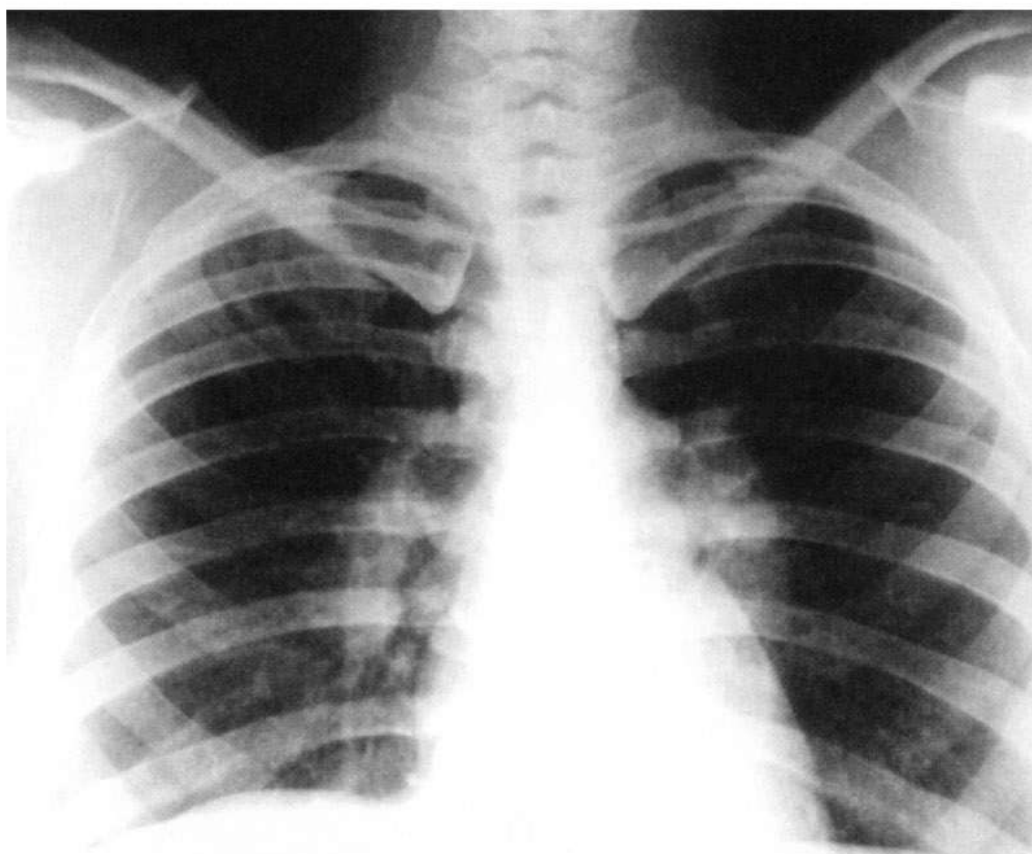


DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

TÜDŐGYÓGYÁSZAT

egyetemi jegyzet



TÜDŐGYÓGYÁSZAT

DUPress

DUPress

DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

TÜDŐGYÓGYÁSZAT

egyetemi jegyzet

negyedik, átdolgozott kiadás



Debreceni Egyetemi Kiadó
Debreceen University Press
2016

Írták:

DR. ADAMECZ ZSOLT klinikai főorvos (DE ÁOK Onkológiai Intézet)
DR. BRUGÓS LÁSZLÓ klinikai főorvos (DE ÁOK Tüdőgyógyászati Klinika)
DR. FODOR ANDREA egyetemi tanársegéd (DE ÁOK Tüdőgyógyászati Klinika)
DR. LIEBER ATTILA klinikai szakorvos (DE ÁOK Tüdőgyógyászati Klinika)
DR. MIKÁCSÓ ANGÉLA klinikai szakorvos (DE ÁOK Tüdőgyógyászati Klinika)
DR. ÖRDÖG CSILLA klinikai szakorvos (DE ÁOK Tüdőgyógyászati Klinika)
DR. PAPP ZSUZSA klinikai szakorvos (DE ÁOK Tüdőgyógyászati Klinika)
DR. SÁRKÖZI ANNA klinikai szakorvos (DE ÁOK Tüdőgyógyászati Klinika)
PROF. DR. SZILASI MÁRIA klinikaigazgató, egyetemi tanár (DE ÁOK Tüdőgyógyászati Klinika)
DR. SZŰCS ILDIKÓ szakorvos (DE ÁOK Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék)
DR. VASKÓ ATTILA egyetemi tanársegéd (DE ÁOK Tüdőgyógyászati Klinika)

Szerkesztette:

DR. KARDOS TAMÁS

Klinikaigazgató:

PROF. DR. SZILASI MÁRIA

ISBN 978 963 318 365 6

© Debreceni Egyetemi Kiadó Debrecen University Press,
beleértve az egyetemi hálózaton belüli elektronikus terjesztés jogát is

Kiadta a Debreceni Egyetemi Kiadó Debrecen University Press
Felelős kiadó: Karácsony Gyöngyi
Készült a DE sokszorosítóüzemében, 2016-ban

TARTALOMJEGYZÉK

1. rész	A jegyzetben használt fontosabb rövidítések	9
2. rész	Diagnosztika	11
2.1.	Anamnesisfelvétel. A tüdőbetegségek tünetei A tüdőbetegek fizikális vizsgálata Dr. Szilasi Mária	11
2.2.	Légzésfunkciós vizsgálatok Dr. Szilasi Mária	19
2.3.	Az EKG jelentősége a pulmonológiai gyakorlatban Dr. Brugós László	33
2.4.	Képkötő vizsgálatok Dr. Lieber Attila	36
2.5.	Bronchológia Dr. Kardos Tamás	47
2.6.	Allergológiai és egyéb speciális vizsgálatok Dr. Szilasi Mária	51
2.7.	Laboratóriumi vizsgálatok Dr. Papp Zsuzsa	55
3. rész	Tüdőbetegségek	63
3.1.	Fejlődési rendellenességek	63
3.1.1.	A tüdő fejlődési rendellenességei Dr. Ördög Csilla	63
3.1.2.	Bronchiectasia Dr. Ördög Csilla	67
3.1.3.	Cystás fibrosis (mucoviscidosis) Dr. Brugós László	70
3.2.	Funkcionális kórképek	74
3.2.1.	Az akut bronchitis Dr. Szilasi Mária	74
3.2.2.	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)	75
3.2.2.1	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség) I. rész Dr. Brugós László	75
3.2.2.2	COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség) II. rész Dr. Szilasi Mária	86
3.2.3.	A légúti allergiás kórképek fogalma, kritériumai, patogenezisének alapjai Dr. Brugós László	96
3.2.4.	Az allergiás rhinitis Dr. Szilasi Mária	101
3.2.5.	Asthma bronchiale Dr. Szilasi Mária	114
3.2.6.	Krónikus légzési elégtelenség Dr. Szilasi Mária	139
3.2.7.	Intenzív ellátást igénylő tüdőgyógyászati kórképek, a gépi lélegeztetés alapelvei Dr. Szűcs Ildikó	145
3.3.	Fertőző betegségek	169
3.3.1.	Pneumonia	169

3.3.2.	Dr. Brugós László A tüdőtályog	189
3.3.3.	Dr. Brugós László A tuberculosis (tbc)	192
3.3.4.	Dr. Brugós László A tüdő gombás és egyéb fertőző betegségei	211
3.4.	Dr. Mikáczó Angéla Diffúz parenchymás tüdőbetegségek	217
3.5.	Dr. Vaskó Attila A tüdő vascularis kórképei	234
3.5.1.	Dr. Vaskó Attila A tüdőembolia	234
3.5.2.	Dr. Szilasi Mária A cor pulmonale chronicum	239
3.6.	Dr. Szilasi Mária A tüdő daganatai	243
3.6.1.	Dr. Fodor Andrea Benignus tüdőtumорок	243
3.6.2.	Dr. Fodor Andrea Malignus tüdőtumорок	244
3.6.3.	Dr. Adamecz Zsolt Tüődaganatok radioterápiája	263
4. rész	A mellhártya, a mediastinum és a rekesz betegségei	271
4.1.	Dr. Brugós László A mellhártyagyulladás	271
4.2.	Dr. Brugós László A pneumothorax	275
4.3.	Dr. Szilasi Mária A mellhártya daganatai	278
4.4.	Dr. Sárközi Anna A mediastinum betegségei	280
4.5.	Dr. Fodor Andrea A rekesz betegségei	283
5. Rész	Különleges kórképek	285
5.1.	Dr. Vaskó Attila Mellkasi deformitások, thoracoplastica, instabil mellkas	285
5.2.	Inhalált anyagok okozta akut tüdőkárosodás	287
5.2.1.	Dr. Brugós László Nem cardialis tüdőoedema	287
5.3.	Dr. Fodor Andrea Fistulák és légúti idegentestek	288
5.4.	Dr. Szűcs Ildikó Obstructív alvási apnoe szindróma	291
5.5.	Dr. Szilasi Mária A dohányzás	295
6. rész	A legfontosabb tüdőbetegségek gondozási feladatai, pulmonológiai rehabilitáció	301
	Dr. Sárközi Anna	

ELŐSZÓ

A tüdőgyógyászat az elmúlt évtizedekben igen nagyfokú fejlődésen ment keresztül. A tüdőgyógyászat az 1900-as évek első felében lényegében a phthisiológiát jelentett, hiszen a tüdőgyógyász elsősorban a tuberculosis tanulmányozásával, gyógykezelésével foglalkozott.

A tuberculosis visszaszorításával az 1960-as évektől kezdve jelentős mértékben átalakult a pulmonológia, profilját egyre jobban kiszélesítve vált az összes légzőszervi betegséget magába foglaló, mai értelemben vett pulmonológiává.

A légzőszervi betegségek közül igen sok magas prevalenciájú, és az utóbbi években jelentős növekedésük volt észlelhető (COPD, tüdőrák, asthma bronchiale stb.).

A betegek jelentős része légzőszervi panaszokkal fordul a háziorvoshoz.

Jegyzetünkkel szeretnénk segítséget nyújtani az orvostanhallgatóinknak, hogy gyarapítsák tudásukat a tüdőgyógyászat szakterületéből.

Prof. Dr. Szilasi Mária

DUPress

1. rész A jegyzetben használt fontosabb rövidítések

AP:	anteroposterior
APTI:	aktivált parciális thromboplastin idő
AST:	antistreptolysine titer
ATS:	American Thoracic Society
BAL:	Bronchoalveolar lavage
CABG:	Coronary Artery Bypass Graft
CNSLB:	Chronicus, nem-specifikus légzőszervi betegségek = KALB: krónikus, aspecifikus légzőszervi betegségek = COPD: chronic obstructive pulmonary diseases
CREST:	calcinosis, Raynaud-jelenség, esophagealis dysfunctio, sclerodactylia, teleangiectasia
DE OEC:	Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centruma
DOTE:	Debreceni Orvostudományi Egyetem
EBUS:	endobronchial ultrasound (endobronchialis ultrahang)
FDG:	fluoro-deoxiglükóz
FFP:	friss fagyasztott plazma
hrCT:	high resolution computer tomography, nagyfelbontású CT
IASLC:	International Association for Study of Lung Cancer
INR:	International Normal Rate
IPF:	idiopathiás pulmonalis fibrosis
LMWH:	low molecular weight heparin, kis molekulásúlyú heparin
MIC:	minimal inhibiting concentration
MRI:	magnetic-resonance imaging
PA:	posteroanterior
PCR:	Polymerase Chain Reaction
PCWP:	pulmonary capillary wedge pressure, pulmonalis capillaris éknymás
PBS:	Protected brush specimen, védettkefés minta
PEEP:	positive end-expiratory pressure, pozitív végkilégzési nyomás
PEF:	peek expiratory flow, kilégzési csúcsáramlás
PET:	pozitronemissziós tomográfia
PMN:	polymorpho-nuclearis (sejtek)
PVR:	pulmonalis vascularis resistentia
PY:	packyear, csomagév
SARS:	Severe Acute Respiratory Syndrome
SLE:	systemás lupus erythematosus
SPECT:	single photon emission computed tomography
TB:	Társadalombiztosítás
TBB:	Transbronchial biopsy
TTS:	through the skin, transzdermális gyógyszeralkalmazási forma

DUPress

2. rész **Diagnosztika**

2.1. **Anamnesisfelvétel. A tüdőbetegségek tünetei. A tüdőbetegek fizikális vizsgálata Prof. Dr. Szilasi Mária**

2.1.1. **Az anamnesis felvétele**

A beteg klinikai vizsgálatának az első lépése az anamnesis felvétele. Ennek segítségével szerzi meg az orvos a későbbi döntéseihez szükséges információkat közvetlenül a betegtől. Az információk elsősorban a betegség folyamatára vonatkoznak, de kiterjednek az érintett személy környezetére és személyiségére is. Az általános orvostanban **a diagnoszisk egyedül az anamnesis alapján 64-71 %-ban felállíthatók.**

Az anamnesis sikeres felvételéhez elengedhetetlen, hogy az érdekelt személyek között kölcsönös bizalmi viszony alakuljon ki. A bizalmi viszony kialakításához szükség van az esetleges harmadik személy kizárására, s annak biztosítására, hogy a beszélgetés fölösleges megzavarását elkerüljük.

Az anamnesisfelvétel nem történhet mindig szigorúan időrendi vagy logikus sorrendben. A beteg többnyire az aktuális panaszokat ismerteti először. Aki az anamnesisfelvétel rendszerét jól ismeri, a döntő adatokat megszerezheti úgy is, hogy a beszélgetés menetébe csak kevéssé avatkozik bele. Az orvos számára fontos, hogy alkalmazkodjon a beteg tudásához, beszédmegértéséhez, gondolkodási képességéhez, felfogóképességéhez, képzettségi fokához és kontaktusteremtő képességéhez, valamint hogy tekintettel legyen arra, hogy a felvetett téma milyen jelentőségű a beteg számára s a beteg emocionális reakcióira és a társadalmi szokásokra.

Az anamnesisnek két oldala van. Van egy beteg-része és egy orvosi része. Tisztában kell lennünk azzal, hogy a betegtől kapott információ sokszor rendszertelen, szubjektív, hiányos, felesleges részleteket tartalmazhat, hiszen a beteg laikus és közlése is ennek megfelelő.

A panaszok részletezése függ a beteg állapotától, sok esetben a korától illetve intelligenciájától. Vannak, akik a panaszoknak túlzott jelentőséget tulajdonítanak, mások viszont alábecsülik.

A krónikus megbetegedések a tüdőbetegségek esetében is előtérbe kerültek, ennek megfelelően az anamnesis igen nagy türelmet és sok időt vesz igénybe, hiszen a betegség előzményeire is részletesen ki kell térnie, valamint az eddig alkalmazott kezelési módokra. Az orvos feladata, hogy rendszerezze a kapott információkat, válogasson, kapcsolja össze és rangsorolja őket.

Az anamnesisfelvétel során általában már kialakult tradicionális kérdéscsoportokat teszünk fel. A kérdések sora általában egyezik a belgyógyászati anamnesisfelvétel során megszokottal, de – érhetően – a tüdő- illetve légzőszervi panaszokra fókuszálva. A beteg adatain túl a tünetekre, a közvetlen előzményre illetve előző betegségekre, a családi anamnesisre, az egyéni szokásokra illetve szociális helyzetre kérdezzük rá. Vannak **speciális kérdések** is, amelyek egy-egy tüdőbetegségre jellegetesek, pl. allergológiai, foglalkozási megbetegedések. Sokszor a standardizált kérdőívek is segítséget jelentenek. Az anamnesisfelvétel során a beteg válaszai alapján kialakul bennünk a betegség képe és ennek további pontosítására célzottan kérdezzük.

Rendkívül fontos az általános kérdéseken túl a tüdőbetegségek szempontjából jellemző adatra rákérdezni, mint a dohányzás, és annak mennyisége.

A családi anamnesis felvételekor rákérdezzük olyan megbetegedésekre, amelyek családi halmozódást mutatnak, szerepük van a genetikus tényezőknek kialakulásukban.

Asthmás betegek családjában igen gyakran találkozunk allergiás hajlammal. A foglalkozási anamnesisnek is nagy jelentősége van a legtöbb tüdőbetegségben. Fontos az expozíció ismerete. Ismert a **farmertüdő**, a **paprikahasítók megbetegedése**, **byssinosis**, **lisztérzékenység** a pékeknél, ipari ártalmak, azbesztexpozíció (mesothelioma). Fontos a foglalkozási környezet klimatikus viszonyainak tisztázása. Nagy hidegben, nedves levegőben dolgozók körében ismétlődő megbetegedések alakulhatnak ki.

A fentiek jelentik az *autoanamnesist*. Célszerű ezen kívül az előző dokumentumok részletes áttanulmányozása. Amennyiben a betegséget szűrővizsgálattal fedezik fel, ezeket az előzményeket is be kell szerezni.

A hozzátartozók kikérdezése (*heteroanamnesis*) akkor fontos, ha a beteg az esetleges acut rosszullét körülményeiről nem tud megfelelő felvilágosítást adni, kikérdezhetősége más okból korlátozott (dementia, surdomutitas, eszméletlen állapot stb.). Lehetőleg minden lényeges dolgot dokumentáljunk és archiváljunk, de legyünk tekintettel a beteg személyiségi jogaira, az adatvédelmi törvény előírásaira és a minőségbiztosítás idevonatkozó szabályaira is. A beteg nemegyszer már az első beszélgetés során rákérdez a reá váró kivizsgálási és terápiás eljárásokra. Célszerű vele idejekorán tisztázni, mibe egyezik bele és mibe nem, mert ez a kivizsgálás további menetét alapjaiban befolyásolhatja.

2.1.2. A tüdőbetegségekre jellemző tünetek

a.) köhögés, b.) köpetürítés, c.) nehézlégzés és d.) a mellkasi fájdalom.

2.1.2.1. Köhögés

A **köhögés a szervezet védekező mechanizmusai közé sorolható**, mely segíti többek között az idegen anyag eltávolítását a légutakból, a felgyülemelő nyáktól. A köhögés **reflexmechanizmus** útján jön létre. **Köhögési receptorok** találhatóak az orrban, garatban, gégében valamint a tracheában, hörgőkben, a pleurán illetve a belső fülben, rekeszizmon, a gyomorban is.

A **köhögés a különböző tüdőbetegségek leggyakoribb tünete**, mivel nagyon sokféle tüdőbetegségre utalhat, sokféle oka lehet, ezért differenciál-diagnosztikában kellő kritikával értékelhető. Lehet improduktív és produktív. Az improduktív köpet ún. száraz vagy ugató ingerköhögés, míg a produktív köhögés köpetürítéssel jár.

A száraz, **improduktív köhögés** oka lehet asztma bronchiale, a légutak kompressziója, a pleura elváltozásai, az izgató anyagok inhalációja.

A **produktív köhögés** oka lehet a felső légutak gyulladása, aspiratio, bronchitis, asztma, alsó légúti gyulladások, daganatok, szívelégtelenség, mellhártya-, mellkasfal- és bordák betegségei, hörgő- hiperreaktivitás, légutak izgatása, dohányzás.

Az **oesophagus reflux** jelentőségére az utóbbi időben egyre nagyobb figyelmet fordítunk, ennek egyik tünete a köhögés. Az egyes gyógyszerek, például az **ACE inhibitorok mellékhatása** lehet a száraz jellegű ingerköhögés. Gyakran tapasztaljuk azt is, hogy elsősorban **vírusinfeció után hosszú ideig visszamaradhat** elsősorban szintén száraz jellegű ingerköhögés.

Legnehezebb a köhögés **pszichológiai hátterét** bizonyítani, pedig nem ritka jelenség.

2.1.2.2. Köpetürítés

A légutakban normálisan is képződő váladék nyákszőnyeg formájában halad a külvilág felé a csillósőrök mozgásának hatására. A garat közelébe érve néhány, szinte észrevétlen krákogás formájában távozik a légutakból. Ha a váladék mennyisége gyulladás

vagy egyéb kórfolyamat miatt megnövekszik, esetleg a csillómozgás gátlása miatt a nyákszönyeg nem halad, szükséges, hogy a váladék nagyobb bolusok, köpet formájában távozzon. A **köpet** makroszkópos megtekintése már adhat egy iránydiagnost, bizonyos következtetések levonására alkalmas. A beteg gyűjtse a váladékot, a kezelőorvos pedig legalább naponta tekintse azt meg. A bronchitises beteg köpete általában nyákos, fehér, habos. Meghülés, „fellángolás” esetén elszíneződik, sárgás, zöldes és enyhén véres is lehet, mely bakteriális felülfertőzést jelezhet. A nyúlós, üvegszerű köpet pedig leginkább az asztma bronchiale gyanúját veti fel.

Gyakorlati szempontból fontos, hogy a köpet gennyes-e vagy sem, **a genny elsősorban bakteriális fertőzésre utal.** Gennyes köpet hörgőgyulladásokban, bronchiectasiákban, tüdőtályog, tüdőgangréna esetén; az utóbbi esetben a köpet különösen bűzös.

Bronchiectasiára, tüdőtályogra jellemző a „teli szájjal” való köpetürítés a helyzet változtatásakor. A bűzös köpet Gram negatív bakteriális fertőzésre utal.

A betegeknél a lehelet rendkívül rossz szaga már messziről érződik, **tüdőtályog** esetén e jelből a diagnosis nagy valószínűséggel felállítható. Nagy mennyiségű híg köpetet üríthet a bronchioloalveoláris carcinomában szenvedő beteg. Rózsaszínű, habos, bőséges a köpete a betegnek tüdőoedemában.

Gyakran játszik szerepet az anamnesisben a **vérköpés.** A véres köpetet a betegek ijesztő tünetnek veszik és általában azonnal orvoshoz fordulnak. Tisztáznunk kell, hogy honnan ürül a vér, szájüregből történő vézést valamint az oesophagusból, gyomorból eredő vézést kell kizárni (**haematemesis**). **Terápiás szempontból fontos, hogy a tüdőembolia/tüdőinfarctus eredetű vézés lehetőségét már a kivizsgálás elején kizárjuk vagy megerősítsük, hiszen kezelése a többi eredetű tüdővézésével ellentétes.**

A vérköpés leginkább hörgőrákra vagy széteső tüdőgümőkóros megbetegedésre utal. Előfordulhat hörgőadenomáknál is, ezeket véres, csíkos köpet jellemzi.

Lehet oka még a vérköpésnek bronchiectasia, gyulladásos megbetegedések (pneumonia, bronchitis), tályog, aspergilloma, Goodpasture syndroma, trauma, lehet cardialis eredete is, mint a balkamra elégtelenség, mitralis stenosis, pulmonalis hypertensio, tüdősequestratio, valamint AVA (arteriovenosus anastomosis) is állhat a háttérben.

A vérköpést erős köhögési inger kíséri, **haemoptoe-nál a vér többnyire világos piros, habos**, az alvadt vér régebbi vézésre utal.

A vércsíkos köpetnek egyik leggyakoribb oka az ismétlődő tracheobronchitis.

A dohányos ember leginkább reggelente üríti az éjszaka során összegyűlt köpetét. Ha az évek óta fennálló köhögés, köpetürítés karaktere megváltozik, fel kell hogy hívja az orvos figyelmét a hörgőcarcinoma lehetőségére (sajnos a beteg maga kevésbé figyel erre), különösen ha a köpet véres.

2.1.2.3. Nehézlégzés

A nehézlégzés olyan tünet, melyet a fulladás szubjektív érzése kísér. A nehézlégzés foka és az objektív eltérések között nincs mindig korreláció. Számos betegség okozhatja. A nehézlégzés keletkezési idejének tisztázása segít a diagnosis felállításában.

Hirtelen léphet fel például spontán pneumothorax, tüdőembolia, acut asthmás roham, idegentest aspiratio, tüdőoedema, glottisgörcs következtében.

Lassan, hetek vagy hónapok alatt alakul ki a nehézlégzés cardialis pangás, obesitas, terhesség, anaemia, progreáló pneumonia, pleuritis exsudativa, tumor, tbc miatt.

Éveken át fokozódó nehézlégzést krónikus bronchitis, emphysema, interstitialis tüdőbetegségek válhatnak ki.

Ha az anamnesisben *rohamokban jelentkező nehézlégzés* szerepel, asztma bronchialéa vagy asztma cardialéa kell gondolni elsősorban. Idült, lassan kifejlődött nehézlégzésekor gondolhatunk obstructív tüdőmegbetegedésekre, fibrózisokra, kiterjedt disszeminációval járó kórképekre, valamint thoraxdeformitásokra, régi tüdőmegbetegedések következtében létrejött mellhártya keményedésekre (callus) is. Encephalitisben, agyi daganatban, arteriosclerosisban is jelentkezik nehézlégzés. A nehézlégzés hátterében **psychogen ok** is lehet, napjaink „pánik betegség”-ének lehet a jellemzője. A psychogen ok tisztázása nagyon nehéz, megfelelő óvatosságot és körültekintést igényel. **Segít a diagnosis felállításában a nehézlégzés inspiratoricus vagy expiratoricus jellege.** A felső légutak stenosisa ugyancsak légzési nehézségekhez vezethet, **belégzési stridor** jellemző rá. Emellett az inkább inspiratoricus jelleg elsősorban a szívbetegekre jellemző.

Expiratoricus nehézlégzés („**spasticus légzés**”) leginkább asztma bronchialéban, COPD -ben fordul elő.

2.1.2.4. Mellkasi fájdalom

A mellkasi fájdalom eredetének tisztázásakor fontos a részletes és pontos anamnesisfelvétel. Tudnunk kell a differenciál-diagnosztika szempontjából a fájdalom keletkezési idejét, módját (lassan, hirtelen), időtartamát (rövid ideig, állandóan stb.) mi váltja ki és mi mérsékli (pl. légzésekor jelentkezik). Fontos ismerni a fájdalom lokalizációját és kisugárzásának irányát. **A retrosternalis és a bal karba kisugárzó fájdalom szíveredet gyanúját veti fel. A pleura megbetegedései** kapcsán a fellépett fájdalom eléggé jellegzetes (légzésre jelentkező vagy fokozódó, egyoldali, lokalizált).

Dermatomaszerű fájdalom idegi eredetű lehet, herpes zosterre is jellegzetes. Ismert, hogy **a tüdő szomatikus fájdalomérző rostokkal nem rendelkezik, így a tüdőmegbetegedések mindaddig nem okoznak fájdalmat, míg a tüdőparenchymára szorítkoznak.**

Amennyiben fájdalmak lépnek fel, ez általában a folyamat pleurára való terjedését jelenti.

A tracheobronchitis, pneumonia elsősorban szúró fájdalmakkal jár, ez mindig pleuralis reakciót jelent. Szúró jellegű a fájdalom, légzéssel fokozódik, a beteg az érintett oldalon fekszik.

A tüdőembolia okozta fájdalom nagy arteria elzáródása esetén angina pectorisra hasonlít, erős, markoló jellegű, szegycsont mögötti, kevésbé lokalizálható mellkasi fájdalom.

Kisebb artéria elzáródásakor a fájdalom valamivel később lép fel, az érintett oldalon jelentkezik, szegező jellegű és az embolia-infarctus által érintett tüdőterületet határoló pleura izgalma idézi elő. Jellegzetes fájdalmat idéz elő a tüdőcsúcs tumora az ún. Pancoast-szindróma részeként, a fájdalom vállba és a karba sugárzik. Bizonytalan fájdalmat okozhatnak az egyes jóindulatú tumorok is, mint a neurinoma, fibroma, lipoma stb.

Hirtelen fellépő fájdalom, fulladás, spontán pneumothorax lehetőségét veti fel.

A cardialis fájdalmak, mint az angina pectoris, az acut myocardialis infarctus nagy mellkasi fájdalmakkal járnak. Mellkasi fájdalmat okozhat ezen kívül az intercostalis neuralgia, a csontos mellkasváz betegségei.

A járványosan fellépő neuralgia hirtelen kezdődik, láz és felsőlégúti gyulladáshoz tünetek kísérik (coxsackie-B vírus okozza). A mellkasi fájdalmak hátterében **gastrointestinalis eredet**: oesophagus-betegség, ulcus, epehólyag megbetegedés is állhat.

A diagnosis felállításában segíthet, ha ismerjük a mellkasi fájdalom kísérő tüneteit, pl. hányinger, köhögés, gyengeség, izzadás, halálfélelem.

A rosszindulatú daganatok a betegség előrehaladásával egyre súlyosabb, elviselhetetlen fájdalmat okoznak a betegnek.

2.1.3. A tüdőbetegek fizikális vizsgálata

A fizikális vizsgálat alkalmával általában úgy járunk el, ahogyan azt a belgyógyászati tankönyvek leírják. Kiemeljük a tüdőgyógyász számára fontos észleléseket.

2.1.3.1. A mellkas inspectiója

A mellkas vizsgálatát az ülő és derékiig levetközött beteg **inspectiójával** kezdjük.

A mellkas formáját az alkat határozza meg. Az inspectio során a mellkas veleszületett és szerzett rendellenességei figyelhetők meg.

A leggyakoribb légyrészelváltozás a m. pectoralis major aplasiája.

A sternum anomaliái hasadék formájában láthatók, ha a sternum két felének az összenövése elmaradt, vagy a mellkas és a sternumhoz kapcsolódó bordaporc ízesülésének deformitását okozza. Ez lehet részleges vagy teljes. Leggyakoribb a sternum bemélyedése – tölcsér-, vagy susztermellkas (pectus excavatum). Ezáltal megkisebbedik a mellkas sagittális átmérője. A sternum előboltosodhat karomszerűen csatlakozó bordákkal – pectus carinatum (tyúkmellkas).

A **rachitises** beteg mellkasán a bordaporcok megvastagodása következtében alakul ki az ún. rózsafüzér, egy olyan elváltozás, ami ma már ritkán látható. Előfordulhat egy vagy több borda részleges vagy teljes hiánya.

Számfeletti bordák is előfordulhatnak. A mellkas megtekintésekor fontos annak a megfigyelése is, hogy légzéskor a mellkas kitérése a két oldalon azonos-e.

A mellkas szimmetriáját leggyakrabban a **gerincoszlop betegségei** befolyásolják – kyphosis, scoliosis.

A hordó alakú mellkast jellemzi (a **volumen acutum auctum pulmonum**nak megfelelően) az erősen felfúvódott, **állandó inspiratorikus állás**.

A bordaközök horizontálisan futnak, a szegycsont magasan áll, a thorax alsó aperturája tág. A veleszületett vagy gyermekkorban szerzett szívvelváltozás, „voussure” képződéshez, azaz a szívtájék előboltosulásához vezethet. Az inspectio során meg tudjuk ítélni a beteg tápláltsági állapotát, az esetleges cyanosist, a nyálkahártyát, anasarcat, tágult bőrereket, a mellkas bőrén lévő bőrelváltozásokat. A nyak megvastagodása vena cava superior syndroma kialakulását jelentheti. Ehhez társulhat az elülső mellkasfalán értágulat, ez utalhat mediastinalis tumorra. Fontos a nőknél az emlő megtekintése is, ami utalhat malignus megbetegedésre is.

A bőr megtekintése szintén fontos például a festékes anyajegy, ennek esetleges műtéti eltávolítása malignitás irányába terelheti a figyelmünket. Erythema nodosum sarcoidosis gyanúját vetheti fel.

A malignus tüdődaganatoknak lehetnek kísérő, paraneoplasziás tünetei (pl. erythema multiforme, dermatomyositis, pruritus, scleroderma, stb).

A „dobverőujjak” esetén a kéz utolsó ízpercei megvastagodnak, a körömágy kiszélesedik és a köröm az ujj felszínével 180 foknál nagyobb szöveget zár be. Lehet ártalmatlan tünet, de előfordulhat **bronchiectasiában**, de **malignus betegségekben** is. Paraneoplasias tünet lehet a cachexia is. A bőr sárgás elváltozása májmetastasisra is utalhat. A bőrön lévő elváltozások számos betegség kísérő tünetei lehetnek, utalhatnak az alapbetegésre.

2.1.3.2. A mellkas tapintása

A mellkas légyrészeit és a tapintható csontos részeket gondosan és szisztematikusan tapintsuk át. Különösen az előboltosulásokat vizsgáljuk meg, valamint figyelmesen vizsgáljuk

meg az aszimmetrikus területeket a konzisztencia, a környezethez való kapcsolat, ill. a gyulladásra utaló jelek szempontjából.

Benignus tumorok például rugalmasak, jól mozgathatók és nem érzékenyek, ellentétben a malignus tumorokkal. A subcutan emphysema jellemzője az ún. „**lőszórpárna**” tapintat, ez a tünet mindig a borda és tüdősrülések utáni további vizsgálatot teszi szükségessé.

Amennyiben borda törésére van gyanú, kitapinthatjuk a fájdalom **punctum maximumát**, vagy akár a törött darab crepitatioját (recsegését).

A mellkas szimmetrikus kitérése légzéskor palpationnal néha biztosan megállapítható úgy, hogy mindkét tenyerünket a beteg mellkasára helyezzük.

Pectoralfremitus: A pectoralfremitus vizsgálatának az alapja a **vibrációk tapintható érzékelése**. A mellkas szöveteinek vezetőképességét vizsgáljuk mélyebb frekvenciákon, úgy, hogy a beteget felszólítjuk, hogy mondja többször egymás után mély hangon, hogy „harminchárom”. A pectoralfremitus vizsgálatkor a vizsgáló a kezeit szimmetrikusan a beteg hátára teszi. A pectoralfremitus **csökkent** például a nagyobb **folyadékmenyiség**nél.

2.1.3.3. A mellkas kopogtatása

A **percussio** elvi alapja az, hogy a mellkasfal kopogtatásakor **keletkezett hang jellemzője alapján következtetünk a kopogtatott terület fizikai sajátosságaira**. A kopogtatási hang jellemzően változik infiltratio (tomp) vagy a tüdő fokozott légtartalma, a pleuraürben felgyűlt levegő, azaz pneumothorax (éles, dobos) vagy folyadékgyülem (tomp) esetén.

A mellkasfal lágyrészei a kopogtatási hangot jelentősen befolyásolják, erre mindig tekintettel kell lenni, így például a tüdő kopogtatási hangja egészséges, izmos és jól táplált embernél magasabb és rövidebb, mint vékony, kevésbé izmos embereknél.

Határok kopogtatása (topographikus kopogtatás):

A szervhatárok megkeresésére szolgál. Az összehasonlító kopogtatás lehetővé teszi, hogy a szimmetrikus szervek vagy szövetek patológiás folyamatait felderítsük.

Kopogtatással különböző hangkvalitásokat különíthetünk el:

- Mély vagy magas
- Hangos vagy halk
- Éles vagy tompult
- Tympanicus vagy nem tympanicus (dobos, nem dobos)

Ujj-ujj kopogtatást végzünk.

Az összehasonlító direkt kopogtatásnál a vizsgáló a jobb keze enyhén összezárt ujjainak hegyével kopogtatja a mellkasfalat.

Fontos, hogy a kopogtatást lazán a csuklóizületből végezzük.

Normál kopogtatási hang:

A tüdő normális kopogtatási hangja hosszú, hangos és mély (éles, nem dobos) amit *sonor*nak nevezünk.

Tomp kopogtatási hang – combhang:

A légtelen szövetek fölött, mint pl. máj, szív, pleuralis folyadék vagy izomzat, **a kopogtatási hang halk, rövid és magas**. Ezt nevezzük combhangnak, mivel a kopogtatási hang a comb izomzatának a kopogtatásához hasonló.

A combhang tompa kopogtatási hangnak tűnik és többnyire **röviden csak tompulatnak** mondjuk.

A tüdő felett tompulatot kopogtatunk, akkor ez kóros elváltozásra utal pl. infiltratum, pleuralis folyadékgyülem, pleuracallus.

Hypersonor kopogtatási hang:

A hypersonor kopogtatási hang mélyebb, hosszabb és hangosabb mint a normális (sonor) kopogtatási hang.

Ennek oka a mellkas légtartalmának növekedése, ami emphysemában vagy pneumothoraxban fordul elő.

Tympanicus (dobos) kopogtatási hang:

Normális körülmények között a has vagy gyomorlégőlyag területe felett kopogtatva észlelhető.

A tüdő nagyobb, levegővel telt üregei felett, mint például a tüdőcysták vagy a nagy cavernák adnak tympanicus kopogtatási hangot.

A tüdőhatárok meghatározása:

A tüdő-máj határát elől a jobb oldali medioclavicularis vonalban halk kopogtatással határozzuk meg. Túl hangosan kopogtatva a határt túl magasan állapítjuk meg.

A tüdő alsó határának a mély belégzésben és a kilégzésben való meghatározásával állapíthatjuk meg a tüdőkitérések nagyságát.

Ez a kiterés hátul fiatal, egészséges egyéneknél 5-6 cm, s az életkor növekedésével fiziológiásan csökken. **Mélyen álló, alig kitérő tüdőhatárok jellemzők például emphysemára.**

Összehasonlító kopogtatás:

Az összehasonlító kopogtatás teszi lehetővé, hogy a légzőszervek kiterjedt betegségeit, mint a tüdőinfiltratio, a pleuralis folyadék, az atelectasiák vagy a pneumothorax, egyszerűen megállapíthassuk. Kétoldali kóros folyamatok, mint pl. a kétoldali pleuralis folyadékgyülem felismerése nehezebb.

2.1.3.4. A tüdő vizsgálata hallgatózással

A betegnek kissé nyitott szájjal mélyeket kell belélegezni a hallgatózás alatt. A vizsgálat során mindkét tüdő minden segmentuma felett, lehetőleg összehasonlítva hallgatózunk.

Kezdetben fából készült hallgatócsövek, majd későbbiekben a **phonendoscopok** terjedtek el. Újabb eszközök elektronikusan felerősítik a hangokat, illetve a pontosabb elemzésre nagysebességű regisztrátumon rögzítik.

Vesicularis (sejtes) légzés:

Normál körülmények között a tüdő fölött hallható légzési hang a vesicularis légzés (sejtes légzés).

Jelentős mértékben a tüdőalveolusok megnyílása és az alveolaris septumok tágulása következtében jön létre, ezért gyakorlatilag csak belégzés alatt hallható.

A vesicularis légzés frekvenciája 600 Hz.

Bronchialis légzés:

A bronchialis légzés (hörgő légzés) a légvétel következtében a bronchuselágazódásoknál keletkezett örvényképződés által és a tracheobronchialis rendszer rezgései által jön létre.

Fúvó jellegű, nagyobb frekvenciájú (500-4000 Hz) és egészségeseknél csak a trachea- és a főbronchusok fölött hallható.

Ha olyan tüdőterületen alakul ki bronchialis légzés, ahol ez normál körülmények között nem hallható, akkor ez infiltratív folyamatra utal pl. pneumonia.

Puerilis légzés:

A gyermekek esetében **a puhasejtes alaplégzés erősebb** mint felnőttkorban.

Bronchovesicularis légzés:

A bronchovesicularis légzés a sejtes légzés és a bronchialis légzés közötti átmenet.

Trachealis légzés:

A trachealis légzés **hangos, erős hangzású**, a trachea extrathoracalis szakaszán, tehát a nyakon hallható. **Stridoros légzés a trachea nagyobb szakaszának vagy a gége szűkületének esetén hallható, igen jellegzetes.**

Amphorás légzés:

Az ún. amphorás légzés alkalmanként nagyon nagy mellkasfalhoz közeli üreg (**caverna**) felett hallható és hasonlít a zörej ahhoz, ami akkor keletkezik, ha egy üveg szája vagy egy szűk edény felett levegőt fújunk.

2.1.3.4.1. Mellézkörejek

a.) Száraz szörtyzörejek:

A beszívott levegő által megrezegtetett nyálkafonalak vagy membránok által keletkeznek.

A főleg bronchitisben hallható szörtyzörejek mellett előfordulnak főleg zenei csengésű mellézkörejek is. Megkülönböztetünk a hangkarakterük alapján bűgő, zűgő, sípoló jellegűeket vagy lehet surranás.

A bűgő és a sípoló jellegű zörejek, amelyek típusosan az ún. **obstruktív légúti megbetegedések**ben lépnek fel az erősen viszkózus bronchus-secretum következtében.

A szörtyzörejek intenzitásából csak feltételesen következtethetünk a bronchusobstrukció súlyosságára, például nagyfokú obstrukciónál a szörtyzörej gyakran csak igen gyéren vagy egyáltalán nem hallható. A szörtyzörej ilyenkor mindig erősen csökkent és forszírozott légzéskor sem lesz hangosabb („**silent chest**”). A kezdő gyakran hajlik arra, hogy az ilyen állapotokban fellépő masszív légszomj esetén a csalóka hallgatózási lelet alapján a veszélyt alábecsülje.

b.) Nedves szörtyzörejek:

A nedves szörtyzörejek akkor keletkeznek, ha a belégzett levegő váladékkal telt bronchuson áramlik keresztül.

A bronchuslumen tágasságától függően megkülönböztetünk apró-, közepes- és nagyhólyagú zörejeket.

Az apróhólyagú szörtyzörej a bronchusrendszer egészen perifériás területeiről származik. Csengő jellegű szörtyzörejről beszélünk, ha **infiltratio** kialakulása következtében a mellkas követeinek vezetőképessége fokozódik. A **crepitiatio** eredetileg a csak inspiriumban hallható, a pneumonia kezdeti (crepitiatio indux) és végső (crepitiatio redux) szakaszára jellemző apróhólyagú, nedves szörtyzörejeket jelentette.

c.) Pleuralis dörzsölés:

A pleuralis dörzsölés **száraz pleuritis**ben alakul ki. Ki- és belégzéskor a légzéssel szinkron hallható, az egymáson elmozduló pleuralemezekken levő fibrinfelrakódások okozzák. A beteg általában erős, a **légzéssel összefüggő fájdalmat** jelez. Bal oldalon ventralisan a pericarditises dörzsölés hasonló hangzású lehet, de a pleuralissal szemben ez légzésszünetben is hallható.

2.1.3.5. Egyéb szervek vizsgálata

Hangsúlyozzuk elsősorban a szív, a subcutan lágyrészek (nagyvérköri oedema), a nyirokcsomók és a vénás rendszer (főleg az alsóvégtagi visszerek) vizsgálatának fontosságát. Fontos a has áttapintása is. Ne felejtjük el megmérni a beteg vérnyomását!

2.2. Lézésfunkciós vizsgálatok **Prof. Dr. Szilasi Mária**

A tüdő az a szerv, amely funkciós szempontból a legjobban leírható. A funkciós vizsgálatok képesek a szív és a tüdő funkcióját mérni és monitorozni, kimutatják a környezet, a foglalkozásból adódó vagy a gyógyszereredetű károsodásokat, adatokat szolgáltatnak a várható műtéti kockázatra, felhasználhatóak foglalkoztatás előtti alkalmassági vizsgálatra vagy biztosítóintézeti kivizsgálás részeként.

A lézésfunkciós vizsgálatok alkalmasak szűrővizsgálatokra is, de elsősorban célzott szűrésekre, így gyermekpopulációban a gyakori, fel nem ismert asztmatikus tünetek kiszűrésére, dohányosoknál obstruktív légzési zavar korai stádiumának felismerésére, munkahelyi belégzési ártalom felderítésére.

A tüdő funkciózavara nemcsak tüdőbetegségekben ismerhető fel, de szívizom- vagy billentyűbetegségek dekompenzációját kísérheti, kimutatható számos immunbetegségben, vasculitisekben. Ezek a betegségek közvetve vagy közvetlenül érinthetik a tüdő működését.

Több olyan gyógyszert ismerünk, amelynek mellékhatásaként **tüdőfibrosis** kialakulását figyelték meg, ezért kötelezőnek tekintik a rendszeres funkciós ellenőrzést.

