

RADOVI
KNJIGA LVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA
Knjiga 19.

Urednik
SEID HUKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO
1975.

BRANKO SARVAN*

BRONHO-MOTORIČNA REAKTIVNOST KOD HRONIČNIH NESPECIFIČNIH OBOLJENJA RESPIRATORNOG TRAKTA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 16. XII 1974. god.)

Zasluga je Tiffeneau-a (30) da je, delimično istovremeno sa Panzanijem (15), uneo svetlost u problem nespecifične nadražljivosti bronhijalnog sistema i sa svojim eksperimentalnim ispitivanjem na životinjama, kasnije i u studijama na pacijentima sa bronhijalnom astmom i astmoidnim bronhitisom, pokazao da je uloga bronhijalne nadražljivosti »Sensibilité des effecteurs moteurs« — u nastajanju i održavanju obstruktivnih oboljenja dišnih puteva veća nego što je bilo pretpostavljeno.

Preosetljivost bronhijalnog sistema na nespecifične nadražaje moguće je ispitivati na više načina. Dosada je najčešće u upotrebi metoda ispitivanja bronhijalne reaktivnosti pomoću rastvora acetilholina koji se putem raspršivača raspršuje u obliku aerosola i daje pacijentu da inhalira određeno vreme. Pri ovome je problem koncentracije i vremena delovanja ostao do danas nerešen; nije bilo moguće uskladiti količinu acetilholina i standarizovati vreme za ova ispitivanja, tako da svaki pojedini autor ima praktično svoju vlastitu metodu ispitivanja bronhijalne nadražljivosti. Radi toga je i objektivno upoređivanje rezultata dobijenih od raznih ispitivača otežano, a samu metodiku eksperimenta nije moguće reproducirati ili objektivno kontrolisati (8).

Nezavisno od efekta acetilholina na sluzokožu bronhija, moguće je i sa drugim nadražajnim supstancijama izazvati slično delovanje u predelu bronhijalnog stabla. Tako su neki autori radili sa limunskom kiselinom, kao Simmonson (24), metilholinom Parker i sar. (16), histaminom Marcelle i Beumer (12, 3), bradikalinom Herxheimer (10), serotoninom Booi j-Nord i Zicha (4, 36), toksinima bak-

* Institut za astmu i alergiju Bad Lippspringe (direktor Prof. dr W. Gro-nemeyer), Interno odeljenje bolnice Pinneberg Hamburg (šef Prof. dr M. Werner) i Univerzitetska klinika Bonn-Venusberg (direktor Prof. dr A. Heymer)

terija Coll dahl (5), te hladnim vazduhom i prašinom Ulmer (14), pa i duvanskim dimom, Sterling (28). Ipak, ove metode se nisu mogle održati kao standardne, jer su sve manje specifične od acetilholinskog testa, a sa druge strane su praćene delimično i opasnim komplikacijama (22).

Ovde treba spomenuti i druge, u osnovi nespecifične moduse nastajanja spazma bronhijalne muskulature, kao, na primer, usled hipoksije (1, 26) ili hipokapnije (27) u krvi, ili, opet, usled fizičkog napora koji kako se veruje, putem pojačane eliminacije bradikinina u krvotok, dovodi kod astmatičara do spazma glatkih mišića bronhija (13). U okviru ove studije nije, međutim, moguće pozabaviti se detaljnije i sa ovom, nesumnjivo veoma interesantnom problematikom.

TEORETSKE OSNOVE

Hemijska supstancija koju mi upotrebljavamo u ispitivanju nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema je acetilholinchlorid.

Fiziološka uloga acetilholina u čovečijem organizmu je kompleksna i uglavnom je dobro proučena. Ne računajući funkciju acetilholina u predelu neuro-muskularne ploče, mogu se razlikovati u osnovi tri vrste delovanja ove materije u organizmu:

1. muskarinski efekt, koji se očituje u kontrakciji glatke muskulature, a moguće ga je kupirati atropinom;
2. nikotinski efekt, koji se ispoljava u aktiviranju, tj. nadražaju ganglija, a moguće ga je kupirati ganglioblokerima i
3. nadražajni efekt na senzibilne ogranke perifernih nerava.

Dok su muskarinski i nikotinski efekti dovoljno poznati, nadražajno delovanje acetilholina na ogranke senzibilnih nerava u koži i sluzokoži počelo se proučavati relativno kasno. 1948. god. ustanovljavaju Brown i Grav da injekcija acetilholina u jednu arteriju izaziva impulse na odgovarajućem području senzibilnih nerava u koži snabdevenom krvlju ove arterije. Keele saopštava 1953. god. da se dodiranjem acetilholina i skarificirane kože izaziva bolna reakcija. Na osnovu ovih radova, Tiffeneau zaključuje da kod inhalativnog acetilholinskog testa dolazi do nadražaja krajnjih perifernih ogranaka senzibilnih nerava u bronhijalnoj sluzokoži, što dovodi do spazma bronhija. Po Simmonsonu, naprotiv, svi efekti acetilholina i ostalih nadražujućih supstanci na sluzokožu bronhija odvijaju se preko nervnih receptora za kašalj (24, 25).

Može se reći da pri inhalaciji acetilholinskog aerosola dolaze do izražaja sledeće dve komponente:

- a. tusigeno dejstvo, izraženo u vidu kašlja; usled nadražaja senzibilnih ogranaka nerava u sluzokoži, tj. receptora za kašalj;
- b. ventilatorno ili »bronhogeno« dejstvo, izraženo u vidu spazma bronhija i bronhiola; nastaje usled muskarinskog efekta acetilholina na glatku muskulaturu bronhija, a sekundarno, možda, i zbog dejstva na receptore za kašalj.

Razlika u delovanju ovih dveju komponenata je samo kvantitativne prirode; već Tiffeneau je ustanovio da je kod zdravih osoba za izazivanje tusigenog dejstva potrebno 500 gamma acetilholina u litri vazduha. Kod bolesnika sa obstruktivnim obolenjima respiratornog trakta, sa hroničnim bronhitisom ili sa spastičnim emfizemom su potrebne manje količine acetilholina za izazivanje odgovarajućih efekata. Pri tome, kvantitativna relacija između količine acetilholina potrebne za tusigeni i ventilatorni efekt ostaje konstantna.

U potrazi za metodom dinamične registracije promena kalibra disajnih puteva izabrali smo pneumometriju po Wyssu i Hadornu, kao postupak koji zadovoljava naše zahteve. Kod pneumometrije se registri-
ra maksimalni respiratorni protok vazduha pri naglom, forsiranom izdisaju u litrima/sek. (Maximal expiratory flow — MEF, 35).

