajanja posamezne stopnje

^d pri testiranju z dušikovim monoksidom je priporočena samo ena stopnja



Slika 5. Diagnostični algoritem za pljučno hipertenzijo (24). PH – pljučna hipertenzija, mPAP – povprečni tlak v pljučni arteriji, PWP – pljučni zagodritveni kapilarni tlak, HIV – humani virus imunske pomanjkljivosti, BMPR2 – kostni morfogenetski proteinski receptor, ALK1 – kinaza, podobna aktivinskemu receptorju, HHT – hereditarne hemoragične telangiektazije, IPAH – idiopatska pljučna arterijska hipertenzija, FPAH – družinska pljučna arterijska hipertenzija.

Tabela 7. Kazalci, ki vplivajo na oceno stopnje, stabilnosti in napoved poteka pljučne arterijske hipertenzije (29). VO_2 max – maksimalna poraba kisika, BNP – B-natriuretični peptid, NT-proBNP – N-končni natriuretični propeptid tipa B, TAPSE – premik ravnine trikuspidalnega obroča v sistoli (angl. tricuspid annular plane systolic excursion), P_{DA} – tlak v desnem predvdvoru, SI – srčni indeks.

Kazalci napovedi poteka bolezni	Dobra napoved poteka bolezni	Slaba napoved poteka bolezni
Klinični znaki popuščanja desnega prekata	Ne	Da
Hitrost razvoja simptomov	Počasi	Hitro
Sinkopa	Ne	Da
Funkcijski razred po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije	I, II	III, IV
Šestminutni test hoje	> 500 m	< 300 m
Obremenitveno testiranje	VO_2 max > 15 ml/kg/min	VO_2 max < 12 ml/kg/min
BNP- ali NT-proBNP- koncentracija v krvi	Normalna ali blizu normalne	Zelo povišana
Ultrazvočni parametri	Brez perikardialnega izliva, TAPSE > 2,0 cm	Perikardialni izliv, TAPSE < 1,5 cm
Hemodinamski parametri	P_{DA} < 8 mmHg in SI \geq 2,5 l/min/m ²	P_{DA} < 15 mmHg in SI < 2 l/min/m ²

Stabilno in nezadovoljivo stanje

Bolniki so sicer stabilni, ne dosegajo pa vseh kazalnikov iz prve skupine. Pri tej skupini je priporočena ponovna ocena zdravstvenega stanja in sprememba zdravljenja.

Nestabilno in poslabšujoče se stanje

Pri bolnikih pride do napredovanja popuščanja desnega prekata, skrajša se razdalja šest-minutne hoje in poslabša maksimalna poraba kisika.

Kriterije za uvrstitev v skupino z dobro (bolniki, katerih stanje je stabilno in zadovoljivo) in s slabo (bolniki, katerih stanje je nestabilno in se slabša) napovedjo poteka bolezni prikazuje tabela 7.

ZDRAVLJENJE PLJUČNE HIPERTENZIJE

Zdravljenje pljučne hipertenzije zajema ugotavljanje resnosti bolezni, podporne in splošne ukrepe, določanje žilne reaktivnosti, uporabo in ugotavljanje učinka različnih zdravil in postopkov.

Splošni ukrepi

Bolnikom svetujemo fizično aktivnost do pojava simptomov, kot so težje dihanje ali nastop bolečine v prsnem košu. Vsakodnevni program telesne vadbe bolnikom pomembno poveča

telesno zmogljivost in s tem kvaliteto življenja (30). Nosečnost je pri bolnicah s PAH povezana s 30–50% smrtnostjo, zato pomeni pljučna hipertenzija kontraindikacijo za nosečnost (31). Pri preprečevanju nosečnosti je treba upoštevati, da zaviralci endotelinskih receptorjev (npr. bosentan) zmanjšujejo učinkovitost oralnih kontraceptivov. Bolnikom v III. ali IV. funkcijskem razredu po razdelitvi Svetovne zdravstvene organizacije in tistim, ki imajo delni tlak kisika v arterijski krvi nižji od 60 mmHg, odsvetujemo vzpone na nadmorsko višino 1.500 metrov ali več brez dodatnega kisika. Pljučnica je vzrok smrti pri 7% bolnikov (32). Čeprav ni kontroliranih raziskav, se priporoča cepljenje proti gripi in pnevmokokni pljučnici. Elektivni kirurški poseg predstavlja dejavnik tveganja za bolnike s PAH. Epiduralni pristop je po mnenju strokovnjakov manj tvegan kot splošna anestezija.

Podporno zdravljenje

Pri bolnikih z IPAH so opazili visoko prevalenco trombotičnih zapletov, prav tako tudi motenj v koagulacijskem in fibrinolitičnem sistemu (33, 34). Oralna antikoagulantna zdravila se je izkazala za učinkovito pri bolnikih z IPAH, s FPAH in PAH zaradi uživanja zdravil za zmanjšanje apetita (33). Pri zdravljenju z oralnimi antikoagulantni je treba upoštevati tveganje za krvavitev, še posebej pri bolnikih s porto-pulmonalno hipertenzijo in varicami. Pri popuščanju desnega prekata pride do zdr-

ževanja vode v telesu, povišanja centralnega venskega tlaka, kongestije jeter in perifernih edemov. Čeprav raziskav o uporabi diuretikov pri bolnikih s PAH ni, klinične izkušnje kažejo na izboljšanje simptomov. Dodatek kisika zmanjša upor v malem obtoku pri bolnikih s PAH. Priporočila glede dodatka kisika temeljijo na izkušnjah pri zdravljenju bolnikov s KOPB, če je delni tlak kisika v arterijski krvi nižji od 60 mmHg, želimo z dodatkom kisika doseči vrednosti, višje od 60 mmHg, vsaj 15 ur v dnevu (35).

Zdravljenje z zdravili

Zaviralci kalcijevih kanalčkov

Zdravljenje z zaviralci kalcijevih kanalčkov ugodno vpliva na klinični potek in prognozo bolnikov z IPAH, pri katerih smo dokazali žilno reaktivnost. Najbolj se uporabljajo nifedipin, diltiazem in amlodipin. Uporabljeni dnevnimi odmerki pri zdravljenju IPAH so razmeroma visoki: 120–240 mg za nifedipin, 240–720 mg za diltiazem in do 20 mg za amlodipin (36). Približno 10% bolnikov z IPAH doseže pozitiven rezultat pri testu žilne reaktivnosti, od teh je samo polovica uspešno zdravljena z zaviralci kalcijevih kanalčkov.

Prostanoidi

Prostaciklin je močan vazodilatator, ki ga izločajo endotelne celice. Poleg vazodilatacije zavira agregacijo trombocitov, izraža tudi citoprotektivno in antiproliferativno aktivnost (37). Pri bolnikih s PAH so opazili spremembe metabolnih poti prostaciklina. Spremembe so zmanjšana izraženost prostaciklinske sinteze v pljučnih arterijah in spremenjena sestava metabolitov prostaciklina v urinu.

Epoprostenol je sintetični prostaciklin s kratko razpolovno dobo (3–5 min), na sobni temperaturi obstojen do osem ur. Zaradi navedenih lastnosti ga bolniki prejemajo intravenozno s pomočjo infuzijskih črpalk. Epoprostenol pri bolnikih z IPAH in PAH zaradi sklerodermije izboljša simptome, hemodinamske kazalce, poveča sposobnost obremenitve in podaljša preživetje (38). Bolnike pričnemo zdraviti z začetnim odmerkom 2–4 ng/kg/min. Kasneje lahko odmerek povečamo do 20–40 ng/kg/min oziroma do poja-

va stranskih učinkov, kot so pojav rdečice, glavobola, diareje in bolečine v nogah. Nenadna prekinitev infuzije epoprostenola je lahko nevarna, ker pri posameznih bolnikih lahko povzroči izrazito poslabšanje simptomov in tudi smrt.

Treprostnilil je triciklični benzidinski analog epoprostenola, ki ga lahko bolnik dobi intravensko ali pa subkutano. Pri bolnikih, zdravljenih s treprostnililom, se je povečala sposobnost obremenitve, izboljšajo se hemodinamski parametri in simptomi (39). Bolečina na mestu infuzije je najpogostejši stranski pojav, ki v 8% vodi do prekinitve zdravljenja. Učinki zdravljenja s treprostnililom so primerljivi z učinki epoprostenola, le da so odmerki dva- do trikrat višji.

Beraprost je prvi analog prostaciklina, ki je kemično stabilen in oralno aktiven. Randomizirane raziskave so pokazale izboljšanje sposobnosti obremenitve, ki pa trajajo le 3–6 mesecev (40).

Zaviralci endotelinskih receptorjev

Aktivacija endotelinskega sistema pri bolnikih s PAH je bila dokazana tako v plazmi, kot v pljučnem tkivu. Čeprav ni povsem jasno, ali dvig koncentracije endotelina-1 v plazmi predstavlja vzrok ali posledico PH, ima endotelinski sistem pomembno vlogo v patogenezi PAH (41). Vežava endotelina-1 na dve različni obliki receptorja (endotelinski receptor A in B), ki se nahajata na površini gladkomišičnih celic žil v pljučih, povzroči vazokonstrikcijo in ima mitogene učinke. Endotelinski receptorji B se nahajajo tudi v endotelijskih celicah, njihova aktivacija povzroči sproščanje vazodilatatorjev in protiproliferativnih molekul, kot so NO in prostaciklin.

Bosentan je oralno aktivni antagonist endotelinskih receptorjev A in B, preizkušen pri bolnikih z IPAH, s PAH zaradi sistemskih boleznih veziva in pri Eisenmengerjevem sindromu. Raziskave so pokazale večjo sposobnost obremenitve, izboljšanje hemodinamskih, ehokardiografskih in doplerskih parametrov in podaljšan čas do kliničnega poslabšanja (42, 43). Zdravljenje pričnemo z odmerkom 62,5 mg na 12 ur, po štirih tednih pa odmerek povišamo do 125 mg na 12 ur. Zaradi porasta aminotransferaz, ki se pojavi pri približno

10% bolnikov, je treba vsak mesec opraviti jetrne teste.

Sitaksentan je selektivni oralno aktivni antagonist endotelinskega receptorja A. Učinek zdravila je bil preizkušen pri bolnikih z IPAH, s PAH, povezano s sistemskimi boleznimi veziva in prirojenimi srčnimi napakami. Zdravljenje s sitaksentanom je povečalo sposobnost obremenitve in izboljšalo hemodinamske kazalce (44). Učinki zdravila so prisotni ves čas zdravljenja, zaradi porasta aminotransferaz (3–5% bolnikov) je priporočena mesečna kontrola jetrnih testov. Zaradi interakcije med sitaksentanom in varfarinom je treba zmanjšati odmerek slednjega zaradi prevelikega porasta protrombinskega časa.

Ambrisentan je selektivni antagonist endotelinskega receptorja A, preizkušen pri bolnikih z IPAH, PAH zaradi sistemskih bolezni veziva in pri bolnikih, okuženih s humanim imunodeficitnim virusom. Raziskave so pokazale izboljšanje simptomov, hemodinamskih parametrov, povečano sposobnost obremenitve in podaljšanje časa do poslabšanja klinične slike (45).

Inhibitorji fosfodiesteraze tipa 5

Inhibicija encima fosfodiesteraze tipa 5 (angl. *cGMP-specific phosphodiesterase type 5*, PDE5) povzroči vazodilatacijo (preko NO in gvanozin-3',5'-monofosfata (cGMP)) in učinkuje protiproliferativno (46). Vse tri oblike inhibitorjev PDE5, ki jih uporabljamo tudi pri zdravljenju erektilne disfunkcije, sildenafil, tadalafil in vardenafil, povzročijo pomembno dilatacijo pljučnih arterij.

Sildenafil, oralno aktiven inhibitor PDE5, je bil preizkušen pri bolnikih z IPAH, s PAH, povezano s sistemskimi boleznimi veziva, prirojenimi srčnimi napakami in CTEPH. Z uporabo odmerkov 20–80 mg so bili ugotovljeni pozitivni učinki glede sposobnosti obremenitve, izboljšali so se hemodinamski kazalci in simptomi (47). Stranski učinki zdravljenja so blagi, povezani z vazodilatacijo (glavobol, zardevanje in krvavitev iz nosu).

Tadalafil je selektivni inhibitor PDE5, ki ga odmerjamo enkrat dnevno. V odmerku 40 mg na dan ugodno vpliva na sposobnost obremenitve, simptome, hemodinamske kazalce in čas do kliničnega poslabšanja (48). Stranski učinki so podobni tistim pri sildenafilu.

Eksperimentalna zdravila in načini zdravljenja

Kljub napredku pri zdravljenju PAH sta funkcionalna omejenost in preživetje bolnikov še vedno daleč od želja zdravnikov. Trenutno se izvajajo preizkušanja različnih spojin (faza II in III), kot so od NO neodvisni stimulatorji in aktivatorji cGMP, inhalatorni vazoaktivni intestinalni peptid, neprostanoidni agonisti prostaciklinskega receptorja, inhibitorji tirozin kinaze in antagonist serotonina. Na začetku preizkušanja so še druge spojine, kot so inhibitorji ro-kinaze, inhibitorji receptorja žilnega endotelijskega rastnega dejavnika, inhibitorji angiopoetina-1 in inhibitorji elastaz. Prav tako je v fazi preizkušanja tudi zdravljenje z matičnimi celicami.

Zdravljenje z več učinkovinami

Zdravljenje z več učinkovinami oziroma kombinacijsko zdravljenje pomeni istočasno uporabo več specifičnih zdravil za PAH. V randomiziranih raziskavah so bile uporabljene naslednje kombinacije zdravil: epoprostenol in bosentan, iloprost v inhalacijah in bosentan, treprostinil v inhalacijah z bosentanom ali s sildenafilom, sildenafil in epoprostenol in tadalafil z bosentanom (49–53). Pri kombinacijskem zdravljenju ostajajo številna odprta vprašanja, kot so izbira same kombinacije zdravil, optimalni čas dodajanja zdravil, zamenjava ali dodajanje določenega zdravila. Kombinacijsko zdravljenje je priporočeno pri tistih bolnikih, ki ne odgovorijo primerno na monoterapijo.

ZAKLJUČEK

Čeprav smo v zadnjem desetletju pričali hitremu razvoju strategij zdravljenja pljučne hipertenzije, so rezultati zdravljenja še vedno nezadovoljivi, predvsem zaradi visoke smrtnosti in pogostega hemodinamskega in kliničnega poslabšanja. Boljše rezultate zdravljenja pričakujemo na podlagi randomiziranih raziskav uporabe več učinkovin, še posebej, če bo čas opazovanja dovolj dolg. Potekajo začetne raziskave (faza II in III) delovanja novih učinkovin, kot sta zaviralec tirozinske kinaze in neposredni stimulatorji gvanozinske ciklaze. Veliko si obetamo tudi od genskega zdravljenja, predvsem s transfekcijo genov, ki kodirajo sintezo NO in prostaciklinov.

LITERATURA

1. Hatano S, Strasser T, eds. Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO Meeting; 1973 Oct 15–17; Geneva, Switzerland. Geneva: World Health Organization; 1975.
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S43–54.
3. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med.* 2007; 28 (1): 233–41.
4. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat.* 2006; 27 (2): 121–32.
5. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S32–42.
6. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl. S): 25S–32S.
7. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S3–9.
8. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37 (1): 183–8.
9. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005; 127 (5): 1531–6.
10. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172 (2): 189–94.
11. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006; 129 (3): 746–52.
12. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 345 (20): 1465–72.
13. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med.* 2004; 350 (22): 2236–8.
14. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S67–77.
15. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 30 (1): 104–9.
16. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987; 107 (2): 216–23.
17. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med.* 2009; 179 (7): 615–21.
18. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007; 48 (5): 680–4.
19. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol.* 2004; 183 (1): 65–70.
20. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004; 23 (4): 637–48.
21. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol.* 2009; 71 (1): 49–54.
22. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 345 (20): 1465–72.
23. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005; 111 (23): 3105–11.
24. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30 (20): 2493–537.
25. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40 (4): 780–8.
26. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation.* 2002; 106 (3): 319–24.
27. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000; 102 (8): 865–70.

28. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174 (9): 1034–41.
29. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006; 114 (13): 1417–31.
30. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006; 114 (14): 1482–9.
31. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009; 30 (3): 256–65.
32. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987; 107 (2): 216–23.
33. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984; 70 (4): 580–7.
34. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med.* 2001; 22 (3): 451–8.
35. Weitzenblum E, Sateugeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131 (4): 493–8.
36. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327 (2): 76–81.
37. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med.* 2003; 2 (2): 123–37.
38. Badesch DB, Tapsos VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 132 (6): 425–34.
39. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (6): 800–4.
40. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (9): 1496–502.
41. Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004; 61 (2): 227–37.
42. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358 (9288): 1119–23.
43. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346 (12): 896–903.
44. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (10): 2049–56.
45. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117 (23): 3010–9.
46. Wharton J, Strange JW, Müller GM, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172 (1): 105–13.
47. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al.; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med.* 2005; 353 (20): 2148–57.
48. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119 (22): 2894–903.
49. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J.* 2004; 24 (3): 353–9.
50. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–63.
51. Raymond L, Benza MD, Rubin L, et al. TRIUMPH 1: Long-Term Safety and Efficacy of Inhaled Treprostinil Sodium in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) – Two Year Follow-Up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: A1041.
52. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al.; PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med.* 2008; 149 (8): 521–30.
53. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al.; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119 (22): 2894–903.

Matjaž Jereb¹, Nina Kmet Lunaček²

Atipična pljučnica

Atypical Pneumonia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: atipična pljučnica, najpogostejši povzročitelji, klinična slika, zdravljenje

Atipične bakterije so pogost povzročitelj zunajbolnišnične pljučnice. Najpogosteje so to *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila* in v našem prostoru tudi *Coxiella burnetii*. V preglednem prispevku so povzete glavne značilnosti sindroma atipične pljučnice, pregled pomembnejših povzročiteljev, klinična slika in osnovni principi zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: atypical pneumonia, causative agents, clinical features, management

Atypical bacteria represent common causative agents of community-acquired pneumonia. Most frequently, these are *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*, and in our environment also *Coxiella burnetii*. In the article, we review the main features of the atypical pneumonia syndrome, its most common causative agents, clinical signs and therapeutic principles.

¹ Doc. dr. Matjaž Jereb, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; matjaz.jereb@kclj.si

² Asist. Nina Kmet Lunaček, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

UVOD

Izraz atipična pljučnica je pogost in široko sprejet pojem, ki pa ima kar nekaj pomanjkljivosti. Znotraj skupine bolnikov z atipično pljučnico srečamo različne povzročitelje, klinični znaki niso vedno značilni in radiološke spremembe ali laboratorijski kazalci vnetja lahko kažejo na običajno bakterijsko pljučnico.

Izraz se je sprva uporabljal za bolnike z virusno pljučnico oz. za bolnike z zunajbolnišnično pljučnico (ZBP), ki se je po kliničnih in radioloških znakih ločevala od pljučnice, povzročene z običajnimi in najpogostejšimi bakterijskimi povzročitelji, kot sta *Streptococcus pneumoniae* ali *Haemophilus influenzae*. Z razvojem mikrobiologije pa se izraz atipične pljučnice vse bolj povezuje z nekaterimi novo odkritimi mikroorganizmi, ki prevzemajo ime atipične bakterije. Najpogosteje gre za okužbo z bakterijami *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* in *Legionella* spp. Širše gledano sodijo med atipične pljučnice še nekatere zoonoze, kot so ornitiza (*Chlamydophila psittaci*), tularemija (*Francisella tularensis*) in vročica Q (*Coxiella burnetii*), ki so v endemičnih okoljih lahko pogosti povzročitelji pljučnice, v Sloveniji pa redki. Ob različnih povzročiteljih in pogosto neznačilnih diagnostičnih kriterijih se srečujemo celo z mnenji nekaterih avtorjev, da bi morali izraz atipična pljučnica ukiniti in se osredotočiti samo na povzročitelja.

Danes atipična ZBP predstavlja približno 15% vseh ZBP. Je pa odstotek atipičnih povzročiteljev ZBP v različnih okoljih različen in v veliki meri odvisen od obravnavane skupine bolnikov (1). Verjetnost okužbe dihal s *C. pneumoniae* ali *M. pneumoniae* je tako pri ambulantno zdravljenih bolnikih večja kot pri bolnikih, ki jih zaradi pljučnice sprejememo v bolnišnico. Razmerje je pri okužbah z bakterijo *Legionella pneumophila* obrnjen. To potrjujeta tudi raziskavi, opravljene v našem okolju. Sočanova in sodelavci so pri 211 bolnikih, ki so jih zaradi pljučnice sprejeli v bolnišnico, v 9,5% dokazali okužbo z bakterijo *C. pneumoniae* in v 5,7% okužbo z bakterijo *M. pneumoniae*. Na drugi strani so Beovičeva in sodelavci pri 113 ambulantno zdravljenih bolnikih z ZBP v 21,1% dokazali klamidijsko pljučnico in okužbo z bakterijo *M. pneumo-*

niae v 24,8%. Okužba z bakterijo *L. pneumophila* je bila dokazana pri 2,8% bolnikov, ki so bili zaradi ZBP zdravljeni v bolnišnici, in pri 1,8% ambulantno obravnavanih bolnikov (2, 3). Podobno tudi Lešničar v retrospektivni raziskavi poroča, da je bila legionarska pljučnica dokazana pri 2,6% bolnikov, ki so jih zaradi ZBP v letih 1991–2008 zdravili v bolnišnici (4). Pri dokončni opredelitvi glede pogostosti posameznih povzročiteljev atipične pljučnice se moramo zavedati dejstva, da etiologija ZBP pogosto ni opredeljena in se določen odstotek atipičnih povzročiteljev skriva v ne tako majhni skupini bolnikov s pljučnico, katere povzročitelj ni znan oz. potrjen.

Atipična pljučnica se običajno pojavlja sporadično, redkeje okužba poteka v obliki epidemije. Pojavi se lahko tudi v domovih starejših občanov in v bolnišnicah. Potek bolezni je običajno, ne pa nujno lahek in bolniki se večinoma zdravijo ambulantno. Težji potek je značilen za okužbo z bakterijo *L. pneumophila*, ki ne tako redko zahteva zdravljenje v enoti intenzivne terapije in je lahko tudi vzrok smrti. Tudi pri okužbah z bakterijo *C. pneumoniae* ali *M. pneumoniae* opisujejo težji potek pljučnice, čeprav pogosto predvsem na račun sočasnih prisotnih kroničnih bolezni.

Sindrom atipične pljučnice

Pri obravnavi bolnika s pljučnico je v klinični praksi ključnega pomena vprašanje, ali so epidemiološki podatki, klinični znaki, laboratorijski izvidi in radiološke spremembe na rentgenski sliki pljuč dovolj značilni za zanesljivo diagnozo atipične pljučnice in usmerjeno protimikrobno zdravljenje. Dejstvo je, da se naštetih elementi medsebojno pogosto prepletajo, zato samo na njihovi podlagi ni mogoče zanesljivo sklepati o etiologiji pljučnice. Kljub temu poznamo nekatere klinične znake, ki pri atipični pljučnici izstopajo in jih povezujemo z atipičnimi bakterijami ter so osnova za usmerjene mikrobiološke preiskave kakor tudi za izkustveno zdravljenje. Začetek bolezni je postopen, pred pljučnico ali ob njej so prisotni znaki prizadetosti zgornjih dihal, bolnik ima hud glavobol, suh kašelj, prisotni so znaki prizadetosti drugih organskih sistemov (odvisno od povzročitelja), fizikalni izvid nad pljuči je lahko normalen ali neizrazit in neznačilen za pljučnico, laboratorijski kazalci

vnetja so neizrazito povišani, radiološke spremembe na rentgenski sliki pljuč so omejene na intersticij, pljučni segment, redkeje celoten pljučni reženj in zdravljenje z betalaktamskimi antibiotiki je neučinkovito.

NAJPOGOSTEJŠI POVZROČITELJI ATIPIČNIH PLJUČNIC

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae je najmanjši poznani prstoživeči organizem, ki povzroča okužbe zgornjih in spodnjih dihal. Najpogosteje zbole vajo osebe, stare 5–20 let. Bakterije se prenašajo z aerosoli, inkubacijska doba pa je daljša kot pri drugih povzročiteljih tovrstnih okužb, in sicer traja dva do tri tedne. Okužbe se pojavljajo preko celega leta, nekoliko pogosteje v jesenskih mesecih. Bolezen se prične s povišano telesno temperaturo, bolečinami v žrelu, glavobolom in prominentnim kašljem. Redkeje so pridružene še bolečine v mišicah, miringitis in gastrointestinalna simptomatika. Izmeček je navadno belkast, lahko so mu primešane manjše količine krvi. Fizikalni izvid nad pljuči je navadno v mejah normale, rentgenski posnetek prsnih organov pa pokaže intersticijske infiltrate. V manj kot 20% najdemo pleuralni izliv. Težji poteki so značilni za bolnike s hemoglobinopatijami in anemijo srpastih celic, pri katerih se lahko pojavijo nekroze prstov zaradi visokih titrov hladnih aglutinonov. Zunajpljučne manifestacije se kažejo kot prizadetost kože (*erythema multiforme*, razni makulopapularni izpuščaji, *erythema nodosum*, urtikarija), prizadetost srca (miokarditis, perikarditis), prizadetost osrednjega živčevja (encefalitis, aseptični meningitis, cerebralna ataksija, Guillain-Barréjev sindrom), prizadetost sklepov (arthritis, artralgijske) in prizadetost krvotvornih organov (hemolitična anemija, koagulopatije). Laboratorijski izvidi so lahko povsem normalni ali pa najdemo le nekoliko zvišane vrednosti levkocitov in akutnih reaktantov vnetja (5–7).

Diagnozo postavimo s pomočjo seroloških metod (hladni aglutinini so nespecifični, v serumu jih lahko pri več kot polovici obolelih zaznamo v 7–10 dneh po okužbi). Dokazana okužba pomeni štirikratni porast titra proti-

teles v rekonvalescentnem serumu. Kultivacija bakterije na umetnih medijih je zamudna in dolgotrajna, saj rast bakterij traja približno dva tedna. Ker mikoplazme nimajo celične stene, jih v gramskem razmazu ne vidimo. V diagnostiki mikoplazemske okužbe tako danes zlati standard predstavljajo molekularne metode, in sicer dokaz bakterijske DNA v kužninah (bris nosno-žrelnega prostora, pleuralni izliv, bronhoalveolarni izpirek, ...) s polimerazno verižno reakcijo. S to metodo, ki ima 92% občutljivost in 98% specifičnost, dokažemo več primerov kot s serološkimi metodami (8).

Chlamydia pneumoniae

C. pneumoniae je obligatorna znotrajcelična bakterija, ki je predvsem pri otrocih in mladih odraslih pogost povzročitelj okužb spodnjih in zgornjih dihal. Za bakterijo, ki vsebuje tako RNA kot DNA, je značilen kompleksen razmnoževalni cikel. Bolezen se prenaša z aerosoli, okužba pa ne zagotavlja trajne imunosti. Prekuženost v populaciji je visoka, in sicer skoraj 50%. Prenos je pogostejši znotraj šol, vojašnic in v družini. Epidemije se pojavljajo na pet do sedem let. Inkubacijska doba je sorazmerno dolga, in sicer traja tri do štiri tedne. Okužba poteka dvofazno. Za prvo obdobje so značilni kataralni znaki, bolečine v žrelu in hripavost, po prostem intervalu pa se pojavijo znaki pljučnice z vročino in neproduktivnim kašljem. Pri starih osebah je potek pljučnice lahko težek ter lahko zahteva bolnišnično zdravljenje in mehansko predihavanje. Poleg pljučnice bakterija *C. pneumoniae* povzroča tudi bronhitis, vnetje srednjega ušesa in obnosnih votlin. Možni so tudi zunajpljučni zapleti, kot na primer prizadetost kože (*erythema nodosum*), skleпов (reaktivni artritis), osrednjega živčevja (meningoencefalitis) in srca (9, 10). Raziskave so pokazale, da je klamidijaska okužba lahko povezana s poslabšanjem astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) ter morda tudi nastankom sarkoidoze. Najnovejše raziskave povezujejo klamidijsko okužbo z aterosklerozo. Iz aterosklerotičnih plakov so tako z molekularnimi metodami kot klasično kultivacijo dokazali prisotnost klamidij. Živalski modeli so potrdili tudi hipotezo, da antibiotično zdravljenje zavre nastanek ateroskleroze v hiperho-

lesterolemičnih živalih. Do sedaj je bilo za potrditev teh hipotez na človeku opravljenih premalo raziskav (11, 12).

Diagnozo postavimo serološko z dokazom štirikratnega porasta titra protiteles v rekonvalescentnem serumu ali osamitvijo bakterij v celični kulturi, katere občutljivost je nizka. Serološki rezultati so zaradi navzkrižnosti lahko lažno pozitivni ob okužbi z bakterijo *C. trachomatis* ali *C. psittaci*. Molekularne metode se sicer uporabljajo, a niso standardizirane (9, 10).

