

IZAZIVANJE PLUĆNOG EMFIZEMA
NA ZAMORCIMA DAVANJEM KADMIJEVOG
KLORIDA INTRATRAHEALNO

J. MIKŠIĆ

*Institut za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta, Sarajevo**(Prilježeno 7. III 1972)*

Eksperimentalni emfizem u zamorčadi izazvan je s namjerom da se utvrdi patogenetska uloga upalnog faktora u njegovu nastajanje.

Biokemijska i anatomska istraživanja vršena su na 27 životinja s izazvanim plućnim emfizemom i na 21 normalnoj koje su služile kao kontrolna skupina.

Utvrđena je stopa prevalencije obolijevanja od plućnog emfizema u skupinama od 3,5 do 26,5%, kao i zajednička stopa od 45%.

U uzorku s emfizemom nađene su histološke promjene izraženog alveolarnog emfizema sa svim prijelazima upale, od hiperplastičnih do atrofičnih promjena parenhima pluća u odnosu prema kontrolnoj skupini.

U homogenatima plućnog tkiva s izazvanim emfizemom pluća utvrđene su statistički znatno smanjene vrijednosti lipoproteinske lipaze ($p < 0,05$), i to tim jače što je teži emfizem (42,3 do 60,2 mg/g tkiva) prema 71,7 mg/g tkiva kontrolne skupine. Nađene su, također, smanjene vrijednosti slobodnih masnih kiselina, i to umjereno kod lakšeg, a jače kod težeg plućnog emfizema (25,8 do 21,2 mg%) prema 26,9 mg% kontrolne skupine, ali vrijednosti nisu statistički značajne ($p > 0,05$).

Smanjene vrijednosti fosfolipida u krvi nađene su u svim slučajevima emfizema pluća (61,22 mg%) prema 69,3 mg% kontrolne skupine, ali vrijednosti nisu statistički značajne ($p > 0,05$).

Potvrđena je povezanost između biokemijskih i patohistoloških promjena, te nestajanja i hipoksije plućnog tkiva kod emfizema.

Utvrđeno je da je upala prvenstveni patogenetski faktor u nastajanje emfizema, a tek zatim dolaze opstruktivne, hipoksične i atrofične promjene plućnog tkiva.

Pri prosuđivanju djelovanja topljivih iona kadmija, koji u obliku spojeva dolaze u dodir sa sluznicom dišnog sistema, treba voditi računa ne samo o njihovu akutnom toksikološkom učinku nego i o njihovu djelovanju kao faktor pneumokonioza.

Nije svrha rada da uđe u sve pojedinosti nego da u istraživanju emfizema pluća izdvoji ono što je važno za njegovu patogenezu i potrebno da se dalje proučava. Ipak, držimo da će neki zaključci koji su postavljeni ovdje pridonijeti daljnjim proučavanjima ovog aktualnog kliničkog problema velike teorijske i praktične važnosti.

Problem emfizema u čovjeka, čijoj je kliničkoj važnosti posvećen, počevši od prve polovice 19. stoljeća, čitav niz radova, ostao je otvoren u pogledu njegove patogeneze (1, 2, 3, 4, 5). Kao bolest rudara smatra se emfizem u Engleskoj profesionalnim oboljenjem. No nalazimo ga, također, često i u poljoprivrednih radnika, jer oni zbog izloženosti vremenskim nepogodama boluju od kroničnog bronhitisa, a time se stvaraju uvjeti za razvitak emfizema (6, 7).

Dosadašnja ispitivanja upućuju na to da se profesionalna izloženost kadmijevim spojevima mora uzeti u obzir u proučavanju pojave i učestalosti kroničnog emfizema, kao i ostalih oštećenja dišnog sistema (8, 9, 10, 11, 12). To potvrđuje niz eksperimentalnih ispitivanja na životinjama (13, 14, 15). Izlaganjem zamorčadi manjim količinama kadmijeva klorida uspjelo je izazvati emfizem pluća (16).

Prihvaćajući spoznaju o načinu djelovanja kadmijevih spojeva na pluća, pribjegli smo eksperimentu na životinjama izazivanjem plućnog emfizema.

Cilj ovog rada je utvrditi da li postoji povezanost između emfizema i kadmijeva otrovanja. Potrebno je utvrditi u kojoj mjeri trahealno davanje kadmijeva klorida može poslužiti kao model-sistem za utvrđivanje patogeneze humanog emfizema. I napokon, posebni zadatak je odrediti patomehanizam nastanka plućnog emfizema.

Uzged, već ovdje napominjemo da upalu dišnog sistema smatramo najvažnijim uzrokom u nastajanju emfizema. Da bismo potvrdili ovu radnu hipotezu, izazvali smo parenhimnu upalu i popratno »zarobljavanje zraka« (air trapping) u plućima zamorčadi i pažljivo promatrali njihove posljedice. Ta dva faktora, pri postojećem nestajanju plućnog tkiva i njegovoj hipoksiji, izazvali su promjene koje izrazito podsjećaju na humani emfizem.