Tusigeno dejstvo je moguće registrirati na grafički ili elektroakustički način, pri čemu ne nastaju naročite metodičke teškoće (11, 18)

METODIČKE POSTAVKE

Pri razrađivanju naše metode ispitivanja nespecifične preosetljivosti bronhijalne motorike služili smo se radovima Tiffeneaua kao osnovom iz koje smo razvili vlastitu metodiku, koja je, kako nam se čini, u mnogo čemu nova i koja nije dosada bila u takvoj formi opisana u literaturi (29, 30).

Naša istraživanja mogu se u principu podeliti u tri dela:

- I. ustanovljavanje optimalne koncentracije acetilholinskog inhalata koji kod bolesnika sa obolelim disajnim putevima izaziva karakterističnu reakciju, dok kod osoba sa zdravim respiratornim traktom ostaje bez efekta;
- II. ispitivanje karakteristične reakcije pri opterećenju bolesnika sa obstruktivnim obolenjima disajnih puteva ili hroničnim bronhitisom acetilholinskim inhalatom konstantne, standardne koncentracije;
- III. istraživanje efekata acetilholinske inhalacije na bolesnike sa drugim vrstama dispnoje (kardijalna dispnoja, dispnoja kod tumora i infiltracija pluća itd.) koji nemaju neko obstruktivno oboljenje respiratornog trakta ili hronični bronhitis.

Postupak koji je primenjivan pri ispitivanju nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema standardizirali smo tako da je bilo moguće istom metodom vršiti probe kod svih pacijenata i kod kontrolnih osoba. Osnovnu materiju, hemijski čist prah acetilholina proizvodi farmaceutska industrija u ampulama od 100 mg. (»Acetylcholin — Roche«). Ove ampule smo razređivali sa aqua destil. i pipetiranjem dobijali određenu koncentraciju acetilholina u rastvoru, koji mora uvek biti sveže pripremljen pre samog eksperimenta (23).

Tako dobijeni rastvor stavlja se u za to predviđenu posudu aparata za raspršivanje. Količina rastvora acetilholina je ograničena bro-

jem i dubinom udisaja u jedinici vremena, tako da nije potrebno egzaktno dozirati količinu acetilholinskog rastvora u aparatu za raspršivanje. Mi smo u našim istraživanjima uzimali 0,5 ml rastvora za jedan opit.

Registrowanje efekata se vršilo pneumometrom po Wyss-u i Haddorn-u, pri čemu su beležene maksimalne vrednosti iz tri uzastopna merenja. Pre samog inhalativnog opterećenja sa acetilholinom, potrebno je, naravno, ustanoviti izlazne, tj. početne vrednosti kod ispitivanih osoba koje se utvrđuju neposredno pre testa uzastopnim merenjima i izračunavanjem srednje vrednosti.

Nezavisno od postupka koji primenjujemo pri ispitivanju nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema, mora se pre početka svakog opita izvršiti jedna »probna inhalacija« sa raspršenim 0,9% fiziološkim rastvorom NaCl-a. Na ovaj način je moguće isključiti iz eksperimenta one pacijente ili kontrolne osobe koje već posle inhalacije fiziološkog rastvora soli pokazuju pad pneumometrijskih vrednosti veći od 15%. Varijacije do 15% su kod astmatičara još u normalnim granicama, te ne isključuju podobnost dotične osobe za ispitivanje nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema. S druge strane, već pri probnoj inhalaciji moguće je glavninu nedovoljno kooperativnih osoba isključiti i ne pustiti ih stvarnom testu (6, 7).

Merenje promena vrednosti dobijenih u toku acetilholinskog testa vrši se u razmacima od jedne minute po svršetku inhalacije do 5 minuta po inhalaciji, zatim nakon 10 minuta, 15 min. i 20 min. po završetku inhalacije. Dobijene vrednosti unose se u koordinatni sistem i to na apscisu vreme po inhalaciji, a na ordinatu pneumometrijske vrednosti u litrima/sek. Tusigeni efekti se predstavljaju u vidu grafičkih simbola u koordinatnom sistemu, iz kojih se daje zaključiti intenzitet, dužina i vreme kašlja.

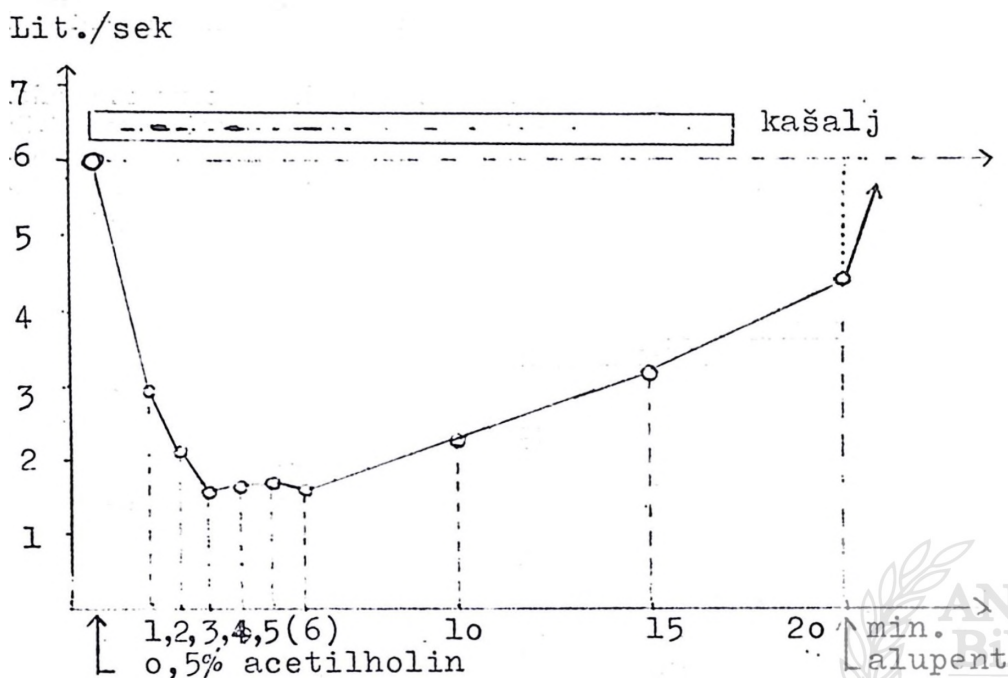
Da je došlo do spazma glatke bronhijalne muskulature zaključuje se po sniženim pneumometrijskim vrednostima posle inhalacije više od 20%. Istovremeno dolazi do tipičnih auskultatornih fenomena spazma bronhija. Ovakav ishod testa ocenjujemo kao »pozitivan«. Intenzitet spazma bronhijalne muskulature lako je ustanoviti na osnovu izračunavanja relativnog sniženja maksimalnih pneumometrijskih vrednosti u odnosu na početnu, tj. izlaznu vrednost, (9).

