

## TOKSICNI PLUĆNI EDEM I PROMJENE VASKULARNOG PERMEABILITETA

R. PLEŠTINA

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada JAZU  
u Zagrebu*

*(Primljeno 8. II 1974)*

U općem dijelu prikazana je građa i funkcija pluća, patogeneza edema, plućne krvne žile, povećanje permeabilneta krvnih žila i uloga limfnog sustava u plućnom edemu. U specijalnom dijelu prikazan je plućni edem izazvan egzogenim otrovima. Autor je plućni edem podijelio u: 1. edem uzrokovan otrovima prirodnog porijekla (pirolizidinski alkaloidi, furanoterpeni, bakterijski toksini, 3-metilindol), 2. akcidentalno izazvan plućni edem (edemogenim plinovitim tvarima, narkoticima i lijekovima, pesticidima), 3. eksperimentalni plućni edem (alfa-naftil-tioureja, amonijeve soli, aloksan, nefrotični serum, terpentinski pleuritis). Na kraju je dodan popis literature koji sadrži 222 literaturna podatka.

Kao što se iz naslova razabire, ovaj je prikaz ograničen samo na one vrste plućnog edema što su uzrokovane egzogenim edemogenim tvarima. Težište je prikaza na patofiziološkim zbivanjima i svrha mu je pružiti čitaocu što više podataka sakupljenih iz rezultata mnogobrojnih, često raznorodnih, eksperimentalnih radova ili pak kliničko-epidemioloških studija. Poznavanje ovih činjenica, međutim, bit će korisno i za bolje razumijevanje plućnog edema druge etiologije pa i edema drugih organa i tkiva. Mnogobrojne hemodinamske, ventilacijske i druge abnormalnosti što nastaju u toku plućnog edema bit će razumljivije i shema racionalne terapije vjerojatno će biti manje stereotipna.

Bez obzira na etiologiju, plućni je edem redovito urgentno i dramatično stanje ne samo za laika već i za liječnika. Zbog nužnosti brze intervencije u pravilu ima malo vremena za anamnestičko utvrđivanje etiologije.

Opravdano se smatra da je plućnom edemu najčešće uzrok dekompenzirano srce. U takvim se slučajevima plućnom edemu često pridružuje i pleuralni izljev, no čini se da niti iz kliničkih studija (1, 2), a niti iz

eksperimentalnih radova (3) nije sasvim jasno da li je za to stanje pretežno odgovorno popuštanje desnog ili lijevog srca. O toj vrsti plućnog edema opširno se raspravlja u internističkim udžbenicima i nije predmet ovog prikaza.

Klinički sindrom edema pluća opisan je i kao posljedica boravka na velikim visinama (4, 5), a može se eksperimentalno izazvati i ozljedom mozga (6, 8) ili vagotomijom (9) odnosno ekscitacijom preoptičke regije mozga kao što je to slučaj u tzv. »preoptičkog plućnog edema« (10). *Reynolds* je uočio da se tu ne radi o fenomenu izazvanom oslobađanjem medijatora (7). Poslije su *Reynolds* i *Simpson* utvrdili da je ovaj tip plućnog edema uzrokovan stimulacijom kolinergičnih putova, a ne inhibicijom preoptičke regije mozga (11). To su dokazali time što su lokalnom aplikacijom muskarinske tvari karbahola izazvali identičan tip plućnog edema. Nedavno su *Park* i *Sutnick* (12) utvrdili da podraživanje preoptičke regije mijenja aktivnost površinskog sloja u plućima što je vjerojatno posredovano n. vagusom.

Plućni se edem redovito nađe i nakon bakterijskih infekcija (13) odnosno u slučaju endotoksemija (14). U slučaju antraksa, plućni edem dominira u kliničkoj slici bolesti (15, 16).

Velike doze zračenja također mogu izazvati plućni edem koji prethodi tzv. radijacijskoj pneumoniji (17). Nije sasvim jasno da li se tu radi o izravnom oštećenju žilnog endotela ili do edema dolazi posredstvom medijatorâ oslobođenih radijacijskom noksom.

Plućni je edem uobičajena komplikacija u pacijenata kojima su zatajile bubrežne funkcije. Ni u ovom slučaju nije jasno da li se radi o edemu nastalom uslijed hemodinamskih poremećaja ili je pak edem uzrokovan nekim drugim mehanizmom (18).

Akutni plućni edem što ponekad nastaje nakon operativnih zahvata na plućima ima prema *Ishikavi* i suradnicima (19) određene veze s aktivnošću kolinesteraze plazme. To zapažanje autori povezuju s činjenicom da reaktivator kolinesteraze, npr. PAM, djeluje izrazito povoljno na plućni edem što nastaje pri otrovanju organofosfornim spojevima.

Ima vrlo mnogo kemijskih tvari što su u stanju izazvati plućni edem, bilo da se radi o eksperimentalnom edemu u životinja, bilo o akcidentalnom otrovanju ljudi ili korisnih životinja. O ovim vrstama edema bit će govora u drugom dijelu ovog prikaza.

## GRAĐA I FUNKCIJA PLUĆA

O anatomskoj i histološkoj građi te fiziološkoj funkciji pluća ima mnogo podataka u svakom udžbeniku anatomije, histologije odnosno fiziologije. Nije mi stoga cilj ponavljati poznate činjenice, ali mi se čini korisnim skrenuti pozornost na nekoliko bitnih elemenata što mogu olakšati bolje razumijevanje materije ovog prikaza.

Ritmički pokreti normalnog disanja sisavaca uključuju centralno koordinirane pokrete ošita i rebara. Interpleuralni podtlak, odnosno elastičnost pluća prati pokrete prsnog koša što omogućuje pasivnu izmjenu zraka sve do plućnih alveola.

Desna srčana klijetka tjera krv iz plućne arterije kroz niz krvnih žila što tvore zajedno vrlo funkcionalni sistem plućne krvne cirkulacije. Krv u plućnim kapilarama što leže u interalveolarnim septima na taj je način najbliže kisiku i ponegdje ta barijera iznosi svega tisućinku milimetra.

Pluća čovjeka sastoje se od približno 300 milijuna alveola veličine 75 do 300  $\mu\text{m}$  u promjeru s površinom od kojih 70 četvornih metara. Epitelne stanice u alveolama najvjerojatnije su endodermalnog podrijetla i mogu postati fagociti. Brzo se obnavljaju i utvrđeno je da im je vrijeme polovične zamjene 4—7 dana (20). U toku intrauterinog života traheobronhalno stablo i alveole ispunjene su tekućinom koja se razlikuje od plazme i limfe a nije amnionska tekućina.

Površina endotela plućnih kapilara iznosi kojih 38 četvornih metara što čini otprilike 250  $\text{cm}^2$  po gramu plućnog tkiva (21). Imajući u vidu spomenutu veliku alveolarnu površinu može se predočiti koliki je potencijal plinske izmjene u plućima, kada taj prolaz nije ometan viškom ekstravaskularne tekućine. Povrh toga, plućna cirkulacija ima još jednu osobitost, a ta je da eritrociti prolaze kroz najtanje krvne žile brže nego plazma (22) što još više ubrzava izmjenu plinova između alveole i eritrocita u plućnoj kapilari.

Premda je kapilarna površina pluća tako enormno velika, količina krvi što se u svakom trenutku nalazi u plućnim kapilarama iznosi samo 70 do 100 mililitara. To je približno onaj volumen krvi što ga desna klijetka srca jednom sistolom ubaci u plućnu cirkulaciju. U čovjeka pri mirovanju eritrociti se u plućnoj kapilari zadržavaju otprilike tri četvrtine sekunde. Za napora to se vrijeme skraćuje čak na trećinu sekunde. No unatoč tome, pri neometanoj izmjeni plinova, eritrociti čovjeka koji miruje mogu primiti i prenijeti 250 mililitara kisika u minuti a pri velikom naporu količina se povećava čak na 5 litara kisika u minuti.

Bilo bi pogrešno shvatiti pluća kao organ s isključivo respiratornom funkcijom. Istina je da je respiracija glavna i najbitnija funkcija pluća i da svaka promjena u plućima, kao što je npr. edem, najprije i najviše poremeti disanje. No i ostale manje poznate funkcije pluća također su značajne, pa im se danas posvećuje sve veća pozornost. Na te, nerespiratorne funkcije pluća želim se samo ukratko osvrnuti.

Pluća su značajan *rezervoar krvi*. Utvrđeno je da pluća zdravog čovjeka u mirovanju sadržavaju do 10% ukupnog volumena krvi (23). Slične vrijednosti nađene su i u eksperimentima na psima (24).

Svojim razgranatim žilnim sustavom pluća igraju i značajnu ulogu u *filtriranju krvi* od embolusa i velikih slobodno cirkulirajućih stanica (25).

Obilnom krvožilnom mrežom i velikom respiracijskom površinom pluća sudjeluju u *regulaciji vode i topline* pri različitim fiziološkim i patološkim stanjima (26). U normalnim uvjetima u plućima se za 24 sata izgubi otprilike 350 kcal topline i kojih 250 ml vode.

*Otpuštanje plinovitog metabolita ugljikovog dioksida* normalna je respiracijska funkcija pluća. No i ostali metaboliti koji su hlapljivi na 37°C proći će alveolarno-kapilarnu membranu u skladu s fizikalnim svojstvima metabolita i osnovnim zakonima difuzije. Tako je npr. poznato da izdahnuti zrak u nekih bolesnika sadržava acetone (dijabetična acidoza), metilmerkaptan (jetrene bolesti), amonij (bubrežna insuficijencija). Nadalje je opće poznat miris alicina u osoba koje su jele češnjaka, pa miris alkohola nakon uživanja alkoholnih pića. I mnoga organska otapala, metabolizirana ili nemetabolizirana, nađu put do pluća. Treba ipak imati na umu da pri izlučivanju spomenutih hlapljivih tvari iz organizma udio pluća nije velik.

Pluća imaju značajnu ulogu i u *metabolizmu masti*. Tako su u stanju *de novo* sintetizirati masne kiseline (27) ili pak esterificirati lipide (28).

U metaboličkom smislu čini se da je najvažnija funkcija pluća pri stvaranju i obnovi površinskog sloja u alveolama. Ovaj je sloj kompleksna tvar sastavljena od lipida i polisaharida (29, 30). U tom kompleksu lipidna komponenta najvjerojatnije kontrolira površinsku napetost (31). Uloga nelipidne komponente, međutim, nije poznata. Nije sasvim jasna ni uloga cijele površinske membrane. Nema sumnje da oštećenje ili manjak tog sloja sudjeluje u patogenezi mnogih plućnih poremećaja. Značajna je uloga površinskog sloja naročito u nastanku plućnog edema, ali do sada nema plauzibilnih tumačenja na koji bi način taj sloj štiti pluća. Opširan prikaz građe i uloge površinskog sloja dao je *Pattle* (32).

U plućima nalazimo i velike količine različitih biološki aktivnih tvari, no uloga većine njih u plućima nije poznata.

U mnogih životinja, ali i u čovjeka plućno je tkivo bogato *histaminom* (33). Histamin nastaje dekarboksilacijom histidina a razara se enzimatski oksidativnom deaminacijom ili metilacijom. U pravilu, histamin se oslobađa tek nakon traume odnosno u anafilaktičnom šoku pri kojemu, uz ostale učinke, nastaje bubrenje endotela krvnih žila te stvaranje fibrinskih tromba. Sve je to veoma važno za plućnu hemodinamiku. Eksperimentalno se histamin iz pluća može osloboditi na mnogo načina. O ulozi tako oslobođenog histamina raspravljat će se u poglavlju o promjeni žilnog permeabiliteta. Farmakološko značenje endogenog histamina, ali i ostalih biološki aktivnih tvari opširno su prikazali *Aviado* i *Sadavongvivad* (34).

I *serotonin* se može izolirati iz plućnog tkiva, ali nije jasno da li potječe iz trombocita, mastocita ili jednih i drugih (35). Zna se, međutim, da se serotonin u plućima brzo razgradi oksidativnom deaminacijom pomoću monoaminoksidaze koja je nađena u plućima (36). Sintezu serotonina inhibira p-klorofenil alanin (PCPA) blokirajući hidroksilaciju triptofana (37). Za razliku od nalaza *Carrilla* i *Aviada* (38), nedavno je *Sadavongvivad* (39) utvrdio da PCPA ne smanjuje količinu serotonina u plućima.

Serotonin izaziva značajno povećanje otpora u prekapilarnim plućnim žilama mnogih životinjskih vrsta (40), ali ne i u čovjeka (41). Čini se najvjerojatnijim da to djelovanje počiva na izravnom učinku na glatke mišićne stanice (42).

Među *vazoaktivnim polipeptidima*, očito najznačajnije mjesto zauzima bradikinin, nonapeptid što se stvara iz bradikininogena, proteolitskim djelovanjem enzima kalikreina (43). Bradikinin djeluje snažno na plućnu cirkulaciju izazivajući vazodilataciju (44). Djelovanje bradikinina na žilni permeabilitet spomenut ću također u odgovarajućem poglavlju.

*Angiotenzin I* je dekaeptid, spoj sličan bradikininu, međutim, drugačijeg djelovanja. Također ga nalazimo u plućima, gdje se može aktivirati u mnogo aktivniji angiotenzin II (45). Prema tome, nameće se zaključak da pluća u znatnoj mjeri sudjeluju u stvaranju, prijetvoru i razaranju vazoaktivnih polipeptida, kojih je do sada utvrđen već znatan broj.