A légzési zavarok a gyakorlat szempontjából az alábbi csoportokba oszthatók:

- ventilatio zavara
- distributio zavara (a ventiláció és perfúzió egyenlőtlen eloszlása)
- diffusio zavara
- perfusio (tüdőkeringés) zavara

Fizikális vizsgálattal az esetek egy részében következtethetünk bizonyos tüdőfunkciós zavarokra, az objektív műszeres vizsgálatok azonban nélkülözhetetlenek.

A lézésfunkció vizsgálatának eszközei. Spirométerek.

Hazánkban az utóbbi két évtizedben a hagyományos zártrendszerű harangos spirométereket egyre inkább háttérbe szorítják a korszerű, automatikus kiértékelő rendszerrel ellátott, komputerezált, nyílt rendszerű lézésvizsgáló készülékek.

Zárt rendszerűek:

(**harangos spirométer** vízbe merülő hengerrel) a beteg ugyanabból a harangból szívja be a levegőt és ugyanoda fújja ki. A kilégett levegő útjába a széndioxidot folyamatosan elnyelő anyagot (pl. nátronmeszet) iktatnak.

Félig nyílt rendszerűek:

a vizsgált egyén a kívülről belégzett levegőt fújja a készülékbe.

Testplethysmographok:

Teljesen nyílt rendszerű készülékek. Két típusuk van.

a.) Nyomásstabil készülék esetén az 500-1000 l-es kabinban a vizsgált személy légzőmozgásai térfogatváltozásként, míg a b.) térfogatstabil készülék esetén nyomás-változásként regisztrálhatók.

Legfontosabb részük a **pneumotachograph**, belsejében a párhuzamos kapilláris csöveket tartalmazó **Fleisch-csővel**, amely a levegő áramlási sebességének mérésére alkalmas. Az áramlási értékekből megfelelő integrálás révén meghatározhatók a tüdőterfogatok is. Két manometert is tartalmaznak a kabinnyomás és a szájnnyomás mérésére.

2.2.1. A ventilatio vizsgálata

2.2.1.1. A ventilatio fogalma

Ventilatio alatt a külvilág légtere és a tüdők légtere közötti folyamatos gáztranszportot értjük. Ez bizonyítja a tüdők légtérének a mindenkori szükségleteknek megfelelő optimális átszellőzését, így a zavartalan gázcsere (diffúzió) feltételeit.

A ventilatio zavarainak vizsgálatára szolgáló mutatókat spirometriás és légzésmechanikai, valamint statikus és dinamikus paraméterekre szokás felosztani.

A spirometriás mutatók egyszerű légzésfunkciós készülékekkel is mérhetők. Ide sorolhatók: a vitálkapacitás (VC) és résztérfogatai, térfogat-idő viszonyok. Újabban egyesek az áramlás-térfogat viszonyokat és a gázhígításos módszerrel meghatározott FRC-t is a spirometriás értékek között tárgyalják.

Légzésmechanikai paraméterek a nyomás, a nyomás-áramlás és a térfogat-nyomás viszonyokat mutatják.

A dinamikus paraméterekkel szemben a statikus paraméterek nem függenek az időtényezőtől. Az utóbbiak kóros eltérése restrictív jellegű, az előbbieké pedig obstructív jellegű ventilációs zavarra jellemző.

2.2.1.2. A ventilatio alapértékei

2.2.1.2.1 Statikus térfogatok

a.) Vitálkapacitás (VC)

A maximális ki- illetve belégzés közötti térfogatkülönbség a szájnál mérve (normálisan kb. 3-5 l). Mérése úgy történik, hogy néhány nyugodt légvétel után lassú maximalis kilégzésre, majd lassú maximalis belégzésre szólítják fel a beteget. Ezt **inspiratoricus vitálkapacitásnak** nevezzük (IVC).

Expiratoricus vitálkapacitás (EVC): maximalis belégzési helyzetből, maximalisan kilégzett levegő mennyisége.

A vitálkapacitás a nyugalmi légzési térfogattól (tidal volume: TV), az inspiratoricus rezerv volumenből (IRV) és az expiratoricus rezerv volumenből (ERV) tevődik össze.

Az előbbi az utóbbinál valamivel nagyobb. Különösen corpulens személyeknél (magasabb rekeszállás) fordulhat elő, hogy alacsony légzési középállás mellett lélegeznek. Ilyenkor az ERV a VC-hoz viszonyítva nagyon kicsi lehet, és a kislégutak nyugalmi kilégzésvégi szűkülése, egy részük korai elzáródása ronthatja a légzés effektusát. Légzőtornával a helyes légzés helyreállítható.

b.) Expiratoricus rezerv volumen (ERV)

Az a maximális térfogat, amit a funkcionális rezidualis kapacitás szintjéről lehet kilélegezni, tehát **a nyugalmi kilégzés végén akaratlagosan még kilélegezhető levegőmennyiség, kb. 0,5-1 liter.**

Fekvő helyzetben kisebb, mint ülő helyzetben, és értéke obesitásban is csökken. Önálló paraméterként ritkán használják.

c.) Inspiratoricus rezerv volumen (IRV)

Az a maximális térfogat, amit a nyugalmi belégzési szintről lehet belélegezni, vagyis **a normális belégzés után maximálisan belélegezhető levegő, kb. 2-3,5 l.**

d.) Inspiratoricus kapacitás (IC)

Az a maximális térfogat, amit az FRC szintjéről lehet belélegezni, ami valójában a TV és az IRV összegével egyezik meg.

A forszírozott (expiratoricus) VC és az inspiratoricus VC közötti eltérés egészséges személyeknél minimális.

Olyan betegeknek, akiknek légúti obstrukciójuk van, a relaxált állapotban végzett expiratoricus vitálkapacitás, de különösen az erőltetett vitálkapacitás jelentősen csökkenhet az inspiratoricus vitálkapacitáshoz képest, **ezért a VC mérés alatt az IVC-t kell mérni és érteni.** Ezt ajánlatos használni a totálkapacitás kiszámításakor, hogy értékét ne becsüljük alá, és a Tiffenau index megadásakor is, mivel obstrukció esetén hamisan magasabb értéket adunk meg, ha nem az IVC-t vesszük figyelembe.

e.) Nyugalmi légzéstérfogat

TV vagy V_T (**tidal volume**): **az a gáztérfogat, amit egy nyugalmi légzési ciklus alatt be- vagy kilégzünk, kb. 0,5 liter.**

Nagysága a mérési körülményektől függően változik (pl. testhelyzet).

f.) Funkcionális rezidualis kapacitás (FRC)

A nyugalmi kilégzés szintjén a tüdőben lévő gázmennyiség. Az expiratorikus rezerv volumen és a rezidualis volumen összegének felel meg. ($FRC = ERV + RV$), kb. **2,5-3 liter.**

g.) Residualis volumen (RV)

A teljes kilégzés után a tüdőben visszamaradó levegőmennyiség, kb. 1,5-2 liter.

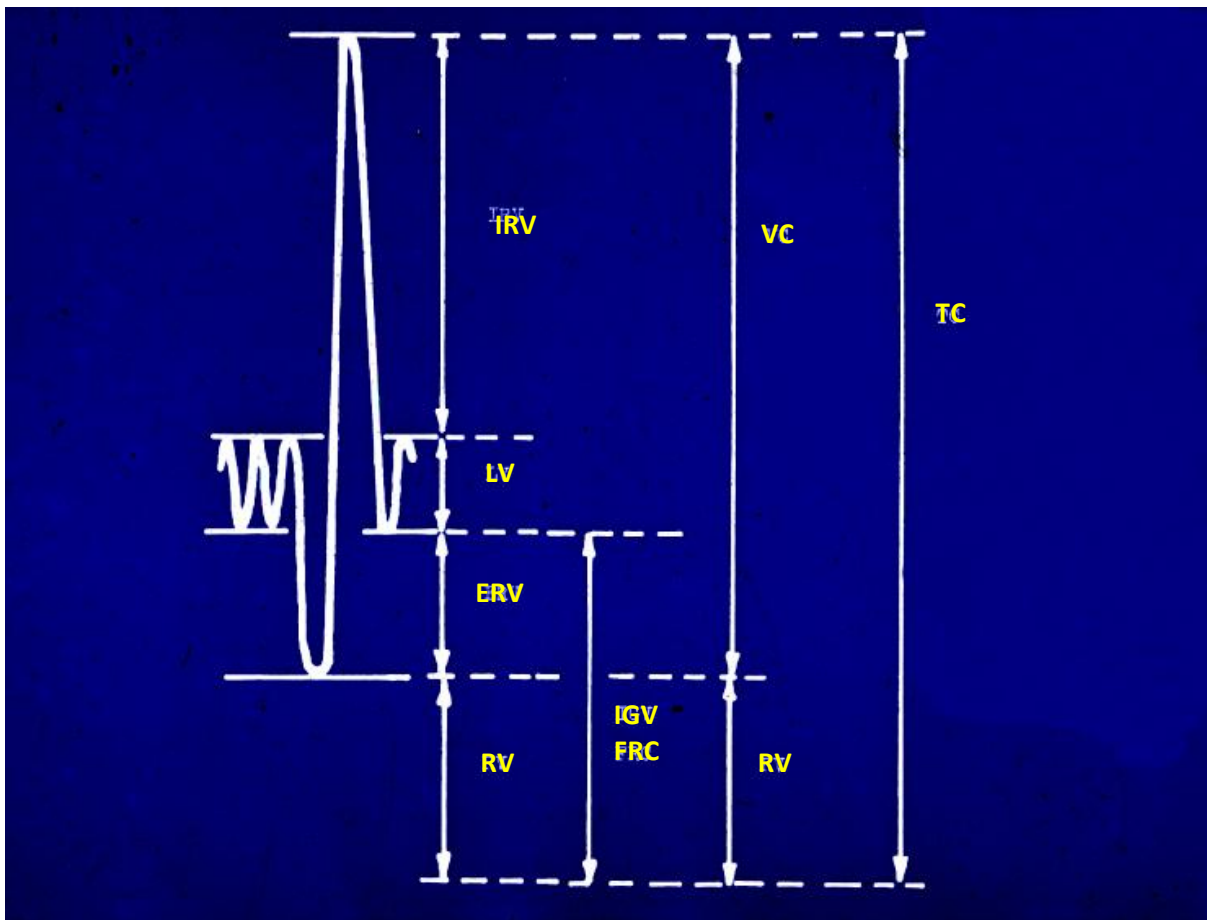
h.) Thoracalis (TGV)- vagy intrathoracalis gáztérfogat (IGV)

TGV (vagy IGV) alatt **a nyugalmi kilégzés szintjén a mellkasban lévő össz (pulmonalis és extrapulmonalis) gázmennyiséget értjük,** függetlenül attól, hogy a hörgőrendszeren keresztül kapcsolatban van-e a külvilággal. Ha a külvilágtól elzárt, ún. levegőcsapdák nincsenek, az IGV a FRC-sal egyezik meg.

Az FRC meghatározásának leginkább elterjedt módszere a többlégvételes He-kiegyenlítéses módszer. Alapelve, hogy a tüdőben lévő gáz kiegyenlítődik egy ismert térfogatú héliumot tartalmazó gázzal. A vizsgált személy a nyugalmi expiratio végétől kezdődően egy ismert mennyiségben (koncentrációban) He-ot is tartalmazó spirometer harangból légzik mindaddig, míg a spirometerben lévő gáz és a kilégzési gáz He koncentrációja ki nem egyenlítődik. Ezután a He hígulásából kiszámítható az FRC. A zárt tüdőterek (pl. bullák, cysták) vagy az extrapulmonalis elhelyezkedő levegő (pl. pneumothoraxnál) nem hígítja a He-os levegőt, tehát ezt nem méri az FRC.

FRC ismeretében az RV és a TLC kiszámítható.

2.1. ábra: Statikus légzési térfogatok (magyarázat a szövegben)



Egészséges személyeknél és restrictív ventilációs zavarok esetén a kétféle módszerrel mért FRC között nincs különbség. Obstructív ventilációs zavarokban a testpletizmográffal mért FRC (=TGV illetve IGV) nagyobb mértéket mutat. A két módszerből adódó különbségek miatt, ha a mérés testpletizmográffal történik, akkor az FRC helyett TGV vagy IGV megjelölést kell használni.

A TGV mérése testpletizmográffal történik, ún. virtuális légzés mellett.

Egy nyugodt kilégzés végén, tehát a TGV szintjén egy elektromos retesz segítségével 2-3 sec időtartamra elzárjuk a száj előtt a légzőcsövet, miközben a beteg kisamplitudójú légzőmozgásokat végez. A TGV a pletizmográf kabinjában, valamint a száj előtt (a légzőcsőben az elzárás mögött) mért nyomás hányadosával lesz arányos: $TGV = f_1 \times P_{box} / P_{mo}$. A képletben szereplő f_1 a légnyomástól, a kabin térfogatától és a vizsgált személy testsúlyától függő konstans. Minél nagyobb a TGV, a $P_{box} - P_{mo}$ viszonyt mutató görbe – mely valójában egy egyenes – annál kisebb szöget zár be az X tengellyel.

Az FRC-nek, illetve az RV-nek mechanikai, illetve kémiai pufferoló szerepe van. A folyamatos cirkulációnak megfelelően a ciklusos légzés mellett is biztosítja a gázcseré folyamatosságát. Hiányában az alveolusok minden mély kilégzésnél légtelenné válnának, és – mint az újszülöttnél – csak nagy belégzési erőfeszítéssel nyílnának meg.

Légúti obstructióban vagy a tüdő rugalmas elemeinek csökkenése következtében megnövekvő FRC rontja a légzés effektusát, hiszen a nyugalmi légzési térfogattal bejutó 21 % O_2 -t tartalmazó levegő kevésbé növeli egy nagyobb légtér O_2 tenzióját. Ugyanez vonatkozik e légtérben (FRC) belégzéskor létrejövő CO_2 tenzió csökkenésre is.

Az emelkedett FRC egyúttal nagyobb funkcionális holtteret is jelent. Megnö tehát az alveolusokon belül az a levegőmennyiség, amely nem érintkezik közvetlenül az alveoláris fallal. A magasabb FRC-vel rendelkező betegek mélyebb légvételekkel és fokozott percventilációval igyekeznek csökkenteni az alveolaris gázcseré szempontjából nézve említett hátrányukat, hogy biztosítani tudják a szükséges alveolaris ventilációt.

i.) Totálkapacitás (TC)

Az az összes levegőmennyiség, ami a maximális belégzés végén a tüdőben jelen van. Nagyságát az RV és az IVC összege adja meg. Kb. 4,5-7 liter.

A statikus mutatók (nem térfogatok!) közé tartoznak még a tüdő rugalmas összehúzó erejét („elastic recoil”) reprezentáló **transpulmonalis nyomások** és az ún. **statikus compliance** (lásd később). (Ábra: tüdővolumenek, statikus tüdőtérfogatok).

2.2.1.2.2. Dinamikus tüdőtérfogatok

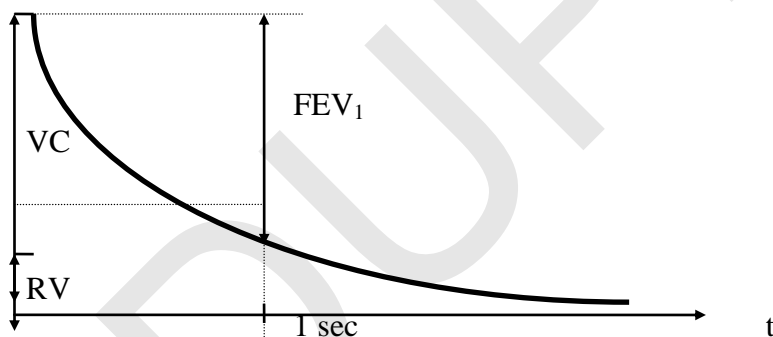
A dinamikus tüdőtérfogatokat és áramlásokat erőltetett belégzés vagy kilégzés alatt, vagy teljes légzési manőverrel kiterjedő maximális erő kifejtés során mérjük. Többségüket – de nem mindet – időre vonatkoztatjuk, azaz időegység alatt mérjük.

a.) Erőltetett kilégzési vitálkapacitás (FVC)

az a gáztérfogat, amit maximális belégzési helyzetből olyan erővel és mélységgel fújunk ki, amilyenel ez csak lehetséges.

b.) Erőltetett kilégzési másodperc-térfogat: (FEV_1) **maximális belégzés szintjéről indított erőltetett kilégzési manőver (FVC manőver) első másodpercére eső térfogata: $l \cdot s^{-1}$**

2.2. ábra: *Térfogat-idő görbe (kilégzési)*



Az obstrukciós légzészavar kimutatására a legalkalmasabb spirometriás mutató. Értéke endo- és exobronchialis obstrukcióban egyaránt csökken és csökkenése mindig kifejezettebb, mint az IVC csökkenése. Önmagában kevésbé használatos, annál inkább az IVC-vel adott hányadosa.

c.) Tiffeneau- (Pinelli) index ($FEV_1/IVC\%$)

Ez a paraméter azt mutatja, hogy **az erőltetett kilégzés első másodpercében az IVC mekkora hányada lélegezhető ki.**

A légúti obstrukció legérzékenyebb mutatója, azonban kortól függő változó.

Fiatal felnőtteknél értéke 80 % felett van, és a korrallal csökken. 65 éves korban az alsó határérték 65 % körül van.

d.) Maximális közép-kilégzési áramlás (MMEF „Maximal mid-expiratory flow”)

Az FVC középső (a 75-25 % közé eső) két negyedének kilégzése során keletkező átáramlási sebesség, az erőltetett közép-kilégzési térfogat (MEV) és a kilégzéshez szükséges idő (MET) hányadosa: $l \cdot s^{-1}$.

Gyakran használják a kislégúti obstrukció megítélésére.

e.) Erőltetett belégzési másodperc-térfogat (FIV₁)

A teljes kilégzés szintjéről indított erőltetett belégzési manőver (FIVC) első másodpercére eső gáztérfogat: $l \cdot s^{-1}$

Az erőltetett belégzési manőver elsősorban az extrathoracalis légúti szűkület és légzőizomgyengeség gyanújának megerősítésére alkalmas. Ezek lehetősége merül fel, ha a FEV_1/FIV_1 arány 1-nél nagyobb, és a FIV_1/IVC értéke 80 %-nál kisebb.

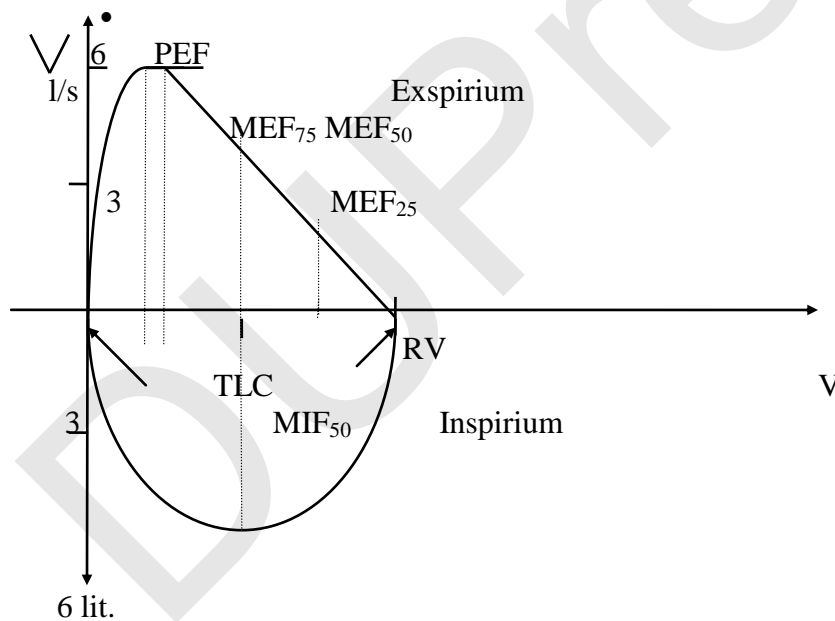
f.) Maximális akaratlagos ventilatio

(maximal breathing capacity, MBC): az a levegőmennyiség, amit maximális légvételek mellett 1 perc alatt kilégzünk.

g.) Áramlás-térfogat viszonyok (V'-V diagramok) maximális áramlások

Az az erőltetett ki- és belégzési manőverek (FVC ill. FIVC) alatt felvett V'-V görbék felhasználása a diagnosztikában, a legtöbb laboratóriumban rutinszerűvé válik, mivel az egyszerűbb komputerezált spirometerekkel a FEV_1 mérésével egyidejűleg meghatározhatók.

2.3. ábra: Áramlás-térfogat görbe



Integrátorral ellátott pneumotachometerrel az y tengelyen az áramlást, az x tengelyen pedig annak integrált jelét, a térfogatot regisztráljuk. A görbék egyes pontjai az FVC illetve a FIVC teljes térfogattartományában az elérhető maximális áramlási értékeket reprezentálják.

A V'-V diagramok értékelésére a térfogattengely szerinti standardizálás a legelterjedtebb.

A ki- illetve belégzési görbék jól jellemezhetők a ki- illetve belégzési csúcsáramlásokkal. (PEF- illetve PIF) és az FVC- illetve a FIVC 75-50 és 25 %-ainál mért maximális áramlási értékekkel: $l \cdot s^{-1}$

(MEF_{75, 50, 25}; illetve MIF_{75, 50, 25})

A kilégzési V'-V görbének nemcsak a légúti obstrukció diagnosztikában, hanem az obstrukció topográfiai viszonyainak megítélésében is szerepe van.

A V'-V görbék lehetőséget adnak a felső légúti stenosisok elkülönítésére is.

g.) Légúti áramlási ellenállás (Resistance R_{aw})

A légúti áramlási ellenállás azt fejezi ki, hogy **egységnyi áramlási sebességváltozáshoz mekkora alveolaris nyomásváltozásra van szükség.**

$$R_{aw} = \Delta P_A / \Delta V': \text{kPa} \cdot \text{l} \cdot \text{s}^{-1}$$

Mérése testpletizmográfval, zárt kabinban nyugalmi légzés alatt történik.

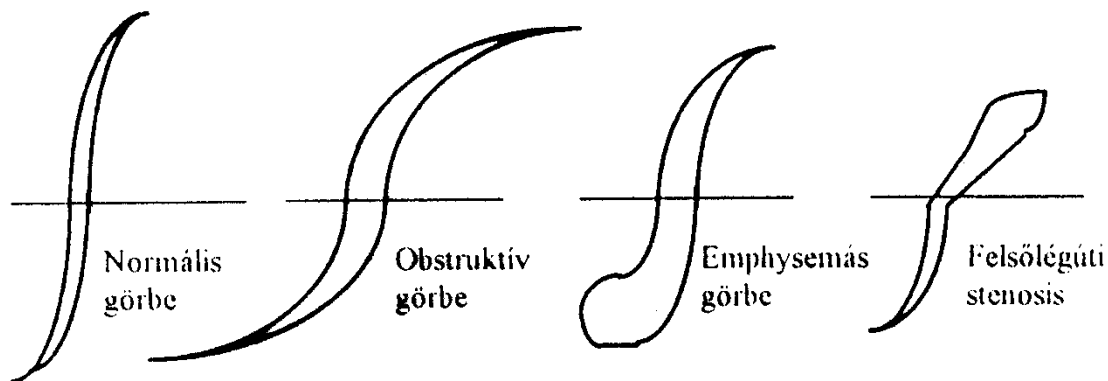
Az alveolaris nyomásra a kabinnyomásnak a légzőmozgások kapcsán létrejövő változása alapján következtetünk. **A resistance a légúti obstrukció fontos paramétere.** Minél nagyobb a légutak szűkülete, annál nagyobb az adott áramlás fenntartásához szükséges alveolaris nyomás. Ez a rezisztancia hurok dőlésszögének változásában nyilvánul meg. Az obstrukció növekedésével párhuzamosan a görbe egyre kisebb szöget zár be a vízszintessel.

A R_{aw} **0,3 kPa·l·s⁻¹ érték alatt normálisnak** tekinthető.

A görbe formáját is figyelembe vesszük, úgy egyes betegségekre is tudunk következtetni, mivel bizonyos kórképekben jellegzetes változások észlelhetők.

Emphysema esetén a görbe golfütőhöz hasonló alakú. Felsőlégtüti stenosis esetén az inspiratoricus szakasz jellegzetes megtörést mutat.

2.4. ábra: Resistance görbék különböző betegségekből



A rezisztenciaértékből az intrathoracalis gáztérfogat figyelembevételével két másik paramétert is meghatározhatunk.

h.) Specifikus rezisztencia: $sR_{aw} = R_{aw} \times TGV$

i.) Specifikus vezetőképesség (specifikus conductance): $sGaw = 1/R_{aw} \times TGV$

A tüdő rugalmas összehúzóereje („**elastic recoil**”) és a tágulékonyasága (**compliance**) a transzpulmonalis nyomás-térfogat diagramból határozható meg.

A transzpulmonalis nyomás (P_{tp}) a száj előtt mért és az intrapulmonális nyomás különbsége. Az utóbbi helyett azonban a változásában vele azonos oesophagealis nyomást mérjük. A ballonkatétert az orron keresztül vezetjük le és víznyelés mellett az oesophagus alsó harmadában helyezük el. A statikus térfogat-nyomás görbe meredeksége a nyugalmi légzés szintjén a tüdő tágulékonyaságának (statikus compliance- C_{st}) mértéke (1.H₂O cm⁻¹ vagy 1 kPa⁻¹) míg a TLC szintjén mért transzpulmonalis nyomás (P_{tp} 100%TLC) a tüdő rugalmas összehúzó erejének a mértéke (H₂O cm vagy kPa).

A compliance azt fejezi ki, hogy egységnyi transzpulmonális nyomásváltozásra mennyi levegő áramlik be illetve ki a tüdőből. $C = \Delta V / \Delta P_{tp}$.

Az egészségesek Cst értéke $0,2-0,25 \text{ l}\cdot\text{H}_2\text{O cm}^{-1}$ ($\sim 2-2,5 \cdot 1 \cdot \text{kPa}^{-1}$), míg a Ptp 100 % TLC értéke 40 éves korban $30 \text{ H}_2\text{O}$ ($\sim 3 \text{ kPa}$) körüli, ami 65 éves korra $23 \text{ H}_2\text{O cm-re}$ ($\sim 2,3 \text{ kPa}$) csökken.

Emphysemában a Cst növekedése és a Ptp 100% TLC csökkenése, míg fibrosisban a Cst csökkenése és a Ptp 100% TLC növekedése a jellemző. Az ún. dinamikus compliance (Cdyn) kevésbé tükrözi a tüdő rugalmassági viszonyait, mert értékét a légúti áramlási és szöveti súrlódási ellenállás is befolyásolja. A légzési frekvencia növelésével a Cdyn értéke egészségesnél is csökken. Ha a légzési frekvencia 12-ről 45-re történő emelése során a Cdyn-ben 30%-t meghaladás csökkenés lép fel, az egyértelműen kislégúti obstrukcióra utal. Néhány súlyos lefolyású, gépi lélegeztetést igénylő tüdőfolyamat (pl. respirációs distressz szindróma, tüdőoedema) esetében a tüdő és a mellkasfal együttes tágulékonyságának a meghatározása prognosztikai jelentőséggel bír. Mivel a mellkasfal tágulékonyága ezekben az állapotokban csak kevésbé változik, ezért az így mért compliance csökkenéséből vagy növekedéséből a tüdőfolyamat rosszabbodására vagy javulására következtethetünk.

j.) Maximális respiratorikus nyomások ($P_{\text{resp.max.}}$)

A maximális statikus respiratorikus nyomások ($P_{\text{resp.max.}}$) a légzőizomzat erejét reprezentálják.

Közülük is elsősorban a belégző izmok erejét tükröző maximális inspiratorikus nyomás ($P_{\text{I.max.}}$) kiemelt jelentőséggel bír. Ugyanis egészségeseknél a kilégzés passzív, tehát nem igényel izomerőt.

Az izomgyengesség hatása nagyobb mértékben érvényesül a belégzésben, mint a kilégzésben. A belégzési maximális nyomást ($P_{\text{I.max}}$) az RV-hez közel, maximális belégzési erőlködéssel, elzárt légzőcső mellett mérjük az elzárás mögött, a száj előtt. A maximális respiratorikus nyomások nem csak a légzőizmok betegségében, hanem a légzőizmok túlterhelése miatti kifáradásban is csökkennek.

A normál alsó határérték felnőtt nőknél 39 , férfiaknál $71 \text{ H}_2\text{O cm}$.

2.2.1.3. A légzésfunkciós lelet értékelése

A légzésfunkciós vizsgálatok eredményét számos tényező befolyásolja. Fontos a mérés megfelelő technikai kivitelezése. **Minden esetben három mérést végzünk, amelyekben belül a legjobbat vesszük figyelembe. A kapott eredményeket standardizálni kell a testhőmérséklet, az aktuális vérnyomás és a páratartalom figyelembevételével (BTPS=Body Temperature, Pressure, Saturation).** A legfontosabb kérdés, hogy a mért légzésfunkciós értékek az egészségeseknél meghatározott értéktartományba esnek-e, vagy pedig kórosak. Erre szolgálnak a **referenciaértékek** („kell” értékek). Hazánkban az Európában általánosan elfogadott referenciaértékeket használjuk. Ezek elsősorban az életkortól, testmagasságtól és a nemtől függenek. A manapság használt légzésfunkciós készülékek a vizsgált egyén megfelelő adatai ismeretében már megadják a referenciaértékeket és automatikusan értékelik az azoktól való eltérés mértékét. Az egyszeri légzésfunkciós vizsgálat a beteg aktuális funkcionális állapotát tükrözi, nem utal a betegség dinamikájára, diagnosztikus értéke kisebb, mint az ismételt, vagy sorozatvizsgálatoknak. Megkülönböztetünk restrictív és obstructív jellegű ventilációs zavarokat.

2.2.1.3.1. Restrictív ventilációs zavar

Ilyenkor a **statikus tüdőtér fogatok csökkenéséről** beszélünk. A VC, FRC, RV és TLC közel azonos mértékben csökken, így egy arányosan kisebb amplitúdójú spirogramot kapunk. A statikus értékek csökkenését általában arányosan követi a

dinamikus tüdőterfogatok (FEV_1 , FVC) csökkenése, így a Tiffeneau-index normális tartományban marad. VC csökkenése és a normal Tiffeneau index alapján a restrictív jellegű ventilációs zavar megállapítható, de ajánlatos a TLC-t is meghatározni. **Restrictív ventilációs zavarhoz vezethet a légzőfelület csökkenése.**

A tüdőparenchyma destruktív betegségei (gyulladások, tumorok), a légutak atelectasiát eredményező elzáródása, az alveolusok eltömeszelődése, tüdőoedema, a tüdő egy részének rezekciója, vagy a tüdő kompresszióját okozó folyamatok (pleuralis folyadékgyülem, ptx) vezetnek restrictív ventilációs zavarhoz.

A restrictív ventilációs zavart okozó betegségek egy másik csoportját a tüdőfibrosisok, a mellkas deformitásai, rekeszsérülés, neuromuscularis károsodások okozzák, amelyek a légzőmozgások csökkenéséhez vezetnek.

2.2.1.3.2. Obstruktív jellegű ventilációs zavar

Két fő típusát különböztetjük meg: az endobronchialis és az extrabronchialis típusú obstrukciót.

Az endobronchialis obstrukciót létrehozó tényezők a hörgőrendszer simaizomzatának spasmusa, a hörgőnyálkahártya duzzanata és a fokozott váladéktermelés.

Az endobronchialis típus elsősorban asztma bronchialeban fordul elő.

A légzésfunkciós leletre jellemző, hogy **mind a forszirozott és nyugalmi légzés mellett mért dinamikus paraméterek egyaránt kórosak**. A FEV_1 illetve a Tiffeneau érték csökkenése mellett a testpletizmográfia alkalmazása esetén a rezisztancia növekedése (R_{aw}) jellemzi, illetve alacsony sG_{aw} érték társul.

Az exobronchialis típusú obstrukció a tüdő szöveti rugalmasságának csökkenéséből adódik. Ezt láthatjuk emphysema esetében. A rugalmas elemek száma csökken és a megmaradt rostok is, mint túlnyújtott rugók, elveszítik rugalmas összehúzó erejük jelentős részét. Az erőltetett kilégzés során a jelentősen fokozódó intrathoracalis nyomás miatt a légutak nagymértékben beszűkülhetnek és collabálhatnak. **Forszirozott körülmények között mért paraméterek, a FEV_1 és a maximális kilégzési áramlások jelentős mértékben kórosak, amikor a nyugalmi légzés alatt mért rezisztencia (R_{aw}) még csak enyhén kóros.**

Mindkét típusú obstrukciót a tüdő hiperinflálódása jellemzi és a TC, az RV, az RV/TLC, az FRC illetve az ITGV növekedése.

Felsőlégtűi obstrukció: A légzésfunkciós vizsgálat lehetőséget ad az obstrukció topographiai viszonyainak megítélésére is. Az extrathoracalis légűti szűkületekre a FIV_1 -nek a FEV_1 -nél nagyobb csökkenése, a rezisztenciagörbe inspiratorikus megtöretése és az inspiratorikus V' V görbe alacsony áramlású platószerű lefutása jellemző.

Az extrathoracalisán elhelyezkedő szűkület leggyakrabban tracheostomia után fordul elő, de lehet daganat, hangszalagbénulás, struma is.

Az intrathoracalis felsőlégtűi szűkületeket intra- és extraluminaris elváltozások – elsősorban daganatok – okozhatják és az expiratorikus **áramlás-térfogatgörbe plateau alakja** jellemzi. A vizsgálat a stridoros légzés megjelenése előtt jelezheti a szűkületet.

2.2.1.4. Farmakospirometriás vizsgálat

A mindennapi gyakorlatban igen fontos tudni, hogy a betegnél észlelt obstrukció az alkalmazott hörgőtágító gyógyszer hatására reverzibilis vagy irreverzibilis. **A hörgőtágító gyógyszer adása előtt és a hatásmaximum várható idejének megfelelően mérjük obstrukciót mutató paraméterek valamelyikének változását, rendszerint a FEV_1 -nek,**

PEF-nek vagy R_{aw} -nak. Ha a reverzibilitás teljes, akkor a vizsgált paraméterek a gyógyszer adását követően visszatérnek a normál értékek tartományába.

Az obstrukció revertibilitását-irreverzibilitását az adott paraméter százalékos változásával nem lehet pontosan megadni, hiszen függ a gyógyszer adása előtti ún. kiindulási értéktől.

Az alacsony kiindulási FEV_1 vagy PEF érték esetén ui. az abszolút értékben ($l \cdot s^{-1}$) mért kis változás is jelentős %-os változást jelenthet. **A nemzetközi ajánlások a kiindulási értékhez viszonyított 15%-nál nagyobb FEV_1 változást reverzibilitás kritériumának tekintik.**

A PEF esetében a 15%-os változás már reverzibilitást jelent.

Az asztma bronchialét részben vagy teljesen reverzibilis, míg a COPD-t irreverzibilis légúti obstrukcióval jellemzik.

Számos gyógyszer mellékhatásaként észlelhető légúti obstrukció, amit már nem pulmonológiai indikáció során alkalmazunk, ezért erre különösen oda kell figyelni (pl. béta blokkoló).

2.2.1.5. Légzésfunkciós profilvizsgálatok

E vizsgálatot akkor végezzük el, ha a betegek főleg **éjszakai nehézlégzésre** panaszkodnak. **A vizsgálat igazolhatja az asztma bronchiale fennállását.**

A vizsgálat azon alapul, hogy a hörgőkaliber normálisan is cirkadian ingadozást mutat. A legnagyobb hörgőkaliber a késő délelőtti órákban, a legkisebb az éjszakai-hajnali órákban. A hörgőkaliber nagyságát tükröző funkcionális paraméterek napi legnagyobb és legkisebb értéke közötti különbség adja a cirkadián ingadozás amplitudóját. Az egészségesek amplitudója a legkisebb.

A PEF meghatározására szolgáló egyszerű „peak flow” métereket a betegek maguknál tarthatják és odahaza is rendszeresen használhatják, kórházi bentfekvést nem igényel. A diurnális variabilitást a nap folyamán mért legnagyobb és legkisebb csúcsáramlás értékek különbsége adja meg, mely asthmásokon meghaladja a 20%-t, míg egészségeseken 8% körül van.

2.2.1.6. Bronchialis provokációs tesztek

A provokációs teszteknek olyan betegeknél lehet szerepük, akiknél **a tünetek asztma vonatkozásában tipikusak, de az obstrukciót kimutatni nem tudjuk.** A provokációs teszteknek vannak ellenjavallatai is, ennek pontos ismerete szakorvos feladata, vannak olyan készítmények, melyeket a vizsgálat előtt ki kell hagyni, mint pl. per os és inhalációs hörgőtágítók, antihisztaminok, corticosteroidok, natrium cromoglycat. Fontos, hogy ha a provokációs vizsgálat során súlyos asthmás roham alakul ki, fel legyünk készülve annak ellátására.

A bronchialis provokációs tesztek **két típusát** különböztetjük meg.

- specifikus – antigén inhalációjával végzett és
- aspecifikus – nem antigén természetű bronchoconstrictor anyagokkal végzett vizsgálat.

A gyakorlatban a FEV_1 20%-os sG_{aw} 40%-os csökkenése a bronchialis reakció általánosan elfogadott pozitivitásának kritériuma.

A R_{aw} esetében a kritérium kettős: az alapértékhez viszonyított 100%-os növekedés és az így megnövekedett érték haladja meg a 0,6 kPa/l/s-ot. A hiperreaktivitást illetve annak mértékét megállapító aspecifikus provokációs vizsgálatokat különböző bronchoconstrictor mediátor anyagokkal, acethylcholinnal, metacholinnal, carbachollal, hisztaminnal végezzük, vagy a beteg környezetében előforduló irritatív anyagokkal.

Az acetylcholin vagy hisztaminnal végzett provokációnál először meg kell határozni azt a dózist, vagy oldatkonzentrációt, amely a pozitív mértékű bronchialis reakcióhoz, például a 20%-os FEV₁ csökkenéshez szükséges (PD₂₀ FEV₁ vagy PC₂₀ FEV₁).

A gyógyszereket porlasztva inhaláltatjuk be. Kétféle módszer használatos: a többfázisú és az egyfázisú vizsgálat. A többfázisú módszernél hígítási sort készítünk. Az inhaláltatást alacsony koncentrációval kezdjük (0,03 mg/ml). Az inhaláltatás során a koncentrációt addig duplázzuk, míg pozitív reakciót nem kapunk. Az ultrahanggal porlasztott acetylcholin 2-2 percig inhaláltatjuk. A vizsgálatot akkor szakítjuk meg, amikor a FEV₁ kiindulási érték 20%-kal csökkent. A 20%-os FEV₁ csökkenéshez szükséges gyógyszerkoncentrációt PC 20-nak nevezzük. Ha 8 mg/ml-es oldalkonzentrációnál sem kapunk 20%-os FEV₁ csökkenést, akkor további inhaláltatásnak nincs értelme.

Az egyfázisú módszernél meghatározott koncentrációt alkalmazunk **(pl 0,1% acetylcholin) a pozitív reakció eléréséig, ennek hiányában 45 inhalációig.**

A nem izotoniás oldatokkal is végezhetünk provokációt. Ilyen a desztillált víz, 5 illetve 10%-os nátrium és kálium klorid. **Magyarországon elterjedt a 10%-os KCl használata, melynek bevezetése Magyar és mtsa. nevéhez fűződik. A többi más anyaggal végzett provokációval összehasonlítva legspecifikusabb az asthmára.** Hideg/száraz levegő is provokáló ingerek között szerepelhet. Fizikai terhelés az asthmásoknál 70-80%-ban fulladást válthat ki. Az antigénnel (allergénnel) végzett provokációt specifikus provokációnak nevezzük, szemben az előbb említett nem specifikus módszerekkel.

A specifikus provokáció alkalmazása korlátozott, hiszen anaphylaxiás reakció veszélye is fennáll. A provokációt standardizált vizes allergén oldatokkal végzik, a dózist az allergiás bőrpróba során adott válasz alapján titrálják ki. Foglalkozási asthmánál jöhet inkább szóba.

2.2.1.7. Peak flow meter

Ma már szinte minden orvos táskájában, háziorvosi rendelőben, szakrendelőben rendelkezésre áll vérnyomásmérő. Ezzel szemben a légzési panaszokkal jelentkező beteg részére nem biztosított a legegyszerűbb és legolcsóbb légzésfunkciós műszer, a peak flow meter.

Korábban a *Wright* által 1959-ben elkészített készülékek terjedtek el, ezek használata azonban terjedelmük miatt nehézkes volt. A ma használatos könnyű, kis terjedelmű, szinte zsebben hordható mini peak flow meter 1978-ban kerültek forgalomba. Magyarországon az alábbi készülékek a leginkább használatosak:

- Clement Clark-féle mini Wright peak flow meter
- Vitalograph
- Spir-O-Flow, amely külön skálával rendelkezik felnőttek és gyerekek számára

A betegeknek egy alkalommal egymás után három fúvást kell végezniük. Az értékelésnél előnyösebbnek tartják, ha nem az így kapott értékek átlagát, hanem a három érték közül a legmagasabbat vesszük figyelembe. Ezt a beteg beírhatja táblázatba, rögzítheti asztma-naplóba vagy ábrázolhatja grafikonon is. Az eredmények értékelése kétféle úton történhet. Az értékeket viszonyíthatjuk normogramokon megadott átlagértékekhez, amelyek a nem asthmások életkor, nem és testmagasság szerinti standardizált csúcsáramlás-értékei. A másik lehetőség a beteg saját legjobb csúcsáramlás-értékeivel való összehasonlítás.

A peak flow meter természetesen nem helyettesíti a részletes – spirométerrel és testpletysmográfal végzett – légzésfunkciós kivizsgálást, mert nem elegendő az asztma diagnózisának felállításához és a létrejött károsodás teljes mértékű megítéléséhez, de a diagnózis és a terápia vonatkozásában sokrétű segítséget nyújthat.

A csúcsáramlás mérésének diagnosztikus előnyei:

- a.) A légúti obstrukció egyszerű, objektív, kvantitatív mérési lehetőségét adja.
- b.) Asthmásoknál a kilégzési csúcsáramlás napi ingadozása nagyobb, mint egészséges embereknél, és mértéke összefügg a légúti hiperreaktivitás és a betegség súlyosságával. Így a csúcsáramlás rendszeres ellenőrzése alkalmas a magas rizikójú betegek kiszűrésére. Általában a hajnali és kora reggeli értékek a legkisebbek, a késő délelőtti és a kora délutáni órákban mértek pedig a legmagasabbak. A legnagyobb és legkisebb csúcsáramlás-értékek különbsége, a diurnális variabilitás egészségesekben 8-10% körüli, míg asthmásoknál meghaladja a 20%-ot.
- c.) Néhány napos, napi 3-4 alkalommal végzett csúcsáramlás-méréssel az alábbi asztma-típusok különíthetők el:
 - fokozatosan javuló, úgynevezett **drifter** típus
 - labilis, instabil, úgynevezett **brittle** típusú asztma, amelyet a nagymértékű napi ingadozás jellemez, továbbá a beteg nem tudja kellőképpen stabilizálni állapotát még a hörgőtágítók túladagolása esetén sem
 - **morning dipping** típus, erre a hajnalban, kora reggel jelentkező heves rohamok jellemzőek, gyakran a légzési elégtelenség veszélye is fennáll.
- d.) Lehetővé teszi különböző munkahelyi ártalmak, pl. allergének szerepének igazolását is.

Az akut megjelenés esetén a tünetek jelentkezését már napokkal korábban megelőzheti a csúcsáramlás-értékek csökkenése. Ha a beteg tisztában van a csúcsáramlás-mérés terápiás jelentőségével és a kapott eredményeket megfelelően tudja értékelni és időben orvoshoz fordul, lehetőség van a korai gyógyszeres beavatkozásra. Az enyhe, mérsékelt és súlyos asthmát zónarendszerben különítik el, ami egyben útmutatást ad a megfelelő terápiás beavatkozásokhoz is.