Chlamydia psittaci

Psitakoza oz. ornitoza je zoonoza, ki jo povzroča *Chlamydia psittaci*. Rezervoar so predvsem ptice, zbolevalo pa tudi druge živali. Za ljudi so najbolj virulentni sevi, ki povzročajo okužbe pri papigah in puranih. Človek se okuži z vdihovanjem okuženih posušenih izločkov ptic, prenos s človeka na človeka pa je izredno redek. Zbolevalo predvsem osebe, ki so poklicno v stiku s pticami. Inkubacija traja 5–15 dni, bolezen se prične nenadno z mrzlico, močno povišano telesno temperaturo, hudim glavobolom, bolečinami po sklepih in utrujenostjo. Neredko najdemo izpuščaj po koži in gastrointestinalne simptome, vključno z zlatenico. Bolniki izrazito kašljajo, izmeček je belkast in sluzast, so tahidispoični. Pri visokem odstotku bolnikov najdemo povečano vranico in relativno bradikardijo. Fizikalno slišimo poke nad pljuči, rentgensko najpogosteje najdemo lobarno pljučnico. V kar 50 % je prisoten pleuralni izliv. Zunajpljučne komplikacije najpogosteje prizadenejo krvotvorne organe, sklepe, kožo, osrednje živčevje in ledvice. Umrljivost je visoka, in sicer do 40 % pri bolnikih, ki jih ne zdravimo. Pri zdravljenih bolnikih je umrljivost približno 1 %. Diagnozo postavimo s serološkimi metodami (štirikratni porast titra protiteles v rekonvalescentnem serumu) ali osamitvijo bakterij iz kužnin na tkivni kulturi (10, 13).

Legionella pneumophila

L. pneumophila povzroča legionelozo, kar se nanaša na 2 sindroma: pontiaško vročico in legionarsko bolezen. Večino okužb pri človeku povzročajo serotipi 1, 4 in 6. Ker se legionele nahajajo v najrazličnejših vodah, se okužimo

z vdihavanjem vodnih hlapov, v katerih so prisotne. Prenos s človeka na človeka ni dokazan. Ogroženi so predvsem starejši s pridruženimi boleznimi in osebe z oslabljenim imunskim odgovorom. Povprečna starost bolnikov s pljučnico je okoli 55 let (14, 15). Število bolnikov z legionarsko pljučnico v Sloveniji narašča. Od leta 1991, ko so legioneloze v naši državi začeli prijavljati epidemiološki službi, pa do leta 2000 je bilo prijavljenih 69 primerov. V obdobju med letoma 2001 in 2010 pa skupaj 320 bolnikov. Incidenca boleznih se v zadnjih desetih letih giblje 0,4–3,3 na 100.000 prebivalcev letno. V tem obdobju je zaradi legioneloze v Sloveniji umrlo 12 bolnikov, največ leta 2009, ko je bila tudi incidenca boleznih najvišja (4, 16).

Pontiaška vročica je gripi podobno vročinsko stanje s kratko inkubacijo (2–3 dni). Začne se nenadoma z mrzlico, vročino, glavobolom in mialgijami. Gre za samoozdravljivo bolezen, ki traja približno en teden. Legionarska bolezen poteka kot pljučnica. Hud potek je značilen za bolnike z oslABLJENO imunostjo, pri katerih se lahko razvije šok z večorgansko prizadetostjo. Inkubacija traja 2–10 dni. Prične se s splošno slabim počutjem, povišano telesno temperaturo in trebušno simptomatiko. Značilno je, da vročine ne moremo znižati z antipiretiki. Bolniki kašljajo, izmeček je lahko gnojav. Pogosto je pridružena zmedenost, neredko tudi izpuščaj po telesu. Umrljivost je visoka, in sicer do 10 %, pri tistih z oslABLJENIM imunskim odgovorom pa kljub antibiotičnemu zdravljenju tudi do 50 %. Pogosti so zapleti, kot npr. odpovedi organov in diseminirane intravaskularne koagulacije. Tudi po ozdravitvi lahko ostanejo trajne posledice, kot so ataksija, motnje spomina in prizadetost pljuč (fibroza). V laboratorijskih izvidih navadno najdemo levkocitozo, povišane akutne reaktante vnetja, hiponatriemijo in zvišane vrednosti jetrnih encimov. Rentgensko gre v 70 % za lobarno pljučnico. Čas do normalizacije rentgenske slike po ozdravitvi je izredno dolg in v povprečju traja štiri mesece (14, 15).

Diagnozo lahko potrdimo z različnimi metodami. Danes se najpogosteje uporablja dokaz legionelnega antigena v urinu. Specifičnost testa je skoraj 100 %, občutljivost pa 70 %. Za serološko potrditev je treba dokaza-

ti štirikratni porast titra protiteles v rekonvalescentnem serumu. Legionele lahko v nekaj dneh osamimo iz kliničnih kužnin na kulturi, možen pa je tudi dokaz dednega materiala bakterij v odvzetih kužninah z molekularnimi metodami (npr. verižna reakcija s polimerazo). Trenutne raziskave niso pokazale, da bi imele molekularne metode boljšo občutljivost, zato jih na primer ameriški *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ne priporoča (17).

Coxiella burnetii

Vročica Q je v Sloveniji endemska zoonoza, ki jo povzroča znotrajcelična bakterija *C. burnetii*. Najpogosteje so rezervoar bakterije okužene ovce, koze in govedo. Bolezen je v našem okolju redka. Povprečna incidenca je bila v zadnjih desetih letih 0,51 primerov na 100.000 prebivalcev letno. Po številu prijavljenih primerov izstopa leto 2007, ko je zbolelo 93 oseb. V tem letu je prišlo do izbruha vročice Q na učni kmetiji v jugozahodnem

delu Slovenije. Oboleli so pri praksi prišli v stik s kužnimi ovcami (16).

Človek se okuži z vdihovanjem aerosolov okuženih živali, redkeje z volno in uživanjem nepasteriziranega mleka. Bolezen je izredno kužna – lahko se razvije ob prisotnosti zgolj ene bakterije. Dva- do tritedenski inkubaciji sledi nenaden začetek z močno povišano telesno temperaturo, mrzlico, retroorbitalnim glavobolom ter bolečinami v mišicah in sklepih. Sprva suh kašelj postane produktiven. Fizično slišimo pike in piske, rentgensko ugotovljamo intersticijske infiltrate, ki navadno regredirajo šele po enem mesecu. V laboratorijskih izvidih so vnetni parametri navadno le zmerno povišani, ob hujšem poteku bolezni pa lahko tudi močno. Ugotovljamo patološki hepatogram. Pogoste komplikacije so granulomatozni hepatitis ter prizadetost osrednjega živčevja in srca. Kronična okužba poteka kot infekcijski endokarditis. Umrljivost akutne bolezni je 1–2 %. Diagnoza je serološka z metodo indirektno imunofluorescence (18–20).

Tabela 1. Glavne značilnosti najpogostejših atipičnih pljučnic (5, 6, 9, 10, 13–15, 18–20). CRP – C-reaktivni protein, PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. polymerase chain reaction). RTG – rentgenogram.

Značilnost	Bolezen	Mikoplazma	<i>C. pneumoniae</i>	<i>C. psittaci</i>	Legionarska bolezen	Vročica Q
Inkubacija		2–3 tedne	3–4 tedne	5–15 dni	2–10 dni	2–3 tedne
Prenos		kapljičen	kapljičen	vdihovanje izločkov okuženih ptic	vdihovanje vodnih hlapov, ki vsebujejo legionele	vdihovanje aerosolov okuženih živali
Starost ob okužbi		otroci, mlajši odrasli	otroci, mlajši odrasli	vse starosti	55 let	vse starosti
RTG-infiltrat		intersticijski	intersticijski	lobarni	lobarni, dolgotrajen regres infiltrata	intersticijski, regres po 1 mesecu
Prizadetost drugih organov		kožne spremembe, prizadetost sklepov ter osrednjega živčevja in srca	kožne spremembe, prizadetost sklepov, osrednjega živčevja in srca	endokarditis	multiorganska odpoved	hepatitis, miokarditis, endokarditis
Laboratorij		nizki vnetni kazalci, lahko blaga levkocitoza	nizki vnetni kazalci, lahko blaga levkocitoza	nizki vnetni kazalci, prehodna proteinurija	levkocitoza, visoka vrednost CRP, patološki hepatogram, hiponatremija	normalni levkociti, zmerno zvišana vrednost CRP, patološki hepatogram
Diagnostika – glavna metoda		PCR	serologija, PCR	serologija, kultura	antigen v urinu	serologija
Umrljivost		posamezni primeri	posamezni primeri	do 40 % brez zdravljenja	do 50 % brez zdravljenja	1–2 %

ZDRAVLJENJE

Pri zdravljenju atipične pljučnice so učinkovita protimikrobna zdravila, ki delujejo znatrajcelično in dosegajo visoke koncentracije v alveolarnih makrofagih. Na drugi strani betalaktamski antibiotiki, ki se najpogosteje uporabljajo za izkustveno zdravljenje bolnikov s pljučnico, na atipične bakterije ne delujejo.

Smernice za zdravljenje ZBP v različnih okoljih pokrivajo tudi atipične povzročitelje, ki pa so različno definirani. V angleškem prostoru v skupino atipičnih povzročiteljev uvrščajo bakterije *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci* in *C. burnetii*, ne pa bakterije *Legionella* spp. in respiratornih virusov (21). Evropske smernice med atipične povzročitelje štejejo bakterije *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. in *Bordetella pertussis*, severnoameriške smernice pa vse povzročitelje pljučnice, ki jih ne zaznamo v neposrednem razmazu ali kulturi izmečka (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp. in respiratorne viruse) (22, 23). Vse to kaže na nedorečenost same definicije atipične pljučnice. Severnoameriške smernice namreč za izkustveno zdravljenje atipične pljučnice predlagajo makrolidni antibiotik, ki pa seveda ne deluje na respiratorne viruse.

Slovenska priporočila za obravnavo bolnikov z ZBP med t. i. atipičnimi povzročitelji pljučnice navajajo bakterije *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* in *L. pneumophila* ter kot izkustveno zdravilo izbire predlagajo makrolid (azitromicin, klaritromicin, midekamicin) ali tetraciklin (doksiciklin). Učinkovito zamenjavo predstavljajo tudi respiratorni kinoloni, kot sta levofloksacin in moksifloksacin (24, 25). Tetraciklini in kinoloni so pri otrocih kontraindicirani, saj se vgrajujejo v kostnino, zavirajo rast kosti in povzročajo obarvanost zob.

Okužba z bakterijo *M. pneumoniae* pogosto izzveni spontano. Vendar pa protimikrobno zdravljenje učinkovito skrajša trajanje bolezni, zmanjšuje kašelj in ima pomemben epidemiološki vpliv z zmanjševanjem števila mikroorganizmov v izmečku. Najučinkovitejše zdravilo je azitromicin, s katerim zdravimo tri oz. pet dni. Z drugimi makrolidnimi antibiotiki, tetraciklini ali respiratornimi kinoloni zdravimo 7–14 dni (26). Opisani so tudi

sevi, odporni na makrolide, ki pa so vsaj v evropskem prostoru redki (27, 28).

C. pneumoniae je občutljiva na antibiotike, ki delujejo na bakterijsko DNA in zavrejo sintezo beljakovin, kot so makrolidi, tetraciklini in kinoloni, vendar pa mikrobiološki odgovor vedno ne sledi kliničnemu. Raziskave kažejo, da z eritromicinom, klaritromicinom, azitromicinom, levofloksacinom in moksifloksacinom v 70–86 % uspešno odstranimo mikroorganizme iz nosnožrelnega predela bolnikov z ZBP, klinični odgovor in izboljšanje pa dosežemo praktično pri vseh. Čas zdravljenja je odvisen od vrste izbranega zdravila in odmerka. Z doksiciklinom zdravimo 14–21 dni, azitromicinom 3–5 dni, klaritromicinom 10 dni, levofloksacinom 7–14 dni in moksifloksacinom 10 dni (29).

Lažje oblike legioneloze zdravimo z eritromicinom, doksiciklinom, azitromicinom, levofloksacinom, ciprofloksacinom ali moksifloksacinom. Težje oblike zdravimo z azitromicinom ali levofloksacinom oz. lahko tudi z eritromicinom v parenteralni obliki, ki mu dodamo rifampicin (30). Življenjsko ogroženi bolniki s pljučnico, povzročeno z bakterijo *L. pneumophila*, se lahko sočasno zdravijo z azitromicinom in levofloksacinom (31). Čas zdravljenja legioneloze je 7–14 dni, pri bolnikih z okrnjeno imunostjo pa 21 dni. Klinično izboljšanje je običajno hitro. V 24 urah po začetku zdravljenja lahko mialgije, glavobol, zmedenost, bolečine v trebuhu, driska, slabost in bruhanje izzvenijo. Povišana telesna temperatura in kašelj pa lahko vztrajata dlje, tudi več kot sedem dni. Predvsem pri težjih oblikah in pri bolnikih na mehanskem predihavanju je potek bolezni lahko podaljšan in regres kliničnih znakov okužbe počasnejši.

ZAKLJUČEK

Atipične bakterije *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* in *L. pneumophila* so ne tako redki povzročitelji ZBP s svojimi epidemiološkimi ter kliničnimi značilnostmi in v tej luči izraz atipična pljučnica ni popolnoma na mestu. Na drugi strani se v zgodovini vedno znova srečujemo s primeri novih okužb dihal z neznanimi povzročitelji in dejansko atipičnim potekom, ki lahko predstavljajo nevarnost ne samo v okolju, kjer se pojavijo, temveč tudi širše. Tak je primer povečanega števila bolnikov s pljuč-

nico *Pneumocystis jiroveci*, ki je bila ključnega pomena za kasnejše odkritje HIV-a leta 1981, epidemija SARS-a leta 2003 in tudi pojav nove gripe leta 2009. V skupino atipičnih pljučnic dejansko sodijo predvsem vse te različne okužbe spodnjih dihal z neznačilnim kliničnim potekom in nenavadno epidemiološko sliko, ki jih z običajnimi diagnostičnimi preiskavami ne opredelimo in ne odgovorijo na običajno izkustveno zdravljenje. Izraz atipična pljučnica bi moral predstavljati nekaj neobičajnega, ne pa bolezni, z katero se v vsakodnevni praksi dokaj pogosto srečujemo. Tudi

s samim razvojem mikrobiologije pojem atipična pljučnica izgublja na pomenu, saj ob negativnem neposrednem razmazu ali negativni kulturi izmečka povzročitelja lahko opredelimo z molekularnimi metodami. Res pa je, da je na drugi strani izraz atipična pljučnica v strokovnih krogih tradicionalno trdno zasidran in ima v vsakodnevni klinični praksi kljub nejasni definiciji vseeno uporabno vrednost. Predstavlja osnovo za usmerjeno diagnostično razmišljanje, načrtovanje mikrobioloških preiskav in usmerjeno protimikrobno zdravljenje.

LITERATURA

1. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12 Suppl. 3: 12–24.
2. Sočan M, Marinič - Fiser N, Kraigher A, et al. Microbial aetiology of community acquired pneumonia in hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999; 18 (11): 777–82.
3. Beović B, Bonač B, Keše D, et al. Aetiology and clinical presentation of mild community-acquired bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22 (10): 584–91.
4. Lešničar G. Bolniki z legionarsko pljučnico, zdravljeni na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje. *Med Razgl.* 2008; 47 Suppl. 3: 109–15.
5. Marolt Gomišček M. Okužbe, ki jih povzroča *Mycoplasma pneumoniae*. In: Marolt Gomišček M, Radšel Medvešček A, eds. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Tangram; 2002. p. 235–8.
6. McCoromack WM. Infections due to mycoplasmas. In: Kasper DL, Fauci AS, eds. *Harrison's Infectious Diseases*, 1st ed. New York: McGraw Hill; 2010. p. 688–91.
7. Cunha CB. The first atypical pneumonia: the history of the discovery of *Mycoplasma pneumoniae*. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24 (1): 1–5.
8. Baum SG. *Mycoplasma* infection in adults [internet]. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; c2012 [citirano 2012 Sep 20]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/contents/mycoplasma-pneumoniae-infection-in-adults>
9. Marolt Gomišček M. Okužbe, ki jih povzroča *Chlamidia pneumoniae*. In: Marolt Gomišček M, Radšel Medvešček A. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Tangram; 2002. p. 202–3.
10. Stamm WE. Chlamydial infections. In: Kasper DL, Fauci AS, eds. *Harrison's Infectious Diseases*, 1st ed. New York: McGraw Hill; 2010. p. 692–704.
11. Anderson JL. *Chlamydia* (*Chlamydia*) pneumoniae infection as a potential etiologic factor in atherosclerosis [internet]. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; c2012 [citirano 2012 Sep 20]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/contents/chlamydia-chlamydia-pneumoniae-infection-as-a-potential-etiological-factor-in-atherosclerosis>
12. Iriz E, Cirak MY, Engin ED, et al. Effects of atypical pneumonia agents on progression of atherosclerosis and acute coronary syndrome. *Acta Cardiol.* 2007; 62 (6): 593–8.
13. Marolt Gomišček M. Psitakoza – ornitoza. In: Marolt Gomišček M, Radšel Medvešček A. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Tangram; 2002. p. 194–6.
14. Marolt Gomišček M. Legioneloze (okužbe, ki jih povzročajo legionele). In: Marolt Gomišček M, Radšel Medvešček A. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Tangram; 2002. p. 209–12.
15. Sabria M, Yu VL. *Legionella* infection. In: Kasper DL, Fauci AS, eds. *Harrison's Infectious Diseases*, 1st ed. New York: McGraw Hill; 2010. p. 481–7.
16. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji – Letna poročila [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS; c2011 [citirano 2012 Sep 20]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/gradiva_nalezljive_bolezni
17. Pedro - Botet ML, Stout JE, Yu VL. Clinical manifestations and diagnosis of legionella infection [internet]. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; c2012 [citirano 2012 Sep 20]. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-legionella-infection>

18. Marolt Gomišček M, Q mrzlica. In: Marolt Gomišček M, Radšel Medvešček A. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram; 2002. p. 243–6.
19. Walker DH, Dumler JS, Marrie T. Rickettsial diseases. In: Kasper DL, Fauci AS, eds. *Harrison's Infectious Diseases*, 1st ed. New York: McGraw Hill; 2010. p. 676–88.
20. Cerar D, Sočan M, Avšič - Županc T, et al. In: Beovič B, Strle F, Čizman M, eds. *Infektološki simpozij 2008; 2008 Mar; Ljubljana, Slovenija*. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD: Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center: Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta; 2008. p. 157–66.
21. British Thoracic Society Standards of Care committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2001; 56 Suppl. 4: 1–64.
22. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Resp J*. 2005; 26 (6): 1138–80.
23. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 Suppl. 2: S27–72.
24. Mušič E, Osolnik K, Tomič V, et al. Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010). *Zdrav Vestn*. 2010; 79: 245–64.
25. Čizman M, Beovič B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva; 2007. p. 33–4.
26. Waites KB, Crabb DM, Duff LB. In vitro activities of ABT-773 and other antimicrobials against human mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47 (1): 39–42.
27. Pereyre S, Charron A, Renaudin H, et al: First report of macrolide-resistant strains and description of a novel nucleotide sequence variation in the P1 adhesin gene in *Mycoplasma pneumoniae*. Clinical strains isolated in France over 12 years. *J Clin Microbiol*. 2007; 45 (11): 3534–9.
28. Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2481–90.
29. Hammerschlag MR: Advances in the management of Chlamydia pneumoniae infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2003; 1 (3): 493–503.
30. Cianciotto NP, Edelstein PH. Legionella. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2969–85.
31. Pedro-Botet ML, Garcia-Cruz A, Tural C, et al: Severe Legionnaires' disease successfully treated with levofloxacin and azithromycin. *J Chemother*. 2006; 18 (5): 559–61.

Prispelo 2. 5. 2012

Nena Kopčavar Guček¹, Barbara Mazej Poredoš²

Simptomi in znaki s področja spodnjih dihal v ambulantni družinskega zdravnika

Lower Respiratory Tract Symptoms in Family Practice

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kašelj, dispneja, tahipneja, hiperpneja, hipopneja, bradipneja, apneja, bolečina v prsnem košu, piskanje, izmeček, hemoptiza, hemoptoa

Kašelj, dispneja, bolečina v prsnem košu, piskanje, spremembe v globini in/ali frekvenci dihanja ter izmeček so simptomi oziroma znaki boleznih spodnjih dihal, ki jih ob skrbni anamnezi v ambulantni družinski medicine zlahka prepoznamo. Nekateri so za spodnja dihalna specifični (npr. piskanje), nekateri pa lahko kažejo na obolenja drugih organskih sistemov (npr. kašelj). Prispevek obravnava posamezne simptome in znake, njihove značilnosti in diferencialno diagnozo. Skrbna anamneza, ocena ogroženosti, prepoznavanje kliničnih stanj in pravočasno ukrepanje zagotavljajo uspešno obravnavo bolnikov s simptomatiko s področja spodnjih dihal v ambulantni družinskega zdravnika.

ABSTRACT

KEY WORDS: cough, dyspnoea (tachypnea, hyperpnea, bradypnea, hypopnea, apnea), chest pain, wheezing, sputum, hemoptysis, hemoptoe, abnormal breathing patterns

Cough, dyspnea, chest pain, wheezing, hemoptysis, hemoptoe, abnormal breathing patterns and sputum are the main symptoms of lower respiratory tract disease, which can easily be recognized via a thorough examination of medical history in a family practice. The specificity of the symptoms varies greatly. While cough can indicate the involvement of several organs, wheezing is highly indicative of lower respiratory tract disease. This article discusses some of the lung symptoms and signs, their characteristics and differential diagnoses. Attentive history, followed by precise clinical examination, risk assessment, proper diagnosis and timely treatment of lower respiratory tract symptoms guarantee successful treatment of patients in family practice settings.

¹ Asist. mag. Nena Kopčavar Guček, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; nena.kopcavar-gucek@zd-lj.si

² Barbara Mazej Poredoš, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana.

UVOD

Zaradi pogostosti ter hitrega in množičnega širjenja med populacijo predstavljajo boleznih dihal znaten javnozdravstveni problem. Posledica boleznih dihal je obremenitev zdravstvenega sistema, pogosta odsotnost z dela in posledično moteno funkcioniranje družbenih sistemov nasploh.

Zaradi boleznih dihal, ki jih po Mednarodni klasifikaciji boleznih šifriramo od J00 do J99, v Sloveniji ambulantno obiščejo 204 bolniki na 1.000 prebivalcev. Svetovna zdravstvena organizacija (angl. *World Health Organisation*, WHO) ocenjuje, da predstavljajo okužbe dihal 94.037.000 izgubljenih let zaradi boleznih (angl. *disease adjusted life years*, DALY) in 3,9 milijona smrti letno (2–4).

V Sloveniji je obolenost dihal na prvem mestu, predvsem na račun bakterijskih in virusnih obolenj. Med kroničnimi boleznimi največji delež predstavljajo bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo. V zadnjih letih narašča število bolnikov s pljučnim rakom (oboleva več moških kot žensk), medtem ko število bolnikov s tuberkulozo zmerno upada (5).

Pri umrljivosti zaradi pljučnih boleznih so med vodilnimi vzroki pljučni rak pri moškem, pljučnica pri starejših od 70 let in kronično dihalno popuščanje kot posledica kronične obstruktivne pljučne boleznih (KOPB) (5).

V pričujočem prispevku se bomo omejili na simptome s strani spodnjih dihal. Spodnja dihal sestavljajo grlo, sapnik, dihalne poti in pljuča. Simptom opredelimo kot spremembo, značilno za bolezen, ki jo opiše bolnik (ko opisuje subjektivne težave) (6). Bolezenski znaki so po definiciji zdravnikova objektivna opažanja, vendar se lahko pojma tudi prekrivata (npr. kašelj je lahko hkrati simptom in znak). V takem primeru je pojem v članku obravnavan kot simptom. Bolezni spodnjih dihal so lahko posledica številnih dejavnikov: življenjskega sloga, okužb, dednosti, vplivov bivalnega okolja in razmer na delovnem mestu.

Za poglobitve simptome in znake boleznih dihal štejejo kašelj, dušenje, bolečina v prsnem košu, sprememba vzorca dihanja, piskanje in izmeček iz spodnjih dihal (3, 5). Treba se je zavedati, da se z naštetimi simptomi lahko kažejo tudi zunajpljučne, najpo-

gosteje srčne boleznih. Hkrati velja, da simptomi s strani spodnjih dihal lahko kažejo na sistemske boleznih (npr. alergijske, metabolne, vezivno- tkivne boleznih), boleznih drugih organskih sistemov (npr. gastroezofagealna refluksna bolezen), duševne motnje (npr. hiperventilacija ob paničnem napadu, tiki) ali pa so posledica neželenih učinkov zdravil (npr. kašelj ob jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze).

V ambulantni družinskega zdravnika velja boleznih dihal posvetiti še posebno pozornost, saj so posledice spregledanih simptomov lahko kritične ali celo usodne tako za posameznika kot za družbeni sistem. Pravilno in pravočasno prepoznavanje znakov in simptomov pljučnih boleznih na primarni ravni zdravstva pomeni krajšo in enostavnejšo klinično pot do zdravljenja.

Kontinuiran in dolgotrajen stik z bolnikom, dobro poznavanje bolnikovih biopsihosocialnih razmer, celostna obravnava njegovih zdravstvenih težav in dobra dostopnost so pogoji, ki družinskemu zdravniku omogočajo zgodnje prepoznavanje simptomov s strani spodnjih dihal ter pravočasno ukrepanje. Pri tem je nujna skrbna, natančna anamneza in ustrezno klinično znanje.

KAŠELJ

Kašelj je najpogostejši simptom boleznih dihal. Je refleks in se kaže kot glasna in eksplozivna sprostitve zraka iz pljuč. Gre za zaščitni mehanizem, s katerim dihal odstranjuje izločke (npr. čezmerno sluz), tuje in dražeče snovi. Receptorji za refleks kašlja so na senzoričnih vejah *n. trigeminusa*, *n. glossopharyngeusa*, *n. pharyngeusa* in *n. vagusa* (5). Nahajajo se v epiteliju zgornjih in spodnjih dihal, pa tudi v osrčniku, požiralniku, preponi in želodcu. Distalno od terminalnega bronhiola je za kašelj neobčutljivo področje (7). Vsak kašelj še ni nujno bolezenski znak: zdrav človek v budnem stanju zakašlja en- do dvakrat na uro, da se dihal očistijo.

Za oceno pomembnosti kašlja so potrebni naslednji anamnestični podatki (3, 5):

- koliko časa traja: ali nekaj dni ali več kot tri tedne (v tem primeru govorimo o kroničnem oz. dolgotrajnem kašlju);

- kdaj se pojavlja (zjutraj – kadilci, kronični bronhitis; podnevi – okužba dihal; pretežno ponoči – astma);
- ali bolnik kašlja spontano ali po naporu (npr. astma);
- ali je jakost kašlja ves čas enaka ali se stopnjuje (npr. ob rasti tumorja v dihalih);
- ali je kašelj blag (pokašljevanje) ali gre za izrazito dražeč in eksploziven kašelj (npr. oslovski kašelj, tumor, povečana bronhialna odzivnost po okužbi, poslabšanje astme ali KOPB);
- ali je kašelj suh ali produktiven (kaj izkašljeje).

Pri kratkotrajnem kašlju je najpogostejši vzrok okužba, največkrat virusna. Po nekaterih okužbah (npr. z *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*) lahko kašelj pogosto traja nekaj mesecev. Kašelj, ki traja več kot tri tedne, označimo za dolgotrajen oz. kroničen kašelj. V tabeli 1 so prikazani vzroki dolgotrajnega kašlja z nekaterimi značilnostmi.

Anamnestični podatki so ključni za nadaljnjo obravnavo: najbolj smiselno je zdravljenje vzroka kašlja, kvaliteto življenja pa lahko

izboljšamo z antitusiki, kadar je to potrebno. Svetovanje glede življenjskega sloga (npr. prenehanje kajenja), ustrezna zaščita (npr. nošnja mask z zaščitnimi filtri) in spremembe delovnega mesta ob preobčutljivosti so zelo pomembni.

DISPNEJA IN Z NJO POVEZANE SPREMEMBE NAČINA DIHANJA

Dispneja je občutek neuspešnega in neprijetno povečanega navora pri dihanju (5). Običajna frekvenca dihanja pri odraslem je od 11- do 15-krat na minuto. Ob tem vdihnemo od 400 do 800 ml zraka; prsni koš naj bi se gibal simetrično, pri dihanju sodeluje tudi prepona (7).

Dispnejo lahko povzročajo zunajpljučni vzroki, npr. slabokrvnost, boleznih dihalnih mišic (npr. multipla skleroza), poškodbe prsne ga koša (npr. serijska fraktura reber, udar-nine). Vzrok je lahko tudi psihogen (npr. pri hiperventilaciji).

Navzven se dispneja kaže s povečano frekvenco in/ali globino dihanja, z uporabo pomož-

Tabela 1. Najpogostejši vzroki kroničnega/dolgotrajnega kašlja. KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen, RTG – rentgenogram.