Za kateholamine, kao što su epinefrin, norepinefrin i dopamin odavno se znade da se nalaze u plućima mnogih sisavaca (46). No njihova fiziološka uloga još je uvijek predmet spekulacija.

Ima podataka da pluća sudjeluju u transformaciji ili pohranjivanju kateholamina dospjelih ovamo iz drugih organa, ali postoje i indirektni dokazi da se stvaraju i u plućima. Ovo je područje, međutim toliko opširno da bi zahtijevalo poseban prikaz.

#### PATOGENEZA EDEMA

Prema *Vissheru* u fiziologiji ima malo područja u kojima bi se moglo naći više pogrešaka u interpretaciji nego što je to s patogenezom plućnog edema (47). S fizikalnog stanovišta, a bez obzira na lokalizaciju, edem je stanje u kojemu je privremeno ili trajno nastao nesklad u brzini prolaza tekućine iz žilnog sustava i obrnuto. Pri tome je brzina izlaza tekućine veća od brzine njenog vraćanja u žilni sustav. Činilaca što reguliraju ove brzine ima vrlo mnogo. Prema sadašnjem shvaćanju (48) mehanizmi odgovorni za nastanak edema mogu se razvrstati u ove četiri skupine:

- (1) Povećana filtracija uslijed povećanja hidrostatskog tlaka (venska staza)
- (2) Smanjena apsorpcija uslijed smanjenja onkotskog tlaka plazme (hipoproteinemija u edemu gladi)
- (3) Povećana membranska permeabilnost izazvana izravnim ili posrednim djelovanjem na stijenku krvne žile (upala, vaskularni otrovi)
- (4) Opstrukcija limfnih žila izazvana nametnicima ili postoperativno (elefantijaza)

Ova se podjela zapravo ne razlikuje bitno od one što su je napravili *Cameron* i *Sheikh* 1951. godine (49) i koji su plućni edem podijelili prema etiologiji na: 1) hidrostatski, 2) osmotski, 3) neurogeni (adrenergički i kolinergični) i 4) endoteliogeni plućni edem.

U plućnom edemu nastalom iz hemodinamskih razloga ne može se u plućnom tkivu niti elektronskom mikroskopijom naći oštećenja ni endotelnih stanica ni bazalne membrane (50). Prema tome, hemodinamički tip edema zapravo je pojačani normalni proces izmjene tekućine unutar pluća.

Tekućina počinje transfundirati tek kada intrakapilarni tlak u plućima prijeđe 28 mm Hg, dakako ukoliko je koncentracija proteina normalna (51). Ukoliko se koncentracija proteina smanji, pa time padne i onkotski tlak, do izlaza tekućine iz kapilara dolazi pri odgovarajućem nižem tlaku.

Edemogene tvari mogu djelovati na dvije osnove. Ili utječu na hidrodinamske odnose između krvnih žila i perivaskularnog prostora, ili povećavaju permeabilitet žilnog endotela. Djelovanje jednim ili drugim putem može uslijediti na mnogo, često i nepoznatih načina.

Za plućni edem što nastaje nakon ulaska nekih tvari dišnim putem, *Gregory* je predložio receptornu teoriju (52). U današnje vrijeme, kada ima sve više dokaza da receptori igraju dominantnu ulogu u farmakološkim učincima mnogih tvari, *Gregory* smatra da bi i tvari kao što su ozon, kisik, dušikov oksid, pa tiourea i mnoge druge edemogene tvari izazivale plućni edem na taj način što bi stimulirale receptore za edem. Ovi bi se receptori, neurogenog podrijetla, nalazili ili u plućima ili izvan njih, a kemijske tvari bi ih podraživale došavši ili u pluća ili na neko drugo mjesto. No čini se da ova teorija nema mnogo odaziva među istraživačima koji proučavaju etiologiju plućnog edema.

Prema *Aviadu*, čak sve vrste plućnog edema mogu se svesti na povećanje kapilarnog hidrostatskog tlaka ili na povećanje permeabiliteta krvnih žila, kao što je to istakao u završnoj riječi simpozija o plućnom edemu (53).

Čini se ipak da pri povećanju žilnog permeabiliteta sve tvari što ga izazivaju mogu biti podijeljene na dvije skupine: prva se skupina sastoji od onih tvari koje povećanje permeabiliteta izazivaju oslobađanjem endogenih medijatora (histamina, serotoninina, bradikinina i drugih) i druga skupina, koja svoje djelovanje zahvaljuje izravnom djelovanju te kemijske tvari na žilnu stijenku (54).

U najvećem broju slučajeva nije, međutim, moguće odvojiti promjene što nastaju uslijed povećanja hidrostatskog tlaka od onih što nastaju povećanjem žilnog permeabiliteta, jer se uglavnom te promjene zbivaju istodobno.

Histološki prikaz pojedinih stadija u razvoju edema pluća dao je *Staub* sa suradnicima (55). Bez obzira na to da li je plućni edem izazivao povećanjem hidrostatskog tlaka u plućnoj cirkulaciji ili egzogenom kemijskom noksom, slijed događaja bio je identičan. Prema ovom autoru

postoje četiri prostora u kojima se tekućina može sakupljati, a to su 1) intersticijalno vezivo, 2) interalveolarni prostor, 3) alveolarni prostor i 4) zračni putovi.

Prihvatljivom se čini i ideja *Grossa* i suradnika (56), naime da se kao mikroskopski morfološki kriteriji za utvrđivanje postojanja plućnog edema uzmu prisutnost homogene acidofilne mase u alveolama i odvajanje vlakana vezivnog tkiva u adventiciji plućnih krvnih žila. Prije se ovaj posljednji kriterij pogrešno tumačio kao proširenje perivaskularnog limfnog prostora.

Za procjenu edema pluća u pokusnih životinja obično se koristi metoda što ju je primijenio *Joffe* (57), a koja se zasniva na računanju postotka kojim pluća sudjeluju u tjelesnoj težini tretirane odnosno kontrolne životinje. Težina pluća izražena postotkom tjelesne težine jest mjera intenziteta plućnog edema izazvanog na bilo koji način (8, 58, 59). Normalne vrijednosti, prema ovim autorima, kreću se od 0,61 u odraslih životinja do 1,00 u mladih štakora (60). *Carillo* i *Aviado* također navode slične vrijednosti, i to 0,67 za odrasle štakore (38).

Prema *Rabinu* i *Meyeru* (61), međutim, plućni se edem ne javlja sve do trenutka kada omjer težine pluća prema tjelesnoj težini ne premaši vrijednost od 1,20. Od 1,21 do 1,40 edem je pod znakom pitanja, 1,41 do 1,60 je lagani plućni edem, 1,61 do 2,00 umjereni edem a preko 2,00 edem je vrlo izražen.

Kvantitativnu metodu procjene plućnog edema u intaktnih eksperimentalnih životinja razradio je *Levin* sa suradnicima (62). Metoda je prilično komplicirana jer se temelji na određivanju volumena krvi u plućima izotopnom tehnikom i naknadnim računanjem iz dilucijskih krivulja.

Druga precizna metoda kojom se može pratiti nastajanje edema pluća *in vivo* temelji se na mjerenju količine ekstravaskularne vode uz korištenje izotopne tehnike (63). Međutim, ova je metoda prikladnija za one vrste plućnog edema što nastaju povećanjem hidrostatskog tlaka nego povećanjem permeabiliteta krvnih žila.

Jedan noviji način mjerenja i praćenja nastanka plućnog edema sastoji se u mjerenju vaskularne i ekstravaskularne temperature (64).

#### PLUĆNE KRVNE ŽILE

U odnosu na druge organe, plućna hemodinamika ima mnoge osobitosti. To se naročito ističe u posebnom, specifičnom reagiranju na različite vazoaktivne tvari. Farmakologiju plućne cirkulacije iscrpno je opisao *Aviado* (65), tako da će u ovom prikazu pojedini farmakološki učinci biti navedeni samo koliko to bude zahtijevalo razumijevanje mehanizma stvaranja plućnog edema.

Edem što nastaje djelovanjem neke fizičke ili kemijske nokse najčešće se temelji na povećanju permeabiliteta krvne žile pa je stoga po-

znavanje građe i funkcije žilne stijenke bitno za razumijevanje pojave i nastanka plućnog edema i pleuralnog izljeva izazvanih kemijskim tvarima.

Prilično je česta pojava da se sve male krvne žile svrstavaju u kategoriju kapilara, pa otuda nesporazumi kao što je npr. tvrdnja da bradikinin povećava permeabilitet kapilara (66). Jedinstvenog kriterija za anatomsku ili farmakološku podijelu malih krvnih žila nema, a pogotovo nema takve klasifikacije koja bi zadovoljila sve kriterije. O strukturi, veličini i rasporedu krvnih žila kao i o njihovu razvrstavanju ima više kompetentnih radova. Tako je *Bennett* sa suradnicima (67) predložio temeljito dokumentiranu klasifikaciju krvnih kapilara u sisavaca, koja se osniva na prisutnosti bazalne membrane, osobitostima endotela i postojanju ili nepostojanju pericitnog sloja. *Wiedman* (68) striktno je razlikovao prave kapilare od venularnih kapilara i venula, i naveo izračunate i eksperimentalno dokazane vrijednosti za njihov promjer, dužinu i kapacitet.

Spomenute se krvne žile bitno razlikuju kako po volumenu tako i po dužini. Prema ovim kriterijima očito je da se venule ni u kojem slučaju ne smiju zamjenjivati s kapilarama i obrnuto. Premda im se građa ne razlikuje bitno, veće dimenzije venula zapravo uvjetuju razlike u farmakološkim učincima.

*Rhodin* je na osnovi ultrastrukturnih razlika vrlo detaljno klasificirao početni venski dio krvožilnog sustava (69). Isti autor smatra da je venski dio mikrocirkulacijskog sistema mnogo osjetljiviji na mehaničke, kemijske i termalne nokse nego što je to arterijski dio. Veličinu, broj, dužinu, površinu svih krvnih žila od aorte do šupljih vena kao i tlakove i otpore što u njima vladaju opisao je i tablično prikazao *Zweifach* (48).

Plućne krvne žile razlikuju se u mnogim elementima od krvnih žila u ostalim organima. Plućne kapilare su kategorija krvnih žila čiji endotel nema fenestracija, a bazalna im je membrana kontinuirana (70—72). Prema *Fungu* i *Sobinu* (73) kapilare u plućima vrlo su kratke i međusobno spojene tako da su s obzirom na hemodinamiku zapravo prostor između dviju endotelnih ovojnica.

Za razliku od drugih, plućne su kapilare zapravo uronjene u zrak a ne u tekućinu. Upravo zbog toga potrebno je istaknuti mogućnost da se goleme količine tekućine izmijene kroz te kapilarne zidove. *Chinard* i *Enns* (74) iznose dokaze da se u normalnog psa količina tekućine što u jedinici vremena prođe kroz zidove kapilara, približava količini plućne cirkulacije.

Specifičnost anatomske građe plućnih krvnih žila i njihov odnos prema plućnim alveolama imaju za posljedicu posebnost mehanizma nastanka plućnog edema u usporedbi s edemom drugog organa ili tkiva. U perikapilarnom prostoru pluća u fiziološkim prilikama vlada reducirani tlak (75). Prema *Levinu* i suradnicima (76) perikapilarni tlak u normalnim plućima psa iznosi —9 mm Hg. Koeficijent filtriranja kroz zid kapilara iznosi tek 1/10 do 1/20 onog za kapilare mišića. Ovi rezultati upozoruju



da se stvaranje edema u plućnom tkivu ne može jednostavno definirati intravaskularnim silama i da u velikoj mjeri edem zavisi od promjena u perikapilarnim silama.

Intersticijalni tlak u plućima funkcija je intrapleuralnog tlaka (77), a *Howel* i suradnici dokazali su indirektnim načinom da je u intersticijalnom prostoru tlak zaista subatmosferski (78).

Prolaz tekućine iz plućnog krvotoka u pleuralni prostor, međutim, razlikuje se od prolaza tekućine u alveolarni prostor, premda u oba slučaja tekućina mora proći još jednu zapreku. Prema *Schneberger-Keeleyu* i *Karnovskome* (72), alveolarna barijera je za tekućinu još teže prohodna nego što je to endotelna barijera prema intersticiju. To se podudara sa zapažanjima *Rodbarta* i *Kira* (79) koji su utvrdili da je filtracija tekućine u alveolarni prostor inhibirana sve do trenutka kada vaskularni tlak nadmaši tlak zraka u alveolama za barem 12 cm stupca vode. Od trenutka kad se taj tlak postigne, filtracija u alveole je vrlo brza. Prema istim autorima, brzina prolaza tekućine iz žilnog sustava u pleuralni prostor izravno je ovisna o razlici intravaskularnog i intrapleuralnog tlaka. U plućima štakora debljina barijere zrak-krv iznosi 1,5  $\mu\text{m}$  (80).

#### POVEĆANJE PERMEABILITETA KRVNIH ŽILA

Još krajem prošlog stoljeća *Starling* je formulirao hipotezu o prolazu tekućina i kristaloida kroz intaktni žilni endotel u fiziološkim prilikama (81). On je tvrdio da je taj prolaz pasivni proces, i da su brzine i smjer prolaza ovisni o ravnoteži između hidrostatskih i osmotskih sila što djeluju kroz membranu. Pri tome je endotel trebalo zamisliti kao filter, prolazan za male molekule, a za veće samo kada su topljive u lipidima. *Starlingova* hipoteza i postavljeni zakoni nisu ni do danas odbačeni, premda su doživjeli brojne dopune i izmjene. Tako su *Pappenheimer* i *Soto Riviera* (82) i *Pappenheimer* i suradnici (83) dodali još i teoriju permanentnih pora u endotelu, dok su intercelularne spojeve smatrali nepropusnima. Teoretski zamišljene pore nisu nikada potvrđene elektronskim mikroskopom, premda je rezolucija današnjih mikroskopa znatno veća od postulirane veličine pora. Pore su doduše nađene, ali su one velike, rijetke i nalazimo ih samo u nekim krvnim žilama nekih organa.