A **zöld zónába** tartoznak a panaszmentes, egyensúlyban levő, enyhe asthmások. Náluk a PEF-értékek a kell-érték 80%-a felett vannak és a napi variabilitás kevesebb, mint 20%. Ezeknél a betegeknél a terápia megfelelően be van állítva, sőt ha tartósan ebben a zónában maradnak, akár a gyógyszeradagok csökkentésére is sor kerülhet.

A **sárga zónába** tartozó betegek esetén a PEF a kell-érték 50 és 80%-a közé esik, a napi változás pedig 21 és 30% közötti. Itt a terápia módosítására van szükség, leginkább az inhalatív szteroid mennyiségét kell emelni.

A **piros zónában** azok a betegek vannak, akiknél a PEF a kell-érték 50%-a alatt van és a napi variabilitás meghaladja a 30%-ot. Ebben az esetben a betegnek minél hamarabb fel kell keresnie a kezelőorvosát és a szteroid lökésterápia elkezdésére van szükség, általában 30-40 mg dózisban.

Újabban egy **bíborvörös veszélyzónát** is megkülönböztetnek a kell-érték 30%-a alatti PEF-értékkel, ilyenkor a beteg sürgős orvosi ellátást és kórházba szállítást igényel.

A csúcsáramlás megfelelő értékelésével megtaníthatjuk a beteget arra, hogy mikor kell az orális szteroid terápiát elindítani az otthonában.

A peak flow meternek számos előnye mellett hátránya is van:

1. A mérés erőfüggő, emiatt befolyásolja a beteg compliance-e. A betegek oktatása és a peak flow meter használatának folyamatos ellenőrzése mellett ez a hátrány csökkenthető.
2. Mivel a vizsgálat csak a nagylégutak funkcióját méri, így enyhe asthmánál az obstrukció nem mutatható ki.
3. A PEF variabilitása kétszerese a FEV₁-nek.
4. Egyes készülékek nem minden tartományban adnak pontos eredményt.
5. Súlyos asthmás roham jelentkezésekor jelentős peak flow esés következik be, egy bizonyos érték alatt pedig a peak flow meter már nem használható.

2.2.2. Distributiós zavar

Distributios zavaron szűkebb értelmezésben a **ventilatio egyenetlen eloszlását értjük**. Tágabb értelemben ide tartozik a **pulmonalis keringés egyenetlen eloszlása is**.

2.2.2.1. Ventilatio distribúciója

Még egészséges embereknél is különbség van a különböző tüdőrészek ventilációjában és vérátáramlásában. A krónikus tüdőbetegségeknél normo-, hypo- és hyperventiláló területek léteznek egymás mellett.

A ventilatio distributios zavarának kimutatása történhet:

- gázkilégzési görbék
- N₂ kimosás

Radioaktív izotóp segítségével (pl. Xe¹³³).

2.2.2.2. A circulatio distribúciója

Egyenlőtlen kapillaris vérátáramlás számos betegségben előfordul. Egymagában sem a véreloszlás, sem a ventilatio egyenlőtlensége, hanem **az alveolaris ventilatio és kapillaris átáramlás viszonya (V_A/Q) határozza meg az artériás O₂ és CO₂ tenziót**. Az alveolusok többségében ez **0,8-1,0 között van**. Különbségek vannak **apicobasalis irányban** és ez a különbség függ a **testhelyzettől is**. A V_A /Q csökkenése **hypoxaemiát és CO₂ retenciót okoz**. A V_A/Q abnormalitást a legegyszerűbben a **CO₂ kilégzési teszttel**, az ún. **kapnográfival mutathatjuk ki**. Újabban a Xe¹³³ izotóp használatával vizsgáljuk.

2.2.2.3. Diffúziós zavar

A diffúzió folyamatáról (O₂ transzportja az alveolaris gázból a pulmonalis vér vörös-vértestjeibe és a CO₂ ellentétes irányú cseréje) a **tüdő diffúziós kapacitásának (D_L) mérése (helyesebben transzferfaktor T_L) ad információt**.

A diffúziós kapacitás azt fejezi ki, **hogy valamely gázból egységnyi idő alatt 1 Hgmm alveolocapillaris gradiens mellett mennyit vesz fel a tüdő (mmol.min⁻¹ kPa⁻¹)**.

A tüdő transzferfaktorának CO-dal való meghatározása közül a legáltalánosabban az egyszeri belégzéses CO technika az ún. „single breath” módszer terjedt el. Teljes kilégzés után ismert alacsony koncentrációjú, kb. 0,3 % CO-t és 10% He-t tartalmazó levegőkeveréket lélegeztetünk be a totalkapacitás szintjéig, majd kb. 10 mp-es levegő visszatartás után a kifújtt alveolaris levegő CO és He koncentrációját határozzuk meg.

A be- és kilégzett levegő CO koncentrációjának különbségéből és a percventilációból kiszámítható a percenként felvett CO és a tüdő CO diffúziós kapacitása (DLCO). Ebből az oxigénre vonatkozó diffúziós kapacitás kiszámítható. **DO₂=Cox1,23**.

Az egyes tüdőbetegségekből a diffúziós kapacitás csökkenésében különböző mechanizmusok játszanak szerepet.

Az alveolokapillaris membrán megvastagodását észleljük, azaz a diffúziós út megnő interstitialis fibrosisban, sarcoidosisban, tüdőoedémában („alveolo-capillaris blokk” szindróma). A parenchyma destructiója például emphysema esetén vagy tüdőcsonkító műtét miatt a diffúziós felszín csökken, akkor a „membrándiffúzió” romlásában következtében csökken a diffúziós kapacitás.

A diffúziós kapacitást korlátozó tényező lehet még a vörösvértetek kapillárisztranzit (kontakt) idejének kritikus érték alá (<0,25s) való csökkenése. **Nyugalomban a kapillárison áthaladó vörösvértet kb. 0,75 s-on át áll kontaktusban az alveolaris gázzal, de**

egészségesekben **0,25 s még elegendő idő az O₂ zavartalan diffúziójához.** Perctérfogat növekedése miatt a pulmonalis véráramlás felgyorsulhat (pl. fizikai terhelés), de felgyorsulhat kompenzatorikusan is (pl. embolia). Lehet olyan mértékű ez a felgyorsulás, hogy a lerövidült tranzitidő már nem elegendő a vér teljes oxigenizálásához. A diffúziós kapacitást befolyásoló jelentős tényező még a vizsgált tüdő nagysága is.

2.2.2.4. Vérgázelemzés

A vérben fizikailag oldott állapotban lévő gázokat vérgázoknak nevezzük. A vérgázok mennyiségét parciális nyomásukkal mérhetjük és Hgmm-ben vagy kPa-ban adjuk meg.

Az artériás vér oxigéntenziója – azaz parciális oxigénnyomása, amit pO₂ –vel jelölünk – normálisan 90-100 Hgmm között van. (A mindennapi gyakorlatban általában elfogadjuk a 70 Hgmm feletti értéket. Az oxigéntenzió korfüggő, idősebb korban egészségesekben is csökkenhet, ezért csak 70 Hgmm alatt tekintjük mindenképpen kórosnak.) Az artériás vér normális széndioxid tenziója 40 Hgmm, e felett hypercapniáról beszélünk. A légzési elégtelenségnek azt a fázisát, amikor a hypoxaemia, az oxigén parciális nyomásának csökkenése még normális CO₂ érték mellett következik be, I. típusú vagy parciális légzési elégtelenségnek nevezzük. A hypercapnia a légzési elégtelenségnek már előrehaladottabb stádiuma az ún. II. típusú vagy globális légzési elégtelenséget jelent. A széndioxid tenzió nemcsak a légzés egyik legfontosabb paramétere, hanem egyik meghatározója a sav-bázis egyensúlynak is.

A vérgáz vizsgálatokon a következő paraméterek meghatározását értjük:

- a vér vegyhatása (pH)
- a haemoglobin oxigénszaturációja
- az artériás vér parciális oxigén és széndioxid nyomása (paO₂ és paCO₂)
- a vér pufferozó képessége

A szervezet sav-bázis háztartása akkor van egyensúlyban, ha az artériás vér pH-ja (azaz a vér vegyhatása) 7,4. A normál pH elengedhetetlen feltétele a vérben zajló biokémiai folyamatok zavartalan menetének.

Az állandó pH-t számos pufferrendszer védi. **A pH-nak a normál érték alsó határa alá való csökkenése esetén acidosisról, emelkedése esetén alkalosisról beszélünk.**

Tüdőgyógyászati szempontból a sav-bázis háztartás zavarai közül messze a leggyakoribb és kitüntetett jelentőséggel bír a **respiratorikus acidosis** – hiszen a légzési elégtelenség széndioxid retencióval jár, ez pedig a sav-bázis egyensúlyzavarok közül a respiratorikus acidosis hozza létre.

Aktuális bicarbonat: a vér valódi (tényleges) bicarbonat tartalma **24 maeq/l.**

Pufferbázis (BB=Buffer Base: az a bázismennyiség, amelynek közömbösítése után a 100%-os oxigéntelítettségű és 40 Hgmm partialis CO₂ nyomású vér pH-ja normálissá válik. Lehet negatív értékű is, akkor bázishiányt vagy savtúlsúlyt jelent.

A haemoglobin (Hgb) oxigén saturációja (telítettsége) azt fejezi ki, hogy a vér haemoglobin tartalmának hány százaléka van kémiaiilag kötött ún. oxihemoglobin formájában. Normál érték 96-97%. Az oxigén saturatio összefüggésben van a vér O₂ nyomásával. Az összefüggés nem lineáris, a kettőjük viszonyát az S alakú oxigén disszociációs görbe fejezi ki. Ebből az következik, hogy kb. 65 Hgmm-es paO₂ alatt az oxigén saturatioja meredeken csökkent. Ugyanakkor 80 Hgmm-es érték felett az oxigénnyomás további emelése már alig javítja a saturatiót. **A vérgáz mérése Astrup készülékkel történik elektromos úton.** Intenzív osztályon **pulzus oximétert** használunk, melyen a pulzusszám mellett az oxigén saturatio is mérhető. **A saturatio 95% feletti értékét fogadjuk el élettaniként.**

A vérgázvizsgálatok indikációi:

1. Légzési elégtelenség gyanúja esetén – azaz minden esetben, ha a beteg fulladásról, nehézlégzésről panaszodik illetve látható dyspnoe, cyanosis esetén, illetve ismeretlen okból eszméletlen betegnél – a légzési elégtelenség igazolására, mértékének, súlyosságának a megállapítása.
2. A diagnosztizált légzési elégtelenségben oxigénterápia beállítása, kontrollálása.
3. Gépi lélegeztetés indikálása, ellenőrzése és befejezhetőségének megítélése.
4. Mellkasebészeti műtétek előtt.
5. Terheléses vizsgálatoknál a fizikai terhelésre létrejövő hyperventilációra adott válasz mérésére.
6. Bármely betegnél, akinél felmerült a sav-bázis egyensúly zavarának lehetősége, akár metabolikus okból (pl. diabetes mellitus, veseelégtelenség).

2.3. Az EKG jelentősége a pulmonológiai gyakorlatban Dr. Brugós László

Az elektrokardiográfiának (EKG) nemcsak a mindennapi kardiológiai gyakorlatban, hanem a tüdőgyógyászatban is nagy jelentősége van. A szív és a tüdő olyan összefüggésben áll egymással, hogy kölcsönösen okozhatnak eltérést a másik működésében. Egy keringési zavar hypoxaemiát idézhet elő, és egy jelentős hypoxaemia, minimális coronária eltérés mellett, ritmuszavarhoz, vagy ischamiához vezethet. Jelenleg a korszerű, fejlett ellátás miatt a tüdőbetegek várható életkora is megnőtt, és az érintettek eléri azt a kort, amikor szívbetegségek jelentkeznek, és gyakran a COPD-hez comorbiditásként társulnak és nem ritkán szerepelnek halálokként. Az alábbiakban az EKG alapfogalmait ismertetve összefoglaljuk a tüdőgyógyászat szemszögéből legfontosabb EKG elváltozásokat.

2.3.1. A tüdőbetegségekben jelentkező EKG eltérések

2.3.1.1. A rendelkezésre álló vizsgálati módszerek

- 1.) hagyományos EKG, különös figyelemmel a II, aVR és V₁ elvezetésekre
- 2.) Holter monitorozás: a szív működés folyamatos, 24 órán át történő megfigyelése és regisztrálása
- 3.) terheléses EKG, gyakran légzésfunkciós- és vérgázértékek együttes regisztrálása
- 4.) intracardialis elektrofiziológiai vizsgálat

2.3.1.2. A tüdőbetegségekben létrejött EKG elváltozások pathomechanizmusában szerepet játszó tényezők

- 1.) Haemodinamikai változások, melyek a **jobb szívfél terhelését** idézik elő:
 - a.) tüdőembóliában
 - b.) COPD + acut exacerbáció okozta jobb szívfél túlterhelésben
 - c.) COPD-ben létrejövő krónikus terhelésben

A **jobb pitvar feszülése** minden esetben **tachycardiát** és **ritmuszavarokat** okozhat.

- 2.) A vérgázértékek eltérései:
 - a.) hypoxia: funkcionális jobb→ bal shuntáramlás
 - b.) hypocapnia: alcalosis, hypokalaemia következménye ritmuszavar
 - c.) hypercapnia
- 3.) A sav-bázis egyensúly zavarai:
 - a.) acidosis
 - b.) alcalosis

4.) Az elektrolitegyensúly zavarai:

- a.) a szérumban K^+ eltérései
- b.) az intracelluláris K^+ -szint változásai

5.) Gyógyszerek hatása:

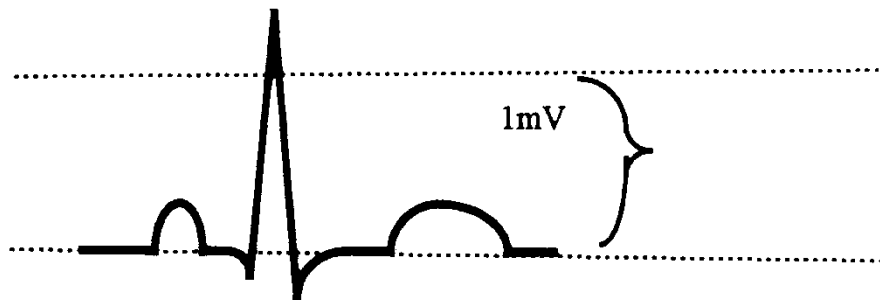
- a.) a β_2 -agonisták (isoproterenol, salbutamol, fenoterol stb.) tachycardizáló hatással rendelkeznek, még, ha szelektív hatásúak is
- b.) a theophyllin szintén tachycardizál
- c.) szteroidok és diureticumok a szérumban K^+ szint csökkenését okozzák
- d.) fokozott érzékenység a digitális terápiával szemben: hypoxaemia, idősebbek hypothyreosisa, exsiccosis, hypercalcaemia. A felsorolt esetekben a digitális terápiás range még jobban leszűkül

2.3.1.3. Cor pulmonale chronicum kialakulása

A tartós pulmonális hypertonia leggyakrabban COPD-ben alakul ki és végül **jobbkamra-hypertrophiához** vezet. A cor pulmonale chronicum okozta EKG elváltozások kialakulásában három stádium különböztethető meg:

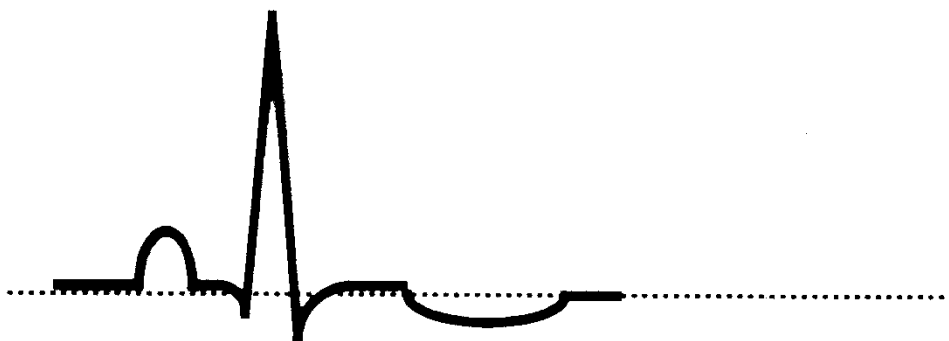
I.) High voltage, jellegzetes R- vagy T-hullám változás nélkül.

2.5. ábra: High voltage



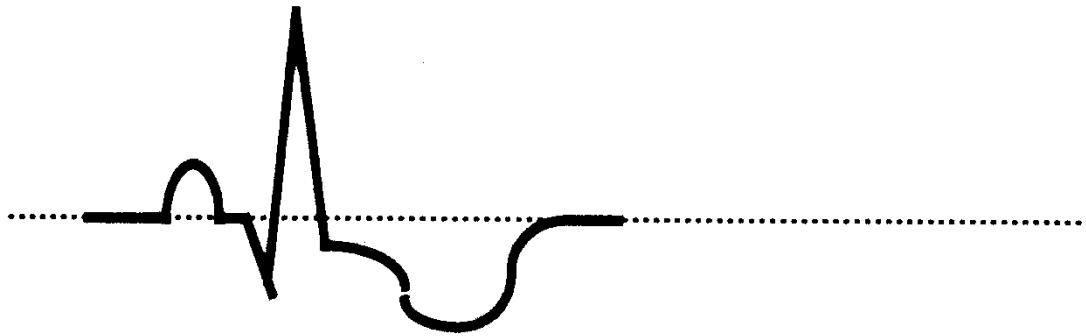
II.) A III. elvezetésben a T-hullám lelapul majd izoelektromossá válik és később negatív lesz.

2.6. ábra: Negatív T-hullám



III.) Már ST_{2-3} süllyedés is megfigyelhető, a T-hullám még kifejezettebben negatív lesz. A V_1 -ben qR vagy R komplexus ST depresszióval és negatív T-hullámokkal, a V_6 -ban rS vagy RS komplexus pozitív T-hullámokkal figyelhető meg. A QRS szélessége nem haladja meg a 0,09 s-ot.

2.7. ábra: qR komplexus ST depresszióval



A **Sokolov és Lyon-féle kritériumok** a jobbkamra hypertrophiát illetően a következők:

- a.) az R-hullám a V_1 -ben 7 mm vagy ennél nagyobb
- b.) a V_5 -ben az R/S arány kisebb, mint 1
- c.) a V_1 -ben és a V_2 -ben vagy mindkét elvezetésben 0,04 s-ra vagy még szélesebb lesz az intrinsicoid deflexió

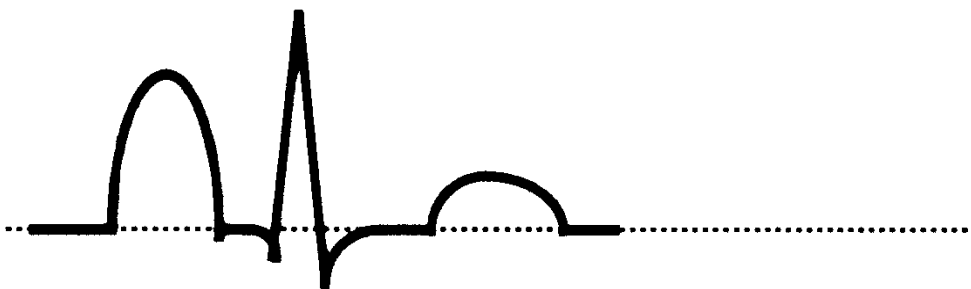
Jobbkamra hypertrophiát az alábbi betegségekben találhatunk:

- 1) cor pulmonale chronicum
- 2) pulmonalis hypertonia
- 3) COPD
- 4) pulmonalis fibrosis
- 5) kyphoscoliosis
- 6) mitralis és pulmonalis billentyűk vitiumai
- 7) congenitális vitiumokban, melyek a jobbkamrát terhelik

A jobbkamra hypertrophiát gyakran **P-pulmonale** kíséri, mivel a kamrára ható terhelés egyidejűleg **jobbpitvar-hypertrophiát és dilatatiót** is előidézhethetnek. A P-hullám a pitvar depolarizációs hulláma. Mivel a sinuscsomó a jobb pitvarban van, ezért a pitvari depolarizációs folyamat is először a jobb pitvarból indul el, majd 0,02-0,03 s-mal később megkezdődik a bal pitvar depolarizációja is. A P-hullám kezdeti részét a jobb pitvar, míg befejező részét a bal pitvar depolarizációja hozza létre. A P-hullám jobb és bal pitvari része egy szummációs görbét hoz létre, ez maga a P-hullám. A jobb pitvari hypertrophiában és dilatatióban a jobb pitvari rész túlsúlya figyelhető meg.

A P-pulmonale EKG képe: magas, csúcsos P-hullám II, III, aVF-ben.

2.8. ábra: P-pulmonale



A csúcsos, de kiszélesedett P-hullám mindkét pitvar hypertrophiáját jelenti és P-biatrialénak vagy cardialénak hívják, gyakran megfigyelhető mitralis vitiumokban.

2.3.1.4. Acut cor pulmonale kialakulása

A cor pulmonale chronicumhoz vezető okok hosszasan és folyamatosan hatnak a jobb kamrára és az EKG elváltozások is csak lassan alakulnak ki. Ezzel szemben acut cor pulmonalében a pulmonalis hypertonia – mely **leggyakrabban pulmonalis embolia következménye** – hirtelen alakul ki és a jobb szív túlterhelését, valamint a subendocardialis terület ischaemiáját okozza. A tüdőembóliát pulmo-cardialis reflexfolyamatok is kísérik, amelyek hozzájárulnak a cor pulmonale acutum kórélettani képének a kialakulásához. Az acut cor pulmonale és az acut myocardialis infarctus differenciál-diagnosztikája olykor igen nehezen megoldható problémát okozhat. A nehézséget még fokozza, ha a tüdőembóliát a bal kamra vérellátási zavara is kíséri. Az elkülönítésben nagy jelentősége van a kiindulási EKG-nak és az ismételt vizsgálatok dinamikájának. Egy múltó, egy-két héten belül megszűnő jobb Tawara-szár blokk acut cor pulmonale, illetve tüdőembolia mellett szól. A tüdőembólián kívül a következő betegségekben is acut cor pulmonaléra jellemző EKG kép alakulhat ki:

- a.) tüdőoedema
- b.) spontán ptx
- c.) status asthmaticus

Az acut cor pulmonale néhány fontosabb ismérve:

- 1) P-dextrocardiale illetve P-pulmonale
- 2) Átmeneti ritmuszavar (pitvari, a-v juncionális kiindulású ES-k, sinus-tachycardia, paroxysmalis supraventricularis tachycardia, paroxysmalis pitvarfibrilláció)
- 3) Átmeneti jobb Tawara-szár blokk
- 4) A QT szakasz jelentősen megnyúlik (Hegglin-sy)
- 5) A V₁-V₂-V₃ elvezetésekben negatív T hullám, illetve ST depressió. Az I-II elvezetésekben az ST süllyedt, a III elvezetésben elevált. Az ST lépcsőzetesen emelkedik
- 6) Az I. elvezetésben mély S-, a III elvezetésben Q-hullám, negatív T-hullám. Ritkán az aVF-ben is látható Q-hullám, főleg akkor, ha egyidejűleg a szív balról jobbra rotálódik hossz tengelye mentén, és a szívcsúcs is előrefordul. Ilyen esetekben, noha az aVF-ben a Q-hullám nem olyan széles, mint szívinfarktusbán. Itt is jelentős az EKG elváltozások átmeneti jellege és segíthet a helyes diagnózis felállításában.

2.4. Képkötő eljárások Dr. Lieber Attila

2.4.1. Röntgendiagnosztika

Amióta Wilhelm Conrad Röntgen fizikus és gépészmérnök 1895-ben véletlenszerűen felfedezte a röntgensugárzást kiterjedten használjuk vizsgálati célokra a mindennapi orvosi diagnosztikában. A röntgen vizsgálatnak számos előnye (olcsó, könnyen hozzáférhető, néhány körképre specifikus lehet) és hátránya is van (sok esetben nem specifikus, az adott betegségnek nincs röntgen tünettana, az elváltozás nem ábrázolódik röntgenfelvételen (nem sugárfogó epekő, vesekő). A leggyakrabban végzett röntgenvizsgálat a mellkas vizsgálata. A pulmonológiai diagnosztika folyamatában meghatározó szerepe van a mellkas röntgen vizsgálatnak.

A hagyományos röntgen

A röntgensugár előállítására különleges vákuumcső szolgál. A katódba épített izzószáלבól kilépő elektronok a felgyorsítás után az anódtányérba ütköznek, ahol a kinetikus

energia elektromágneses hullámokká, röntgensugárzássá alakul. A röntgensövből kilépő sugárzás mennyiségét az izzítással, a röntgensugár energiáját (keménységét) pedig a gyorsító feszültséggel lehet szabályozni. A röntgensugarak egyenes vonalban terjednek. A röntgenfotonok egy része a testet alkotó atomok héjelektronjaival kölcsönhatásba kerülve elnyelődik vagy szóródik, ezáltal az eredeti sugárnyaláb módosul. A kép érzékelésére röntgenfilmet, foszforlemezt, fluoreszkáló ernyőt használnak. A sugárnyalábok testen való áthaladása során elszenvedett valamennyi változását összegezve jeleníti meg, ezért a röntgen átvilágítási kép és a felvétel szummációs kép. A rétegfelvétel a vizsgált testrészeknek csak egy vékonyabb szeletét ábrázolja, kiiktatva a szummációs felvételen a megítélést nehezítő elváltozásokat.

Digitális röntgen

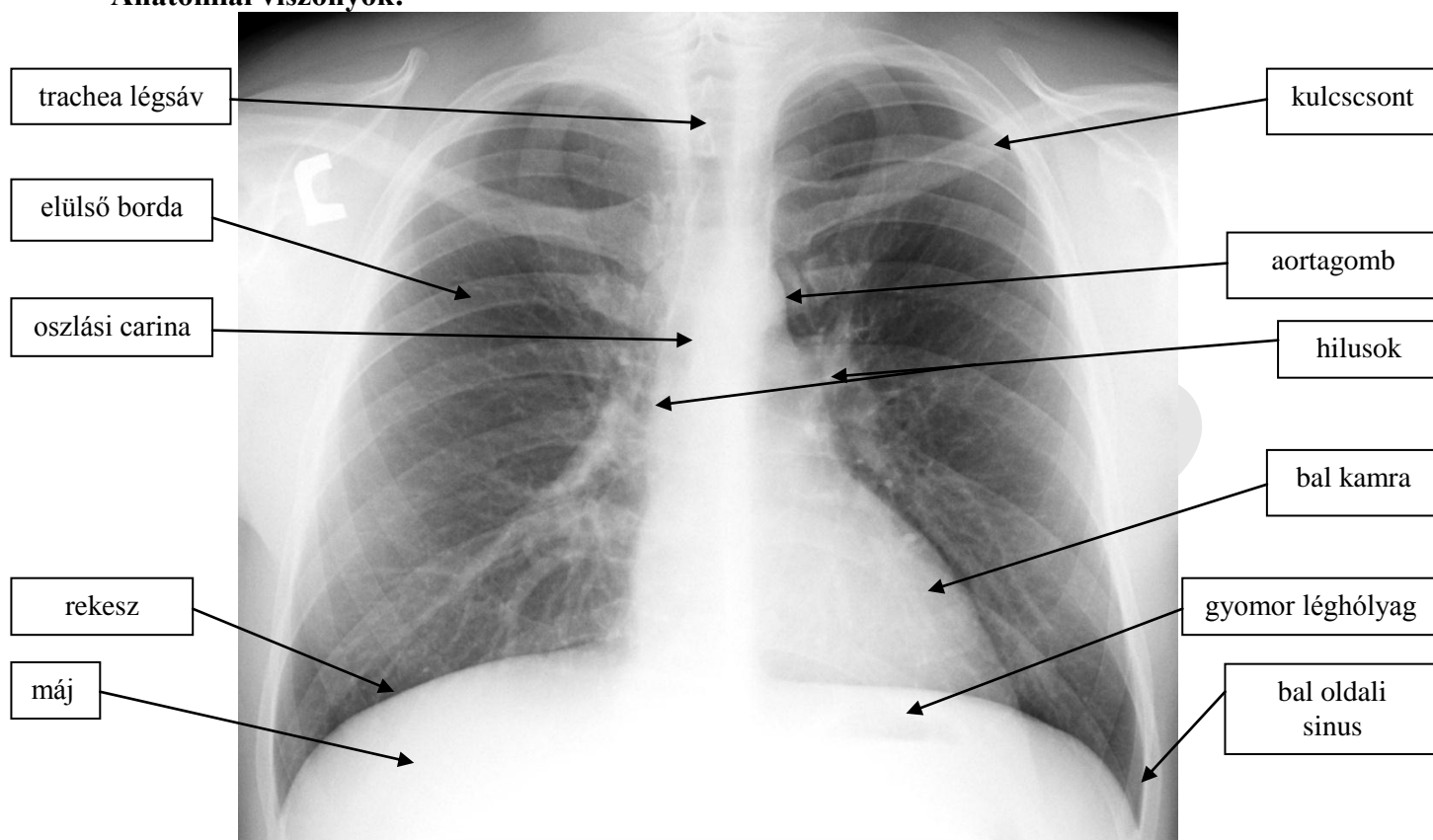
A filmre épülő radiológiát egyre inkább a már napjainkban is elérhető digitális radiographia váltja fel, mely foszforlemezes vagy direkt digitális technikát alkalmaz. A film nélküli radiológia terjedése egyre intenzívebb világszerte. Ez a filmnélküli radiológia biztosítja a PACS és a teleradiológia használatát. A **PACS** rendszerek (**P**icture **A**rchiving and **C**ommunication **S**ystem) egészségügyi intézmények képarchiválási és továbbítási feladatait oldják meg. Ez a technika a képelemzésre és leletezésre is szélesebb körű lehetőségeket ad. A digitális felvételeken lehetőség van a postprocesszálásra is (pl. utólagos fényerő, kontrasztbeállítás). A szervereken, digitális archívumokban könnyen előkereshetők a beteg előző felvételei, így az összehasonlító vizsgálatok is könnyebben elvégezhetők. A módszerrel megtakaríthatók a film- és vegyszerköltségek valamint a képtárolás fizikai helyigénye is csökken.

Kétirányú mellkasfelvétel

Kemény sugár technikával a mellkas képleteit az álló helyzetben, 2 m fókusztávolságtól, mély belégzésben készült postero-anterior sugárirányú felvétel szemből mutatja. A felvételkészítés történhet még ülve vagy fekvő is. Fekvő helyzetben rendszerint betegágyban készül a felvétel, ilyenkor az antero-posterior vetületen a szív és a hílusok eléggé torzultan jelennek meg. Kilégzésben történik az expozíció, ha kis terjedelmű légmellet vagy hörgőszűkület mögött csapdába eső levegőt szeretnénk kimutatni. Rutin vizsgálat során gyakran csak p.-a. felvétel készül, a mellkas alapvizsgálatának kötelezően a kétirányú felvételt tekintjük. Az oldalirányú felvétel a szív és a rekesz mögötti területek, a hátsó sinusok ábrázolására és a pulmonalis elváltozás pontosabb lokalizálására szolgál.

2.9. ábra: Negatív mellkas röntgen képe tájékozódási pontokkal

Anatómiai viszonyok:



A mellkas röntgen felvételek értékelésének alapjai

A mellkas-felvétel olyan röntgenfelvétel, melyen a mellkasi szervek - elsősorban a tüdők, a szív, a nagyerek, a bordák és a rekeszizom - árnyéka és e szervek bizonyos eltérései ábrázolódnak. Így például a tüdőgyulladás, tüdődaganatok, TBC, tüdőtágulat, mellkasi folyadékgyülem, szívbetegség következtében kialakuló kisvérköri pangás, légmell, stb. A csontok és mésztartalmú képletek árnyéka a legvilágosabb, a levegőé a legsötétebb, a többi szövet árnyéka a képen a szürke különböző árnyalataiban jelenik meg. A felvételek néhány nap különbséggel történő ismétlése során a betegség időbeni lefolyása, rosszabbodása, javulása kísérhető figyelemmel. A lelet a tüdőmezők tisztasága mellett leírja a talált gócos vagy diffúz elváltozásokat, a mellkasi folyadék- vagy levegőgyülemet, a szív nagyságát, körvonalait, a nagyerek lefutását, a gátorban lévő nyirokcsomókat. A mellkas röntgen expositioja optimális, ha a középpárnyék felső részén halványan felismerhetők a háti csigolyák. Nehezen látszik a tüdő parenchymája a túlexponált (túl sötét) felvételen. A szív mögötti eltérések nem látszódnak az alulexponált (túl világos) felvételen. Optimális esetben sternoclavicularis ízületek szimmetrikusak és a rekesz a IX-X bordák hátsó íve magasságában helyezkedik el.

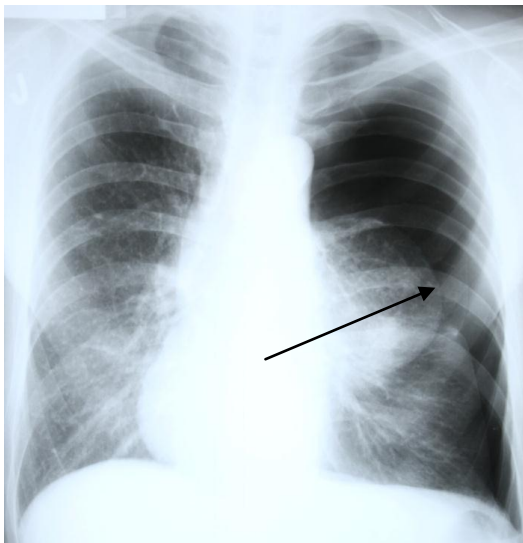
A képértékelés sorrendjét mindenkinek magának kell kialakítania. Nyilatkozni kell a mellkas alakjáról, esetleges deformitásról, kóros **csontszerkezetről**. A **rekesz** esetében, annak kontúráját, állását kell ellenőrizni (rekeszbénulás, rekeszsérv). Normálisan a jobb rekeszfél egy harántujjal magasabban áll a máj miatt, a costophrenicus sinusok megnyílnak, hegyesek. A **hilusokat** erek és hörgők alkotják, csaknem szimmetrikusak. Értékelni kell a szív nagyságát,

alakját, és az oldal felvétel segítségével a retrocardialis teret. A **pleura** esetleges kóros elváltozásairól is nyilatkozni kell. Az ép **parenchyma** áttetsző rajzolatát erek és alveolusok finom homálya adja. A felső **mediastinum** vizsgálatakor elsőként a trachea légsáv helyzetét és alakját ellenőrizzük, zárjuk ki az esetleges térfoglaló folyamat jeleit, strumát, aorta-aneurysmát, nyirokcsomó megnagyobbodást. Valamennyi területet a tüdő többi részével és az ellenoldali területtel összehasonlítva értékeljük. Mindig vessük össze a jelenlegi eltéréseket a korábbi felvételekkel, amennyiben ilyenek rendelkezésünkre állnak.

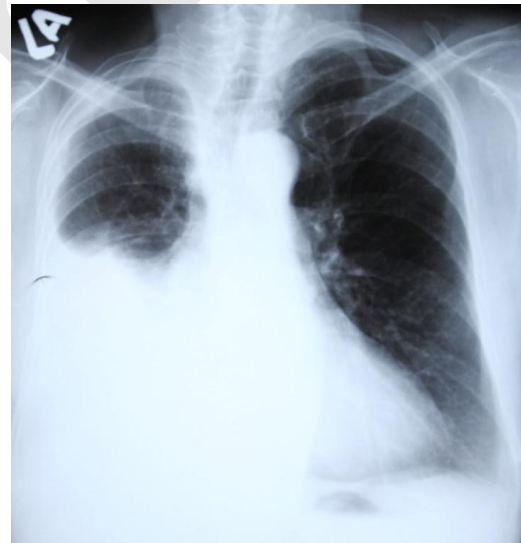
Alapvető röntgen eltérések

- transparentia növekedés: egy- és kétoldali transparentia növekedéssel jár az emphysema (COPD). Ilyenkor tág bordaközöket és vízszintes lefutású bordákat láthatunk, a rekesz mélyen áll és lelapult. Körülírt transparentia növekedés látható bullosus emphysemánál, levegővel telt cysta esetében, valamint ha a pleuralemezek közé (pleuraür) levegő kerül (pneumothorax - 2.10 ábra)
- transparentia csökkenés (árnyékok): a transparenens tüdőterületeken a különböző sugárelnyelésű elváltozások árnyékok formájában jelennek meg. A féloldali eltérés lehet volumennövelő (pleuralis folyadék) vagy volumencsökkentő (atelectasia) illetve vannak olyan eltérések, melyek a volumenre nincsenek hatással (pneumonia).

2.10. ábra: Bal oldali pneumothorax



2.11. ábra: Jobb oldali pleuralis folyadék



Árnyékok alapvető típusai

- Intrapulmonalis árnyékok (alveolaris, interstitialis, érnyék, hörgőárnyék)
- Extrapulmonalis árnyékok (pleuralis, extrathoracalis)

Az árnyékok kiterjedése és száma lehet változó, lehetnek homogének vagy inhomogének. A kisebb, körülírtabb árnyéknak gócarnyék a neve. Elhelyezkedésük alapján jellegzetesek lehetnek egyes kórképekre (csúcsi, centrális - hilus közeli vagy perifériás). Szélük lehet éles vagy elmosódott. Az egyes árnyékfélések számos kórfolyamatban lehetnek egyformák vagy hasonlóak:

Homogén- és inhomogén árnyékok

Egész mellkasfélre kiterjedő homogen árnyékokat okozhatnak:

- nagy kiterjedésű pleuralis folyadékgyülem (pleuritis exsudativa, mely a középárnyékokat az ellenkező oldalra nyomja). Amennyiben a viscerális és parietális pleura között folyadék halmozódik fel, már 200-400 ml is látható PA felvételen. A folyadék a nehézségi erőnek megfelelően a mellüreg alsó részében található. A hilaris területen a tüdő elasztikus összehúzó ereje kisebb, mint laterálisan, ezáltal a folyadék laterálisan magasabban helyezkedik el Ellis-Demoiseau-vonal (2.11. ábra).
- nagy pleuracallus (a középárnyékokat saját oldalára húzza)
- főbronchus elzáródása következtében fellépő atelectasia

Atelectasia

Az alveolaris légtartalom csökkenése v. teljes eltűnése azáltal, hogy a külső légtérrel az összeköttetés megszakad, a levegő az alveolusokból felszívódik, helyette nem képződik exsudatum, így csökken a tüdő térfogata. Érintheti a fél tüdőt, egy lebenyt vagy segmentumot.

Fajtái:

- resorptív (obstruktív) - leggyakoribb, melyben segmens vagy lebenyhörgő zárul el (tumor, idegentest, pörk, váladék)
- passzív (compresszív) – pneumothorax - légmell, hydrothorax

Az anatómiai határokat respektálja, az érintett tüdőréssz megkisebbedik, a rések és a szomszédos ép tüdőzónák normális rajzolatát dislokálja, Holcknecht-tünet: pozitív (belégzéskor a mediastinum a kóros oldal felé mozdul el). Az azonos oldali rekeszfél magasabban állhat.

Beszűrődéses árnyékok (infiltrátum)

Az alveolusokban zajló folyamat, ezt a tüdő minden gyulladással megbetegedésénél közepesen tömöttebb, a szélek felé áttetszőbb, nem élesen határolt, elmosódott szélű „beszűrődéses” foltárnyékként látjuk:

bronchopneumoniák, abscessusok, mycosisok, tbc-s beszűrődések, súlyos pangás, centrális tüdőrák.

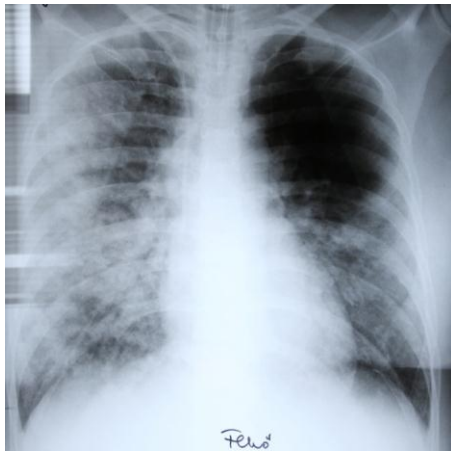
A pneumonia (2.12. ábra) kiterjedhet lebenyre vagy segmentre. Mellkas rtg-n foltárnyékként mutatkozik változatos formákban és kiterjedéssel: bronchopulmonalis - bronchiolusok útján erjed, nem látható levegő bronchogram; lobáris - alveolusokról alveolusokra terjed, látható levegő bronchogram; Atípusos - vonalas árnyékoltság.

Köteges csíkos árnyékok

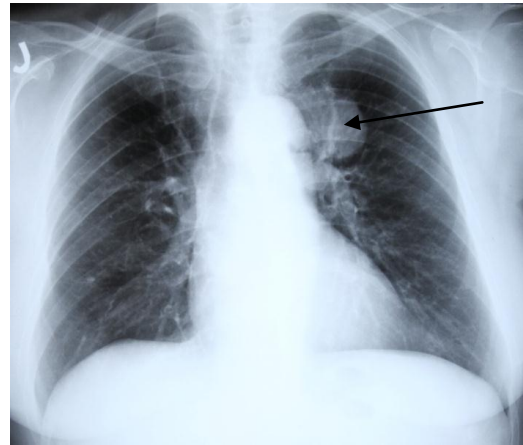
A bronchusok mentén haladó nyirokutak körül a kötőszövet felszaporodhat, megvastagodhat, ez tbc-s folyamatoknál a leggyakoribb, pneumoniák kezdeti és oldódási szakában, coniosisok köteges, perivascularis beszűrődése eseteiben láthatóak. Köteges, de hálózatosabb rajzolat van lymphangitis carcinomatosa-nál. A tüdőrajzolat megerősödött, köteges, de sűrűbb és szabályosabb a pangásos tüdőben. Szélesebb csíkot v. sávot ad a Fleischner-féle vonalas atelectasia, mely 1-3 mm vastag, 4-10 cm hosszú, diszkosz alakú és mindig a hiányos rekeszmozgással függ össze. Vonalas, vékony, éles árnyékokat adnak az interlobáris callusok. A septalis árnyékokat Kerley nevezte el és jelölte. Kerley A árnyék az 1mm-nél keskenyebb, 5-6 cm hosszú árnyék, amely a vénák és nyirokutak anasztomozisát kísérő kötőszövetes duzzanat miatt látható. A Kerley B vonalak a tüdő perifériás területein a pleurával összefüggésben látható 1-2 cm hosszú árnyék, tulajdonképpen az interlobuláris

septumnak felelnek meg, és intersticiális oedemát jelezhetnek. A Kerley C vonalak a Kerley B vonalak summatiojából adódnak össze és piramis alakúak.

2.12. ábra: Kétoldali pneumonia



2.13. ábra: Bal oldali tüdő tumor



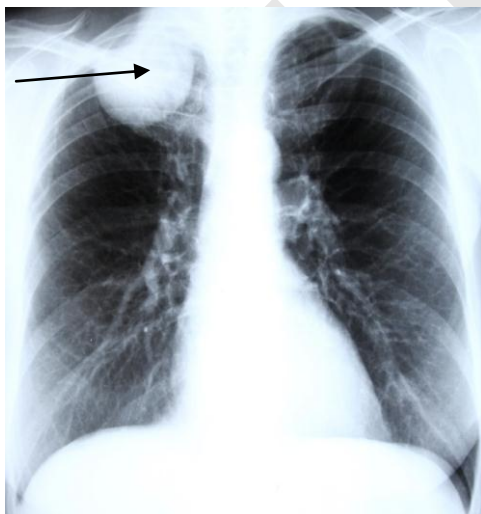
Kerek, egynemű árnyékok

Kerek árnyékokot vetnek a gömbszerű képletek. Differenciál diagnosztikai szempontból az alábbiak fontosak:

tuberculoma, jóindulatú daganatok, cysták (congenitális v. echinococcus), daganatok (2.13. ábra, 2.14. ábra), tüdő metastasisok, tbc-s korai beszűrődés, telt caverna, mycotikus gócok, perifériás tüdőrák, adenoma, a-v shunt.