Vzrok dolgotrajnega kašlja	Značilnosti
kronični rinitis ali sinusitis	Kašelj povzroča zatekanje sluzi po zadnji steni žrela.
blaga astma	Kašelj vztraja več tednov po preboleli okužbi.
gastroezofagealna refluksna bolezen	Vzrok je zunaj dihal, prisotni so še drugi simptomi.
kronični bronhitis (vključno z emfizemom in bronhiektazijami kot zaplet)	Začetna KOPB – vzrok je večinoma kajenje, onesnaženje zraka ali kuhanje nad odprtim plamenom.
kronične okužbe pljuč	Najpogostejša je tuberkuloza, kašelj je praviloma produktiven.
sarkoidoza	Večorganska granulomatozna bolezen, v Sloveniji je njena incidenca 5,1 na 100.000.
pljučna fibroza	Kašlju sta pridružena značilna dispneja in zmanjšana difuzijska kapaciteta pljuč.
sistemske bolezni veziva	Kašelj je lahko povezan z osnovno boleznijo ali pa je nezaželen učinek zdravil za zdravljenje le-te (npr. zlato, sulfasalazin, penicilamin, metotreksat).
farmarska pljuča	Preobčutljivostni pnevmonitis, ki ga povzroča plesnivo seno.
azbestoza	Poklicna bolezen, pogosta pri gradbenih delavcih, avtomehanikih.
neželeni učinki zdravil	Inhibitorji angiotenzin-konvertaze, betablokatorji, nitrofurantoin itd.
tumorji pljuč	Kašelj se stopnjuje, je dražeč in povezan s splošnim slabim počutjem, hujšanjem, z dispnejo.
pleuralni izliv in druge bolezni plevre	Kašelj je lahko edini znak plevralnega izliva, ki ga dokažemo z RTG pljuč in s pleuralno punkcijo.
srčno popuščanje	Kašelj se začne praviloma pojavljati ponoči, bolniki spijo z visokim vzglavjem.
psihogeni kašelj	Kašelj se lahko pojavlja kot tik, gre za pokašljevanje, ki se stopnjuje v kritičnih situacijah.
redkejši vzroki: motnje v zunanjem sluhovodu, grlu, žrelu, preponi, štanih, osrčniku	Vzrok je aktivacija zunajpljučnih receptorjev za kašelj; kadar ne najdemo vzroka v pljučih, ga iščemo zunaj njih.

nega dihalnega mišičja in nesposobnostjo za govor (5). To so znaki in jih ne smemo zamenjati s simptomom dispneje, ki je povsem subjektiven občutek težkega dihanja (5, 8).

Znižano frekvenco dihanja imenujemo bradipneja, plitvo dihanje z nenormalno nizko frekvenco hipopneja, odsotnost dihanja pa apneja (9). Prva se lahko pojavi na primer ob metabolnih motnjah, druga npr. ob določenih zastrupitvah, tretja pa npr. ob izgubi zavesti po aspiraciji tujka. Povišano frekvenco dihanja označujemo z izrazom tahipneja, povečanje globine in frekvence dihanja pa hiperpneja (9). Značka sta lahko fiziološke ali patološke narave. Ob naporu je hiperpneja normalen pojav, podobno je tudi ob hudem psihičnem vznemirjenju (npr. hiperventilacija). Tahipneja v mirovanju, ki so ji pridruženi dodatni simptomi in znaki, lahko zdravnika usmerijo v pravilno vzročno zdravljenje (npr. povišana telesna temperatura ob okužbi, topa bolečina v prsih s sevanjem v levo roko ob ishemiji srca, ekspiratorni piski ob napadu astme) (10).

Prezentacija dispneje ni vedno zanesljiv podatek o resnosti stanja, ki jo je povzročilo. Psihogeno hiperventilacijo med paničnim napadom je lahko videti zelo dramatična, pa se pomiri sama od sebe ali ob minimalni intervenciji (npr. dihanje v papirnato vrečko). Druga skrajnost je npr. blaga dispneja pri sladkornem bolniku, ki je ob odsotnosti bolečine

zaradi diabetične nevropatije lahko edini znak akutnega miokardnega infarkta (7).

Bolniki opisujejo dispnejo precej različno: tožijo o kratki sapi med mirovanjem ali ob naporu, o zasoplosti, vezanju v prsnem košu, o tiščanju, o nesposobnosti za globok vdih in /ali popoln izdih, o oviranem dihanju. Dispnejo skušamo ne glede na njeno subjektivnost objektivizirati s pridobivanjem nekaterih dodatnih podatkov iz anamneze.

Okoliščine, v katerih se pojavi dispneja, lahko bistveno pripomorejo k razpoznavanju vzroka. Čeprav na splošno velja, da se večina težav z dihanjem pojavi pri telesni aktivnosti, obstajajo še druge značilnosti, po katerih lahko sklepamo na vzroke (3, 5, 7, 8):

- dispneja pri naporu je značilna za nekatere oblike astme, za KOPB, za bolezn srca;
- dispneja v mirovanju se lahko pojavi pri poslabšanju astme, pljučnem edemu, pljučni emboliji;
- nočna dispneja je značilna za astmo in za srčno popuščanje (poslabša se leže – ta pojav imenujemo ortopneja – olajša pa jo sedenje);
- psihogena dispneja se tipično pojavi v mirovanju in mine med telesnim naporom, govorjenjem, petjem;
- pri ležanju na enem boku se t. i. trepopneja pojavi pri obsežnem pleuralnem izlivu;
- platipneja je oblika dispneje, ki se pojavi sede in jo olajša ležanje;

Tabela 2. Hitrost nastanka dispneje glede na vzrok (3, 5, 7, 8). KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen.

Nenaden začetek (v nekaj minutah) akutna dispneja	Hiter začetek (v nekaj urah do enega dneva) subakutna dispneja	Počasen začetek (v tednih in mesecih) kronična dispneja
akutni pljučni edem	bakterijska ali virusna pljučnica	KOPB
pljučna embolija	akutno poslabšanje KOPB	pljučni rak
nenadno poslabšanje astme	alergijski alveolitis	fibrozirajoči alveolitis
anafilaktična reakcija	pleuralni izliv	sarkoidoza
spontani pnevmotoraks	hematoraks	pnevmokonioze
tujek v dihalih	tumorji dihal	astma
hiperventilacija – panična motnja	metabolna acidoza	cistična fibroza
zastrupitev z ogljikovim monoksidom		
<i>zunajpljučni vzroki:</i> motnje srčnega ritma, ishemija srčne mišice	<i>zunajpljučni vzroki:</i> poslabšanje kronične srčne odpovedi, anemija, nestabilna angina pektoris, motnje srčnega ritma (npr. supraventrikularna tahikardija), perikardni izliv	<i>zunajpljučni vzroki:</i> živčno-mišične bolezni, debelost, telesna neaktivnost, srčno popuščanje, strukturna obolenja prsnega koša (npr. ankilozirajoči spondilitis), kiloza, bolezni srčnih zaklopk

- nenadna dispneja med jedjo je največkrat posledica tujka v dihalih.

Hitrost nastanka dispneje lahko variira in je pomembna za nadaljnjo obravnavo. Vzroki glede na hitrost nastanka dispneje so prikazani v tabeli 2 (5, 7).

Čeprav je dispneja subjektiven znak, se trudimo oceniti stopnjo dispneje z analogno skalo, kjer pomeni 0 povsem lahko in nemo-teno dihanje, 10 pa neznosno dušenje. Bolnika vprašamo, kako težko diha, in ocenimo dispnejo s pomočjo Bergove lestvice, ki jo prikazuje tabela 3 (5). Ocenjevanje je analogno ocenjevanju bolečine po VAS (angl. *Visual Analogue Scale*). Bergovo lestvico bi bilo zaradi njene enostavnosti in povednosti priporočljivo uporabljati tudi pri delu v ambulanti družinske medicine.

Dispnejo lahko izmerimo tudi s pomočjo lestvice *Medical Research Council* (MRC) (5). S tem ko izmerimo hudost simptoma, se lahko ustrezneje odločamo glede terapevtskih intervencij. Pri obravnavi dispneje je ključno ločevanje med stanji, ki lahko ogrožajo življenje, in med nenujnimi stanji. Lajšanje stanja in preprečevanje usodnega poslabšanja sta enako pomembna kot pridobivanje podatkov o možnih vzrokih.

BOLEČINA V PRSNEM KOŠU

Bolečina v prsih je pogost simptom, ki lahko nastopi zaradi množice vzrokov. Lahko označuje povsem nenevarno stanje (npr. vnetje medrebrne mišice) ali hudo življenjsko ogro-

ženost (npr. pljučna embolija). Zaradi slednjega je eden najbolj opisovanih in pomembnih simptomov. Staranje prebivalstva povzroča več sočasnih bolezni, t. i. multimorbidnost, kar znatno otežuje prepoznavanje in opredeljevanje vzrokov bolezni.

Bolečina lahko izvira iz stene prsnega koša (npr. ob udarcu, zlomu rebra, mialgiji), iz prsne votline (npr. ob akutnem miokardnem infarktu, vnetju plevre) ali pa je prenesena iz trebušnih organov in okolišnjih struktur (npr. vnetje žolčnika, spodnji del vratne hrbtenice ob nihajni poškodbi glave). Zaradi nenatančne anatomske projekcije notranjih organov, širokega spektra možnih vzrokov in zaradi nespecifičnosti prsne bolečine sta skrbna anamneza in natančen klinični pregled še toliko pomembnejša (8, 11). Prioritetna je ocena ogroženosti bolnika, ki naj bo usklajena z nadaljnjimi terapevtskimi in diagnostičnimi ukrepi.

Intenzivnost bolečine ni vedno skladna z resnostjo vzroka: tako npr. zgago (gastroezofagealni refluks) ali hudo bolečino v rami v začetku obravnave še vedno vrednotimo kot srčno bolečino. Nasprotno pa je bolečina v prsih kot vodilni znak ishemije miokarda pri sladkornem bolniku zabrisana zaradi diabetične nevropatije.

Pljučni vzroki prsne bolečine so med redkejšimi, saj pljučni parenhim in visceralna plevra nimata receptorjev za bolečino (12). Bolezni pljučnega parenhima zato praviloma potekajo brez bolečine. Pri vnetju rebrne mreže (parietalne plevre) je bolečina ostra, zbadajoča, hujša ob kašlju in dihanju. Bolečina, ki izžareva v ramo, je lahko prenesena iz trebušne prepone (5). Bolečina za prsnico je lahko posledica vnetja požiralnika ali astme. Topa bolečina v prsih je lahko znak pljučnega raka.

Pri obravnavi nas najprej zanimajo osnovni podatki o bolečini v prsnem košu (5):

- umeščeno bolečine: kje boli in kam se bolečina širi;
- časovna pojavnost bolečine: kdaj in v kakšnih okoliščinah je nastala oziroma nastaja, kako se je razvijala (hitrost nastanka, čas trajanja, spreminjanje, ponavljanje);
- kvalitativna ocena bolečine (npr. ostra, topa), s katero znano bolečino je primerljiva, kvantitativna ocena (npr. po VAS-lestvici);

Tabela 3. Bergova lestvica za oceno dispneje.

Težave z dihanjem	Ocena
sploh nič	0
komaj opazno	0,5
zelo rahlo	1
rahlo	2
zmerno	3
do neke mere hudo	4
hudo	5
	6
zelo hudo	7
	8
zelo zelo hudo	9
neznosno	10

- kaj vpliva na bolečino (npr. gibanje, mirovanje, lega, hrana, zdravila itd.) in
- kateri so spremljajoči simptomi (npr. slabost, bruhanje, omedlevica itd.).

V tabeli 4 so predstavljeni vzroki bolečine v prsnem košu glede na njihovo pogostnost. Zaradi boljše preglednosti so spodnja dihala kot izvor bolečine natisnjena v poševnem tisku.

Zdravnik mora biti pri obravnavi prsne bolečine usmerjen v stanje osnovnih življenjskih funkcij. Stanja, ki jih želimo čim prej izključiti, saj ogrožajo življenje, so (najprej so naštetih vzroki s strani spodnjih dihal):

- pnevmotoraks,
- hematotoraks,
- pljučna embolija,
- akutni miokardni infarkt,
- aortna anevrizma in
- disekcija aorte.

V ambulanti družinske medicine se pogosto lotimo simptomatskega ambulantnega zdrav-

Tabela 4. Nekateri vzroki bolečine v prsnem košu po pogostosti (7).

Najpogostejši vzroki	angina pectoris akutni miokardni infarkt <i>plevritis</i> perikarditis <i>pljučna embolija ali ishemijska</i> osteohondritis interkostalni miozitis anksioznost – psihogena bolečina poškodbe <i>traheobronhitis</i> ezofagitis
Manj pogosti vzroki	<i>spontani pnevmotoraks</i> disekcija aorte hitro nastajajoča anevrizma aorte ulkusna bolezen herpes zoster
Drugi vzroki	holecistitis, pankreatitis spazem požiralnika <i>tujki ali mediastinalni tumorji, emfizem</i> <i>dolgotrajen kašelj</i> utesnitve segmentnih živcev zaradi bolezni hrbtnice zbadajoča bolečina pri ekstrasistolah <i>infiltrativna bolezen plevre</i> <i>inhalacija dražečih plinov</i>

ljenja, ki ima tudi diagnostični pomen. Pomanjkanje ali slabša dostopnost do nekaterih diagnostičnih preiskav v nujnih primerih namreč terja simptomatsko zdravljenje, ki je za ohranjanje osnovnih življenjskih funkcij ali kakovosti življenja nujna (npr. antacidi, nitroglicerini, pomirjevala, analgetiki) (7). Zdravnik lahko tako postavi diagnozo »*ex iuvantibus*«: npr. kadar se bolečina v prsnem košu odzove na zdravljenje z nitroglicerinom, gre najverjetneje za ishemično srčno bolečino, pri čemer pa se mora zavedati, da nitroglicerini podobno deluje tudi pri spazmu požiralnika.

PISKANJE V PRSNEM KOŠU

Piski so nepretrgani zvoki različnih višin in glasnosti, ki jih največkrat slišimo med izdihom. Za razliko od bolečine v prsnem košu, ki lahko izvira iz številnih struktur prsnega koša in celo iz trebušne votline, je piskanje za dihala povsem specifičen znak in kaže na obstrukcijo v dihalnih poteh. Piski nastanejo zaradi kolapsibilnosti dihalnih poti pri nekaterih boleznih. Prenos zvoka višjih frekvenc je boljši po zračnih poteh kot skozi pljuča in pljučno steno, zato piske najbolj slišimo nad sapnikom. Kadar je piskanje izrazitejše med izdihom (t. i. ekspiratorni piski), je verjetnejša obstrukcija v bronhijih, npr. pri astmi in KOPB.

Piskanje v inspiriju (t. i. inspiratorni piski ali stridor) je bolj značilno za obstrukcijo v sapniku in glavnih bronhijih, npr. pri bronhialnem tumorju, povečani ščitnici, davici, oslovskem kašlju. Monofono piskanje je znak lokalizirane, nepopolne zapore dihalne poti zaradi tumorja ali tujka (5). Difuzno piskanje nad pljuči največkrat označuje astmo ali KOPB.

Piskanje največkrat nastane sočasno z dispnejo (3). Ker so piski odvisni od velikosti pretoka zraka, se lahko zgodi, da jih pri zelo hudi zapori svetline dihalnih poti ne slišimo.

IZMEČEK IZ SPODNJIH DIHAL

Znanilec bolezni pljuč je tudi izkašljani izloček spodnjih dihal (5). Treba ga je ločiti od izpljunka, ki ga sestavljajo slina, izcedek iz nosu in izločki ustne sluznice ter obzobnih tkiv. Izločanje sluzi v spodnjih dihalih je fiziološko, dnevno nastaja okoli 100 ml sluzi. Iz perifernih tkiv se s pomočjo migetalnega epi-

telija dihal prenaša v grlo, od koder ga večinoma nezavedno požiramo. Sluz predstavlja varovalni mehanizem dihalnega epitelijskega. Kadar samodejni mehanizem odstranjevanja sluzi odpove, nastopi kašelj. Vzroki so največkrat čezmerno izločanje sluzi (npr. pri vnetjih spodnjih dihal), spremenjena sestava sluzi (npr. pri astmi, kjer je sluz bolj vlecljiva) ali okvarjena migetalčna funkcija epitelijskega (npr. pri kadilcih). Posamezniki izmeček pogosto opisujejo kot prozoren, bel, gnojav. Značilno rumeno barvo izmečka pri astmi dajo lahko eozinofilci (5). Gostota izmečka je lahko različna: lahko je tekoč, penast (npr. pri pljučnem edemu), zrnat (pri astmi, aspergilozi) ali celo večfazen (npr. pri broniektazijah).

KRVAV IZMEČEK IZ DIHAL – HEMOPTIZA IN HEMOPTOA

Kri v izmečku nedvomno povzroči zaskrbljenost. Zato je pomembno vedeti, da ta alarmantni simptom ni tako redek in da v večini

primerov ne pomeni usodne bolezni. Pri ugotavljanju vzroka je treba izključiti obolenja zgornjih dihal, ustne in nosne votline ter zgornjih prebavil. Izmeček pri krvavitvah iz dihal je pogosto penaste konsistence s primesjo sluzi in/ali gnoja (3, 5). Ločimo hemoptizo in hemoptoo.

Hemoptiza

Hemoptiza je izmeček s primesjo sveže ali delno že hematizirane krvi. Lahko je posledica obolenja dihalnih poti, pljučnega parenhima ali prizadetosti žilja. Vzroki za hemoptizo so lahko vnetni, imunološki ali onkološki, z izvorom bodisi v dihalih ali zunaj njih, kot na primer hematološka obolenja (trombocitopenija, motnje koagulacije). Povzročijo jo lahko zdravila z učinkom na strjevanje krvi (npr. antikoagulansi). V tabeli 5 so prikazani vzroki za izkašljevanje krvi.

Kljub skrbnemu diagnostičnemu postopku pri 30% bolnikov ne odkrijemo vzroka izkašljevanja krvi.

Tabela 5. Vzroki za izkašljevanje krvi (3, 5, 7).

Vir krvavitve	Pogosti vzroki	Redki vzroki
zgornja dihalna in prebavni trakt	krvavitev iz obnosnih votlin, krvavitve iz nosu, krvavitve iz dlesni in obzobja, krvavitve iz varic požiralnika, krvavitve iz razjed	rak v nosu in obnosnih votlinah, rak v ustni votlini in grlu, karcinoid
dihalne poti	bronhitis, bronhiektazije, pljučni rak	tujki v dihalih, poškodbe dihal, traheobronhialne fistule
pljučni parenhim	pljučnica, tuberkuloza	okužbe (aspergilom, pljučni absces), pulmorenalni sindrom (sindrom Goodpasture, Wegenerjeva granulomatoza), lupusni pnevmonitis, pljučna hemosideroza, koagulopatija, iatrogena krvavitev (npr. po pljučni biopsiji), katamenijalna hemoptiza (intratorakalna endometrioza)
žile	pljučna embolija, pljučni infarkt, pljučna hipertenzija pri levostranskem srčnem popuščanju	arteriovenske anomalije v pljučih, pljučni edem

Hemoptoa

Pri hemoptoi je kri poglavitna sestavina izmečka. Bolnik izkašlja več kot 250 ml krvi v 24 urah. Taka krvavitev običajno izvira iz bronhialne cirkulacije (3).

Vzroki za masivno krvavitev, ki lahko ogroža življenje, so (5):

- bronhiektazije,
- razširjeni centralni pljučni rak,
- aspergilom,
- pljučni absces in
- tuberkuloza.

Masivna krvavitev predstavlja resno grožnjo za zadušitev in terja takojšnje ukrepanje. Bolnika je treba obrniti na bok, mu nuditi kisik, ga hemodinamsko stabilizirati in pripraviti za čimprejšnji transport v specializirano ustanovo. Kljub diagnostičnim in terapevtskim mož-

nostim je smrtnost zaradi hude krvavitve dihal 80 %, večinoma zaradi zadušitve s krvjo (5).

ZAKLJUČEK

Zdravnik družinske medicine v ambulanti je pogosto prvi, na katerega se obrne bolnik s simptomi in znaki s področja spodnjih dihal. Vzrokov za omenjene simptome je veliko, zato je pri zdravnikovem delu poleg skrbne anamneze in natančnega kliničnega pregleda ključnega pomena dobro diferencialno diagnostično poznavanje stanj, ki privedejo do njih. Tudi poznavanje bolnika je poleg izdatnega teoretičnega znanja zelo pomembno. Težave so lahko namreč velikokrat prehodne narave in nenevarnega značaja, v nekaterih primerih pa lahko gre za življenje ogrožajoča stanja, ki jih je treba čim prej prepoznati in ustrezno zdraviti.

LITERATURA

1. Kersnik J, Švab I, Grmec S. Osnove družinske medicine: Učbenik za študente medicine v 4. letniku MF UM. Maribor: Medicinska fakulteta; 2007.
2. Marolt - Gomišček M, Radšel - Medvešček A. Infekcijske bolezni. Ljubljana: Tangram; 2002.
3. Kunnamo I, Kersnik J, Švab I. Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2006.
4. WHO. Programmes and research. Initiative for vaccine research [internet]. WHO December 2011 [citirano 23. 3. 2012]. Dosegljivo na: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index.html.
5. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et al. Interna medicina četrta izdaja. Ljubljana: Littera Picta; 2011.
6. Slovenski medicinski e-slovar [internet] [citirano 2. 9. 2012]. Dosegljivo na: <http://lsm1.amebis.si/lsmeds/nov-Pogoj.aspx?pPogoj=simptom>
7. Klemenc Ketiš Z, Tušek Bunc K. Navodila za bolnike. 1. knjiga – Simptomi. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine; 2007.
8. Wyat JP. The dispoenic patient. Oxford Handbook of Accident and Emergency Medicine. Oxfröd: Oxford University Press; 2005.
9. Slovenski medicinski e-slovar [internet] [citirano 2. 9. 2012]. Dosegljivo na: <http://www.lek.si/si/skrb-za-zdravje/medicinski-slovar/>
10. Kopčavar Guček N, Homar V. Akutne okužbe dihal. V: Družinska medicina. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; V tisku 2012.
11. Jenkins JL, Loscalzo J, Braen GR. Manual of Emergency Medicine. Boston; 1995.
12. Kobe V, Dekleva A, Kordaš I, et al. Anatomija IV. Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani: Ljubljana; 1978.

Prispelo 3. 5. 2012

Maruša Škrjanec Pušenjak¹, Renata Kopriva², Nadja Triller³

Pljučna tuberkuloza z nenavadno rentgensko sliko – prikaz primera

Pulmonary Tuberculosis with Unusual Radiographic Findings – A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: okužba s tuberkulozo, diagnostika, zdravljenje

Tuberkuloza je nalezljiva bolezen, ki jo povzroča bacil *Mycobacterium tuberculosis*. Okužba z *Mycobacterium tuberculosis* se najpogosteje pokaže kot pljučna tuberkuloza, prizadene pa lahko tudi druge organe (t. i. zunajpljučna tuberkuloza). Po svetu je število bolnikov s tuberkulozo do leta 2005 še vedno naraščalo. Zaradi vse hujše epidemije tuberkuloze v svetu, ki bi lahko imela vpliv na porast števila obolelih v Sloveniji, smo nadzor nad bolniki s tuberkulozo leta 1996 poostriili in tako dosegli pospešeno upadanje obolevnosti. Leta 2009 smo tako v Sloveniji registrirali 9,3 primerov na 100.000 prebivalcev, kar nas uvršča med države z zelo nizko stopnjo obolevnosti. V Sloveniji pogosteje zbole vajo moški, ogrožene skupine prebivalstva pa so starostniki, sladkorni bolniki, osebe, ki prekomerno uživajo alkohol, oskrbovanci v negovalnih ustanovah, osebe, ki so že prebolele tuberkulozo, zdravstveni delavci in osebe, ki so bile v stiku s kužnim bolnikom. Prispevek prikazuje primer starejše bolnice, ki je zbolela z neznačilnimi znaki bolezni in neznačilno rentgensko sliko pljuč, sodila pa je v skupino prebivalstva s povečanim tveganjem za nastanek tuberkuloze (starost, sladkorna bolezen). Z opravljenimi preiskavami smo prikazali diagnostični algoritem in principe zdravljenja aktivne pljučne tuberkuloze.

ABSTRACT

KEY WORDS: infection with tuberculosis, diagnostics, treatment

Tuberculosis is an infectious disease caused by the bacillus *Mycobacterium tuberculosis*. The most common manifestation of the disease is pulmonary tuberculosis but other organs can also be affected (so called extra-pulmonary tuberculosis). Until the year 2005, the number of reported tuberculosis cases worldwide has been increasing. In Slovenia, in 1996, the control over tuberculosis patients was intensified and improved. A decline in morbidity was consequently achieved, with only 9.3 cases per 100,000 reported in 2009, which ranks us among the countries with very low tuberculosis morbidity. In Slovenia, tuberculosis is more common in men. Elderly, diabetics, alcoholics, nursing home residents, patients who previously recovered from tuberculosis, health care workers and people who have been in contact with infectious patient are all more likely to get the disease. In this article we present the case of an elderly woman who fell sick with uncharacteristic features of the disease and an

¹ Maruša Škrjanec Pušenjak, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; marusa.skrjanec@gmail.com

² Renata Kopriva, dr. med., Zasebna internistična ambulanta, Partizanska pot 8A, 1270 Litija

³ Prim. Nadja Triller, dr. med., Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Golnik 36, 4204 Golnik

uncharacteristic chest radiograph. Because of her elderly age and diabetes, she belonged among the group with a higher risk of contracting tuberculosis.. The purpose of this paper is to demonstrate the performed investigations, diagnostic algorithm and principles of treatment of active pulmonary tuberculosis.

UVOD

Tuberkuloza (TB) je nalezljiva bolezen, ki jo povzročča bacil *Mycobacterium tuberculosis*. Najpogosteje se okužba pokaže kot pljučna TB, lahko pa prizadene tudi druge organe (t. i. zunajpljučna TB). Z bacilom tuberkuloze je okužena tretjina svetovnega prebivalstva, vendar le majhen odstotek okuženih zbolji za aktivno tuberkulozo. Dve tretjini bolnikov je v starostni skupini med 15. in 59. letom starosti, obolelih je več med okuženimi z virusom humane imunске pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus*, HIV).

Kljub preventivnim in kurativnim ukrepom je število bolnikov s TB po svetu do leta 2005 naraščalo. V razvitem svetu je glavni vzrok za naraščanje primerov okužbe upad pozornosti in opuščanje programov zdravljenja, v nerazvitem svetu pa je glavni vzrok pomanjkanje sredstev za odkrivanje in zdravljenje TB (1).

Hudo grožnjo človeštvu predstavljata proti več zdravilom odporna TB, ki jo imenujemo tudi multirezistentna tuberkuloza (angl. *multidrug-resistant tuberculosis*, MDR-TB) in še hujša oblika odporne tuberkuloze, t. i. »razširjeno rezistentna« tuberkuloza (angl. *extensively drug-resistant tuberculosis*, XDR-TB), ki sta posledica nepravilnega načina zdravljenja boleznii. Največ MDR-TB je v državah nekdanje Sovjetske zveze in na Kitajskem. Nedavno pa so v Indiji opisali celo primere t. i. na vsa zdravila odporne tuberkuloze, ki so jo nekateri poimenovali tudi »popolnoma rezistentna tuberkuloza« (angl. *Totally-Drug Resistant Tuberculosis*, TDR-TB). Svetovna zdravstvena organizacija izraza za zdaj sicer še ne priznava (2, 3).

Zaradi grožnje vse hujše epidemije TB v svetu smo v Sloveniji leta 1996 poostrili in izpopolnili nadzor nad bolniki s tuberkulozo in tako dosegli pospešeno upadanje obolevnosti. Leta 1996 je bilo v Sloveniji registrira-

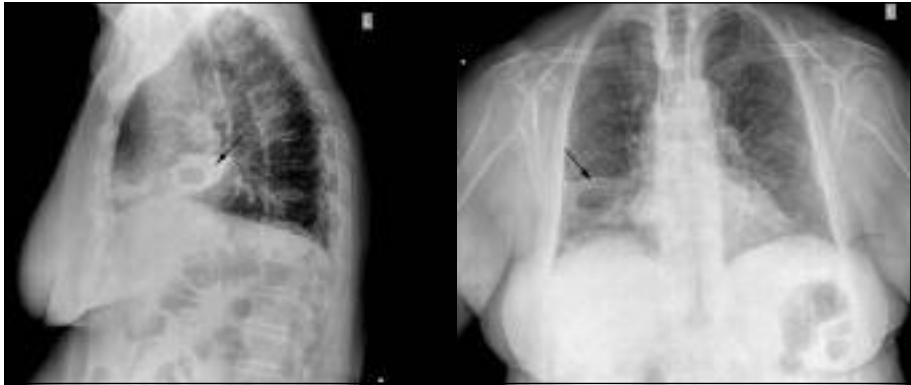
nih 28,3 primerov na 100.000 prebivalcev, leta 2009 pa le še 9,3 primerov na 100.000 prebivalcev, kar nas uvršča med države z zelo nizko stopnjo obolevnosti. V Sloveniji pogosteje zbole vajo moški. Ogrožene skupine prebivalstva, ki pogosteje obolevajo, so starostniki, sladkorni bolniki, osebe, ki prekomerno uživajo alkohol, osebe, ki bivajo v negovalnih ustanovah, osebe, ki so se že zdravile zaradi tuberkuloze, zdravstveni delavci in osebe, ki so bile v stiku s kužnim tuberkuloznim bolnikom. Bolnikov s tuberkulozo, ki so sočasno okuženi z virusom HIV, je v Sloveniji malo.

Zdravljenje TB je v Sloveniji obvezno in traja najmanj pol leta. Vsi kužni bolniki se morajo zdraviti v bolnišnici. Umrljivost za to boleznijo je 1,3–4,2% (4).

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Osemdesetletna bolnica, ki se je zdravila zaradi sladkorne boleznii tipa II in povišanega krvnega tlaka, je bila napotena v bolnišnico zaradi dolgotrajnega dražečega kašlja, nepojasnjenega hujšanja in blago povišane telesne temperature. Kašljala je zadnjega pol leta, v izmečku ni opazila gnoja ali krvi. Težav z dihanjem ali bolečin v prsnem košu ni imela, pa tudi potila se ni prekomerno. Delala je na kmetiji in 25 let v tovarni za konfekcijo usnja. Kadi la ni nikoli.