*Taylor* i *Gaar* (84) mjerili su veličinu pora u plućnim kapilarama koristeći se radioaktivnim jodom vezanim na albumine i kristaloidni radioaktivni natrij. Našli su da je promjer pora u alveolarnoj membrani između 0,6 i 1 nm, dok je za pore u plućnim kapilarnim membranama proračunata veličina od 4 do 5,8 nm. Prema tome, alveolarna membrana predstavlja strukturu gustog celularnog tipa, dok plućne kapilare sačinjavaju vrlo propusnu strukturu s velikim porama.

*Palade* je pak smatrao da je mikropinocitoza mehanizam kojim tekućina prolazi kroz žilnu stijenku (85). *Jennings* i suradnici (86) navode *caeculae intracellulares* kao mogući put za makromolekule. Prolaz čestica

kroz endotel vjerojatno se zbiva svim spomenutim putevima, kao što to smatra *Casley-Smith* (87). *Jennings* i *Florey* (88) potvrdili su neka ranija mišljenja da u fiziološkim prilikama međustanični prostor nije put kojim se vrši izmjena vode i makromolekula između vaskularnog i perivaskularnog prostora. U istom radu autori su dali vrlo iscrpan i vrijedan prikaz svojstava endotela s obzirom na vaskularni permeabilitet u fiziološkim uvjetima.

Ipak, *Chambers* i *Zweifach* (89) raspravljajući o intercelularnom cementu navode da postoji mogućnost da proteinske molekule napuštaju krvnu žilu ne kroz endotelne stanice već između njih. Ovaj intercelularni cement smatra se kao »neživi« dio endotela, za razliku od žive stanice. Nakon djelovanja neke nokse, međutim, ovaj prolaz postaje znatno propustljiviji.

U patološkim uvjetima, odnosi se iz temelja mijenjaju, pa način i opseg kretanja tekućine poprimaju drugačije oblike.

Povećani permeabilitet krvnih žila u patološkim uvjetima jest stanje što ga je prije stotinu godina uočio i jasno opisao *Cohnheim* (90), a može biti izazvano različitim endogenim ili egzogenim tvarima (92—93).

U opisu upalnog procesa, u kojemu je edem jedan od četiri, još od *Paracelsusa* utvrđena simptoma, već se desetljećima navodi da je »... upalni proces u velikoj mjeri rezultat povećanog permeabiliteta...« (94). Taj je navod u tolikoj mjeri fundamentalan da se teško u njega može posumnjati. No, unatoč tome stvarno mjesto i uzrok povećanja permeabiliteta ni do danas nisu poznati.

Promjene permeabiliteta krvnih žila proučavane su naročito mnogo nakon termičkog, mehaničkog ili kemijskog oštećenja kože, pleure ili mišića. Kapilarni permeabilitet studiran je vrlo detaljno elektronskom mikroskopijom, korištenjem peroksidaze kao tracersa (95). O ulozu endotela u kapilarnom permeabilitet pisali su *Jennings* i *Florey* (88).

Povećanje permeabiliteta krvnih žila često je dvojako: venularno i kapilarno, i to se javlja ili u jednoj ili u dvije faze. Povećanje permeabiliteta krvnih žila nakon traume je bifazično: prva, neposredna, venularna faza, uzrokovana je lokalno stvorenim medijatorima i druga, kasnija, kapilarna faza, uzrokovana je izravnim oštećenjem kapilara (96). Povećanje permeabiliteta nakon opekline također je bifazično, rana venularna i kasna kapilarna faza (97, 98).

Nakon lokalne aplikacije toksina *Clostridium perfringens* prva je faza venularna. Izazvana je nespecifičnim oslobađanjem medijatora, a nakon ove javlja se duža kapilarna faza (99). Nakon aplikacije terpentina u pleuralnu šupljinu stvara se velika količina pleuralnog izljeva (100). I u ovom je slučaju utvrđeno da postoji bifazična promjena permeabiliteta, i to u neposrednoj fazi venularna, uzrokovana histaminom (93, 101), i naknadna kapilarna, koja se u stanovitoj mjeri može umanjiti piridinol karbamatom. To pokazuje da je permeabilitet ovdje barem dijelom uzrokovan endogenim faktorom, a ne sasvim izravnim djelovanjem terpentina (102). Prema *Majnu* i suradnicima (103) histamin i serotonin vrlo su aktivne tvari u promjeni permeabiliteta krvnih žila, ali su to uvijek samo

venularne lezije, jer do danas nema poznatih vazoaktivnih tvari koje bi djelovale povećanjem permeabiliteta kapilara (104). Poznato je, međutim, da oslobađanje vazoaktivnih tvari kao što su histamin, serotonin pa različiti kinini može biti izazvano upalnim ili toksičnim noksama odnosno u toku imunoloških reakcija. Oslobađanje takvih endogenih tvari ima značajnu ulogu u nastanku edema.

Oštećenje endotela krvnih žila zamijećeno je i nakon zračenja rendgenskim zrakama (105). U tom slučaju dolazi do promjena permeabiliteta krvnih žila s pojačanom pinocitoznom aktivnošću, što može dovesti do pojave edema, a s posljedicom gubitka velikih količina plazme. Endotelne veze čini se da u slučaju iradijacije nisu oštećene.

Nakon intraperitonealne aplikacije dekstrana štakorima također se povećava žilni permeabilitet. Istodobno su stanice kapilarnog endotela vrlo aktivne, ali se smatra da aktivacija kapilarnih endotelnih stanica nije patološko stanje koje prethodi povećanju permeabiliteta već se smatra zapravo obrambenom reakcijom i stoga je u stvari suprotnog učinka (106).

Način povećanja permeabiliteta još nije potpuno razjašnjen. *Rowley* zastupa ideju prema kojoj vazoaktivne tvari izazivaju venokonstrikciju, uslijed koje se povećava intravaskularni tlak s povećanjem permeabiliteta u zidu krvne žile (107). To mišljenje potvrđivao bi učinak lijekova što relaksiraju venokonstrikciju i u isto vrijeme antagoniziraju povećanje permeabiliteta. S ovom idejom ne slažu se radovi *Majna* i suradnika (108), pa *Nortovera* i *Nortovera* (109) jer ovi autori nisu našli nikakvih promjena u smislu povećanja ekspanzije u venulama. *Zweifach* (110), *Majno* i suradnici (111), *Majno* i *Leventhal* (108), *Buckley* i *Ryan* (112) drže da se permeabilitet vaskularnog endotela povećava zbog kontrakcije kontraktilnih struktura u endotelnim stanicama, nakon čega se endotelne stanice smanje i stvore se pukotine među njima.

Intercelularni prostori, bazalna i stanična membrana bogati su lipidima. Bazalna membrana je homogeni sloj debljine 50 do 60 nm i njen su glavni sastavni dio mukopolisaharidi. Čini se da esencijalne masne kiseline donekle utječu na intaktnost ovih membrana jer životinje deficitarne u esencijalnim masnim kiselinama razvijaju plućni ili bilo koji drugi edem mnogo prije i lakše nego normalne životinje (113).

Na permeabilitet utječe u znatnoj mjeri i koncentracija prisutnog kalcija i magnezija, jer se dodavanjem EDTA perfuzatu izoliranih pluća ubrzo razvija plućni edem (114).

*Delbarre* sa suradnicima pak nalazi neku povezanost između aktivnosti pseudokolinesteraze i kapilarnog permeabiliteta (115).

Lokalnom aplikacijom histamina u pluća *Pietra* i suradnici su utvrdili povećanje permeabiliteta bronhijalnih venula (116). Takvo selektivno djelovanje histamina autori su tumačili upravo postojanjem kontraktilnih fibrila u endotelnim stanicama samo bronhijalnih, ali ne i ostalih venula. *Florej* i suradnici pak smatraju da nema stvarne podloge za razlikovanje endotela u različitim dijelovima krvožilnog sustava (117).

Povećanje žilnog permeabiliteta može se izazvati i bradikininom (66, 118, 119). No pitanje je da li ovi autori razlikuju kapilare od venula, jer kada spominju povećanje žilnog permeabiliteta, uvijek govore o kapilarama, premda se to vjerojatno odnosi na venule.

Zbog dinamičnosti procesa dokazivanje i praćenje povećanja žilnog permeabiliteta u pravilu je komplicirano. U posljednje vrijeme intravenaska aplikacija koloidalnih čestica često se upotrebljava za tu svrhu. To je najčešće koloidalni ugljik kojemu su čestice veličine otprilike 30 nm. Ta metoda što su je opisali *Majno* i suradnici (103) zasniva se na činjenici da endotel krvne žile kojoj je permeabilitet povećan, propušta veće molekule (proteine) pa i manje čestice. Takve čestice, međutim, ne mogu proći i bazalnu membranu krvne žile pa se zadrže u stijenci. Ako se u trenutku povećanog permeabiliteta u krvnoj cirkulaciji nađu koloidalne čestice ugljika ili još sitnije čestice živina sulfida, prođu skupa s vodom i proteinima endotelnu membranu, ali ne i bazalnu membranu. Čestice u zidu krvne žile zaostanu još danima i mjesecima nakon nestanka iz cirkulacije. Iz cirkulacije ih uklanja retikuloendotelni sistem (RES) (120) i prema *Schumacheru* u zdravih životinja ne mogu se naći u drugim tkivima osim u RES-u (121).

Revijski prikaz upotrebe koloidalnog ugljika u utvrđivanju vaskularnog permeabiliteta dao je *Cotran* sa suradnicima (122).

Jedan drugi način utvrđivanja promjene permeabiliteta kapilara sastoji se u utvrđivanju omjera proteinskog sadržaja u limfi i plazmi dotičnog područja (123).

#### ULOGA LIMFNOG SISTEMA U PLUĆNOM EDEMU

Povećanje izlaza tekućine iz krvnih žila u plućno tkivo prati i povećanje limfnog otjecanja iz tog područja i to je jedan od prvih znakova nastanka plućnog edema (124, 125). Mogućnost kompenzacije nastajanja plućnog edema povećanim otjecanjem limfe ograničena je, jer limfne žile nisu u stanju prihvatiti svu izašlu tekućinu brzinom kojom ona izlazi iz krvnih žila kojima je permeabilitet povećan (61, 126).

Otjecanje limfe iz pluća štakora iznosi samo 0,3 ml/kg/sat (127). Ova se količina ne povećava bitno ni u situaciji povećanog pritoka kao što je slučaj u edemu, kada se limfnim putem može oteretiti samo 10% od količine što se stvori (128).

Za razliku od peritonealne strane dijafragme, pleuralna strana ima vrlo mali resorptivni kapacitet. Gotovo sav pleuralni izljev resorbira se skoro isključivo kroz donju medijastinalnu i kostalnu parijetalnu pleuru (129).

Limfne žile u plućima očito služe i kao put za migraciju fagocita (makrofaga) i kao drenažni sustav što sprečava akumulaciju tekućine u intersticijalnom prostoru pluća (130).

PLUĆNI EDEM IZAZVAN  
EGZOGENIM OTROVIMA

Kao što je već rečeno, edemogene tvari mogu djelovati na više raznorodnih, često i nepoznatih načina. No sve se konačno svodi na dva osnovna mehanizma: poremećaj hidrodinamskih odnosa između vaskularnog i perivaskularnog prostora i povećanje permeabilитета krvnih žila. Oba se učinka mogu postići izravnim ili pak posrednim djelovanjem egzogenog otrova. Pri posrednom načinu izazivanja plućnog edema vazoaktivni medijatori igraju redovito glavnu ulogu.

Podaci o djelovanju egzogenih edemogenih tvari uglavnom su rezultat eksperimentalno izazvanog edema na pokusnim životinjama i u manjoj mjeri na izoliranim plućima. Ima, međutim, i takvih podataka koji su sakupljeni iz kliničkih opažanja akcidentalnih plućnih edema nakon ekspozicije ljudi pojedinim edemogenim otrovima.

Egzogene tvari što ih navodim u ovom poglavlju nemoguće je razvrstati u skupine uzimajući kao kriterij način njihova djelovanja, jer je mnogima način djelovanja nepoznat. S obzirom na to što u ovom prikazu neće biti opisane sve edemogene tvari, proizvoljno sam ih razvrstao u tri skupine, i to: edemogene tvari prirodnog podrijetla, otrovi što se susreću pri akcidentalnim otrovanjima i edemogene tvari što se rabe u eksperimentalne svrhe.

*Edem uzrokovan otrovima prirodnog podrijetla*

*Pirolizidinski alkaloidi.* To je skupina od kojih stotinjak otrova što se nalaze u mnogim nesrodnim biljnim vrstama. Opisana su brojna otrovanja stoke pirolizidinskim alkaloidima a pripisuje im se i posebni oblik jetrene ciroze u ljudi. U pravilu su to jetreni otrovi, premda djeluju toksički i na druge organe. Toksikologija ovog tipa prirodnih otrova bit će predmetom jednog drugog prikaza.