Kerek, homogén árnyékok adhat a letokolt, pleurális folyadék vagy callus. A kerekárnyék lehet szoliter vagy multiplex, nagyjából kör alakú gócarnyék.

2.14. ábra: Jobb csúcsi tüdő tumor



2.15. ábra: Diffúz miliáris árnyékok



Aprófoltos, miliáris árnyékok

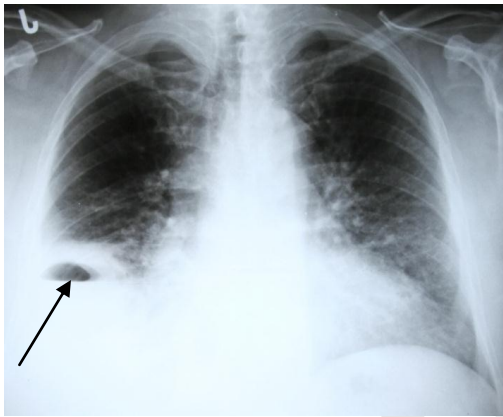
1-4 mm-es, többnyire kétoldali, színes gombostűfejnyi, kölesnyi, borsónyi, sűrűn elhintett gócok mutatkoznak leggyakrabban: tbc, coniosisok, sarcoidosis (2.15. ábra), miliáris carcinomatosis, metastasisok, rendszerbetegséghez társuló fibrosisok, stb. esetén. Az

interstitialis tüdőbetegségek röntgenképének négyfajta megjelenését lehet elkülöníteni: retikuláris, noduláris, retikulonoduláris és linearis.

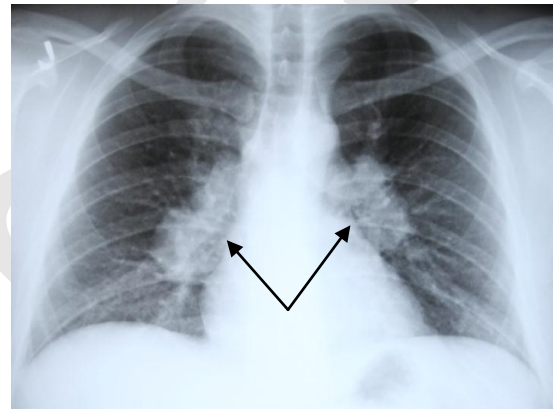
Gyűrűs árnyékok

Leggyakrabban ilyeneket láthatunk kezdeti tbc-s cavernák, ritkábban az abscessusok (2.16. ábra) és daganatok beolvadásos üregei esetében, főleg ha folyós tartalmuk kiürül és a helyét levegő foglalja el. Üregnek nevezzük a tüdőben található, többnyire kerek képződményt, melynek fala 1 mm-nél vastagabb (ennél vékonyabb falú a bulla). Az üregben lehet folyadék, mely álló helyzetben vízszintes niveau-t képez a jellegzetes füles kosár képet adva. Vastag falú elváltozások lehetnek még az aspergillomák, Wegener granulomatosis eseteiben. Többnyire gyűrűs megjelenésűek a bronchiectásiák zsákszerű üregei, csak levegővel telt tüdő cysták és emphysemás bullák.

2.16. ábra: Jobb oldali abscessus



2.17. ábra: Sarcoidosis I. st. - BHL (Bihilaris lymphadenopathia)



Mediastinum és hilus

A mediastinohilaris nyirokcsomó megnagyobbodása és az arteria pulmonalis ágak tágulata fokozottabb, dúsabb hilus rajzolatot eredményez. A kétoldali hilus megnagyobbodását sokszor lymphadenopathia okozza (BHL (2.17. ábra): bilateralis hiláris lymphadenopathia), melyet leggyakrabban sarcoidosis esetében láthatunk. Más térfoglaló folyamatok is mediastinum kiszélesedésével járhatnak: hörgőrák, metastasisok, struma, mediastinalis tumor, aorta aneurysma.

2.4.1.1. Átvilágítás

Az átvilágítást elsősorban a felvételek kiegészítésére, a térbeli viszonyok elemzésére és különböző invazív beavatkozásokhoz használjuk. Röntgenátvilágítás során a mellkasi szervekről funkcionális információt nyerünk. Az átvilágítás alkalmas: a rekesz mozgásának megítélésére a rekeszbénulás diagnózisában (paradox rekeszmozgás), mellüri folyadék és callus differenciál diagnosztikájára (folyadék elmozdul mozgásra), a szív és vascularis képletek pulzációjának megítélése, a beteg helyváltoztatásával az egyébként összevetülő struktúrák vizsgálatára. Átvilágítást alkalmazunk a transthoracalis tübiopsziák és a perifériás pulmonalis laesioból történő bronchoscopos mintavétel során is.

2.4.1.2. Ernyőképszűrés

A szűrőkép fluoreszkáló ernyőről készített, kisméretű fényképfelvétel. Digitális eljárással is készülhet. A tüdőgümőkór felismerésére fejlesztették ki, de daganatok vagy áttétek panaszmentes szakban való észlelése, cardiopulmonalis szűrésre, krónikus tüdőfolyamatok nyomon követésére is lehet használni.

2.4.1.3. Bronchographia

A bronchographia a hörgőrendszer röntgen-kontrasztanyagot képalkotó vizsgálata. A kontrasztanyagot merevcsöves bronchoszkópiánál együlésben töltőcsövön, vagy önálló beavatkozásként speciális tubuson keresztül juttatják a légutakba, ahol kitöltve azt, vagy filmszerűen ábrázolódnak a hörgőrendszer részletei. A fiberoszkóp vékony munkacsatornája miatt kevésbé alkalmas bronchographia végzésére. Helyét, legalábbis részben, a rohamosan fejlődő képalkotó diagnosztika (CT, MRI) vette át. A módszert felnőtteknél ma már alig alkalmazzuk. Kisgyermek perifériás légutainak finom elváltozásai modern képalkotókkal sem ábrázolhatók, különösen igaz ez rendellenes járatok, sipolyok kimutatására. A bronchographia utóbbi esetekben terápiás beavatkozás is lehet.

2.4.2. Komputer tomographia (CT)

A computed tomogram előállításához a testen átbocsátott röntgensugár intenzitáscsökkenését mérik a csővel szemben egy vonalba rendezett detektorsorral. A cső és a detektor egymással kapcsolatban körbejárja a beteget a test hossz tengelye mentén. A digitális adatokból a gép olyan mátrix-képet hoz létre, amelyen a sugárgyengítési értékek figyelembe vételével a szűrkeskálá egyes fokozatait anatómiai viszonyokat tükröző síkba rendezve pixelek formájában jelenít meg a képernyőn. A CT kép összességében a több irányból mért sugárgyengülési értékekből számított metszeti vagy térbeli árnyékkép. A metszeten a hörgőoszlások, az érlefutások, a lebenyhatárok és más anatómiai képletek szolgálnak tájékozódási pontként. CT vizsgálat előnye a szummációs képet adó röntgenvizsgálattal szemben, hogy jó lineáris felbontás mellett kitűnő térbeli tájékoztatást ad. CT felvételekkel elsősorban anatómiát, a különböző szervek morfológiáját tudjuk ábrázolni. Az egyes szervek állapotának megítélésére a natív CT vizsgálatot többnyire intravénás kontrasztfokozásos sorozattal egészítik ki. A lágyrészek megfelelő részletességű ábrázolása végett kontrasztfokozásra, jódos kontrasztanyag intravénás befecskendezésére is szükség van, így ítélték meg a legmegbízhatóbban a tüdő, főként a mediastinum betegségei, a nyirokcsomók, érképletek, lágyrészek kóros eltérései (a máj, lép, hasnyálmirigy, vesék, mellékvesék ultrahanggal nem tisztázható folyamataiban) főleg daganatok esetén és az intracraniális folyamatok tisztázásában. A koponya- és hasi CT-nek a tüdőtumor stádium meghatározásában, a metasztázisok feltérképezésében van jelentősége. Ezzel az eljárással egy nagyobb testtáj is áttekinthető 10-30 másodperc alatt, ez pedig különösen sokat jelenthet a súlyos állapotú vagy sérült betegek esetében. A szeleteken belüli felbontást a sugárexpozíciók számának növelésével lehet javítani. Ennek megfelelően a vékony rétegeket nagy felbontással megjelenítő high resolution CT (HRCT) hosszabb idő alatt és nagyobb sugárterhelés árán készülnek el az 1-2 mm-es szeletek. Ezt a technikát elsősorban a tüdő ábrázolására alkalmazzuk, az interstitialis, diffúz infiltratív tüdőbetegségekben a parenchyma pontos megítélésére.

Amíg a szeletelő CT egymástól elkülönülő metszeteket hoz létre, a spirál vagy helicalis eljárásban a cső megszakítás nélküli körbeforgása alatt az asztal egyenletes sebességgel továbbviszi a beteget, egy egybefüggő térfogat letapogatása történik egy

csavarvonal mentén. Tetszés szerinti síkban részletgazdag metszeteket is elő lehet állítani. Egy légzésvisszatartással akár egy egész szerv is letapogatható. A multidetektoros vagy multislice CT esetében egymással párhuzamos detektorok segítségével egy körbefordulás alatt kettőnél több, akár 64 metszet mérésére is van lehetőség. Dinamikus CT vizsgálattal a kontrasztanyag áramlásának különböző fázisait lehet elemezni. A CT angiográfia a tüdőembolia diagnosztikájában elengedhetetlen. A CT angiográfia segíthet az ér anomáliák, shuntok és érfejlődési rendellenességek diagnosztikájában. A hörgők belvilága, elsősorban a bedomborodó hörgő tumorok, a beteg megterhelése nélkül virtuális bronchosopia segítségével jeleníthetők meg.

A CT-vizsgálat indikációi:

- kerekárnyékok differenciál diagnosztikája
- daganatok kimutatása, stádiumbeosztásához (műtét, sugárkezelés és kemoterápia előtt), majd a terápiás hatás követéséhez, recidíva igazolása
- a mellkasfal és mellhártya megbetegedéseinek kivizsgálása
- mediastinalis és hilusi eltérések vizsgálata
- diffúz tüdőbetegségekben
- tüdőtranszplantáció előtt és után
- terápiás szövődmények kimutatása
- tüdőembolia gyanúja
- a parenchyma és a pleura betegségeinek elkülönítése
- traumatológia
- okkult betegség keresése kóros légzésfunkciós teszt esetén (negatív mellkasi röntgen)
- szív és nagyerek megbetegedései
- postirradiációs állapotok diagnosztikájában
- TBC differenciál diagnosztikájában, terápiás hatás megítélésében

A CT képes invazív diagnosztikai eljárások (aspiráció, biopsia) és gyógyító célzatú beavatkozások (radiofrekvenciás tumorabláció, tályog lebecsátás) támogatására olyankor is, amikor azt ultrahang irányítással nem lehet elvégezni.

2.4.3. Mágneses rezonancia (MR)

A mágneses rezonancia a szövetek hidrogén atommagjainak sűrűségét, eloszlását és kötöttségi állapotát jeleníti meg. Az MR lágyrészfelbontó képessége jobb mint a CT-é. Az MR vizsgálatnak a mellkasi betegségek diagnosztikájában csak kiegészítő szerep jut. Elsősorban a daganatok diagnosztikájában, stagingjében, operábilis megerősítésében vagy elvetésében van kiegészítő szerepe (pl.: Pancoast tumorok határainak megítélése, plexus brachialis infiltrációjában, a pericardium, szívüregek, szívizom érintettségének ábrázolásában ad kiegészítő információkat. Minden más képalkotót felülmúl a kontrasztanyag MR pontossága az agyi és gerincvelői mikrometsztázisok kimutatásában.

2.4.4. Ultrahang

Ultrahangnak az emberi füllel már nem hallható, 20.000 Hz feletti rezgésszámú hanghullámokat nevezzük. Diagnosztikai célra az 1-30 MHz közötti frekvencia tartományt alkalmazzák. Az ultrahang vizsgálat a visszaverődő hanghullámokat használja fel képalkotás céljára. A vizsgálat célja a szervek határainak, alakjának, nagyságának és echoszerkezetének megítélése. Ezek alapján alkalmas különböző daganatok és daganatszerű elváltozások, kóros

folyadékgyülemek felderítésére, valamint meszesedések, kövek kimutatására. Az ultrahang diagnosztikának számos előnye van, mely segítette elterjedését: noninvazív, portábilis, egyszerű, gyorsan kivitelezhető, nem jár sugárterheléssel és olcsó. Kontraindikációja nincs.

A mellkasban 3 fő régió van, mely ultrahanggal vizsgálható:

1. Elülső mediastinum: a felső mediastinális térszűkítő folyamatok, a nyirokcsomó-konglomerátumok, valamint azok nagyerekhez való viszonya ábrázolható. A térszűkítő folyamatokból ultrahang vezérelt biopsziák is végezhetőek.

2. Pleurával érintkező intrapulmonális elváltozások vizsgálata a bordaközökből: peripheriás kerekárnyékok, atelektáziát okozó elváltozások, Pancoast tumor, folyadékkal telt tüdőcysta és abscessus.

3. Pleuraür vizsgálata: pleura elváltozás természetének tisztázása, pleurális fluidum kimutatása, mellkaspunctio és drenázs optimális helyének meghatározása, magasabban álló rekesz okának tisztázása - a rekeszbénulás kimutatása, pleuratumor és pleura megvastagodás igazolása, pleurabiopsia vezérlése, pleurális fájdalom kivizsgálása, pneumothorax igazolása (ha nincs lehetőség röntgen készítésére). A mellkasi UH vizsgálat alkalmas a pleurális fluidum, pleuracallus és atelektázia elkülönítésére.

2.4.5. Izotópdiaosztika

2.4.5.1. Perfúziós tüdőscintigráfia

A Tc-99m-jelölt humán szérum albuminból készült makroaggregátumokat intravénásan injektálva a tüdő prekapilláris arterioláiban elakadnak a regionális perfúziótól függően, így a tüdő regionális perfúziója ábrázolható. A szűkült vagy elzáródott érág ellátási területére a radiofarmakon csak kevésbé vagy egyáltalán nem jut be, ezen a területen csökkent aktivitást vagy perfúziós defektust látunk. A scintigráfias kép alapján nem dönthető el, hogy hogy az adott ér belülről (embólus) vagy kívülről (tumor) záródott-e el.

Leggyakoribb indikációi:

- pulmonális embólia: a perfúziós defektusok számának, lokalizációjának, kiterjedésének meghatározására. Röntgen és ventilációs, inhalációs vizsgálatokkal kiegészítve az embólia valószínűségének megítélésére. Korábbi scintigrammal összevetve recidív embólia kimutatására, a terápia nyomonkövetésére.
- tüdőtumor: műtét előtt speciálisan az egyes tüdőrészek beütésszámának számítógépes meghatározásával a műtét utáni maradék funkció becslésére.
- krónikus obstruktív tüdőbetegségekben: a perfúzió regionális változásának kimutatására.

2.4.5.2. Inhalációs és ventilációs tüdőscintigraphia

Tc-99m izotóppal jelzett 2 µm-nél kisebb aeroszol szemcséket (inhaláció) vagy nebulizált (ventiláció) juttatunk az alveolusokba. Az aktivitáseloszlás tükrözi az egyes tüdőterületek légcserében történő részvételét. A nagyobb szemcsék vagy turbulens áramlás esetén az aeroszol egy része kitapad a bronchusok falára. A Tc-99m izotóp mellett gyakran alkalmaznak még kripton 81m-t, Xenon 133-at.

Indikációi:

- diagnosztikus, ill. differenciáldiagnosztikus problémák (tüdőembólia - perfúziós/inhalációs mismatch kimutatása, emphysema, cysták, bullák)
- radiospinometria a funkcionális operabilitás, ill. műtéti kockázat megítélésére (cysták, bullák, tüdőrák).
- regionális ventilációs zavarok vizsgálata
- kemo- vagy radioterápia hatására bekövetkezett változás kimutatása

2.4.5.3. Gallium scintigráfia

A Ga-67-citrát a vérben a vashoz hasonlóan transferrinhez kötődik. A tumorok fokozott vérellátása, az erek fokozott permeabilitása folytán eljut a tumorsejtekhez és azok transferrin receptoraihoz kötődik. Ez alkalmassá teszi a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok mellett néhány malignus tumor scintigráfiájára is. A gallium scintigráfia rendkívül szenzitív, de kevésbé specifikus vizsgálat. Fő indikációs területeit a sarcoidosis, pulmonalis fibrosisok, infekciók és tumorok képezik. Az FDG-PET ezt a módszert fokozatosan kiszorítja a diagnosztikából.

2.4.5.4. PET vizsgálatok

A nemzetközi gyakorlat alapján a PET és PET/CT alkalmazásának leggyakoribb indikációs területe az onkológia, a vizsgáltak 85–90%-a daganatos beteg. Az onkológiában főként a tüdő, emlő, colorectalis daganat, melanoma, Hodgkin-kór előfordulását és áttétjeit jelöli jól. A PET-vizsgálat az életképes daganatszövet megjelenítésével olyan információt szolgáltat, amelyre a többi, nem invazív vizsgálati módszer (labor, endoszkópia, röntgen, UH, CT, MR, SPECT) egyike sem képes. A PET/CT segít a daganatok korai diagnózisában. Alkalmos arra, hogy – szemben a hagyományos képalkotó eljárásokkal – egyetlen vizsgálatmal mutassa ki a primer tumort, a közelében elhelyezkedő daganatos nyirokcsomókat és a szervezetben levő távoli áttéteket is (staging). Komoly segítséget nyújt a szövettani mintavétel helyének kijelölésében, a műtéti beavatkozások megtervezésében, illetve a sugárkezelés céltérfogatainak meghatározásában.

A PET vizsgálat ultrarövid felezési idejű pozitron sugárzó radionuklidokat (¹⁸F, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O) használ a funkcionális képalkotáshoz. A leggyakrabban használt nyomjelző a ¹⁸F-FDG (fluorodeoxyglucose), mely cukoranalóg vegyületként alapvető információt szolgáltat a fokozott cukoranyagcserét folytató területekről, főleg a tumor diagnosztikában van szerepe. Az izotópok előállítása részecskegyorsítóban (ciklotronban) történik. A PET-izotópok jellemzője, hogy fizikai felezési idejük nagyon rövid (2-110 perc), így ezek alkalmazása a beteg számára kisebb sugárterheléssel jár. A PET kamerát CT készülékkel építik egybe, így teremtve meg a lehetőséget annak, hogy a PET-tel nyert funkcionális képek és a CT morfológiai információja azonos anatómiai „szeletekben”, egy leképezés keretén belül rendelkezésre álljon.

Az FDG PET/CT- vizsgálatnak a tüdőrák-diagnosztikában mind a primer tumor, mind pedig a lokoregionális áttétek felfedezésében egyre fontosabb feladat jut. A solitaer kerekárnyékok differenciáldiagnosztikájában CT-hez és MRI-hez viszonyítva a PET felbontása kisebb, hiszen 1 cm alatti kerekárnyékok vizsgálata FDG PET-tel a légzési elmozdulások miatt kétséges, mégis a kerekárnyékok malignitásának vagy benignitásának eldöntésében a vizsgálat szenzitivitása közel 90%-os, specifitása pedig 94%-os, ha előzetesen a granulomák, specifikus folyamatokat kizárták. A vizsgálat negatív prediktív értéke magas, ami azt jelenti, ha a góc nem halmozza az FDG-t, valószínűleg nem malignus. Egésztest PET vizsgálat esetén egyúttal a tumor stádiumbeosztása is lényegében elvégezhető, hiszen a távoli

áttétek igazolásával vagy kizárásával az onkológiai stádiumbecslést segíthetjük. A mai napig a kontrasztanyag MR vizsgálat pontosabb a PET/CT-nél az agyi áttétek kimutatásában.

Összességében elmondható, hogy a tüdőkarinómák elsődleges vizsgálatának egyik legfontosabb eszköze a CT vizsgálat marad, de a kerekárnyékok differenciál diagnosztikájában, az onkológiai stádiumbecslésben, a terápiás hatás le mérésében, a betegkövetésben, a recidivák kimutatásában és a betegek prognózisának becslésében a módszerek ma már a tüdőgyógyászati onkológiában pótolhatatlan szerepe van.

2.4.7. Csontscintigráfia

A metasztázisok feltérképezésében segítenek, de a PET érzékenységét nem érik el. A fokozott anyagcseréjű területek számítanak kórosnak, melyek fokozott perfúzióból, osteoblast tevékenységből és daganatos angiogenesisből adódnak. Elsősorban az emlő-, a prostata-, a tüdőtumorok és neuroblastómák vizsgálatában használjuk. A radiofarmakonokat, a Tc-99m-jelzett difoszfónátokat (HMDP, DPD vagy EHDP) iv. injekcióban alkalmazzák. Legáltalánosabban a teljes testről készült egésztest scintigráfia módszerét alkalmazzák: anterior és posterior irányú felvételek készítése kétdetektoros gamma-kamerával egyszerre (kb. 15-20 perc alatt).

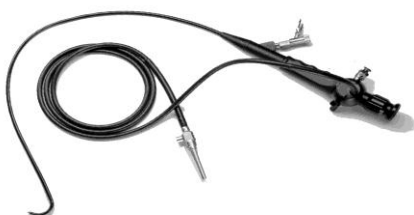
2.5. Bronchológia Dr. Kardos Tamás

A bronchológia a trachea és a bronchusok endoscopos vizsgálata. Segítségével megítélhetőek a hörgőrendszer elváltozásai, valamint mintavételi lehetőséget is biztosít. Az invazív diagnosztikát, valamint a terápiás beavatkozások nagy részét tapasztalt tüdőgyógyász-bronchológus végzi, azonban egyszerűbb beavatkozásokat (pl. a terápiás váladékleszívás intubált betegen) anaesthesiológusnak is el kell tudnia végezni, valamint a fül-orr-gégészek és a mellkassebészek egy része is jártas a fiberscop kezelésében. A bronchoscopiát végezhetjük flexibilis és merev eszközzel.

2.18. ábra: Merevcsöves bronchoscop



2.19. ábra: Fiberoscop



Manapság a vizsgálatok közel 100%-át flexibilis eszközzel végzik. Az így végzett vizsgálat kisebb megterhelést jelent mind a betegnek, mind az egészségügyi személyzetnek. A vizsgálat előtt kötelező mellkasrtg film (pozitivitás, illetve perifériás biopsia, vagy TBNA esetén mellkas CT is javasolt), valamint vérkép, és mintavétel tervezése esetén hemosztázis is. Javasolt még máj- és vesefunkció, vérgáz, légzésfunkció és EKG is, valamint természetesen anamnesis felvétel és fizikális vizsgálat is. A beteg részletes felvilágosítása a vizsgálat menetéről, és a lehetséges szövődményekről elengedhetetlen. A betegnek a vizsgálatra éhgyomorral kell jönnie. A vizsgálat helyi érzéstelenítésben történik, premedikáció rutinszerűen nem szükséges. Bizonyos esetekben azonban érdemes gondolni rá, hiszen a vagusreflexen keresztül bradycardia, súlyos esetben szívmegállás alakulhat ki, ezért bradycardiára hajlamos betegek esetén anticholinerg szer adása megfontolandó. A vizsgálat közben a szívritmus és az oxigénsaturatio monitorozása kötelező. A vizsgálat történhet orron, szájon, endotrachealis tubuson vagy tracheostomán keresztül vezetett eszközzel. Végezhetjük fekvő vagy ülve. A rutin vizsgálat alig néhány percet vesz igénybe, a különböző mintavételek a vizsgálat idejét megnyújthatják.

A beavatkozás lehet diagnosztikus és terápiás célú egyaránt. Általában ambulánsan végezhető, intézeti observációt speciális esetekben igényel. A vizsgálatnak abszolút kontraindikációja nincs, egyedüli, ha a beteg nem egyezik bele a vizsgálatba (sürgősségi esetben, eszméletlen betegnél életveszély elhárítása céljából természetesen nem szükséges beleegyező nyilatkozat). Tekintettel arra, hogy invazív beavatkozás, és így kockázatokkal járhat, ezért elvégzése előtt mindig mérlegelni kell azt, hogy a vizsgálatból milyen többlet információt nyerhetünk. Így erősen megfontolandó idős beteg, súlyos keringési- és légzőszervi megbetegedés (súlyos COPD, szívelégtelenség, súlyos pulmonalis hypertonia, szívritmuszavar), fokozott vérzésveszély (uraemia, májelégtelenség, thrombocytopenia, véralvadási eltérések) esetén. Amennyiben a várható hasznot a lehetséges kockázat meghaladhatja, érdemes a vizsgálatról eltekinteni. Szintén erősen megfontolandó tüdőembolia akut szakában, illetve asthmás roham esetén. Acut myocardialis infarctus után 6 héten belül a vizsgálatot csak leszívás és tubuscseré céljából javasolt végezni.

Mintavételre számos lehetőségünk van. A legegyszerűbb a bronchus mosó folyadék vétele, amely során kevés (5-15 ml) folyadékot juttatunk be a hörgőrendszer területére, amelyet visszanyerhetünk mikrobiológiai mintavételre és cytológiára. Hasonló elven működik, de megterhelőbb és időigényesebb a bronchioalveolaris lavage (BAL). Ilyenkor az eszköz végét egy segmenthögöbe ékeljük, és lassan, több frakcióban juttatunk be nagyobb (egy alkalommal 20-50 ml, összesen 100-250 ml) mennyiségű, testhőmérsékletű folyadékot, amelyet óvatosan nyerünk vissza. Az így vett minta már több információt nyújthat. Elvégezhetjük a mosófolyadékból is elvégezhető vizsgálatokat, de sejtösszetételt is vizsgálhatunk, bizonyos betegségekben (alveolaris proteinosis) pedig diagnosztikus értékű is lehet.

A bronchosopia a legfontosabb szerepet a daganatos megbetegedések diagnosztikájában játszik. Látható endobronchialis, vagy rtg átvilágítóval pozícionálható elváltozásokból fiberoszkópos kefével vagy excisorral vehetünk mintát. A fiberoszkópos kefe egy vékony műanyag katéter, amely végén levő apró műanyag szálak vannak körben kefeszerű elhelyezkedésben, ennek a hörgőfalhoz, illetve az elváltozáshoz való dörzsölésével nyerhetünk anyagot cytológiára, vagy Koch vizsgálatra. Az excisor egy kis éles szélű fogóra hasonlít, ennek segítségével kimetszhetünk a hörgőrendszerben látható elváltozásokból. A kefes mintavétel során felszíni sérülést ejtünk, a kimetszővel azonban már nagyobb mintát veszünk, azért előtte mindenképpen szükséges az alvadási paraméterek ismerete. Transbronchialis vékonytű biopsia (TBNA) esetén a munkacsatornába vezetett vékony tűvel a hörgőfalat átszúrva szívás alatt tudunk mintát venni. A találati arányt növelheti és a lehetséges szövődményeket csökkentheti az endoscopos UH (EBUS) használata. A beavatkozás a

malignitás diagnosztizálása mellett a tüdőrák stagingjében is fontos szerepet játszik. A kóros nyálkahártyaszerkezet megítélésében segítségünkre lehet még az autofluoreszcens bronchosopia, amely során a nyálkahártyát excitációs fényel megvilágítva különbség látszik az ép és a kóros nyálkahártya között, ezáltal lehetőség nyílik célzott mintavételre is.

Excisórral vehetünk még mintát az épnek tűnő nyálkahártyából is, esetleg a perifériára kitolva transbronchialis tüdőbiopsziát végezhetünk, amelyek mind a sarcoidosis, mind a lymphangitis carcinomatosa diagnosztikájában fontos szerepet játszanak.

Bronchosopia során terápiás beavatkozásokra is lehetőségünk nyílik. Szívás segítségével a hörgőrendszerben levő váladékot, alvadékot és pörköt távolíthatjuk el, a hörgőrendszerbe helyileg beadott gyógyszerek (amely lehet egyszerűen csak fiziológiás sóoldat is) segítségével terápiás hatást is érhetünk el (helyi vérzéscsillapítás, váladék lazítása). Ritkán terápiás hörgőmosást is alkalmazhatunk alveolaris proteinosis és cystás fibrosis egyes esetiben. Altatásban végezve ilyenkor akár több liter mosófolyadékot is adhatunk a vizsgálat alatt. Kimetszővel vagy idegentest fogókkal a légutakba került idegentestet távolíthatjuk el, azonban komplikáltabb esetben ezeket csak merev csöves eszközzel, súlyosabb esetben mellkasi műtét során lehetséges csak eltávolítani. Légutakat jelentősen szűkítő tumoros granulatio esetén a szabad légút biztosítás céljából az elváltozást kisebbitjük kimetszővel, azonban jobb eredmény érhető el laser, elektrokauter, vagy crioterápia használatával, amelyek során laser, áram vagy fagyasztás segítségével érhetünk el koagulációt és szövetpusztulást. Speciális esetekben endobronchialis brachyterápia (after loading technikával) jöhet szóba, amely során a katéteren beadott izotóp helyileg ad le az elváltozásra nagy energiát, ezáltal a helyi sugárhatást kihasználva megakadályozhatja az érintett hörgő lezáródását.

A vizsgálat biztonságos, jól tolerálható, azonban szövődményei – mint minden invazív vizsgálatnak – ennek is lehetnek. Leggyakrabban mechanikai irritációt (torokfájdalom), átmeneti hypoxiát vagy kisebb vérzést okozhat. Mintavételek esetén ritkán ptx alakulhat ki. A súlyos szövődmény (ritmuszavar, keringésleállás, glottis görcs) ritka, amely részben a vizsgálat alatt kötelező pulzoxymetriás monitorozásnak is köszönhető.

Fontos a megfelelő minőségű és mennyiségű minta, ugyanis az onkológiai diagnosztika és a terápia fejlődésével a pontos szövettan és a molekuláris markerek meghatározása egyre nagyobb jelentőségű a terápia helyes megválasztásában. Lehetőleg egyszerre több mintát vegyünk, kerüljük a necroticus részeket, és kombináljuk a mintavételi lehetőségeket (kimetsző, kefe, mosófolyadék), mert ilyen esetben a találati arány jelentős mértékben növelhető.

A merev eszközzel végzett vizsgálat altatásban történik. A flexibilis eszköz térhódításával a rigid bronchosopia indikációs köre jelentősen leszűkül. A vizsgálat indikált nagy pulmonalis vérzés, trachea stenosisok tágítása, illetve stent beültetés esetén. Megfontolandó még lézerkezelés, idegentest eltávolítás esetén, valamint olyan esetekben is, amikor nagyfokú vérzés kockázata várható a mintavétel során. Minden egyéb beavatkozásra optimálisabb választás a flexibilis eszköz.

Meg kell még említeni a virtuális bronchoscopiát, amely a mellkas CT vizsgálat során nyert információk alapján jeleníti meg virtuálisan a hörgőrendszert. Előnye, hogy nem invazív, és a segítségével az endoscoppal át nem járható szűkület pontos hosszát és a mögöttes légutak állapotát is meg tudjuk ítélni. Ez nagyon hasznos segítség after loading kezelés tervezésénél, de hasznos lehet még stent beültetés előtt is. Hátránya, hogy a nyálkahártya elváltozásait nem lehet megítélni, valamint a hörgőrendszer mozgásai sem megítélhetőek, és mintavételre sincs lehetőség. Összességében a virtuális bronchosopia hasznos segítség lehet, de nem pótolja a bronchoscopiát.

Bronchosopia főbb indikációi:

- Köhögés

- Mellkasi sípolás, stridor, atípusos asthma
- Eltérés a mellkasi diagnosztikus képalkotó vizsgálaton
- Haemoptysis
- Tüdőrák gyanúja, műtét előtti stagingje
- Fistula gyanú
- Ismeretlen eredetű mellüregi folyadékgyülem
- Nyelőcső-, pajzsmirigy-, mellkasi műtét előtt
- Légúti idegentest gyanúja
- Légúti sérülés, szűkület gyanúja
- Nervus recurrens-, nervus phrenicus paresis, vena cava superior syndroma
- Tüdőtályog
- Mikrobiológiai mintavétel
- Terápiás bronchoscopya (laser, electrocauter, argon plasma coagulation, after loading, stent behelyezés, endoscopyos tágitás)

Transthoracalis tübiopszia

Ismeretlen eredetű mellkas röntgen árnyék tisztázásában jelent segítséget a tüdő percutan transthoracalis biopsziája. Elsősorban a perifériás, mellkasfallal összefüggő, vagy ahhoz közel elhelyezkedő elváltozások igazolására alkalmazható módszer. Elsősorban endobronchialis eltéréssel nem járó tüdő tumor, soliter, vagy multiplex kerekárnyék, mediastinalis tumor, malignitásra gyanús üregárnyék, infiltrátum és pleura elváltozások esetén jön szóba. A biopsziát végezhetjük cytológiai vagy histológiai tüvel, leggyakrabban röntgen átvilágító, vagy CT alatt. Speciális esetekben, amikor az elváltozás mellkasfali, akkor UH vezérelten is végezhető. Soliter, nyirokcsomó nagybodással nem járó kerekárnyék esetén, ha a malignitás veszélye nagy és a beteg operábilis, akkor diagnosztikus resectiot kell végezni előzetes verifikáció nélkül. 2 cm feletti elváltozások röntgen átvilágító alatt, a kisebbek CT vezérelve szúrhatóak meg. Az esetek egy részében előfordul, hogy technikailag nem végezhető el a biopszia (túl kicsi elváltozás, nagy erek/gerinc közelsége, lapocka/bordák elhelyezkedése miatt). A vizsgálat kontraindikációi közé tartozik a légzési-, vagy keringési elégtelenség, rossz légzésfunkciós paraméterek ($FEV_1 < 35\%$, kivéve, ha a tumor a pleurával szorosán összefekszik), gépi lélegeztetés, pulmonalis hypertonia, ellenoldali pulmonectomia, vagy roncs tüdő és alvadászavar (100000/ml alatti trombocytaszám, és 1,4 feletti INR). Szintén nem javasolt a CT alapján feltételezhető Echinococcus-cysta, illetve vascularis malformatiok biopsziája sem, valamint lezajlott acut myocardialis infarctus után 6 héten belül. A beavatkozás szövödményei közé tartozik a vérzés (haemoptoe/parenchyma vérzés), légembolia és ptx, ritkán a tumorsejtek szúrásatornába való implantatioja (mesothelioma esetén gyakoribb). A vérzés kockázatát uraemia, májbetegség, pulmonalis hypertonia, alvadási zavar és thrombocytopenia fokozhatja.

A vizsgálat nagyobb előkészületet nem igényel, azonban fontos a beteget a várható menetéről felvilágosítani, hiszen szúrás közben történő hirtelen mozdulat (beleértve a köhögést is) a szövödmények kockázatát fokozhatja, illetve a találati pontosságot csökkentheti. A vizsgálat elvégzése előtt légzésfunkció, vércép és INR szükséges. A biopszia előtt 100 g/l alatti Hgb szint-et korigálni javasolt. A vizsgálatot fekvő vagy ülve végezhetjük, javasolt azonban fekvő végezni, mivel a légembolia kockázata így kisebb. A mellkasfalon bejelölve a szúrás helyét helyi érzéstelenítés után a megfelelő képalkotó technika segítségével cytológiai vagy histológiai tüvel megtörténik a mintavétel. A szövettani tűk vastagabbak, így a lehetséges szövödmények kockázata is fokozott. Vizsgálat után néhány (általában 2) órával javasolt mellkas röntgen végzése az esetleges ptx kizárása céljából, azonban fokozott kockázat esetén

további observatio is szükséges lehet, hiszen ritkán a beavatkozás után 1 nappal is alakulhat ki ptx.

2.6. Allergologiai és egyéb speciális vizsgálatok **Prof. Dr. Szilasi Mária**

Az allergiás kórképek felismerése sok esetben könnyű a tünetek alapján, ahol azonban az allergiás tünetek nem szembeötlőek, nélkülözhetetlenek a diagnosztikus laboratóriumi vizsgálatok.

2.6.1. Az allergiás betegségek diagnosztikájának legfontosabb elemei

Ide tartoznak az anamnesis, az in vivo diagnosztikus módszerek és az in vitro diagnosztikus módszerek.

2.6.1.1. Anamnesis

Ezekben a kórképekben, mint más egyéb betegségben igen fontos a részletes, korrekt anamnesisfelvétel. Jellegzetes tüneteket ismerhetünk fel, mint orrfolyás, orrdugulás, szemviszketés, tüsszögés, rohamszerű nehézlégzés. Megkérdezzük, hogy tudja-e tüneteit valamivel összefüggésbe hozni, így a kiváltó tényezőhöz az anamnesisfelvétel kapcsán már közelebb tudunk jutni.

Fontos a saját és a családi allergiás anamnesis felmérése is.

2.6.1.2. In vivo diagnosztikus módszerek

Az in vivo és in vitro módszerek direkt vagy indirekt módon **minden esetben az IgE antitestek kimutatását jelentik**. Az in vivo antitest-kimutatás alkalmával valójában provokációs próbák során, az antigén-antitest reakció következtében felszabaduló mediátoranyag hatásait mérjük.

2.6.1.2.1. Bőrpróbák

Leginkább használt allergiás vizsgálmódszerek a bőrpróbák, leggyakrabban az a.) intracutan b.) epicutan vagy c.) prick-teszt formákat alkalmazzuk.

Ezek az in vivo szenitizáltságot, a bőr hízósejtjeinek IgE típusú ellenanyagokkal való fedettségét mutatják ki.

Az allergénkivonat a bőrön az arra érzékeny egyénnél **papulát**, **erythemát** és **pruritust (Lewis-trias)** vált ki.

Szezonális panaszok esetén a szezonon kívül, perennialis tünetek előfordulásakor lehetőleg **tünetsegény időszakban végezzük**. A leggyakrabban feltett allergének: inhalatív csoportok: füvek, fák, gyomnövények pollenjei, háziporatka, gombák, állati szőrök, kevert inhalatív antigének, ezen kívül az utóbbi időben egyre nagyobb jelentőségű a parlagfű és a fekete üröm pollenje.

Az anamnesis alapján felmerülő egyes allergénekkal, ún. vezető allergénekkal érdemes tesztelést végezni.

Prick-teszt: a bőr megtisztítása után az alkar volaris oldalára negatív (fiziológiás sóoldat) és pozitív (hisztamin) control mellett az allergén oldatokból egy-egy cseppet cseppentünk a bőrre, majd steril tűvel ezeken keresztül vagy speciális lándzsával felületes pontszerű sértést ejtünk a bőrön. 15 perc múlva eredményhez jutunk; a Lewis-trias elemeit figyelhetjük meg,

kezdetben papula és exanthema, később erythema oedema, 24-48 óra múlva erythema és beszűrődés jelenik meg.

Értékelésének több módja van, gyakorlatban a keresztekkel történő jelölés terjedt el (szemikvantitatív, szubjektív) + - +++++ - ig (egy kereszttől négy keresztig) terjedő pozitivitást jelölünk.

Az eredményt akkor tekintjük pozitívnak, ha az oedema átmérője 3 mm, vagy nagyobb.

A bőrpróba elvégzése szakember kezébe való, előnye, hogy azonnal van eredmény a vizsgáló orvos számára. Előnye tehát egyszerű, gyors, veszélytelen (bár minimális %-ban számolhatunk szisztémás reakcióval is.)

A prick-teszt kevésbé szenzitív, mint az intracutan bőrpróba, de specificitása jobb, viszont az alternatív in vitro módszerekkel összehasonlítva a bőrpróba szenzitivitása jobb, de az eredmény csak akkor kórjelző, ha a klinikai tünetekkel, az anamneszticus adatokkal összhangban van.

A bőrpróbák eredményét befolyásolhatják például:

1. túl nagy antigénkoncentráció;
2. rossz technikával tárolt oldatok (lejárt, túlfagyasztott);
3. gyógyszerhatások (antihisztaminok, steroidok);
4. egyéb bőrbetegségek (ekzema stb.);
5. dermographismus.

A próba nem javasolt 3 éves kor alatt, 60 éves kor felett és terhesség idején.

2.6.1.2.2. Eosinophilia meghatározás

- a.) perifériás vérből: nem csak allergiás megbetegedésben lehet magas az eosinophil sejtek száma, hanem más betegségekben pl. bélférgesség, parazitás infectio, stb. is.
- b.) secretoros eosinophilia:
 - köpetből;
 - orrkenetből.

2.6.1.2.3. Provokációs teszt

Inhalációs teszt: allergéneket a légutakba bejuttatva értékeljük a klinikai tüneteket, a légzésfunkció változását. A provokációs tesztek végzése az anafilaxiás shock veszélye miatt csak szakember kezébe való és csak kivételes esetben alkalmazzák (pl. kórelőzmény, bőrpróba és RAST eredménye ellentmondásos, foglalkozási allergiák).

2.6.1.3. In vitro diagnosztikus módszerek

2.6.1.3.1. Indirekt eljárás

Basophil sejtekből történő mediátor-felszabadulás mérése: ezen eljárások a mindennapi klinikai gyakorlat szempontjából kevésbé jelentősek, főleg tudományos jelentőségük van.

2.6.1.3.2. Direkt eljárás: IgE típusú ellenanyagok in vitro kimutatása

- a.) **Szérum össz-IgE szint meghatározása**: A legjobban elterjedt eljárás a **RIA (radio-immuno-assay)**: ezen az elven alapul a Pharmacia Phadebas **PRIST (paper-radio-immuno-sorbent-test)**. Használhatók még a szintén elterjedt,

enzimatis folyamatokon alapuló (EIA) és fluoreszcencia mérését felhasználó eljárások.

Legelterjedtebb módszer: a Phadebas IgE PRIST.

A módszer a RIA egy módosított formája, szilárd fázisú RIA, szendvicstechnikával kombinálva. A szilárd fázist egy papírkorong képviseli, melyhez anti IgE-t kötnek kovalensen, erre mérik rá a megfelelő mennyiségű vizsgálandó szérumot. A mintában levő IgE kapcsolódik a papírkorong anti IgE-jéhez. A következő lépésben a bemért I-125-tel jelzett anti IgE a megfelelő komplexhez szendvicsszerűen kötődve, detektálja, azaz radioaktív sugárzás formájában megjeleníti a minta IgE tartalmát. A módszer kivitelezése egyszerű, szérumigénye minimális, érzékenysége nagy. Normál érték: <100 KU/l (100 kilounit alatt).

b.) **Allergénspecifikus IgE meghatározás:** Ezen módszereknek klasszikus eljárása a **radio-allergo-sorbent-test (RAST)**. Analóg technikák az enzim-immuno-assay (EIA), ahol a szérumban jelenlevő IgE molekulák kimutatására az enzimreakciók lezajlása során kialakult színintenzitás szolgál (IgE Quick), egy másik módszer a szubsztrát fluoreszcenciáját méri (IgE-FAST), vagy az emittált fény erősségét (CLA).

c.) **Phadebas RAST:** A módszer elve azonos az IgE meghatározás elvével, a különbség csak az, hogy itt allergénspecifikus IgE-t kötnek a papírkoronghoz, így a meghatározás végén mért radioaktivitás a minta allergén specifikus IgE szintjét jellemzi. A RAST a specifikus IgE mennyiségét nem abszolút értékben, hanem a pozitivitás mértékére jellemző osztályba sorolva adja meg (0-1-2-3-4 osztályok, Phadebas RAST Unit/ml, azaz PRU/ml egységek szerint).