UZORAK I METODA

Naša istraživanja u ovom radu pokušaj su da se objasne problemi u patogenezi plućnog emfizema. Ona se zasnivaju na toksikološkim i patološko-anatomskim podacima.

Za izvođenje eksperimenta upotrijebili smo 81 zamorca, i to sve ženke, istog roda i starosti, s tjelesnom težinom od 300 do 640 grama. Prije i za vrijeme eksperimenta životinje su držane u posebnoj kućici (staji), na miješanoj ishrani, i promatrane prije eksperimenta 3 do 7 dana. 21 zamorac je služio kao kontrolna skupina, a žrtvovani su na isti način i u isto vrijeme sa zamorcima na kojima je izvođen pokus. Od poznatih tvari koje izazivaju emfizem pluća, upotrijebljen je kadmijev klorid ($CdCl_2$). Životinje su prethodno lagano narkotizirane parama etera. Nakon što se položila životinja na leđa, zabacila bi se glava unazad da bi se postigla jača prominencija larinksa i povlačenje traheje prema kranijalno. Nakon toga izvedena je incizija kože i odmah se do-

šlo do traheje. Zatim se injiciralo u traheju 0,1 ccm otopine kadmijeva klorida na 100 grama tjelesne težine, i to 0,9 mg kadmija na 1 ccm, i zašiven je operativni rez.

Za vrijeme pokusa uginule su 33 životinje. One su ugibale u vremenskom razmaku od jednog sata do 8 dana. 27 preživjelih zamoraca, na kojima je izveden pokus, ponovno je vraćeno u kućicu i hranjeno kao i prije pokusa. Kontrolirano je stanje životinja preko čitavog dana. U razmacima od 12 do 23 dana životinje su žrtvovane zajedno s njihovim paralelnim kontrolnim skupinama.

Fosfolipidi u krvnom serumu određivani su po *Rappaportu* (17). Lipoproteinska lipaza u homogenatima tkiva određivana je po metodi *Sailera* (18). Slobodne masne kiseline u homogenatima tkiva utvrđivane su po metodi *Dolea* i *Meinertza* (19).

Na zamorčadi s izazvanim emfizemom pluća i onim kontrolne skupine vršeno je patološko-anatomsko ispitivanje pluća. Patohistološki preparati pripremani su na želatini Scharlachrot i obojeni hemalaun-eozinom. Istraživanja su vršena na temelju utvrđivanja postojanja emfizema pluća i stadija njegova razvitka.

Dijagnoza plućnog emfizema utvrđivana je prema definiciji koju je usvojilo Američko torakalno udruženje (20). Prema toj definiciji emfizem je uglavnom anatomska alteracija pluća koja se odlikuje proširenjem distalnih zračnih prostora, nerespiratornih bronhiola, praćenih destruktivnim promjenama alveolarnih stijenki, što ima za posljedicu kolaps malih krvnih žila i začepljenje dišnih putova. Jačina emfizema određivana je prema preporuci *Ciba-simpozija* (21).

Statistička obrada rezultata izvedena je po klasičnoj metodi. Od statističkih modela, osnovanih na teoriji vjerojatnosti, primjenjivali smo opće priznati statistički t-test (Student). Razina povjerenja kreće se od 0,50, unutar kojeg su dopuštene pogreške.

REZULTATI

Analiza podataka na eksperimentalnim životinjama

1. Utjecaj kadmijeva klorida na pluća eksperimentalnih životinja

Ponašanje životinja nakon intratrahealnog davanja kadmijeva klorida promatrano je preko čitavog dana u vremenskom razdoblju od 12 do 23 dana. 33 zamorca ugibali su do 8 dana nakon izvršenog pokusa. Eksperimentalne životinje, koje su preživjele pokus, nisu pokazivale posebne znakove, osim lagane umornosti i pospanosti. Nisu primijećene nikakve promjene na koži niti na vidljivim sluznicama.

2. Biokemijska ispitivanja na eksperimentalnim životinjama

Ispitano je 27 zamoraca s izazvanim emfizemom pluća i 21 zamorac kao kontrolna skupina. Kod zamorčadi s izazvanim emfizemom nije po-

stojalo histološko oštećenje jetrenog parenhima. U eksperimentu na životinjama primijenjene su sljedeće metode biokemijskih ispitivanja: određivanje fosfolipida u serumu, aktiviteta lipoproteinske lipaze i slobodnih masnih kiselina u homogenatima plućnog tkiva.

a) *Normalne eksperimentalne životinje*

Rezultati ispitivanja na normalnim zamorcima

Tablica 1.