Ob sprejemu v bolnišnico je bila neprizadeta, s telesno temperaturo 36,7 °C, v mirovanju je dihala s frekvenco 22 na minuto. Krvni tlak je bil 160/85 mmHg, frekvenca srčnega utripa 91 na minuto, zasičenost hemoglobina s kisikom brez dodanega kisika pa 96%. Koža in vidne sluznice so bile primerno prekrvljene, periferne bezgavke niso bile tipno povečane. Srčna akcija je bila ritmična, toni nekoliko tišji, brez dodatnih tonov ali šumov. Nad desno pljučno osnovnico so bili slišni po-



Slika 1. Rentgenski posnetek prsnega koša v dveh projekcijah — opazna je zgostitev v srednjem pljučnem režnju s tekočinskim nivojem.

samezni poki ob vdihu. Trebuh je bil mehak, neboleč, brez tipno povečanih organov ali drugih patoloških sprememb. Oteklih nog ni imela, periferni pulzi so bili slabše tipni.

Na pregledni rentgenski sliki prsnega koša je bila vidna zgostitev v srednjem pljučnem režnju s centralnim razpadom in vidnim tekočinskim nivojem (slika 1).

S krvnimi preiskavami smo ugotovili blago znižane limfocite v periferni krvi (17,7%), brez drugih odstopov od normale. Vrednost C-reaktivnega proteina (CRP) je bila mejno povišana (7,6 mg/l). Z S-elektroforezo proteinov smo ugotovili poliklonalno hipergamaglobulinemijo. Izmeček smo pregledali na prisotnost patogениh bakterij in na bacil tuberkuloze.

V dveh zaporednih izmečkih smo s fluorescenčno tehniko ugotovili prisotnost *M. tuberculosis*. Na gojišču je poraslo 500 kolonij *M. tuberculosis*, občutljivih na protituberkulozna zdravila.

Bolnico smo pričeli zdraviti s protituberkuloznimi zdravili po običajni shemi. Glede na telesno težo je v začetnem dvomesečnem intenzivnem obdobju zdravljenja prejemale štiri zdravila: rifampicin 720 mg, izoniazid 300 mg, pirazinamid 1800 mg in etambutol 1600 mg dnevno. Zdravljenje je dobro prenašala, pomembnih sprememb v laboratorijskih izvidih nismo opazili. Po treh tednih zdravljenja v dveh zaporednih izmečkih ni bilo več bacilov tuberkuloze. Po enem mesecu bolni-



Slika 2. Tri mesece in pol po začetku zdravljenja je opazen ostanek infiltrata v srednjem pljučnem režnju.

šnične obravnave smo bolnico odpustili domov. Prvi mesec po odpustu je prejemala predpisano terapijo, dozo etambutola pa smo zmanjšali na 1200 mg dnevno. V nadaljevalnem obdobju zdravljenja je štiri mesece prejela rifampicin 600 mg in izoniazid 300 mg. Ves čas zdravljenja s protituberkuloznimi zdravili je prejemala tudi vitamine skupine B v obliki obloženih tablet B-complex®. Zdravljenje bolnice je bilo skrbno nadzorovano. Redno jemanje zdravil je nadzorovala patronažna sestra, čez vikend so jemanje zdravil nadzirali svojci.

Ob prvem kontrolnem pregledu pri izbranem pulmologu, 17 dni po odpustu iz bolnišnice, se je počutila dobro, nehala je kašljati. Po treh mesecih in pol od začetka zdravljenja je opravila kontrolno rentgensko slikanje prsnega koša, kjer je bil viden manjši ostanek infiltrata v srednjem pljučnem režnju (slika 2). Po šestih mesecih je bolnica zdravljenje zaključila.

RAZPRAVA

Tuberkuloza (TB) je nalezljiva bolezen, ki jo povzročata okužba z znotrajceličnim bacilom *Mycobacterium tuberculosis*. Bacil se širi kapljično s človeka na človeka, običajno je za okužbo potreben tesen in dalj časa trajajoč stik z bolnikom z aktivno obliko bolezni. Ob takem stiku se okuži 25–50 % izpostavljenih, zbolijo pa 10 %, predvsem tistih s pomanjkljivim imunskim odgovorom (5). Pri naši bolnici stik z okuženo osebo ni bil znan. Glede na njeno starost in spremljajočo bolezen (sladkorna bolezen) smo sklepali, da se je najverjetneje okužila pred leti, bolezen pa se je zaradi omenjenih dejavnikov tveganja manifestirala v starosti. Med dejavnike tveganja za razvoj aktivne oblike tuberkuloze sodijo predvsem okužba s HIV, zloraba intravenskih drog, silikoza, sladkorna bolezen, huda bolezen ledvic, nizka telesna teža, transplantacija organov, rak v predelu glave ali vratu, zdravljenje s kortikosteroidi in drugimi imunosupresivnimi zdravili (6).

V Sloveniji je bil vrh zbolevanja za TB na prehodu iz 19. v 20. stoletje, od leta 1930 pa obolevanje in smrtnost upadata (5). V letu 2011 je bilo pri nas zabeleženih 192 novih primerov TB (4).

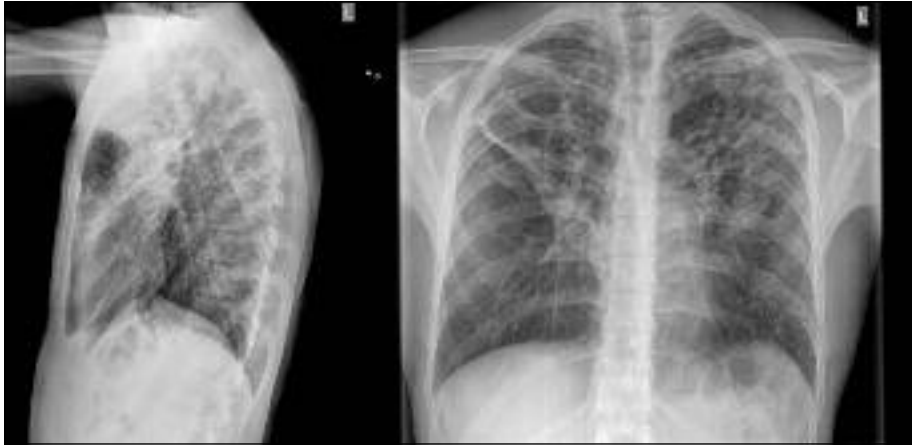
Za pljučno tuberkulozo je značilen kroničen in napredujoč potek ter neznatni splošni znaki, kot so pomanjkanje teka, hujšanje, slabo počutje, nočno znojenje in nekoliko povišana telesna temperatura. Pojavi se kašelj, ki je sprva dražeč in suh, kasneje produktiven. Med simptome, ki nakazujejo napredovalo bolezen, sodi hemoptiza, kadar pa je prizadeta rebrna mrena, je prisotno oteženo dihanje in bolečine v prsnem košu, ki so intenzivnejše pri dihanju (7). Od navedenih simptomov in znakov smo pri naši bolnici ugotavljali produktiven kašelj, hujšanje in blago povišano telesno temperaturo do 37,3 °C, ki smo jo beležili v prvih dneh po sprejemu v bolnišnico.

Po pregledu rentgenske slike prsnih organov smo pri bolnici sprva diferencialnodiagnostično pomislili na pljučni absces ali na pljučnega raka. Pri odraslem bolniku s pljučno tuberkulozo so spremembe na rentgenogramu pljuč običajno razporejene v apikalnih segmentih zgornjih pljučnih režnjev (slika 3), ki so nodularne, lahko s svetlinami (kaverne), trakastimi zgoščitvami, kalcinacijami v mediastinalnih bezgavkah in zadebelitvami na pleuri. Spremembe v srednjem režnju so redkejše.

Pri bolniku s pljučnim infiltratom nejasne etiologije pričnemo diagnostične postopke z natančno anamnezo, skrbnim telesnim pregledom, nadaljujemo z neinvasivnimi in manj invazivnimi preiskavami (slikovna diagnostika, laboratorijske preiskave, itd.), in v kolikor etiologija bolezni po omenjenih preiskavah še ni jasna, nadaljujemo z invazivnimi preiskavami. Opravimo bronhoskopijo, igelno biopsijo spremembe pod nadzorom ultrazvoka, rentgena ali računalniške tomografije (angl. *computer tomography*, CT), redkeje pa je potrebna kirurška diagnostika.

Pri naši bolnici je bila diagnoza jasna že z dokazom bacilov tuberkuloze v izmečku. Nadaljnja diagnostika pri njej tako ni bila potrebna.

Bolnica je bila zdravljena po standardni shemi zdravljenja za pljučno tuberkulozo. V začetnem intenzivnem obdobju zdravljenja je prejemala štiritero terapijo z rifampicinom, izoniazidom, pirazinamidom in etambutolom, v nadaljevanju pa smo jo zdravili z dvotirno terapijo, ki vključuje rifampicin in izoniazid. Ob jemanju zdravil ni imela hujših stranskih



Slika 3. Tipične spremembe v parenhimu obeh zgornjih pljučnih režnjev pri bolniku z aktivno pljučno tuberkulozo.

učinkov. Med znane stranske učinke antituberkuloznih zdravil sodijo izpuščaji (izoniazid, rifampicin), hepatotoksičnost (izoniazid, rifampicin, pirazinamid), spremembe v krvni sliki (izoniazid), gastrointestinalne težave (rifampicin, pirazinamid), povišana telesna temperatura (izoniazid, rifampicin, pirazinamid), optični nevritis (etanbutol) in putika (pirazinamid). Značilne so tudi interakcije z nekaterimi drugimi zdravili. Isoniazid upočasni metabolizem nekaterih antiepileptikov (fenitoin, etosuksimid, karbamazepin), kar poveča toksičnost teh zdravil, rifampicin pa z indukcijo jetrnih encimov pospeši degradacijo varfarina, glukokortikoidov, opiatnih analgetikov, oralnih antidiabetikov, dapsona in estrogenov (slabša učinkovitost oralnih kontraceptivov) (8). Naša bolnica je za zdravljenje sladkorne bolezni prejemale gliklazid (sulfonilurea). Rifampicin bi lahko zmanjšal koncentracijo gliklazida v plazmi, vendar naša bolnica v času zdravljenja ni potrebovala viš-

je doze omenjenega zdravila, saj je bila sladkorna bolezen ves čas zdravljenja s protituberkuloznimi zdravili urejena.

ZAKLJUČEK

Prikazali smo primer starejše bolnice s sladkorno boleznijo, ki je zbolela z neznačilnimi kliničnimi znaki in z za tuberkulozo neznačilno rentgensko sliko pljuč. Ker je bolnica sodila v skupino prebivalstva s povečanim tveganjem za tuberkulozo (starost, sladkorna bolezen), smo ob načrtovanju neinvazivnih diagnostičnih preiskav pregledali tudi izmeček na bacil tuberkuloze in preprečili nepotrebne nadaljnje invazivne diagnostične preiskave.

S predstavljenim primerom smo želeli poudariti, da je treba pri obravnavi bolnikov s pljučnimi infiltrati nejasne etiologije pomisliti tudi na tuberkulozo, čeprav je obolenost za to boleznijo v Sloveniji nizka.

LITERATURA

1. WHO: TB Data [internet]. Geneva: World Health Organization; c2012 [citirano 2012 Feb 26]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/tb/country/en/>
2. WHO: Tuberculosis MDR-TB & XDR-TB the 2008 report [internet]. Geneva: World Health Organization; c2012 [citirano 2012 Feb 26]. Dosegljivo na: http://www.who.int/tb/features_archive/drs_factsheet.pdf
3. WHO: Drug-resistant tuberculosis [internet]. Geneva: World Health Organization; c2012 [citirano 2012 Feb 26]. Dosegljivo na: <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/tdrfaqs/en/index.html>

4. Register za tuberkulozo [internet]. Golnik: Tekoči podatki. 2012 [citirano 2012 Feb 26]. Dosegljivo na: http://www.klinika-golnik.si/dejavnost-bolnisnice/klinicna-dejavnost/tuberkuloza/register-za-tuberkulozo/datoteke/tekoci_podatki.pdf
5. Müller-Premru M. Mikobakterije. In: Gubina M, Ihan A. Medicinska bakteriologija z imunologijo in mikologijo. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2002. p. 265–75.
6. CDC: Tuberculosis-Basic TB Facts-Risk Factors [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2009–2011[citirano 2011 Jun 6]. Dosegljivo na: <http://www.cdc.gov/tb/topic/basics/risk.htm>
7. Southwick F. Pulmonary Infections. In: Infectious Diseases: A Clinical Short Course, 2nd ed. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2007. p. 108–9.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM., et al. Antimycobacterial Agents. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, eds. Rang and Dale's Pharmacology sixth edition. Philadelphia: Elsevier Limited; 2007. p. 675–676.

Prispelo 5. 3. 2011

Senta Jaunig¹, Zvonka Zupanič Slavec²

Prikaz medicinske, javnozdravstvene in slovenske zgodovine tuberkuloze

Medical and Public Health Perspectives in the General History of Tuberculosis and the History of Tuberculosis among Slovenes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tuberkuloza, zgodovina medicine, javno zdravje, sanatoriji, protituberkulozno delo, cepljenje proti tuberkulozi, fluorografija

Članek obravnava zgodovinski pogled na tuberkulozo tako z medicinske kot s socialne perspektive. Tuberkulozo prikazuje kot staro bolezen, ki je spremljala človeka že v prazgodovini in se razbohotila ob industrializaciji družbe. Medicina dolgo ni imela uspešne preventive in zdravila. Izolacija in zdravljenje s počitkom, klimatoterapijo, dietoterapijo in duhovno spodbudo v odmaknjenih sanatorijih sta bila prva relativno uspešna ukrepa zdravljenja, a sta zajela le premožnejši sloj obolelih. Z odkritjem povzročitelja bolezni leta 1882 pa so k zdravljenju poskušali pristopiti vzročno in razvijati cepivo. Javnozdravstveni pristop z uvedbo dispanzerskega in prosvetiteljskega dela je bolezen znatno omejil že v času med obema svetovnjima vojnama, a šele vzročno zdravljenje z antituberkulotiki je odprlo vrata zmagi nad tuberkulozo. Ob vsem tem pa so se razvijale paliativne metode zdravljenja z umetnim ekstrapleuralnim pnevmotorakom ter drugimi bolj ali manj uspešnimi kolapsnimi in resekcijskimi kirurškimi tehnikami. Tudi pri Slovencih je imelo izjemno pomembno vlogo epidemiološko spremljanje bolezni z uvedbo Registra tuberkuloze na Golniku, široko dispanzersko delo, cepljenje proti tuberkulozi, fluorografska depistaža bolnikov in bolnišnično zdravljenje. Sredi 60. let 20. stoletja je bila tuberkuloza pri Slovencih obvladana, leta 2005 pa je bilo pri nas ukinjeno tudi cepljenje novorojencev. Sodobne slabše socialne razmere in bolniki z zmanjšano imunsko odpornostjo pa narekujejo previdnost, saj se bolezen ohranja in jo nadalje prijavljamo kot nalezljivo bolezen in obvezno zdravimo. Zato kljub izjemnemu razvoju medicine nanjo v sodobnem času ne smemo pozabiti.

ABSTRACT

KEY WORDS: tuberculosis, history of medicine, public health, sanatorium, antituberculosis work, antituberculosis vaccination, fluorography screening

This review deals with the history of tuberculosis from the medical and social perspectives. It presents tuberculosis as an old disease with traces of it found on the human body as far back as prehistoric times, which spread the most with industrialization. For this so-called white plague, medicine did not have an effective cure until the 20th century. The earliest relatively successful curative methods for tuberculosis treatment were isolation, rest cure, climatotherapy, dietotherapy and moral support of tuberculosis patients. They were treated in sanatoriums,

¹ Senta Jaunig, univ. dipl. etnol. in kult. antrop., Inštitut za zgodovino medicine, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7a, 1000 Ljubljana; senta.jaunig@mf.uni-lj.si

² Prof. dr. Zvonka Zupanič Slavec, dr. med., Inštitut za zgodovino medicine, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7a, 1000 Ljubljana

which were accessible only to wealthy patients. With Robert Koch's discovery of the tuberculosis pathogen in 1882, there were substantial developments in medicine and subsequently also several revolutionary changes as attempts were made to develop a vaccine. The public health aspect of fighting tuberculosis with dispensary and educational programmes already led to major successes between World War I and II. After the introduction of streptomycin in tuberculosis treatment after World War II, it seemed that medicine had finally won the battle with tuberculosis. At the same time, palliative methods for tuberculosis treatment were developed, including extrapleural pneumothorax and other successful collapse and resection therapy methods. Epidemiological tracing of tuberculosis also played an important role in fighting this disease among Slovenes. The introduction of the Tuberculosis Register at Golnik, dispensary work, hospital treatment, mass vaccination, and fluorography screenings led to a significant decrease in tuberculosis. In mid-1960's, tuberculosis was under total control in Slovenia and since 2005 non-selective vaccination of newborns is no longer obligatory. Nevertheless, tuberculosis still is and remains a disease of the poor, although it is also found in developed countries, where many people are infected with human immunodeficiency virus (HIV) and tuberculosis does not respond to routine treatment with antitubercular agents. Despite exceptional developments in the field of medicine, tuberculosis thus promises no rest for experts in the foreseeable future.

TUBERKULOZA V PREDZGODOVINI

Zgodovina tuberkuloze je dolga. Po najnovejših raziskavah njene korenine segajo pred zgodovino človeka. Domnevajo, da naj bi bakterije iz rodu *Mycobacterium* obstajale že pred 150 milijoni let. Najstarejši predhodnik bacila tuberkuloze je mlajši in naj bi se razvil s prvimi človečnjaki v vzhodni Afriki pred tremi milijoni let, medtem ko nastanek *Mycobacterium tuberculosis* sega v dobo *homo sapiens*a okoli 35.000–15.000 let nazaj (1). Najstarejše vzorce kostne tuberkuloze so našli na fosilih, starih približno 10.000 let, tipične kostne tuberkulozne deformacije so našli tudi pri okoli 4.500 let starih egipčanskih mumijah (2). Prav tako so dokazali prisotnost tuberkuloze v Indiji in na Kitajskem pred 3.000 leti. Identifikacija genskega materiala *M. tuberculosis* iz starodavnih tkiv je omogočila velik napredek v raziskavah o pojavnosti in širjenju človeške tuberkuloze v zgodovini (1). Analiza 2.000 let starega skeletnega materiala je prav tako potrdila prisotnost *Mycobacterium bovis* v človeku in kaže na to, da je bila takratna populacija ves čas izpostavljena divjim in udomačenim živalim, ki so bile okužene z *M. bovis*, kar bi lahko bil rezervoar za okužbo človeka (3).

POZNAVANJE TUBERKULOZE SKOZI ČAS

Prvi opisi tuberkuloze segajo daleč nazaj. Že v Hamurabijevem zakoniku iz 18. stoletja pred našim štetjem je omenjena kronična bolezen pljuč, za katero predpostavljajo, da je tuberkuloza (2). Izraz *phthisis* pomeni hiranje in se prvič pojavi pri Starih Grkih. Hipokrat (460–360 pr. n. š.) je ftizo ali sušico opisal kot vsakdanjo bolezen takratnega časa, ki se najpogosteje pojavlja pri mlajših ljudeh, običajno med 18. in 35. letom starosti, in ki običajno vodi v smrt (2). Bolezen je opisoval v skladu s takratno humoralno teorijo nastanka bolezni. Oboleli so imeli značilen habitus, znani so takratni opisi izmečka in sposobnost bolezni, da okuži skoraj vsak organski sistem, od pljuč, bezgavk, črevesja in spolovil celo do kosti, kot je to v primeru Pottove bolezni s prizadetostjo hrbtenice. Hipokratiki so smatrali, da je ftiza dedna bolezen, kar je bilo stoletja prevladujoče prepričanje v medicini. Nasprotno pa je Aristotel (384–322 pr. n. š.) razmišljal, da je ftiza nalezljiva, a njegovo prepričanje ni bilo sprejeto (4).

Spoznanja Hipokratove šole so prevzeli antični Rimljani, vendar njihovi zapisi o tuberkulozi ne prinašajo nič novega (5). Še največ je prispeval njihov najpomembnejši zdravnik

Galen (131–201), ki je bolezen razvrstil v tri različne oblike: akutno vnetno, kronično vnetno ter cirotično, kar je blizu sodobnejšemu pojmovanju eksudativne, kavernozone in fibrotične oblike. Spoznal je tudi, da je za bolnike dobrodejno klimatsko zdravljenje ter uživanje mleka (1).

Prav tako niso o tuberkulozi nič novega zapisali srednjeveški zdravniki. V renesansi pa pride ponovno do napredka v poznavanju bolezni. Med revolucionarnimi zdravniki, ki so se ukvarjali s tuberkulozo, ne gre prezreti v Švici rojenega Paracelsusa (1493–1541), ki je bolezen poskušal zdraviti s kemičnimi preparati, ter italijanskega začetnika epidemiologije Girolama Fracastora (1478–1553), ki je v medicino uvedel izraz kontagioznost ali nalezljivost bolezni in je tuberkulozo smatral za kužno bolezen (2). Postavil je hipotezo, da se človek bolezni nalez preko človeka, okuženega predmeta ali okuženega zraka (6).

Razvoj patologije v kasnejših stoletjih je prinesel prepoznavo in poimenovanje makroskopsko vidnih tuberkuloznih vozličev, t. i. tuberklov, ki se lahko zmeščajo in zagnojijo, pri čemer nastanejo votline ali kaverne, znane predvsem v pljučih. Po tuberklih je bolezen dobila tudi svoje ime, njenim bolnikom so žargonsko rekli tuberani, slovenski bolniki pa so kratico tbc razvezovali v ti boš crknil (7). Tuberkel in vse njegove stadije je prvi anatomsko opisal Franciscus de la Boë – Sylvius (1614–1672) v knjigi *Opera Medica* okoli leta 1650 (8). Še vedno je prevladovalo mišljenje, da je bolezen dedna, saj se je pojavljala v družinah. Leta 1720 je angleški zdravnik Benjamin Marten (1695–1751) v knjigi *A New Theory of Consumptions, More Especially of a Phthisis or Consumption of the Lungs*, katere pomembnost so spoznali šele 150 let po izidu, prvi posumil, da bolezen povzročajo očem nevidna majhna bitja, ki vstopijo v telo in sprožijo nastanek bolezni (9).

Védenje o tuberkulozi ob koncu 18. stoletja je tako skupaj z razvojem mikroskopije postavilo temelje za prelomna odkritja v poznavanju tuberkuloze. V prvi polovici 19. stoletja so tuberkulozo predstavljali kot bolezen, ki ima etiološko lahko en sam vzrok (unitarna teorija) ali več vzrokov, kar so zagovarjali pristaši različnosti in mnogovrstnosti oblik tuberkuloze. Med ugledne unitariste sta spa-

dala francoski klinik in začetnik avskultacije René Laënnec (1781–1826), ki je hkrati prvi spoznal slušne (avskultatorne) pojave pri pljučni tuberkulozi, in dunajski anatom in patolog Carl von Rokitansky (1804–1878). Nasprotnika unitaristov Giovanni Battista Morgagni (1682–1771) in Rudolf Virchow (1821–1902) sta se do smrti oklepala ideje različnih entitet škrofuloze, tuberklov in ftize (2). Prav tako so bila prisotna različna mnenja o nalezljivosti tuberkuloze. Laënnec je ftizo smatral za tumorsko bolezen, prav tako je Rokitansky zanikal njeno nalezljivo naravo. Celo Nemec Philipp Klencke (1813–1881), ki je leta 1843 prvi s poskusi pokazal prenosljivost tuberkuloze, je smatral, da je tuberkuloza tumor.

Poznavanje tuberkuloze se je obogatilo s spoznanji Pasteurjevega učenca Jeana Antoina Villemina (1827–1892), ki je prvi eksperimentalno dokazal njeno nalezljivost in jo prenesel na kunce. Leta 1865 je v *Cause et nature de la tuberculose* objavil, da je tuberkuloza specifična bolezen, ki ima svojega specifičnega povzročitelja (2).

Prelomnica v poznavanju tuberkuloze je nastopila leta 1882, ko je Robert Koch (1843–1910) odkril njen bakterijski izvor. Iz trupla 36-letnega delavca je odvzel vzorec tuberkla, tkivo zdrobil in ga vbrizgal v budro, ki je čez čas zbolela za tuberkulozo in poginila. Bacile, ki so usmrtili budro, je vzgojil na umetnem gojišču in jih 24. marca 1882 predstavil na berlinskem ftiziološkem društvu (10). Bacil tuberkuloze je Koch imenoval *Mycobacterium tuberculosis*. Dokazal je, da se ne nahaja samo v tuberklih, ampak tudi v vseh tuberkuloznih žariščih, izmečku in drugod. Bacile je izoliral in jih kultiviral (7). Izjemno odkritje je odmevalo po vsem svetu. Nobelov nagrajenec in začetnik moderne kemoterapije Paul Ehrlich (1854–1915) je ob tem zapisal: »Ta večer ostaja v mojem spominu kot najbolj navdušujoč znanstveni dogodek, ki sem se ga kdajkoli udeležil (2).« Koch je za epohalno odkritje leta 1905 prejel Nobelovo nagrado za medicino, Svetovna zdravstvena organizacija pa je kasneje 24. marec proglasila za dan tuberkuloze.

Prav tako izjemen dosežek v diagnostiki tuberkuloze se je zgodil leta 1895 z odkritjem rentgenskih žarkov Wilhelma Conrada Röntgena (1845–1923). S pomočjo hitro razvijajoče

se radiološke tehnike (radiografija prsi in skeleta, fluoroskopija, fotofluorografija, tomografija) so spremljali in nadzorovali potek in stanje bolezni (2). Za diagnostiko tuberkuloze so pomembni še kožni testi (Pirquet 1907, Moro 1908, Wolf-Eisner 1908, Mantoux 1910, itd.) – z njimi odčitavajo kožne reakcije na tuberkulin in s tem ugotavljajo prebolelo okužbo z *M. tuberculosis* (11). Brez teh odkritij zmagovit pohod nad tuberkulozo v Evropi in Ameriki v 20. stoletju ne bi bil možen.

Izdelava cepiva

Za uspešno zatiranje tuberkuloze je bila nad vse pomembna izdelava cepiva. Koch je razvijal tuberkulin osem let (1890) in verjel, da bo, podobno kot druga cepiva, človeka zavaroval pred to boleznijo. Vendar imunizacija s tuberkulinom ni uspela; prišlo je celo do ene večjih blamaž v zgodovini medicine, ko je zaradi prezgodnje informacije o zmožnostih zdravljenja tuberkuloze s tuberkulinom v Berlin, kjer je Koch živel, privrela množica bolnikov, ki so po ugotovitvi tuberkulinove neučinkovitosti izvajale tak pritisk na Kocha, da se je za nekaj let umaknil v Afriko (12). Četudi je Koch pri izdelavi protituberkuloznega cepiva postopal podobno kot pri povzročiteljih drugih bolezni, rezultatov ni bilo, ker je povzročiteljica tuberkuloze na zdravila zelo neodzivna bakterija (7). Čeprav se Kochova

pričakovanja niso izpolnila, je postal tuberkulin dragocen pripomoček za imunološko spremljanje oziroma diagnostiko tuberkuloze, Clemensa von Pirqueta (1874–1929) pa je nagovorilo k novim imunološkim raziskavam. Šele cepivo z bacilom Calmette-Guérin (BCG), pripravljeno iz nevirulentnega bacila *M. bovis*, je kot preventivno cepljenje otrok v dvajsetih letih 20. stoletja prineslo zaščito pred vsem pred hudimi oblikami tuberkuloze v otroštvu (slika 1) (7). Z besežiranjem (metoda cepljenja z BCG) so preprečili njene najtežje oblike in družbi prihranili veliko izdatkov za zdravljenje. Francoski mikrobiolog Albert Calmette (1863–1933) je potreboval 13 let (1908–1921), da je vzgojil ustrezno mikobakterijo za cepivo proti tuberkulozi. Pri delu mu je pomagal asistent in kasnejši nobelovec Camille Guérin (1872–1962). Nadaljnjih osem let pa je bilo potrebnih, da je zdravstveni odbor Društva narodov leta 1928 odobril splošno uporabo tega cepiva. Prvič so cepivo uporabili leta 1921 v Parizu.

Že kmalu je besežiranje v Evropi postalo popularna preventivna metoda, prednost pa so imeli otroci, ki so bili bolj izpostavljeni okužbi. Cepivo so sprva dajali peroralno, nato podkožno, po letu 1927 pa intradermalno z metodo po Walgreenu, ki je postala standardna cepilna metoda in je imela najmanj stranskih učinkov. Zgodovina besežiranja pa ima tudi senčne strani: leta 1930 je v nemš-



Slika 1. Peroralni tuberkulin in cepivo BCG. (Vir: Inštitut za zgodovino medicine MFUL.)

kem mestu Lübeck prišlo do tragičnega dogodka, kjer so zaradi nepazljivosti cepili 240 otrok z virulentnimi bacili tuberkuloze in je 73 otrok posledično umrlo za tuberkulozo. Mnenja glede profilaktičnega učinka cepiva so se polarizirala, a je opustitev cepljenja jasno pokazala naraščanje obolevnosti pri otrocih, kakor tudi pojav najtežjih oblik bolezni (2). Cepljenja so se začela ponovno množično izvajati po 2. svetovni vojni. BCG ostaja eno izmed najvarnejših cepiv za splošno populacijo, razen pri posameznikih z zmanjšano imunostjo.