Neki od pirolizidinskih alkaloida što su rutinski testirani u farmakološke svrhe izazvali su plućni edem i pleuralni izljev u pokusnih životinja (131—133). Međutim, sve do 1964. godine nalaz pleuralnog izljeva i plućnog edema smatrao se uzgrednim. Hidrotoraks se ponekad pripisivao hipoproteinemiji uzrokovanoj oštećenjem jetre a ponekad drenaži redovito prisutnog ascitesa kroz dijafragmalne limfne žile. Tako su *Stuart* i *Bras* (134) smatrali da je pleuralni izljev u djece koja su bolovala od venookluzivne bolesti na Jamaici bio posljedica limfne drenaže kroz dijafragmalne limfne žile. Kasnije je uočeno da su takve pojave bile posljedica izravnog oštećenja plućnog žilja.

Tek je prije desetak godina *Barnes* sa suradnicima upozorio na primarno oštećenje pluća kao uzrok pleuralnom izljevu i plućnom edemu (135).

Način na koji se razvija plućni edem nakon pirolizidinskih alkaloida nije u potpunosti jasan. Čini se da se pirolizidinski prsten mora u jetri konvertirati u pirolski (136) koji onda na sada nepoznat način povećava

permeabilitet kapilara u plućima pokusnih životinja. Plućni edem što nastaje nakon aplikacije pirolizidinskog alkaloida monokrotalina i njegova metabolita štakorima opisali su *Pleština* i *Stoner* (137).

*Furanoterpeni.* Stoka hranjena slatkim krumpirom što je bio inficiran gljivicama ili pak mehanički oštećen, ugibala je sa slikom plućnog edema (138—140). To je stimuliralo istraživače da izoliraju aktivnu edemogenu tvar pa je nedavno izdvojen furanoterpenoid 4-ipomeanol, koji je prirodni produkt što se stvara u oštećenim slatkim krumpirima (141). Aplikacijom 4-ipomeanola štakorima uspješno se reproducira plućni edem (141).

Ovaj tip edemogene tvari ponukao je istraživače da sintetiziraju srodne spojeve koji bi se onda koristili u istraživanju edemogenih svojstava (142).

Način na koji ova edemogena tvar izaziva stvaranje plućnog edema nije ni približno poznat.

*Bakterijski toksini.* Bakterijske infekcije, kako plućne tako i one izvan pluća često imaju za posljedicu popratni plućni edem. U nekim slučajevima plućni je edem glavni patološki nalaz u osoba umrlih nakon masivnih bakterijskih infekcija.

Premda su bakterijske bolesti dobro poznate s mnogih aspekata, činjenica je da poznavanje učinaka bakterijskih toksina nije potpuno. Stoga nije čudo da se još uvijek susreću brojni radovi u kojima se opisuju rezultati pokusa na životinjama kako bi se bolje razumjelo djelovanje pojedinih toksina.

To su u prvom redu toksin antraksa, pa stafilokokni toksini, endotoksini *E. coli*, plinske gangrene i drugi.

Popratni plućni edem u slučajevima bakterijske infekcije izvan pluća proučavali su *Riordan* i *Walter* (13) i prema njihovom mišljenju edem u nekim slučajevima nastaje povećanjem vaskularnog permeabiliteta a u nekim povećanjem kapilarnog hidrostatskog tlaka.

Vaskularne promjene u toku ranih upalnih reakcija nakon bakterijskih infekcija opisali su *Burke* i *Miles* (143) a rezultate topografskog studija povećanja vaskularnog permeabiliteta nakon bakterijskog oštećenja pluća opisao je *Hurley* sa suradnicima (144). Povećanje permeabiliteta ovog tipa upale uzrokovano je oslobađanjem nekih medijatora koji su ili oslobođeni iz pleure ili su potpuno endogeni.

Nakon intravenske aplikacije toksina antraksa štakorima glavni patološki nalaz jest plućni edem na koji antihistaminici, atropin, nikotin ili drugi lijekovi nisu uopće utjecali (16).

Zanimljivo je istaknuti da su štakori soja *Fisher 344* znatno osjetljiviji na toksin antraksa od ostalih sojeva (145). Ta činjenica nema za sada prikladna tumačenja.

*Daldorf* i *Beall* smatraju da toksin antraksa djeluje izravno na žilni endotel a ne preko medijatora (146). Oni negiraju njegovo djelovanje na kapilarni endotel.

Prema *Dalldorfu* i suradnicima letalni učinak toksina antraksa zasniva se na izazivanju promjena fizikalnih svojstava endotelnih stanica u plućnim kapilarama što dovodi do povećanja žilnog permeabiliteta i do stvaranja mikrotromba (16).

Toksini plinske gangrene imaju vrlo jak učinak na plućne kapilare (147). Povećanje kapilarnog permeabiliteta uzrokuje znatan gubitak plazme što pridonosi nastanku i progresiji šoka.

Nakon intravenske aplikacije stafilokoknog endotoksina majmunima nastupa intenzivan plućni edem (148). Elektronskom mikroskopijom najznačajnije su promjene nađene u endotelnim stanicama plućnih kapilara.

Endotoksin *Escherichia coli* dan u velikim dozama psima izaziva masivni plućni edem (149). Taj je endotoksin izazivao plućni edem čak i u perfundiranim plućima. Edemu je prethodila konstrikcija plućnih vena ili malih vena. To je vjerojatno dovelo do povećanja hidrostatskog tlaka u plućnim kapilarama s posljedicom nadvisivanja onkotskog tlaka i ubrzanim izlazom tekućine iz kapilara.

No i male doze toksina *E. coli* mogu izazvati edemogene učinke na plućima kao što su to pokazali *Snell* i *Ramsey* (14). Prema tome i sasvim blage bakterijske infekcije mogu pridonijeti toksičnom oštećenju pluća u bolesnika, što onda može imati potencirajući učinak na poremećene hemodinamske uvjete u starije osobe.

*3-metilindol* je metabolit što nastaje konverzijom L-triptofana i indol octene kiseline tijekom fermentacije u želucu preživača. Nakon oralne aplikacije 3-metilindola govedima i kozama razvio se intersticijski plućni edem (150). Ta činjenica djelomično osvjetljava etiologiju jedne već dugo poznate bolesti goveda. Kolika je uloga prirodnog triptofana u toj i sličnim bolestima samo je predmet spekulacije. Nije na odmet pripomenuti da su neutralni indolski derivati prisutni i u cigaretnom dimu.

#### *Akcidentalno izazvani plućni edem*

*Edemogene plinovite tvari.* Među akcidentalnim ili profesionalnim intoksikacijama edemogeni plinovi zauzimaju posebno značajno mjesto.

Opseg plućnog odgovora na inhalaciju toksičnih plinova ovisi o tome kojom od dvije osnovne komponente alveola reagira, da li vaskularnom ili alveolarnom membranom. Djelovanje na vaskularnu membranu ima za posljedicu obično brz nastup plućnog edema, dok se učinak na alveolarnu membranu iskazuje obično sporijim stvaranjem mnogoslojnih staničnih masa (151).

Premda je *kisik* normalni sastavni dio atmosfere, u nekim stanjima njegov višak odnosno manjak može izazvati štetne učinke. Žilno-alveolarna barijera čini se da je prilično osjetljiva na promjenu koncentracije kisika. Premda anoksija kompatibilna sa životom ne utječe na žilni permeabilitet u drugim organima, plućne kapilare reagiraju povećanjem permeabiliteta (152).

U učinku hipoksije na povećanje permeabiliteta plućnih kapilara ima mnogo radova, često sa suprotnim podacima. Tako *Korner* navodi po-

datke prema kojima smatra da nema dokaza da bi plućne kapilare bile osjetljivije na hipoksiju od onih u drugim organima (153).

Plućne krvne žile u toku hipoksije, hiperkapnije i acidemije reagiraju konstrikcijom (154). *Koenig* i suradnici su pokazali da se i eksperimentalno izazvanom alkalozom može prouzrokovati plućni edem (155).

Inhalacija čistog kisika dovodi do manifestnih promjena u plućima koje se očituju nestajanjem pinocitnih mjehurića u endotelnim stanicama, disrupcijom endotelne membrane i pojavom intersticijalnog edema (156).

Proučavanjem ultrastrukturnih promjena endotela plućnih krvnih žila, u miševa eksponiranih visokim koncentracijama kisika, *Adamson* i suradnici su našli kao najranije promjene bubrenje kapilarnog endotela, intersticijalni edem i migraciju leukocita u alveole (157). Isti autori smatraju da ovi nalazi govore za povećanje kapilarnog permeabiliteta i da prema tome postoji mogućnost da se radi i o hemodinamičkom efektu.

*Ugljikov dioksid*. Prema nekim autorima  $\text{CO}_2$  je prikladno sredstvo za bezbolno usmrćivanje životinja, ali *Poulsen* navodi da je  $\text{CO}_2$  u stanju izazvati plućni edem (158). *Fawel* i suradnici također su utvrdili plućni edem u štakora kada su ih usmrtili s  $\text{CO}_2$  (159). To potvrđuju i moja zapažanja.

*Barbour* i *Seevers* doduše navode da je  $\text{CO}_2$  u velikim koncentracijama u prvom redu narkotik, ali ipak spominju da izaziva i plućni edem u štakora (160).

*Dušikov dioksid* u koncentraciji od 20 mg/kg (20 ppm) može nakon jednosatne inhalacije izazvati plućni edem u štakora (59). Pri tome su mlađe životinje znatno manje osjetljive od odraslih što je u suprotnosti sa spoznajom o općenito većoj osjetljivosti nezrelog organizma.

Akcidentalno otrovanje dušikovim dioksidom opisao je *Kleinfeld* (161).

*Sumporov dioksid* je čest onečišćivač atmosfere industrijskog područja, no njegovi biološki učinci nisu u potpunosti poznati.

Ekspozicija sumporovu dioksidu ima za posljedicu fudroajantni nastup plućnog edema, koji se histološki očituje stvaranjem subendotelnih alveolarnih mjehura (56).

Toksične učinke sumporova dioksida na respiratorni trakt proučavali su *Dalhamn* i *Rhodin* i utvrdili da  $\text{SO}_2$  utječe u znatnoj mjeri na mukoznu sekreciju u početnom dijelu respiratornog trakta, a da ne izaziva morfološke promjene sluznice (162). O toksičnim učincima sumporova dioksida opširnije raspravljaju *Pattle* i *Burgess* (163).

Međutim, ni u jednom od spomenutih radova ne objašnjava se mehanizam kojim nastaje plućni edem u pokusnih životinja a niti u kolikoj se mjeri rezultati eksperimentalnog plućnog edema mogu ekstrapolirati na čovjeka izloženog malim dozama ovog otrova.

*Fosgen* se svakako ubraja među najpoznatije edemogene plinove. Učinak mu je tako pogibeljan da se upotrebljavao kao bojni otrov. Čini se da nema dvojbe da ovaj plin ima najjače djelovanje na membranama



plućnih kapilara. S obzirom na to što se vrlo brzo hidrolizira, ne dopiye se resorbirati u cirkulaciju i izazvati toksične učinke i u drugim tkivima (164).

Akcidentalno otrovanje fosgenom opisali su *Cordasco* sa suradnicima (165) pa *Everet* i *Overholt* (166). U spomenutim akcidentalnim otrovanjima terapija se bazirala isključivo na simptomatskim zahvatima.

U preživjelih nakon prestanka ekspozicije dolazi do potpune resorpcije edemske tekućine (167).

Mehanizam djelovanja fosgena proučavali su na perfundiranim plućima *Daly* i suradnici (168). U novije vrijeme *Diller* i suradnici (169) detaljno su proučavali fosgenske učinke pomoću svjetlosne i elektronske mikroskopije a i rendgenološki.

*Dimetil sulfoksid* je jedno od mnogih otapala što se koriste u industriji i u eksperimentalnom radu. Nakon akutne ili opetovane inhalacije razviju se edematozne promjene u plućnom tkivu štakora (170). Lokalnom, intrapleuralnom aplikacijom, dimetil sulfoksid može proizvesti jake upalne promjene s posljedicom stvaranja velikih količina pleuralnog izljeva (171).

Nakon akcidentalne ekspozicije *diklorometanu Hughes* je opisao nastup plućnog edema u mladog muškarca, koji je preživio incident nakon simptomatske terapije (172).

Iritirajući plin *keten* ( $\text{CH}_2 = \text{CO}$ ) teži je od zraka a ima jako edemogeno djelovanje vrlo nalik na ono fosgena (173).

*Nikaljni karbonil* najtoksičniji je spoj nikla. Njegove učinke na eksponirane ljude proučavali su *Sunderman* i *Kincaid* (174). To je tekućina niskog vrelišta i upotrebljava se kao katalizator u kemijskoj industriji. Ubrzo nakon prekomjerne ekspozicije njegovim parama nastupa plućni edem, koji, ukoliko se ne prepozna odmah, može završiti letalno. Takav slučaj s letalnim ishodom opisao je *Jones* (175).

Polimeri polivinil klorida tzv. *produkti pirolize*, mogu u prisutnosti kisika izazvati plućni edem u eksponiranih radnika (176).

*Litijev hidroksid* upotrebljava se u nekim proizvodnim procesima, ali premda je otrovan, nema većeg značenja u profesionalnim intoksikacijama. No nakon jednog incidenta u eksponiranih je radnika nastupio plućni edem koji je u jednog radnika završio fatalno (177).

*Kadmijev oksid*. Pri radu s kadmijem treba imati na umu mogućnost oksidacije i stvaranja toksičnog kadmijeva oksida. Udisanje tog oksida u toku acetilenskog zavarivanja uzrokovalo je akutni nastup plućnog edema u radnika koji se oporavio nakon simptomatske terapije (161).