Statistička obrada rezultata dobivenih određivanjem fosfolipida u serumu, lipoproteinske lipaze i masnih kiselina u homogenatima plućnog tkiva zamorčadi (kontrolna skupina)

Vrsta pretrage	Normalni zamorci (kontrolna skupina)				
	Broj slučajeva	Granične vrijednosti	Srednja vrijednost (A. S.)	Standardna devijacija (S. D.)	Razina signifikantnosti (p)
Fosfolipidi (u mg %)	21	19-410	69,3	±54,04	> 0,05
Lipoproteinska lipaza (u mg/g tkiva)	21	0,5-164,0	71,7	±29,3	< 0,05
Neesterificirane masne kiseline (u mg %)	21	11,0-36,6	26,9	±14,2	> 0,05

Kod 21 eksperimentalne životinje kretale su se srednje vrijednosti i ostali statistički pokazatelji ovako:

Fosfolipidi. Vrijednosti fosfolipida iznosile su 19 do 410 mg% sa srednjom vrijednošću 69,3 mg% i standardnom devijacijom 54,04 mg%. Vrijednosti nisu statistički značajne ($p > 0,05$).

Lipoproteinska lipaza. Vrijednosti lipoproteinske lipaze kretale su se od 0,5 do 164,0 mg/g tkiva sa srednjom vrijednošću 71,7 mg/g tkiva i standardnom devijacijom 29,3 mg/g tkiva. Vrijednosti su statistički vjerojatno značajne ($p < 0,05$).

Slobodne masne kiseline. Vrijednosti slobodnih masnih kiselina iznosile su 11,0 do 36,6 mg% sa srednjom vrijednošću 26,9 mg% i standardnom devijacijom 14,2 mg%. Vrijednosti nisu statistički značajne ($p > 0,05$).

b) *Eksperimentalne životinje s izazvanim emfizemom*

Rezultati ispitivanja na zamorčadi s izazvanim emfizemom

Kod 20 eksperimentalnih životinja srednje vrijednosti, kao i ostali statistički pokazatelji kretali su se ovako:

Tablica 2.

Statistička obrada rezultata dobivenih određivanjem fosfolipida u serumu, lipoproteinske lipaze i masnih kiselina u homogenatima plućnog tkiva zamorčadi s emfizemom

Vrsta pretrage	Pokusni zamorci s emfizemom				
	Broj slučajeva	Granične vrijednosti	Srednja vrijednost (A. S.)	Standardna devijacija (S. D.)	Razina signifikantnosti (p)
Fosfolipidi (u mg %)	20	35,5-175	61,22	±34,26	> 0,05
Lipoproteinska lipaza (u mg/g tkiva)	7	0,6-141,0	60,2	±10,4	< 0,05
Nesterificirane masne kiseline (u mg %)	7	9,2-28,3	25,8	±5,3	> 0,05
Lipoproteinska lipaza (u mg/g tkiva)	10	0,4-91,1	42,3	±8,3	< 0,05
Nesterificirane masne kiseline (u mg %)	10	8,3-25,2	21,2	±4,8	> 0,05

Fosfolipidi. Vrijednosti fosfolipida iznosile su 35,5 do 175 mg⁰/₀ sa srednjom vrijednošću 61,22 mg⁰/₀ i standardnom devijacijom 34,26 mg⁰/₀. Vrijednosti nisu statistički značajne ($p > 0,05$).

Lipoproteinska lipaza. Vrijednosti lipoproteinske lipaze kod lakšeg stupnja emfizema na 7 zamoraca kretale su se od 0,6 do 141,0 mg/g tkiva sa srednjom vrijednošću 60,2 mg/g tkiva i standardnom devijacijom 10,4 mg/g tkiva. Vrijednosti lipoproteinske lipaze kod težeg plućnog emfizema na 10 zamoraca iznosile su 0,4 do 91,1 mg/g tkiva sa srednjom vrijednošću 42,3 mg/g tkiva i standardnom devijacijom 8,3 mg/g tkiva. Obje vrijednosti su statistički značajne ($p < 0,05$).

Slobodne masne kiseline. Vrijednosti slobodnih masnih kiselina kod lakšeg emfizema na 7 zamoraca kretale su se od 9,2 do 28,3 mg⁰/₀ sa srednjom vrijednošću 25,8⁰/₀ i standardnom devijacijom 5,3 mg⁰/₀. Vrijednosti slobodnih masnih kiselina kod težeg stupnja emfizema na 10 zamoraca iznosile su 8,3 do 25,2 mg⁰/₀ sa srednjom vrijednošću 21,2 mg⁰/₀ i standardnom devijacijom 4,8 mg⁰/₀. Obje vrijednosti nisu statistički značajne ($p > 0,05$).

3. Autoptička ispitivanja na eksperimentalnim životinjama

Istraživanja smo vršili na temelju utvrđivanja postojanja emfizema pluća i stadija njegova razvitka.