Javnozdravstveni vidik zatiranja tuberkuloze

Znanstvena medicina se je do 19. stoletja zanimala predvsem za patogenezo, klinično sliko in diagnostiko tuberkuloze, manj pa za njeno zdravljenje. Laënnec in Villemin sta npr. smatrala bolezen za povsem neozdravljivo. V 19. stoletju pa je zdravljenje in preprečevanje tuberkuloze postalo družbena nuja. Tuberkuloza je namreč postala neobvladljiv zdravstveni problem, zaradi nje so množično umirali predvsem mladi, kar je bil problem celotne družbe. Da bi bolezen zajezili, so morali odkriti vzroke njenega nastanka. Pri tem so bile poleg bioloških raziskav temeljnega pomena tudi epidemiološke študije, ki za vsako bolezen pomenijo vzpostavitev sistema vzročnih dejavnikov, ki so vpleteni v pojav bolezni (13).

Zgodovinski pregled tuberkuloze jasno kaže, da je bilo širjenje tuberkuloze vedno povezano z razvojem novih urbanih struktur, ki so na omejeno območje pripeljale večjo skupino ljudi. To najbrž tudi pojasnjuje, zakaj tuberkuloze ne omenjata ne Stara ne Nova zaveza Biblije; obe se v glavnem ukvarjata s podeželskim prebivalstvom (14). Prav tako je vzroke njenega razplamtenja treba iskati v posebnih družbenoekonomskih odnosih. Za razvoj tuberkuloze je sicer najprej potreben stik telesa z bacilom tuberkuloze, ki je zelo patogen in je 10 bakterij dovolj za okužbo, vendar se ob normalni odpornosti človeškega telesa in ob normalnih življenjskih pogojih bolezni redko razvije. Bacil tuberkuloze, ki je tako le eden izmed mnogoštevilnih pogojev za izbruh bolezni, in njegova patogenost, sta epidemiološko prvenstveno odvisna od oblike družbenoekonomskih odnosov v družbi (15). Tuberkuloza je namreč šele z indu-

strializacijo postala neobvladljiv zdravstveni, socialni in ekonomski problem; njen družbenopatološki značaj pa je rezultat posebnih okoliščin zgodovinskega dogajanja.

V zgodnjem kapitalizmu so lastniki proizvodnih sredstev hoteli z minimalnim vložkom iz delavstva izžeti maksimalni dobiček. Surovi življenjski pogoji so vodili do pešanja psiho-fizične moči in padca odpornosti, kar je sprožilo epidemijo tuberkuloze med prebivalstvom. Ta je imela skozi 19. stoletje epidemični vrh v večini industrijsko razvitih dežel. Ker pa je bil delavski razred ključen za kapitalistično proizvodnjo in njene dobičke, je država izpostavila pomembnost zdravja delavcev in podprla razvoj (danes imenovane) javnega zdravja (16). Poleg medicinskega vidika obravnavanja tuberkuloze se je tako od 19. stoletja dalje sočasno razvijal še javnozdravstveni vidik.

Vse jasnejša spoznanja, da je tuberkuloza socialna bolezen, na razvoj katere vplivata življenje in dejavnosti v ekonomsko ogroženi družbi, so prinašali izhodišča za njeno vzročno obravnavo. Prvi tovrstni kongres je potekal leta 1899 v Berlinu in velja za začetni korak moderne socialne higijene. V zdravstvu se zavedamo, da ni mogoče potegniti meje med etiološkimi dejavniki in življenjskimi razmerami. Njihove povezave ponavadi vodijo k bolezni. Pred stotimi leti so šteli med socialne dejavnike za širjenje tuberkuloze majhna, temačna in zatohla bivališča, kjer je prostorska utesjenost številčne družine okrog bolnika pomenila veliko nevarnost za obolevanje (7). Nič manj pomembno ni bilo delo, ki je bilo težaško, prekomerno, nočno, ob pomanjkljivi prehrani ter drugih neugodnih dejavnikov. Neposredno škodljivost delovnega mesta so dokazali tudi za delo v tuberkuloznem okolju, najsi bo v bolnišnici ali v zdravilišču ali pri negi obolelih na domu. Posredno je bila za večjo obolevnost za tuberkulozo kriva tudi eksistenčna kriza s posledično brezposelnostjo. Začarani krog eksistenčne bede, podhranjenost in siceršnja beda, pogosto spremljani z alkoholizmom, so namreč vodili v izčrpanost in padec telesne odpornosti, kar je ustvarilo idealne pogoje za razplamtenje tuberkuloze (17).

S spoznanjem, da je tuberkuloza nalezljiva, dobi obravnavanje bolezni nove razsežnosti:

večji pomen dobi preventiva, ki naj bi zajela čim širši krog ljudi. Ker je pri nalezljivih boleznih osamitev (izolacija) ključnega pomena, so bolne izločili iz zdrave populacije in jih zdravili v odmaknjenih sanatorijih. Ti so bili gmotno dosegljivi le premožnejšim. V Angliji je zato vzniknila ideja o zdravstvenem zavodu posebne vrste, t. i. dispanzerju, ki bi zdravstveno nadzoroval vso za tuberkulozo dovzetno populacijo, tudi socialno najšibkejšo. Protituberkulozni dispanzerji so opravljali preventivno delo brez stacionarnega zdravljenja. Prvi je nastal v škotskem Edinburghu (1887), njegov ustanovitelj pa je bil Robert W. Philip (1857–1939) (18). Te ustanove so poleg klimatoterapije (terapije s svežim zrakom) posvečale veliko pozornost tudi fizikalni terapiji in dietoterapiji (19). Začeli so z zdravstveno vzgojo in prva parola je bila: Ne pljuvaj po tleh! Z boljšim poznavanjem tuberkuloze in zaradi njene razširjenosti se je oblikovala tudi nova medicinska veja, namenjena le zdravljenju ftize, ftiziologija, in nov profil zdravnikov – ftiziologov, pozneje pnevmoftiziologov (20).

Zavest o zaščiti čim večje populacije se je vse bolj širila. Leta 1888 je bilo v Hannoveru ustanovljeno Sanatorijsko združenje (angl. *Sanatorium Association*) za namene ustanavljanja javnih protituberkuloznih bolnišnic. Boj proti tuberkulozi je postajal vse bolj organiziran. Po Evropi so se ustanovljale državne protituberkulozne lige, ki so skrbele za svetljevanje javnosti, ekonomsko in higiensko pomoč bolnim, ustanavljanje bolnišnic za zdravljenje tuberkuloze in za znanstveni razvoj tega področja (2). Po prvi svetovni vojni je bilo ustanovljeno Mednarodno združenje proti tuberkulozi (angl. *International Union Against Tuberculosis*), ki je imelo prvo zasedanje v Parizu leta 1920. Po drugi svetovni vojni je bilo združenje obnovljeno in je leta 1973 razširilo dejavnost tudi na druge pljučne bolezni ter se leta 1986 preimenovalo v Mednarodno združenje proti tuberkulozi in pljučnim boleznim (angl. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*), danes pa je pod imenom *The Union*.

Sanatoriji in zdravljenje tuberkuloze

Bolezni, povezane s težavami pri dihanju, so od nekdanj zdravili tam, kjer je bil zrak čist in

blag. Sanatorije za tuberkulozne bolnike so gradili v klimatsko najugodnejših legah. Med zgodnejšimi, ki so ga omenjali tudi slovenski časopisi, je bil sanatorij v Görbersdorfu (danes poljsko mesto Sokolowso) v Šleziji (1859) (7). Njegov ustanovitelj Hermann Brehmer (1826–1889) je bil prepričan, da je za tuberkulozne bolnike najprimernejše imuno okolje (angl. *immune place*), kjer v okolici ljudje niso zbolevali za tuberkulozo in bi se lahko bolezen sama pozdravila. Poleg višinske lege sanatorija se je Brehmer zavzemal še za terapijo z izdatno prehrano in telovadbo na svežem zraku ob strogem zdravniškem nadzoru (20). Brehmerjevemu prototipu sanatorija so sledili številni po Evropi: v Nemčiji, v Švici znameniti sanatorij v Davosu (1869), po vzoru katerega je bil zgrajen golniški sanatorij, v Italiji in Franciji. Ustanavljali so jih v hribovitih predelih, tudi v gorskih (npr. v Alpah) in ob morju. Za gorski zrak so dodatno ugotavljali, da je zdravilen, ker ni onesnažen. Pruski zdravnik in Brehmerjev učenec Peter Dettweiler (1837–1904) je šel še korak dlje in institucionaliziral strogo nadzorovan režim zdravljenja. Vpeljal je počivalno kuro in izumil značilen sanatorijski stol, t. i. ležalnik, in žepni pljuvalnik (20). Bolniki so ležali v ležalnicah in na terasah tudi pozimi, pokriti s težkimi puhovkami in živalskimi kožuhi. Poleti so se moški sončili in s t. i. helioterapijo dopolnjevali zdravljenje pljučne tuberkuloze (7).

Odkritje povzročitelja bolezni je dalo konkretno spodbudo prvotnemu načinu zdravljenja tuberkuloze in pripeljalo do novih pristopov. Predvsem je postala bistvena osamitev obolelih. Sanatoriji so tako dobili dvojno vlogo: z osamitvijo bolnikov so ščitili prebivalstvo pred okužbo, tuberkuloznim bolnikom pa so nudili terapijo s počitkom, rekreacijo, svežim zrakom in dobro hrano. Za njihovo telesno in duševno stanje so skrbeli ftiziologi in na splošno se je uveljavilo ločeno zdravljenje tuberkuloznih bolnikov (1). Za sanatorije je bila značilna tudi tipična arhitektura, ki je vključevala široke verande, balkone, pokrite hodnike in urejene vrtove. Tudi pri notranji opreми so veljali posebni standardi; pohištvo je moralo biti robustno, primerno za čiščenje in razkuževanje ter oblikovano glede na potrebe tuberkuloznih bolnikov (20).

Glede uspešnosti oziroma neuspešnosti sanatorijskega zdravljenja ostaja vprašanje

odprto, saj bi bila potrebna sistematična raziskava med sanatorijskimi bolniki in tistimi, ki se niso zdravili oziroma so imeli drugačno zdravniško obravnavo. Prvotni podporni način sanatorijskega zdravljenja se je končal z uvedbo aktivne terapije, ki je v zdravljenje vključila operativne metode.

Kirurško zdravljenje tuberkuloze

Vse do začetka 20. stoletja je v zdravljenju tuberkuloze prevladoval podporni način zdravljenja s počitkom, klimatskim zdravljenjem in dobro prehrano. Šele uvedba umetnega ekstrapleuralnega pnevmotoraksa in razvoj pljučne kirurgije v prvih desetletjih 20. stoletja sta prinesla nove obete v zdravljenje pljučne tuberkuloze (2).

V svetu so se najprej uveljavile metode odprtega zdravljenja pljučne tuberkuloze (uvedba katetra prek stene prsnega koša v tuberkulozno votlino – kaverno, odstranjevanje gnojne vsebine z bacili, dajanje zdravil v oboleli del). Nemški zdravnik Karl Friedrich Mosler (1831–1911) je leta 1873 nabodel razpadli del pljuč pri tuberkuloznem bolniku in kaverno izpiral z razkužili, a pri tem ni bil preveč uspešen. Leta 1938 je metodo izpopolnil Italijan Vincenzo Monaldi (1899–1969) in jo imenoval endokavitarna drenaža. V kaverno je uvedel kateter in s stalnim sesanjem gnoja dosegel, da se je praznila. Postopek, ki so ga uporabljali tudi na Golniku, je dal mnogo podatkov o delovanju pljuč, a manj rezultatov pri zdravljenju tuberkuloze (7).

Kmalu so metodi odprtega zdravljenja sledile resekcijske metode, pri katerih so začeli odstranjevati dele obolelih pljuč. Zdrava pljuča so tako hoteli obvarovati pred razsojem bolezni. To metodo je prvi predlagal Italijan Carlo Forlanini (1847–1918), izvedel pa jo je leta 1883 berlinski zdravnik M. H. Block. Kljub ponesrečenemu prvemu poskusu so zdravniki nadaljevali s poskusi na živalih in pridobivali izkušnje. Posega se je leta 1891 ponovno lotil Francoz Theodore Tuffier in uspešno odstranil oboleli del pljuč. Celotni pljučni reženj je prvi odstranil leta 1899 Nemeč Themistocles Gluck, odstranitev celotnega pljučnega krila pa je menda prvi izvedel William McEwen z univerze v škotskem Glasgowu. Po njegovem uspešnem poskusu so poseg ponovili tudi drugi kirurgi. Rezul-

tati pa so bili porazni, ker so skoraj vsi bolniki umrli že na operacijski mizi. Vzrok je bil v neobvladovanju razlik med intratorakalnim in atmosferskim tlakom, saj je vdih možen le, če je v prsnem košu tlak nižji od atmosferskega. Leta 1904 je tedaj slavni nemški kirurg Ferdinand Sauerbruch začel s poskusnimi operacijami znotraj prsne votline in izumil posebno komoro pod tlakom za operacijsko dvorano; eno izmed prelomnih odkritij v kirurgiji, čeprav se metoda v praksi ni obnesla. S hermetično zaprto komoro pod negativnim tlakom je skušal znižati intratorakalni tlak, kar je prvič omogočilo uspešne operacije na odprtih prsah. Uveljavila pa se je tesno prilagajoča se maska za obraz bolnika, ki je bila iznajdba kirurga Ludolpha Brauerja (umetna ventilacija s pozitivnim tlakom). Po maski so v bolnikova pljuča vpihovali zrak in tudi anestetik eter. Boljši nadzor anesteziranih bolnikov na operacijski mizi je izboljšal njihovo preživetje. Tehnika se je izpopolnila, z novimi dognanji in uspešnimi poskusi so ugotovili, da je mogoče odstraniti samo segment oziroma najmanjši del režnja. Prvo segmentektomijo je opravil Richard H. Overholt okoli leta 1946 (21). Resekcijske operativne metode, kljub vsemu trudu, velikokrat niso bile uspešne, saj bolezni niso zdravile vzročno, odstranili niso vsega obolelega tkiva in bolezen se je vnovič pojavila. Prvi, ki je opravil odstranitev pljučnega režnja pri nas, je bil Oton Bajc (1903–1993) oktobra 1946, kar je bilo 47 let po prvi odstranitvi pljučnega režnja v svetu (7).

Skoraj hkrati z resekcijskimi poskusi so se uveljavljale tudi kolapsne metode zdravljenja: umetni ekstrapleuralni pnevmotoraks, prekinitev preponskega živca (lat. *nervus phrenicus*), ekstrapleuralna pnevmoliza, torakoplastika, torakokavstika in plombaža. Kolaps bolnih delov pljuč z umetnim pnevmotoraksom ni vedno uspel, zato je leta 1911 nemški zdravnik Ernst Stuertz priporočil prekinitev preponskega živca in s tem inaktiviranje trebušne prepone. S tem je oboleli del pljuč obmiroval. Švicarski zdravnik Edouard de Cerenville si je že leta 1885 omislil kolapsno metodo – torakoplastiko, kjer je nad bolnim delom pljuč izrezal nekaj reber in dosegel, da je stena prsnega koša stisnila pljuča pod sabo (slika 2). Ker pa je bila klasična torakoplastika povezana z deformacijo prsnega koša, posledičnim raz-

vojem pljučnega srca (lat. *cor pulmonale*) in visoko smrtnostjo – bolnikom je operacija sicer podaljšala življenje, saj je bila uspešna v približno treh četrtinah primerov, čez čas pa je večina operiranih umrla zaradi odpovedi srca, so se kirurgi domislili »plombaže« (22). Na to misel je leta 1891 prišel Tuffier in jo leta 1913 uporabil pri bolniku s pljučno tuberkulozo. Pri tem je pri ekstraplevralni pnevmolizi v prsni koš med torakalno steno in pljuča nalil olje ali vložil gobo ali kroglice akrilne smole, naredil skratka »plombo« in dosegel mirovanje obolelih pljuč. To so imenovali tudi torakoplastiko s plombo. Plombe ni bilo mogoče odstraniti in pljuča so na tistem mestu za vselej ostala nefunkcionalna. Ta način zdravljenja je leta 1937 na Golniku prvi v Jugoslaviji začel uporabljati Robert Neubauer (1895–1965) (7).

Enako kot resekcijske, se tudi kolapsne metode niso izkazale za prav uspešne pri zdravljenju tuberkuloze, ker bolezni niso vzročno zdravile, za kar pa čas še ni dozorel. Velikokrat je prišlo do ponovitve bolezni. Zdravniki so se ob tem veliko naučili o delovanju pljuč,

kirurgi pa o tehnikah, ki so izpopolnile in razvile kirurgijo prsnega koša (23, 24).

Z odkritjem antibiotika streptomicina so se kirurške tehnike še nadalje razvijale in se še nekaj let vsakodnevno uporabljale, tudi v kombinaciji z lokalno uporabo streptomina pri zdravljenju kavern. Po študijah, ki so pokazale, da se popolna sterilizacija tuberkuloznih lezij lahko doseže le s kemoterapijo brez operacij, se je proti koncu petdesetih let 20. stoletja kirurško zdravljenje tuberkuloze končalo (2).

Tuberkuloza in zdravljenje z zdravili

Kakor je bilo odkritje bacila *M. tuberculosis* in rentgenskih žarkov za diagnostiko pljučne tuberkuloze velik napredek, je bilo v terapevtskem pogledu nenadomestljivo odkritje anti-tuberkulotikov, zdravil za zdravljenje tuberkuloze. Če so bili zgodnji preparati iz zlata (1925) terapevtsko neuspešni, je bilo odkritje antibiotika streptomicina (1943) nobelovca Selmana Waksmana (1888–1973) s sodelavci prava revolucija (25). Revolucionarni znanstveni dosežek je bil rezultat Waksmanove izjemnosti in vztrajnosti, saj je sistematično preučeval bakterije skoraj 30 let. Oktobra 1943 je nastopil zgodovinski trenutek, ko je njegov sodelavec Albert Schatz (1922–2005) kot prvi izoliral antibiotik streptomycin iz bakterije *Streptomyces griseus*. Nadaljnji izjemni uspehi na tem področju so se vrstili drug za drugim. Feldman in Hinshaw s Klinike Mayo v Rochesteru sta 20. novembra 1944 streptomycin prvič uporabila pri človeku, in sicer pri 21-letni težki tuberkulozni bolnici. Odlični učinki antibiotika – napredovanje bolezni se je ustavilo, v izmečku več ni bilo bacilov tuberkuloze in bolnica je hitro okrevala – so spremenili nadaljnjo zgodovino zdravljenja tuberkuloze (2). Navdušenje nad streptomycinom je bilo vsesplošno. Niti njegovi toksični učinki na slušni živec in posledična gluhost niso mogli zmanjšati njegovega pomena (7). Hud šok pa je predstavljala ugotovitev, da je streptomycin po začasnem odličnem uspehu prenehal učinkovati. Pojavljala se je odpornost bakterij nanj in treba je bilo uvajati nove preparate, da so s t.i. večtirnimi zdravljenjem uspešno kemoterapevtsko obvladali tuberkulozo. Uvedba Lehmannove paraaminosalicil-



Slika 2. Oblika prsnega koša po torakoplastiki. Z odstranitvijo reber so mehki deli prsnega koša pritisnili oboleli del pljuč, da se bolezni ni mogla širiti. Bolnikom je operacija sicer podaljšala življenje, saj je bila uspešna v približno treh četrtinah primerov, čez čas pa je večina operiranih umrla zaradi odpovedovanja srca (lat. *cor pulmonale*). (Vir: Klinika Golnik)

ne kisline (PAS) (1946) in Robitzek-Selikofovega izoniazida (evtizon, 1952) sta skupaj s streptomycinom pripeljala do učinkovitega protituberkuloznega zdravljenja. Ostali so le še posamezni bolniki, najpogosteje odvisniki od alkohola, ki so razvili odpornost tudi na imenovane preparate in so jih v javnem zdravstvu poskušali zadrževati v zdravstvenih ustanovah, kjer so jim zagotavljali tudi redno delo, kot npr. na Golniku (7).

TUBERKULOZA IN SLOVENC

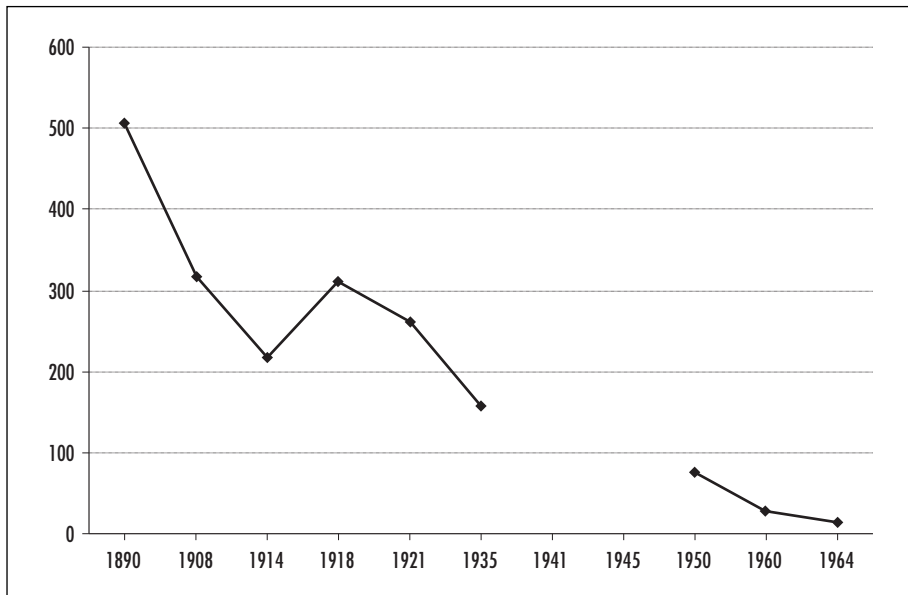
Čas pred prvo svetovno vojno

Med Slovenci se je tuberkuloza prvič množično pojavila v 16. stoletju ter prizadela fužinska in železarska naselja v okolici Železnikov, Kroke in Jesenic. Podatki za starejša obdobja niso poznani (26). Drugi intenzivnejši epidemiološki val bolezni je sledil v drugi polovici 19. stoletja, ko se je bolezen širila preko Gorenjske proti Prekmurju ter je na prehodu iz 19. v 20. stoletje dosegla največjo razsežnost. Po smrtnosti je bila na prvem mestu in je v Ljubljani ob koncu 19. stoletja pokopala petino izmed vseh umrlih. V 20. stoletju je obolevnost nenehno upadala, razen med 1. in

2. svetovno vojno, ko so v glavnem obolevali otroci in mladostniki, redkeje starejši ljudje (slika 3) (7).

Z razvojem industrije se je s selitvami v večje industrijske kraje iz pretežno kmečkega slovenskega prebivalstva začel oblikovati delavski razred. Pojav industrializacije s celodnevni delom ter z zaposlovanjem mladolletnih je povzročil zdravstveno katastrofo med delavstvom. Spremembe v javnem življenju, upravi, delavski zakonodaji, ki bi bile potrebne, niso sledile želji kapitalistov po dobičku. Zdravstvena in socialna varnost sta se zelo počasi širili na vse sloje zaposlenih. Večje tovarne so postopoma dobivale svoje ambulante, nastajala so tudi zdravilišča in zasebni sanatoriji, vendar so bile te ustanove večinoma namenjene višjim družbenim slojem (7).

Takratni slovenski zdravniki in ranocelniki, združeni v Društvu zdravnikov na Kranjskem (ustanovljenem 1861), so celovito poznali lokalne zdravstvene probleme, vendar je tuberkuloza postala tako neobvladljiva bolezen, da ji zdravstvena služba ni bila več kos s tedanjim kurativnim zdravljenjem (27). Zdravništvo je zato dalo pobudo za ustanovitev civilnega združenja za organizirano pre-



Slika 3. Umrlijavost za tuberkulozo na 100.000 prebivalcev v Sloveniji v obdobju 1890–1964 (16). Pretrgana krivulja pomeni, da za to obdobje podatki ne obstajajo.

prečevanje in zatiranje tuberkuloze, poimenovala ga je Deželno pomožno društvo za bolne na pljučih na Kranjskem. Ustanovljeno je bilo leta 1904 in v svojem poslanstvu združilo strokovno znanje in človekoljubje. Med prebivalstvom je poskušalo prebuditi socialni čut in doseči vzajemnost ter ljudi nagovoriti k humanitarni pomoči bolnim. Treba je bilo poskrbeti za take bolnike in zaradi nalezljivosti preprečiti smrtno nevarnost za tiste, ki so živeli z njimi. Pod geslom *Viribus unitis* – z združenimi močmi – so se človekoljubi združili in skupno delovali v protituberkuloznem boju (7).

V slovenskih deželah pred prvo svetovno vojno ni bilo protituberkuloznih sanatorijev, prav tako ni bilo specialistov ftiziologov. Zaradi slabe preventive in nemožnosti pravočasnega zdravljenja so tuberkulozni bolniki prihajali v bolnišnico že v zelo napredovali fazi bolezni, ko jim praktično niso mogli več pomagati. Drugih možnosti zdravljenja ni bilo. V bolnišnicah je do prve svetovne vojne prevladoval higiensko-dietetski režim zdravljenja, v zdravljenje pa so uvedli tudi operativne metode: umetni ekstrapleuralni pnevmotoraks in druge metode kolapsnega zdravljenja. V zdravljenju z zdravili so uporabljali praviloma injekcije kalcija ter občasno nove preparate, ki so kratkoročno navdušili, a kmalu utonili v pozabo, npr. zlate soli (28). V diagnostiki je bila sicer ključna iznajdba rentgena, ki so ga pri Slovencih v obravnavo tuberkuloze vključili šele v dvajsetih letih 20. stoletja. O masovni protituberkulozni akciji med Slovenci pred prvo svetovno vojno tako še ne moremo govoriti. Prispevek monarhije pri protituberkuloznem delu je bil zelo skromen; v glavnem je to delo potekalo na osnovi solidarnosti. Pripravljali pa so načrt za razvoj posebnih socialno-medicinskih ustanov, a do izvedbe pred prvo svetovno vojno ni prišlo.

Čas po prvi svetovni vojni

Tudi v novi državi, Kraljevini Jugoslaviji, je bilo delovanje države pri zajezitvi tuberkuloze skromno, tako da je protituberkulozno delo nadalje v veliki meri potekalo z zdravniško samoiniciativno angažiranostjo in družbeno solidarnostjo. Zato je bil za protituberkulozni boj pomemben razvoj javnega zdravstva po načelih Štamparjeve socializacije medicine,

saj so z asanacijami vasi, ki so zajemale vso sanitarno tehniko, ki so jo lahko uporabili za higiensko ureditev naselja (vodovodi, kanalizacija, melioracija močvirij ipd.), s higienskimi akcijami, ustanavljanjem javnozdravstvenih ustanov (zdravstvenih domov z dispanzersko službo) in z zdravstvenim izobraževanjem prebivalstva pripomogli tudi k preventivi tuberkuloze.

Zaradi pomanjkanja bolnišničnih postelj so tuberkulozne bolnike zdravili v klimatskih sanatorijih, ki so bili zasebne zdravstvene ustanove, ali v zdraviliščih, ki so bila državne ali banovinske ustanove, in so izkoriščala zdravilnost okolja, gorske ali morske klime, počitek in dobro hrano (29). V večini so bile te ustanove namenjene zdravljenju pljučne tuberkuloze, obstajale pa so tudi za zdravljenje kostne in sklepne tuberkuloze (osteartikularna tuberkuloza (OAT)). V zdraviliščih, kjer je praviloma primanjkovalo postelj, so bolnike sprejemali po prednostni listi. V prvi vrsti so sprejemali tiste, ki so imeli boljše prognozo: zaprto obliko bolezni, aktivno odprto pljučno tuberkulozo v začetnem stadiju, težje bolnike z enostranskim procesom, ki so jih lahko zdravili z umetnim ekstrapleuralnim pnevmotoraksom ali drugimi kolapsnimi metodami zdravljenja ali bolnike s kronično fibrozno tuberkulozo, ki naj bi si v zdravilišču predvsem ojačali telesno odpornost. Odprto in zaprto otroško tuberkulozo so v glavnem zdravili v državnem protituberkuloznem zdravilišču v Topolšici (ustanovljeno 1919), v zdravilišče na Golniku (ustanovljeno 1921) so sprejemali tudi bolnike s tuberkulozo grla, lažje sladkorne bolnike in bolnice do sredine nosečnosti. Nekatere oblike tuberkuloze so terjale tudi ortopedsko zdravljenje. Te so v največji meri sprejemali na severnem Jadranu. Osrednje slovensko zdravilišče za kostno tuberkulozo je bilo v Valdoltri, in sicer od leta 1946, vendar so se tam že prej (ko je zdravilišče spadalo pod italijansko upravo) zdravili slovenski otroci z OAT. Bolniki z najtežjimi oblikami tuberkuloze, npr. z galopirajočo tuberkulozo in z destruktivnimi procesi na kosteh, v ledvicah, v možganskih ovojnicah ali na črevesju, niso imeli prednosti pri sprejemu. Isto je veljalo za bolnike s pridruženimi spolnimi in rakavimi boleznimi, drugimi hudimi kroničnimi boleznimi, kahektične in psihiatrične

bolnike ter alkoholike, ker so imeli slabšo prognozo zdravljenja (7).

Med jugoslovanskimi protituberkuloznimi zdravilišči se je lahko s subalpsko klimo pohvalilo le golniško, drugi so bili nižinski ali obmorski. V njih so zdravili revne in bogate; prve s socialno pomočjo, drugi so si zdravljenje plačali sami. Povsod so se trudili nuditi vse, kar je v tistem času veljalo za učinkovito in sodobno. Poleg urejenega higienskega in dietetnega režima so bolnikom predlagali druge naravne metode zdravljenja: sprehode v naravi ter v hribovitem svetu, klimatoterapijo, ob morju pa kopanje (talasoterapijo) in helioterapijo (7).