*Narkotici i lijekovi. Heroin*. Plućni je edem poznata komplikacija prekomjerne doze narkotika, npr. heroina (178). Način nastanka te vrste edema ostaje, međutim, nepoznat. Postoje spekulativna razmatranja da bi se moglo raditi o mehanizmu putem izazivanja acidoze i hipoksije ili pak da bi ta vrsta plućnog edema bila uzrokovana centralnim mehanizmima.

*Metadon (Heptanon)*, strukturno nalik na morfin i heroin, izazvao je plućni edem u mladića koji je uzimao i prethodno prekomjerne doze morfija i heroina (179).

*Maillis* i *LaRosa* također potvrđuju mogućnost nastanka plućnog edema nakon metadona (180).

*Tiosemikarbazid* injiciran štakorima intraperitonealno izaziva plućni edem 1—2 sata nakon aplikacije. Po svom mehanizmu čini se da je hidrostatskog podrijetla (181).

Prekomjerna doza *Libriuma* (klordiazopoksida) izazvala je akutni plućni edem u odraslog muškarca (182). Treba istaknuti da je pacijent zloupotrebom injicirao sam sebi intravenski dozu od 30 mg lijeka namijenjenog za oralnu upotrebu.

U nekim slučajevima, veće doze *barbiturata* mogu također izazvati plućni edem (183). Kao i u mnogim drugim slučajevima, nije jasno da li edem nastaje izravnim djelovanjem barbiturata ili uslijed poremećaja u središnjem živčanom sustavu odnosno zbog popratne hipoksije.

*Propil hekseđrin* je simpatikomimetik što se upotrebljava u pripravcima za dekongestiju nosne sluznice. Nekoliko sati nakon što je progutao 250 mg ove tvari, inače zdravi muškarac, dobio je vrlo jak plućni edem koji je naknadno bio popraćen opsežnim perikardijalnim izljevom (184). Bolesnik je preživio incident i potpuno se oporavio nakon nekoliko dana.

*Pesticidi. Parakvat*. Mnogo upotrebljavan herbicid s djelatnom tvari parakvat ima štetno svojstvo izazivanja plućnog edema u čovjeka što nastupa prije fatalne plućne fibroze. Već 1966. godine *Clark* i suradnici (185) utvrdili su da parakvat specifično oštećuje pluća nakon oralne, dermalne ili intraperitonealne aplikacije štakorima, miševima, psima ili kunčićima. Nakon ovih autora toksikologiju parakvata opisali su mnogi drugi (186, 187).

Nakon parenteralne aplikacije psima parakvat izaziva ne samo hemoragiju pluća već i edem i alveolarni eksudat a upala i fibroza nastupaju naknadno (188).

Premda je mehanizam djelovanja parakvata mnogo proučavan, osobito s obzirom na njegove zakašnjele učinke, pravi način djelovanja na pluća nije još poznat.

Neki autori smatraju da parakvat oštećuje površinski sloj u alveolama (189), i da na taj način omogućuje razvoj edema.

Zanimanje za ovaj spoj je veliko, ne samo sa znanstvenog aspekta već i iz praktičnih razloga jer su otrovanja parakvatom brojna i redovito fatalna. *Gardiner*, međutim, opisuje akcidentalno otrovanje parakvatom nakon kojeg je pacijent preživio (190).

*Paration* je vrlo otrovan insekticid kojeg se djelovanje na insekte i čovjeka temelji na inhibiciji acetilkolinesteraze. Pri otrovanju čovjeka, kliničkom slikom dominiraju kolinergični simptomi pa se ostali učinci redovito ne zapaze.

Čini se, međutim, da je plućni edem česta popratna pojava pri otrovanju parationom (191). Nije jasno da li i uolikoj mjeri plućnom edemu pridonosi pojačana bronhijalna sekrecija a uolikoj je mjeri on

uzrokovao centralnim učincima acetilkolina. U tom bi slučaju pripadao skupini tzv. neurogenih plućnih edema. No, bez obzira na etiologiju, specifična terapija parationskog otrovanja atropinom i reaktivatorima kolinesteraze brzo dovodi do potpune resorpcije edemske tekućine.

#### *Eksperimentalni plućni edem*

*Alfa-naftil tiourea (ANTU)* bio je donedavno mnogo upotrebljavan rodenticid, koji je u mnogim zemljama uklonjen iz prometa uglavnom zbog opasnosti od prisutnih onečišćenja (192). Inače je to jedna od najpoznatijih tvari kojom se može izazvati plućni edem pa je mnogo i upotrebljavan u eksperimentalne svrhe. Mehanizam djelovanja, međutim, ni do danas nije poznat.

Učinak se pokazuje samo na plućima bez obzira na put kojim je tvar ušla u organizam (124, 193).

Akutna oralna LD<sub>50</sub> vrijednost za odrasle štakore iznosi 7 mg/kg pri čemu su mladi štakori i do sedam puta manje osjetljivi od odraslih (194). Zamorčad je rezistentna na toksične učinke ANTU (195).

Porast relativne težine pluća u životinja trovanih sa ANTU je brz, alveolarni i perivaskularni edem razvija se kratko vrijeme nakon aplikacije otrova (193), ali čak i nakon vrlo velikih doza treba proći neko vrijeme da se plućni edem i pleuralni izljev razviju (196). Pojava pleuralnog izljeva također je brza i već četiri sata nakon peroralne aplikacije letalne doze nalazimo velike količine izljeva u prsištu (137). U preživjelih štakora plućni edem i pleuralni izljev se u potpunosti resorbiraju u vremenu do četiri dana (197, 198).

Sadržaj proteina u pleuralnom izljevu vrlo je visok i iznosi 70 do 75% od onoga u plazmi (137, 199).

Autori se ne slažu o tipu lezije što nastaje nakon aplikacije ANTU. Prema *Greenu* ANTU ne izaziva povećanje hidrostatskog tlaka u lijevom atriju (200). Čini se da se svi autori slažu da se u edemu izazvanom s ANTU radi isključivo o povećanju permeabiliteta plućnih krvnih žila. No, točna lokalizacija ovih oštećenja još nije sasvim jasna. Jedni smatraju da je oštećenje venularnog tipa (201). Na temelju nalaza elektronske mikroskopije *Cunningham* i *Hurley* tvrde da ANTU izravno oštećuje endotel kapilara u plućima (202). *Meyrick* i suradnici pak nisu mogli utvrditi za ovaj otrov da li izaziva kapilarne ili venularne lezije (196). *Pleština* i *Stoner* su našli povećanje permeabiliteta venula, ali je koloidalnog ugljika bilo i u interalveolarnim septima (137). Neslaganje autora o tipu izazvane lezije može se tumačiti mogućim onečišćenjima u aktivnoj tvari, razlikama u putovima aplikacije, dozama ili pak razlikama u sojevima životinja.

Unatoč nepoznavanju mehanizma kojim ANTU izaziva plućni edem, ova tvar ostaje vrlo korisno oruđe za proučavanje plućnog edema.

*Amonijeve soli.* Amonijev klorid upotrebljavao se od davnine kao djelatni sastojak u različitim magistralnim ekspektorancijama. Poznato je, međutim, da se parenteralnom aplikacijom bilo kojeg amonijeva iona

može izazvati plućni edem u pokusnih životinja (203). S obzirom na dobru reproducibilnost, amonijeve soli često se rabe za izazivanje plućnog edema u proučavanju različitih fenomena (137, 201).

Već nekoliko minuta nakon intraperitonealne aplikacije dovoljne doze amonijeva sulfata nastupa plućni edem, koji progredira velikom brzinom. U prsištu se nikada ne nalazi izljeva. Životinje samo iznimno prežive jedan sat ukoliko se edem razvio u potpunosti. Ako pak prežive, edemska se tekućina brzo i potpuno resorbira a životinja se oporavi već kroz 1—2 sata.

Većina autora (49, 204) pripisuje nastanak plućnog edema nakon aplikacije amonijevih soli djelovanju adrenergičnog sistema jer se daje spriječiti blokatorima adrenergičnog sistema. Neki pak autori (205, 206) povezuju edem pluća nakon davanja amonijevih soli s povećanjem količine histamina u plućima.

Čini se da je u ove vrste otrovanja povećan permeabilitet isključivo u plućnim kapilarama (207), a ne i u venulama. Ultrastrukturne promjene u plućima više naliče na one u kemijski izazvanom plućnom edemu negoli na onaj nastao iz hemodinamskih poremećaja. Histološki je dokazano da se u endotelu krvnih žila nakon primjene amonijeva sulfata stvaraju mjehuri u kojima nikada nije nađen koloidalni ugljik.

Proteinski sadržaj edemske tekućine vrlo je visok. Pojedine frakcije edemske tekućine, međutim, siromašnije su proteinima od drugih, što *Nitta* i *Staub* tumače bronhosekretornim učinkom amonijeva iona, odnosno djelomičnom resorpcijom vode iz pojedinih dijelova respiratornog prostora (208).

*Adrenalin*. Intravenskom aplikacijom 2 mg/kg adrenalina štakorima izaziva se masivni plućni edem nakon kratkog vremena (209). Smatra se da je ovaj tip edema uzrokovan sistemskom arterijskom hipertenzijom, povećanim arterijskim tlakom i povećanjem bronhijalnog arterijskog krvnog dotoka što je sve izazvalo povećanje hidrostatskog kapilarnog tlaka koji je onda nadmašio onkotski tlak.

Detaljni mehanizam kojim se adrenalinski plućni edem izaziva još je nejasan. Svi spekulativni zaključci temelje se na osobitostima ovog tipa edema što se može agravirati ili ublažiti različitim farmacima. Ostaje činjenica da unatoč brojnim radovima na ovom području (210) patofiziološki mehanizam do danas nije jasan.

Ganglioblokatori, kao npr. heksametonijum, uspješno suzbijaju plućni edem izazvan epinefrinom u kunića (211), ali ne djeluju na druge vrste plućnog edema, a ni u drugih životinjskih vrsta ne utječu na adrenalinski plućni edem.

Diuretici nisu značajnije utjecali na razvoj plućnog edema izazvanog epinefrinom, jedino su utjecali na preživljavanje (212).

Hidergin u dozi od 0,30 mg/kg u potpunosti je zaštitio kuniće od plućnog edema nakon aplikacije adrenalina, ali nije imao učinka na edem izazvan salicilatima ili tioureom (213).

*Aloksan*. Edemogeno djelovanje aloksana prvi je utvrdio *Peralta* još 1945. godine (214).

U toku istraživanja aloksanskog dijabetogenog djelovanja, *Aviado* i *Smidt* su utvrdili nastup plućnog edema u mačaka i pasa (215). Ovi su autori smatrali plućni edem posljedicom plućne hipertenzije uzrokovane aloksanom.

Elektronskom mikroskopijom utvrđeno je da nakon primjene aloksana nastupa značajno oštećenje endotelne stanice i kapilara i alveola (50).

Čini se, međutim, da se primarno edemogeno djelovanje aloksana sastoji u povećanju kapilarnog permeabiliteta (216), a ne u izazivanju plućne venokonstrikcije (217).

*Nefrotoksični serum.* Intravenskom aplikacijom nefrotoksičnog seruma *Böhm* i *Laus-Filho* uspjeli su izazvati plućni edem u štakora koji su mogli spriječiti aplikacijom zaštitne tvari izolirane iz urina (218). Plućni je edem nastao mahom izlaskom tekućine iz kapilara a ne iz venula.

Prema *Vieiri* i *Da Silvi* antitijela odgovorna za izazivanje plućnog edema nefrotoksičnim serumom uvijek su povezana s frakcijom 19 S imunoglobulina (219).

*Terpentinski pleuritis* često se upotrebljava kao model u proučavanju uloge medijatora u akutnim upalnim procesima (220).

Rezultate topografskog studija povećanja permeabiliteta krvnih žila u eksperimentalnom terpentinskom pleuritisu detaljno su opisali *Hurley* i *Spector* (221).

U pleuritisu izazvanom terpentinom kao i u ostalim slučajevima upale, uloga histamina je u počinjanju i početnom održavanju vaskularnih promjena, vjerojatno jedan sat nakon početka lezije, nakon kojeg vremena u akciju stupaju drugi mehanizmi (93).

Nakon lokalne aplikacije terpentina, dijafragmatski mastociti počinju se degranulirati što dovodi do oslobađanja većih količina histamina (101).

Obilježavanje kapilara nakon primjene terpentina upućuje na izravno oštećenje kapilara, a ne na povećanje kapilarnog permeabiliteta, jer pravo povećanje permeabiliteta u stvari je venularnog tipa a kapilarno je samo oštećenje endotela (222).

Nepoznata etiologija mnogih oblika plućnog edema jedan je od razloga velikog zanimanja mnogih istraživača za studij njegove patogeneze. Povrh toga, još uvijek nedovoljno poznavanje vrlo osebujne plućne hemodinamike i pojedinih farmakoloških reakcija, razlogom su da vlada posebno zanimanje istraživača za svaku tvar kojom se reproducibilno može izazvati plućni edem. Odabiranje najracionalnijeg puta u terapijskom djelovanju bilo bi nezamislivo bez mogućnosti provjere na prikladnom eksperimentalnom modelu. Mnoge od nabrojanih edemogenih tvari mogu tome poslužiti.

Otrovi prema tome nisu samo sredstva kojima se uništava život ili liječi bolest, već i značajno oruđe kojim istraživač raščlanjuje i analizira pojedine fenomene životnih struktura i tako na posredan način uči i o fiziološkim procesima života, kako je to istaknuo *Claude Bernard*.