Podjelu slučajeva izvršili smo u dvije skupine:

1. Slučajevi bez dokazanog emfizema kao kontrolna skupina
2. Slučajevi s dokazanim plućnim emfizemom

1. Slučajevi bez dokazanog emfizema

(Kontrolna skupina)

Rezultati ispitivanja na zamorčadi bez emfizema

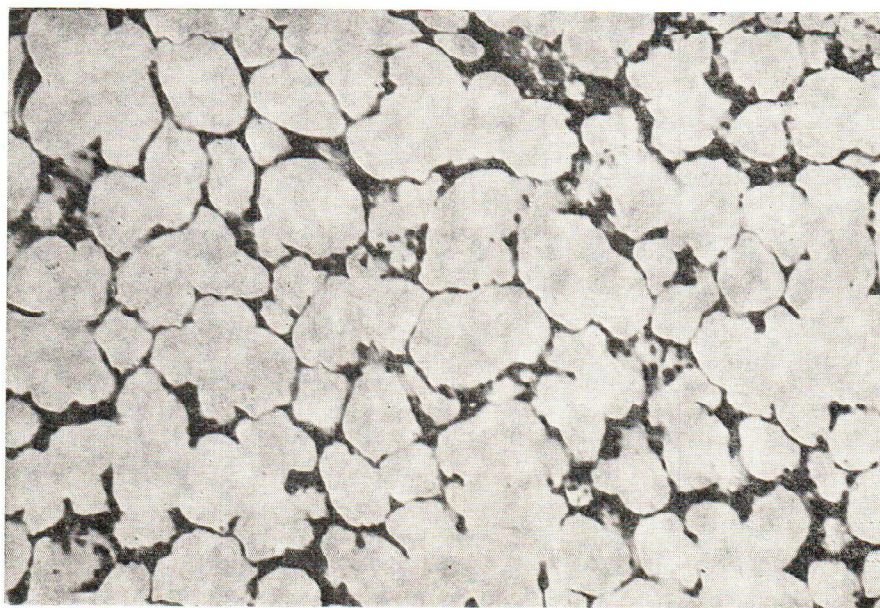
Od 21 autoptičkog slučaja iz ove skupine, kao ilustrativne primjere, prikazat ćemo 4 slučaja:

K-1). (K = kontrolna životinja – normalna). Interalveolarni intersticij je mjestimično nešto proširen, sadrži histiocite. Plućne alveole su mjestimično slabo proširene.

K-2). U pojedinim alveolama i ograncima nalazi se aspirirana krv. Mjestimično su proširene plućne alveole.

K-3). Venozne krvne žile su ispunjene obiljem krvi. Perivenozno su nabrekli limfni elementi. Pojedine plućne alveole su slabo proširene.

K-4). Na nekoliko mjesta nalazi se proširen interalveolarni intersticij, a sadrži limfoidne stanice i nešto eritrocita. U pojedinim skupinama alveola i ograncima bronhusa nalazi se aspirirana krv.



Sl. 1. Kontrolna životinja: pluće: b. o.

2. Slučajevi s izazvanim plućnim emfizemom

Eksperimentalne životinje podijelili smo u 4 skupine:

1. U skupinu A uvrstili smo sve normalne slučajeve;
2. U skupinu B uvrstili smo slučajeve s emfizemom pluća lakšeg stupnja;
3. U skupu C uvrstili smo slučajeve s emfizemom pluća srednje teškog stupnja;
4. U skupinu D uvrstili smo slučajeve s emfizemom pluća teškog stupnja.

Prilikom podjele slučajeva u skupine imali smo u vidu i različiti odnos težine emfizematoznih lezija prema kontrolnoj skupini.

Rezultati ispitivanja na eksperimentalnim životinjama

Tablica 3.

Pregled rasprostranjenosti emfizema pluća u eksperimentalnih životinja (preparati obojeni hemalaun-eozinom)

Predmet ispitivanja	Broj slučajeva	Skupine								Ukup. br. emfizema		Uginulo u toku eksperimenta	
		A		B		C		D		broj	%	broj	%
		broj	%	broj	%	broj	%	broj	%				
Normalni zamorci (kontrolna skupina)	21	19	90,6	—	—	—	—	—	—	—	2	9,4	
Pokusni zamorci s emfizemom	60	—	—	2	3,5	9	15	16	26,5	27	45	33	55

U skupini A (normalni slučajeve) kod 21 slučaja nisu nađeni emfizemi pluća. Kod 2 slučaja, ili 9,4%, bila su prisutna bronhopneumonična žarišta s prisutnošću leukocita i histiocita u plućnom parenhimu.

U skupini B (slučajevi s emfizemom lakšeg stupnja) od 60 slučajeva utvrđena su 2 slučaja, ili 3,5%, s emfizemom lakšeg stupnja.

U skupini C (slučajevi s emfizemom srednje teškog stupnja) od 60 slučajeva pronađeno je 9 slučajeva, ili 15%, sa srednje teškim emfizemom pluća.

U skupini D (slučajevi s emfizemom teškog stupnja) od 60 slučajeva nađeno je kod 16 slučajeva, ili 26,5% emfizema pluća teškog stupnja.