0 = 0.35 PRU /ml alatt

1 = 0.35-0.7 PRU/ml

2 = 0.7-3.5 PRU/ml

3 = 3.5-17.5 PRU/ml

4 = 17.5 PRU/ml felett.

E vizsgálatok megbízhatóak, egyszerűek, érzékenyek, jól reprodukálhatók.

Hátránya, hogy izotóplaboratóriumi háttérrel igényel.

d.) **IgE-Quick:** Egy szilárd fázisú EIA, mely tesztsíkra felvitt allergén panelt használ. A szérumban lévő IgE antitestek ellen termeltetett ellenanyagot enzimmel jelölik meg, majd szubsztrát hozzáadása után a kialakult színintenzitásból ítélik meg a jelenlevő specifikus IgE molekulák mennyiségét. A kiértékelés vizuális, ezért ambulanciákon is elvégezhető vizsgálat. Hátránya a relatíve magas szérumigénye. Egyszerre 9 allergén vizsgálható az eredeti panel szerint: mogyoró, háziporátka, kutyaszőr, macskaepithel, penészgomba, fekete üröm, parlagfű, fűkeverék, nyírfa.

Inhalatív panel mellett ismert nutritív valamint méh- és darázsméreg panel is.

e.) **IgE FAST: fluoro- allergen sorbent teszt.** A lezajló enzimreakció következtében a szubsztrát fluoreszkál, és az így emittált fény erőssége kvantitatívan jelzi a minta specifikus IgE tartalmát (az össz IgE tartalmának mérésére is használható).

f.) **MAST CLA Allergy Test.** Szintén egy szilárd fázisú EIA, amely a kemilumineszcencia elvét használja fel a detektálásra. Szintén alkalmazható az össz-IgE szint mérésére is. Az allergéneket kovalensen kötik egy cellulóz oszlopra.

Miután az ellenanyag kötődött az allergénhez, fotoreagenssel töltik meg az oszlopot és Polaroid filmre exponálják az eredményt. A filmen megjelenő

csíkok intenzitását egy doziméter értékeli. Az eredményeket nem abszolút értékekben, hanem 1-4 osztályba sorolva adják meg. Hátránya, hogy szérumigénye nagy, költséges, kevésbé szenzitív.

- g.) **Pharmacia CAP System.** Legmodernebb eljárás napjainkban. Szérum specifikus és össz-IgE szint kvantitatív mérésére egyaránt alkalmas. A módszer szendvics-technikán és immunometrikus vizsgálaton alapul és az allergia diagnosztizálásának új generációjaként tartják számon. Az alkalmazott szilárd fázis egy flexibilis hydrophil hordozó polimerből áll, melyet egy Immuno CAP nevű kapszulában helyeztek el. E módszerrel a szenzitivitás növelhető a specificitás csökkentése nélkül, így a betegek kivizsgálása pontosabbá tehető. A különböző módszerek alkalmazásánál döntőek a helyi adottságok, természetesen meghatározó a gazdaságosság, egyszerűség és megbízhatóság.

2.6.2. Tuberculin próba

A „tuberculo-allergia” kimutatása – technikáját tekintve – a fentebb részletezett bőrpróbák rokona, tekintve azonban, hogy nem a légúti allergiás kórképek, hanem a tbc diagnosztikájában játszik szerepet, célszerű külön tárgyalni.

Tuberculin próba segítségével fölmérhetjük a szervezet immunvédekezési képességét a gümőkóros fertőzéssel szemben. Régebben a próbát még Koch Róbert eljárása szerint ún. Alt-Tuberculinnal végezték. Ez az eredeti kivonat előlt virulens tuberculosis baktériumok szűrletéből készült, s mivel a baktériumok fehérjéit, polisaccharidáit, sőt a táptalaj anyagait is tartalmazta, a próba kezdetben nemegyszer végzetes következményekkel járt (súlyos allergiás reakció, anaphylaxia). Specificitása sem kielégítő, tekintve, hogy bőrreakciót az említett szennyezőanyagok is okozhatnak.

A napjainkban leginkább elterjedt **Mantoux-próbában a PPD-t (purified protein derivative)** használják, amely standardizált, tisztított baktériumproteint tartalmaz. Az **alkar bőrrebe 5 TU/0.1 ml oldatot fecskendezünk intracutan**, speciálisan erre a célra szolgáló fecskendővel és tűvel (ennek híján subcutan tűt illetve legalább tizedmilliliteres beosztású fecskendőt használjunk). A leolvasást **72 óra múlva végezzük** és az induratio nagyságát értékeljük.

A próba **pozitív (hypererg)**, ha az induratio átmérője **10 mm v. nagyobb; kétes (normerg): 5-9 mm között; negatív (hyperg v. anerg): 5 mm alatt.**

A tuberculin pozitívitas azt jelenti, hogy a szervezet immunológiai statusában részleges rezisztencia alakult ki a Mycobacteriummal szemben, amelynek oka a korábbi gümőkóros fertőzés v. BCG oltás. Ez biztosítja, hogy újabb baktériuminvázio esetén az immunrendszer lokalizálni tudja a fertőzést hevesebb helyi reakcióval, de a generalizáció kisebb veszélyével. Ha a vizsgált személy BCG oltás(ok)on átesett, a pozitív próba nem jelzi egyértelműen, hogy az adott időben aktív tbc-s folyamata zajlik-e vagy sem. Az ún. **infekt-allergia és a BCG-allergia elkülönítésére szolgál a Mantoux-próba ún. Palmer-stádiumok szerinti értékelése.** A **Palmer I és II-es stádium** jelenti a kifejezettebb, tömöttebb, nagyobb, pigmentáltabb göbcsék megjelenését, melyekkel kísérőjelenségek (centralis necrosis, vesiculaképződés) is járhatnak. (Más kifejezéssel élve, az ilyen próbát **hyperergiásnak** is mondjuk.) Ez a két stádium inkább utal aktív tbc-s folyamatra, mint BCG-allergiára. A **Palmer III-IV-es stádiumok** az előbbieknél kevésbé heves, kevésbé kiterjedt, kevésbé tartós reakciókat jelentik, és BCG allergiára inkább jellemzőek, mint aktív tbc-re (ezek más szóval élve az ún. **normergiás** esetek). A próba alapján kellően biztonságos elkülönítés azonban nincs. Olyan országokban, ahol tömeges BCG-zés nincs (pl. USA), a pozitív Mantoux-próba egyértelműen a tbc-s infectio mellett szól. Ha az oltás helyén 72 óra múlva reakció nincs, **anergiáról** beszélünk. Anergia esetén nem tudjuk bizonyosan, hogy az illető tbc-vel fertőzött-

e vagy sem, csupán az bizonyos, hogy immunológiai védettsége nincs a betegséggel szemben. A korábban meglévő pozitivitás átmenetileg v. tartósan kialakulhat súlyos, „senyvesztő” betegségekben v. az immunrendszert ért károsodások esetén, így pl. **AIDS, Hodgkin-kór, sarcoidosis, előrehaladott rosszindulatú daganatos betegség** kapcsán.

2.7. Laboratóriumi vizsgálatok Dr. Papp Zsuzsa

Laboratóriumi, mikrobiológiai és patológiai vizsgálatok a pulmonológiában

A laboratóriumi, mikrobiológiai és patológiai vizsgálatok a tüdőgyógyászati gyakorlatban is fontos szerepet töltenek be. Megkülönböztethetünk általános laborvizsgálatokat és speciálisan a tüdőgyógyászat tárgykörébe tartozó laboratóriumi metodikákat. A mikrobiológia sok esetben kiemelt szereppel bír a helyes pulmonológiai diagnózis felállításában, külön említésre érdemes a mikobakteriológia jelentősége. A minta esetünkben is leggyakrabban vér vagy vérsavó, de más szakmáktól eltérően gyakran küldünk vizsgálatra köpetet, bronchoalveolaris váladékot, pleuralis punctatumot, verejtekintát stb. is. Jelen fejezetnek nem feladata a teljes in vitro diagnosztikai, mikrobiológiai és patológiai tárgykör tárgyalása, így utalunk a megfelelő tankönyvekre.

Laboratóriumi vizsgálatok:

1. Általános laborvizsgálatok:

Vérkép: vérképvizsgálat esetén kvalitatív és kvantitatív vérképvizsgálatra van lehetőség. Bármilyen infektív állapot a fehérvérsejtek számának felszaporodásával vagy egyes esetekben számának csökkenésével járhat: bakteriális fertőzések többnyire a neutrophil sejtek felszaporodásával („balra tolt vérkép”), vírusinfekciók a lymphocyták akkumulációjával vagy monocytosissal társulnak, paraziták és gombák leginkább eosinophiliát okoznak. A pulmonológia tárgykörében a rendszeres vérképkontrollnak a kemo- és/vagy sugárterápia ideje alatt fontos szerepe van, a legtöbb onkológiai kezelés a haemopoetikus rendszer károsításával jelentős leukopeniát, anaemiát vagy thrombocytopeniát okozhat. Anaemia társulhat infektív betegségekhez (pneumonia, szepszis), de kísérheti tüdődaganatos betegség lefolyását is. Krónikus légzési elégtelenség, tartós hypoxia esetén a csontvelő kompenzatórikus mechanizmussal fokozza a haemoglobin és vörösvérsejtek termelését a csontvelőben, így szekunder polyglobulia alakul ki, ami a vér viszkozitásának növelésével circulus vitiosusként tovább rontja a szöveti oxigenizációt. Allergiás rhinitises és asthma bronchialeban szenvedő betegek jellegzetes vérképtérése az eosinophilia.

Kémiai vizsgálatok:

Ionok: néhány kivételtől eltekintve az ioneltérések a pulmonológiai betegségekben nincsenek közvetlen ok-okozati összefüggésben a tüdő állapotával. Viszonylag gyakori a hypo- vagy hyperkalaemia, ami többnyire a vízajtó terápia következménye, de állhat a háttérben vesefunkciós zavar is. Hypokalaemia esetén káliumpótlás javasolt, illetve a káliumürítést elősegítő vízajtók (furosemid) kerülése, hyperkalaemia esetén pedig az alapbetegség kezelésén túl javasolható a káliumspóroló vízajtók kihagyása. Paraneoplasias tünetként gyakran találkozhatunk kissejtes carcinomas betegben hyponatraemiával, ami szekunder SIADH szindróma következménye, folyadékmezsorításra általában jól reagál. Hypercalcaemia rossz prognózisnak minősül, háttérben a legtöbb esetben osteolyticus csontmetasztázis áll. Hypercalcaemia kísérhet sarcoidosist is.

Gyulladásos paraméterek: a vérképeltéréseken túlmenően vannak speciális gyulladásos paraméterek, melyek szintje infekció esetén megemelkedhet. A klinikai gyakorlatban napjainkban már kevésbé ajánlható a vérszéjsüllyedés, sokkal elterjedtebb a C reaktív protein használata. A CRP szintje szinte minden gyulladásos kórképben kisebb-nagyobb mértékben megemelkedik, viszont a CRP emelkedése nem mindig jelez infekciót. Álpozitív eredményt kapunk autoimmun és kötőszöveti betegségekben, malignus kórképekben, alkoholizmusban, májbetegségekben stb. Szepszismarkerként terjedt el az infektológiai gyakorlatban a procalcitonin, ami a legérzékenyebb mutatója a bakteriális fertőzésnek és a következtében kialakult súlyos szepszises állapotoknak.

Enzimek: a vesefunkció monitorozására használjuk a vér urea, kreatinin (kreatinin-clearance-glomerularis filtrációs ráta) szintjét, melynek normálértékei az életkorral változnak (urea, kreatinin nő, GFR csökken). A GFR csökkenése a tüdőgyógyászati gyakorlatban legtöbbször a terápia következménye pl. nefrotoxikus antibiotikumok (aminoglikozidok), nefrotoxikus citosztatikumok (platina származékok). A kreatináz (CK) szintjének normál érték felé való emelkedése mindig valamilyen széjszétésés következménye, így akut coronaria szindrómában, emboliában nem specifikus marker. Hasonlóan az LDH is nem specifikus nekroenzim, elsősorban az LDH-3 izoenzim megemelkedése jelezhet pulmonalis emboliát. A májenzimek (GOT, GPT, AP, GGT) közül a GOT emelkedése társulhat ischaemiás állapotokhoz (AMI, MVT, EP), a többi enzim emelkedése máj és epebetegségekre specifikus. A legtöbb TBC-ben használt gátlószer hepatotoxikus, így a kezelés során rendszeres májfunctió kontroll javasolt. Az alkalikusfoszfataz a csontanyagcsere fontos biomarkere is, emelkedése csontmetasztázisra hívhatja fel a figyelmet.

Vizeletvizsgálat: a vizelet általános, üledék és tenyésztéses vizsgálatai a rutin laborvizsgálatok részét képezik. A tüdőgyógyászat tárgykörében mindenképpen említésre érdemes a bakteriológiai jelentőséggel bíró vizelet antigén meghatározás. Bizonyos fertőzések esetén (Streptococcus, Legionella) a kórokozó felszíni antigénjei kiválasztódnak a vizeletbe, ezek jelenléte mindig infekciót jelez, meghatározása gyors (24 órán belül eredmény), olcsó, ezért a kezelési (antibiotikum) stratégia megállapításában napjainkban már nélkülözhetetlen.

2. Speciális (allergológiai, immunológiai, pulmonológiai) laborvizsgálatok:

Allergológiai vizsgálatok: Az allergológiai diagnosztikában lehetőség van a bőrteszteken túl (lásd. Allergológiai diagnosztika) a vérből való specifikus allergiatesztek elvégzésére. Meghatározható a teljes IgE szint, amely allergiás asthmás betegeknél kórjelző és újabban a total IgE meghatározásának terápiás szerepe is van, mivel magas IgE szint esetén lehetőség van anti-IgE terápiára (omalizumab). A specifikus IgE meghatározása vérből szintén elterjedt a gyakorlatban, segítségével igazolható a parlagfű, szőr, fa, fű stb. érzékenység.

Immunológiai tesztek: az interstitialis tüdőbetegségek gyakran társulnak egyéb kötőszöveti betegséggel vagy autoimmun kórképpel. Ezek differenciáldiagnosztikájában segítséget nyújthat az antinuclearis antitest (ANA), ribonuclearis protein (a-RNP), anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), rheuma-faktor (RA) meghatározása. A Wegener granulomatosis a tüdőereket is érintő vasculitis, mely az alsó és felső légutak nekrotizáló, granulomatosus gyulladásával jár, diagnózisát erősíti a vér c-ANCA és p-ANCA szintjének mérése. C1-inhibitor hiánya jellegzetes a hereditár angioneurotikus oedemában. A serum angiotenzin konvertáló enzim (SACE) emelkedése pedig sarcoidosisra diagnosztikus.

Genetikai/öröklött betegségek laboratóriumi diagnosztikája: a mucoviscidosis (cystas fibrosis) az egyik leggyakoribb öröklődő genetikai betegség, mely az exocrin mirigyek funkciózavarával jár, ennek hátterében a Cl⁻ csatornák öröklődő zavara áll. A verejték Na⁺ és

Cl- meghatározása (ún. verejtékteszt) elterjedt diagnosztikus módszer a CF igazolására (verejték Cl- konc. nagyobb, mint 60 mmol/L), de emellett genetikai vizsgálatok is szükségesek a betegség igazolására (pl. F508 mutáció analízis). Az emphysemás betegségek egy bizonyos csoportjának a háttérben az alfa-1-antitripszin hiánya áll, ami szintén molekuláris patológiai vizsgálatokkal igazolható.

Tumormarkerek: fontos hangsúlyozni, hogy a tumormarkerek diagnózis felállítására nem alkalmasak, legfőbb szerepük az onkoterápia hatásának le mérésében, a betegség nyomonkövetésében van. Bizonyos markerek viszont egyes rosszindulatú daganatos betegségekben gyakrabban emelkednek meg, így segítséget nyújthatnak a diagnosztikus lépések sorrendjének helyes megválasztásában. A teljesség igénye nélkül felsorolunk pár, a pulmonológiában használatos tumormarkert: kissejtes tüdőrákok 25-75%-ban mutatható ki az NSE (neuronspecifikus enoláz) szintjének a megemelkedése, míg nem-kissejtes tüdőrákokra specifikusabb a TPA, CEA, Cyfra 21-1 tumormarkerek változása.

C13 urea kilégzési teszt: a gastrooesophagealis reflux (GERD) betegség összefüggése egyes pulmonalis kórképekkel már régóta bizonyított, a krónikus köhögés háttérben is gyakran a savas reflux áll, melyet legtöbbször a H. pylori nevű baktérium túlszaporodása okoz. In vitro módszerrel (C13 urea kilégzési teszt) kimutatható a H. pylori infekció: C13 atommal jelölt ureat itatva a beteggel a baktérium ezt elbontva CO₂-t termel, ami kvantitatívan mérhető a kilélegzett levegőben, ennek mértéke (nagyobb, mint 4) utalhat GERD-re. A H. pylori eradikációja kombinált antibiotikumos (amoxicillin+klavulánsav, clarythromycin) és protonpumpagátló kezeléssel a pulmonalis panaszok enyhülésével is járhat.

Pleuralis folyadék laboratóriumi vizsgálata: a pulmonológiában szinte mindennapos gyakorlat a mellkaspunctióból származó folyadék kémiai vizsgálata, ez alapvető a mellkasi folyadékgyülem differenciáldiagnosztikájában (részletesen lásd a Mellhártya betegségei című fejezetben). Az exsudatum és transsudatum elkülönítésében a Rivalta próba a „gold standard”: exsudatummól beszélünk, ha a pleuralis folyadék és serum protein hányadosa nagyobb, mint 0,5; ha a pleuralis folyadék és serum LDH hányadosa nagyobb, mint 0,6 és ha a pleuralis folyadék LDH szintje a 2/3-nál nagyobb a megengedett normális szérum felső határának. Ezen kritériumok hiánya esetén transsudatummól beszélhetünk. Empyema gyanúja esetén is ajánlatos elvégezni a kémiai vizsgálatokat a punctatumból, annak ellenére, hogy többnyire makroszkóposan is jól látható jelei lehetnek a gennyes mellkasi folyadéknak (sűrű, sárgászöldes, bűzös, sokszor törmelékeny, túros folyadék). Tekintettel arra, hogy az empyemat bakteriális infekció okozza, és a mikrobák igénylik szaporodásukhoz a glükózt a folyadék cukorkoncentrációja igen alacsony (kisebb, mint 2 mmol/L) lesz, valamint LDH értéke igen magas (nagyobb, mint 1000 IU/L), ph-ja szintén alacsony (kisebb, mint 7,2).

Mikrobiológiai vizsgálatok

1. Bakteriológiai, virológiai, mikológiai és szerológiai vizsgálatok

Általános megfontolások: az infekciós eredetű betegségek a pulmonológiai kórképek jelentős százalékát teszik ki (pneumonia, szepszis, tüdőtályog, empyema, aspergillosis stb.). Rendkívül fontos a minél korábbi és adekvát mikrobiológiai mintavétel, mert ekkor várható a kórokozó minél pontosabb identifikálása, így a betegség kimenetele a célzott antimikrobás kezeléssel jelentősen javítható. Az alsó légutakból identifikált bármilyen kórokozó patogénnek tekinthető, mivel az alsó légutak fiziológiásan sterilek. A felső légutak (száj, orr, garat) számos kórokozóval kolonizáltak, melyek betegséget egyáltalán nem vagy csak bizonyos immunhiányos állapotokban okoznak: Porphyromonas, Fusobacterium, Bacteroides,

S. epidermidis, S. aureus, Str. pneumoniae, H. influenzae, Neisseriák, stb. A mintavétel történhet noninvazív módon (köpet, indukált köpet, vattapálcás törlés) és történhet invazív módon is (haemokultúra, szerológiai vérvételek, pleurapunctatum, bronchusmosófolyadék, bronchoalveolaris lavage, védett kefe, biopsia stb.).

Nem invazív mintavételi eljárások:

1. Vattapálcás mintavétel/törlés leginkább szűrő jelleggel jön szóba pl. MRSA szűrésére.
2. Köpet, indukált köpet (fiziológiás sóoldattal vagy porlasztott köptetővel való inhalálás utáni) az egyik leggyakrabban kért tüdőgyógyászati vizsgálat. A köpet vizsgálatára reggeli, csapvizes szájbörlítés utáni leadott köpet javasolható több egymást követő napon. Gyakori a felső légúti kontamináció, ezért a mikrobiológiai feldolgozás előtt dekontamináció szükséges. Az alsó légúti köpet jellegzetessége, hogy benne kevesebb, mint 10 laphámsejt látható látóterenként és a fehérvérsejtek száma meghaladja a 25-t.

Invazív mintavételi eljárások:

1. Haemokultúra: bacteriaemia esetén kórokozók nagy számban vannak jelen a vérben, ez általában a láz jelentkezése előtti és utáni szűk (ált. 15-20 perces) időintervallum. Az ekkor levett vér azonnali folyékony táptalajon való leoltása (előre gyártott aerob és anaerob mintavételi palackok) szükséges. Az esetek csak kb. 15%-ban várhatunk pozitív eredményt, kórokozó identifikálását, viszont a pozitív haemokultúrának nagy diagnosztikus értéke van. Az identifikálás esetén rezisztenciameghatározásra van lehetőség, így az empirikus antibiotikumterápia a sokkal hatékonyabb célzott kezelésre cserélhető.
2. Bronchoscopos mintavételi eljárások: hörgőtükrözés során szinte minden alkalommal történik mikrobiológiai mintavétel is. A mindennapi gyakorlatban elfogadható „sima” bronchusmosó folyadék vétele is (az adott hörgőszájadékba kb. 10 ml steril fiziológiás sóoldat fecskendezése, majd visszaszívása), de specifikusabb és szenzitívebb bronchoalveolaris lavage (BAL) végzése. A BAL során testhőre melegített 3x20-50 ml sóoldatot installálunk a vizsgálni kívánt szájadékba, aminek legalább 50-60%-t próbáljuk visszanyerni steril mintavételi csőbe, ez a beteg részéről jó kooperációt igényel. A minta alkalmas mikrobiológiai tenyésztéses vizsgálatokra, de ezen túlmenően lehetőség van centrifugálás és kenetkészítés után egyéb sejtes összetevők (össz. fehérvérsejtszám, egyes fehérvérsejtek százalékos megoszlása, hámsejtek, kóros sejtek vizsgálata) meghatározására, így patológiai diagnosztikai szerepe is lehet. Lehetőség van bronchoscopos vizsgálat során ún. védett kefék mintavételre is, ennek lényege, hogy a steril módon a légutakba vezetett kefét a mintavétel után a vezetődróról levágva, steril tartályban juttatjuk a mikrobiológiai vizsgálat helyszínére. Ennek előnye, hogy a mintánk kontaminációmentes, aerob és anaerob tenyésztésre egyaránt alkalmas. Ugyanezen megfontolások alapján szintén kontaminációmentes mintát nyerhetünk szövettani mintavétel (transbronchialis, transthoracalis) során, a szövetdarab alkalmas aerob és anaerob tenyésztéses vizsgálatokra, a folyamatot in toto tartalmazza, a specificitása és szenzitivitása nagyobb.
3. Pleurapunctatum vizsgálata: a sterilitás szabályainak betartása mellett a mellkaspunctio során kontaminációtól mentes anyagot nyerhetünk. Exsudatum esetén a bakteriológiai tenyésztés mindenképpen indokolt legalább egy alkalommal. Empyema, tüdőtályog fennállásakor mind az első mintavétel után, mind pedig későbbiekben a mellkasi drainen keresztül rendszeresen leszívott

gennyes váladékból szükséges mikrobiológiai vizsgálat, pozitív tenyésztési és rezisztencia eredmények birtokában célzott antibiotikus kezelésre van lehetőségünk.

Bakteriológiai vizsgálatok: A fenti mintavételi eljárások bármelyikével nyert minta alkalmas baktériumok izolálására, a pulmonológiában a leggyakrabban valamilyen baktérium áll az infekciós betegségek hátterében. A laboratóriumokban a beérkező mintákból szükség esetén első lépésben dekontamináció történik (a normál flóra eliminálása), majd a mintákat Gram szerint festik. Eszerint megkülönböztethetünk Gram pozitív és Gram negatív baktériumokat. Ezek után egy általános fénymikroszkópos vizsgálat következik 100x és 1000x nagyítás mellett, már ekkor kiderül, hogy a minta alkalmas-e a továbbiakban tenyésztésre vagy csak felső légúti mintával állunk szemben. A táptalajra való leoltás a következő lépés, melyen különböző idő után baktériumtelepek jelenhetnek meg, így a mikroba identifikálása lehetségessé válik, illetve antibiotikumok hozzáadásával a rezisztenciaviszonyok is tisztázhatóak.

Virológiai vizsgálatok: Vírus izolálása bármilyen mintából igen nehéz, mivel a vírusok a környezeti hatásokra nagyon érzékenyek, in vitro körülmények között igen rövid ideig életképesek. A virológiai célból levett bármilyen mintát azonnal, hűtve, szükség esetén fagyasztva minél hamarabb el kell juttatni a laboratóriumba. Vírusok kimutatására csak élő sejtvonalak, szövettényeszetek alkalmasak: primer vagy szekunder Rhesus majom vese, human embrionalis tüdő, Hep2 sejtvonalak stb. Napjainkban az egyik leggyakoribb jelentősége a virológiának az agresszív, pandémiát okozó influenzavírusfertőzésekben (pl. H1N1) van.

Mycológiai vizsgálatok: A gombák izolálására használhatunk direkt mikroszkópos, tenyésztési és szerológiai vizsgálatokat. A gombák jellemzője, hogy Gram festéssel nem festődnek, viszont PAS pozitívak és a Gömöri festéket is felveszik, így direkt mikroszkópos vizsgálattal jól láthatóvá tehetőek a gombatelepek, gombafonalak, ez utóbbi jól alkalmazható pl. Cryptococcus neoformans kimutatására a liquorból. A gombák izolálására leggyakrabban a tenyésztést alkalmazzuk. Az utóbbi évtizedekben a mind gyakoribb immunszuppresszív kezelések (tartós szteroid, biológiai terápiák, szervtranszplantáció utáni kilökődést gátló terápia) hatására az opportunist gombainfekciók (Candida specíesek) és az invazív gombafertőzések (Aspergillus fajok) egyre gyakoribbak, így a mikológiai diagnosztika fejlődése is kívánatos. Az Aspergillus esetében lehetőség van a gomba antigénjeinek kimutatására is a vérből: infekció esetén a galaktomannán és 1-3-béta-D-glukan szintje emelkedik meg.

Szerológiai vizsgálatok: A szerológiai vizsgálatok során indirekt módon, a szervezet válaszreakciójának (antitest termelésének) kimutatásával igazoljuk a fertőzést. A szerológiai vizsgálatok használhatóak baktériumok, vírusok, gombák és paraziták jelenlétének kimutatására is. A pulmonológiában szinte a mindennapos gyakorlat részét képezik, tekintettel arra, hogy vannak olyan mikrobák, melyek kóroki szerepe egyéb módon nehezen igazolható: pl. atípusos baktériumok (Chlamydia, Mycoplasma), vírusok, paraziták. Hátránya, hogy többnyire időigényes vizsgálatokról van szó, ezért sok esetben csak retrospektív módon nyújtanak információt, illetve gyakori a fals negatív eredmény (immunszuppresszív állapotok, idős betegek, gyerekkor).

2. Mycobakteriológiai vizsgálatok

A TBC-s betegek szűrése, diagnosztizálása, kezelése és gondozása a pulmonológiai szakma mindennapi feladatai közé tartozik. Modern korunkban már egyre több lehetőség van a Mycobacteriumok szervezetben való kimutatására: a fénymikroszkópos direkt vizsgálat, tenyésztés mellett módunkban áll a mycobacterium DNS-ének PCR-ral való kimutatására, illetve a baktérium által kifejtett immunológiai válaszreakció mérésére is (látens TBC). A TBC diagnózisa nem csak a bakteriológiai eredményektől függ (radiológia, tünetek, laboreredmények), de elmondható, hogy pozitív bakteriológiai lelet hiányában TBC nem valószínű.

Mintavétel: A TBC diagnosztikára igénybe vehető minta lehet köpet, bronchusmosó folyadék, pleuralis- vagy pericardialis folyadék, ascites, vizelet, vér, de leggyakrabban a köpetdiagnosztika terjedt el. Vizsgálatra a legalább egymást követő 3 napon keresztül, de ha mód van rá 5 napon át leadott köpet alkalmas. A minta 1-2 órán át szobahőn, de 2-8 C-n akár 12-24 óráig is eltartható.

Mikroszkópos vizsgálat: Első lépésként a mikrobiológiai laboratóriumokban a minta festése történik, melyből kenetet készítenek, ez fénymikroszkópos, direkt vizsgálatra alkalmas. A TBC baktériumok nevükből adódóan (bacterium-pálca alakú, myco-gombaszerű növedék) rövid pálca formájában tűnnek fel a mikroszkópban, tenyésztés során pedig gombaszerű telepeket képeznek. A mycobacteriumok fő jellegzetessége, hogy a sejtfaluknak magas a lipidtartalma, így az általános festési eljárásokkal (pl. Gram szerint) nem festődnek és a felvett festéket még sav mellett sem adják le, innen származik a „saválló pálca” elnevezés is. A legelterjedtebb a Ziehl-Neelsen féle karbol-fuscín festék használata, a megfestés után a mycobacteriumok fénymikroszkóp alatt vörös pálcaként tűnnek fel kék háttérben. Legalább 10 000 M. tuberculosis milliliterenkénti jelenléte szükséges a köpetben ahhoz, hogy a kenetben néhány saválló pálca látható legyen. 100-300 látótér átvizsgálása szükséges a biztos diagnózishoz, így ez a fajta vizsgálat nagy szakértelmet és tapasztalatot igényel.

Tenyésztéses eljárások: Fontos hangsúlyozni, hogy a tenyésztés érzékenysége sokkal nagyobb, mint a direkt mikroszkópiáé, lehetőséget nyújt a Mycobacterium komplexen belül való differenciálásra és a rezisztenciavizsgálatok elvégzéséhez nélkülözhetetlen. A mycobacterium komplexbe tartozó kórokozók jellegzetessége, hogy lassú osztódási idővel rendelkeznek, így a tenyésztési idő általában 6-8 hét. A használatos táptalajok lehetnek szilárdak és folyékonyak is, általában a biztos eredmény érdekében egyszerre mindkét táptalajon történik tenyésztés, a folyékony táptalajokon a telepek gyorsabb növekedést mutatnak, így hamarabb adhatnak pozitív eredményt. Leggyakrabban az ún. Löwenstein-Jensen táptalajt használjuk, ami egy tojás alapú közeg, 70-80%-s specificitással és szenzitivitással rendelkezik. Emellett rendelkezésre állnak agar alapú táptalajok (Middlebrook 7H10, 7H11) és folyékony táptalajok (BACTEC, MGIT) is.

Identifikálás: Ha az előbb említett táptalajok valamelyikén baktériumtelepek nőnek, ebből megadható a pontos species. A különböző hőmérsékleti szinten mutatott növekedési ráta, telepmorfológia, enzimaktivitás már iránymutató lehet, de emellett genetikai szintű vizsgálatokra is szükség van az adott kórozóból. Ezek többfélék lehetnek, alkalmaznak nukleinsav hibridizációs módszereket, PCR-t, RFLP-t, DNS szekvenálást, DNS chip technológiákat is. Ezek alapján a mikroba teljes DNS szekvenciája feltérképezhető.

PCR vizsgálatok mycobakteriológiában: Az utóbbi években kerültek előtérbe a mikobakteriológiai diagnosztikában a specifikus DNS-t kimutató vizsgálatok. Ezek során a köpetből vagy bármilyen egyéb mintából a történik a fajspecifikus DNS meghatározás, így lehetőség van a *M. tuberculosis* komplexbe tartozó és egyéb nem TBC-t okozó mycobacteriumok (ún. atípusos mycobacteriumok) elkülönítésére. Akár 1 baktérium DNS kimutatására is alkalmas a mintában, így nagy a specificitása és a szenzitivitása. Nem elhanyagolható hátránya, hogy a DNS izolálása még nem jelent feltétlenül élő, tehát fertőzőképes kórokozót, így önmagában a diagnosztikus értéke kicsi, illetve a rendkívül fontos rezisztenciavizsgálatokhoz sem nyújt segítséget.

Rezisztenciavizsgálatok: Minden újonnan diagnosztizált TBC-s beteg izolált tenyészetéből kötelezően rezisztencia vizsgálatokat kell végezni. Emögött azt értjük, hogy az adott baktériumtelepeket gátlószerekkel megfelelő ideig kezeljük, így megfigyelhetjük, hogy melyik mellett mutat az adott telepnövekedést, vagy növekedésbeli elmaradást, ami a hatékony gátlószeres kezelésben segíti a klinikust. Aktuális kérdés napjainkban a fokozódó gátlószerek elleni rezisztencia, ezek alapján megkülönböztethetünk monorezisztenciát (rezisztencia egy elsővonalbeli gátlószerezrel szemben), multi-drog rezisztenciát (MDR, rezisztencia két elsővonalbeli gátlószerezrel szemben) és sajnos már megjelentek az extenzíven drog rezisztens formák is (XDR, rezisztencia első- és másodvonalbeli szerezre is).

Latens TBC diagnosztikája: A világ lakosságának kb. 1/3-a fertőzött TBC baktériummal, de ezek csak kicsiny hányada valóban TBC-s beteg. Azt az állapotot, amikor a beteg szervezete már találkozott *M. tuberculosis* baktériummal, de még aktív TBC-s betegség nem alakult ki nevezük latens TBC-nek. Ez azért fontos, mert napjainkban számos olyan kezelést alkalmazunk, melyek immunuszupprimáló hatásuknál fogva (tartós szteroidkezelés, biológiai terápiák-TNF alfa gátlása) hajlamosítanak a TBC fellángolására. A latens TBC diagnosztikájában jelenleg az interferon-gamma kibocsájtást mérő módszereket alkalmazzuk (IGRA módszerek): ezek lényege, hogy a T-sejtek memóriasejtekként működve „emlékeznek” a korábbi *M. tuberculosis* expozícióra, és ha a *M. tuberculosis* specifikus felszíni antigénjeivel (ESAT-6, CFP-10, TB7.7(p4)) inkubáljuk őket, akkor fokozott interferon gamma kibocsájtás mérhető, melynek mértéke kórjelző. Előnye, hogy specifikus a *M. tuberculosis* komplexbe tartozó baktériumokra, így nagy a specificitása és szenzitivitása, a BCG-vel oltott populációban is biztonságosabban használható szemben a Mantoux próbával, valamint kevésbé szubjektív eredményt ad. Nem elhanyagolható hátránya, hogy jelenleg még nem minden területen hozzáférhető a mindennapi gyakorlatban és viszonylag drága. Hazánkban az ún. Quantiferon-teszt van forgalomban.

Patológiai vizsgálatok a pulmonológiában

A patológiai vizsgálatok, a cytológiai és szövettani diagnosztika a pulmonológia keretein belül igen fontos szereppel bírnak, nélkülük a helyes onkológiai kezelési stratégia elképzelhetetlen. Napjainkban a személyre szabott onkoterápia már nem nélkülözheti a molekuláris genetikai vizsgálatokat sem.

Cytológiai vizsgálatok: Lényege, hogy a levett és vizsgálni kívánt mintát (köpet, bronchusosó folyadék, kefecytológia, transbronchialis/transthoracalis vékonytű aspirátum, pleuralis folyadék stb.) tárgylemezre kivenve mikroszkóp alatt vizsgáljuk. A keneteket metilalkohollal fixáljuk és különböző festési eljárásokkal megfestjük. Alapfestésként hematoxin-eozin használatos, perjódsavas-shiff (PAS) festés javasolható egyes tumorok, gomba festésére, a Gömöri festés a sarcoidosis diagnosztikájában terjedt el és a Ziehl-Neelsen festés pedig a TBC kimutatására. Malignitási kritériumok: a mag-plazma arány a mag javára

tolódik el, a sejtmag excentrikus helyzetű, nagy sejtmag, durva kromatinszerkezet, sok erősen festődő magvacska.

A köpet cytológia vizsgálata az utóbbi időben az onkológia területén háttérbe szorult köszönhetően az egyéb vizsgáló módszereknek. A köpet, ha az alsó légutakból származik nagy számban található benne alveoláris macrophag, csillószőrös hengerhám, II. típusú pneumococyt. Centrális tüdőtumor esetén a köpetben megjelenhetnek a malignusan transzformált sejtek, vagy sejt atípiák észlelhetők. Asthma bronchialeban szenvedő betegek köpetében kimutathatók a Charcot-Leyden kristályok, Curshman spirálok is, valamint ezekben a betegekben az eosinophil sejtek aránya 20 % feletti is lehet.

Bronchosopia során vett minták cytológiai vizsgálata: A hörgőtükörözés során lehetőség van kefecytológiai mintavételre, bronchusváladék és/vagy bronchusmosófolyadék, illetve transbronchialis túaspirációra. Ezen minták cytológiai feldolgozása a fent említettek szerint történik. A bronchusváladék és bronchusmosófolyadék esetén spontán exfoliált sejteket nyerünk, szenzitivitása a centrális tüdődaganatok esetében magas (70-80 %), de perifériás hörgőrákoknál alacsony (30%). A kefecytológia lényege, hogy egy vékony, a végén sörtéssel rendelkező „kefével” a bronchus felszínéről választunk le sejteket, a kefecytológiai mintavétel szenzitivitása centrális tüdőrák esetén a 90%-t is elérheti. A transbronchialis túaspirációnak a daganatok stádiumbeosztásában van szerepe, a hörgőfalán keresztül leggyakrabban nyirokcsomó vékonytű aspirációja történik, így a nyirokcsomó status tisztázásával a hörgőrák TNM stádiuma meghatározható.

Pleurális folyadék cytológiai vizsgálata: A minta a mellkasi folyadékgyülem punctioja során nyert folyadék, mely szintén alkalmas cytológiai vizsgálatokra. Minél nagyobb mennyiségű folyadék (legalább 50 ml-nyi folyadék) centrifugálása után várható pozitív cytológiai eredmény. A daganatos eredetű mellhártyaizsaszóvány makroszkóposan általában véresen festenyzett, benne mikroszkóppal jól láthatóak a vvt-k, illetve a daganatsejtek csoportokban helyezkednek el. Mesotheliomában kóros mesothel sejtek jelennek meg. Nem daganatos eredetű folyadékgyülem is jellegzetes lehet az adott kórképre: pangásos eredetű folyadékgyülem sejtszegény, gennyes gyulladás, empyema nagy számban tartalmaz neutrophil granulocytákat, baktériumokat, lymphocyták vannak nagy számban a vírusos pleuritisben és a pleuritis tuberculosában.

Szöveti vizsgálatok: Hisztológiai vizsgálatra kis és nagy biopsziás minták egyaránt alkalmasak. Kis biopsziás mintának számít a hörgőnyálkahártyabiopsziás minta, a transbronchialis tübiopszia, a mellhártyabiopszia, a transthoracalis tübiopszia. Nagy szövettani anyag nyerhető mediastinoscopia során vett nyirokcsomó biopsziával, sebészi mintavétel (nyitott műtét, VATS stb.) segítségével is. A különböző festési eljárások után szintén direkt fénymikroszkópos vizsgálat végezhető. Már a mikroszkópos morfológia is jellegzetes lehet egyes daganattípusokra: a kissejtes carcinoma sejtmagja nagy és sötétén festődő, a cytoplasma keskeny; adenocarcinoma sejteji anisocytosist, anisomorphosist mutatnak; laphámrák cytoplasmája csillogó, a sejtmag viszonylag nagy, prominens nucleolussal, a keratintartalom változó. Pontosabb identifikálásra a daganatpatológiában immunhisztokémiai vizsgálatokat használnak, melyek során a daganatsejtek jellemző antigénjei ellen termelt antitestekkel történik a tumorsejt azonosítása: a neuroendokrin tumorok (köztük a kissejtes cc.) chromogranin, neuronspecifikus enoláz (NSE), synaptophysin pozitívak; a laphámcarcinoma sejteji cytokeratinokat expresszálnak; az adenocarcinómák pedig carcinoembryonalis antigén (CEA) pozitívak; a mesothelioma sejteinek felszínén calretinin, mesothelin és vimentin mutatható ki.

Molekularis patológiai vizsgálatok: A pulmoonkológiában egyre inkább előtérbe kerül a személyre szabott onkoterápia, mely nem nélkülözheti a molekuláris genetikai vizsgálatokat,

ezek segítségével igazolható egyes genetikai mutáció, eltérés megléte a tumoros sejtekben, ami célzott terápiát tesz lehetővé. A legelső ilyen hatóanyag a tüdőrákok biológiai terápiájában az erlotinib volt, ami kis molekulású tirozin-kináz inhibitor, ez az adenocarcinómák azon típusaiban bizonyult hatásosnak, melyekben a K-ras onkogén vad típusa mutatható ki, így funkciónyerő mutáció nincs. Napjainkban már rutinszerűen végezzük az EGFR gén vizsgálatát is tumorsejtekben: amelyekben PCR-ral kimutatható az EGFR tirozin kináz domén 19 exonjának mutációja alkalmasak gefinitib kezelésre. Jelenleg bevezetés alatt vannak azok a biológiai terápiák, melyek az ALK génben kimutatható eltérések esetén használhatóak.

3. rész Tüdőbetegségek

3.1. Fejlődési rendellenességek

3.1.1. A tüdő fejlődési rendellenességei Dr. Ördög Csilla

A tüdő fejlődése születésünkön még nem ér véget (kb. 8 éves korig tart a hörgőrendszer fejlődése), fő feladatát, a gázcserét azonban már ekkor is képes ellátni. Ha ez a folyamat zavart szenved, fejlődési rendellenességek alakulnak ki. A fejlődési rendellenességek sokszor nem okoznak panaszt, csak véletlen leletként derül fény rájuk más okból végzett vizsgálatok kapcsán, ilyenkor differenciál-diagnosztikai nehézséget okozhatnak. Jelentkezhetnek funkcionális eltérések (ventillációs illetve perfúziós zavarok), melyek következtében csökkenhet a beteg terhelhetősége, vagy az élettel összeegyeztethetetlenek is lehetnek.

Hörgő és ér eredetű fejlődési rendellenességeket különböztetünk meg. A diagnosztikában a mellkas röntgen, mellkas CT, bronchosopia, bronchographia és angiographia lehetnek segítségünkre.

3.1.1.1. Hörgő eredetű fejlődési rendellenességek

3.1.1.1.1. Tüdőagenesia, -aplasia, -hypoplasia

Agenesia esetén az érintett hörgőnek, tüdőrészlének az embrionalis telepe hiányzik. Tüdőaplasiaról beszélünk, ha a hörgőnek csak az embryonalis telepe alakult ki, ahhoz parenchyma nem tartozik, míg tüdőhypoplasiában a hörgő fejlődése csökevényes és a hozzátartozó tüdőparenchyma is legfeljebb kezdemény formájában létezik. Rendszerint éranomáliákkal társulnak. Hiányozhat vagy csökevényes lehet az egyik tüdőfél, egy vagy több lebeny vagy segmenthörgő. A tüdő kétoldali komplett agenesise az élettel összeegyeztethetetlen. Egyoldali agenesia főleg a bal oldalon fordul elő és általában tünetmentes. Az agenesia, aplasia és hypoplasia rendszerint csak jelentős mértékben lecsökkent légzőfelület esetén okoz terhelésre jelentkező nehézlégzéses panaszokat. A beteg tüdőrésze az épnél kisebb, így az érintett tüdőfél zsugorodott, a középárnyék is a kóros oldalra áthúzott lehet és a rekesz magasabban állhat. Ha a csökevényes hörgő a hörgőrendszer többi részével is közlekedik, a váladék pangása és befertőződése következtében recidiváló pneumoniák keletkezhetnek. Az antibiotikum kezelés általában csak átmeneti segítséget jelent, a csökevényes hörgőrészlet műtéti eltávolítása szükségessé válhat.