Sistem registriranja prikazujemo sledećom šemom:
Lit/sek. (str. 117).

BOLESNIČKI MATERIJAL

Preliminarna ispitivanja nespecifične preosetljivosti bronhijalne motorike obavljena su na 322 pacijenta sa obstruktivnim oboljenjima respiratornog trakta i sa hroničnim bronhitisom, te na 50 kontrolnih osoba bez bolesti disajnih puteva. U određenom vremenskom periodu su svi bolesnici koji su ispunjavali kriterije za ispitivanje nespecifične preosetljivosti bronhijalne motorike podvrgnuti ovom ispitivanju. Kao kontrolne osobe služili su pacijenti koji su bili primljeni u kliniku zbog različitih drugih oboljenja.

Tabela 1.
REGISTRIRANJE ACETILHOLINSKOG TESTA



Od bolesnika sa oboljenjima respiratornog trakta na obstruktivnoj bazi (bronhijalna astma, astmoidni, spastični bronhitis, spastični emfizem) ispitivano je ukupno 195 osoba, među kojima 100 muških i 95 ženskih. Kontrolna grupa se sastojala od istog broja muških i ženskih osoba.

Posle preliminarnih ispitivanja u vezi sa određivanjem optimalne, standardne koncentracije acetilholinskog inhalata, vršena su ispitivanja daljih 160 pacijenata sa obstruktivnim sindromom i hroničnim bronhitisom u cilju proučavanja karakteristične reakcije različitih oboljenja na acetilholinski test.

Sastav ove grupe bolesnika, s obzirom na dijagnozu, prikazan je sledećom šemom (str. 118).

Konačno, vršena su završna ispitivanja na 50 bolesnika sa drugim oblicima dispnoje, koja nije bila uslovljena obstruktivnim bolestima respiratornog trakta, kod koje se, dakle, nije radilo o astmatičnoj dispnoji i tome sličnom, nego je kauzalno postojalo neko drugo oboljenje kardiovaskularnog sistema ili pluća.

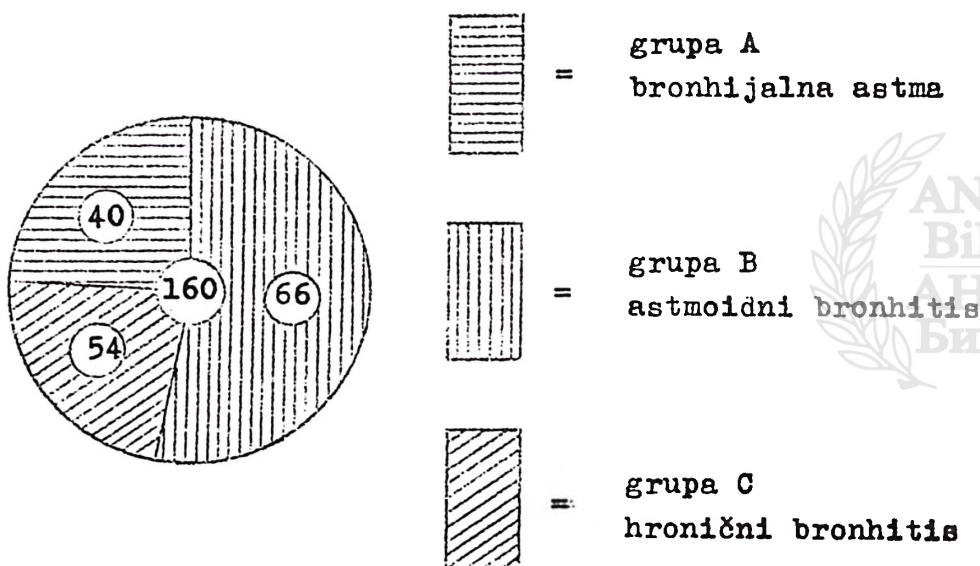
Sve u svemu, na ovaj je način učestvovalo u studiji u vremenskom periodu od 6 godina 582 osobe.

Mora se reći da je za bolesnike sa obstruktivnim sindromom inhalativno opterećenje acetilholinom neprijatno, jer često dolazi do spazma bronhija ili jakog kašlja, tj. gušenja, usled nadražaja sluzokože dakle, simptoma koji odgovaraju jednom eksperimentalno izazvanom

napadu bronhijalne astme. No ove pojave iščezavaju u većini slučajeva brzo, skoro uvek već pre završetka testa, 20 minuta posle inhalacije, tako da neka naročita terapija nije potrebna. Kod jačih tegoba moguće je, ipak, u svako vreme, prekinuti spazam sa inhalacijom alupent-a ili aleudrin-a, (19, 20).

Težih komplikacija u vezi sa acetinholinskim testom nije bilo. Pojedinačno može doći do potencirane reakcije kod naročito osetljivih osoba ili do tzv. »kasne reakcije«, koja se očituje pojavom spazma bronhijalne muskulature tek nekoliko sati posle inhalacije. I u ovim slučajevima moguće je uvek postići remisiju odgovarajućom terapijom.

Tabela 2.
DIJAGNOZE I BROJ BOLESNIKA PRI ISPITIVANJU
KARAKTERISTIČNE REAKCIJE



PRELIMINARNA ISPITIVANJA

Polazeći od činjenice da je originalna metoda po Tiffeneauu za rad sa bolesnicima nepodesna, tražili smo na osnovu eksperimenata sa različitim koncentracijama acetilholina onu koncentraciju ove supstance koja kod osoba sa normalnim disajnim putevima ne izaziva nikakvu reakciju, dok kod bolesnika sa bronhijalnim bolestima ili respiratornim alergozama izaziva karakteristične reakcije.