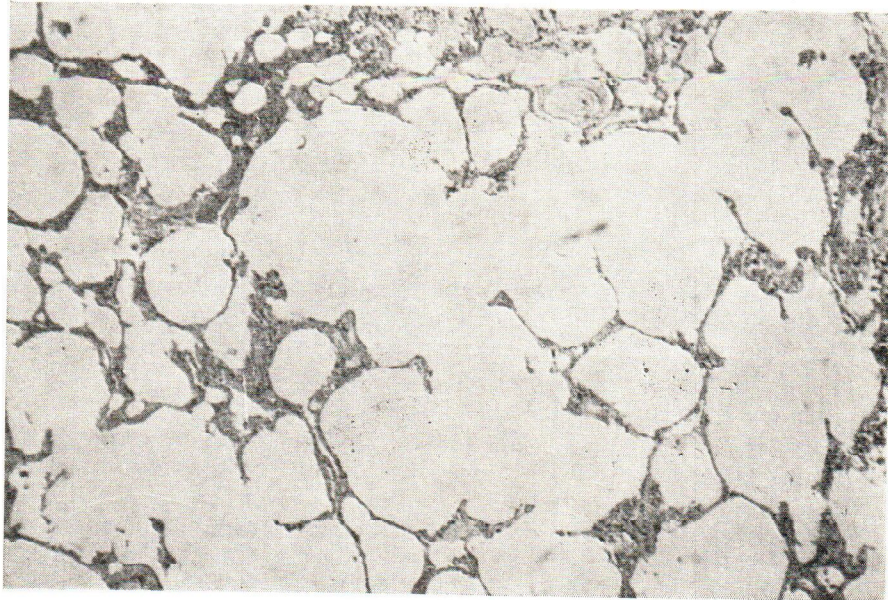
Ukratko ćemo dati prikaz histoloških dokaza kod nekih naših pokusnih životinja, iz kojih će se moći zaključiti karakter i razvitak patološkog procesa u plućima. Od 27 autoptičkih slučajeva iz ove skupine, kao ilustrativne primjere, prikazat ćemo 4 slučaja:

P-1). (P = pokusni zamorci). Prisutna su bronhopneumonična žarišta s dosta histiocita i limfocita. Ovi infiltrati se šire i na djelomično prošireni intersticij. Peribronhalno se nalaze mrežasti infiltrati koji se sastoje od limfocita i histiocita. Parenhim je oligemičan. Alveolarni emfizem postoji, srednje je izražen. Prisutne su proširene Cohnove pore i rastrgnuta alveolarna septa. Uz proširene alveole nalaze se žarišta atelektaze.

P-2). U preparatu se nalaze peribronhijalni infiltrati koji se šire u vidu tračaka u interalveolarni intersticij. Infiltrati sadrže limfoidne stanice i histiocite. Nalazi se nekoliko manjih područja kolapsa plućnih alveola. Postoji alveolarni emfizem, sa širenjem Cohnovih pora i pucaanjem interalveolarnih septa. Parenhim je oligemičan.

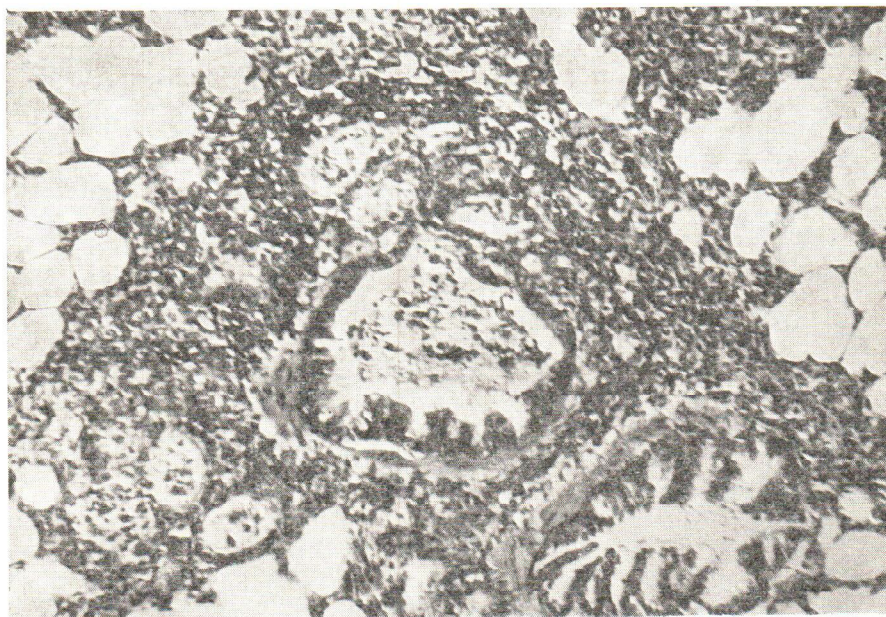
P-3). Prisutna su obimna bronhopneumonična žarišta u kojima prevladaju histiociti, fibroblasti i alveolarne stanice. Izražen je deskvativni katar, jer su lumina puna alveolarnih histiocita. Mjestimično se zapaža gusta infiltracija interalveolarnih septa mononuklearima i limfoidnim stanicama. Ponegdje se nalaze manja područja kolapsa plućnih alveola. Alveolarni emfizem postoji, srednje je izražen. Parenhim je oligemičan.