3.1.1.1.2. Bronchopulmonalis sequestratio

A tüdősequestratio a tüdőhypoplasia egy speciális esete. Egy rendellenesen fejlődött tüdőrészt (rendszerint egy lobus) elkülönül a többi tüdőszövetből, saját visceralis pleuraborítással (extralobaris sequestratio, melléktüdő), vagy anélkül (intralobaris sequestratio). Artériás vérellátását a nagyvérkőrből, leggyakrabban az aortából kapja, így a gázcsere szempontjából haszontalan. Műtéti eltávolítása panaszok vagy differenciáldiagnosztikai probléma esetén indokolt lehet.

3.1.1.1.3. Congenitalis bronchiectasia

A tüdőparenchyma szövetének fejlődési anomáliája miatt létrejött hörgőtágulat elsősorban a segment és subsegment hörgők szintjén, mely a hörgőfal destrukciójával jár. A következő fejezetben részletesen tárgyaljuk.

3.1.1.1.4. A trachea és a bronchusok oszlási rendellenességei

Lehetnek számfeletti vagy rendellenes eredésű hörgők, általában a jobb felső lebeny érintett. A számfeletti hörgők gyakran vakon végződnek, tüdőparenchyma nem tartozik hozzá. Ha a kétoldali hörgőfa egymás tükörképe bronchus- isomerismusról beszélünk.

3.1.1.1.5. Congenitalis lobaris emphysema

A leggyakoribb congenitalis tüdőfejlődési anomália. Külső légúti kompresszió, bronchusporc rendellenesség vagy intraluminális obstrukciót okozó elválkozás miatt valamelyik lebeny (legtöbbször a bal felső lebeny) felfúvódik. A túlfeszülő emphysemas lebeny a környező tüdőrészeket összenyomja. Kifejezett kompressziós atelectasia esetén a műtéti beavatkozás életmentő lehet.

3.1.1.1.6. Congenitalis bronchogen cysta

A bronchogen cysta önálló vékony fallal rendelkező üreg, melynek fala a hörgőfal elemeit tartalmazza (porc, izom, rugalmas rostok, esetleg nyákmirigyek), belülről csillószőrös hengerhám béleli. Elhelyezkedésük alapján centrális (mediastinalis) vagy perifériás (intraparenchymalis) lehet. Három típusát különböztetjük meg. A nyákos bennéket tartalmazó zárt cysta a hörgőrendszerrel nem közlekedik. A nyitott cysta a hörgőrendszerrel közlekedik és gyakori a felülfertőződés gennykeltőkkel, gombával (Aspergillus) vagy tbc-vel. A ventilcysta ürege a hörgőrendszerrel egy szűk nyíláson keresztül tart kapcsolatot és kilégzéskor a bejutott levegő nem tud teljesen eltávozni, a cysta felfúvódik. Komprimálhatja a környező tüdőszövetet és áttolhatja a mediastinumot illetve megrepedhet, mely pneumothorax kialakulásához vezet. A bronchogen cysta elkülönítése az emphysemas bullától, tbc-s cavernától, tályogtól és az Echinococcus cystától differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet. A későbbi szövődmények elkerülése végett még tünetmentes esetben is feltétlenül javasolt műtéti eltávolítása, ha azt elhelyezkedése, nagysága és száma lehetővé teszi.

3.1.1.1.7. Polycystás tüdő

Az elválkozás egy vagy több lebenyt vagy mindkét oldali tüdőt érintheti. Lehet tünetmentes, okozhat kompressziós tüneteket vagy felülfertőződhet. Congenitalis polycystás tüdő esetén máj-, vese- és pancreascysták is előfordulhatnak. Kialakulhat ezen kívül

tüdőfibrosis vagy cysticus fibrosis következményeként is. Kezelése tüneti, műtéti megoldás csak izolált esetekben végezhető.

3.1.1.1.8. Trachea agenesise, stenosisa

A tracheaagenesis általában nem az egész tracheát, csak egy szakaszát érinti. Legtöbbször az étellel összeegyeztethetetlen. Ha tracheooesophagealis fistulával társul, rekonstrukciós műtéttel az életkilátások javulhatnak.

A tracheastenosisok három csoportba oszthatók: diffúz forma, segmentalis (homokóra alakú) illetve tölcser alakú. Az előzőnél jobb prognózisú megbetegedés.

3.1.1.1.9. Fistulák

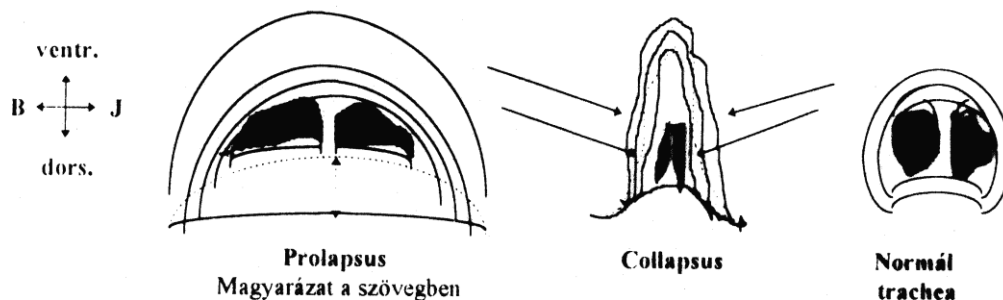
A tracheooesophagealis és bronchooesophagealis fistulák többnyire veleszületett rendellenességek és rendszerint oesophagusatresiával járnak. A tünetek általában már csecsemőkorban jelentkeznek (nyeléskor heves köhögési roham, cyanosis), szövődményként ismétlődő pneumoniák alakulnak ki. Az esetek többségében műtéti megoldás nélkül a felnőttkor elérésére nincs esély.

3.1.1.1.10. Tracheainstabilitás (Prolapsus és collapsus)

A trachea és nagyhörgők lumene a normál légzés és köhögés közben a légzés fázisainak megfelelően változik, de a fiziológias kaliberingadozás során a pars membranacea beoltosulása soha nem szűkíti a lument a felénél kisebbre. A kóros falmozgások kilégzéskor és köhögéskor jönnek létre. A tracheafal instabilitás két típusát különböztetjük meg. Prolapsusnak (vagy tracheadyskinesisnek) nevezzük a pars membranacea lumenbe történő kóros bedomborodását. A porcos váz megtartott. Kilégzéskor a hártás hátsó fal kóros ellazulása következtében félhold alakú lument láthatunk. Súlyos esetben a pars membrabacea az elülső falat is elérheti, elzárhatja a lument. A nyálkahártyában elhelyezkedő mechanoreceptorok izgalma akár eszméletvesztéssel is járó abbahagyhatatlan köhögési rohamokat eredményezhet. A makacs, ugató köhögés, visszatérő bronchitis, asthmaszerű fulladásos panaszok felvetik a dyskinesis gyanúját, melyet bronchoscopos vizsgálattal igazolhatunk. Terápiája a légúti gyulladás, bronchitis kezelése, súlyos esetekben a laza hátsó hártás falat autológ csontléccel stabilizálni lehet (tracheopexia=lehorgonyzás).

A tracheacollapsus a hártás és porcos fal együttes gyengeségét jelenti. Kilégzéskor a trachea lumene vese alakúvá válik, sagittalis átmérője csökken. A terápia a prolapsushoz képest kevesebb sikerrel jár, esetleg tartós stent (hörgő endoprothesis) behelyezésével próbálkozhatunk.

3.1. ábra: Prolapsus és collapsus (trachea-keresztmetszet)



3.1.1.2. Ér eredetű fejlődési rendellenességek

3.1.1.2.1. Pulmonalis artériák hypo- és aplasiája

A mellkasröntgen felvételeken a tüdő rajzolatát elsősorban a pulmonalis erek adják. Hypo- és aplasiában rajzolatsegény, ún. „világos tüdő” látható. A pulmonalis artériák hypo- és aplasiája csak nagy kiterjedés esetén okoz panaszokat (dyspnoe, cyanosis). Az artéria pulmonalis törzs aplasiája azonban rossz prognózisú, gyakori a halvaszületés vagy egy éves koruk előtt meghalnak a csecsemők. Műtéti korrekcióval a túlélési esélyek javulnak. Jobb prognózisú, ha az egyik artéria pulmonalis hiányzik, az érintett oldalon a tüdő fejletlen lesz. A diagnózist angiographia és perfúziós szcintigraphia támasztja alá.

3.1.1.2.2. Arteriovenosus aneurysma (arteriovenosus fistula, arteriovenosus anastomosis)

A tüdő congenitalis arteriovenosus aneurysmája (AVA) esetén a pulmonalis artériák és vénák között közvetlenül, kapillarisok közbeiktatása nélkül tág, zsákszerű összeköttetések alakulnak ki. Mivel a pulmonalis artérián keresztül áramló vér oxigenizációja elmarad, tulajdonképpen jobb-bal shunt jön létre és nagyságától függően cyanosis jelentkezik. Így érthető, hogy nagy shuntvolumenű AVA esetén 100%-os oxigén belélegeztetésre sem emelkedik az alacsony PaO₂. Az anastomosis érfal szerkezete is kóros, könnyen rupturálhat, ezért gyakori a haemoptoe. Előfordul, hogy az aneurysmában thrombus keletkezik, ami a véna pulmonalisokon keresztül, majd a bal szívfélén át a nagyvérköri artériákba kerül(het). A diagnózis felállításában mellkas röntgen, CT és pulmonalis angiographia segíthet. Solitaer, tünetmentes elváltozásnál az obszerváció elegendő lehet. Tünetek esetén az aneurysma műtéti eltávolítása jöhet szóba. Solitaer, perifériás laesionál leköthető az afferens vagy az efferens ér, centralis vagy többszörös elváltozás ék- vagy segmentresectioval illetve lobectomiával eltávolítható. Ha az AVA műtéttel kezelhető, prognózisa jó. Multiplex, bilateralis és a sebészileg el nem távolítható esetekben terápiás embolisatioval próbálkozhatunk, egyébként terápiája tüneti.

3.1.1.2.3. A vena pulmonalis transpositio

A vena pulmonalis a bal pitvar helyett a jobb pitvarba, a vena cava superiorba vagy inferiorba, vagy a vena azygosba ömlik.

A jobb kamrai nyomás megnő, pulmonalis hypertonia, majd cor pulmonale alakulhat ki. Rendszerint más fejlődési rendellenességekkel együtt fordul elő.

Általában újszülöttkorban halálhoz vezet, kivéve, ha pitvari septum defektussal társul. Jellegzetes röntgen eltéréssel járó formája a Jatagán-szindróma: rendellenes vena pulmonalis a jobb szívkontúr mellett a törökök görbe kardjára emlékeztet.

3.1.1.2.4. Lobus venae azygos

Az egyik leggyakrabban előforduló fejlődési rendellenesség. Fejlődése során vena azygos nem a mediastinumba, hanem lateral felé száll le és egy pleurakettőzettel lefüzi a jobb felső tüdőlebeny medialis részét, általában az apicalis segmentumot. Rendszerint panaszmentes, inkább differenciáldiagnosztikai problémát okoz. A rosszul szellőző azygos lebeny könnyen válik atelectasiássá, a fertőzések is gyakoribbak és mellkas röntgen alapján összetéveszthető a felső mediastinumot kiszélesítő folyamatokkal. Ha szükséges, sebészileg megoldható.

3.1.1.2.5. Arteria pulmonalis aneurysma

Gyakran társul más fejlődési rendellenességekkel. Lehet tünetmentes, de kompressziós tüneteket és ruptura esetén halálos vérzést okozhat. Mellkas röntgenen jobb hílusi kiszélesedés látható. A diagnózist mellkas CT és echocardiographia mellett elsősorban angiographiával erősíthetjük meg. Indokolt esetben sebészi megoldást tesz szükségessé.

3.1.2. Bronchiectasia Dr. Ördög Csilla

3.1.2.1. Definíció

A bronchiectasia elsősorban a segmentalis és a subsegmentalis bronchusok állandósult tágulata, mely a bronchus vagy a környező tüdőszövet gyulladásának következtében létrejött súlyos hörgőfal destrukció eredménye és egyúttal visszatérő és krónikus fertőzésekre hajlamosít.

3.2.1.2. Etiológia

A bronchiectasiák két fő csoportja a veleszületett és szerzett bronchiectasia. A congenitalis formákban a normális légúti struktúra kialakításában fontos elemek hiányoznak vagy károsodtak.

A veleszületett bronchiectasiák leggyakoribb okai:

1. Mucociliaris clearance károsodásával járó formák
 - a) A primer ciliaris dyskinesis autoszomalis recesszíven öröklődő megbetegedés. A csillószőrök veleszületett ultrastrukturális károsodása, a dynein karok hiánya vagy ATP-áz enzimek defektusa miatt a csillók mozdulatlanok vagy mozgásuk inkoordinált. Bármely szervrendszer megbetegedhet, ahol csillószőrös hám található. A pangó váladék fertőződése sinusitishez, otitishez, halláskárosodáshoz, bronchitishez illetve bronchiectasiahoz vezethet. A spermiumok károsodott mozgása férfiaknál sterilitáshoz, a petevezeték és fimbriák csillószőrös hámjának érintettsége nőknél meddőséget okozhat. A belek forgási rendellenességei is társulhatnak a kórképhez.
 - b) A primer ciliaris dyskinesisben szenvedő betegek kb. felében fordul elő Kartagener-szindróma, amely chronicus sinusitist, bronchiectasiát és situs inversust magába foglaló tünetegyüttes.
 - c) A ritka Young-szindróma – másnéven obstructiv azoospermia – sinopulmonális infekciók és infertilitás társulását jelenti.
2. Bronchusporc deficientia (Williams-Campbell-szindróma) és felnőttkori megfelelője a tracheobronchomegalia (Mounier-Kuhn-szindróma).
3. Cysticus fibrosis részjelensége is lehet (a következő fejezetben ezt részletesen tárgyaljuk).
4. Immunológiai rendellenességek is állhatnak a háttérben: hypogammaglobulinaemia, Ig A hiány, specifikus Ig G alcsoport deficientia.
5. Egyéb okai közé tartozik még az unilateralis emphysema (McLeod-szindróma), unilateralis arteria pulmonalis hiánya, pulmonalis sequestratio, congenitalis kyphoscoliosishoz, congenitalis szívfejlődési rendellenességhez és alfa-1-AT hiányhoz társuló bronchiectasia.

A szerzett bronchiectasiák rendszerint krónikus gyulladásos tüdőbetegségek miatt jönnek létre.

A szerzett bronchiectasiák leggyakoribb okai:

1. Posztinfekciós: gyermekkori fertőző betegségek, szuppuratív pneumonia, tüdőtályog, tüdőtuberculosis.
2. Poszttoxikus: ammóniabelégzés, gyomorsavaspiratio.
3. Bronchialis obstrukció: intraluminalis obstrukció (idegentest, daganat, broncholith), külső kompresszió (nyirokcsomó - tbc, metastasis).
4. Immunológiai: allergiás bronchopulmonalis aspergillosis, HIV.
5. Egyéb: fibrosis, tuberculosis, sarcoidosis.

Korábban – a védőoltások és antibiotikumok széleskörben elterjedt alkalmazása előtt – a gyermekkori fertőző betegségek következtében kialakult hörgőtágulat lényegesen gyakoribb volt, jelenleg az immunológiai defektusok és más veleszületett eltérések (pl. csillókárosodás) jelentősége nőtt.

A hörgőtágulatokat feloszthatjuk ezen kívül lokalizált és diffúz formákra. Alakilag cylindricus (hengeres), saccularis (zsákszerű) és a kettő között átmenetet jelentő varicosus formát különíthetünk el. A peribronchialis vagy parenchymas fibrosis következtében kialakult hörgőtágulat a tractiós bronchiectasia.

A veleszületett hörgőtágulatok rendszerint kétoldaliak, elsősorban a tüdő alsó lebenyeit érintik és zsákszerűek. Tekintettel arra, hogy a drainage viszonyok az alsó lebenyekben rosszabbak, a váladékpangás itt nagyobb mértékű, ezért általában súlyosabb panaszokat okoz. Ezzel szemben a szerzetek általában egyoldaliak, a felső lebenyekben is előfordulhatnak, alakjuk alapján inkább hengerek.

3.1.2.3. Patogenesis

A bronchiectasia kialakulásában gyulladással és mechanikus tényezők vesznek részt. A két folyamat közül bármelyik jelentkezhet elsőként. Ha a bronchusok obstrukciója akadályozza a normális clearance mechanizmust, akkor másodlagos infekció alakul ki. Ugyanakkor a krónikus gyulladás, váladékpangás a bronchusfalban idővel károsodást okoz, amely annak gyengeségéhez, dilatációjához illetve gyulladással, heges szűkületek kialakulásához vezethet.

A hörgőfal destrukció során a csillósőrös hengerhám helyett köb- vagy laphám jelenik meg, a csillók itt hiányoznak, az elasztikus rostok és az izomszövet elpusztul. Az epitheliumot gyulladással sejtek infiltrálják, melyek főleg mononuclearis sejtek, míg a hörgőrendszerben elsősorban neutrophil leukocyták találhatók.

3.1.2.4. Klinikai tünetek

A klinikai kép alapján megkülönböztetünk tünetmentes „száraz” és krónikus köhögéssel, bőséges purulens köpetürítéssel járó „nedves” bronchiectasiát. Ez utóbbi forma a tünetek alapján különböző súlyossági fokokra osztható.

Enyhe: A köhögés, melyet purulens köpetürítés kísér, csak légúti felülfertőzések esetén jelentkezik, a köpet jellemzően a testhelyzet változtatásakor indul meg. Ritkán haemoptoe is lehet (oka az artéria bronchialis tágult ágainak rupturája). A beteg általános állapota jó. Légzésfunkciós és röntgeneltérés nincs.

Középsúlyos: A köhögés gyakori a légúti felülfertőzésektől függetlenül is. A beteg mindig tud köpetet üríteni, mely rendszerint gennyes, néha véres. Fizikális vizsgálattal a mellkas felett szörtyözöreg hallhatóak. A beteg általános állapota kielégítő. Lényeges légzésfunkciós és röntgeneltérés nincs. Dobverőujj előfordulhat.

Súlyos: A beteg állandóan köhög és jelentős mennyiségű purulens köpetet ürít (Gram negatív baktériumok szinte mindig kimutathatóak), és véres köpet is gyakori. A mellkas felett nagyhólyagú szörtyzörejek hallhatóak. Dyspnoe, cyanosis, légzési elégtelenség is jelentkezik. A beteg étvágytalan, általános állapota rossz, testsúlya jelentősen csökken. A szövődmények szintén gyakoriak, mint tüdőgyulladás, tályog, pleuritis, septicaemia. Tartós fennállás esetén amyloidosis és dobverőujj gyakran alakul ki. A légzésfunkciós vizsgálat légúti obstrukciót mutat (tágulatok mellett, gyulladással, heges szűkületek is vannak). Más szerveket is érinthetnek pyogen infekciók (bőr, szem, ízületek), áttéti tályogok jelenhetnek meg. Előrehaladott betegségben rendszerint pulmonalis hypertonia és cor pulmonale is kialakul.

3.1.2.5. Diagnózis

Az anamnézis és fizikális vizsgálat a bronchiectasiának csupán gyanúját veti fel. Fizikális vizsgálattal, „nedves” bronchiectasiában az érintett tüdőterület felett köhögésre el nem tűnő szörtyzörejek hallhatóak. A laboreredményekben talált eltérések az alapbetegségtől és a bronchiectasia típusától függenek. Gyakori a balra tolt vérkép, neutrophil leukocytosis, anaemia, emelkedett CRP és a gyorsult vörösvérsejtsüllyedés.

A köpet vizsgálata során annak napi mennyisége több száz millilitert is elérhet, a gyűjtött köpet pedig jellegzetesen háromrétegű elrendeződést mutat. A felső réteg habos, a középső folyékony, mucosus, az alsó törmelékes, gennyes. A purulens köpet ellenére a mikrobiológiai vizsgálat kb. 30-40%-ban nem tud kórokozót igazolni. Legtöbbször csak kevert szájflóra mutatható ki. A leggyakrabban izolált patogének a Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus és Gram negatív bélbaktériumok (pl. Escherichia coli). A bűzös köpet anaerob baktériumok elszaporodását valószínűsíti. A gombák közül az Aspergillus fajok fordulnak elő.

A mellkasröntgen felvétel rendszerint csak előrehaladott, súlyos bronchiectasiában mutat eltérést. A vastagfalú, váladékkal telt hörgő a hílustól a periféria felé futó parallel, „sínpárszerű” árnyékot adhat. Előfordulhat „pecsétgyűrű”-jel (a bronchus tágabb, mint az artéria), saccularis bronchiectasiában 1-2 cm átmérőjű cystákat is láthatunk, melyek folyadékot is tartalmazhatnak. „Lépesmész”-tüdő kialakulásakor a tüdő normál struktúráját a kórfolyamat destruálja és az elpusztult részek helyét kötőszövetes kötegek foglalják el.

Tekintettel arra, hogy a hagyományos röntgen diagnosztika szenzitivitása nem elégséges, a bronchiectasia igazolására HRCT vizsgálat elvégzése szükséges. A hörgőtágulatok fajtája, súlyossága és eloszlása HRCT-vel jól ábrázolható. A modern HRCT felvételeken már bronchioloectasiát is kimutathatunk.

A bronchographia elvégzése korábban a bronchiectasia diagnosztizálásában alapvető fontosságú volt, jelenleg azonban indikációs területe jelentősen beszűkült. Amíg mellkas CT-vel a hörgők kalibere és falvastagsága, a parenchyma állapota is meghatározható, addig bronchographiával csak a hörgőfal belüli területet tudjuk megítélni.

Bronchofiberoscopia önmagában a bronchiectasia igazolására nem alkalmas, azonban endobronchialis obstrukció (atelectasia, ismétlődő pneumoniák) kizárása miatt indokolt elvégezni.

A kórkép korai stádiumában illetve lokalizált formában a légzésfunkciós paraméterek élettaniak, előrehaladott betegségben vagy diffúz bronchiectasiában obstruktív ventilációs zavar alakul ki. Ugyanakkor atelectasia és fibrosis esetén restriktív ventilációs zavar fordulhat elő.

3.1.2.6. Terápia

A bronchiectasia kezelése során gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési módok között választhatunk.

Az antibiotikum terápia ezen betegek esetében akkor indokolt, ha a pangó váladék felülfertőződése valószínű. Tartós antibiotikum kezelés, ha a betegnek nincsenek különösebb tünetei, a gyógyszerrezisztencia és másodlagos gombás fertőzések kialakulásának veszélye miatt nem javasolt. Minden esetben indokolt tenyésztéses vizsgálatokat elvégezni és a tenyésztési eredménytől függően célzott antimikrobás kezelést folytatni.

Kortikoszteroidokat adhatunk gyulladáscsökkentő és bronchodilatator hatásuk miatt, azonban mérlegelni kell az általuk okozott mellékhatások tükrében (pl. immunszuppresszió) az indikációs kört és a kezelési időtartamot.

A hörgőtágító hatású gyógyszerek közül mind a beta mimetikumok, mind a theophyllinek fokozzák a mucociliaris clearance-t.

A mucolyticus hatású készítmények elősegítik az expectorálást.

Nem gyógyszeres kezelési lehetőségek között a különböző fizioterápiás módszerek (posturalis drainage, mellkasi percussio, mellkasi vibráció, KS-pipa), indokolt esetben bronchoscopos leszívás, valamint speciális sebészi beavatkozás alkalmazható. A sebészi terápia indikációja a körülírt területet érintő, ismételt infekciókat vagy vérzést okozó bronchiectasia, mely esetben az érintett terület segmentresectional vagy lobectomiával eltávolítható.

3.1.3. Cystás fibrózis (mucoviscidosis) Dr. Brugós László

3.1.3.1. Bevezetés

A múlt század harmincas éveiben Dorothy Andersen írta le először azokat az eseteket, melyek csecsemőkorban és nagyon fiatalon hasnyálmirigy elégtelenség tünetei mellett hunytak el. Több hasonló eset boncjegyzőkönyve alapján körvonalazódott egy coeliakiának nem minősíthető betegség, melyet cystás fibrózisnak neveztek el. A betegséget német nyelvterületen inkább mucoviscidozisként említik a hasnyálmirigyben, belekben jelenlévő száraz, tapadós váladék miatt, mely nem ritkán okoz közvetlenül a születés után meconium ileust. Az angolszász irodalomban a neve cystás fibrózis és az egyik leggyakoribb ritka betegség, melynek hátterében egy autosomális recesszív genetikai öröklődés áll. Magyarországon 560-580 személyt tartunk nyilván és gondozunk cystás fibrózis miatt.

3.1.3.2. Definíció

A cysticus fibrózis egy multisisztémás, több szervet is érintő betegség. Oka egy vagy több genetikai mutáció által kiváltott speciális fehérjének (CFTR cystás fibrózis transzmembrán conductans regulátor) a szerkezeti és működési zavara. Elsősorban a tüdőt érinti, de jelentős pancreas, máj és gastrointestinális zavart, valamint a legtöbb érintett férfinél infertilitást okoz. A mutáció különböző mértékben érintheti a CFTR fehérje szintézisét és transzferét az epithéliális sejtek apicális membránján, nagymértékben befolyásolva ezzel a chlorid és bicarbonat ionok ki- és beáramlását egy membráncsatornán át. A CFTR működési zavar mértékétől függően ion egyensúly zavar jön létre minden olyan szervben ahol az epithéliális sejtek exocrin feladata fontos (pancreas, gastrointestinális tractus, máj, epe és légzőszervek).

3.1.3.3. Genetika

A CF főleg a kaukázusi egyének leszármazottaira jellemző ritka monogenicus betegség. Európában minden 2 000-3 000 újszülöttre egy új CF beteg lesz kórismézve. A hordozók aránya 1:25, a klinikailag manifeszt betegséghez az egyéneknek 2 CFTR gén hibát kell örökölni (vagy allélek jelenléte), mindkét szülőtől egyet-egyét. A CFTR gén a 7 chromosóma hosszú karjának q31.2 pozíciójában helyezkedik el. Jelenleg több mint 1 9000 CFTR gén szekvenciális variációit ismerjük, ennek ellenére széles körben csak alig néhány variációnak közvetlenül a membráncsatornára gyakorolt hatását tudtuk azonosítani. Az eddig azonosított főbb CFTR gén mutációk nagyjából hat, jól elkülöníthető osztályba sorolhatók és ez a CF betegek 80% képezi. Az F508 del mutáció a leggyakoribb, világszerte a betegek 90% közül. A többi kb. 20 mutáció penetranciája 0,1% feletti és ide tartoznak a G551D, W1282X, GS42X és az N1303K egyenként kb. 1-3 % megjelenéssel. A hat mutációs osztály genetikai lényege az okozott fehérje zavarral, valamint a közös, eddig ismert mutáció neve és az új megnevezést az alábbi táblázatban foglaltuk össze.

Mutációs osztály	Alap defektus	CFTR fehérje rendellenessége	Régi elnevezés	Új elnevezés
I. Osztály	Nonszensz mutáció	Idő előtti stop codon, funkcióra alkalmatlan „inkomplet fehérje jön létre.	G542X W1282X	Gly542X Trp1282X
II. Osztály	Szállítási zavar	A fehérje nem megfelelő becsomagolása szállítási zavart okoz a sejt apicalis felszínén.	ΔF508 N1303K	Phe508del Asn1303Lys
III. Osztály	Kapunyitási zavar	Megfelelő mennyiségű CFTR fehérje, ami nem képes a membráncsatorna normális megnyitására.	G551D	Gly551Asp
IV. Osztály	Csökkent átvezetési zavar	A CFTR nem megfelelő szerkezete és alakja miatt a csatorna áteresztése elégtelen.	R119H	Arg117His
V. Osztály	Összekapcsolódási zavar	Csökkent mennyiségű normális működésű CFTR fehérje. Enyhébb formák.	38494+ 10kbc>T	C,3717+ 12191C>T
VI. Osztály	Csökkent felezési idő	Normális CFTR fehérje csökkent felezési idővel károsodik a csatorna működése	Q1412X	Gln1412X

Az I-III. osztályba tartozó klinikai formák súlyos fenotípusai valósulnak meg. Ezek a magasabb rizikóval járó genotípusok jóval nagyobb mortalitással járnak mint az alacsony rizikójú IV-VI. osztályhoz tartozó genotípusok. A '30-'40-es években egészen a '80-as évek végéig mikor megjelent és bevezették a DNS-az kezelést az átlag életkor nem haladta meg a 15 évet, ezért ritkaság számba ment a felnőtt kort megérő CF beteg. Jelenleg a betegek átlag életkora meghaladja a 35 évet és Magyarországon megközelíti a 30 évet. A táplálkozási zavar, a pancreas suffitientia vagy insuffitientia és a tüdőállománynak a pusztulása, amit a FEV₁ mutat nagyjából, határozzák meg a betegek jelen állapotát és jövőjét.

3.1.3.4. Klinikai kép, légzőszervi tünetek

A legtöbb CF beteg már születése pillanatában pancreas insuffitentiával jön a világra, ami zsírfelszívódási zavart okoz, steatorrhoeával és súlygyarapodási nehézséggel. ezzel összefüggésben van a zsírolékony vitaminok: A, D, E, K felszívódási zavara és

elég telensége, ami fokozza a meglévő tüneteket bőrtünetek, csontfejlődési zavarok formájában. Már 20 éves koruk előtt a betegek egy harmadánál CF okozta (CF-related) diabetes mellitus alakulhat ki. A GI rendszer részéről a meconium ileus az első napokban, majd később a disztális intesztinális obstrukciós szindróma a DIOS ami subileusos tünetekkel jár és konzervatív úton megoldható, a sebészi beavatkozás káros és fölösleges. Súlyos májérintettség csak a betegek 5%-ban jelentkezik billiáris cirrhosis és /vagy korai cholelithiázis formájában, amit az epesavak megváltozott összetétele okoz. 98%-ban a férfiaknál jelen van a vasa deferens kétoldali hiánya obstruktív azoospermiát okozva. A tüdőérintettsége is korán megjelenik intermittens, majd krónikus bakteriális infekciókkal. Először Staphylococcus, majd később a Pseudomonas aeruginosa colonisatio és infekció a jellemző. A bakteriális jelenlét gyulladást tart fenn, ami jellegzetes, centrális bronchiectáziákat okoz, hörgőobstrukcióval és később krónikus légzési elégtelenséggel. Súlyosabb formákra jellemző az alacsony BMI (body mass index), csökkent FEV₁ és a krónikus hypoxia miatt kialakult dobverőújjak. A Pseudomonas ae. gyorsan biofilmet képez, majd mucoid formája gyakorlatilag nagyon nehezen kezelhető, hisz ez egy hatékony védekező mechanizmus az antibiotikumok hatása ellen. A hosszabb élettartam miatt Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia és Acinetobacter is megjelenik, melyek mind nagyon hamar rezisztenssé válnak gyakran minden antibiotikummal szemben próbára téve a bakteriológiai laborokat és a kezelőorvost egyaránt.

A súlyos, típusos formán kívül az enyhébb formáknál létezik egy szervdominancia. Egyeseknél a krónikus emésztőszervi panaszok puffadással, váltakozó szorulás, subileus, DIOS, hasmenés, súlygyarapodási zavarok, míg a légzőszervi dominancia esetében recidiváló sinusitisek, obstrukciót okozó, sokáig asthmaként kezelt terápia-rezisztens esetek mellett keresni kell a csont és ízületi zavarokat, az alvási apnoét, mely éjszakai hypoxiát okozhat és fokozza a cor pulmonalét is kiváltó jobb kamrai nyomásfokozódást. A klinikai képet színesíthetik a gyakoribb Aspergillus spp, Mycobacteriázist okozó fertőzések, melyeket szintén következetesen keresni kell és kezelni. A bronchiectáziák és a pulmonális nyomásfokozódás miatt nem ritkán haemoptoék jelentkezhetnek.

3.1.3.5. Diagnosztika

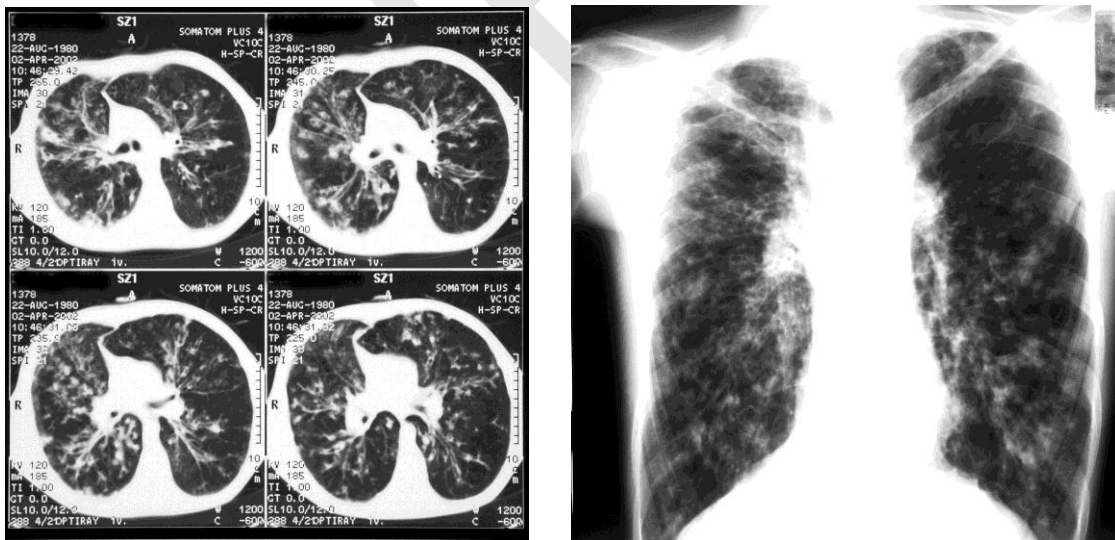
1606-ban beszámoltak egy kisgyermekről akinek „sós íze volt és súlyos állapota miatt hamarosan meghal”. Az 1989-ben azonosított és leírt CFTR gén 1480 aminosavból álló fehérjének a szintézisét kódolja. A fehérje a sejtfelszínen helyezkedik el és szorosan együttműködik a nátriumot irányító csatornával (ENaC), gátolva ez utóbbi működését, aminek a következménye a sejtfelszínen érezhető és mérhető dehidráció. A verejtékteszt méri a verejték tartamának Cl⁻ ion koncentrációját. A pilocarpinnal kiváltott verejtéket mérve az alábbi lehetőségekkel találkozhatunk.

60 mmol /L Cl⁻ szintnél magasabb értékek alapján CF valószínű. Alatta kérdéses, mivel ez a „cut-off” szint. 40-60 mmol/L közötti, úgymond szürke zónába tartozóknál is előfordulhat CF, de erre a csoportra inkább a CFTR related zavarok, mint a pansinusitis, bronchiectázia és congenitális bilaterális vas deferens hiánya a jellemző. 20mmol/L alatti értékeknél egészséges hordozók és normálisak jöhetnek szóba. Az utóbbi időben a genetikai vizsgálatok is felhasználhatók a betegség kimutatására. Tekintettel a korábban már említett több mint 1 800 mutációra más objektív módszereket is próbálnak bevezetni a diagnosztikába. Ilyen teszt a nasalis vagy intesztinális potenciál differenciál (ICM) mérése. A mérés korrelál a CFTR genotípusokkal és fenotípusokkal és szenzitivitása 100% körüli. A módszert Knowles fejlesztette ki és in vivo méri a transzepitheliális potenciál különbséget a nasalis és alsólégúti rétegek között, közben nyálkahártya szuperperfúziót használva. Ez egy patognomonikus zavart kimutató diagnosztikus teszt CF-ben.

3.1.3.6. Kezelés

A jelenlegi rutin kezelés alapja az infekciók energikus antibiotikus kezelése, a gyulladás csökkentése. A légúti lokalizáció csökkentésére alkalmazott inhalációs antibiotikumok, mint a tobramycin, colomycin vagy astreonam. Ezt a kezelést a folyamatos légúti váladék nedvesítése, mobilizálása mellett alkalmazzuk, amit hipertóniás sóoldattal, manitollal, DNS-azzal valósítunk meg inhalációs technikával. A fizioterápia során a fizikai mozgást favorizáljuk és a sportot, ami az izomzat energia egyensúlyát és működését a legjobban javítja. Pótoljuk a pancreas enzimeket intraprandiális alkalmazással 10 000-25 000 NE dózisokban, hypercalóriás, zsírban gazdag étrend mellett táplálék kiegészítőket is használunk. Pótoljuk a napi A, E, D és K vitaminhiányt. Összegezve energikus infekcióú megelőzés és kezelés, légúti váladékmobilizálás fizioterápiával és fokozott mozgással megfelelő táplálkozás. A jelen terápiás próbálkozások a CFTR gén hibát próbálják korrigálni. A CFTR korrektorok kiigazítják a nem megfelelően csomagolt fehérjét és ennek mozgását és funkcióját. A CFTR potenciátorok az III-VI osztályba tartozó betegek fehérjefunkciót képesek javítani. Két hasonló hatású szer van már forgalomba. Az ataluren egy aminoglicozid módosított molekulája, mely képes megváltoztatni a fehérjeszintézist korán befejező stop codont és megfelelő fehérje szintézist vált ki. A másik az ivacaftor, mely Gly551Asp mutációban javítja a károsodott kapuzási (gating) defektust. Nagy erővel folynak a kutatások ebben az irányban is. A végstádiumú betegek kezelése sajnos csak tüneti, az infekciók, légzési elégtelenség és szepszis kezelése. Cachexia vagy 15% BMI alatt PEG beültetése és forszírozott táplálásjavulást okozhat. A CF-ben tartják nyilván a tüdőtranszplantáció legjobb és leghatékonyabb eredményeit, amit 30% alatti FEV₁ romlás, légzési elégtelenség esetében javasolunk.

3.2. ábra: Cystás fibrosis CT és mellkas rtg. felvétele. K.o. masszív tüdőfibrosis, bronchiectasia képe



3.1.3.7. Prognózis

A korábban még a serdülőkort sem elérő betegek ma már a 40 év feletti életkort is megérik vagy megérhetik. Összességében ennek ellenére a prognózis nem jó, főleg homozygota állapotban. A genetikai kezelés a CFTR gén defektusok jövőben célzott irányítása reménykeltő.

3.2. Funkcionális kórképek

3.2.1. Az acut bronchitis Prof. Dr. Szilasi Mária

3.2.1.1. Definíció

A bronchitis acuta a (tracheo-) bronchialis rendszer heveny gyulladása, mely általában teljes gyógyulással végződik, s utána a normális működés visszatér.

Enyhe megbetegedésnek tartják, azonban más megbetegedés miatt legyengült betegeknél (chronicus tüdő- vagy szívbetegek) végzetes is lehet. Leggyakoribb, súlyos **szövődménye a tüdőgyulladás.**

3.2.1.2. Epidemiológia és etiológia

Az acut bronchitis gyakori megbetegedés, az Egyesült Királyságban a téli hónapokban mintegy 150/100 000 lakos/hét, míg nyár végén hetente csak 30-40 eset jut 100 000 lakosra. **Általában a téli időszakban fordul elő, gyakran vírusfertőzés következtében,** vagy része más felsőlégúti fertőzésnek illetve másodlagos bakteriális fertőzés részeként jelentkezik.

Leggyakoribb vírusok: respiratory syncytial-, influenza-, adeno-, rhino-, corona- és parainfluenza vírus.

Ritkábban, fiatal felnőtteknél Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia is okozhat acut bronchitist, de Bordetella pertussis is lehet kórokozó.

Streptococcus pneumoniae és a Haemophilus influenzae etiológiai szerepe elsősorban a **krónikus bronchitis acut exacerbatiójában** ismert. Sok tényező elősegíti kialakulását, mint pl. levegőszennyezettség, megfázás, fáradtság, alultápláltság, de más pulmonalis megbetegedés (pl. amely a hörgők öntisztulását csökkenti) is.

Kialakulhat heveny hörghurut különböző **irritatív anyagok** hatására is, pl. ásványi, növényi porok, savak gőzei, oldószerek.

3.2.1.3. Kórtani elváltozások

Jellemző és legkorábbi tünet a nyálkahártya vérbősége, majd a hámsejtek leválása, a submucosa leukocytás beszűrődése, oedema, mucosus vagy mucopurulens váladék képződése. Károsodik a nyálkahártya védelmi funkciója is.

3.2.1.4. Tünetek

Nátha, rossz közérzet, láz, izomfájdalmak, torokfájás, köhögés, jellegzetes szegycsontmögötti fájdalom a legjellegzetesebb tünetei. Kezdetben a köhögés száraz jellegű, majd egyre produktívabbá válik, **a gennyes köpet bakteriális (felül) fertőzésre utal.** Tartós magas láz felveti a tüdőgyulladás lehetőségét. Nehézlégzés is jelentkezhet, mely az obstrukció következtében, vagy a pneumonia jeleként alakul ki.

Fizikális vizsgálattal szövődménymentes esetben a tüdők felett hallgatózva lényeges tünet nem észlelhető, esetleg néhány bronchitises zöreij, sípolás.

3.2.1.5. **Diagnózis**

A tünetek, panaszok alapján a diagnózis általában felállítható. Természetesen röntgenfelvétel szükséges a differenciáldiagnózishoz, ha a tünetek hosszú ideig fennállnak, gyanú van a tüdőgyulladásra illetve fontos kizárni a daganatot, tbc-t is.

Bronchoscopea is szükséges lehet intrabronchialis tumor, aspirált idegentest elkülönítésében.

Ha purulens sinusitisre van gyanú, orrmelléküreg felvétel is elvégezhető.

Amennyiben a betegnél chronicus tüdőmegbetegedés az alapbetegség, a vérgázvizsgálat elengedhetetlen, szükség lehet a köpet Gram festésére, köpet agar (tenyésztés) és spirometriás vizsgálatokra is.

3.2.1.6. **Terápia**

Láz csökkentése, ágynyugalom, bő folyadék adása elengedhetetlen, szükség esetén fájdalomcsillapító is szükséges. Köhögéscsillapító, köptető adása a tünetek enyhítésére, az expectoratio segítésére.

Az antibiotikum adása akkor indokolt, ha a köpet gennyes, magas láz jelentkezik.

A leggyakrabban alkalmazott antibiotikum a tetracyclin vagy ampicillin. Amennyiben Haemophilus infectiora vagy Chlamydia fertőzésre van gyanú, valamint Mycoplasma fertőzés esetén makrolid származékok adandók.

Ha lehetséges és megfelelő laboratóriumi háttér áll rendelkezésünkre, érzékenység alapján célzott antibiotikus kezelést végzünk.

Az acut bronchitises esetek többségét a háziorvos kezeli, csak szükség (szövődmény) esetén szokott a beteg tüdőgyógyászhoz kerülni.

3.2.2. **COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)**

3.2.2.1. **COPD I. rész**

Dr. Brugós László

3.2.2.1.1. **COPD fogalma**

A COPD vagy Chronic Obstructive Pulmonary Disease egy olyan tünetegyüttes, ahol a részlegesen reverzibilis légúti áramlás korlátozottságán, az obstrukción van a hangsúly. Mivel nincs megfelelő és elfogadott magyar elnevezése ezért a hazai irodalom is COPD-nek nevezi. A COPD-hez tartozó betegségek tünetei progresszív, nem rohamokban jelentkező nehézlégzéssel, köhögéssel és köpetürítéssel jellemezhetők.