Ukupno je ispitivano 322 pacijenta sa obstruktivnim bronhijalnim oboljenjima ili bronhitisom sa rastućim koncentracijama acetilholina, upoređujući ih sa 50 kontrolnih osoba. Rezultate dobivene ovim putem prikazuje sledeća tabela:

Tabela 3.
REZULTATI DOBIVENI PRELIMINARNIM ISPITIVANJEM

Koncentracija acetilholina	Pozitivna reakcija	
	pacijenti	kontrolna grupa
0,05%	12	—
0,1%	41	—
0,2%	47	—
0,3%	58	—
0,4%	72	—
0,5%	89	—
0,6%	2	—
0,8%	1	4
1%	—	12
2%	—	12
3%	—	5
5%	—	10
6,4%	—	7
Ukupno:	322	50

Iz navedne tabele jasno proizilazi da pri testiranju pacijenata i kontrolne grupe rastućom koncentracijom acetilholina velika većina bolesnika sa oboljenjem disajnih puteva pokazuje reakciju pre nego što je dostignuta koncentracija od 0,5% u inhalatu: 319 pacijenata. S druge strane, ista tabela pokazuje da krivulja reakcije kod kontrolne grupe bez oboljenja respiratornog trakta ima suprotnu tendenciju, i to tako da reakcije na acetilholinski test nastupaju tek iznad »granične koncentracije« od 0,5% acetilholinskog inhalata, te se raspoređuju manje više ravnomerno u rastućim koncentracijama inhalata.

Ova razlika u reakciji je ubedljiva i signifikantna, te kao takva ima veliki dijagnostički značaj. Naime, »granična koncentracija« od 0,5% acetilholina postaje tako, na osnovu naših ispitivanja, ona koncentracija ove nadražajne supstance koja kod praktično svih bolesnika sa oboljenjima disajnih puteva, tj. sa bronhitisom, astmom, astmatoidnim bronhitisom i obstruktivnim emfizemom, izaziva određenu reakciju u vidu spazma bronhija ili kašlja, ili oboje zajedno. Istovremeno se mora ustanoviti da pri toj koncentraciji acetilholinskog inhalata osobe sa normalnim, dakle nepatološkim promenjenim disajnim putevima, praktično ne reaguju ni sa kakvom reakcijom, ne dolazi, dakle, ni do kašlja, a ni do spazma bronhijalne muskulature.

Mi zato predlažemo da koncentracija acetilholinskog inhalata u svrhu ispitivanja nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema ubuduće bude standardizirana na 0,5%, jer ta koncentracija kod zdravih osoba ne izaziva nikakvu reakciju, dok kod bolesnika sa oboljenjima disajnih puteva dolazi do određene i, kao što ćemo kasnije videti, tipične reakcije.

ISPITIVANJE KARAKTERISTIČNE REAKCIJE

Ranije navedene metodičke postavke poslužile su nam kao baza za sprovođenje daljnjih eksperimentalnih ispitivanja sa inhalativnim acetilholinskim testom kod jedne grupe pacijenata sa obstruktivnim obo-

ljenjima respiratornog trakta i sa hroničnim bronhitisom (bez manifestne spastične komponente). Radilo se o 160 bolesnika čiji su osnovni podaci već navedeni u dosadašnjem izlaganju. Cilj je bio utvrđivanje eventualnih karakterističnih reakcija pojedinih obstruktivnih oboljenja respiratornog trakta pri inhalativnom opterećenju acetilholinom.

Bolesnici su podeljeni u tri grupe s obzirom na dijagnozu:

Grupa A — bronhijalna astma alergične geneze (40 slučajeva);

Grupa B — astmoidni, tj. spastični bronhitis pretežno infektivne geneze (66 slučajeva);

Grupa C — hronični bronhitis infektivne geneze, bez spastične komponente (54 slučajeva).

Kriteriji za sprovođenje ispitivanja nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema kod ovih pacijenata bili su:

- Bolest se nalazila u stanju remisije, dakle, u momentu ispitivanja nije smelo biti manifestnih znakova bronhijalnog spazma ni klinički, a ni funkcionalno. Pacijenti nisu imali praktično nikakvih tegoba.
- Maksimalne pneumometrijske vrednosti su pre početka ispitivanja iznosile više od 3 litra/sek. Ispod ove minimalne vrednosti disajnog protoka nije preporučljivo sprovesti opterećenje acetilholinskim inhalatom, pošto kod osoba sa ovako niskim pneumometrijskim vrednostima postoji ili znatno restriktivno ograničenje plućne funkcije ili izražen latentni spazam bronhija.

Ispitivanja su vršena sa koncentracijom od 0,5% acetilholina po našoj standardnoj metodi. Pri tome je utvrđeno da kod obstruktivnih oboljenja disajnih puteva i bronhitisa dolazi do karakterističnih tipova reaktivnosti.

U grupi A (alergična bronhijalna astma), pokazalo se da 37 od 40 pacijenata reagira na istovetni način na inhalaciju acetilholina: dolazi do spazma glatke bronhijalne muskulature, koja se očituje padom pneumometrijskih vrednosti od više od 20%. Ovu tipičnu reakciju pokazuju bolesnici sa bronhijalnom astmom bez obzira na vrstu senzibilizacije, tj. alergije koja je dovela do oboljenja. Takvo reagiranje nazvali smo I tipom reakcije na acetilholinski test.

U grupi B (astmoidni bronhitis pretežno infektivne geneze), od 66 pacijenata 58 je ispoljavalo sledeću tipičnu reakciju: spazam glatke bronhijalne muskulature, evidentan kroz pad pneumometrijskih vrednosti od više od 20% nakon inhalacije acetilholinom, uz to kašalj. Ovu vrstu reagiranja nazvali smo II tipom reakcije na acetilholinski test.

Reakciju grupe C (hronični bronhitis bez spastične komponente) nazvali smo III grupom reakcije. Kod toga dolazi, posle ispitivanja nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema, isključivo do kašlja, a ne do spazma bronhija, odnosno, do manifestnog pada pneumometrijskih vrednosti. Iz grupe pacijenata sa hroničnim bronhitisom reagirali su na ovaj način 52 od 54 pacijenta.

Ima osoba sa oboljenjima disajnih puteva koje ne reagiraju na opterećenje acetilholinskim inhalatom nikakvom reakcijom. Ovaj tip reagiranja tj. nereagiranja, nazvali smo »reakcija O-tog tipa«.