P-4). U preparatu se nalaze subpleuralna i peribronhijalna bronhopneumonična žarišta, preplavljena masom limfoidnih i alveolarnih stanica, naročito u lumenu alveola. U lumenu bronha ima nešto eksudata,



Sl. 2. Izražen alveolarni emfizem, dijelom sa širenjima Cohnovih pora, dijelom s pucaanjem interalveolarnih septa. Uz proširene alveole žarišta atelektaze. Parenhim oligemičan

epitel je dijelom atrofičan, a dijelom papilarno proliferira. Peribronhalno vezivo je umnoženo, prožeto masom limfoidnih stanica. Infiltrat se pruža u intersticij pluća. Izražen je kronični alveolarni emfizem s nekoliko područja kolapsa plućnih alveola.



Sl. 3. Žarišta pneumonije koja ima dvije glavne promjene. Jedno tzv. deskvamativni katar, jer su lumina puna deskvamiranih alveolarnih histiocita. Druga je promjena gusta infiltracija interalveolarnih septa mononuklearima i limfoidnim stanicama

U patohistološkom istraživanju obratili smo pažnju na prisutnost opsežnih fenestracija alveolarnih septa, peribronhijalne infiltrate i bronhopneumonična žarišta. Na pregledanim preparatima pluća pokusnih životinja prisutni su peribronhijalni infiltrati koji se sastoje od limfoidnih stanica i histiocita. Od ovih peribronhijalnih infiltrata odvajaju se tračci koji se pružaju u interalveolarni intersticij i u kojima prevladuju histiociti, limfociti, fibroblasti i alveolarne stanice. Tu i tamo nalaze se bronhopneumonična žarišta, čije se upalne stanice ne nalaze samo u intersticiju nego i u lumenu alveola. Također su se mogli naći u sitnim područjima plućnih alveola, a i u manjim ograncima bronhija mononukleari, limfoidne stanice i deskvamirani epitel. Parenhim je oligemičan. U dijelovima pluća koji nisu infiltrirani bronhopneumoničnim žarištima postoje intenzivni znaci kroničnog alveolarnog emfizema, dijelom sa širenjem Cohnovih pora, dijelom s pucanjem interalveolarnih septa.

DISKUSIJA

Našim istraživanjem u ovom radu pokušali smo objasniti neke probleme u nastajanju emfizema pluća. Do sada nisu bili poznati svi patomehanizmi koji dovode do emfizema.

Pokus na zamorčadi poslužio nam je kao pogodan uzorak za eksperimentalno izazivanje emfizema.

Da bismo provjerili vjerodostojnost rezultata naših ispitivanja i time dobili temeljne odgovore na pitanja koja smo postavili u radu, podvrgli smo ispitivane skupine međusobnoj usporedbi.

U uzorku od 60 autoptički ispitivane zamorčadi bilo je 27 ili 45% slučajeva s plućnim emfizemom. Najveći postotak emfizema bio je u skupini D (16 slučajeva ili 26,5%) koja je obuhvaćala pokusne životinje s teškim emfizemom. Srednje teški emfizem bio je zastupljen u 9 slučajeva od 60, ili 15%, dok lakši emfizem u 2 slučaja od 60, ili 3,5%.

To potvrđuju i patohistološki nalazi kod pokusnih životinja. Ustanovljene su histološke promjene izraženog kroničnog alveolarnog emfizema sa svim prijelazima upale, od hiperplastičkih do atrofičnih promjena parenhima pluća u odnosu prema kontrolnoj skupini.

Potvrđeno je da ioni kadmija mogu dovesti do upalne reakcije u plućima (22, 23). Kasnije su, također, *Mustafa i suradnici* (24) utvrdili štetan utjecaj udisanja prašine bogate kadmijem na funkciju alveolarnih makrofaga. Utvrdili su da ioni kadmija štetno djeluju na tkivno disanje, inhibirajući aktivitet adenozin trifosfataze alveolarnih makrofaga.

Valja napomenuti da infekcija dovodi do upale i ulcercracije bronhiolarne sluznice. Odatle se upalni proces proširuje na susjedne alveole i čitav respiratorni parenhim, što dovodi do neravnomjerne opstrukcije dišnih putova, kao i neravnomjernog smanjenja elastičnih tkiva (25). To dovodi do hiperdistenzije i destrukcije alveolarnih područja distalno od opstrukcije, osobito pri napadaju kašlja, pa se stvara opstruktivni emfizem.

Računa se da je 55 do 70% emfizematičara prethodno bolovalo i istovremeno boluje od bronhopulmonalnih infekcija (26). Tako smo našli (7) najveći postotak kroničnog bronhitisa kod emfizematičara koji žive na selu i rade u Željezari (81%) i kod onih koji žive i rade na selu (74,3%).

Ustanovljeno je, također, da razni upalni agensi mogu direktno oštetiti unutarnji sloj respiracijske membrane, a to može dovesti do iščezavanja epitelnih stanica koje izlučuju površinski aktivne tvari (27). Veze između emfizema, s obzirom na površinsko aktivne tvari, promatrane su u odnosu na sadržaj fosfolipida u krvi, aktiviteta lipoproteinske lipaze i slobodnih masnih kiselina u homogenatima plućnog tkiva.