A COPD definíciója összetett és több fontos jellemzőt tartalmaz. Először is a betegséget a légúti áramlás korlátozottság részleges, nem teljes reverzibilitása dominálja, mely progresszív, és a tüdőt károsító inhalált részecskékre, vagy gázokra adott rendellenes, krónikus, dominánsan neutrofilejtes légúti gyulladásos válasz. A COPD megelőzhető és kezelhető kórkép, melyhez jelentős extrapulmonális kórfolyamatok (osteoporosis, depresszió, ISZB, izomdystrophia stb) társulnak, tovább súlyosbítva a betegséget. A felsorolt betegségek gyakrabban fordulnak elő COPD-ben ezért társbetegségeknek vagy co-morbiditásnak is nevezik őket utalva a lehetséges közös gyulladásos eredetre.

3.2.2.1.1.1. **A COPD klinikai fenotípusai**

Jelen pillanatban a COPD-be három betegséget sorolunk a krónikus obstruktív bronchitist, emphysemát és obstruktív bronchiolitist. Nemrég overlap syndromat is leírnak, ami egy speciális átmeneti fenotípust jelent az asthma és a COPD között, egyes közös

jellemzővel. Szinten újabb leírások megkülönböztetünk egy gyakran exacerbáló fenotípusát, szemben a ritkán exacebáló COPD fenotípussal, ami nem teljesen a légzésfunkciós romlásával áll összefüggésbe.

A krónikus bronchitisre a nagy légutak fokozott nyáktermelése jellemző, ami köhögést és köpetürítést okoz. Ezek a tünetek két egymást követő évben, több mint három hónapon át jelen kell legyenek ahhoz, hogy megfeleljenek a WHO kritériumainak.

Az emphysema alveoláris falpusztulás következménye, célterülete a respiratorikus bronchiolusoktól distálisan elhelyezkedő perifériás légtér, melynek aktív szerepe van a gázcsereben. A falpusztulás következménye az érintett légterek túltágulása, a tüdőrugalmasság csökkenése, a bronchialis obstrukció és a gázcserezavar.

Az obstruktív bronchiolitis hörgőfalgyulladásal és fibrózissal járó kislégúti obstrukció.

A felsorolt betegségek a mindennapi gyakorlatban ritkán vagy egyáltalán nem fordulnak elő „vegyszer” formában, inkább ebből is, abból is észlelünk tüneteket, jellemzőket. Ennek ellenére nem főleg a két klinikai forma ismertetése.

„A” típus (emphysema, pink puffer, rózsaszínű puffogó)

Jellemző a dohányos anamnézis, korán elkezdik, és sokat dohányoznak (átlagban több mint 20 csomag-év). 15-20, sokszor 30 éven át tünetmentesek, eleinte csak erős fizikai terhelésekre, majd fokozatosan egyre kisebb erőfeszítésekre éreznek fulladást, mellkasi szorítást. A fulladás oka a terheléskor jelentkező dinamikus hyperinfláció, ami akkor jelentkezik, ha a fokozott oxigénigény kiegyenlítése miatt emelkedik a légzésfrekvencia és kevesebb idő marad a kilégzésre, ami amúgy is megnyúlt az obstrukció miatt. Ennek következménye, hogy egyre több levegő marad (levegőcsapda, „air-trapping”) az alveolusokban, megnő az FRC és nagyon hamar korlátozza a belélegzett levegő mennyiségét, az IC (inspirációs kapacitás: TV+IRV) csökken, valójában összenyomja a kishörgőket és nincs több hely a belélegzett levegőnek.

A köhögés sokáig nem jellemző erre a betegcsoportra, csak ha légúti infekció alakul ki, de ezek nem gyakoriak, mint a bronchitises betegek esetében.

Az emphysemás betegek gyakran „törékenyebb”, vézna alkatúak, mellkasuk PA átmérőjének növekedése észlelhető, ez a hordó alakú mellkas, melyet a tüdőben folyamatosan nagyobb mennyiségű RV emelkedés okoz. A bordaközök eltávolodnak, a rekesz laposabban áll. Bőrük sokáig nem cyanotikus, gyakran „ajakfékes”, sípoló légzést használnak, ami csökkenti a kilégzés elején keletkező és fulladásérzést fokozó kishörgő collapsust. A légzési elégtelenség csak később, évtizedek múlva jelentkezik, de ha egyszer megjelent, akkor nehezebben válaszol a kezelésre.

„B” típus (obstruktív bronchitis, blue bloater, kék fűjtató).

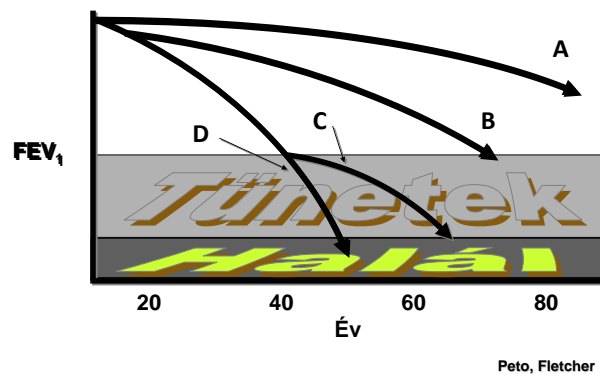
Szenvedélyes dohányosok, szinte a betegágyban is dohányoznak és ezt, ha tehetik, tagadják. Klinikai állapotukat a gyakori köhögés, köpetürítés és akut exacerbációk, légúti fertőzések (fokozott mennyiségű, gennyes köpet, fokozott fulladás) jellemzik. A cor pulmonale aránylag korán jelenik meg. Fizikálisan gyakori az obezitás, az elődomborodó has, a magasan álló rekeszek, a basalis hallható bronchitises zörejek és/vagy spasztikus légzési hangok. Itt a légzési elégtelenség korábban alakul ki, ennek ellenére sokáig, sokszor meglepően jól reagálnak a terápiára.

3.2.2.1.1.2. A COPD természetes lefolyása

A COPD-re egyénekenként változó, hosszú tünetmentesség jellemző. Előfordulása a dohányosok között igen gyakori, de a korai felfedezését nehezíti, hogy e populáción belül a köhögés és a köpetürítés „szinte megszokott”, nem gondolják, hogy ezért orvoshoz kellene fordulni. Ez is az oka, hogy a COPD-t aktívan kell keresni, szűrni, gondolni kell arra, ha középkorú (40-50 éves), több évtizede dohányos, többnyire férfi, légúti panaszokkal

jelentkezik. Egy légzésfunkciós vizsgálat még a panaszok megjelenése előtti időszakban kimutathatja a létező hörgőobstrukciót, amire nem jellemző az asthmások hörgő-reverzibilitása (hörgtágító belégzésének hatására 15 percen belül kialakult javulás). A légzésfunkciós vizsgálat elvégzése nagyon fontos, nemcsak a diagnosztika szempontjából, hanem a kezelés monitorozása miatt is, e nélkül COPD-s beteget kezelni legalább annyira helytelen, mint EKG nélkül követni az ischaemiás szívbeteget.

3.3. ábra: Peto-Fletcher: A FEV_1 kortól függő, természetes csökkenése és a dohányzással való kapcsolata



„A” görbe: soha nem dohányzott

„B” görbe: még a tünetek megjelenése előtt abbahagyta a dohányzást

„C” görbe: a tünetek megjelenése után hagyta abba a dohányzást

„D” görbe: folytatta a dohányzást

Aki dohányzik, sokkal korábban éri el a halált jelző mezőt, mint aki korábban leszokott, vagy nem is kezdett el dohányozni.

Nagyon fontos, hogy ha korai stádiumban észleljük a beteget, a COPD progresszióját a dohányzás leállításával elkerülhetjük. A tünet előtti időszakban felfedezett betegek képezik az egészségügyi szűrő és megelőző programok célpopulációját. Ehhez a korábban említett spirométer önmagában is elég lehet. A dohányzásról történő leszoktatás ezért is egy nagyon költséghatékony beavatkozás, tehát minden alkalommal – ha dohányos beteggel találkozunk – lépéseket kell tenni a leszokásra. Hogy ez miért olyan fontos? A Peto-Fletcher féle ábra erre vonatkozóan egyértelműen választ ad. Bármikor a beteg abbahagyja a dohányzást, a légzésfunkció vesztes mértéke csökken (3.4. ábra).

Hogyan jelentkezhetnek a nem ismert COPD-s betegek vizsgálatra?

1) Legtöbbször csak egy akut exacerbáció alkalmával jelentkeznek, anélkül, hogy tudomásuk lenne arról, hogy krónikus betegségben szenvednek.

2) Mások már régóta köhögnek, és nehézlégzésük van, de még nem tudják, hogy ezt valamilyen tüdőbetegség okozza.

3) Gyakran fordul elő betegekkel, hogy csak kérdésre válaszolva emlékeznek és jönnek rá, hogy ők már korábban is fulladtak fizikai terheléskor és több éve produktív köhögésük is van. Ilyen esetekben nagyon hasznos az egyszerű kérdőívek használata, mely szembesíti a betegeket a már meglévő, de nem tudatosított tünetekkel és ösztönözheti az orvosokat a célzott kérdésekre. Ilyen a COPD-teszt melyekre válaszolva kiderül, hogy felmerül-e a COPD gyanúja.

1. Köhög-e gyakran a napok többségében?

2. Van-e köpet-vagy légúti váladékürítése a napok többségében?

3. Az önnel egy korosztályba tartozókhöz hasonlóan könnyebben kifulladásos, mint mások?
4. Ön 40 évnél idősebb?
5. Jelenleg dohányzik-e, vagy dohányzott-e korábban?

Ha három vagy több kérdésre a válasz igen, akkor felmerül a COPD gyanúja.

Dohányosokkal előfordul, hogy reggeli köhögésüket, terhelésre jelentkező fulladásukat normális dolognak tekintik és öregedésükkel, korral, fizikai vagy pszichés megterhelésükkel magyarázzák.

3.2.2.1.1.3. Anamnézis

A kardinális tünetek a köhögés, a kilégzésben sípoló légzés (wheezing), és a főleg terhelésre jelentkező nehézlégzés. A beteg jelentkezhet olyankor, amikor panaszai már naponta jelen vannak, vagy jöhet akkor is, amikor az első exacerbációja zajlik, vagy egy átmeneti „téli bronchitis” miatt, amit egy légúti fertőzéssel magyaráz. A közepesen súlyos COPD-s betegeknek enyhébb panaszai, míg a súlyos COPD-s betegeknél minimális terhelésre jelentkező fulladás és/vagy éjszakai légzésszavar a jellemző.

3.2.2.1.1.4. Fizikális vizsgálat

A fizikális vizsgálattal fellelt elváltozások a COPD-ben legalább olyan változatosak lehetnek, mint maguk a tünetek. A vizsgálat enyhén súlyos COPD-ben gyakran lehet normális.

A közepesen súlyos COPD-ben szenvedő betegeknél jelen lehet a hyperinflációt igazoló jelek valamelyike, hyperszonoritású kopogtatási hang, halkult alaplégzés. Hallgatózással többhangú, polyphoniás sípolás vagy szokatlanul halk légzési hangok hallhatóak, a kilégzés megnyúlt. Nincs értékelhető összefüggés a fizikális jelek és a légúti obstrukció súlyossága között.

Súlyos COPD-s betegeknél a fizikális vizsgálat perifériás ödémát, fokozott vénás nyomást, centrális cyanózist, jobb kamrai hypertrophiát, fokozott pulmonális II hangot, tricuspidalis regurgitációt, hypercapniára (emelkedett pCO₂ szint) utaló jeleket (flapping tremor, szökellő pulzus, álmoság) és fogyást vagy cachexiát.

A blue bloater és pink puffer típusok között a vérgáz értékek is különböznek. A pink puffer szinte a végsőkig képes normális pCO₂ szintet tartani szemben a blue bloaterrel, aki hypoxaemiássá és hypercapniássá válik, mert a légzőközpont hozzászokik és csökkenti a légzési drive-ot.

3.2.2.1.1.5. Kivizsgálás

A COPD klinikai képe nagymértékben változó, ami abból ered, hogy komplex kölcsönhatások következménye. A pathomechanizmusok kölcsönhatásának eredménye a pulmonalis és szisztémás manifesztációk sokfélesége. A betegségben követhetjük a kórlefordulás eredményeként a COPD okozta változásokat, a tüneteket, mint a fogyás, a fizikai terhelés toleranciája, exacerbációk, életminőségi változások, terápiás lehetőségek és halál.

A vizsgálatoknak a légúti obstrukció jelenlétét kell kimutatni, igazolni a szignifikáns reverzibilitás hiányát és jelezni a szövődményeket (polycitaemia) vagy kiszűrni egy lehetséges társbetegséget (tüdőcarcinoma, diabetes mellitus, szívbetegségek stb).

A légúti obstrukciót a spirometria segítségével lehet a legjobban kimutatni. A FEV₁ mérése elégséges ehhez, de reverzibilitási tesztet is végezhetünk, valamint a súlyossági fok, a prognózis megállapításához és a progresszió monitorozására is alkalmas.

A spirometrián kívül alkalmazhatunk részletesebb légzésfunkciós vizsgálatokat, megmérve a tüdő statikus térfogatait: TLC, RV és az FRC-t, valamint a diffúziós kapacitást is főleg olyan esetekben, ahol a fulladás mértéke nem korrelál a légzésfunkciós értékekkel.

Radiológia: a rutin PA felvétel gyakran nem ad információt stabil, enyhe COPD-s betegnél. Ha valamilyen szerepe lehet a diagnosztikában, az a carcinoma és más betegség kizárása. Mutathat hyperinflációt, a bronchialis fal megvastagodását, a tüdő vascularitásának csökkenését, bulla vagy bullák jelenlétét és lehet feltűnően normális radiológiai képe egy CT és diffúziós kapacitással igazolt jelentős emphysemának.

Az akut exacerbációk esetében a mellkasfelvétel fontos lehet egy lobáris pneumónia vagy pneumothorax kizárására. A betegek követésében csak akkor kell mellkas felvételt kérnünk, ha a beteg állapota súlyosan megváltozott vagy újabb tünetek jelentek meg.

A CT alkalmas az emphysema kimutatására, de erre a célra csak igen ritkán használjuk. A CT javasolt emphysemás bullák sebészi eltávolításának tervezésekor, volumenredukciós műtét vagy transzplantáció előtt, vagy ha fiatal egyénnél csökkent diffúziós kapacitást találunk és/vagy alacsony alfa-1-AT szintet.

Pulzus oxymetria és vérgázanalízis

A pulzus oxymetriát használhatjuk a hypoxaemia mérésére nyugalomban és terheléskor stabil betegeknél vagy exacerbációban. Ha a nyugalomban mért oxigén szaturációja 92% vagy több stabil beteg esetében további vérgáz mérésre nincs szükség. Ha ennél alacsonyabb az oxigén szaturáció, akkor capilláris vérgáz elemzést kell végezni, ha pedig a pCO₂ magasabb, még ha a szaturáció normális is artériás vérgáz elemzést végezzünk.

Alvászvizsgálat

Egyes COPD-s betegek nappal kevésbé hypoxaemiásak, de éjjel deszaturálhatnak, ami azt jelenti, hogy az alvás több mint 30% alatt 90% alatti a satO₂. Az obstruktív sleep apnoéa utaló panaszok esetén alvászvizsgálat szükséges.

EKG és echocardiográfia

Az EKG ebben az esetben inkább az ischaemia és a ritmuszavarok kiszűrésére alkalmas és kevésbé szenzitív a jobb szívfél hypertrophiájának kimutatására. A kamrai hypertrophiára és dilatációra alkalmazott EKG kritériumokat a hyperinfláció módosíthatja, ezért inkább echocardiográfiával lehet kimutatni, még ha sokszor a vizsgálat kivitelezése nehezekebb. A retrosternális tér hyperinflációja transoesophagealis echocardiográfia elvégzését teszi indokolttá, ami fokozza a vizsgálat szenzitivitását. Az artéria pulmonalis nyomását különböző módszerekkel lehet mérni, és meg kell határozni a tricuspidalis regurgitációt is, ha jelen van.

Haematológia

Az anaemia vagy polycithaemia kimutatása COPD-ben hasznos lehet a terápia miatt. Ha nőknél a hematocrit > 47% vagy férfiaknál > 52%, akkor a beteget ki kell vizsgálni nappali és éjjeli hypoxaemia irányába.

Köpettenyésztés

A stabil COPD-s betegek esetében a rutin köpettenyésztésnek nincs szerepe. Gyakori a Haemophilus influenzae kolonizáció, aminek a tenyésztése önmagában nem indok az antibiotikus terápia elkezdésére. Akut exacerbációk esetében a köpet purulenssé válik, ami egy jellegzetes tünet ilyen esetekben. A Gram festés több kórokozót is kimutathat, többek közt Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae és Moraxella catarrhalis. Ilyenkor a kezelést rutinszerűen elkezdhetjük, amíg a tenyésztés mást nem mutat.

3.2.2.1.1.6. A COPD és asthma differenciál-diagnosztikájának fontossága

Ha a diagnózis pontos és a betegnek COPD-je van, akkor a prognózis más, mintha a betegnek asthmája lenne. Másak a terápiától elvárható eredmények, a dohányzásról való leszoktatás, a fizikai terhelésre vonatkozó tanács és sokkal átfogóbb a terápiás terv.

A differenciál-diagnosztikához tartozik, hogy csak azt a hosszú ideje tartó köhögéssel járó váladékürítést tartsuk bronchitisnek, melyet nem szív- (bármilyen balkamra elégtelenség) vagy egyéb tüdőbetegség (tüdődaganat, bronchiectázia) okoz.

Az obstrukció nélküli egyszerű krónikus bronchitist nem tekintjük COPD-nek, de egy későbbi obstrukció kialakulásának lehet rizikója, és mint ilyen kiemelkedő kockázatu csoportként kell megfigyelni és követni.

A gyakorlatban nem mindig egyszerű a COPD és az asthma bronchiale elkülönítésének problémája, ami egyre több szerzőt foglalkoztat. Az elkülönítés meghatározó eleme az obstrukció reverzibilitása, amit egy dezobstrukciós teszt (pár percet vehet igénybe, de ha negatív nem mindig végleges) vagy dezobstrukciós terápia (általában két hetes komplex, hörgőtágító és szteroid terápiát igényel és eredménye végleges döntésre alkalmas) eldönthet. Ha a hörgőtágító teszt vagy terápia hatására a FEV₁ kiinduló értékéhez képest 12% alatt javul csak, akkor az obstrukció irreverzibilis, vagyis a betegség COPD. Ha az eredmény meghaladja a 15 %-ot, akkor inkább asthma bronchialéval állunk szemben. A két betegség között vannak olyan klinikai formák, melyek bizonyos „átmenetet” mutatnak, ezt jelenleg overlap syndromának nevezzük. Ilyen például az asthma IV. súlyossági lépcsőjébe sorolt folyamatos dyspnoés beteg, akinek a reverzibilitása nem igen haladja meg a 12%-ot, ezért inkább COPD-re utal és csak a korábbi, ismert asthmás anamnézise különíti el a COPD-től. A másik példa az a COPD-s beteg, felmérések szerint vagy 10-15 %-ban lehetnek, akinek a szteroid kezelésre adott válasza feltűnően jó, mivel meghalad(hat)ja a 15% FEV₁ javulást, és bizonyos fokig közös vonásokat mutat az asthma bronchialéval (eosinophilia).

Ha az anamnézisben vannak atópiára vagy foglalkozási érzékenyítésre utaló adatok, akkor ez inkább asthmára utal. Hasonló okokból nem annyira hasznos a beteg által elmondott, esetenként észlelt, sípolással járó nehézlégzés sem, mert ezt mindkét irányban fel lehet használni. A köhögés kételkedésre adhat okot, mivel emphysemára általában nem jellemző a köhögés, csak exacerbációk, felülfertőzések esetén.

A beteg kora és dohányzási anamnézise fontos lehet egy obstruktív betegség jellemzőinek meghatározásában. Így az asthma inkább 40 év alatt jelentkezik (átlagban 29,6 év), de egyre gyakrabban figyelünk meg 50 év feletti asthmás betegeket is. Ezzel ellentétben a COPD inkább idősebbek betegsége (64,6 év). Ez alól a megállapítás alól kivételt képezhetnek a veleszületett α_1 -antitrypsin deficienciában szenvedők, mert náluk jelentős emphysema van jelen már 40-50 éves korukban. Ezért ha 50 évnél fiatalabb betegnél észlelünk közepestől súlyos fokig terjedő krónikus légúti obstrukciót, vagy erős családi anamnézist obstruktív betegségek szempontjából, akkor vizsgáljuk az α_1 -AT szintet. A COPD-s betegek anamnézisében mindig szerepel vagy csak nagyon ritkán hiányzik a dohányzás.

3.1. táblázat: Az asthma és COPD közötti eltérések

Asthma	COPD
Normális szöveti rugalmasság	Csökkent szöveti rugalmasság
Normális DLCO	Kóros DLCO
Normális tüdő térfogatok	Hyperinflatio, emelkedett RV
A hörgőtágító válasz dominánsan áramlást javít	Dominánsan térfogatot javít

DLCO = a tüdő szénmonoxide diffúziós kapacitása

Az emphysemát a pathológus szemszögéből nézve a terminális bronchiolusoktól distalisan elhelyezkedő részek és az alveolusok irreverzibilis tágulata jellemzi, melyet egyfajta szövetkárosodás hozott létre, különösebb fibrotizáló folyamat nélkül. Nemcsak az egyes alveolusok tágulhatnak, hanem az interalveolaris septumok destrukciója révén több alveolus „összeszakad”, hatalmas hólyagszerű képződmények, **emphysemás bullák** jöhetnek

létre. Létezik örökletes formája (**α_1 -antitripszin hiány**), és lehet szerzett is (egyéb krónikus légzőszervi betegek emphysemája, fűvöszenészek emphysemája stb).

Az emphysema görög eredetű szó, jelentése valamit *felfújni*. Pl. **subcutan emphysemáról** akkor beszélünk, ha a légyrészekbe levegő kerül, főleg a tüdő sérüléseit követően, vagy ha gáztermelő baktériumok okozta fertőzés jelentkezik (gázgangréna, *Welch* bacillus). A **senilis tüdőemphysema** korral járó nem primaer degeneratív megbetegedés, főleg idős betegeken a thoracalis gerinc kyphosisával van kapcsolatban.

További felosztását illetően megkülönböztetünk szelektív (fokális emphysema, melyet főleg porártalom okoz), és nem szelektív emphysemát (tüdőműtét után kompenzatorikusan kitágult tüdőszövetet).

3.2.2.1.2. Epidemiológiai adatok

A COPD minden súlyossági stádiumában bizonyítottan aluldiagnosztizált, sok beteg csak a légzésfunkciós értékek 50%-os csökkenése után jelentkezik orvosnál, vagy derül ki betegsége valamilyen más vizsgálat során. A korai felismerés segíthet a kórkép progressiójának és a tüdőfunkció romlásának lassításában.

Az USA-ban több mint 14 millió COPD-vel nyilvántartott beteg él. Ebből a beteg populációból a dohányzó fehérbőrű férfiak 14%-a COPD-s, míg a nemdohányzók csak 3%-ban betegednek meg COPD-ben. Nagyon fontos kihangsúlyozni, hogy a COPD jelenleg az USA-ban a hatodik helyen említhető a mortalitási listán, és az öt megelező betegségekkel ellentétben fokozatosan növekvő tendenciát mutat, így a WHO előrejelzései alapján 2020-ra a jelenlegi 12. helyről az 5. helyre fog előrelépni a morbiditási táblázaton, míg a mortalitást illetően a jelenleg elfoglalt 6. helyről a 3. helyre várható.

Európában a felnőtt lakosság 4-6%-ának van panaszokat okozó COPD-je, az Egyesült Királyságban 3 millió beteg, Németországban 2,7 millió, Olaszországban közel 2,6 millió beteg, míg Magyarországon az elmúlt években, átlagban 20.000-25.000 új beteget vettünk nyilvántartásba, ami még mindig alacsonynak tűnik, hisz a lakosság 0,2% érinti csak. Ha azt vesszük figyelembe, hogy az európai felnőtteknél átlagosan 10%-ban van jelen valamilyen bizonyított légúti áramlási korlátozottság, akkor hazánkban kb. 500.000-1.000.000 ember érintettsége lenne egy reális szám.

3.2.2.1.2.1. Rizikófaktorok

A foglalkozási rizikótényezők közül megemlíthetjük a kadmium- és a szilícium-vegyületeket, melyek COPD-t és pneumoconiosist okozhatnak. Az alábbi munkásoknál a COPD-nek kifejlődésére nagyobb az eshetőség: szénbányász, építőipari munkás (főleg aki cementtel dolgozik), az olvasztárok, szállításban dolgozók, gabonátárolók, gyapotmunkások és papírgyári munkások.

Epidemiológiai felmérések szerint egészséges, nemdohányzó egyéneknél, 30 év felett évente 20-30 ml-rel csökken a FEV₁, ami fiziológiásnak tekinthető, viszont az egyének közötti eltérések igen nagyok. A dohányosok 10-20%-ánál a FEV₁ nagyobb arányban csökken, a legtöbbször viszont ez a csökkenés 48-91 ml-t jelent évente.

Az emphysema korán jelentkezhet, ha **α_1 -antitripszin hiány** van jelen, ami a proteinase inhibitor PiZZ fenotípusából adódik, és a normális szint alatti 10%-ot sem éri el. Ebben az esetben az emphysemának világos a genetikai háttere és a klinikai megjelenését gyorsítja és fokozza a dohányzás. Ki kell emelni, hogy a COPD-s betegek kevesebb, mint 1%-ában lehet csak kimutatni az α_1 -antitripszin hiányt, és számtalan olyan esetben, ahol a megengedettnél alacsonyabb szérumszintet mérnek, nem mindig van összefüggés a proteinase inhibitor alacsony szintje és a fokozott rizikótényező között.

Tajvanon, ahol fokozottabb mértékben van jelen a TNF- α gén promoter régiójának polimorfizmusa, a COPD 10-szer gyakrabban fordul elő, ami a TNF (pro-inflammációs citokin) fokozottabb termelése és a COPD közötti összefüggést hangsúlyozná. Ezzel szemben a brit populációban észlelhető azonos polymorfizmus nem jár a COPD hasonló növekedésével.

A **microsomalis epoxid hidroláz** polimorfizmusát is kapcsolatba hozták a COPD kialakulásával. Ez az enzim a cigarettafüstből keletkező epoxidok metabolizmusában játszik jelentős szerepet. Ez fontos lehet a dohányosok és nemdohányzók genetikai hátterének további kutatásában.

Az iparilag fejlett országokban a COPD fő oka a **dohányzás**, míg a fejlődő országokban a levegőszennyeződés és a főzéssel kapcsolatba hozható tényezők, mint a szerves anyagok tüzelésre történő felhasználása. A levegőszennyezés esetén főleg az SO₂ és a partikulált szemcsék, de a Cd expozíció és a passzív dohányzás is szerepelhet rizikótényezőként.

Az alacsony születési súly is szerepet játszhat, mivel a gyengébben táplált foetus tüdeje nem fejlődik megfelelőképpen, és későbbi funkciója korábban csökkenhet a megengedettnél.

Léteznek nem fontos rizikótényezők, mint a légúti hyperreaktivitás, allergia, atópia, magasabb szérum IgE koncentráció és eosinophilia. Ezeknek a tényezőknek a szerepe a COPD kialakulásában csak feltételezett, mivel a légutak hyperreaktivitásának jelenléte például a légzésfunkció gyorsabb csökkenését jelezheti előre.

3.2.2.1.3. Patológia

3.2.2.1.3.1. Pathomechanizmus

A COPD-ben is jelen van a légutak krónikus gyulladása, ami lényegesen különbözik az asthmában észlelhető gyulladástól. Más gyulladással járó sejtek, mediátorok játszanak szerepet, különböző pathológiás következményekkel és terápiás válasszal. A COPD-ben jelenlévő gyulladás főleg a perifériás légutakban, a bronchiolusokban és a parenchymában zajlik. A bronchiolusokat fibrózis, T-lymphociták és macrophagos infiltrátum tömeszeli el. Megfigyelhető a tüdőparenchyma destrukciója és a macrophagok, valamint a CD8+ citotoxicus T sejtek fokozott jelenléte. **Ellentétben az asthmával az eosinophilek nincsenek jelen**, csak ha exacerbáció (allergén, irritánsok, hideg levegő, stb) történik, vagy az illető COPD-s betegnek egyidejűleg asthmája is van.

3.2.2.1.3.2. Gyulladásos sejtek és mediátorok

A **cigarettafüst** és más irritáns anyagok aktiválják a macrophagokat és a légutak epithelsejtjeit. Ennek következménye **neutrophil chemotaktikus faktorok kibocsátása: NCF, IL-8 és LTB₄**. Ezt követően a neutrophilek és macrophagok protease enzimeket bocsátanak ki, melyek részben lebontják a kötőszövetet és roncsolják a tüdőparenchymát. Az említett hatás a nyáktermelést is jelentősen fokozza. Normális körülmények között a protease enzimeket egyensúlyba tartják a protease inhibitorok: α_1 -antitrypsine, secretoros leucoprotease inhibitor és a szöveti matrix metalloproteinaseok inhibitora. **A CD8+ citotoxikus T sejteknek** is szerepe van a gyulladással járó folyamatban. **A MCP-1 vagyis monocita chemotaktikus protein 1** is felszabadul és a macrophagokra hatást gyakorol.

A COPD-s betegek köpetében emelkedett mértékben kimutatható a neutrophil chemotaktikus hatással rendelkező LTB₄, IL-8 és a TNF α .

A COPD pathomechanizmusában a macrophágoknak igen fontos szerep jut, egyrészt mivel 5-10-szeresen többen vannak jelen, másrészt aktivált állapotban a morfológiai eltérés színhelyén vannak. A citotoxikus T lymphociták szerepe még nem teljesen tisztázott, de az alveoláris fal epithelsejtjeinek az apoptózisában és destrukciójában működnek közre. Ezt a folyamatot perforinok és TNF α kibocsátása révén érik el.

3.2.2.1.3.3. Protease-antiprotease egyensúlyvesztés

Állati kísérletekben a neutrophil eredetű serine proteázok, mint az elasztáz, a proteináz-3 és a katepszinek jellegzetes morfológiai eltéréseket okoznak. A szerin proteázoknak ezen kívül még erős nyákserkentő hatása is van.

A neutrophil eredetű elasztáz a tüdő parenchymában az α_1 -antitrypsin gátolja és minden valószínűséggel szerepet játszik az α_1 -AT hiányában kialakuló emphysemájért, de a dohányzás okozta COPD-ben szerepe még nem tisztázott kellőképpen. Az COPD-s betegek neutrophil elastase koncentrációja meghaladja az α_1 -AT szintjét.

Metalloproteinázok

A metalloproteináz-1 vagy kollagenáz és a mátrix metalloproteináz-9 vagy gelatináz emelkedett koncentrációban vannak jelen COPD-s betegek BAL-ában a macrophagok fokozott expresszációja miatt. Összességében **igazoltnak látszik a mátrix metalloproteinázok szerepe a COPD kialakulásában.** A mátrix metalloproteinázok chemotaktikus hatású peptideket generálhatnak, ezek a tüdő parenchymába és a légutakba irányítják a macrophagokat.

Normális körülmények között minden proteolitikus enzimnek van antiproteáza, így a szerin proteázoknak az α_1 -AT a gátlója a tüdő parenchymában, míg a légutakban a légúti epithelium függő secretoros leucoproteáz inhibitorok van szerepe. A mátrix metalloproteinázok inhibitorai a metalloproteináz szöveti inhibitorok vagyis tissue inhibitors of metalloproteinase: TIMP-1, TIMP-2 és a TIMP-3.

A cigarettázás gyulladást indít meg és növeli a proteázok kibocsátását, amit egy normálisan működő antiproteáz rendszer képes ellensúlyozni, de olyan dohányos esetében akinél COPD alakul ki, ott bizonyos genetikai polymorphismusból fakadóan az antiproteáz funkciót ellátó proteineket a szervezet nem képes megfelelőképpen vagy nagyobb mennyiségben termelni. Természetes, hogy az egyensúly akkor is felborulhat, ha a proteináz rendszer túltermel, vagy ha az előző példának megfelelően az antiproteáz rendszer nem képes ellátni feladatát. Mindkét esetben parenchyma destrukció alakul ki és ennek következménye a COPD.

3.2.2.1.3.4. Az oxidatív stressz

Főleg a COPD acut exacerbációi alatt, a kilégzett levegőben emelkedett a hidrogénperoxid koncentrációja, valamint az oxidatív stressz markerének számító isoprostane-8 koncentrációja (ez utóbbi a vizeletben is mérhető).

Az oxidatív stressz képes a COPD exacerbációit fokozni néhány mechanizmuson keresztül:

- aktiválja az NF- κ B-t, melynek következménye a TNF- α , IL-8 és más gyulladásozó proteinek termeléséért felelős gének aktiválása, és
- oxidatív módon károsítja az antiproteáz rendszert, fokozva ezzel is a gyulladásozó folyamatot és a proteolyticus károsodást

Az inflammáció acut fázisát kísérő CRP és az IL-6 szintje is emelkedett COPD-ben, főleg az acut exacerbációk alatt. A súlyvesztés – ami igen jellemző a COPD-re és más krónikus gyulladásozó betegségekre is – az emelkedett TNF- α -val és a szolubilis TNF- α receptorok

megemelkedésével magyarázható, melyeket a keringő sejtek bocsátanak ki. A súlyvesztést még a keringő leptin szint megemelkedése is okozhatja COPD-s betegeknél.

A fokozott anyagcsere következménye a vázizomzat tömegvesztése és a végtagok izmainak elsovadása. Ez a folyamat jellemző a COPD-re és jelentősen fokozza a dyspnoét. Az izomgyengeséget részben a krónikus hypoxia, a mozdulatlanság és a megnövekedett metabolikus ráta okozhatja. Ismert, hogy a myosin nehézlánca nagymértékben csökken ezekben az izmokban.

3.2.2.1.3.5. Fokozó (erősítő) mechanizmusok

A meggyorsult légzésfunkciós leépülést fokozhatja az irritánsokra adott normális védekező mechanizmus, amit részben a megnövekedett gyulladásos proteinek okozzák, részben a hiányos antiinflammator vagy antiproteáz válasz.

Adenovírus E1A szekvenciák okozhatnak látens vírusinfekciót.

A COPD acut exacerbációit az asthmához hasonlóan a felső légutak vírusinfekciói is kiválthatják, ilyen például a rhinovírus-infekció. A légszennyezés és a hideg hőmérséklet is lehet az exacerbáció oka. Ilyenkor felszaporodik a köpetben a neutrophilek száma, az IL-6 és IL-8 koncentrációja. Ott ahol gyakoriak az exacerbációk, az IL-6 szintje magasabb és sokszor stabil állapotban is emelkedett lehet.

Bronchialis nyálkahártya-biopszia emelkedett eosinophil számot mutat közepesen súlyos COPD-s betegek exacerbációja alatt, de a köpetben az eosinophilek nem jelennek meg, még súlyos COPD-ben sem. Az exacerbációk alatt, a légutak gyulladása miatt emelkedettek az oxidative stress markerei és a kilégzett NO koncentrációja.

A légutakban zajló gyulladás és ennek következményeként a szerkezeti átépülés elemei a következők:

A krónikus bronchitisben nyákmirigy- és kehelysejt-hyperplasiát észlelhetünk, CD8+T-lymphocytá, neutrofil és CD68+ monocytá/makrofág sejt dominanciával.

A krónikus bronchiolitisben (kis vagy perifériás légúti betegség): túlnyomóan CD8+ és pigmentált makrofáginfiltrációval, simaizom-hyperplasiával és a bronchiolus támasztó környezetének (alveoláris kapcsolatok) pusztulásával járó szöveti és citológiai változások a jellemzőek.

Az emphysemára alveoláris gyulladás (T-lymphocyták, neutrofilek és makrofágok) magas elasztázkoncentrációval, kiterjedt szövetpusztulással, a terminális bronchiolushoz kapcsolódó „perifériás” légterek túltágulásával jellemző.

3.2.2.1.3.6. Típusai

Az emphysemának – morfológiai szempontból – megkülönböztethetünk egy centrilobuláris és egy panlobularis formáját. A centrilobularis emphysemában (CLE) a fő elváltozások főleg a respiratorikus bronchiolusok körül alakulnak ki és a felső, kevésbé az alsó lebenyeket érinti. Inkább férfiaknál jelentkezik, igen ritkán érinti a nem dohányzókat.

A panlobularis emphysema (PLE) az egész lobulust érinti, és leggyakrabban az alsólebenyekben fejlődik ki. Megszokott a két emphysema együttes előfordulása (CLE+PLE).

Egy harmadik típusú emphysema a paraseptalis emphysema, ami **igen gyakori fiatal, spontán pneumothorax miatt kezelt betegeknél**. Ezek a betegek általában nem mutatnak légzési elégtelenséget és kishörgő betegséget.

A panlobularis emphysemában (PLE) az egész acinus pusztulását figyelhetjük meg, míg a centrilobuláris emphysemában (CLE) az acinus központjában figyelhető meg a respiratorikus bronchiolus, az alveolaris ductus és az alveolusok szöveti pusztulása, de a környező, perifériás alveolusok érintetlenül maradnak. A leírt elváltozásoknak a COPD képződő

diagnosztikájában (CT) van szerepük. A paraseptalis emphysemában a kötőszöveti septumokhoz közel eső területek érintettsége figyelhető meg. Mikroszkópos vizsgálattal már igen korán megfigyelhető az alveolusok falának felületi anyagvesztése egységnyi tüdőtérfogatra kiszámítva.

Az emphysema okozta szövetdestrukció a vascularis ág (pulmonalis össz-érkeresztmetszet) csökkenéséhez is vezet. A jobb kamra dilatációja és/vagy hypertrophiája nem ritka. A rekeszizom atrophija is megfigyelhető egyes esetekben. **A COPD-ben észlelt gyulladás következménye a tüdő rugalmasságának elvesztése.**

3.2.2.1.4. A betegség lefolyása

A betegség progressziójával nő a RV és csökken a FEV₁ és VC. A FEV₁ csökkenésének mértéke fokozottabb, mint egy normális egyénnél. A légúti ellenállás növekedésével nő a ventiláció/perfúzió (V'/Q') arányának egyenletlensége. Az emphysema kialakulását követően csökken a tüdő rugalmassága, miközben a tüdő statikus compliance-a és a TLC megnő.

A magas V'/Q' arány inkább a reprezentáns emphysemás részeket jellemzi, ahol az alveoláris destrukció és a pulmonalis ér pálya elvesztése található. Az alacsony V'/Q' arány a részlegesen vagy teljesen elzárt légutakra jellemző. A FRC megnövekedését részben a statikus tényezők okozzák, mint a tüdő rugalmasságának csökkenése és csak részben a dinamikus tényezők a kilégzés végén. A megnőtt FRC ronthatja a belégző izomzat funkcióját és koordinációját, annak ellenére, hogy a rekesz működése megőrzött.

Az akut exacerbációk fokozzák a légúti destrukciót és obstrukciót és a gyulladás csökkenését követően a légzésfunkciós értékek csak hosszabb idő után térnek vissza az exacerbáció előtti értékekhez.

A pulmonalis vascularis érkeresztmetszet csökken a septumok destructiója következtében, s ez jobb szívfél terheléshez és pulmonalis hypertoniához vezet. Előrehaladott állapotban cor pulmonale és légzési elégtelenség alakul ki. Az inkább emphysemás, kisebb mértékben bronchitises „pink puffer”-re az I. típusú vagy parciális légzési elégtelenség jellemző, de globális (II. típusú) légzési elégtelenség mellett is találhatunk emphysemát.

A tünetek, a légúti funkciócsökkenés és az exacerbációk jövőbeli kockázatának kapcsolata krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD)

kockázat a FEV ₁ - csökkenésen alapuló GOLD	4	C	D	≥2
	3			
2	1	A	B	0
1				
		mMRC < 2 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	tünetek
				exacerbáció- gyakoriság

„A” betegcsoport: alacsony kockázat, kevés tünet
Jellemzően GOLD 1 vagy GOLD 2 súlyossági csoport (enyhe/közepesen súlyos légúti obstrukció) és/vagy évente ≤ 1 exacerbáció és az mMRC <2 vagy a CAT pontszám < 10

„B” betegcsoport: alacsony kockázat, több tünet (panasz)
Jellemzően GOLD 1 vagy GOLD 2 súlyossági csoport (enyhe/közepesen súlyos légúti obstrukció) és/vagy évente ≤ 1 exacerbáció és a mMRC ≥ 2 vagy a CAT ≥ 10 pont

„C” betegcsoport – magas kockázat, kevés tünet
Jellemzően GOLD 3 és 4 súlyossági csoport (súlyos vagy nagyon súlyos légúti obstrukció) és/vagy évente ≥ 2 exacerbáció és az mMRC pontszám < 2 vagy a CAT-pontszám < 10.

„D” betegcsoport: magas kockázat és több tünet (panasz)
Jellemzően GOLD 3 és GOLD 4 súlyosságú betegek (súlyos, nagyon súlyos légúti obstrukció) és évente > 2 exacerbáció, az mMRC-pontszám ≥ 2 vagy a CAT-pontszám ≥ 10.

3.2.2.2. COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)

COPD II. rész

Prof. Dr. Szilasi Mária

3.2.2.2.1. A COPD kezelése

A COPD krónikus, progresszív lefolyású betegség, amelyet a légutak irreverzibilis szűkülete jellemez. A betegség korai stádiuma tünetmentes, a betegség alattomosan lassan fejlődik ki, így a betegek nem veszik észre az évek alatt kialakuló elváltozásokat. A COPD megelőzhető és kezelhető betegség, a korai felismerésnek igen nagy jelentősége van. A COPD kezelése komplex feladat, amely magában foglalja a betegség súlyosságának a felmérését, folyamatos gondozását, a kockázati tényezők kiiktatását, a stabil állapotú betegek gyógyszeres kezelését, az akut exacerbációk ellátását és a rehabilitációt.

A betegség prevenciójában fontos szempont a dohányfüst, a foglalkozási porok és kemikáliák expozíciójának a lakáson belüli és a külső környezet levegőszennyezettségének az ellenőrzése, az expozíció csökkentése vagy megszüntetése. A betegség kialakulásának illetve a már kialakult COPD progressziójának a megelőzésében leghatékonyabb és legolcsóbb megoldása a dohányzás elhagyása. A dohányzás abbahagyása az egyetlen beavatkozás, mely képes fékezni a bronchialis áramlási ellenállás progresszív fokozódását. A dohányzástól való leszokást segítő gyógyszeres kezelés jelentősége emelhető ki. A sikeres és tartós leszokás eléréséhez, ha a tanácsadás nem elegendő, minden esetben javasolt a farmakoterápia.

A nikotinfüggőség csökkentésében két első vonalbeli gyógyszercsoport szerepe bizonyított. A nikotintartalmú készítményeké és a bupropioné. Ezek alkalmazása a hosszútávú leszokási rátát megkétszerezi. A nikotintartalmú gyógyszerrel történő kezelés megbízhatóan növeli a tartós absztinencia arányát. Többféle kiszerezésben alkalmazható rágógumi, sublingualis tabletta, transzdermalis tapasz formájában forgalmazzák hazánkban. A kiszerezési formák hatékonysága között nincs bizonyított különbség. A tapasz a legelterjedtebb, mivel használata könnyebben elsajátítható és jobb compliance érhető el.

A bupropion egy atípusos antidepresszáns, ami segíti a dohányzástól való leszokást.

A vareniclin új nikotinmentes lehetőség a dohányzás leszoktatásában. Hatékony leszoktató program, tanácsadás, a dohányzástól való leszoktatás kiegészítőjeként igen jelentős.

A nemzetközi GOLD ajánlás (GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) alapján született a Magyar Tüdőgyógyász Társaság szakmai irányelve a COPD kezelésére.

Az újabb terápiás eredmények ismeretében a nemzetközi irányelvekben hangsúlyozott állítás, hogy a „COPD megelőzhető és kezelhető betegség”, elfogadható.