ZAVRŠNA ISPITIVANJA

Ova ispitivanja su obavljena na 50 bolesnika sa različitim bolestima kardio-vaskularnog i respiratornog aparata, izuzimajući bronhijalnu astmu, kao i astmoidni bronhitis i hronični bronhitis infektivne geneze. Što se tiče emfizema pluća, taj kompleks uglavnom nismo tretirali u našem proučavanju nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema kao posebnu nozološku jedinicu, jer se većinom radilo o sekundarnim promenama kod oboljenja koje smo obrađivali. Kao obligatni simptom, postojala je kod bolesnika koji su učestvovali u završnim ispitivanjima dispnoja. Drugi kriteriji nisu uzimani u obzir, sem naravno, dovoljne početne pneumometrijske vrednosti i opšteg stanja, koje nije bilo znatno poremećeno.

Sve pacijente u ovoj grupi podelili smo po dijagnozama u sledeće podgrupe:

— kardijalna insuficijencija	23 pacijenta
— rak pluća (sve vrste)	7 pacijenata
— pleuritis exsudativa	9 pacijenata
— pneumonija, pleuropneumonija	2 pacijenta
— Hamman-Rich sindrom	1 pacijent
— inaktivni specifični procesi	3 pacijenta
— silikoza, tj. pneumokonioze	3 pacijenta
— postoperativna stanja (posle lobektomija itd.)	2 pacijenta
ukupno 50 pacijenata	

I kod ovih pacijenata je ispitivana osetljivost bronhijalnog sistema po našem standardnom metodu. Pri tome je 46 pacijenata pokazalo tzv. »O-ti tip reakcije«, nije, dakle, došlo ni do kašlja ni do spazma bronhijalne muskulature. Od 4 pacijenata koji su drugačije reagirali na inhalativno opterećenje acetilholinom, troje je imalo reakciju III tipa, dakle, isključivo kašalj, dok je jedan reagirao sa II tipom reakcije, tj. sa spazmom bronhija i kašljem. Kod ove trojice pacijenata (jedan sa silikozom, a dvoje sa kardijalnom insuficijencijom), moramo, na osnovu naših rezultata, pretpostaviti da je ipak postojao bronhitis, makar u latentnom obliku.

REZULTATI

Rezultati dobijeni našim proučavanjima mogli bi se saglasno metodičkoj podeli našeg rada na tri dela, sažeti u tri grupe:

a. Preliminarnim ispitivanjima nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema u svrhu ustanovljavanja jedne standardne koncentracije acetilholinskog inhalata utvrđeno je da od 322 pacijenta sa obstruktivnim oboljenjima respiratornog trakta, 319 ili 96,0% pokazuju reakciju na ovu nadražajnu substancu već do koncentracije od 0,5% acetilholina u inhalatu. To znači da velika većina ovih pacijenata reagira na koncentraciju od 0,5% acetilholinskog inhalata ili nižu od ove. Na samu koncentraciju od 0,5% acetilholina reagira apsolutno najveća grupa: 89 ili 26,8%.

S druge strane, kontrolne osobe, dakle, osobe bez oboljenja respiratornog trakta, reaguju pri ovim ispitivanjima bez izuzetaka tek kod koncentracije preko 0,5% acetilholina u inhalatu: svih 50 osoba, dakle, 100% je na ovaj način reagiralo.

Iz ovoga se zaključuje da je koncentracija od 0,5% acetilholinskog inhalata ona granična koncentracija pri kojoj i ispod koje reaguju bolesnici sa obstruktivnim oboljenjima disajnih puteva i sa hroničnim bronhitisom, dok je istovremeno ova koncentracija za respiratorno zdrave osobe još »nepatogena«, dakle, ne izaziva kod njih nikakvu reakciju.

b. Pri ispitivanjima karakteristične reakcije na inhalaciju od 0,5% acetilholinskog inhalata kod pacijenata sa obstruktivnim oboljenjima respiratornog trakta i sa hroničnim bronhitisom ustanovljene su u principu, tri vrste reakcije, odnosno tri tipa reagiranja koje smo odelili od negativne reakcije, tj. nereagiranja kod kontrolnih osoba bez oboljenja disajnih puteva. Tipovi reagiranja klasificirani su na osnovu bronhogenog i tusigenog efekta acetilholinske inhalacije, i to tako da je:

- I tip reagiranja isključivo spazam bronhijalne muskulature;
- II tip reagiranja spazam bronhijalne muskulature u kombinaciji sa kašljem;
- III tip reagiranja isključivo kašalj.

Za razliku od tih tipova reagiranja, negativnu reakciju na acetilholinski inhalat, tj. nereagiranje ni sa bronhogenim, ni sa tusigenim efektom, označili smo O-tim tipom reakcije.

Ova tri tipa reagiranja jasno su korelirala sa izvesnim oboljenjima iz grupe obstruktivnih bolesti disajnih puteva, tj. sa hroničnim bronhitisom, na sledeći način:

- I tip reakcije pokazalo je 37 od 40 pacijenata (92,5%) iz grupe bolesnika sa alergičnom bronhijalnom astmom (grupa A);
- II tip reakcije pokazalo je 58 od 66 pacijenata (87,8%) iz grupe bolesnika sa astmoidnim bronhitisom pretežno infektivne geneze (grupa B);
- III tip reakcije pokazalo je 52 od 54 pacijenata (96,8%) iz grupe bolesnika sa hroničnim bronhitisom bez manifestne spastične komponente (grupa C).

Korelacija tipova reakcije i pojedinih oboljenja, tj. grupa bolesti kod našeg bolesničkog materijala, vidljiva je iz tabele 4, koja prikazuje tipove reakcija u odnosu na grupu oboljenja.

c. Završna ispitivanja su pokazala da bolesnici sa drugim vrstama dispnoje, koja nije uslovljena bronhijalnom astmom, astmoidnim bronhitisom ili spastičnim bronhitisom, a takođe i bolesnici sa drugim vrstama kašlja koji nije uslovljen upalnim procesom bronhijalne sluzokože, dakle, kod kojih se nije radilo o hroničnom bronhitisu infektivne geneze, u velikoj većini ne reaguju na inhalativno opterećenje acetilholinom: od 50 bolesnika sa raznim vrstama dispnoje i kašlja nije uopšte reagovalo 46 ili 92%.

Tabela 4.
TIPOVI REAKCIJE U ODNOSU NA GRUPU OBOLJENJA

Tip	pneumometriške vrednosti	simptomatika	grupa
II		kašalj spazam bronhi- ja	B 87,8 %
I		spazam bronhi- ja	A 92,5 %
III		kašalj	C 96,8 %
	1 5 10 15 20 min.		