Večina zdravilišč je delovala po ustaljenem dnevnem redu: vstajali so ob 6. uri, prvi zajtrk je bil ob 7. uri, nato je sledila ura in pol različnih terapij po zdravniški odredbi ali sprehodi in ležanje. Ob 9. uri je bil drugi zajtrk, med 9.30 in 11.30 je bil čas za počitek v ležalnicah. Ob 12. uri je bilo na vrsti kosilo, po njem so bolniki med 12.30 in 15.30 počivali v ležalnicah, kjer je bil predpisan popoln mir. Ob 16. uri so dobili popoldansko malico, nato je sledilo od 16.30 do 17.30 ponovno ležanje v ležalnicah. V času med 17.30 in 19. uro so se bolniki sprehajali oziroma so bili prosti, temu pa je sledila večerja. Med 20. in 21. uro so bili ponovno v ležalnicah, ob 21. pa so šli počivat v spalnice. Letni in zimski dnevni red se nista bistveno razlikovala, le pozimi so bolniki vstajali uro kasneje (30).

Zdravljenje tuberkuloze v stari Jugoslaviji je bilo vse do konca druge svetovne vojne, ko še ni bilo socialnega zavarovanja, nasploh problematično. V splošnih bolnišnicah za tuberkulozne pogosto ni bilo prostora, sanatoriji in zdravilišča pa so bili večinoma samoplačniški in so se jih posluževali premožnejši. Zato je bilo pomembno delo zdravstvenih delavcev na terenu, ki so v okviru javnega zdravstva z minimalnimi državnimi sredstvi razvili protituberkulozno dispanzersko mrežo ter z njo nadzorovali gibanje tuberkuloze.

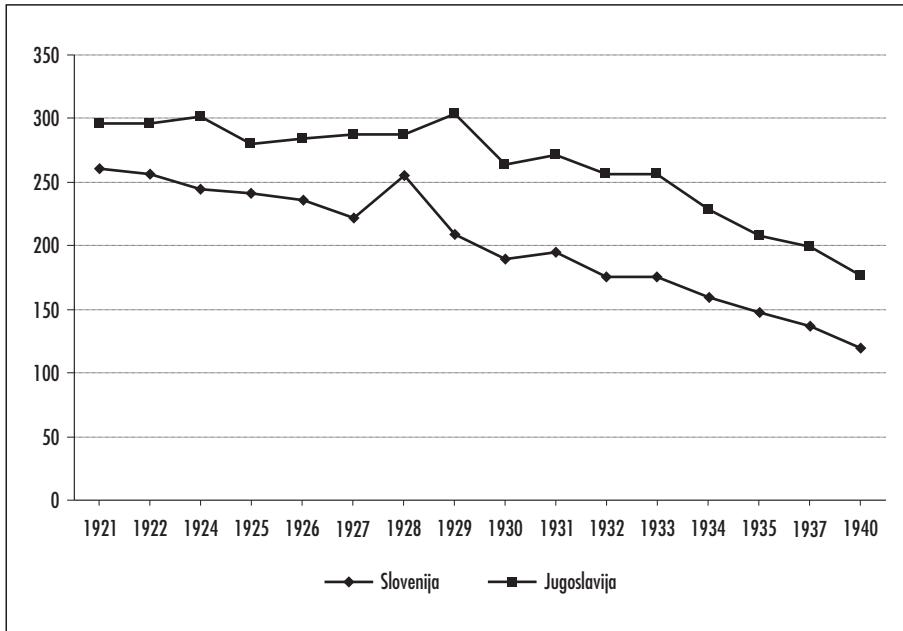
Ker so bile v letih od 1930 do 1941 ustanove za zdravljenje tuberkuloze v večini plačljive, so vodilo protituberkulozno delo opravili protituberkulozni dispanzerji, s pomočjo katerih so zdravniki dobivali v zdravljenje bolnike v zgodnjem stadiju bolezni in s tem imele veliko boljše uspehe pri zdravljenju (31).

Pred drugo svetovno vojno je imela Slovenija skupaj okoli 600 postelj v enem državnem (Topolšica), enem banovinskem (Golnik) in enem zasebnem (Vurberk) zdravilišču in nekaj deset postelj za tuberkulozne po bolnišnicah, potrebovali pa bi jih vsaj okoli 1.200. Banska uprava je plačevala zdravljenje v zdraviliščih oziroma sanatorijih le manjšemu številu bolnikov, zato so bile bolnišnice, kljub slabim delovnim in prostorskim razmeram, najpogostejša možnost zdravljenja revnejših. Na pomembnost bolnišničnih oddelkov kaže podatek iz leta 1938, ko se je zdravilo po slovenskih bolnišnicah 2.930 tuberkuloznih bolnikov, v zdraviliščih (Golnik in Topolšica) pa 381 (32). Bolnišnice so v praksi kljub pomanjkanju postelj še vedno hitreje nudile pomoč kot sanatoriji, kjer so bile večmesečne čakalne dobe.

Čas po drugi svetovni vojni

Vse preventivno delo v času med obema svetovnima vojnama je zelo vplivalo na pojavnost tuberkuloze, kar dokazuje, da so bili številni ukrepi takratnega javnega zdravstva z epidemiološkim sledenjem bolnikov in njihovih družin preko dispanzerske službe, osamitve bolnikov, patronažnega dela, rednega ambulantnega zdravljenja s kolapsnimi metodami (umetni ekstraplevralni pnevmotoraks) itd., že pred drugo svetovno vojno učinkoviti pri zajezitvi bolezni. Problem tuberkuloze je ostajal tudi po vojni, a je s socialističnim modelom zdravstva in postopno ureditvijo zdravstvenega zavarovanja dobil veliko podpore. Protituberkulozni boj ni bil več odvisen od dobrodelnosti in zasebnih pobud, finančno ga je v celoti podpirala država, ki je omogočila tudi večanje posteljnih kapacitet bolnišnic in vzgajanje strokovnih kadrov. Ustanovili so vsedrjavno upravo za boj proti tuberkulozi pri Komiteju za ljudsko zdravje v Beogradu in imenovali načelnika oddelka za tuberkulozo pri vsaki republiki. Za delo proti tuberkulozi so se z novo oblastjo konkretno postavili organizacijski in pravni temelji za sistematično odpravljanje tuberkuloze.

Slovenija je že pred letom 1941 imela dobro podlago za učinkovito tuberkulozno preventivo. Po vojni so jo v relativno kratkem času ponovno vzpostavili in je bila vzor drugim jugoslovanskim republikam. Prav tako je ime-



Slika 4. Umrljivost za tuberkulozo na 100.000 prebivalcev v Sloveniji in Kraljevini Jugoslaviji v obdobju 1921–1940 (16).

la Slovenija najboljšo statistiko tuberkuloze med republikami; imela je boljši gospodarski in socialni položaj ter je intenzivneje izvajala sodobne metode zdravljenja in preprečevanja bolezni (slika 4). K temu sta prispevala tudi doslednost in nenehno izvajanje preventivnega dela. Slovenija je tako imela strokovno znanje in izkušnje za oblikovanje doktrinarnih stališč zdravljenja in zatiranja tuberkuloze, ki jih je sprejela vsa takratna država Jugoslavija, golniška bolnišnica pa je leta 1947 postala Zvezni inštitut za tuberkulozo – krovna ustanova protituberkuloznega boja v Jugoslaviji.

V prvih povojnih letih je zdravstvena pomoč prihajala tudi iz tujine. Veliko je bilo namreč najhujših oblik tuberkuloze pri otrocih, predvsem tuberkuloznega meningitisa. Pri Združenih narodih so ustanovili Sklad za pomoč otrokom, ki je v zdravljenje te bolezni uvajal streptomycin in ga tudi priskrbel za bolne otroke. Akcija je trajala od leta 1949 in v nekaj letih znatno znižala obolevnost in umrljivost za to obliko tuberkuloze. Pred uvedbo cepljenja je bilo v Sloveniji letno 120–130 bolnikov s tuberkuloznim meningitisom, po besediliranju pa le še 20–30 (28).

Poleg kurativnih zdravstvenih akcij so se po drugi svetovni vojni začele izvajati obsežne, množične in učinkovite preventivne akcije, ki so pripomogle k naglemu upadanju obolevnosti pa tudi umrljivosti za tuberkulozo. Sistematično pregledovanje prebivalstva je zagotavljalo uspešno zatiranje tuberkuloze. V organizirani boj proti tuberkulozi so bili vključeni protituberkulozni dispanzerji in ambulante, specialne bolnišnice in bolnišnični oddelki, okrevališča in pomožne ustanove (33). Poskrbeli so za učinkovito protituberkulozno ligo, ki je k sodelovanju pritegnila vse ljudstvo. Leta 1948 je imela Slovenija že 28 dispanzerjev. Prizadevali so si ustanoviti dispanzerje v vsakem mestu, industrijskem središču in na podeželju. Uvedli so terenske in patro-najne službe, a jim je primanjkovalo medicinskih sester za opazovanje bolnikovega socialnega okolja. Dispanzer, ki je pokrival teritorij s 30.–50.000 prebivalci, je do začetka petdesetih let imel le eno medicinsko sestro. Kadrovska vrzel je bila namreč posledica real-socialistične ideologije, ki je v zdravstvu ukinila negovalno delo redovnic, ki so do leta 1948 delovale v negi bolnika. Sestre so, v kolikor se niso odpovedale redovniškemu stanu, morale zapu-



Slika 5. Besežiranje po slovenskih šolah sredi 50. let preteklega stoletja. (Vir: Inštitut za zgodovino medicine MFUL)

stiti vse slovenske zdravstvene in dobrotelne ustanove (7). Preden so se do sredine petdesetih let izšolale in vpeljale prve generacije strokovno izšolanih medicinskih sester, je v negi zijala huda vrzel, ki je zelo obremenila zdravnike pa tudi otežila samo organizacijo dela.

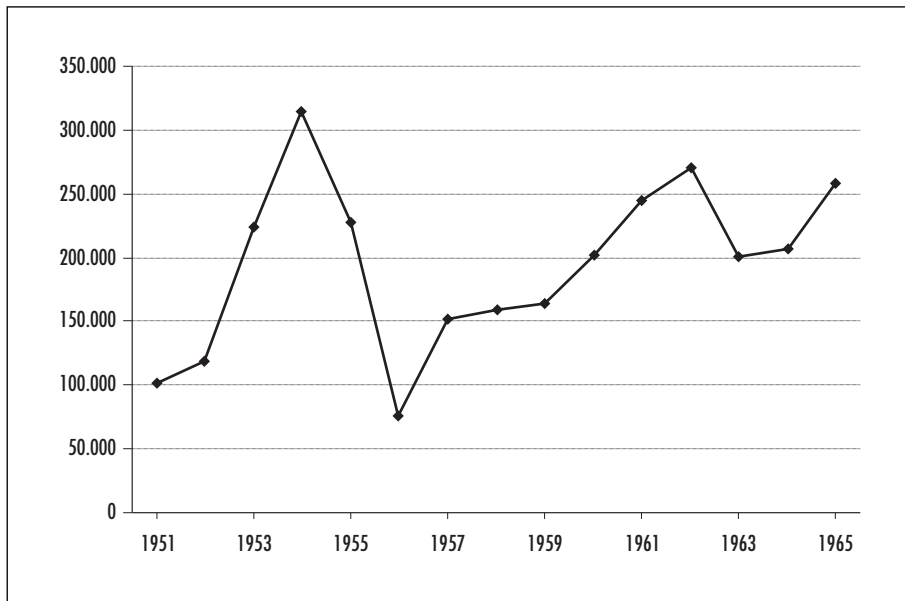
Leta 1948 so začeli z množičnim besežiranjem. Sprva omejena dostopnost do cepiva BCG je v takratni Jugoslaviji dala prednost otrokom (slika 5) (34).

Istega leta je Ministrstvo za ljudsko zdravje izdalo uredbo o obveznem cepljenju vseh generacij do 25. leta starosti. Zatiranje tuberkuloze je postopoma dobivalo zakonsko podlago, ki se je dejansko tudi izvajala. Leta 1955 je bila uzakonjena obvezna prijava tuberkuloze. Pred tem (1954) so v golniški bolnišnici ustanovili Register za tuberkulozo in v njem koordinirali večino epidemioloških ukrepov proti tuberkulozi v Sloveniji, od vpisa bolnikov in fluorografiranja do besežiranja (7). Nad tuberkulozo so torej vzpostavili celostni nadzor.

Besežiranje je med Slovenci potekalo do leta 1956, s cepivom BCG je bilo zaščiteno nad 300.000 otrok in mladih (35). Ustreznost cepljenja so ugotavljali s tuberkulinskim testom, ki se je v primeru uspešnega besežiranja spremenil iz negativnega v pozitivnega. Reakcija po cepljenju se je pokazala v 6–8 tednih ali še pozneje. Čim kasneje po cepljenju

je nastopila okužba, tem večja je bila možnost, da bo cepljenje uspešno. V normalnih življenjskih pogojih so ljudje za tuberkulozo le malo zbolevali, manj odporni pa so se ji težje izognili. Zanje je pomenila okužba z *M. tuberculosis* veliko nevarnost. Besežiranje so uporabljali za aktivno imunizacijo posameznika z živim cepivom, ki vsebuje antigene, proti katerim se razvije celična imunost. Ta imunost je sicer relativna, saj del besežiranih še vedno lahko zbolijo. Vendarle so z besežiranjem dosegli: mnogo manjšo obolevnost med cepljenimi kakor med necepljenimi; boljšo ozdravljivost besežiranih, ki so redkeje zboleli za najtežjimi oblikami bolezni (miliarno tuberkulozo ali tuberkuloznim meningitisom); – paraimuniteto – večjo odpornost besežiranih tudi proti drugim nalezljivim boleznim (7, 36).

Množično preventivno fluorografiranje prebivalstva, ki so ga v Sloveniji izvajali med letoma 1947 in 1982, velja za eno najbolj množičnih javnozdravstvenih epizod v slovenskem zdravstvu. Ideja o slikanju pljuč vsega prebivalstva se je porodila, ker niso bili vsi prebivalci zdravstveno zavarovani. Zavarovanje kmečkega prebivalstva pri nas se je namreč uredilo šele konec 70. let 20. stoletja. V omejenih letih so slikali pljuča vsem Slovincem, nekaterim tudi do pet- ali celo večkrat in pridobili nad 7 milijonov fluorografskih posnetkov (slika 6).



Slika 6. Število fluorografiranj v Sloveniji med letoma 1951 in 1965 (16).

Fluorografiranje je bilo brezplačno in obvezno za starejše od 15 let, v primeru neudeležbe pa so bile predvidene denarne kazni, tako da se je fluorografiranja v prvih letih udeležilo kar 96 % slovenskega prebivalstva. V prvi fluorografski akciji so preslikali študente Univerze v Ljubljani, saj je bila tuberkuloza razširjena še posebej med mladimi, in 4.500 delavcev jeseniške železarne (7). Do leta 1950 so bili pregledani delavci in uslužbenci raznih podjetij ter nekaj šolskih kolektivov. Intenzivno so pri tem sodelovali sindikati in družbene organizacije (37). Kasneje so opravljali preglede po vseh slovenskih krajih. Največ bolnikov so s fluorografiranjem odkrili v prvih letih te akcije, ki so tvorili večino izmed dobrih 12.000 tako odkritih bolnikov (16). Množične preventivne akcije so sicer lahko služile kot depistaža prebivalstva, a so bile pretirane in so predolgo trajale. Fluorografija je že sredi petdesetih let dobila večjo vlogo v odkrivanju drugih pljučnih bolezni, npr. raka, pa tudi srčnih in žilnih bolezni, deformacij prsnega koša ipd. Taktika 'dirigirane' akcije se je torej spremenila in množična fluorografija ni bila več potrebna. Spoznali so tudi, da je končni dokaz tuberkuloze edino mikrobiološki dokaz mikobakterije v kužnini (28).

Krepila se je tudi dispanzerska mreža. Leta 1961 je bilo v Sloveniji 48 javno financiranih protituberkuloznih dispanzerjev. V povprečju je bil en dispanzer na 35.000 prebivalcev (28). Protituberkulozni dispanzerji so prav tako izvajali depistažo in tako množično pregledovali prebivalstvo in odkrivali tudi druge kronične nenalezljive bolezni (zvišani krvni tlak, sladkorno bolezen, bolezni ščitnice, pljučnega raka). Marsikdo med pregledanimi je bil takrat prvič pri zdravniku. Istočasno je bilo na voljo skoraj 3.000 bolniških postelj za zdravljenje tuberkuloznih bolnikov v specializiranih bolnišnicah – na 1.000 prebivalcev torej 1,5 postelje (7).

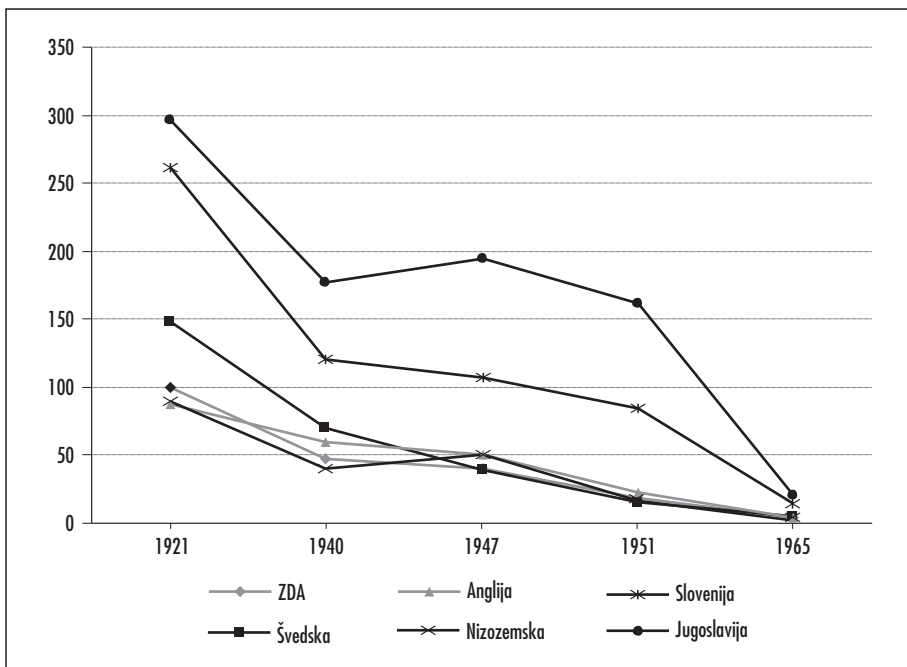
V šestdesetih letih se je patologija bolnikov v protituberkuloznih bolnišnicah znatno spremenila. Zaradi upadanja tuberkuloze je naraščalo število bolnikov z netuberkuloznimi boleznimi dihal, kar je terjalo reorganizacijo teh ustanov v pnevmoftiziološke zavode.

ZAKLJUČKI

Pri socialnih boleznih, ki niso zgolj biološko determinirane, temveč jih določajo tudi povsem družbeni dejavniki, uspešnost njihovega zatiranja ni vezana le na odkrivanje in zdravljenje

bolezni, temveč poseže še na druge življenjske ravni, ki naj bi pogojevale nastanek bolezni. Tuberkuloza ni bila le medicinski problem, marveč vsesplošni – države, ljudstva, delavcev, kmetov. Spoznanje o nalezljivosti tuberkuloze velja v borbi proti njej za najvažnejši trenutek, ki je z osamitvijo tuberkuloznih bolnikov ključno prispeval k njenemu obvladovanju. Zaradi nepoznavanja vzročnega zdravljenja vse do leta 1943, ko se s streptomycinom začelja nova doba zdravljenja tuberkuloze, je bila najpomembnejša naloga medicine v njenem epidemiološkem spremljanju in uvajanju ustreznih preventivnih in prosvetljalnih ukrepov. Prav to pa je tako v srednjeevropskem kakor tudi v slovenskem prostoru zmanjšalo obolevnost in smrtnost. Dispanzerska in patronažna služba, depistaža obolelih in njihovo spremljanje, izobraževanje prebivalstva preko sredstev javnega obveščanja, sprva časopisov in številnih propagandnih knjižic, predavanj in potujočih razstav, kasneje še radia, filma in televizije ter individualno izobraževanje bolnikov in njihovih družin so v največji meri obvladovali bolezen

in preprečevali njeno širjenje. Dispanzersko delo z bolniki, rentgensko slikanje pljuč, izvajanje umetnega ekstraplevralnega pnevmotoraksa in mikroskopsko spremljanje bolnikovega izmečka so bile metode, ki so jih pri zatiranju tuberkuloze izvajali v predkometrapevtskem obdobju (16). S preventivnim in epidemiološkim delom, upoštevanjem higienko-dietetskih navodil, kakovostnim delom dispanzerske službe in z manj zahtevnimi kurativnimi ukrepi (umetni pnevmotoraks) je upadla smrtnost tuberkuloze med Slovenci do leta 1947, ko so v zdravljenje uvedli streptomycin. Nadaljnje upadanje tuberkuloze je bilo na javnozdravstvenem področju pogojeno z množičnimi preventivnimi akcijami, v bolnišnicah pa z zgodnjim zdravljenjem z zdravili, ki pa še dolgo ni bilo uspešno in so ga še do konca petdesetih let kombinirali z operativnim zdravljenjem. Preostali primeri na zdravila odporne tuberkuloze so ostajali v bolnišnici, da bi preprečili razsoj bolezni med ljudmi. Rezultati kliničnega in javnozdravstvenega dela v zatiranju tuberkuloze so se pokazali v razmeroma kratkem času



Slika 7. Primerjava umrljivosti za tuberkulozo na 100.000 prebivalcev med Slovenijo in razvitimi državami v obdobju 1921–1965 (16).

in na začetku šestdesetih let 20. stoletja je bila tuberkuloza pri enoinpolmilijonskem slovenskem narodu obvladana in v statistiki primerljiva z razvitejšimi državami. V poprečju je takrat letno za njo umrlo le še 224 bolnikov (izmed skoraj 1,6 milijona prebivalcev, kar je 14/100.000 prebivalcev) (slika 7).

Preteklih 50 let se je incidenca tuberkuloze pri Slovencih nižala, tako da je z letom 2005 dosegla 10 obolelih na 100.000 prebivalcev, kar je primerljivo z deželami, kjer tuberkuloza ni več javnozdravstveni problem. Zato so v Sloveniji istega leta prenehali cepiti novorojenčke. Recesija, v kateri se je znašel svet

po letu 2005, pa je tuberkulozo ponovno razplamtela. Pogosteje se pojavlja med emigranti, brezdomci, odvisniki od alkohola in drog, pa tudi pri bolnikih z zmanjšanim imunskim odzivom. Pozornost javnega zdravstva mora biti zato usmerjena v skrbno spremljanje gibanja tuberkuloze, njeno odkrivanje, genetsko spremljanje mikrolokacij, kjer se pojavlja, njenega širjenja in prijavljanja (38). Le s skrbnim epidemiološkim nadzorom bomo preprečili ponovni pohod te nelahko obvladljive bolezni, ki zaradi vse pogostejše odpornosti mikobakterij na antituberkulotike vnaša skrb med referenčne strokovnjake.

LITERATURA

- Cardoso Leao S, Portaels F. History. In: Palomino JC, Cardoso Leao S, Ritacco V, eds. Tuberculosis 2007: From Basic Science to Patient Care [internet]. 1st ed. Antwerp: Institute of Tropical Medicine Antwerp; 2007. p. 25-51 [citirano 2012 Mar 12]. Dosegljivo na: <http://www.scribd.com/doc/27411610/3/Phthisis-consumption>
- Herzog H. History of Tuberculosis. *Respiration*. 1998; 65 (1): 5-15.
- Taylor GM, Murphy E, Hopkins R, et al. First report of *Mycobacterium bovis* DNA in human remains from the Iron Age. *Microbiology*. 2007; 153 (Pt 4): 1243-9.
- Myers JA. Development of knowledge of unity of tuberculosis and of the portals of entry of tubercle bacilli. *J Hist Med Allied Sci*. 1974; 29 (2): 213-28.
- Cummins SL. Tuberculosis in history. London: Bailliere, Tindall, Cox; 1949.
- Glesinger L. Tuberkuloza. In: Šercer A, ed. Medicinska enciklopedija. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1970. p. 321-2.
- Zupanič Slavec Z. Tuberkuloza: kuga 19. in 20. stoletja na Slovenskem na primeru sanatorija Golnik (1921-1998). Golnik: Bolnišnica Golnik, Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije; 2009.
- Breathnach CS. Richard Morton's Phthisiologia. *J R Soc Med*. 1998; 91 (10): 551-2.
- Doetsch RN. Benjamin Marten and his »New Theory of Consumptions«. *Microbiol Rev*. 1978; 42 (3): 521-8.
- Harms R. Robert Koch - zdravnik in raziskovalec. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1970.
- Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis*. 1993; 17 (6): 968-75.
- Gradmann C. Robert Koch and the pressures of scientific research: tuberculosis and tuberculin. *Med Hist*. 2001; 45 (1): 1-2.
- Thagard P. Explaining disease: correlations, causes, and mechanisms. *Minds and Machines*. 1998; 8 (1): 61-78.
- Dubos RJ. Man, medicine and environment. London: Pall Mall Press; 1968.
- Ibler S. Temeljni epidemiološki problem tuberkuloze. *Zdrav Vestn*. 1950; 19 (11-12): 209-13.
- Zupanič Slavec Z. Tuberculosis (1860-1960): Slovenia's Golnik Sanatorium and TB in Central Europe. Frankfurt am Main: Peter Lang Verlag; 2011.
- Winslow CE. The conquest of epidemic diseases. Princeton: Princeton University Press; 1944.
- Sir Robert W. Philip; (1857-1939); pioneer of tuberculosis control. *Am J Public Health Nations Health*. 1958; 48 (1): 82-3.
- Kesic B. Zdravstvene ustanove. In: Šercer A, ed. Medicinska enciklopedija. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1970. p. 624-6.
- McCarthy OR. The key to the sanatoria. *J R Soc Med*. 2001; 94 (8): 413-7.
- Berger RL, Dunton RF, Ashraf MM, et al. Thoracic Surgery and the War Against Smoking: Richard H. Overhold, MD. *Ann Thorac Surg*. 1992; 53 (4): 719-25.
- Thorward J. Ferdinand Sauerbruch: zaton velikega kirurga. Maribor: Obzorja; 1964.

23. Chambers JS. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis; a decade of change. *Calif Med.* 1956; 84 (6): 388–93.
24. Latkovič B, Ustar Latkovič M. Kirurško zdravljenje tuberkuloze skozi čas. *Zdrav dih za navdih.* 1995; 3 (1): 16–7.
25. Waksman SA. *The Conquest of Tuberculosis.* Berkeley (CA): University of California Press; 1964.
26. Fortič B. Tuberkuloza. In: *Enciklopedija Slovenije.* Ljubljana: Mladinska knjiga; 1999. p. 391–2.
27. Zupanič Slavec Z. Iz rok v roke, iz roda v rod. Slovensko zdravniško društvo in njegovi predsedniki ob 140-letnici ustanovitve. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; 2001.
28. Neubauer R. Sto let tuberkuloze na Slovenskem. In: Smerdu F, ed. *Poslanstvo slovenskega zdravnika.* Ljubljana: Slovenska matica; 1965. p. 193–224.
29. Zupanič Slavec Z. Sanatorij. In: *Enciklopedija Slovenije.* Ljubljana: Mladinska knjiga; 1996. p. 395–6.
30. Simović M, Sekulić M. Naša lečilišta za tuberkulozne (Oporavilišta i letovališta). Beograd: Vreme; 1932.
31. Furlan T. Ali res moramo opravičevati ustanovitev 21 dispanzerjev? *Delo proti tuberkulozi.* 1940; 6 (2): 25–6.
32. Radšel F. Bolnica ali zdravilišče? *Zdrav Vestn.* 1939; 11 (11): 375–7.
33. Neubauer R. Organizacija boja proti tuberkulozi v LR Sloveniji s posebnim pogledom na cepljenje z BSG-em. *Zdrav Vestn.* 1948; 17 (9–12): 404–10.
34. Fortič B. Uspešnost vakcinacije z BCG. Rezultati in ocena naših devetletnih opažanj. *Golnik: Simpozij o BCG;* 1957.
35. Ustar M. Važnost besežiranja zlasti za nekatere skupine prebivalstva, predavanja na obveznem seminarju dispanzerskega sestrskega osebja v protitbc-službi Slovenije septembra 1960. *Golnik – Ljubljana;* 1960.
36. Ustar Latkovič M, Latkovič B, Zupanič Slavec Z. Sto let tradicije in naših deset let. Ljubljana: Društvo pljučnih in alergijskih bolnikov Slovenije; 2002.
37. Fortič B. Začetek in konec množične golniške fluorografije 1947–1982. *Golniški vestnik* 1982; 11: 266–71.
38. Kotnik V. Vloga in pomen tuberkuloze pri razvoju zdravstva na Slovenskem. In: Zupanič Slavec Z, ed. *Tuberkuloza: kuga 19. in 20. stoletja na Slovenskem na primeru sanatorija Golnik (1921–1998).* Golnik: Bolnišnica Golnik, Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije; 2009. p. 12–3.