Kod emfizema razina fosfolipida bila je manja (61,22 mg% prema 69,3% kontrolne skupine); vrijednosti nisu statistički značajne. Iako nismo mogli dokazati veći utjecaj plućnog emfizema na razinu fosfolipida, nalazi nekih autora ukazuju da ta zavisnost postoji. Noviji rezultati, do-

biveni pomoću izotopa, potvrđuju da epitelne stanice alveolarne stijenke izlučuju površinski aktivne fosfolipide (28, 29) i da postoji povezanost između količine fosfolipida i površinske napetosti ekstrakta pluća (30, 31).

Lipoproteinska lipaza kod emfizema bila je snižena (60,2 do 42,3 mg/g tkiva pluća prema kontrolnoj skupini 71,6 mg/g tkiva); vrijednosti su statistički značajne. To nam omogućuje da zaključimo da se aktivitet lipoproteinske lipaze u homogenatima plućnog tkiva smanjuje pri oštećenju plućnog parenhima i da su te promjene češće pri težem oštećenju plućnog parenhima i jačem stupnja hipoksije.

Vrijednosti slobodnih masnih kiselina kod emfizema također su bile snižene (25,8 mg⁰/o prema 26,9 mg⁰/o kontrolne skupine) i time niže što je teži stupanj emfizema (25,8 do 21,2 mg⁰/o). Vrijednosti nisu statistički značajne. Da ta zavisnost ipak postoji, potvrđuju ispitivanja nekih autora. Tako su *Felts* (32) i *Clements* (33) utvrdili da je plućno tkivo sposobno inkorporirati slobodne masne kiseline u fosfolipide koji su važni za stabilizaciju alveolarnog radijusa i održavanje normalne plinske raspodjele. Zbog toga manjak tih površinski aktivnih tvari igra važnu ulogu u nastajanju atelektaza, a izgleda da je odgovorno i za stalno održavanje fetalne atelektaze (34).

U eksperimentu na zamorčadi uspjeli smo stvoriti strukturalne promjene na plućima koje podsjećaju na humani emfizem. To parenhimno oštećenje pratilac je eksperimentalno izazvane upale koja je mjestimično dovela i do direktnih razdora alveolarnih stijenki i redukcije alveola. U dijelovima pluća, koji nisu infiltrirani bronhopneumoničnim žarištima, postojali su izraženi znaci alveolarnog emfizema.

Na temelju naših ispitivanja smatramo da se može konstatirati da postoje korelacije između nestajanja i hipoksije plućnog tkiva kod emfizema i aktiviteta lipoproteinske lipaze u tkivu pluća, te da se one pokazuju u razlikama prema normalnim vrijednostima.

Za neka naša ispitivanja to ne možemo sa sigurnošću tvrditi jer nađene vrijednosti nisu statistički značajne kao za fosfolipide i slobodne masne kiseline.

Intepretirajući naše rezultate i uspoređujući ih s nalazima i konstatacijama drugih autora, možemo kazati da je upala prvenstveni patogenetski faktor u nastajanju emfizema, a tek zatim dolaze opstruktivne, hipoksične i atrofične promjene plućnog tkiva, što je u ovom radu i uvjerljivo pokazano.

Valja napomenuti da i ostali vanjski faktori, s kojima civilizirani čovjek dolazi u dodir, mogu izazvati upalno parenhimno oštećenje što karakterizira humani emfizem.

U izazivanju plućnog emfizema upotrijebili smo intratrahealnu instilaciju otopine kadmijeva klorida. Ta se metoda pokazala prikladnom za izazivanje upalnih promjena. Daljnji patomehanizmi u nastajanju emfizema uključuju niz encimatskih i ultramikroskopskih komponenata koje još iziskuju temeljite studije.

Smatramo da smo ovim našim radom dali skroman doprinos u rasvjetljavanju ovog kompleksnog ali važnog i interesantnog problema.