DISKUSIJA

Zahtev za uvođenje standardne koncentracije acetilholina u inhalativnom testu postavlja se već duže vremena. Većinom se pri tome upotrebljava koncentracija od 1% (31, 17), iako nema naučnog obrazloženja zašto baš ova koncentracija treba da bude optimalna.

Da treba uzeti jednu koncentraciju acetilholina pri rutinskom ispitivanju nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema, a ne kod svakog pojedinog pacijenta tražiti »prag preosetljivosti« različitim koncentracijama nadražajnih supstanci, jasno je u poslednje vreme većini autora. Mi predlažemo, na osnovu naših rezultata, kao takvu standardnu koncentraciju za ispitivanje nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema koncentraciju od 0,5% acetilholina.

Paralelno sa ovim, postavlja se problem mogućnosti diferenciranja pojedinih vrsta obstruktivnih oboljenja respiratornog trakta pomoću ispitivanja nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema. Taj problem uočen je u svojoj veličini pre svega od Wernera. Werner ističe da ne postoje uopšte priznate definicije bronhijalne astme i astmoidnog bronhitisa, te da već i zbog toga ne može biti zajedničke baze za diferencijalno-dijagnostičke napore pri ispitivanju ovog kompleksa.

I pored toga, problemom od primarne važnosti čini mu se razlikovanje bronhijalne astme egzogeno-alergične etiologije od takozvanog astmatičnog sindroma, pod kojim on podrazumeva astmoidni i spastični bronhitis. (32, 33, 34).

Nema sumnje da se kod bronhijalne astme i astmoidnog bronhitisa radi o dva simptomatološki slična poremećaja, ali u osnovi o dva klinički, etiološki pa i patoanatomski u velikoj meri odvojena oboljenja, čija diferencijacija, ma koliko da je koji put komplikovana, ima i znatne terapijske konzekvence.

Kliničke kriterije za razlikovanje bronhijalne astme od astmoidnog bronhitisa saželi smo u tabeli 5, (po Werneru).

Tabela 5.
KLINICKI FAKTORI KOD BRONHIJALNE ASTME I ASTMOIDNOG
BRONHITISA
(po Werneru)

Kliničke karakteristike	bronhijalna astma	astmoidni bronhitis
alergija u porodici anamneza:	često	retko
ekcem (kao dojenče)	često	retko ili nema
neurodermitis	često	retko
ovisnost od	egzogenih alergena (polen, perje, gljivice, život. dlake)	infekata bronhijalne sluzokože, magle prašine, dima
bezsimptomski intervali	postoje	vrlo retko
rinitis (pre ili za vreme napada)	često, serozni, sa eozinofilijom	povremeno, gust, sa neutrofilima
kašalj	za vreme napada (pri tome pogoršanje dispnoje)	konstantno (pri tome poboljšanje dispnoje)
sputum	vodenast, kao želiran	zeleno-žuti, gnojni
astmatični stridor	uglavnom u ekspiriju	sa leukocitima u inspiriju i ekspiriju
dejstvo spazmolitičkih medikamenata	dobro	slabije
antibiotska terapija	bez efekta	uspešna

Neovisno od svih ovih kriterija koji su navedeni kao metode za diferencijalno-dijagnostičko razlikovanje bronhijalne astme od kompleksa astmoidnog bronhitisa, došli smo, na osnovu naših ispitivanja nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema putem acetilholinskog inhalata, do rezultata koji takođe omogućava ovu diferencijaciju, bez obzira na ostale anamnestičke, kliničke i funkcionalne parametre isticane od autora koji su se bavili ovim problemom.

Pri tome nam se čini da je od primarne važnosti uzimati u obzir činjenicu da pri ispitivanju nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema nastupaju dva kardinalna efekta: spazam glatke bronhijalne muskulature i kašalj na temelju dvostrukog delovanja acetilholina u predelu sluzokože, odnosno bronhogenog i tusigenog efekta.

U dosadašnjim radovima, pažnja je poklanjana ili isključivo bronhogenom efektu, kao kod Wernera, Fuhrmanna, Herxheimera i drugih, ili je opet interes pobuđivao samo tusigeni efekt, kao što je slučaj kod Simmonsona. O istraživanjima u vezi sa mogućom korelacijom ova dva efekta kod bolesnika sa obstruktivnim oboljenjima disajnih puteva i bronhitisa nismo, u nama dostupnoj literaturi, uspjeli naći podatke. (21).

Smatramo da je pokušaj da se usklade rezultati oba dejstva nadražajne supstance u acetilholinskom testu potpuno opravdan već i na osnovu hipoteze Simmonsona da i bronhogeno i tusigeno delovanje acetilholina, u stvari, potiče od jednih te istih receptora, i to od onih za kašalj (24), pri čemu se ističe da se radi samo o različitoj količini inhaliranog sredstva. U tome slučaju je i odvojeno posmatranje i proučavanje ova dva, samo u kvantitativnom pogledu različita efekta, kao što je do sada bilo prakticirano, nelogično, te nije ni moglo dovesti do objektivnih rezultata.

Do rezultata sličnih našim, došli su Booi j-Noord, Orie i de Vries (4) proučavajući reakciju na inhalaciju serotonina kod 83 pacijenta sa bronhijalnom astmom ili hroničnim bronhitisom. Kod 20 pacijenata kod kojih je došlo do spazma bronhijalne muskulature radilo se bez izuzetaka o bolesnicima koji su anamnestički patili od bronhijalne astme, dok grupa sa hroničnim bronhitisom nije uopšte reagirala na inhalacije serotonina. Iz ovog se zaključuje da je umesto acetilholina moguće uzeti serotonin za ispitivanje nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema i dobiti rezultate koji su upotrebljivi za diferencijaciju obstruktivnih oboljenja respiratornog trakta i bronhitisa, kao što je to u našim istraživanjima sprovedeno.

Nasuprot tome, nije moguće zameniti acetilholin histaminom, jer kako pokazuju radovi istih autora i Beumera (2, 3), pri inhalaciji histaminskim aerosolom dolazi do obstruktivnih poremećaja, dakle, do spazma bronhija kod većine pacijenata sa hroničnim bronhitisom bez spastične komponente.

Ispitivanja slična našim sprovodili su Parker, Bilbo i Reed (16). Oni ističu da kod zdravih osoba, odnosno osoba bez oboljenja disajnih puteva, pri metilholinskim testovima nije došlo ni do kakve reakcije, što potpuno odgovara rezultatima naših ispitivanja. Kao kuriozitet treba navesti u vezi sa tim, da ipak postoji izuzetak za ovo pravilo. Naime, kod jednojajčanih blizanaca astmatičara koji sami ne boluju od astme ili astmoidnog bronhitisa dolazi do reakcije na metilholinski, odnosno acetilholinski inhalat, i to po I tipu reakcije naše klasifikacije, dakle, isključivo do spazme bronhijalne muskulature. Nije poznato zašto dolazi do ovakve reakcije.