## Literatura

1. McPeak, E. M., Levine, S. A.: The preponderance of right hydrothorax in congestive heart failure, *Ann. Internal Med.*, 25 (1946) 916.
2. Race, G. A., Scheifley, C. H., Edwards, J. E.: Hydrothorax in congestive heart failure, *Am. J. Med.*, 22 (1957) 83.
3. Chidsey, C. A., Kaiser, G. A., Sonnenblick, E. H., Spahn, J. F., Braunwald E.: Cardiac norepinephrine stores in experimental heart failure in dogs, *J. Clin. Invest.*, 43 (1964) 2386.
4. Houston, C. S.: Acute pulmonary edema of high altitude, *New Engl. J. Med.*, 263 (1960) 478.
5. Uvodnik: Pulmonary oedema of mountains, *Brit. Med. J.*, 3 (1972) 65.
6. MacKay, E. M.: Experimental pulmonary edema. IV. Pulmonary edema accompanying trauma to the brain, *Exptl. Biol. Med.*, 74 (1950) 695.
7. Reynolds, R. W.: Pulmonary edema as a consequence of hypothalamic lesions in rats, *Science*, 141 (1963) 930.
8. Bean, J. W., Beckman, D. L.: Centrogenic pulmonary pathology in mechanical head injury, *J. Appl. Physiol.*, 27 (1969) 807.
9. Rech, R. H., Borison, H. L.: Vagotomy-induced pulmonary edema in the guinea-pig, *Am. J. Physiol.*, 202 (1962) 499.
10. Marie, F. W., Patton, H. D.: Role of the splanchnics and adrenal medulla in the genesis of »preoptic pulmonary edema«, *Am. J. Physiol.*, 184 (1965) 351.
11. Reynolds, R. W., Simpson, C. W.: Pulmonary edema induced by intracranial carbachol infusion in rabbits and rats, *Physiology and Behavior*, 4 (1969) 635.
12. Park, C. D., Sutnick, A. I.: Pulmonary surface activity alterations associated with pulmonary edema following preoptic hypothalamic lesions in rats, *Proc. Soc. Ex. Biol. Med.*, 142 (1973) 1025.
13. Riordan, J. F., Walters, G.: Pulmonary oedema in bacterial shock, *Lancet*, 1 (1968) 719.
14. Snell, J. D., Ramsey, L. H.: Pulmonary edema as a result of endotoxemia, *Am. J. Physiol.*, 217 (1969) 170.
15. Beall, F. A., Dalldorf, F. G.: The pathogenesis of the lethal effect of anthrax toxin in the rat, *J. Infect. Dis.*, 116 (1966) 377.
16. Dalldorf, F. G., Beall, F. A., Krigman, M. R., Goyer, R. A., Livingston, H. L.: Transcellular permeability and thrombosis of capillaries in anthrax toxemia. An electron microscopic and biochemical study, *Laborat. Invest.*, 21 (1969) 42.
17. Smith, J. C.: Radiation pneumonitis: a review, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 87 (1963) 647.
18. Gibson, D. G.: Haemodynamic factors in the development of acute pulmonary oedema in renal failure, *Lancet*, 2 (1966) 217.
19. Ishikawa, S., Ueda, I., Yoneyama, I., Watanabe, K.: 2-Pyridine Aldoxime Methiodide in the Treatment of Post-operative Acute Pulmonary Edema: Possible Role of Cholinesterase. *Jap. Heart J.*, 8 (1967) 744.
20. Bertalanffy, F. D., Leblond, C. P.: The continuous renewal of the two types of alveolar cells. *Anat. Record*, 115 (1953) 515.
21. Crone, C.: The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the »Indicator Diffusion Method«, *Acta Physiol. Scand.*, 58 (1963) 292.
22. Lawson, H. C., Cantrell, W. F., Shaw, J. E., Blackburn, D. L., Adams, S.: Measurement of cardiac output in the dog by the simultaneous injection of dye and radioactive red cells, *Am. J. Physiol.*, 170 (1952) 277.
23. Dock, D. S., Kraus, W. L., McGuire, L. B., Hyland, J. W., Haynes, F. W., Dexter, L.: The pulmonary blood volume in man, *J. Clin. Investig.*, 40 (1961) 317.
24. Marshall, R. J., Wang, Y., Shepherd, J. T.: Components of the »central« blood volume in the dog, *Circulation*, 8 (1960) 93.

25. *Freiman, D. G., Suyemoto, J., Wessler, S.*: Frequency of pulmonary thromboembolism, *New Engl. J. Med.*, 272 (1965) 1278.
26. *Walker, J. E. C., Wells, R. E.*: Heat and water exchange in the respiratory tract, *Am. J. Med.*, 30 (1961) 259.
27. *Nasr, K., Heinemann, H. O.*: Lipid synthesis by rabbit tissue in vitro, *Am. J. Physiol.*, 208 (1965) 118.
28. *Popjak, G., Beeckmans, M.*: Extrahepatic lipid synthesis. *Biochem. J.*, 47 (1950) 233.
29. *Abrams, M. E.*: Isolation and quantitative estimation of pulmonary surface-active lipoprotein, *J. Appl. Physiol.*, 21 (1966) 718.
30. *Scarpelli, E. M., Clutario, B. C., Taylor, F. A.*: Preliminary identification of the lung surfactant system. *J. Appl. Physiol.*, 23 (1967) 880.
31. *Groniowski, J., Biczyskova, W.*: The extraneous coat of lung alveoli, *Laborat. Investigation*, 20 (1969) 430.
32. *Pattle, R. E.*: Surface lining of lung alveoli, *Physiol. Rev.*, 45 (1965) 48.
33. *Dunér, H., Pernow, B.*: Histamine in man under physiological and pathological conditions, *Acta Med. Scand.*, 168 (1960) 307.
34. *Aviado, D., Sadavongvivad, C.*: Pharmacological significance of biogenic amines in the lungs: noradrenaline and dopamine, *Br. J. Pharmac.*, 38 (1970) 374.
35. *Stein, M., Thomas, D. P.*: Role of platelets in the acute pulmonary responses to endotoxin, *J. Appl. Physiol.*, 23 (1967) 47.
36. *Davison, A. N.*: Physiological role of monoamine oxidase, *Physiol. Rev.*, 38 (1958) 729.
37. *Koe, K., Wetssman, A.*: p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154 (1966) 499.
38. *Carrillo, L., Aviado, D. M.*: Monocrotaline-induced pulmonary hypertension and p-chlorophenylalanine (PCPA). *Laborat. Investig.*, 20 (1969) 243.
39. *Sadavongvivad, C.*: Pharmacological significance of biogenic amines in the lungs: 5-hydroxytryptamine, *Br. J. Pharmacol.*, 38 (1970) 353.
40. *Young, R. C., Jr., Nagano, H., Vaughan, T. R., Jr., Staub, N. C.*: Pulmonary capillary blood volume in dog: effects of 5-hydroxytryptamine, *J. Appl. Physiol.*, 18 (1963) 264.
41. *Harris, P., Fritts, H. W., Cournand, A.*: Some circulatory effects of 5-hydroxytryptamine in man, *Circulation*, 21 (1960) 1134.
42. *Sackner, M. A., Will, D. H., DuBois, A. B.*: The site of pulmonary vasomotor activity during hypoxia or serotonin administration, *J. Clin. Invest.*, 45 (1966) 112.
43. *Elliot, D. F.*: Structure of bradykinin, *Biochem. Pharmacol.*, 9—10 (1962) 25.
44. *Nakano, J.*: Effects of synthetic bradykinin on the cardiovascular system, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 157 (1965) 1.
45. *Ng, K. K. F., Vane, J. R.*: Conversion of angiotensin I to angiotensin II, *Nature*, 216 (1967) 762.
46. *Hagen, P.*: The storage and release of catecholamines, *Pharmacol. Rev.*, 11 (1959) 361.
47. *Vissher, M.*: Introductory remarks, *Jap. Heart. J.*, 8 (1967) 697.
48. *Zweifach, B. W.*: Capillary filtration and mechanisms of edema formation, *Pflügers Arch.*, 336 (1972) S 82.
49. *Cameron, G. R., Sheikh, A. II.*: The experimental production of pulmonary oedema with ammonium salts, together with a classification of lung oedema, *J. Path. Bact.*, 63 (1951) 609.
50. *Cottrell, T. S., Levine, O. R., Senior, R. M., Weiner, J., Spiro, D., Fishman, A. P.*: Electron microscopic alterations at the alveolar level in pulmonary oedema, *Circulat. Res.*, 21 (1967) 783.
51. *Gaar, K. A. Jr., Taylor, A. E., Owens, L. J., Guyton, A. C.*: Effect of capillary pressure and plasma protein on development of pulmonary edema, *Amer. J. Physiol.*, 213 (1967) 79.

52. Gregory, A. R.: Inhalation Toxicology and Lung Edema Receptor Sites, *Am. Ind. Hyg. Ass. J.*, 31 (1970) 454.
53. Aviado, D. M.: Concluding remarks (on Symposium on Pulmonary Edema, Tokyo, 1965). *Jap. Heart J.*, 8 (1967) 746.
54. Cotran, R. S., Majno, G.: The delayed and prolonged vascular leakage in inflammation. T. Topography of the leaking vessels after thermal injury, *Amer. J. Path.*, 45 (1964) 261.
55. Staub, N. C., Nagano, H., Pearce, M. L.: Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lungs, *J. Appl. Physiol.*, 22 (1967) 227.
56. Groos, P., Rinehart, W. E., Smyth, H. F., Burton, K. J.: Morphologic criteria of pulmonary edema, *Arch. Environ. Health.*, 19 (1969) 663.
57. Joffe, M. H.: A method of assessing experimental pulmonary edema, *Science*, 120 (1954) 612.
58. Saitoh, S., Kinoshita, Y., Tokumasa, Y., Nakamura, Y., Usami, M., Doba, N.: Some aspects of acute pulmonary edema with special reference to pulmonary hemodynamics, *Jap. Heart J.*, 8 (1967) 700.
59. Gregory, A. R., Hine, C. H.: Neonatal resistance to lung edema, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 128 (1968) 693.
60. Richter, C. P.: The development and use of alpha-naphthyl thiourca (ANTU) as rat poison, *J. Am. Med. Assoc.*, 129 (1945) 927.
61. Rabin, E. R., Meyer, E. C.: Cardiopulmonary effects of pulmonary venous hypertension with special reference to pulmonary lymphatic flow, *Circulat. Res.*, 8 (1960) 324.
62. Levine, O. R., Mellins, R. B., Fishman, A. P.: Quantitative assessment of pulmonary edema, *Circulat. Res.*, 17 (1965) 414.
63. Pearce, M. L., Yamashita, J., Beazell, J.: Measurement of pulmonary edema, *Circulat. Res.*, 16 (1965) 482.
64. Noble, W. H., Obdrzalek, J., Kay, J. C.: A new technique for measuring pulmonary edema, *J. Appl. Physiol.*, 34 (1973) 508.
65. Aviado, D. M.: The pharmacology of the pulmonary circulation, *Pharmac. Rev.*, 12 (1960) 159.
66. Schachter, M.: Bradykinin and other capillary active factors, *Biochem. Pharmacol.*, 10 (1962) 87.
67. Bennett, H. S., Luft, J. H., Hampton, J. C.: Morphological classifications of vertebrate blood capillaries, *Am. J. Physiol.*, 196 (1959) 381.
68. Wiedman, M. P.: Dimension of blood vessels from distributing artery to collecting vein, *Circulat. Res.*, 12 (1963) 375.
69. Rhodin, J. A. G.: Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules, and small collecting veins, *J. Ultrastruc. Res.*, 25 (1968) 452.
70. Stanley, B. H., Luft, J. H., Hampton, J. C.: Morphological classifications of vertebrate blood capillaries, *Am. J. Physiol.*, 196 (1959) 381.
71. Ruska, H.: Structure of capillaries in relation to chemical injuries. U: International Symposium on Injury, Inflammation and Immunity. Studies of the inflammatory response of cells and tissues, (Eds.) L. Tomas, J. Uhr i L. Grant, Williams and Wilkins Co., Baltimore. Poglavlje 3, 1964, str. 35.
72. Schneeberger-Keeley, E. E., Karnovsky, M. J.: The ultrastructural basis of alveolar capillary membrane permeability to peroxidase used as a tracer, *J. Cell. Biol.*, 37 (1968) 781.
73. Fung, Y. C., Sobin, S. S.: Theory of sheet flow in lung alveoli, *J. Appl. Physiol.*, 26 (1969) 472.
74. Chinard, F. P., Enns, T.: Transcapillary pulmonary exchange of water in the dog, *Am. J. Physiol.*, 178 (1954) 197.
75. Eruderman, J., Somers, K., Hamilton, W. K., Tooley, W. H., Butler, J.: Effect of surface tension on circulation in the excised lungs of dogs, *J. Appl. Physiol.*, 19 (1964) 707.