Prispelo 10.04.2012

Grega Kragelj¹

Cardio Journal Club – pro et contra; zaključno srečanje z mednarodno udeležbo

V soboto, 26. maja 2012 se je v hotelu Golf na Bledu odvijalo še zadnje, zaključno srečanje iz sklopa *Cardio Journal Club pro et contra* v letu 2012. Poimenovanje *pro et contra* ni bilo naključno, saj so si organizatorji zadali nalogo izpeljati predstavitev prispevkov z dvema sodelujočima predavateljema (povabljeni so bili tudi tuji strokovnjaki s Poljske, Hrvaške, iz Nemčije in ZDA), pri čemer je eden izmed njihju dano tezo zagovarjal (*pro*), drugi pa izpodbijal (*contra*).

Pozdravne besede sta udeležencem namenili prof. dr. Mirta Koželj, dr. med., s Kliničnega oddelka za kardiologijo v Univ. Kliničnem centru Ljubljana, in gospa Gordana Živčec Kalan, dr. med., predsednica Zdravniške zbornice Slovenije, nato pa je sledilo vabljeno predavanje doc. dr. Zlatka Frasa, dr. med., z naslovom *Is the ultimate answer to the ultimate question of life, the universe, and everything »42« or »Cardiology«?*, ki ga je dr. Fras

humorno označil za »futurističnega«. Tokrat so v prednosti bili tisti, ki so poznali Douglasa Adamsa in Štoparski vodnik po galaksiji.

Osrednji del prireditve, namenjen najbolj vročim temam kardiologije, intenzivne medicine, interventne kardiologije in kardiovaskularne kirurgije, je bil razdeljen na pet sklopov. Jutranja koronarna bolezen, napredovalo srčno popuščanje in strukturne bolezni srca dopoldne, elektrofiziologija in srčni bolnik v intenzivni enoti pa popoldne. Vsebina posameznih predavanj je bila, kot rečeno, zasnovana na principu *pro et contra*, tako da smo lahko prisluhnili zanimivemu kresanju mnenj, izmenjali idej in burni razpravi, ki so jo vodili odlični moderatorji. Nekaj pogovorov je potekalo celo prek medmrežja s sodelujočimi s Poljske in ZDA.

Čestitke vsem organizatorjem in predavateljem na letošnjem zaključnem *Cardio Journal Club* in – veselimo se naslednjega srečanja.

¹ Grega Kragelj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; grega.kragelj@gmail.com

Larisa Kragelj¹

Vtis z 10. evropskega nevropatološkega kongresa

Študentje imamo redko možnost za udeležbo na kongresu svetovnega formata, zlasti če ta poteka v tujini. Ker sem minulo pomlad na Škotskem opravljala Erasmus prakso v Enoti za nadzor in raziskave v zvezi s Creutzfeld-Jakobovo boleznijo (angl. *National Creutzfeld Jacob Disease Research and Surveillance Unit*), pa sem imela na velikodušno pobudo organizacijskega odbora tudi jaz priložnost spremljati 10. evropski nevropatološki kongres (*European Congress of Neuropathology, ECN 2012*). Potekal je med 6. in 9. junijem 2012 v Mednarodnem kongresnem centru (angl. *Edinburgh International Conference Centre, EICC*) v Edinburghu, udeležilo pa se ga je skoraj 400 strokovnjakov z vsega sveta.

Kongres je potekal pod okriljem Euro-CNS (angl. *European Confederation of Neuropathological Societies*) in BNS (angl. *British Neuropathological Society*), program pa je obsegal najbolj »vroča« področja trenutnih raziskav v nevropatologiji: nevrodegenerativne bolezni, onkologijo, pediatrične in metabolne bolezni živčevja, vnetje in demielinizacijo, živčnomišične bolezni, regenerativno nevroznanost, epilepsijo, poškodbe centralnega živčevja. Po sredinem uvodnem nagovoru prof. dr. Jamesa Ironside-a in ostalih organizatorjev so se posamezni sklopi začeli s plenarnimi predavanji vodilnih svetovnih strokovnjakov s področja nevropatologije in nevroznanosti, sledila pa so krajša predavanja raziskovalcev in delavnice v manjših skupinah. Težnjo sodobne medicine k subspecializiranosti je dobro ponazorilo dejstvo, da so hkrati v različnih predavalnicah potekali dva ali celo trije sklopi, udeleženci pa s(m)o glede na svojo poklicno (pod)usmerjenost izbirali, katerega se bomo udeležili. Ves čas kongresa so bili v kletni avli EICC na ogled tudi posterji – ki jih je bilo več kot 200, nekaj tudi iz Slo-

venije – s predstavitvami rezultatov raziskovalnega dela. Četrtno in petkovo popoldne sta bila namenjena diskusiji o najzanimivejših posterjih, pri čemer so aktivno sodelovali tudi avtorji le-teh.

Na kratko bom opisala petkov program, ki sem se ga tudi sama v celoti udeležila. Jutranji sklop se je začel s predavanjem dr. Pierluigija Gambettija, ki je v svetu prionov – kot odkritelj fatalne družinske nespečnosti in eden od utemeljiteljev najnovejše klasifikacije tipov prionskih proteinov – dobro znano ime. Sledila so še 3 krajša predavanja in 2 predstavitvi plakatov na temo prionskih bolezni. Glede na naravo svoje Erasmus prakse sem temu sklopu tudi s študentskim nivojem znanja lahko sledila brez večjih težav. Hkrati se je v sosednji predavalnici odvijal sklop o Parkinsonovi bolezni in sinukleinoptijah. Po kratkem odmoru so potekale še 3 različne delavnice. Že z naslovom me je pritegnila Regenerativna nevroznanost, in ni me razočarala, saj smo dobili vpogled v številne obetavne rezultate s področja transplantacije fotoreceptorjev, presajanja živčnih matičnih celic po ishemični kapi, sinaptične regeneracije pri nevrodegenerativnih boleznih itd. Številne uganke in še nepojasnjena področja nevropatologije in nevroznanosti smo lahko spoznali tudi popoldne, ko sem se po plenarnem predavanju o vlogi nevropatologije v karakterizaciji in prognozi epilepsij udeležila sklopa o novostih na področju vnetja (predvsem o vlogi mikroglije) v centralnem živčevju.

Odlično je bilo poskrbljeno tudi za dogajanje izven predavalnic. Udeleženci kongresa so imeli v četrtek zvečer edinstveno priložnost obiskati eno izmed glavnih znamenitosti Edinburgha: grajski hrib z vsemi poslopji in ogledom kronskih draguljev, narodni ponos pa so poosebljali tudi glasbeniki v kiltih, ki so

¹ Larisa Kragelj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; larisa.cehovin@gmail.com

igrali na dudu. Petkov večer je postregel z gala večerjo v posebej za udeležence kongresa odprtem Narodnem muzeju (angl. *National Museum of Scotland*), kjer smo bili deležni škotske kulinarike in glasbe. Naslednje jutro je bilo kar težko zgodaj vstati in prisluhniti še zadnjemu dnevu predavanj.

Čeprav se kongresa nisem udeležila v celoti, sem vesela, da sem imela priložnost prisostvovati tako pomembnemu mednarodnemu srečanju in se učiti od vrhunskih strokovnjakov. Organizatorjem pa seveda veljajo vse pohvale za brezhiben potek tako strokovnega kot družabnega dela.

Nina Bužančič¹

Rusko poletje

V okviru *Slovenian Dental Student International Committee* (SiDSiC) mednarodnih izmenjav sem letošnji julij preživela v družbi ruskih stomatologov na severu, prav tako pa tudi na jugu ogromne federacije. Zakaj prav Rusija? Izmed vseh držav, ki so bile na voljo, sem izbrala tisto, kjer sem pričakovala drugačno stomatologijo in drugačen svet. Pričakovanja te drugačnosti so bila julija 2012 s pomočjo akad. prof. dr. Skaleriča in SiDSiC-a presežena.

Študij dentalne medicine traja v Rusiji 5 let, temu pa sledi leto pripravništva, torej lahko postaneš zobozdravnik leto dni prej kot v Sloveniji. Maksilofacialen kirurg lahko v Rusiji postaneš pri 25. letih, pri nas pa je povprečna starost zaključka te specializacije 33 oziroma 34 let. Ruski študenti opravljajo klinične vaje na bolnikih samo v primeru, da si le-te sami poiščejo, kar je verjetno eden izmed razlogov, da je njihov program krajši od našega. Tudi praktičen del pouka poteka pri njih teoretično – profesor opiše in razloži izdelavo zatička z nazidkom, končan izdelek pa nato vsak študent prinese na izpit. Njihov program študija se torej močno razlikuje od našega. Na splošno so razlike v zdravstvu in zobozdravstvu v Sloveniji in Rusiji zelo velike, kar dokazuje tudi podatek kolikšen delež bruto domačega proizvoda je bil leta 2009 namenjen zdravstvu – v Rusiji 4,8 % in v Sloveniji 9,3 %.

Prvih 14 dni študijskega obiska sem preživela v Stavropolu na polikliniki *Stavropol State Medical Academy*. Pod okriljem mojih tutorjev, 2 ruskih profesorjev in njunih asistentov – pripravnikov, sem vsako dopoldne na kliniki opazovala njihovo delo z bolniki in na fantomih preizkušala sisteme in instrumente, ki jih uporabljajo v endodontiji, parodontologiji in estetski stomatologiji. Imela sem srečo, saj sem lahko rokovala z materiali in instrumenti, ki jih njihovi študenti na vajah ne uporabljajo.

Prvič sem prisostvovala tudi različnim operacijam – zahtevni izklesi, rekonstrukcije in odstranitve tumorja, na oddelku za oralno in maksilofacialno kirurgijo, kar me je zelo razveselilo, saj me opazovanje tovrstnih posegov na Stomatološki kliniki v Ljubljani še čaka v prihodnjih letih. Privatne zobozdravniške ordinacije, ki sem jih obiskala, so me spomnile na slovensko stomatologijo, saj so si materiali in sistemi ter način dela močno podobni.

Po končani izmenjavi v Stavropolu sem se odpravila v biser Rusije in čudovito mesto, zgrajeno na kosteh, Sankt Peterburg. Tu sem pod mentorstvom priznanega ruskega profesorja ter maksilofacialnega in oralnega kirurga dr. Andreja Iliča Jeremenka opazovala in asistirala na *State Medical University I. P. Pavlov*, eni izmed petih vodilnih klinik v Rusiji. V mesecu juliju je bila omenjena klinika dežurna, zato so me dodelili oddelku za maksilofacialno in oralno kirurgijo, kjer je bil delovnik klub dežurstvu kar zaseden.

Jutra so se je začenjala z oddelčnim sestankom v ruščini, ki sem ga z znanjem hrvaščine in s pomočjo angleško govorečih pripravnikov ter profesorjev lahko spremljala. Vsak dan smo se najprej odpravili v operacijsko dvorano, sledili so pregledi pacientov, nastanjenih v bolnišnici. Opazovala sem kirurško terapijo flegmoznih vnetij, ki so v rusiji zelo pogosta, terapijo abscesov, tumorjev mandibule, zlomljenih čeljusti, videla sem kar nekaj Caldwell-Luc posegov.

Ena izmed zanimivejših terapij je bila terapija pacientov po resekciji mandibule zaradi tumorja. Tem pacientom so namreč iz njihove fibule oblikovali novo spodnjo čeljustnico, preoblikovano kost so za nekaj mesecev vstavili pod *musculus latissimus dorsi*, nato pa so kost skupaj z mišično kožnim režnjem presadili v področje mandibule.

Spremljala sem brahiterapijo pacientke s ploščatoceličnim karcinomom ustne votline

¹ Nina Bužančič, štud. dent. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

in lica, vse od kirurške vstavitve katetrov do radioterapije, ki jo je prejerala dvakrat dnevno. Že drugi dan radioterapije so mi zaupali spremstvo pacientke na onkološko kliniko, kjer sem pomagala onkologu dr. Andreju Litvinovem pri izvedbi terapije. Ti sprehodi so bili vsak dan bolj zanimivi, saj sem zaradi zgovornosti pacientke in njenega nerazumevanja angleščine bila prisiljena začeti govoriti rusko.

Vsak poseg, ki sem ga opazovala, so zraven kometirali profesor, specialisti ali pa pripravniki v angleščini in tudi v ruščini. Kadar je zmanjkalo angleškega strokovnega besed-

nega zaklada meni oziroma mojim mentorjem, sta nam prav prišla svinčnik in papir.

Vikende in proste popoldneve sem izkoristila za odkrivanje čarov severnega Kavkaza in v nadaljevanju študijskega obiska za ogled prečudovitega Sankt Peterburga. Seveda sem želela v obeh pogledih – strokovnem in tudi turističnem doživeti največ, zato je bilo moje rusko poletje zelo naporno, vendar nikakor vredno obžalovanja. Spoznala sem nov in precej drugačen svet, svet nasprotij, in se vrnila domov z željo po novih stomatoloških izkušnjah prihodnje leto.

Grega Kragelj¹

6. kongres otorinolaringologov Slovenije z mednarodno udeležbo

Tradicionalni kongres otorinolaringologov se odvija vsaka štiri leta; tokrat je bil gostitelj Kongresni center hotela Slon v Ljubljani. Če si izposodim misel prof. dr. Irene Hočevar Boltežar, predsednice združenja otorinolaringologov Slovenije Slovenskega zdravniškega društva, je *Ljubljana praktično bila na vrsti za kongres, kajti ravno v teh dneh mineva 100 let hospitalne obravnave otorinolaringoloških bolnikov v Ljubljani*. Temu pomembnemu dogodku je bilo posvečeno tudi uvodno predavanje profesorja Miha Žargija in docenta Janeza Fischingerja, ki sta z naborom zgodovinskega gradiva poskrbela, da trud predhodnikov ne bi izginil v pozabo. Za zaokroženje uvodnih misli je služilo še predavanje o konceptih sodobne klinike za otorinolaringologijo.

Sledili so sklopi predavanj, najprej o uporabi antibiotikov pri boleznih v področju glave in vratu, nato kirurgija stranske in sprednje lobanjske baze, nosu in obnosnih votlin, obsežna tema pristopov k diagnostiki in zdravljenju raka glave in vratu, motnje dihanja, govora in požiranja ter sklop o diagnostičnih postopkih in zdravljenju naglušnosti in gluhosti. Predstavljeni so bili tudi številni posterji z rezultati raziskav ali zanimivih primerov iz klinične prakse.

Posebno mesto pa so zasedla vabljenja predavanja uglednih tujih strokovnjakov s področja kirurgije glave in vratu, foniatrije, avdiologije in otologije. Morda na tem mestu ni odveč pripomniti, da so bili vabljeni predavatelji navdušeni tudi nad Slovenijo in vsem, kar imamo ponuditi tujemu gostu. Kot dokaz trditvi naj služijo besede dr. Harrisona, ki je rekel: *»My friends at home do not even know, where I am or where this country is. But I love it and would recommend it to anyone.«*

Odlično zastavljeni sklopi so kot veliko prednost poudarili sodelovanje med različnimi strokami in specialnostmi. Tako smo lahko prisluhnili mnenju otorinolaringologov, infektologov, onkologov in radioterapevtov, defektologom in drugim. Poudarili so, da je v današnjem času medicine še kako pomembno, da se sodelovanje podpira, saj je medicinsko znanje tako naraslo, da en sam človek ni sposoben nositi vsega bremena.

Dokaz o odlično zastopanjem kongresu je tudi obsežen zbornik, dolg več kot štiristo strani. Čestitke avtorjem prispevkov in predavateljem, vsem sodelujočim na kongresu, moderatorjem srečanja za vodenje razprave po posameznih sklopih predavanj in seveda vsem udeležencem. Se vidimo čez štiri leta.

¹ Grega Kragelj, štud. med., Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; grega.kragelj@gmail.com

Pitje kave povezano z manjšo umrljivostjo

The New England Journal of Medicine, maj 2012

Pitja kave zaradi (velike) vsebnosti kofeina ne štejemo za prvino zdravega življenjskega sloga, vendarle pa je ta priljubljen napitek tudi bogat vir protioksidacijskih in drugih biološko aktivnih učinkovin. Povezavo pitja kave z različnimi boleznimi in umrljivostjo so proučevali v številnih raziskavah, vendar so bili rezultati pogosto protislovni. Ameriški raziskovalci so skušali ta protislovja razrešiti z analizo podatkov, prospektivno zbranih v veliki raziskavi *National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study*, v kateri so sledili več kot 400.000 preiskovancev, ki ob vstopu v raziskavo v letih 1995–1996 niso imeli raka ali srčno-žilne bolezni. Veliko število preiskovancev je zagotovilo statistično moč za prikaz tudi šibkejših povezav in omogočilo analizo po nekaterih pomembnih podskupinah. Poročilo o izsledkih, ki so ga množično (in večinoma površno) povzeli tudi slovenski mediji, je bilo objavljeno v majski številki revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2012; 366: 1891–904).

V končno analizo so bili zajeti podatki za 229.119 moških in 173.141 žensk, ki so bili ob vstopu v raziskavo stari 50–71 let (srednja starost nekaj več kot 60 let). V približno 14 letih oziroma skupaj več kot 5 milijonih oseba-let sledenja je umrlo 33.731 moških in 18.784 žensk. Analiza po posameznih starost-

nih skupinah je pokazala, da je bilo pitje kave povezano z večjo umrljivostjo, vendar so bili pivci kave tudi pogosteje kadilci. Statistična analiza, v kateri so izločili vpliv kajenja in nekaterih drugih zavajajočih dejavnikov, pa je pokazala, da je bilo pitje kave povezano z manjšo umrljivostjo v odvisnosti od odmerka. V primerjavi s preiskovanci, ki niso pili kave, je bilo pri moških že pitje povprečno 1 skodelice* kave dnevno povezano s statistično pomenljivo manjšo umrljivostjo zaradi vseh vzrokov (razmerje tveganj za smrt 0,94; 95 % razpon zaupanja 0,90–0,99), največjo korist pa so imeli moški, ki so dnevno popili 4–5 skodelic kave (0,88; 0,84–0,93). Pri ženskah so statistično pomenljivo manjšo umrljivost zaradi vseh vzrokov zaznali pri tistih, ki so dnevno popile 2–3 skodelice kave (0,87; 0,83–0,92), korist pa je bila enako kot pri moških največja ob pitju 4–5 skodelic kave dnevno (0,84; 0,79–0,90).

Pitje kave je bilo obratno sorazmerno z umrljivostjo zaradi bolezni srca, bolezni dihal, možganske kapi, nezgode, sladkorne bolezni oziroma okužbe, ni pa vplivalo na umrljivost zaradi raka. Raziskovalci pa so poudarili, da zaradi opazovalne zasnovne raziskave za te rezultate ni mogoče sklepati, da odražajo razmerje med vzrokom in posledico.

* merska enota »cup of coffee« v ZDA pomeni 6 tekočinskih unč oziroma približno 180 ml. V raziskavi so imeli največjo korist preiskovanci, ki so popili skoraj 1 l kave dnevno. Takega načina uživanja pijače, ki je pripravljena s prelivanjem vrele vode čez grobo zmleto kavo, ne količinsko ne glede priprave ni mogoče primerjati z uživanjem kave, ki je najbolj razširjeno pri nas in drugje v Evropi.

Izpostavljenost makrolidnemu antibiotiku pri bolnikih z akutno okvaro pljuč povezana z boljšimi izidi

Chest, maj 2012

Temeljne raziskave so pokazale, da imajo makrolidni antibiotiki v pljučih protivnetne učinke, ki presejajo njihove protimikrobne lastnosti, kar bi bilo mogoče izkoristiti pri bolnikih z akutno okvaro pljuč. Raziskovalci z *Boston University School of Medicine* v Bostonu in drugih središč, ki sodelujejo v okviru mreže ARDSNet, so zato z analizo podatkov, zbranih v randomizirani raziskavi LARMA (angl. *Lisofylline and Respiratory Management of Acute Lung Injury*), iskali potrditev, da je izpostavljenost makrolidnemu antibiotiku povezana z boljšim razpletom pri teh bolnikih. V raziskavi, ki je potekala v 21 bolnišnicah v ZDA, so sicer primerjali dva pristopa k predihavanju ter zdravljenje z lizofilinom in placebom pri bolnikih, pri katerih je do največ 36 ur poprej prišlo do akutne okvare pljuč.

Antibiotik je v 24 urah po vključitvi v raziskavo prejelo skoraj 99 % bolnikov, je zapisano v poročilu v majski številki revije *Chest* (*Chest*. 2012; 141: 1153–9), od tega petina ma-

krolidni antibiotik, najpogosteje eritromicin (57 %) ali azitromicin (40 %). Bolniki, ki so prejeli makrolidni antibiotik, so imeli pogosteje kot ostali pljučnico ali sepso iz zunajpljučnega vira in so bili pogosteje predihavani z manjšim dihalnim volumnom, sicer pa med skupinama ni bilo statistično pomenljivih razlik v izhodiščnih značilnostih. V 6 mesecih sledenja je umrlo 23 % bolnikov, ki so prejeli makrolidni antibiotik, in 36 % bolnikov, ki niso prejeli makrolidnega antibiotika. Analiza, v kateri so izločili vpliv morebitnih zavajajočih dejavnikov, je potrdila statistični pomen razlike v umrljivosti (razmerje tveganj 0,46; 95 % razpon zaupanja 0,23–0,92), pa tudi da je bilo trajanje mehanskega predihavanja pri bolnikih, ki so prejeli makrolidni antibiotik, v povprečju krajše kot pri ostalih. V nasprotju z makrolidnimi pa izpostavljenost fluoro-kinolonskim ali cefalosporinskim antibiotikom ni bila povezana z boljšimi izidi.

532

Preživetje po presaditvi pljuč kadalca boljše kot ob čakanju na primernejši presadek

Lancet, avgust 2012

Kajenje darovalca je povezano s slabšim izidom presaditve pljuč, vendarle pa je preživetje posameznega prejemnika presadka boljše, če sprejme pljuča kadalca, kot če jih odkloni in čaka na možnost presaditve pljuč nekadalca, so v avgustovski številki revije *Lancet* (*Lancet*. 2012; 380: 747–55) poročali raziskovalci iz več središč v Veliki Britaniji. S tem so po

njihovem mnenju ovrženi pomisleki glede uvrstitve kadalcev med možne darovalce pljuč, opozorili pa so, da se je treba o vseh okoliščinah presaditve pljuč takega darovalca celovito pogovoriti s prejemnikom.

Raziskovalci so preučili učinek kajenja darovalca na 3-letno preživetje po prvi presaditvi pljuč možgansko mrtvega darovalca

odraslemu bolniku z analizo podatkov, zbranih v Britanskem registru presaditev v obdobju od julija 1999 do decembra 2010. Od skupaj 1.295 presaditev pljuč v tem obdobju jih je bilo 510 (39 %) opravljenih z organom darovalca, ki je kadil. Triletno preživetje po presaditvi pljuč kadilca je bilo statistično pomembno slabše kot po presaditvi pljuč nekadilca (razmerje tveganj za smrt 1,46; 95 % razpon zaupanja 1,20–1,78). Od skupaj 2.181 bolni-

kov, uvrščenih na seznam za presaditev, jih je umrlo ali bilo odstranjenih s seznama brez presaditve 37 %. Nadaljnje statistične primerjave so pokazale, da je bilo tveganje za smrt po presaditvi pljuč kadilca pomenljivo manjše kot vztrajanje na seznamu za presaditev (0,79; 0,70–0,91) in da so s tem največ pridobili bolniki, ki so bili na seznam za presaditev uvrščeni zaradi septične ali fibrotične bolezni pljuč.

Simptomi izgorelosti pri zdravnikih pogostejši kot pri drugih zaposlenih v ZDA

Archives of Internal Medicine, avgust 2012

Simptomi izgorelosti so pri zdravnikih pogostejši kot pri drugih zaposlenih v ZDA, so pokazali izsledki anketne raziskave, objavljene na spletni strani revije *Archives of Internal Medicine* (Arch Intern Med. 2012; 172: doi: 10.1001/archinternmed.2012.3199). Breme teh simptomov je posebno veliko pri zdravnikih urgentne medicine, splošne interne medicine in družinske medicine.

Raziskovalci iz bolnišnice *Mayo Clinic* v Rochesteru in drugih središč v ZDA so junija 2011 opravili nacionalno anketno raziskavo, na katero se je odzvalo 7.288 zdravnikov vseh specialnosti oziroma nekaj več kot četrtnina vseh k sodelovanju povabljenih zdravnikov. Primerjava s celotno populacijo ameriških zdravnikov je pokazala, da so bili preiskovanci nekoliko starejši in da je pri njih od diplome na medicinski fakulteti preteklo nekoliko več časa od povprečja, sicer pa so se v ostalih značilnostih razmeroma z njo razmeroma dobro ujemali.

Vrednotenje z vprašalnikom *Maslach Burnout Inventory* je pokazalo, da je o vsaj enem simptomu izgorelosti poročalo 45,8 % preiskovancev. Glede tega so bile med posameznimi

specialnostmi razmeroma velike razlike, saj je o vsaj enem simptomu izgorelosti poročalo več kot 60 % zdravnikov urgentne medicine in le nekaj več kot 30 % dermatologov. Rezultati so tudi pokazali, da je bilo 37,9 % preiskovancev čustveno izčrpanih, da je imelo 29,4 % preiskovancev visoko stopnjo občutka razosebjenosti in da je imelo 12,4 % preiskovancev občutek nizke stopnje osebne izpolnjenosti. Primerjava z naključno izbranim vzorcem zaposlenih odraslih Američanov je pokazala, da je bila razširjenost simptomov izgorelosti pri zdravnikih večja (37,9 % proti 27,8 %) in da so bili zdravniki tudi pogosteje nezadovoljni z razmerjem med delom in zasebnim življenjem (40,2 % proti 23,2 %).

Dejstvo, da ima skoraj 1 od 2 ameriških zdravnikov simptome izgorelosti nakazuje, da je vzrok tega problema zakoreninjen v delovnem okolju in ne v osebnoznih značilnostih nekaj občutljivih posameznikov, so zaključili raziskovalci. Snavalci usmeritev in zdravstvene ustanove bi se morale reševanja tega problema lotiti tako zaradi zdravnikov kot zaradi njihovih bolnikov.

Virusi razmeroma pogost povzročitelj pljučnice, zaradi katere je potreben sprejem v intenzivno enoto

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, avgust 2012

Virusi so razmeroma pogosto prisotni v dihalih bolnikov s pljučnico, zaradi katere je potreben sprejem v intenzivno enoto, in so lahko povezani s težkimi oblikami pljučnice, so v poročilu, objavljenem v avgustovski številki revije *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186: 325–32), zapisali korejski raziskovalci. Raziskovalci so pomen okužbe z virusi pri teh bolnikih preučili v retrospektivni kohortni raziskavi, v kateri so povzeli podatke, zbrane v medicinski dokumentaciji bolnikov, obravnavanih v eni intenzivni enoti univerzitetne bolnišnice.

V analizo so zajeli podatke za 198 bolnikov, od katerih jih je imelo 64 pljučnico domačega okolja, 134 pa pljučnico, povezano

z zdravstveno obravnavo. Bronhoskopijo z bronhoalveolarnim izpirkom so opravili pri 115 bolnikih, vzorce 104 bolnikov so testirali tudi na virusne okužbe s preiskavo PCR. Teste za virusne okužbe s to preiskavo so opravili tudi z vzorci iz nosnega dela žrela 159 bolnikov. Ugotovili so, da je imelo 35,9 % bolnikov bakterijsko okužbo, 36,4 % bolnikov pa virusno okužbo. Najpogostejši virusi so bili rinovirus, virus parainfluenze, človeški metapnevmonavirus, virus influence in respiratorni sincicijski virus, ki so jih odkrili pri 13,9–23,6 % bolnikov. Umrljivost bolnikov z virusno okužbo je bila podobna kot umrljivost bolnikov z bakterijsko oziroma bakterijsko-virusno okužbo (26,5 %, 25,5 % oziroma 33,3 %).

ESC 2012: prepoved kajenja v zaprtih javnih prostorih v Nemčiji najbolj koristila nekadilcem

European Society of Cardiology, avgust 2012

Številne evropske in druge države so sprejele zakone, ki prepovedujejo kajenje v zaprtih javnih prostorih, temu ukrepu pa so kmalu sledila poročila o njegovem takojšnjem pomembnem koristnem učinku na pojavnost srčno-žilnih dogodkov tako pri kadilcih kot pri nekadilcih. Najmanjša nemška zvezna država Bremen je to prepoved udejanjila s 1. januarjem 2008. Raziskovalci iz bolnišnice *Klinikum Links der Weser* iz Bremna so z analizo podatkov, zbranih v Bremenskem registru,

preučili učinek tega ukrepa na pojavnost srčnega infarkta z dvigom ST-spojnice. O ugotovitvah so poročali s plakatom, predstavljenim na kongresu Evropskega kardiološkega združenja, ki poteka v teh dneh v Münchnu.

V register je bilo v letih 2006–2010 zajetih 3.545 bolnikov, obravnavanih v Bremenskem centru za srce, ki zagotavlja primarno perkutano oskrbo področju s približno 800.000 prebivalci. Bolniki so bili stari povprečno 63 let, 72 % je bilo moških, 44 % jih je bilo aktivnih

kadilcev. Primerjava za obdobji 2006–2007 in 2008–2010 je pokazala, da se je z uveljavitvijo prepovedi kajenja pogostnost sprejema v bolnišnico zaradi akutnega srčnega infarkta z dvigom ST-spojnice v nekaj mesecih zmanjšala za 16 % (s povprečno 65 na povprečno 55 primerov mesečno) in se nato ustalila na tej ravni. Dodatne analize so pokazale, da je k temu prispevalo statistično pomenljivo zmanjšanje števila nekadilcev med bolniki, ki so bili sprejeti v bolnišnico zaradi akutnega srčnega infarkta z dvigom ST-spojnice, za pov-

prečno 26 %, medtem ko se število kadilcev med temi bolniki ni statistično spremenilo (oziroma se je celo povečalo za povprečno 4 %). Raziskovalci so izpostavili, da so s tem ukrepom največ pridobili nekadilci, mlajši od 65 let, katerih število se je med bolniki, sprejetimi v bolnišnico zaradi tega dogodka, zmanjšalo za 32 %. Odsotnost učinka prepovedi kajenja pri aktivnih kadilcih pa pripisujejo prevladujočemu učinku kajenja kot dejavnika tveganja, ki izniči korist drugih javnozdravstvenih ukrepov.