Činjenica da osobe koje nemaju neko opstruktivno oboljenje respiratornog trakta ne reaguju sa bronhijalnim spazmom na inhalaciju

acetilholina, a da osobe koje imaju zdrave disajne puteve praktično uopšte ne reaguju na inhalaciju acetilholina — razume se pri koncentraciji od 0,5% — ima po našem mišljenju veliki dijagnostički značaj. Poznato je namie, da ima puno osoba sa bronhijalnom astmom ili astmoidnim bronhitisom u anamnezi koje pri pregledu nemaju nikakvih kliničkih, pa ni funkcionalnih poremećaja. Takvi bolesnici u bezsimptomskom intervalu ne mogu se objektivno ispitati nikakvom drugom metodom, nego samo acetilholinskim testom koji izaziva karakteristične promene u bronhijalnom sistemu; dovodi, dakle, do eksperimentalnog spazma bronhija i provocirajući napad astme potvrđuje navode pacijenta.

S druge strane, sigurno ima osoba koje iz neznanja ili iz drugih, subjektivnih razloga, navode da imaju »astmu« ili neko slično oboljenje. I kod ovih osoba moguće je brzo i sa sigurnošću ustanoviti da li se zaista radi o nekom oboljenju iz grupe obstruktivnih poremećaja respiratornog trakta, ili ne. Kod negativne reakcije na inhalativno opterećenje acetilholinom može se isključiti postojanje bronhijalne astme ili astmoidnog bronhitisa, čak i ako dođe samo do tusigenog efekta, odnosno kašlja.

Kod završnih ispitivanja postavljao se problem eventualne upotrebljivosti acetilholinskog testa kao sredstva za diferencijaciju raznih vrsta dispnoje, pri čemu smo osobito bili zainteresirani mogućnošću diferencijacije dispnoje izazvane obstruktivnim oboljenjima bronhija od dispnoje izazvane drugim uzrocima. Iako su ova ispitivanja dovela do jasnih rezultata time što je pokazano da kod svih vrsta dispnoje, izuzev dispnoje izazvane obstruktivnim bolestima bronhijalnog sistema, inhalacija nadražajnih supstanci ne izaziva manifestnu reakciju, čini nam se da se ovim rezultatima ne može pridati naročita važnost. Naime, i bez primene acetilholinskog testa, a na temelju kliničkih i ostalih nalaza, skoro uvek je moguće utvrditi o kakvoj se vrsti dispnoje radi: na primer, kardijalnoj, tumoroznoj itd.

ZAKLJUČAK

Ispitivanja nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema na ukupno 582 bolesnika i kontrolnih osoba dovela su do utvrđivanja jedne standardne koncentracije acetilholinskog inhalata od 0,5%. Ova koncentracija izaziva tipičnu reakciju kod pacijenata sa obstruktivnim oboljenjima respiratornog trakta i sa hroničnim bronhitisom. Reakcija je kod prave bronhijalne astme, kod astmoidnog bronhitisa i kod hroničnog bronhitisa bez spastične komponente različita i za pojedine kompleksne oboljenja specifična. Značaj specifične reakcije bronhijalnog sistema na acetilholinski test ispoljava se diferencijalno dijagnostički u mogućnosti razlikovanja bronhijalne astme egzogenog alergijskog porekla od astmoidnog bronhitisa pretežno infektivne geneze ili od hroničnog bronhitisa bez spastične komponente. Istovremeno je moguće na ovaj način diferencirati pacijente sa obstruktivnim ventilacionim sindromom u mirnom intervalu od pacijenata sa zdravim disajnim putevima.

Konačno, ustanovljeno je da druge vrste dispnoje, sa izuzetkom dispnoje izazvane spazmom glatke muskulature bronhija, ne reagiraju na acetilholinsku inhalaciju standardne koncentracije odgovarajućom reakcijom.

Preporučuje se da se ispitivanja nespecifične preosetljivosti bronhijalnog sistema acetilholinskim inhalatom standardne koncentracije od 0,5% uvedu kao rutinska metoda funkcionalnog ispitivanja bronhijalnog sistema.

SARVAN, B.

BRONCHOMOTORISCHE REAGIBILITÄT BEI CHRONISCHEN ERKRANKUNGEN DES RESPIRATORISCHEN TRAKTES

ZUSAMMENFASSUNG

Unsere Untersuchungen der unspezifischen Reagibilität des Bronchialtraktes bei 582 Patienten und Kontrollpersonen führten zur Ermittlung einer Standardkonzentration des Acetylcholin-inhalats von 0,5%. Diese Konzentration löst bei Patienten mit obstruktiven Erkrankungen des respiratorischen Traktes und mit chronischen Bronchitis eine typische Reaktion aus. Die Reaktion ist bei echtem Bronchialasthma, bei asthmoider Bronchitis und bei chronischer Bronchitis ohne spastische Komponente unterschiedlich und für die einzelnen Krankheitskomplexe spezifisch. Die Bedeutung der spezifischen Antwort des Bronchialsystems auf Acetylcholin-Inhalation manifestiert sich differentialdiagnostisch in der Möglichkeit, ein Bronchialasthma exogenallergischen Ursprungs von einer infekt-bedingten asthmoiden Bronchitis oder einer chronischen Bronchitis ohne spastische Komponente zu unterscheiden. Auch ist es auf diese Weise gelungen, die Patienten mit obstruktivem Ventilationssyndrom im Interval von Personen mit gesunden Atemwegen zu trennen. Wir haben festgestellt, dass verschiedene Dyspnoearten, abgesehen von der Dyspnoe die durch einen Bronchospasmus hervorgerufen ist, nicht auf Acetylcholin-Inhalation mit entsprechender Reaktion reagieren. Es wird angeregt, den Acetylsholin-test als Routine-Methode bei der funktionellen Prüfung des respiratorischen Traktes einzuführen.