76. *Levine, O. R., Mellins, R. B., Senior, R. M., Fishman, A. P.*: The application of Starling's Law of capillary exchange to the lungs, *J. Clin. Invest.*, 46 (1967) 934.
77. *Levine, O. R., Mellins, R. B.*: Effect of gravity on interstitial pressure of the lung in intact dogs, *J. Appl. Physiol.*, 33 (1972) 357.
78. *Howell, J. B. L., Permutt, S., Proctor, D. F., Riley, R. L.*: Effect of inflation of the lung on different parts of pulmonary vascular bed, *J. Appl. Physiol.*, 16 (1961) 71.
79. *Rodbard, S., Kira, S.*: Filtration into the pleural and airway spaces, *Jap. Heart J.*, 8 (1967) 728.
80. *Kistler, G. S., Caldwell, P. R. B., Weibel, E. F.*: Development of fine structural damage to alveolar and capillary lining cells in oxygen poisoned rat lungs, *J. Cell. Biol.*, 32 (1967) 605.
81. *Starling, E. H.*: On the asorption of fluids from the connective tissue spaces, *J. Physiol.*, 19 (1895—1896) 312.
82. *Pappenheimer, J. R., Soto-Riviera, A.*: Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs, *Am. J. Physiol.*, 152 (1948) 471.
83. *Pappenheimer, J. R., Renkin, E. M., Borrero, L. M.*: Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability, *Am. J. Physiol.*, 167 (1951) 13.
84. *Taylor, A. E., Gaar, K. A. Jr.*: Estimation of equivalent pore radii of pulmonary capillary and alveolar membranes, *Amer. J. Physiol.*, 218 (1970) 1133.
85. *Palade, G. E.*: Fine structure of blood capillaries, *J. Appl. Phys.*, 24 (1953) 1424.
86. *Jennings, M. A., Marchesi, V. T., Florey, H.*: The transport of particles across the walls of small blood vessels, *Proc. Roy. Soc. B.*, 156 (1962) 14.
87. *Casley-Smith, J. R.*: Endothelial permeability. The passage of particles into and out of diaphragmatic lymphatics, *Q. J. Exp. Physiol.*, 49 (1964) 365.
88. *Jennings, M. A., Florey, Lord.*: An investigation of some properties of endothelium related to capillary permeability, *Proc. Roy. Soc. B.*, 167 (1967) 39.
89. *Chambers, R., Zweifach, B. W.*: Intercellular cement and capillary permeability, *Physiol. Rev.*, 27 (1947) 436.
90. *Cohnheim, J.*: Neu Untersuchungen über die Entzündung, Berlin, A. Hirschwald (1873). Citat iz Majno i sur. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 11 (1961) 607.
91. *Spector, W. G.*: Substances which affect capillary permeability, *Pharmacol. Rev.*, 10 (1958) 475.
92. *Wilhelm, D. L.*: The mediation of increased vascular permeability in inflammation, *Pharmacol. Rev.*, 14 (1962) 251.
93. *Spector, W. G., Willoughby, D. A.*: Vasoactive amines in acute inflammation, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 116 (1964) 838.
94. *Florey, H. E.*: General Pathology, Philadelphia, W. B. Saunders Co. (1958), 2nd edition.
95. *Karnovsky, M. J.*: The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer, *J. Cell Biol.*, 35 (1967) 213.
96. *Hurley, J. V., Edwards, B.*: Acute inflammation: A combined light and electron-microscope study of the vascular response to incisional and crushing injury of skeletal muscle in the rat, *J. Path.*, 98 (1969) 41.
97. *Wells, F. R., Miles, A. A.*: Site of vascular response to thermal injury, *Nature*, 200 (1963) 1015.
98. *Spector, W. G., Willoughby, D. A., Walters, M. N. I.*: Venular and capillary permeability in thermal injury, *J. Path. Bact.*, 90 (1965) 635.
99. *Wells, F. R.*: The site of vascular response to the  $\alpha$ -toxin of *Clostridium perfringens* type A in skeletal muscle, *Br. J. exper. Path.*, 53 (1972) 445.

100. *Richter, C. P.*: The development and use of alpha-naphthyl thiourea (ANTU) as rat poison, *J. Am. Med. Assoc.*, 129 (1945) 927.
101. *Mariano, M., Araujo, V. C.*: Relation between diaphragmatic mast-cell activity and exudate formation in acute experimental pleurisy, *J. Pathol.*, 104 (1971) 275.
102. *Lykke, A. J., Willoughby, D. A., Kosche, E. R.*: A study of the anti-inflammatory action of pyridinolcarbamate (anginin), *J. Pathol.*, 97 (1969) 527.
103. *Majno, G., Palade, G. E., Schoefl, G. I.*: Studies on inflammation. II. The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree: A topographic study, *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 11 (1961) 607.
104. *Majno, G.*: Mechanisms of abnormal vascular permeability in acute inflammation. U: International Symposium on Injury, Inflammation and Immunity. Studies of the inflammatory response of cells and tissues, (Eds.) L. Thomas, J. Uhr and L. Grant, Williams, and Wilkins Co. Baltimore. Poglavlje 4 (1964) 58.
105. *Stearner, S. P., Sanderson, M. H.*: Early vascular injury in the x-irradiated chick embryo: an electron-microscope study, *J. Pathol.*, 99 (1969) 213.
106. *Gözszy, B., Kato, L.*: Activation of capillary endothelium, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88 (1960) 43.
107. *Rowley, D. A.*: Venous constriction as the cause of increased vascular permeability produced by 5-hydroxytryptamine, histamine- bradykinin and 48/80 in the rat, *Brit. J. exp. Pathol.*, 45 (1964) 56.
108. *Majno, G., Gilmore, V., Leventhal, M.*: A technique for the microscopic study of blood vessels in living striated muscle (Cremaster), *Circulat. Res.*, 21 (1967) 823.
109. *Northover, A. M., Northover, B. J.*: The effects of histamine, 5-hydroxytryptamine and bradykinin on rat mesenteric blood vessels, *J. Pathol.*, 98 (1969) 265.
110. *Zweifach, B. W.*: Microcirculatory aspect of tissue injury, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 116 (1964) 831.
111. *Majno, G., Leventhal, M.*: Pathogenesis of histamine-type vascular leakage, *Lancet*, 2 (1967) 99.
112. *Buckley, I. K., Ryan, G. B.*: Increased vascular permeability. The effect of histamine and serotonin on rat mesenteric blood vessels in vivo, *Amer. J. Pathol.*, 55 (1969) 329.
113. *Hikasa, Y., Nagase, M.*: Process of Critical Movement of Intravascular Fluid into Intracellular Space, *Jap. Heart. J.*, 8 (1967) 715.
114. *Hovig, T., Nicolaysen, A., Nicolaysen, G.*: Ultrastructural studies of the alveolar-capillary barrier in isolated plasma-perfused rabbit lungs. Effects of EDTA and of increased capillary pressure, *Acta Physiol. Scand.*, 82 (1971) 417.
115. *Delbarre, G., Delbarre, B., Jobard, P.*: Activité cholinérasique dans le rein du rat, *Experientia*, 28 (1972) 1089.
116. *Pietra, G. G., Szidon, J. P., Leventhal, M. M.*: Anatomical basis of histamine-mediated peribronchial interstitial oedema, *Lab. invest.*, 22 (1970) 507.
117. *Florey, H. W., Poole, J. C. F., Meek, G. A.*: Endothelial cells and »cement« lines, *J. Path. Bact.*, 77 (1959) 625.
118. *Copley, A. L., Tsuluca, V.*: The antibradykinin action of fibrinolysin and other studies on capillary permeability employing different mediators and synthetic bradykinin, *Biochem. Pharmacol.*, 10 (1962) 67.
119. *Lewis, G. P.*: Pharmacological actions and function of bradykinin, *Biochem. Pharmacol.*, 9-10 (1962) 29.
120. *Hartveit, F., Andersen, K.*: Reticuloendothelial activity related to age and sex in mice, *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 76 (1969) 161.
121. *Schumacher, H. R.*: Distribution of carbon after intravenous injection in the normal rabbit. Leakage into synovium but not other non-reticuloendothelial tissues, *Experientia*, 28 (1972) 1207.

122. Cotran, R. S., Suter, E. R., Majno, G.: The use of colloidal as a tracer for vascular injury. *Vascular Diseases*, 4 (1967) 107.
123. Ganrot, P. O., Laurell, C. B., Ohlsson, K.: Concentration of trypsin inhibitors of different molecular size and of albumin and heptoglobin in blood and in lymph of various organs in the dog, *Acta Physiol. Scand.*, 79 (1970) 280.
124. Drinker, C. K., Hardenbergh, F.: Acute effects upon the lungs of dogs of large intravenous doses of alphanaphthyl thiourea (ANTU), *Amer. J. Physiol.*, 156 (1949) 33.
125. Tomomatsu, T., Inoh, T., Yoshida, Y., Oka, K.: Experimental studies on permeability of the pulmonary capillary, *Jap. Heart J.*, 8 (1967) 690.
126. Uhley, H., Leeds, S. E., Sampson, J. J., Friedman, M.: Some observations on the role of the lymphatics in experimental acute pulmonary edema, *Circul. Res.*, 9 (1961) 688.
127. Schooley, J.: Lymphocyte output and lymph flow of thoracic and right lymphatic ducts of anesthetized rats, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 99 (1958) 511.
128. Courtice, F. C.: Lymph formation in the lungs, *Jap. Heart J.*, 8 (1967) 729.
129. Courtice, F. C., Simmonds, W. J.: Physiological significance of lymph drainage of the serous cavities and lungs, *Physiol. Rev.*, 34 (1954) 419.
130. Heinemann, H. O., Fishman, A. P.: Nonrespiratory functions of mammalian lung, *Physiological Reviews*, 49 (1969) 1.
131. Harris, P. N., Anderson, R. C., Chen, K. K.: The action of senecionine, integerriminc, jacobinc, longilobine and spartiodine especially on the liver, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 75 (1942) 69.
132. Harris, P. N., Anderson, R. C., Chen, K. K.: The action of monocrotaline and retronecine, *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 75 (1942) 83.
133. Harris, P. N., Anderson, R. C., Chen, K. K.: The action of isatidine, pterophine and scleratine, *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 75 (1942) 83.
134. Stuart, K. L., Bras, G.: Venocclusive disease of the liver, *Quart. J. Med.*, 26 (1957) 291.
135. Barnes, J. M., Magee, P. N., Schoental, R.: Lesions in the lungs and livers of rats poisoned with the pyrrolizidine alkaloid fulvine and its N-oxide, *J. Path. Bact.*, 88 (1964) 521.
136. Mattocks, A. R., White, I. N. H.: The conversion of pyrrolizidine alkaloids to N-oxides and to dihydropyrrolizidine derivatives by rat liver microsomes *in vitro*, *Chem. Biol. Interactions*, 3 (1971) 383.
137. Pleština, R., Stoner, H. B.: Pulmonary edema in rats given monocrotaline pyrrole, *J. Path.*, 106 (1972) 235.
138. Wilson, B. J., Yang, D. T. C., Boyd, M. R.: Toxicity of mould-damaged sweet potatoes (*Ipomea batatas*), *Nature*, 227 (1970) 521.
139. Wilson, B. J., Boyd, M. R., Harris, T. M., Yang, D. T. C.: A lung oedema factor from mouldy sweet potatoes (*Ipomea batatas*), *Nature*, 231 (1971) 52.
140. Wilson, B. J., Boyd, M. R.: Investigations of a lung edema toxin from sweet potatoes (*Ipomea batatas*), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 22 (1972) 308.
141. Boyd, M. R., Wilson, B. J.: Isolation and characterization of 4-ipomeanol, a lung-toxic furanoterpenoid produced by sweet potatoes (*Ipomea batatas*), *J. Agr. Food. Chem.*, 20 (1972) 428.
142. Mattocks, A. R.: Usmeno saopćenje.
143. Burke, J. F., Miles, A. A.: The sequence of vascular events in early infective inflammation, *J. Path. Bact.*, 76 (1958) 1.
144. Hurley, J. V., Ham, K. N., Ryan, G. B.: Acute Inflammation: A Topographical and Electron-Microscope Study of Increased Vascular Permeability in Bacterial and Chemical Pleurisy in the Rat, *J. Pathol. Bacteriol.*, 93 (1967) 621.