Literatura

1. Heppleston, A. G., Leopold, J. G.: *J. Med.*, 31 (1961) 279.
2. Boren, H. G.: *Amer. Rev. resp. Dis.*, 85 (1962) 328.
3. Thurlbeck, M. W.: *Thorax*, 18 (1963) 59.
4. Reid, L.: *The Pathology of Emphysema*, Year Book Publishers, Chicago, 1967.
5. Campbell, E. J. M.: *Thorax*, 24 (1969) 1.
6. Ibler, S.: *Pro medico*, 3 (1962) 38.
7. Mikšić, J.: *Med. vjesn.*, 3-4 (1966) 59.
8. Lane, R. E., Campbell, A. C. P.: *Brit. J. Indust. Med.*, 11 (1954) 118.
9. Bonnell, J. A.: *Brit. J. Indust. Med.*, 12 (1955) 181.
10. Kazantzis, G.: *Brit. J. Indust. Med.*, 13 (1956) 30.
11. Christensen, F. C., Olson, E. C.: *Arch. Indust. Hyg.*, 16 (1957) 8.
12. Bonell, J. A., Kazantzis, G., King, E.: *Brit. J. Indust. Med.*, 16 (1959) 135.
13. Prodan, L.: *I. Indust. Hyg.*, 14 (1932) 174.
14. Paterson, J. C.: *J. Indust. Hyg. Toxicol.*, 29 (1947) 294.
15. Harrison, H. E., Bunting, H., Ordway, N. K., Albrink, W. S.: *J. Indust. Hyg. Toxicol.*, 29 (1947) 302.
16. Thurlbeck, W. M., Foley, F. D.: *Am. J. Path.*, 42 (1963) 431.
17. Fišer-Herman, M.: *Kliničko laboratorijske pretrage*, Zagreb, 1956, p. 319. *Rapport.: Rapid Microchemical Methods for Blood and CSF Examinations*, Grunc and Stratton N. Y., 1949. Youngburg, G. E., Youngburg, M. V.: *J. Lab. Clin. Med.*, 16 (1930) 158.
18. Sailer, S., Sandhofer, F., Braunsteiner, H.: *Wien. klin. Wschr.*, 1 (1962) 9.
19. Dole, P. U., Meinertz, H.: *J. Biol. Chem.*, 9 (1960) 2595.
20. American Thoracic Society: *Amer. Rev. resp. Dis.*, 85 (1962) 762.
21. Ciba Guest Symposium: *Terminology, Definitions, and Classification of Chronic Pulmonary Emphysema and Related Conditions*, *Thorax*, 14 (1959) 286.
22. Thurlbeck, W. M., Foley, F. D.: *Am. J. Path.*, 42 (1963) 431.
23. Staehelin, R.: *Klin. Wschr.*, 1 (1922) 1721.
24. Mustafa, G. M., Cross, E. C., Tyler, S. W.: *Arch. Intern. Med.*, 127 (1971) 1050.
25. Hartung, W.: *Lungenemphysem, Morphologie, Pathologie und funktionelle Bedeutung*, Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York, Springer, 1964.
26. Marx, H. H.: *Lungenemphysem und Bronchitis*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, str. 55.
27. Schaeffer, K. E., Avery, M. E., Bensch, H.: *J. Clin. Invest.*, 43 (1964) 2080.
28. Scarpelli, M. E.: *Triangle*, 2 (1971) 47.
29. Kihkawa, Y., Motoyama, E. K., Cook, C. D.: *Amer. J. Path.*, 47 (1965) 877.
30. Abrams, M. E.: *J. appl. Physiol.*, 21 (1966) 718.
31. Clements, J. A.: *The Lung*, *Internat. Academy of Pathology Monograph.*, 8, p. 31, Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1968.
32. Felts, J. M.: *Physiologist*, 5 (1962) 139.
33. Clements, A. J.: *Physiologist*, 5 (1962) 11.
34. Ulmer, W. T., Reichel, G., Nolte, D.: *Lungenfunktion, Physiologic und Pathophysiologie, Methodik*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, str. 22.

*Summary*PRODUCTION OF PULMONARY EMPHYSEMA IN GUINEA PIGS
BY INTRATRACHEAL APPLICATION OF CADMIUM CHLORIDE

Experimental emphysema in guinea pigs has been produced with the intent to establish the pathogenetic role of the inflammatory factor in its origin.

Biochemical and anatomical investigations were performed on 27 animals with artificially produced pulmonary emphysema, and on 21 normal animals serving as controls.

The author established a prevalence rate of pulmonary emphysema in groups from 3.5 to 25.5%, as well as a common rate of 45%.

In the sample with emphysema, as against the control group, histologic changes of a marked alveolar emphysema were revealed with all transitions of inflammation, from hyperplastic to atrophic changes in pulmonary parenchyma.

In homogenates of pulmonary tissue with artificially produced pulmonary emphysema it was possible to demonstrate statistically significantly diminished values of lipoprotein lipase ($p < 0.05$). This was more pronounced the severer was the emphysema - 42.3 to 60.2 mg/g of tissue as against 71.7 mg/g of tissue in the controls. Lowered values of free fatty acids were also found, more moderately in milder and more intensively in severer pulmonary emphysema - 25.8 to 21.2 mg%, as against 26.9 mg% in the control group, although the values were not statistically significant ($p > 0.05$).

Diminished levels of phospholipides in the blood were found in all cases of lung emphysema - 61.33 mg%, as against 69.3 mg % in the control group, although the values were not statistically significant ($p > 0.05$).

The author could confirm the correlation between the biochemical and pathohistologic changes on one hand and the disappearing and hypoxia of pulmonary tissue in emphysema on the other.

It has been established that inflammation constitutes the primary pathogenetic factor in the origin of emphysema, to be followed by obstructive hypoxic and atrophic changes in pulmonary tissue.

When evaluating the effect of soluble cadmium ions which in the form of compounds come into contact with the mucosa of the respiratory system, we ought to take into account not solely their acute toxic effect but also their action as a factor of pneumoconiosis.

*Institute of Pharmacology and Toxicology,
Medical Faculty, Sarajevo*

*Received for publication
March 7, 1972*