ESC 2012: zdrav življenjski slog povezan z bruto domačim proizvodom posamezne države in osebnim premoženjem (raziskava PURE)

European Society of Cardiology, avgust 2012

Breme nenalezljivih kroničnih bolezni, vključno z boleznimi srca in žilja, je vse večje tudi v revnejših državah. Cilj prospektivne raziskave PURE (angl. *Prospective Urban Rural Epidemiological*) je bil zato ovrednotiti razširjenost bolezni srca in žilja in dejavnikov tveganja zanje ter uporabo dokazano učinkovitih terapevtskih ukrepov v državah z različnimi stopnjami bruto domačega proizvoda (BDP). Prvi rezultati, predstavljeni na kongresu Evropskega kardiološkega združenja leta 2011 v Parizu, so pokazali, zaskrbljujoče slabo razširjenost uporabe zdravil v sekundarnem preprečevanju srčno-žilnih bolezni. Vodja raziskovalcev, ugledni prof. Salim Yusuf z Univerze McMaster v kanadskem Hamiltonu, je na letošnjem kongresu, ki poteka v teh dneh v Münchnu, to poročilo dopolnil s podatki o povezavi med makro- in mikroekonomskimi dejavniki ter dejavniki življenjskega sloga, ki vplivajo na zdravje.

Raziskava je zajela skoraj 154.000 preiskovancev iz 628 mestnih in podeželskih skupnosti v 3 državah z velikim bruto domačim proizvodom (BDP), 7 državah z večjim srednjim BDP, 3 državah z manjšim srednjim BDP in 4 državah z majhnim BDP. Rezultati, ki jih je v Münchnu predstavil prof. Yusuf, kažejo, da prebivalci revnejših držav uživajo manj sadja in zelenjave in da je pri njih delež energije iz maščob v prehrani manjši kot v bogatejših državah. Skupna dnevna poraba energije je pri prebivalcih revnejših držav znatno večja kot pri prebivalcih bogatejših držav, razlika pa gre izključno na račun večje porabe energije za ne-rekreacijsko telesno aktivnost (telesna aktivnost, povezana z delom in transportom). Prebivalci bogatejših držav sicer porabijo več energije za rekreacijsko telesno aktivnost, vendar s tem ne premostijo razlike, ki med najrevnejšimi in najbogatejšimi državami presega povprečno 2.000 met tedensko (kar

ustreza približno 10 uram hoje s hitrostjo 5 km/h). Kajenje je pri prebivalcih revnejših držav bolj razširjeno (vendar so pri tem zabeležili razmeroma velike razlike med spoloma zaradi kulturnih značilnosti nekaterih, predvsem islamskih držav), opuščanje kajenja pa manj razširjeno kot pri prebivalcih revnejših držav. Podobna razmerja so za večino opazovanih dejavnikov ugotovili tudi v primerjavi revnejših in bogatejših preiskovancev ne glede na državo, v kateri so živeli.

Pristopi k preprečevanju boleznih srca in žilja morajo biti za bogatejše in revnejše posa-

meznike ter za bogatejše in revnejše države različni, v zaključku opozoril prof. Yusuf, in pri tem posebej izpostavil zagotavljanje dostopnejše zdrave hrane. Predstavitev prof. Yusufa je kot vabljeni razpravljavec komentiral dr. David A. Wood iz Londona in izpostavil značilnosti raziskave, zaradi katere so njeni rezultati verodostojni. Rezultati po njegovem mnenju ne odgovarjajo na vprašanje ali je bolje biti reven ali bogat, vsekakor pa kažejo, da je glede zdravja biti reven pomembno dražje kot biti bogat.

Problemi anesteziologije iz zornega kota anesteziologa

Še je živa generacija zdravnikov, ki je narkozo poznala le kot kapljanje etra na gazo, tipanje pulza, opazovanje zenic in dihanja pa kot edini način in možnost nadzora bolnikovega stanja med narkozo. Ponavadi je bilo to opravilo spretnejše bolničarke, včasih pripravnika, v težjih primerih morda mlajšega zdravnika. Oba slednja pa sta morda bila celo manj izkušena kot spretnejša bolničarka. Vsa odgovornost med operacijo in narkozo je bila na operaterju.

Razvoj pa je bil nagel. Pojavljali so se vse boljši narkozni aparati, pozneje opremljeni tudi za umetno dihanje, respiratorji, elektronski aparati za nadzor življenjskih funkcij, novi anestetiki, relaksansi, nove anestezijske tehnike, nova medicinska spoznanja in ne na koncu razumljive težnje operativnih strok, ki so želele več možnosti za širjenje operativnih načinov zdravljenja. Tu pa amatersko narkotiziranje ni bilo več možno, niti varno. Nova dejavnost je v interesu bolnika zahtevala celega človeka. Nenazadnje tudi s pomočjo napredno razmišljujočih kirurgov je tako nastajala nova stroka. Zaradi svojih izkušenj predvsem z dihanjem so anesteziologi sodelovali pri zdravljenju bolnikov z ogroženimi vitalnimi funkcijami, ki so ležali navadno v tako imenovanih šok-sobah. Tako so anesteziologi postali tudi bolnišnični zdravniki, postopno prevzeli šok-sobe, jih preuredili in povečali v sodobno opremljene enote za intenzivno terapijo. Zadnja desetletja nastajajo v bolnišnicah oddelki za anestezijo in intenzivno terapijo, anesteziološke ambulante in enote za zdravljenje bolečine. Vsa ta dejavnost je danes že uveljavljena specializacija iz anesteziologije, ki deluje po istih zakonitostih kot vse druge specializacije medicine. Brez dvoma lahko trdimo, da je najpomembnejši uspeh tega razvoja znižanje števila incidenc – tudi s smrtnim izidom – med anestezijo na najnižji možni minimum. To pa je omogočilo kirurškim strokam do tedaj nesluten razvoj.

Švicarski kirurg H. V. Buff je v svojem pozdravnem nagovoru na evropskem kongresu

leta 1982 v Zürichu dejal: »Ko so anesteziologi prevzeli odgovornost za življenje bolnika med operacijo, se je končalo herojsko obdobje kirurgije.« Čeprav svečanemu trenutku primerno nekoliko vznesene, te besede dajo razumeti, da prehod tudi tu ni bil lahek, niti kratek, niti boleč. V pionirskem obdobju tisti, ki je anesteziral, naj si je bil to bolničar ali pripravnik, ni imel nikakršne strokovne kvalifikacije. Bil je v vsem podrejen operaterju, ki je kot zdravnik bil edini odgovoren za celotno dogajanje. Anesteziranje je torej bilo nekakšna pomožna dejavnost kirurgije, ki je pa razumljivo ni bilo pametno spustiti iz rok.

Tako torej v obdobju kapljanja etra na gazo. S prihodom anesteziologa pa se je to razmerje moralo spremeniti tako, da sta kirurg in anesteziolog postala tesna sodelavca, vendar suverena vsak na svojem področju. To pa ni bilo vedno lahko sprejeti. Operater je moral prilagoditi svojo v nekdanjih srednjeevropskih koordinatah tradicionalno poveljniško glavnost, ali pa se je anesteziolog spraševal: »Mar sem zato študiral in specializiral, da bom sedaj strelovod za preglasnega kolega na oni strani meje med sterilnim in nesterilnim, in je povrh tega morda ta še mlajši.«

Padale so omalovažujoče pripombe, pričkanje, katera stroke je težja, pomembnejša in katera manj. Najmanj je bilo pripravljenosti za karkšnokoli trezno razpravo o možnih organizacijskih spremembah, ki so na zahodu bile že realnost.

V neki bolnišnici je pri sicer jalovih razpravah o nagrajevanju po delu prišlo celo do poizkusov diskriminacije na področju osebnih dohodkov po vzorcu: incizija furunkla × din, anestezija za to incizijo pa × polovica din. Prske so bile zdaj bolj resne, zdaj smešne, in vse je včasih spominjalo na igrice Toma in Jerrija, ki na koncu le uvidita, da drug brez drugega ne moreta.

Vodstva bolnišnic so bile po navadi bolj na strani močnejših in temu primerna je bila tudi politika osebja, kratkovidna in brez vizije. Mladi zdravniki, ki so prihajali s fakultet, kjer pa tudi niso dobili kaj prida informacij,

so situacijo hitro dojeli. Raje so se odločali tudi za optično bolj privlačne, predvsem operativne stroke, nihče jih ni poizkusil motivirati za delo na anesteziologiji ali pa so to poizkušali le formalno. Tako je dotok zdravnikov na anesteziologijo bil pičel, fluktuacija – tudi v inozemstvu, kjer so anesteziologi takrat bili že visoko cenjeni in tudi dobro plačani – pa močna. Ni čudno, če so v neki večji slovenski bolnišnici leta 1956 bili trije anesteziologi, deset let pozneje, leta 1966 pa le še dva.

Tako je nesorazmerje med anesteziologijo in operativnimi oddelki postajalo vedno bolj neugodno, težave z normalnim potekom delovnega procesa na operativnih oddelkih pa vedno večje. Objektivni vzroki so še specializacija zunaj matične ustanove, ki je sicer precej dolga, a potrebna, zadnja leta pa tudi daljši dopusti, honoriranje nadur s prostim časom, dosledno odhajanje po dežurstvu domov, kraj-

ša pokojninska doba za ženske pa tudi močna feminizacija medicine, ki zahteva skrbno prilagajanje števila delovnih mest večjim izpadom. Pomembna pridobitev na tem področju je brez dvoma enoletni porodniški dopust. Manj znano pa je, da nosečnice že pred porodom, ko še niti ni nastopila porodniškega dopusta, ni dovoljeno razporejati na delovna mesta, kjer bi bile izpostavljene vplivom narkotičnih plinov. To pa so praktične vse operacijske dvorane.

Upoštevajoč vse navedeno postane razumljivo, da so kronične težave na operativnih oddelkih *non solum sed etiam* posledica odnosov do novonastajajoče specializacije, pa tudi slabe in kratkovidne personalne politike v preteklih desetletjih. Šele potem lahko iščemo napake in slabosti tudi pri anesteziologih.

Pač še en dokaz za pravilnost pregovora o najšibkejšem členu verige.

Jože Četina, Celje

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti od 1. aprila do 30. septembra 2012

Diplomanti medicine

Oman Anja	3. 4. 2012	Jerman Alexander	13. 6. 2012
Mihelag Mateja	4. 4. 2012	Rakušček Anja	13. 6. 2012
Božič Nina	10. 4. 2012	Strajnar Klavdija	13. 6. 2012
Dragonja Zala	10. 4. 2012	Verlak Dominika	13. 6. 2012
Prezelj Dolenc Vesna	10. 4. 2012	Vidmar Lovro	15. 6. 2012
Bizjak Boštjan	11. 4. 2012	Kalinšek Anja	18. 6. 2012
Rakar Gregor	11. 4. 2012	Serdinšek Matej	18. 6. 2012
Horvat Mojca	14. 5. 2012	Debevec Živa	19. 6. 2012
Trdina Peter	16. 4. 2012	Ptičar Maja	19. 6. 2012
Hafner Katja	17. 4. 2012	Božič Mateja	20. 6. 2012
Kadič Ivanač	17. 4. 2012	Eržen Urška	20. 6. 2012
Lebar Živa	20. 4. 2012	Rebernik Barbara	20. 6. 2012
Malukoski Dimche	23. 4. 2012	Maver Manja	21. 6. 2012
Lamovšek Mateja	24. 4. 2012	Bogataj Jernej	22. 6. 2012
Stojanov Barbara	23. 4. 2012	Boltežar Gašper	22. 6. 2012
Nastran Tatjana	25. 4. 2012	Čerpes Urban	22. 6. 2012
Rataj Andreja	3. 5. 2012	Pinter Žarko	22. 6. 2012
Kos Jure	7. 5. 2012	Vidmar Erik	22. 6. 2012
Špehar Ana	9. 5. 2012	Vrhovec Miloš	22. 6. 2012
Beznec Alja	14. 5. 2012	Žiberna Klemen	22. 6. 2012
Gregorčič Maja	15. 5. 2012	Korošec Peter	26. 6. 2012
Mesar Tomaž	16. 5. 2012	Sajnkari Daja	26. 6. 2012
Jeras Katja	17. 5. 2012	Vojnič Morana	26. 6. 2012
Kolar Vesna	21. 5. 2012	Blejc Alja	27. 6. 2012
Seničar Iva	22. 5. 2012	Pavlovec Fedja	27. 6. 2012
Vukovič Maja	23. 5. 2012	Bele David	27. 6. 2012
Gornik Ana	24. 5. 2012	Snoj Žiga	27. 6. 2012
Hribernik Nežka	28. 5. 2012	Černut Tjaša	29. 6. 2012
Bahor Eva	29. 5. 2012	Jugovar Nina	4. 7. 2012
Vudrag Borna	29. 5. 2012	Al Mahdawi Leyla	9. 7. 2012
Zupancič Anja	30. 5. 2012	Bizjak Tina	12. 7. 2012
Kisel Anja	4. 6. 2012	Lovišček Larisa	12. 7. 2012
Prelovšek Špela	4. 6. 2012	Kenda Polonca	18. 7. 2012
Škrjanec Pušenjak Maruša	8. 6. 2012	Jovanović Mirjana	19. 7. 2012
Gašperič Mateja	12. 6. 2012	Čatić Denis	25. 7. 2012
Šelb Julij	12. 6. 2012	Koder Mateja	26. 7. 2012

Diplomanti dentalne medicine

Štern Rok	6. 4. 2012	Kramar Alenka	11. 6. 2012
Pirc Blaž	18. 4. 2012	Krašovec Andreja	12. 6. 2012
Tasič Andraž	23. 4. 2012	Podrekar Špela	26. 6. 2012
Trpin Eva	25. 4. 2012	Pušnar Štebe Katja	27. 6. 2012
Kamnar Andraž	26. 4. 2012	Kosanović Petra	3. 7. 2012
Mršnik Tina	18. 5. 2012	Ferčec Klara	12. 7. 2012
Berginc Špela	25. 5. 2012	Novak Martina	17. 7. 2012
Gguraš Nina	20. 6. 2012		

Navodila sodelavcem Medicinskih razgledov

Uredništvo sprejema v obdelavo samo članke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Dele članka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele) mora spremljati dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Navodila so v skladu z *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. Popolna navodila so objavljena na spletnem naslovu: <http://www.icmje.org/>.

AVTORSTVO

Avtorji morajo izpolnjevati pogoje za avtorstvo. Prispevati morajo k zasnovi in oblikovanju oziroma analizi in interpretaciji podatkov, članek morajo intelektualno zasnovati oziroma ga kritično pregledati, strinjati se morajo s končno verzijo članka. Samo zbiranje podatkov ne zadostuje za avtorstvo.

Prispevku priložite izjavo o avtorstvu in avtorskih pravicah, ki je objavljena na spletni strani revije <http://www.medrazgl.si>. Izjavo morajo lastnoročno podpisati vsi avtorji. Dokler izjave ne prejmemo, prispevka ne bomo uvrstili v uredniški postopek. V sprememnem pismu naj bo naveden odgovorni avtor (s polnim naslovom, telefonsko številko in elektronskim naslovom), ki bo skrbel za komunikacijo z uredništvom in ostalimi avtorji. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu članka (po oddaji članka v uredništvo) morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddanega članka.

ETIČNA NAČELA

Pri prispevkih, ki obravnavajo raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije. Pri prispevkih, ki obravnavajo poskuse na živalih, mora biti iz besedila razvidno, da so bili opravljeni v skladu z etičnimi načeli.

TIPKOPIS

Prispevke pošljite na naslov uredništva: Medicinski razgledi, Korytkova 2, 1000 Ljubljana. Pošljite natisnjeno verzijo prispevka, datoteko prispevka na zgoščenki in originalne sli-

ke. Tipkopis naj bo natisnjen na belem pisarniškem papirju (pisava Times New Roman, velikost črk 12 pt, razmik med vrsticami 1,5, širina robov najmanj 25 mm), obsega naj največ 30 strani. Zgoščenska naj bo označena s priimkom prvega avtorja in imenom prispevka. Prispevke lahko pošljete tudi po elektronski pošti na naslov info@medrazgl.si.

Naslovna stran naj obsega naslov članka v slovenskem in angleškem jeziku. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedena naj bodo imena piscev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je delo nastalo. Avtorji, ki so v objavo poslano raziskovalno delo opravili s pomočjo določenega podjetja, naj le-to tu navedejo.

Izvleček in ključne besede. Druga stran naj obsega izvleček v slovenskem in angleškem jeziku. Izvleček naj obsega 150 do 250 besed. Izvleček raziskovalnega članka naj bo strukturiran (izhodišča, metode, rezultati, zaključki), izvlečki ostalih člankov naj bodo nestrukturirani. V izvlečku naj bo predstavljen osnovni namen članka, vsebinsko naj povzema in ne le našteva bistvene vsebine dela. Izvleček ne sme vsebovati kratic in okrajšav. Avtorji naj navedejo do sedem ključnih besed, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka.

Struktura članka. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati, razpravljanje in zaključki. Pregledni članki in primeri iz klinične prakse so lahko zasnovani drugače, vendar naj bo razdelitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna.

Tabele naj bodo vstavljene v besedilo članka na mestu, kamor sodijo. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, vsaka tabela mora biti navedena v besedilu. Pod tabelo sodi besedilo, ki naj vsebuje kratek naslov, v njem naj bodo pojasnjene tudi vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike morajo biti profesionalno izdelane ali fotografirane. Če so slike priložene v digitalni obliki, naj bodo zadostne kakovosti za tisk. Fotografije iz radioloških posnetkov in diapozitivov naj priskrbi avtor sam. Oddajte originalne slik oziroma fotografije, slik ne skenirajte sami. Črke, številke ali simboli na sliki morajo biti jasni, enotni in dovolj veliki, da so berljivi tudi na pomanjšani sliki. Fotografijam, na katerih se lahko prepozna identiteta bolnika, priložite pisno dovoljenje bolnika.

Na zadnji strani slike naj bo napisana zaporedna številka slike, ime prvega avtorja in naslov članka, v dvomljivih primerih naj bo označeno, kaj je na sliki zgoraj oziroma spodaj. Slike v digitalni obliki naj imajo zaporedno številko slike ter ime prvega avtorja.

Vsaka slika mora biti navedena v besedilu. Besedilo k sliki naj se nahaja v članku na mestu, kjer naj bi slika bila. Vsebuje naj zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika mora biti razumljiva, tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave s slike.

Merske enote naj bodo v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratic in okrajšav naj v besedilu ne bo preveč, saj se lahko izgubi preglednost nad njimi. Izjema so mednarodno veljavne oznake merskih enot in splošno uveljavljene okrajšave (npr. DNA, EKG ipd.). V naslovih in izvlečku naj ne bo kratic. Na mestu, kjer se kratica prvič pojavi v besedilu, naj bo le-ta polno izpisana, kratica pa naj bo napisana v oklepaju.

Literatura. Vsako navajanje trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference naj bodo v besedilu navedene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Referenca naj bo navedena na koncu citirane trditve. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Osebni dogovori (lahko je navedeno v besedilu) naj ne bodo navedeni kot reference. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki so v skladu s tistimi, ki jih uporablja ameriška *National Library of Medi-*

cine v *Index Medicus* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=citmed>). Imena revij krajšajte tako, kot določa *Index Medicus* (popoln seznam je objavljen na spletnem naslovu <http://www.nlm.nih.gov/>).

V citatu navedite vse avtorje. V primeru, da so avtorji več kot trije, navedite le prve tri in pripišite »et al«. Isto velja za navajanje urednikov knjig.

Primeri:

• **članek v reviji:**

Petek Šter M, Švab I. Bolniki s sočasnimi boleznimi v družinski medicini. *Med Razgl.* 2008; 48 (2): 205–11.

Bajuk Studen K, Preželj J, Kocjan T, et al. Mehanizmi srčno-žilne ogroženosti žensk s sindromom policističnih ovarijev. *Zdrav Vestn.* 2009; 78: 129–35.

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, et al. Blood pressure levels before dementia. *Arch Neurol.* 2005; 62 (1): 112–6.

• **članek v reviji, kjer je avtor organizacija:**

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl: 19–20, 24.

• **volumen s suplementom:**

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasakijski bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 Suppl 2: 275–82.

• **številka s suplementom:**

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (1 Suppl 2): 89–97.

• **posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.):**

Clement J, De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [izvleček]. *Kidney Int.* 1992; 42: 1285.

Jackson B, Fleming T. A drug is effective if better than a harmless control [pismo uredništvu]. *Nature.* 2005; 434 (7037): 1067.

- **knjiga:**

Ahčan U. Prva pomoč: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; 2005.

Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002.

Advanced Life Support Group. Acute medical emergencies: the practical approach. London: BMJ Books; 2001.

- **poglavje v knjigi:**

Možina M, Jamšek M, Šarc L, et al. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta; 2005. p. 1143–507.

Rojko JL, Hardy WD Jr. Feline leukemia virus and other retroviruses. In: Sherding RG, ed. The cat: diseases and clinical management. New York: Churchill Livingstone; 1989. p. 229–332.

Kone BC. Metabolic basis of solute transport. In: Brenner BM, Rector FC, eds. Brenner and Rector's the kidney. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; c2008. p. 130–55.

- **poročila s kongresov:**

Ferreira de Oliveira MJ, ed. Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS); 2002 Jul 28–Aug 2; Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; c2004.

10th International Psoriasis Symposium; 2004 Jun 10–13; Toronto, ON. Chicago: Skin Disease Education Foundation; 2004.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, et al. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, eds. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17–22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437–68.

- **doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge:**

Šabovič M. Mehanizem fiziološkega in farmakološkega raztapljanja krvnih strdkov [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1992.

Liu-Ambrose TY. Studies of fall risk and bone morphology in older women with low bone mass [doktorsko delo]. Vancouver (BC): University of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrsko delo]. Long Beach (CA): California State University, Long Beach; 2005.

- **pravne listine in zakoni:**

Zakon o zdravniški službi 1999. Uradni list RS št. 98/1999.

- **internetna stran:**

AMA: helping doctors help patients [internet]. Chicago: American Medical Association; c1995–2007 [citirano 2007 Feb 22]. Dosegljivo na: <http://www.ama-assn.org/>

- **članek na internetu:**

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [internet]. 2006 [citirano 2007 Jan 5]; 27 (1): 34–7. Dosegljivo na: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

- **knjiga na internetu:**

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. Harrison's online [internet]. 16th ed. Columbus (OH): McGraw-Hill Companies; c2006 [citirano 2006 Nov 20]. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx?resourceID=4>

- **podatkovna baza na internetu:**

Online Archive of American Folk Medicine [internet]. Los Angeles: Regents of the University of California. 1996 [citirano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.ucla.edu/>

- **članek na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

Kauffman CA, Bonilla HF. Trends in antibiotic resistance with emphasis on VRE. FPR [CD-ROM]. 1998; 20 (10).

- **knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

Kacmarek RM. Advanced respiratory care [CD-ROM]. Verzija 3.0. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.

- **računalniški program na CD-ju, DVD-ju ipd.:**

Meader CR, Pribor HC. DiagnosisPro: the ultimate differential diagnosis assistant [CD-ROM]. Verzija 6.0. Los Angeles: MedTech USA; 2002.

- **neobjavljeni prispevek:**

Laking G, Lord J, Fischer A. The economics of diagnosis. Health Econ. V tisku 2006.

UREDNIŠKO DELO

Uredništvo vsak prispeli članek pregleda. Nato vsebino prispevka oceni strokovni recenzent, ki avtorjem ni znan, prav tako strokovni recenzent ni seznanjen z identiteto avtorjev. Članek da uredništvo v pregled tudi lektorju za slovenski jezik, izvleček v angleškem jeziku pa lektorju za angleški jezik. Avtor na koncu dobi vpogled prve krtačne odtise, vendar na tej stopnji upoštevamo samo popravke tiskarskih napak. Krtačne odtise morate vrniti v treh dneh, sicer menimo, da se s popravki strinjate.

Medicinski razgledi

Medicinski pregledni, strokovni in raziskovalni članki

Glavni urednik

Črt Zavrnik

Odgovorna urednica

Saša Ilovar

Tehnični uredniki

Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

Uredniški odbor

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež,
Grega Kragelj, Sandra Mlakar,
Miha Oražem, Tomaž Rus, Špela Tevžič,
Bogdan Vidmar, Sonja Žarković,
Jan Žmuc, Danaja Žolger

Lektorji

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevar Gregorič

Lektor za angleški jezik

Ksenija Davidovič

Naslov uredništva

Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana
Tel., faks: (01) 52 42 356
<http://www.medrazgl.si>
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Številko so sofinancirali

Javna agencija za knjigo
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
Študentska organizacija Univerze v Ljubljani

Prelom

SYNCOMP d. o. o.

Tisk

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina
cesta IV/32-34, 1000 Ljubljana

Fotografija na naslovnici

Maja Jerše

Medicinski razgledi izhajajo štirikrat letno v 2100 izvodih. Cena izvoda je 6 €, za ustanove 10 €, za študente 4 €.

Copyright © Medicinski razgledi 2012

Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisanega privoljenja založbe je prepovedano.

Medicinski razgledi

Medical Review, Professional and Research Articles

Editor-in-Chief

Črt Zavrnik

Editor

Saša Ilvar

Production Editors

Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

Editorial Board

Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež,
Grega Kragelj, Sandra Mlakar,
Miha Oražem, Tomaž Rus, Špela Tevžič,
Bogdan Vidmar, Sonja Žarkovič,
Jan Žmuc, Danaja Žolger

Readers for Slovenian

Katarina Grabnar, Matej Klemen, Mateja
Hočevcar Gregorič

Reader for English

Ksenija Davidovič

Address

Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana
Tel., fax: (01) 52 42 356
<http://www.medrazgl.si>
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

The Journal is Abstracted/Indexed by

Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

The Issue is Subsidised by

Slovenian Book Agency
Faculty of Medicine, University of Ljubljana
Student Organization, University of Ljubljana

D. T. P.

SYNCOMP d. o. o.

Printed by

Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina
cesta IV / 32–34, 1000 Ljubljana

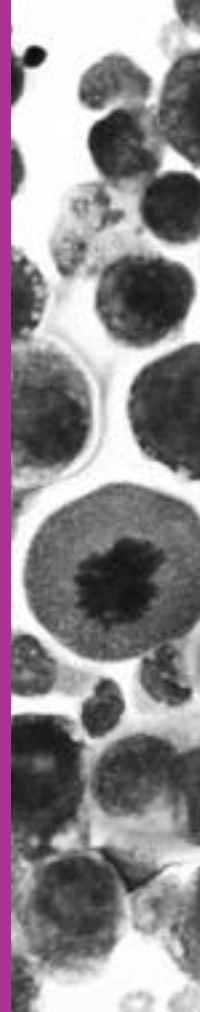
Front Cover

Maja Jerše

Medicinski razgledi issues four times a year. Printed in 2100 copies. The students price is 4 €, regular price for non-students 6 €, institutions 10 €.

Copyright © Medicinski razgledi 2012

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing from the publisher.



251–543

Pages

Anatomy of the Lungs – Vita Čebašek ◀	251
Pulmonary Physiology – Part One – Andraž Stožer, Jurij Dolenšek, Marjan Slak Rupnik ◀	269
Pulmonary Physiology – Part Two – Andraž Stožer, Marjan Slak Rupnik	291
Pulmonary Physiology – Part Three – Andraž Stožer, Jurij Dolenšek, Marjan Slak Rupnik ◀	309
Pneumoconioses – Maja Jerše ◀	329
Primary Tumours of the Pleura – Maja Jerše ◀	359
Epidemiology, Aetiology, Preinvasive Lesions And Classification Of Primary Pulmonary Tumours – Maja Jerše ◀	375
The Most Important Risk Factors for Respiratory Diseases – Jerneja Farkaš - Lainščak, Helena Koprivnikar, Andreja Kukec, Mitja Košnik ◀	409
Mucolytics, expectorants and antitussives – Metoda Lipnik Štangelj, Mihaela Zidarn ◀	425
Antiasthmatic Drugs – Mojca Kržan	433
Acute Pulmonary Thromboembolism – Dušan Štajer ◀	447
Pneumothorax – Miha Zavrl, Mihael Sok ◀	461
Pulmonary Hypertension and Cor Pulmonale – Matjaž Klemenc ◀	471
Atypical Pneumonia – Matjaž Jereb, Nina Kmet Lunaček ◀	485
Lower Respiratory Tract Symptoms in Family Practice – Nena Kopčavar Guček, Barbara Mazej Poredoš ◀	493
Pulmonary Tuberculosis with Unusual Radiographic Findings – A Case Report – Maruša Škrjanec Pušenjak, Renata Kopriva, Nadja Triller	501
Medical and Public Health Perspectives in the General History of Tuberculosis and the History of Tuberculosis among Slovenes – Senta Jaunig, Zvonka Zupanič Slavec	507
Reports ◀	525
News ◀	531
Letter to editor ◀	537
List of graduated students ◀	539