145. *Beall, F. A., Taylor, M. J., Thorne, C. B.*: Rapid lethal effect in rats of a third component found upon ractionating the toxin of bacillus anthracis, *J. Bacteriol.*, 83 (1962) 1274.
146. *Dalldorf, F. G., Beall, F. A.*: Capillary thrombosis as a cause of death in experimental antrax, *Arch. Pathol.*, 83 (1967) 154.
147. *Elder, J. M., Miles, A. A.*: The action of the lethal toxins of gas-gangrene clostridia on capillary permeability, *J. Path. Bact.*, 74 (1957) 133.
148. *Finegold, M. J.*: Interstitial pulmonary edema. An electron microscopic study of the pathology of staphylococcal enterotoxemia in Rhesus monkeys, *Laborat. Invest.*, 16 (1967) 912.
149. *Kuida, H., Hinshaw, L. B., Gilbert, R. P., Visscher, M. B.*: Effect of gram-negative endotoxin on pulmonary circulation, *Am. J. Physiol.*, 192 (1958) 334.
150. *Carlson, J. R., Tokoyama, M. T., Dickinson, E. O.*: Induction of pulmonary edema and emphysema in cattle and goats with 30-methylindote, *Science*, 176 (1971) 298.
151. *Gross, P., Rinehart, W. E., de Treville, R. T. P.*: The pulmonary reactions to toxic gases, *Amer. Industr. Hyg. Ass.*, 28 (1967) 315.
152. *Boonyaprakob, U., Taylor, P. M., Watson, D. W., Waterman, V., Lopata, E.*: Hypoxia and protein clearance from the pulmonary vascular beds of adult dogs and pups, *Amer. J. Physiol.*, 216 (1969) 1013.
153. *Korner, P. I.*: Circulatory adaptations in hypoxia, *Physiol. Rew.*, 39 (1959) 687.
154. *Barer, G. R., Howard, P., Shaw, J. W.*: Sensitivity of pulmonary vessels to hypoxia and hypercapnia, *J. Physiol.*, 206 (1970) 25P.
155. *Koenig, H., Schildkraut, D., Stahlecker, H., Koenig, R. S.*: Occurrence of acute pulmonary edema in experimental alkalosis, *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 80 (1952) 370.
156. *Coalson, J. J., Beller, J. J., Greenfield, L. J.*: Effects of 100 percent oxygen ventilation on pulmonary ultrastructure and mechanics, *J. Path.*, 104 (1971) 267.
157. *Adamson, I. Y. R., Bowden, D. H., Wyatt, J. P.*: Oxygen poisoning in mice. Ultrastructural and surfactant studies during exposure and recovery, *Arch. Path.*, 90 (1970) 463.
158. *Poulsen, T.*: Investigations into the pulmonary oedema produced in mice by carbon dioxide, *Acta Pharm. Tox.*, 10 (1954) 204.
159. *Fawell, J. K., Thompson, C., Cooke, L.*: Respiratory artefact produced by carbon dioxide and pentobarbitone sodium euthanasia in rats, *Laboratory Animals*, 6 (1972) 321.
160. *Barbour, J. H., Seevers, M. H.*: A comparison of the acute and chronic toxicity of carbon dioxide with especial reference to its narcotic action, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 78 (1943) 11.
161. *Kleinfeld, M.*: Acute pulmonary edema of chemical origin, *Arch Environ. Health*, 10 (1965) 942.
162. *Dalhamn, T., Rhodin, J.*: Mucous flow and ciliary activity in the trachea of rats exposed to pulmonary irritant gas, *Brit. J. Industr. Med.*, 13 (1956) 110.
163. *Pattle, R. E., Burgess, F.*: Toxic effects of mixtures of sulphur dioxide and smoke with air, *J. Path. Bact.*, 72 (1957) 411.
164. *Cameroon, G. R.*: Pulmonary oedema, *Brit. Med. J.*, 1 (1948) 965.
165. *Cordasco, E. M., Kostic, H., Anderson, C., Cooper, R.*: Non-cardiac pulmonary edema in industry; Newer aspects, *Industr. Med. Surg.*, 37 (1968) 603.
166. *Everett, E. D., Overholt, E. L.*: Phosgene and the lungs, *J. A. M. A.*, 205 (1968) 243.
167. *Cameron, G. R., Courtice, F. C.*: Production and removal of edema fluid in the lung after exposure to carbonyl chloride (phosgene), *J. Physiol.*, 105 (1946) 175.

168. *Daly, I. DeBurgh, Eggleton, P., Elsdon, S. R., Hebb, C. O.*: A biochemical study of isolated perfused lungs with special reference to the effects of phosgen, *Quart. J. exp. Physiol.*, 33 (1946) 215.
169. *Diller, W., Bils, R. F., Kimmerle, G., Huth, F.*: Die Frühphase der Phosgenvergiftung im lichtmikroskopischen, elektromikroskopischen, röntgenologischen und klinischen Bilol. *Virchows Arch., Abt. A Path. Anat.*, 348 (1969) 230.
170. *Fishman, E. G., Jenkins, L. J., Coon, R. A., Jones, R. A.*: Effects of acute and repeated inhalation of dimethyl sulfoxide in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 15 (1969) 74.
171. *Willoughby, D. A., Walters, M. N.I., Spector, W. G.*: An analysis of the irritant action of dimethyl sulphoxide, *J. Pathol. Bacteriol.*, 91 (1966) 195.
172. *Hughes, J. P.*: Hazardous exposure to some so-called safe solvents, *J. A. M. A.*, 156 (1954) 234.
173. *Cameron, G. R., Neuberger, A.*: Ketene as a noxious gas, *J. Path. Bact.*, 45 (1937) 653.
174. *Sunderman, F. W., Kincaid, J. F.*: Nickel poisoning studies on patients suffering from acute exposure to vapors of nickel carbonyl, *J.A.M.A.*, 155 (1954) 889.
175. *Jones, C. C.*: Nickel carbonyl poisoning, *Arch. Environ. Hlth*, 26 (1973) 245.
176. *Cornish, H. H., Abar, E. L.*: Toxicity of pyrolysis products of vinyl plastics, *Arch. Environ. Hlth*, 19 (1969) 15.
177. *Cordasco, E. M., Kosti, H., Vance, J. W., Golden, L. N.*: Pulmonary edema of noncardiac origin, *Arch. Environ. Health*, 11 (1965) 588.
178. *Stemberg, A. D., Karlner, J. S.*: The clinical spectrum of heroin pulmonary edema, *Arch. Intern. Med.*, 122 (1968) 122.
179. *Kjeldgaard, J. M., Hahn, G. W., Heckenlively, J. R., Genton, E.*: Methadone — Induced Pulmonary Edema. *J.A.M.A.*, 218 (1971) 882.
180. *Maillis, M. S., Larosa, J.*: Methadone — induced pulmonary edema, *J.A.M.A.*, 219 (1972) 1212.
181. *Tennekoon, G. E.*: Pulmonary oedema due to thiosemicarbazide, *J. Path. Bact.*, 67 (1954) 341.
182. *Richman, S., Harris, R. D.*: Acute pulmonary edema associated with Librium abuse, *Radiology*, 103 (1972) 57.
183. *Schoenfeld, M. R.*: Acute pulmonary edema caused by barbiturate poisoning. A consideration of its genesis and therapy, *Angiology*, 15 (1964) 445.
184. *Marsden, P., Sheldon, J.*: Acute poisoning by propylhexedrine, *Br. Med. J.*, 1 (1972) 730.
185. *Clark, D. J., McElligot, T. F., Weston, H. E.*: Toxicity of paraquat, *Brit. J. Ind. Med.*, 23 (1966) 126.
186. *Kimbrough, R. D., Gaines, T. B.*: Toxicity of paraquat to rats and its effect on rat lungs, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 17 (1970) 679.
187. *Robertson, B., Enhörning, G., Ivemark, B., Malmouist, E.*: Experimental respiratory distress induced by paraquat, *J. Path.*, 103 (1971) 239.
188. *Vijayaratnam, G. S., Corrin, B.*: Experimental paraquat poisoning: a histological and electronoptical study of the changes in the lung, *J. Path.*, 103 (1971) 123.
189. *Manktelow, B. W.*: The loss of pulmonary surfactant in paraquat poisoning, *Brit. J. exp. Path.*, 48 (1968) 366.
190. *Gardiner, A. J.*: Pulmonary oedema in paraquat poisoning, *Thorax*, 27 (1972) 132.
191. *Bledsoe, F. H., Seymour, E. Q.*: Acute pulmonary edema associated with parathion poisoning, *Radiology*, 103 (1972) 53.
192. *Urednik*: A dangerous rodenticide. *Lancet*, 2 (1966) 1183.
193. *Latta, H.*: Pulmonary edema and pleural effusion produced by acute alphanaphthyl thiourea poisoning in rats and dogs, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 80 (1947) 181.

194. Dieke, S. H., Richter, C. P.: Acute toxicity of thiourea to rats in relation to age, diet, strain and species variation, *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 83 (1945) 195.
195. Roszkowski, A. P.: Comparative toxicity of rodenticides, *Federation Proceedings*, 26 (1967) 1082.
196. Meyrick, B., Miller, J., Reid, L.: Pulmonary oedema induced by ANTU, or high or low oxygen concentrations in rat — an electron microscopic study, *Br. J. exp. Path.*, 53 (1972) 347.
197. Jones, R. P.: Studies on the effects of thiourea and allied substances on the thyroid gland and other organs in rats and mice, *J. Pathol. Bacteriol.*, 58 (1946) 483.
198. Pleština, R.: Plućni edem i pleuralni izljev u štakora trovanih metabolitima nekih pirolizidinskih alkaloida, *Disertacija, Sveučilište u Zagrebu*, 1973.
199. Mayer, B. J., Karel, L.: The effects of iodides I-thiosorbitol, and twenty-five other compounds on alphanaphthylthiourea (ANTU) toxicity in rats, *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 92 (1948) 15.
200. Greene, D. G.: Pulmonary edema, u *Handbook of physiology*, American Physiological Society Washington, D. C., Sect. 3 (Respiration), Vol. II, glava 7, 1965, str. 1588.
201. Böhm, G. M.: Vascular permeability changes during experimentally produced Pulmonary oedema in rats, *J. Pathol. Bacteriol.*, 92 (1966) 151.
202. Cunningham, A. L., Hurlley, J. V.: Alpha-naphthyl-thiourea-induced pulmonary oedema in the rat: A topographical and electron-microscope study, *J. Pathol.*, 106 (1972) 25.
203. Koenig, H., Koenig, R.: Studies on the pathogenesis of ammonium pulmonary edema, *Am. J. Physiol.*, 158 (1949) 1.
204. MacKay, E. M., Jordan, M. D., MacKay, L. L.: Experimental pulmonary edema; pathogenesis of pulmonary edema caused by ammonium ion, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 72 (1949) 421.
205. Jaques, R.: Acute pulmonary oedema and histamine, *Brit. J. Exp. Path.*, 33 (1952) 484.
206. Jaques, R.: Lung histamine and susceptibility to pulmonary oedema in the rat, *Brit. J. exp. Path.*, 35 (1954) 209.
207. Hayes, J. A., Shiga, A.: Ultrastructural changes in pulmonary edema produced experimentally with ammonium sulphate, *J. Pathol.*, 100 (1970) 281.
208. Nitta, S., Staub, N. C.: Lung fluids in acute ammonium chloride toxicity and edema in cats and guinea pigs, *Am. J. Physiol.*, 224 (1973) 613.
209. Cheng, K. K., Jarrett, B. A.: A direct microscopical study of the vascular responses in lung, omentum and striated muscle accompanying adrenaline lung oedema, *J. Pathol. Bact.*, 76 (1958) 83.
210. Visscher, M. B., Haddy, F. J., Stephens, G.: The physiology and pharmacology of lung edema, *Pharmacol. Rev.*, 8 (1956) 289.
211. De Vita, P., Mannino, N.: L'azione dei ganglioplegici nell'edema polmonare acuto sperimentale del coniglio, *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 30 (1954) 362.
212. Luisada, A. A., Madoery, R., Levey, S.: Action of Certain Diuretics in Pulmonary Edema; An Experimental Study, *Jap. heart J.*, (1967) 743.
213. Paolini, A.: A effetti degli alcaloidi diidrogenati del secale cornutum sugli edemi pulmonari sperimentali da adrenalina salicilato di metile e tiourea, *Experientia*, 6 (1950) 234.
214. Peralta, R. P.: Mecanismo de la fase inicial hiperglicemica de la aloxana el el gato, *Citat iz ref. 65. Rev. Inst. Solubr. Enferm. trop.*, Mex., 6 (1945) 117.
215. Aviado, D. M. Jr., Schmidt, C. F.: Pathogenesis of pulmonary edema by alloxan, *Circulation Res.*, 5 (1957) 180.
216. Goetzman, B. W., Visscher, M. B.: The effects of Alloxan and histamine on the permeability of the pulmonary alveolocapillary barrier to albumin, *J. Physiol.*, 204 (1969) 51.

217. Hyman, A. L., Pennington, D. G., Jaques, W. F.: Pulmonary vascular responses to alloxan, *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, *181* (1972) 92.
218. Böhm, G. M., Laus-Filho, J. A.: Vascular permeability changes during nephrotoxic serum-induced pulmonary oedema and its prevention by urinary fraction I in rats, *J. Path. Bact.*, *95* (1968) 489.
219. Vieira, M. N. R., DaSilva, W. D.: 19 S Antibodies as mediators of pulmonary edema produced in rats by nephrotoxic serum, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, *133* (1970) 98.
220. DiRosa, M., Giroud, J. P., Willoughby, D. A.: Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine, *J. Path.*, *104* (1971) 15.
221. Hurley, J. V., Spector, W. G.: A topographical study of increased vascular permeability in acute turpentine-induced pleurisy, *J. Pathol. Bacteriol.*, *89* (1965) 245.
222. Ham, K. N., Hurley, J. V.: Acute inflammation and electron microscopic study of turpentine induced pleurisy in the rat, *J. Path. Bact.*, *90* (1965) 365.

*Summary*

TOXIC LUNG EDEMA AND VASCULAR PERMEABILITY CHANGES

This article deals with the lung edema of chemical origin only. Its purpose is to present the subject in the simplest possible way in the context of the present knowledge of the mechanism of lung edema formation. Regardless of how important they might be the data which have no proper connection with a foreign chemical compound as a cause of edema are completely ignored.

In the first of two parts of the review some relevant details concerning mammalian lung structure and function are presented. Since an increase in vascular permeability is a regular finding in the edema of chemical origin, vascular permeability changes are reviewed in more details. For the better understanding of this phenomenon as well as of the physiopathology of lung edema as such, the structure of lung vascular bed and the role of lymphatics are also discussed.

In the second part, the lung edema caused by naturally occurring toxins such as pyrrolizidine alkaloids, furanoterpens or bacterial toxins, is described. A number of cases of human accidental poisoning (edematous gases, narcotics, drugs or pesticides) accompanied with lung edema are reviewed.

Special attention has been paid to the experimental lung edema. Edemogenous properties of ANTU, adrenaline, ammonium salts, alloxan or turpentine, are discussed in more details.

*Institute for Medical Research  
and Occupational Health,  
Yugoslav Academy of  
Sciences and Arts, Zagreb*

*Received for publication  
February 8, 1974*