LITERATURA

1. Astin, W. T., R. W. P. Penam n: Airway abstraction due to hypoxemia in patients with chronic lung disease. Amer. Rev. resp. Dis. 95, 567 (1967)
2. Beumer, H. M.: Untersuchungen ueber den Antihistamin-Effekt von Imipramin beim Menschen. Arzneim. Forschung 16, 1352 (1966)
3. Beumer, H. M.: Untersuchungen mit dem experimentellem Bronchospasmus zum Wirkungsnachweis eines Antihistamins. Med. thorac. 23, 240 (1966)

4. Booij-Noord, N. G., M. Orie, K. de Vries: Serotonin inhalation in patients with chronic non-specific disease. *Scand. J. resp. Dis.* 50, 301 (1969)
5. Colldahl, H.: Inhalation tests with toxin from clostridium perfringens bacteria. *Acta allerg. (Kbh.)* 22, Suppl. 8, 117, (1967)
6. Fuchs E. W. Gronemeyer: Daily variations in the pneumometrical findings as a method for the quantitative evaluation of the results obtained in the medical treatment of asthma. *Europ. Ac. Allerg. Proc.* II, 113,
7. Gronemeyer, W., E. Fuchs: Der inhalative Antigen-Pneumometrie-Test als Standard-Methode in der Diagnose allergischer Krankheiten *Int. Arch. Allergy* 14, 217 (1959)
8. Gronemeyer, U.: Die Bewertung bronchialer Provokationsproben mit Hilfe der Pneumotachographie, dargestellt am Modell des provozierten Acetylcholin-Bronchospasmus, Disertacija, Kiel 1968
9. Hansen, K., M. Werner: Lehrbuch der klinischen Allergie, Stuttgart
10. Herxheimer, H., I. Langer: Untersuchungen mit dem Beta-Rezeptoren Propranolol über die bronchokonstriktorische Wirkung bei Meer-schweinchen und Patienten mit Asthma bronchiale. *Klin. Wschr.* 45, 1149 (1967)
11. Kleibel, F., Steihoff, W. Wilde: Elektroakustische Registrierung von Hustenstossen zur Objektivierung klinischer und ambulanter Erfahrungen mit Hustenmittel. *Therapiewoche* 15, 1115 (1965)
12. Marcelle, R.: Aerosol d'histamine et resistance dynamique pulmonaire de l'homme. *Int. Arch. Allergy* 22, 45 (1963)
13. McNeill, R. S., J. R. Nairn, J. S. Millar, C. G. Ingram: Exercise-induced asthma. *Quart. med. J. N. S.*, 35, 55 (1966)
14. Nolte, D. W., T. Ulmer: Der Einfluss kalten Wetters auf die Lungen-resistance. *Beitr. klin. Tuberk.* 134, 54 (1966)
15. Panzani, R.: Test de la dyspnoe provoquée par l'acetylcholine et diagnostic de l'allergie respiratoire. *Int. Arch. Allergy* 7, 25 (1955)
16. Parker, C. D., R. E. Bilbo, C. E. Reed: Metacholine aerosol as a test for bronchialasthma. *Arch. Intern. Med.* 115, 452 (1965)
17. Poppe, I.: Der Acetylcholintest als Routinemethode in der Lungenklinik. *Mtschr. Lungenkr. Tuberk. Bekämpfung* 12, 308 (1969)
18. Sarvan, B.: Ueber die protektive Wirkung eines Hustenmittels im Azetylcholintest. *Med. Klinik* 1142 (1962)
19. Sarvan, B.: Klinisch-experimentelle Prüfung eines Komplex-Antiasthmikums und seiner Komponenten. *Med. Klinik* 5, 184 (1964)
20. Sarvan, B.: Eine neuartige Therapie des Asthamsyndroms. *Therapie-woche* 18, 43, 1939 (1968)
21. Sarvan, B.: Differenzierung von Erkrankungen des asthmatischen Formenkreises mit Hilfe des Azetylcholintest. U: *Allergie u. Immunitätsforschung. Verh. d. Detsch. Gesel. f. Allergie u. Immunitätsforschung. Bd. III*, 289. Schattauer-Verlag 1970
22. Sarvan, B.: Acetilholinski test kod alergičnih oboljenja respiratornog trakta. *Zbornik kongresnih radova III Kongresa alerg. Jugoslavije, Sarajevo* 1969.
23. Sarvan, B., Debelić, M.: Bronchomotorische Reagibilität bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Med. Klinik.* 52/53, 1798 (1971)

24. Simonson, B. G., F. M. Jacobs, J. A. Nadel: Role of autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness of airways in patients with obstructive airways disease. *J. clin. Invest.* 46, 1812 (1967)
25. Simonson, B. G.: Clinical and physiological studies on chronic bronchitis. Bronchial reactivity to inhaled acetylcholine. *Acta allerg. (Kbh.)* 20, 325 (1965)
26. Sterling, G. M.: The mechanism of bronchoconstriction due to hypoxia in man. *Clin. sci.* 35, 105, (1968)
27. Sterling, G. M.: The mechanism of bronchoconstriction due to hypocapnia in man. *Clin. Sci.* 34, 277 (1968)
28. Sterling, G. M.: Mechanism of bronchoconstriction caused by cigarette smoking. *Brit. med. J.* III, 275 (1967)
29. Tiffeneau, R.: Ueber nichtkontinuierliche und kontinuierliche Allergeneffekte und deren Einfluß auf die bronchomotorische Erregbarkeit des Asthmikers. *Allergie u. Asthma* 6, 10 (1960)
30. Tiffeneau, R., P. Drutel: Les aerosols d'acetylcholine dans l'exploration fonctionnelle des poumons. *Poumon*, 5, 385 (1955)
31. Werner, M.: Zur Aetiologie und zum Pathomechanismus des Asthma bronchiale. *Dtsch. med. Wschr.* 87, 1 (1962)
32. Werner, M.: Klinische Differenzierung des asthmatischen Syndroms. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 1802 (1969)
33. Werner, M.: Referat na 72 simpoziju severnonemačkog Udruženja za internu medicinu, Hamburg 1969, *Cit. po Selecta XI*, 203 (1969)
34. Werner, M., N. Fuhrmann: Quantitative Untersuchungen zum Acetylcholin-Bronchospasmus. *Int. Arch. Allergy* 22, 150 (1963)
35. Wyss, F., W. Hadorn: Die Pneumometrie. *Fortsch. Allergielehre*, 3 (1952)
36. Zicha, L. H. Kratsch., P. Miller: Vergleichende Untersuchungen über den Histamin-Serotonin- und Acetylcholinantagonismus von Monophenybutazon, Carisoprodol und Isopropylantipirin am Meerschweinchenasthma. *Therapiewoche* 16, 651 (1962)