3.2.2.2.1.1. A stabil COPD gyógyszeres kezelése

A kezelés célja a tünetek megelőzése vagy mérséklése, az exacerbációk számának és súlyosságának csökkentése, a fizikai terhelhetőség és az életminőség javítása, mortalitás csökkentése.

A tüdőfunkció progresszív romlását a jelenleg rendelkezésre álló készítmények egyike sem képes bizonyítottan csökkenteni, azonban természetesen enyhítik a tüneteket és javítják az életminőséget.

A COPD farmakoterápiájának általános irányelvei:

- A klinikai tünetek súlyosságához illeszkedő, lépcsőzetesen bővülő kezelés.
- Rendszeres, folyamatosan azonos gyógyszerhatást biztosító terápia mindaddig, amíg a mellékhatások vagy a betegség súlyosbodása a „fenntartó” kezelés megváltoztatását teszik szükségessé.
- A „terápiás válasz” betegenként igen eltérő lehet: ennek gondos észlelése, a gyógyszeradagok szükség szerinti módosítása szükséges.
- A kezelés során az inhalációs gyógyszerbevitelt előnyben kell részesíteni, mivel így kisebb dózissal elérhető a kedvező hatás és kevesebb a mellékhatás.

Fontos kiemelni, hogy a farmakoterápia egyik formája sem képes a légúti obstrukció progresszív hanyatlását leállítani, erre csak a dohányzás felfüggesztése képes.

Tekintettel arra, hogy a COPD krónikus betegség, a betegség kezelésének integráns része a betegoktatás, beleértve a dohányzás-leszoktatás elősegítését segítő tevékenységet is. A beteg tájékoztatása a betegséget előidéző súlyosbító tényezőkről, dohányzók esetében a dohányzástól való leszoktatás jelentőségéről, a betegség természetéről, az inhalációs eszközök használatáról, az exacerbációk felismeréséről, a nehézlégzés minimalizálásának módszereiről, a terheléses tréning otthon is folytatható formáiról, mind fontos elemei a betegoktatásnak.

Az asztma lépcsőzetes kezelési elveivel ellentétben a COPD tartós (fenntartó) terápiájával, ha a tüneti kontrollt sikerül elérni, a kezelés redukciója (a terápia lépcsőn való lefelé lépés) nem jön szóba.

A terápia egyénre szabott kell, hogy legyen, melyhez a légúti obstrukció súlyossági fokozatai csak általános útmutatásul szolgálnak. A COPD konkrét klinikai eseteiben ugyanis a betegség súlyosságát számos más, nem „funkcionális” tényező is jelentősen befolyásolja, így a panaszok intenzitása, az exacerbációk gyakorisága és súlyossága, a szövődmények (pl. a vérgáz eltérések nagysága), a társbetegségek száma, jellege, az általános testi állapot és a betegség hatásos befolyásolásához szükséges gyógyszerek száma (gyógyszerrezisztencia, mellékhatások).

Farmakoterápia

A farmakoterápia egyik formája sem képes a légúti funkció progresszív hanyatlását megállítani a COPD esetén (az eddigi bizonyítékok igazolják).

Meg kell jegyezni, hogy két nagy klinikai vizsgálat utólagos elemzése bizonyította, hogy a GOLD II. stádiumban tartósan alkalmazva a hosszúhatású anticholinerg készítményt hosszú hatású béta-2 agonista, inhalációs kortikoszteroid kombinációjával a $FEV_1 < 60$ ref % súlyosságú COPD-ben csökkenti a funkcióvesztés mértékét. A gyógyszeres kezelés a tüneteket enyhíti, és a szövődmények valószínűségét csökkenti.

COPD farmakoterápiájának általános irányelvei:

- rizikófaktorok csökkentése
- nem csak FEV_1 alapján kezelünk, hanem figyelembe vesszük a súlyosságot meghatározó individuális tényezőket is, mint a tünetek mértékét, és az exacerbációk rizikóját
- a farmakoterápia egyik formája sem képes a légzésfunkció progresszív csökkenését érdemlegesen befolyásolni
- mind az anticholinergikumok, mind a béta-2 agonisták esetében a hosszú hatású szerek preferáltak a rövid hatásúakkal szemben; a hatékonyság és a mellékhatások vonatkozásában az inhalatív gyógyszerbevitel kedvezőbb az orális alkalmazásnál
- ha magas az exacerbáció rizikója, a hosszú hatású béta-2 agonista kezelés inhalációs kortikoszteroiddal történő kiegészítése javasolt
- tartós monoterápia orális vagy inhalációs kortikoszteroiddal nem javasolt
- a foszfodiészteráz-4 gátló roflumilast kedvező lehet az exacerbációk csökkentésére $FEV_1 < 50$ ref% betegekben krónikus bronchitises tünetek és gyakori exacerbációk esetén
- az influenza védőoltás csökkentheti a súlyos állapotromlás (pl. alsólégúti infekció miatti hospitalizáció) és halálozás rizikóját
- antibiotikumok csak az infektív exacerbációk vagy egyéb bakteriális fertőzések eseteiben indikáltak
- rehabilitáció javítja a terhelési toleranciát és az életminőséget, csökkenti a dyspnoet, fáradékonyságot azokban a COPD-s betegekben, akik már sík terepen, saját ütemű járás közben is fulladásra, fáradékonyságra panaszkodnak
- klinikai tünetek súlyosságához illeszkedik a fokozatosan bővülő kezelés

3.2. táblázat: A COPD gyógyszeres kezelése

súlyossági csoport	első választás	második választás	alternatív választás
A	rövid hatástartamú antikolinergikum sz.sz. vagy rövid hatástartamú beta2-agonista sz.sz.	hosszú hatástartamú antikolinergikum vagy hosszú hatástartamú beta2-agonista vagy rövid hatástartamú beta2-agonista + rövid hatástartamú antikolinergikum	theophyllin
B	hosszú hatástartamú antikolinergikum vagy hosszú hatástartamú beta2-agonista	hosszú hatástartamú antikolinergikum + hosszú hatástartamú beta2-agonista	rövid hatástartamú beta2-agonista+/vagy rövid hatástartamú antikolinergikum theophyllin
C	inhalációs kortikoszteroid + hosszú hatástartamú beta2-agonista vagy hosszú hatástartamú antikolinergikum	hosszú hatástartamú antikolinergikum + hosszú hatástartamú beta2-agonista	phosphodiesterase-4-gátló rövid hatástartamú beta2-agonista+/vagy rövid hatástartamú antikolinergikum theophyllin
D	inhalációs kortikoszteroid + hosszú hatástartamú beta2-agonista vagy hosszú hatástartamú antikolinergikum	inhalációs kortikoszteroid + hosszú hatástartamú antikolinergikum vagy inhalációs kortikoszteroid + hosszú hatástartamú beta2-agonista + elhúzódó hatástartamú antikolinergikum vagy inhalációs kortikoszteroid + hosszú hatástartamú beta2-agonista + phosphodiesterase-4-gátló vagy elhúzódó hatástartamú antikolinergikum és elhúzódó hatástartamú beta2-agonista vagy elhúzódó hatástartamú antikolinergikum + phosphodiesterase-4-gátló	karbocisztein rövid hatástartamú beta2-agonista +/vagy rövid hatástartamú antikolinergikum theophyllin

- rendszeres, folyamatos, azonos gyógyszerhatást biztosító terápia mindaddig, amíg a mellékhatások vagy a betegség súlyosbodása a „fenntartó” kezelés megváltoztatását nem teszik szükségessé

- a „terápiás válasz” és a mellékhatások előfordulása betegenként igen eltérő lehet: ennek gondos észlelése, a gyógyszeradagok szükség szerinti módosítása szükséges

A következő táblázatban a kezelés során alkalmazott gyógyszereket és kiszerezési formáit láthatjuk.

3.3. táblázat: A krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) alkalmazott hörgőtágító és gyulladáscsökkentő gyógyszerek formái és adagjai

Gyógyszer	Adagoló belégző*: MDI DPI (µg)	Inhalációs oldat (mg/ml)	Orális adagolás	Injekciós ampulla (mg)	Hatástartam (óra)
Rövid hatású β₂-agonisták fenoterol	100-200 (MDI)	1	0,05%-os szirup 5 mg-os tabl. és		4-6
salbutamol	100, 200 MDI és DPI	5	0,024%-os szirup 2,5, 5 mg-os tabl.	0,1, 0,5 0,2, 0,25	4-6 4-6
terbutalin	400, 500 DPI				
Hosszúhatású β₂-agonisták formoterol	4,5-12 (MDI és DPI)				12
indacaterol	150-300 (DPI)				24
salmeterol	25-50 (MDI és DPI)				12
Rövid hatású anticholinergikumok ipratropium bromid	20, 40 (MDI)	0,25-0,5			6-8
Hosszúhatású anticholinergikum tiotropium	18 (DPI)				24
Rövid hatású β₂-agonisták és anticholinergikumok kombinációja fenoterol/ipratropium	200/80 (MDI)	1,25/0,5			6-8
Elhúzó hatású xantin-származékok aminophillin			200-600 mg-os tabl.	240 mg	max. 24 (ezen belül változó)
theophillin			100-600 mg-os tabl.		max. 24 (ezen belül változó)
Inhalációs kortikoszteroidok beclomethason	50-400 (MDI és DPI)	0,2-0,4 0,20, 0,25, 0,5			
budesonid	100, 200, 400 (DPI)				
fluticason	50-500 (MDI és DPI)				
triamcinolon	100 (MDI)	40		40	
Hosszúhatású β₂-agonista és inhalációs kortikoszteroid kombináció formoterol/budesonid	4,5/80, 160 (DPI), 9/320 (DPI)				
salmeterol/fluticason	50/100, 250, 500 (DPI) 25/50, 125, 250 (MDI)				
Szisztémás hatású kortikoszteroidok prednisolon			5-60 mg-os tabl.		
metilprednisolon			4, 16, 32 mg-os tabl.		
foszfodiészteráz-4 gátló Roflumilast			500 µg		24

*MDI: metered dose inhalator – kézi adagoló aeroszolbelégző; DPI: dry powder inhalator – száraz porbelégző; SMI: smart mist inhaler

Hörgőtágítók

Az inhalált hörgőtágítók jelentik a COPD tüneti kezelésének az alapját. A hörgőtágítók három csoportját használjuk: inhalációs formában a β_2 -agonistákat és az anticholinerg szereket, valamint szisztémásan a xantinszármazékokat.

Legfontosabb jellemzőjük a kilégzés könnyítése a légúti simaizom relaxáció által.

Alkalmazhatók szükség szerint a rohamok oldására, vagy tartósan alkalmazva a panaszok megelőzésére, csökkentésére.

Fontos az inhalatív formában való gyógyszerbevitel, mert a kedvezőtlen mellékhatások előfordulásának kisebb az esélye, szemben a szisztémás alkalmazás esetén. A hörgőtágítók kombinációban való adása javíthatja a hatást, és az egymagában adott bronchodilatator dózisának emelésével való összehasonlításban csökkenti a mellékhatások kockázatát.

β_2 -receptor agonista hörgőtágítók

A rövid hatású β_2 -receptor agonisták a COPD bármely súlyossági lépcsőjében használhatók, szükség szerint a tünetek enyhítésére.

Ilyen készítmények a fenoterol, salbutamol, terbutalin. Maximális hörgőtágító hatásuk 15-30 perc alatt alakul ki, amely átlagosan 4-6 órán át tart.

Hosszúhatású hörgőtágító készítmények: salmeterol, formoterol. A salmeterol porinhalátor vagy hajtógázos aeroszolos formában, a formoterol porinhalátorként használható.

A hosszúhatású β_2 -agonisták legalább 12 órán át tartó hatástartamuk miatt alkalmasak a COPD-s betegek fenntartó kezelésére. Az inhalált β_2 -agonisták dózisa a COPD-ben biztonságosak. Nyugalmi sinus tachycardia vagy arrhythmia csak nagyon érzékeny betegekben alakul ki, illetve fokozódhat a fennálló tremor.

Anticholinerg szerek

Az anticholinerg szereket már régóta alkalmazzák az obstruktív légúti betegség kezelésére. Az anticholinerg szerek hatásmechanizmusa a COPD pathomechanizmusában legfontosabb szerepet játszó fokozott kolinerg tónus blokkolása.

Több készítmény van világszerte forgalomban. Az ipratropium bromid, mint rövid hatású szer, naponta többszöri, legalább 3-4-szeri adagolást igényel.

A rövid hatástartamú antikolinerg hörgőtágítók, a β_2 -sympathomimetikumokhoz hasonlóan a COPD bármely súlyossági fokozatában alkalmazhatók szükség szerint. Hatásuk hosszabb, mint a rövid hatású β_2 -agonistáké: átlagosan 6-8 óra. A tiotropium bromid inhalációval jut a tüdőbe egy Spiriva Handihaler nevű készülék segítségével, amelyet kifejezetten a COPD-ben szenvedő betegek számára fejlesztettek ki.

Jelen tudásunk szerint a hosszúhatású anticholinerg szerek a legperspektivikusabb készítmények a COPD kezelésében.

Az elhúzó hatású anticholinerg hörgőtágító tiotropium több mint 24 órán át mérsékli a tüneteket és szignifikánsan javítja a FEV₁ és FVC értékét, a fizikai terhelhetőséget, mérsékli a hiperinflációt és a panaszokat, valamint ritkítja az acut exacerbációk gyakoriságát.

Xantinszármazékok

A non-szelektív foszfodieszteráz-gátlók közül a leggyakrabban alkalmazott készítmények a theophyllin és az aminophyllin. A légúti simaizomsejtek cAMP tartalmának emelése révén vezetnek hörgőtágulathoz.

A theophyllin közepes hörgőtágító hatása mellett javítja a mucociliaris clearance-t, csökkenti a légúti gyulladást, bronchialis hiperreaktivitást és nehézlégzést, javítja a légzőizmok

kontraktilitását, a jobb és bal kamrai ejekciós frakcióját, a fizikai terhelhetőséget, valamint csökkenti a pulmonalis arterialis nyomást is.

A theophyllin szűk terápiás ablaka miatt szérumszint meghatározásokkal célszerű beállítani a nyújtott hatású készítmények napi adagját, a kívánt szérumszint 8-12 µg/ml.

A theophyllin metabolizmusát számos tényező és a gyakran alkalmazott gyógyszerek jelentősen befolyásolják, ezért a gyógyszer dózisének egyénileg kell beállítani.

COPD-ben monoterápiában való alkalmazásuk nem ajánlott, inhalált β_2 -agonistákkal és anticholinerg szerrel kombinációban javasolt.

Glükokortikoszteroidok

A gyulladásgátló gyógyszerek közül COPD-ben csak a kortikoszteroidoknak van létjogosultságuk.

A szisztémás hatású orális glükokortikoszteroidokat 8-12 napos kúrában régóta és sikerrel alkalmazzák a COPD acut exacerbációiban.

Az inhalációs glükokortikoszteroidok (ICS) rendszeres adása olyan panaszos COPD-s betegeknek indokolt, akiknek a FEV₁ értéke a referenciaérték < 50%-a, és ismétlődő exacerbációk vannak pl. legalább 3 exacerbáció az utóbbi 3 évben.

A rendszeresen adott ICS terápia csökkenti az exacerbációk számát, és ezáltal javítja az egészségi állapotot. Az ICS elhúzó hatású β_2 -receptor agonistával való kombinációban COPD esetén sokkal hatásosabb az acut exacerbációk gyakoriságának csökkentésében, a tüdőfunkció és életminőség javításában, mint az egyedi komponensek. Ilyen kombinációk a fluticason-salmeterol és a budesonide-formoterol. Tartós ICS kezelésnél a pneumonia és a diabetes fokozott kockázatára kiemelt figyelmet kell szentelni.

Foszfodiészteráz-4 gátlók

A szájon át adható PDE-4 gátló roflumilast nem rendelkezik érdemi hörgőtágító aktivitással, de salmeterol vagy tiotropium kezelés mellé adva tovább javítja a FEV₁ értékét. Exacerbációs előzménnyel rendelkező súlyos (III-IV. stádium) COPD-s betegekben a roflumilast csökkentette az exacerbációk előfordulását, azon belül a kórházi kezelést igénylő vagy halált okozó akut fellángolások számát is.

Mukolitikumok

A fokozott légúti váladéktermelés a COPD egyik vezető tünete, ezért számos vegyület hatását vizsgálták, hogy a köpetürítést megkönnyítsék, és így a légúti vezetőképességet javítsák. A leghatékonyabb módszer a dohányzás abbahagyása, a tüdő öntisztulását jelentősen javítják az antikolinerg hatású és β_2 -agonista hörgőtágítók, valamint a xantinkészítmények. Az N-acetilcisztein, karbocisztein, bromhexol, ambroxol in vitro csökkenti a nyák viszkozitását, de klinikai hatásukat nem támogatják egyértelmű bizonyítékok. Ugyanakkor az N-acetilcisztein erős antioxidánsként ritkítja a COPD acut exacerbációinak jelentkezését és a lefolyás súlyosságát is mérsékli.

Pneumococcus vakcináció:

A nemzetközi ajánlások többsége javasolja a vakcinációt COPD-ben, ha a beteg 65 évesnél idősebb, 5-6 évenként. Bizonyított, hogy a közösségben szerzett pneumonia előfordulás csökken 65 évesnél fiatalabb, kis légszési tartalékkal rendelkező (a FEV₁ alacsonyabb, mint a referencia-érték 40%-a) betegek csoportjában is.

Influenza vakcináció:

A súlyos COPD exacerbációinak szövődményeit hatásosan védi ki, az exacerbáció kialakulásának valószínűsége 50%-kal csökken a vakcinációban részesült csoportban, összehasonlítva a kontrollal.

Immunstimulánsok

Az OM85-BV (Broncho-Vaxom) a leggyakoribb légúti kórokozók liofilizált kivonatának keveréke, amely immunmodulátor hatású (a makrofágok működését aktiválja). A COPD exacerbációinak gyakoriságát ritkítja, súlyosságát enyhíti.

Köhögéscsillapítók

A köhögés, jóllehet gyakran a COPD kízó tünete, protektív hatású. Ezért a köhögéscsillapítóknak nincs helye a COPD terápiájában.

Tartós otthoni oxigénkezelés

A folyamatos otthoni oxigénkezelés (LTOT) a mai napig az egyetlen terápia, amely bizonyítottan jelentős élettartam-javulást eredményez tartósan hypoxaemiás COPD-s beteg esetén. Az általában orrszondán keresztül adagolt oxigénpótlást (palackból percenként kb. 1-3 l, oxigénkoncentrátorból 2-4 l) naponta legalább 15 órán át kell folytatni, hogy a klinikai tünetekre, túlélésre kifejtett előnyös hatások érvényesüljenek. Hozzáférhető cseppfolyós oxigénellátó rendszer is, ami lehetővé teszi a betegek lakáson kívüli mozgását és rehabilitációját.

Oxigén használat légi utazásnál

Jóllehet általában biztonságos a légi utazás, a krónikus légzési elégtelenségben szenvedő, folyamatosan O₂-kezelésben részesülők számára mégis ajánlatos a repülés ideje alatt 1-2 L/perccel megemelt O₂ adag.

Rehabilitáció

A rehabilitáció lényege, hogy csökkentse a tüneteket, panaszokat, fokozza a fizikai és emocionális részvételt a mindennapi aktivitásban és összességében javítsa a beteg életminőségét. A rehabilitáció a COPD-s betegek II-IV. súlyossági fokozatában a nem gyógyszeres terápia integráns része. A főként fizikai terhelés hatására fulladó COPD-s beteg terhelhetősége, így mozgásképesége csökken, kerülni fogja a megterhelő mozgást, mely dekondicionáláshoz, szociális izolációhoz, szorongáshoz, depresszióhoz vezet. E circulus vitiosus segít megszakítani a rehabilitáció. A rehabilitációs kúra elsősorban olyan légzéskárosodott COPD-s betegek esetében indokolt, akik az optimális kezelés ellenére fulladnak, fizikai terhelhetőségük erősen korlátozott.

A rehabilitáció lényege, hogy csökkentse a tüneteket, panaszokat, fokozza a fizikai és emocionális részvételt a mindennapi aktivitásban és összességében javítja a beteg életminőségét. A rehabilitáció a COPD-s betegek II-IV. súlyossági fokozatában a nem gyógyszeres terápia integráns része.

A pulmonális rehabilitáció komplex folyamat, melynek része: állapotfelmérés, farmakoterápia, légzőtorna, expectoráció és inhalációs technikák, mellkasi fizioterápia, terhelési tréning, diétás tanácsadás, pszichoszociális támogatás, betegoktatás.

Számos vizsgálat eredményének összegzése alapján ma már egyértelmű, hogy a pulmonális rehabilitáció javítja a terhelési kapacitást, csökkenti a nehézlégzés érzését, javítja az egészséggel kapcsolatos életminőséget, csökkenti a hospitalizációk és a kórházban töltött napok számát, csökkenti a COPD-vel kapcsolatos anxiétást és depressziót.

A COPD a légzőrendszer krónikus progresszív funkcióvesztéssel járó betegsége és az esetek 20-50%-ában kóros mértékű testsúlycsökkenésével jár. Az alultápláltság korrekciója a COPD fenntartó kezelésének fontos eleme: bizonyítottan javítja a betegek életminőségét és túlélését. A COPD acut exacerbációiban nagy energiataralmú tápszerek alkalmazása indokolt.

Sebészeti kezelés

Bullectomia: gondosan válogatott esetekben a bullectomia javítja a tüdőfunkciót és csökkenti a légzési panaszokat. Leginkább olyan nagy bullák esetében javasolt a bullectomia, amikor a diffúziós kapacitás normális vagy legfeljebb enyhén csökkent, nincs jelentős hypoxaemia, és a megmaradó tüdő perfúziója jó.

Tüdővolumen-redukciós műtét: A túltágult emphysemás tüdő egy részének sebészi eltávolítása a maradék tüdő rugalmasság-tartalékának felszabadítását és az emphysemás tüdőterületek nem szellőző légtereivel kapcsolatos „kompressziós” légzési munka csökkentését jelenti, mindez a dyspnoet jelentősen mérsékelheti.

Tüdőtranszplantáció: megfelelően szelektált, végstádiumban lévő, dominálónan emphysemás COPD-s betegcsoportban a tüdőtranszplantáció (egyoldali is) javította az életminőséget és a funkcionális kapacitást, de a túlélést befolyásoló hatás bizonytalan.

3.2.2.2.1.2. A COPD acut exacerbációja

A COPD acut exacerbációja a beteg állapotának elhúzódó (legalább két napon át) tartó rosszabbodása, amely hirtelen kezdődik, meghaladja a panaszok (dyspnoe, köhögés, és/vagy köpetürítés) napi ingadozását és az alapbetegség fenntartó kezelésének megváltoztatását teszi szükségessé.

A COPD kórlefolyásában a heveny fellángolások kiemelkedő jelentőséggel bírnak, mivel a progresszív funkcióvesztés felgyorsításával a klinikai állapot rosszabbodását idézik elő.

Az acut exacerbációk 2/3-át légúti infekció okozza, a többi eset nem purulens, mucoid exacerbáció.

Az exacerbáció súlyosságának megítélése:

Az exacerbáció megítélésekor figyelembe kell venni a COPD súlyossági fokozatát, a kísérő betegségeket és a megelőző exacerbációk kórlefolyását. A fizikális vizsgálatkor a haemodinamika és a légzőrendszer változásait regisztráljuk.

3.4. táblázat: Exacerbáció súlyosságának megítélése

	I. fokozat	II. fokozat	III. fokozat
Anamnézis			
kísérő betegség#	+	+++	+++
exacerbációk gyakorisága	+	+++	+++
a COPD súlyossága	enyhe/mérsékelt	mérsékelt/súlyos	súlyos
Fizikális lelet			
haemodinamikai értékelés	stabil	stabil	stabil/instabil
légzési segédizmok használata, tachypnoe	nem	++	+++
kezdeti terápia után perzisztáló tünetek	nem	++	+++
Diagnosztikus eljárások			
oxigén szaturáció	igen	igen	igen
artériás vérgáz	nem	igen	igen
mellkas röntgen	nem	igen	igen
kémiai labor [†]	nem	igen@	igen
gyógyszer vérszint [†]	ha lehet	ha lehet	ha lehet

köpet Gram festés és tenyésztés	nem ^s	igen	igen
EKG	nem	igen	igen

A táblázatban láthatjuk az exacerbációk I. II. III súlyossági fokozatba való besorolását. I. fokozat: otthon kezelhető a beteg, II. fokozat: a beteg kórházi elhelyezést igényel, III. fokozat: légzési elégtelenség áll fenn – intenzív osztályos elhelyezés mérlegelendő.

Hörgtágítók

A fenntartó kezelés módosítása szükséges, ha az obstrukció fokozódik. A COPD exacerbáció otthoni ellátásakor növelni kell a rövid hatású, elsősorban β_2 agonista bronchodilatátor dózisát és/vagy gyakoriságát.

A legmagasabb ajánlható adag rövid hatású β_2 agonista adagoló aeroszorból 3-400 μg 1-2 óránként, amíg a panaszok nem enyhülnek. Az ipatropium bromid hatása hasonló mértékű a COPD exacerbációban a rövid hatástartamú β -sympathicomimetikumokéhoz, kombinációjuk ajánlott a COPD akut exacerbációiban. Széles körű elterjedtségük ellenére a methylxanthinok alkalmazása COPD exacerbációban ellentmondásos.

Glükokortikoszteroidok

A szisztémás hatású glükokortikoszteroidok hatásosak a COPD akut exacerbációinak a kezelésében: meggyorsítják a gyógyulást és a légúti funkció visszatérését a kiindulási értékre. Az emelt dóziszú hörgőtágító kezelés kortikoszteroiddal való kiegészítése különösen fontos akkor, ha a mért FEV₁ alacsonyabb a referenciaérték 50%-ánál. Az ajánlott napi szteroidmennyiség 40 mg i.v., vagy 32 mg per os metilprednisolon.

Antibiotikum

A COPD akut exacerbációi idején változatlanul érvényesek az ún. Winnipeg kritériumok (fokozott dyspnoe, a köpet gennytartalmának, illetve mennyiségének fokozódása), amelyek alapján az exacerbáció három típusa különíthető el (3.4 táblázat). Mély légúti váladékmintákból kitenyészthető kórokozók a gyakoriság sorrendjében: Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Streptococcus pneumoniae és Moraxella catarrhalis, de kórokozó lehet a szokványos módszerekkel nem tenyészthető Chlamydia pneumoniae és Mycoplasma pneumoniae is. Az exacerbáció jellege és potenciális kórokozók alapján a 3.5 táblázatban felsorolt antibiotikumok választhatók.

3.5. táblázat: A COPD acut exacerbációinak leggyakoribb kórokozói

Csoport	Definíció	Leggyakoribb kórokozók
A-csoport	Enyhe exacerbatio, a kimenetelt rontó tényező nélkül	S.pneumoniae, H.influenzae, M.catarrhalis, Chlamydia pneumoniae, vírusok
B-csoport	Mérsékelten súlyos exacerbatio, a kimenetelt rontó valamely tényező jelenlétével	A-csoport+penicillin rezisztens S.pneumoniae vagy béta lactamase termelő baktérium, Enterobacteriaceae (K.pneumoniae, E.coli, Proteus stb.)
C-csoport	Súlyos exacerbáció, P.aeruginosa veszélye mellett	B-csoport+ P.aeruginosa

A következő táblázatban az ezekre ható antibiotikum ajánlatokat láthatjuk.

3.6. táblázat: Az exacerbatio súlyossága alapján valószínűsített kórokozók és az ezekre ható antibiotikumok

Csoport	Orális kezelés	További orális lehetőségek	Parenterális kezelés
A-csoport	Béta-laktámok (béta-laktamáz aktivitású baktérium esetén nem megfelelő), tetracyclin, trimethoprim-sulfamethoxazol	Béta-laktamáz inhibitor + béta-laktám, makrolidok (azithromycin, clarithromycin, roxithromycin), II., III. generációs cefalosporinok, ketolidok (telithromycin)	
B-csoport	béta-laktamáz-gátló+ béta-laktamáz	Légúti fluorokinolonok (levofloxacin, moxifloxacin)	Béta-laktamáz inhibitor + béta-laktám, II., III. generációs cefalosporinok, légúti fluorokinolonok (levofloxacin, moxifloxacin)
C-csoport	Fluorokinolonok (ciprofloxacin, levofloxacin napi 750 mg adagban)		fluorokinolonok (levofloxacin 750mg/die, ciprofloxacin) vagy anti-pseudomonas béta laktám

Az enyhe exacerbáció területen kezelhető. A középsúlyos állapotromlás, ha a megkezdett terápia ellenére néhány órán belül nem javul, kórházi beutalást igényel. A súlyos exacerbáció minden esetben azonnali kórházi ellátást tesz szükségessé.

A megfelelő antibiotikum kiválasztása életmentő lehet. Magyarországon a *S. pneumoniae* törzsek amoxicillin-rezisztencia gyakorisága kb. 15% (ez elsősorban a harmadik generációs orális cephalosporinok hatásvesztésével párosul), a makrolid rezisztenciáé kb. 40%. Ez utóbbit a COPD akut exacerbációinak enyhébb formáiban is ajánlott mérlegelni. A megfelelő antibiotikum választás érdekében érdemes a hazai rezisztencia viszonyokról rendszeresen tájékozódni (www.oek.hu).

Kontrollált oxigén terápia

Az oxigénkezelés a COPD exacerbáció kórházi kezelésének kiemelten fontos tényezője, melynek célja a megfelelő oxigén szint elérése ($\text{PaO}_2 > 60 \text{ Hgmm}$ vagy $\text{SaO}_2 > 90\%$). Az oxigén kezelés megkezdését követően 30-60 perc múlva artériás vérgáz vizsgálat szükséges annak megítélésére, hogy nem alakult-e ki szignifikáns CO_2 retenció ill. acidózis.

Nem invazív gépi lélegeztetés (NIV)

A NIV csökkenti a respiratorikus acidózist (emeli a pH-t, csökkenti a PaCO_2 -t), csökkenti a légzésszámot, mérsékli a dyspnoe súlyosságát, és megrövidíti a kórházi tartózkodás idejét. Alkalmazásakor csökken az intubáció igénye. A NIV kudarca esetén intubációt követően kontrollált gépi lélegeztetésre alkalmas osztály (ICU) legyen a közelben.

3.2.3. A légúti allergiás kórképek fogalma, kritériumai, patogenezisének alapjai Dr. Brugós László

3.2.3.1. Az allergia története

Az allergiás betegségek (allergiás rhinitis, asthma bronchiale, atopiás dermatitis) komplex pathofiziológiai zavarok, melyekben két tényező (környezeti- és genetikai-) játszik jelentős szerepet.

A kórkép létezéséről először *Charles Blakely* számolt be 1873-ban, *catarrhus aestivus* néven említve a szénanáthát és a pollen-asthmát, bizonyítva a tünetek összefüggését a fű és a széna jelenlétével. (Nyáron kaszált fűvet tárolt padlásán és saját magán bizonyította a tünetek

megjelenését télen a fű hatására). Allergiás tüneteknek és betegségeknek megfelelő leírások már az ókorból és ezt követően is léteztek. A kórfolyamat leírása akkor kezdődött, mikor a kórokozókkal és toxinjaival szemben vaccinák előállításával próbálkoztak a XIX. század második felében. *Von Behring* nevezte **hiperszenzitivitás**nak azt a váratlanul heves (néha akár halálhoz vezető) választ, amit egyes állatoknál észlelt a diphtériatoxin második beadása alkalmával, vagy *Portier* és *Richet* 1902 hasonló körülmények között észlelt reakciót, mivel nem védettséget (prophylaxis), hanem ellenkezőleg, **anaphylaxiát** is okozhatott. Magát az **allergia** terminust *von Pirquet*-nek köszönhetjük, aki 1906-ban nevezte így a szervezet megváltozott válaszkészségét idegen anyagokkal szemben, vagyis allos-(más, másként) -ergein (dolgozni).

Számtalan adat bizonyítja, hogy az allergiás betegek száma és az **atopiás** állapot folyamatosan növekszik világszerte, és növekedése összefüggésbe hozható az úgynevezett nyugati civilizációs életvitellel, ami az allergiás betegségeket megkülönböztetett egészségpolitikai problémaként veszi figyelembe. Egyre nagyobb figyelmet kell szentelni az olyan új allergiás betegségeknek, mint a latex és a mogyoró elleni érzékenységnek, melyek 30-40 évvel ezelőtt szinte alig léteztek, ma viszont komoly életveszélyes állapotokat képesek előidézni. Közben folyik a vita és a kutatás az okok felderítésére. Ami tény, hogy az allergiás kórképek jelentős mértékben növekednek, de a megnövekedett expozíció is kiváltója az újabb és újabb szenzitivizációknak.

3.2.3.2. Definíciók

Kezdjük a XX. század modern járványának is nevezett allergiás kórképekkel való ismerkedést az alapokkal. Az allergológia nem fejlődött volna ilyen mértékben az immunológia és más biológiai tudomány elképesztő méretű és ütemű fejlődése nélkül. Ezért bevezetőben ismertetném a kórképhez kapcsolódó „kulcsszavakat”.

Hiperszenzitivitás: ha egy egyén a környezetéből olyasvalamire reagál, amire a másik egyén nem. A reakció káros és kóros eltéréseket hoz létre. A Gell és Coombs ma is használt beosztása szerint létezik I., II., III. és IV. típusú hiperszenzitivitás, vagy immunopathológias reakció. Az allergia az I. típusú, azonnali reakció vagy anaphylaxiás kórképhez tartozik.

Az **allergia** akkor jön létre, ha a hiperszenzitivitást immunmechanizmusok (főleg IgE és IgG₄ típusú antitestek) közvetítik. Ez egy fölösleges és káros immunválasz, mely idegen anyagokkal szemben (allergének) jön létre.

Az **atopia** egy adott egyén genetikai adottsága, hogy a környezetben lévő ártalmatlan anyagokkal szemben nagy mennyiségű IgE antitestet termeljen. Az atopia akkor van jelen, ha az allergia IgE mediált, és az azonnali bőrpróba pozitívásával lehet kimutatni.

3.2.3.3. Az allergia, mint „nem-fertőző járvány”epidemiológiai háttere

Az allergia és az asthma prevalenciája, új esetek előfordulása folyamatosan és dokumentáltan növekszik. A világ lakosságának közel 40%-a atopiás, a gyerekek majdnem 10-15%-a asthmás, ami közel 100-150 millió betegnek felel meg, és így a gyermekkori asthma az első helyen álló krónikus betegség ebben a korcsoportban, és – mivel a fő hospitalizációs, munkahelyi és iskolai hiányzási ok is egyúttal – hihetetlen mértékben megterheli az egészségügyi költségvetést.

3.2.3.4. A szenzitivizáció útja

Az allergének a szervezetbe több úton kerülhetnek be.

- a légutak nyálkahártyája: háziporatka, pollenek, háziállatok szőre, gombák, foglalkozási tényezőkhöz kötött anyagok
- a gyomor-bél rendszer nyálkahártyája: élelem, gyógyszerek
- a conjunctivális mucosa
- bőrön keresztül: rovarcsípések vagy i.v/i.m/.s.c injekciók formájában.

Az első expozíció vagy találkozás váltja ki az IgE, allergénspecifikus antitest termelését. Az IgE cytophil, vagyis szinte teljes mértékben kötődik a sejteken (hízósejtek, basophilek, macrophagok stb.) levő specifikus IgE receptorokhoz (éRI és éRII), és csak igen kis mennyiségben vannak jelen a keringésben. Ezért is volt olyan nehéz jelenlétüket bizonyítani, de 1966-ban sikerült *Ishizakának* és *Johanssonnak*. A következő találkozások során allergén-IgE kereszt kötődés jön létre és ennek következménye, hogy a sejtek, melyekhez az IgE kötődik (főleg a hízósejt, de a basophil is) degranulálnak és mediátoranyagokat (hisztamin, leukotriének stb.) bocsátanak ki. Ezek az anyagok váltják ki az **allergiára jellemző klinikai tüneteket**: a fokozott vascularis permeabilitást, az ennek következtében létrejövő oedemát, az angioneurotikus oedemát, ha drámaian zajlik le, collapsust vagy anaphylaxiás shockot vált ki, nasalis hypersecretióval és bronchialis hypersecretióval. A simaizomgörcs hörgőspazmus formájában jelentkező az **asthmára jellemző**. A vascularis hyperpermeabilitás alapja a bőrkiütéseknek is. Hogy a klinikai tünet milyen és hol jelenik meg, az attól függ, hogy mi a célszerv, vagyis az a szerv, melynek nyálkahártyájában fixálódik a specifikus IgE, és zajlik le a mediator felszabadulás az allergén bejutását követően.

Nem minden atopiás egyén lesz allergiás, csak minden negyediknek alakul ki egy vagy több allergiás betegsége, ami az enyhe rhinitistől az életveszélyes állapotot is okozható asthmáig, és szisztémás anaphylaxiás reakcióig terjedhet. Sok tanulmány igazolta, hogy az elmúlt évtizedek alatt az allergiás és asthmás betegségek száma jelentősen növekedett, kb 4% 10 év alatt, és a növekedés főleg a fejlett iparral és életszínvonallal rendelkező országokat érinti, vagyis egy civilizáció- és életmódfüggő betegség.

A szenzitizációs folyamat a korai gyermekkorban kezdődik, és táplálékokkal szembeni: tej, tojás. Különböző ekcémás és ételallergiás formában jelentkeznek a tünetek, de 4 éves kor körül már a legtöbb gyermek tolerálja az étel-allergéneket, viszont sokan közülük szenzitizálódnak az inhalációs allergénekkal szemben: háziporatka, állati szőrök, pollenek, gombák és a következő korosztályban megnő az asthma és a szénanátha prevalenciája, amit „allergiás marsnak”, vagy az allergia természetes haladásának neveztek el. A gyermekkori allergiás betegségeket (rhinitis, asthma) a betegek közel 50%-a „kinövi”, mire eléri a felnőttkort, de fiatal felnőttkorban is jelentkezhet az allergia első alkalommal, anélkül, hogy addig valamilyen panasz lett volna az illetőnek. Ezekben az esetekben a pozitív allergiás családi anamnézis igen fontos közös nevező.

3.2.3.5. A különböző allergiás betegségek prevalenciája

A gyermekkori asthma előfordulási aránya a fejlett országokban 8-30% között mozog. A kérdőívekkel szerzett, saját bevalláson alapuló adatok szerint 20-30%, míg a szigorúbb kritériumokon alapuló (sípoló légzés+hörgő hyperreaktivitás igazolása) adatok „csak” 8-15%-ra teszik az érintettek számát. Fontos kiemelni, hogy az asthmára költött összeg majdnem 80%-át költik el a betegek amúgy csak 20%-át kitevő súlyos asthmásokra, és a maradék 20% kerül felhasználásra a betegek 80%-ánál, akik kevésbé súlyos tüneteket mutatnak.

Az allergiás rhinitis a lakosság kb.20-24%-át érinti, majdnem fele-fele arányban intermittens vagy szezonális és perszisztens vagy perennialis formában. Akárcsak az asthma, a rhinitis allergica prevalenciája is folyamatosan nő. Gyakori az allergiás rhinitis és az asthma közös előfordulása. Léteznek olyan vélemények is, hogy ezen betegségek azonosak, mivel a közös légutak egy-egy különböző szakaszát érintik, ahol a válaszkészség is különböző (gazdag

capilláris érhálózat az orrnyálkahártyában, simaizom a hörgőkben), de az allergiás reakció és mechanizmus lényegében ugyanaz. Ezért egyesek véleménye szerint szinte nincs is allergiás asthmás beteg rhinitis és /vagy sinusitis nélkül. **Az allergiás rhinitis kb 20-28%-ban idővel, ahogy az allergén expozíció fokozódik, asthma bronchiale alakul ki; ez a tény indokolja a tüdőgyógyászok különös érdeklődését az allergiás rhinitis iránt.**

A korai gyermekkorban az atópiás ekcéma előfordulása 10-12%-ra tehető, és gyakran társul hozzá angioneurotikus oedéma is, ami aztán a betegek felénél felnőttkorban is megmarad.

Az ételallergia meghatározója az étellel szemben kialakult adverz reakció, melynek immunológiai alapja kimutatható. A leggyakoribb ételallergiát jelző tünetek: urticaria/angioneurotikus oedéma, hányás, diarrhoe és ritkábban anaphylaxiás shock. A gyakoribb ételek, amivel szemben az említett tünetek jelentkeznek: tehéntej, tojás, gyümölcsök, dió, mogyoró, hal és gabonafélék. A tehéntej allergia 3-4%-ra tehető, míg a tojással szemben 2-3% és gyakori korai gyermekkorban és ritkán marad fenn 3 éves kor után. A fogyasztással párhuzamosan nő az amerikai mogyoróval szembeni allergia, kb. 0,5%-ra tehető.

Az anaphylaxiás reakció gyakran életveszéllyel jár. Nem válogatott populációban 0,1%-ban egy alkalommal jelen volt egy anaphylaxiás reakció. A leggyakoribb okok: gyógyszerek, rovarcsípés, latex és ételek (főleg mogyoró).

3.2.3.6. A genetikai tényezők és a környezet hatása az allergiás betegségek kialakulásában

Az allergiás betegségek alapja a gének és a környezeti hatás interakciója. Bizonyíték erre, hogy a betegség halmozottabban jelentkezik egyes családokban, ahol a genetikai állomány megközelítően hasonló és a prevalencia lényegesen különbözik egyes országok összehasonlításakor. De ugyanakkor a környezetnek óriási szerepe van a gének expressziójában, ezt bizonyítja a hasonló genetikai háttérrel rendelkező populációban széles eltéréseket mutató prevalencia.

Az atopia genetikáját vizsgálva észlelhetjük, hogy az IgE hasonló módon növekedett az allergiás betegségekkel. Szinte teljesen biztos, hogy **az IgE gének és az atopia expresszióját a Th₂ lymphocita populáció túlsúlya** okozza. Az atopiára való hajlam az élet nagyon korai időszakában határozódik meg. Az intrauterin és a korai csecsemőkorban létrejött hatások befolyásolják az atopia későbbi fejlődését. Az intrauterin környezet Th₂ lymphocita populáció túlsúlynak és az IgE termelésnek kedvez, a „kilökődést” elősegíthető Th₁ lymphociták ellensúlyozása miatt és elősegítheti az atopia kialakulását.

A születést követően a természet egy switch-mechanizmust „épített be”, ami a korai gyermekkorban működésbe lép és ellensúlyozza, visszafordítja a meglévő Th₂ túlsúlyt.

Léteznek olyan környezeti hatások, melyek elősegítik a switch-et és így az allergia ellen protektív, védő hatást fejtenek ki.

Protektív hatások:

- Étrendbeli hatások: halolaj, zöldségek, gyümölcsök, antioxidánsokban gazdag élelem, a terhesség alatt megfelelő anyai diéta, anyatejvel történő lehető leghosszabb táplálás.
- A gastrointestinális flóra korai kialakulása, főleg gram negatív baktériumokkal, melyek gátló hatással vannak az IgE termelésre és csökkentik a Th₂ lymphocita populációt. Ide tartozik a háziállatok szerepe is a baktériumokkal való korai kontaktus kialakulása céljából. Ez utóbbi „higiénia hipotézis” néven ismert, és összefüggésbe hozza az allergiás kórképek korai és súlyosabb kialakulását olyan környezetben, ahol nincsenek kórokozók, **nincs megfelelő immunológiai „inger” a Th₁ lymphocita populáció fejlődéséhez.** Részben ez a tény is hozzájárul, hogy a nyugati, civilizált életkörülmények, ahol minden steril, tiszta, korán vaccinálnak és használnak

antibiotikumot, nagyobb számban idéznek elő allergiára hajlamosító Th₂ lymphocita populáció túlsúlyt.

Nagy létszámú család, ahol a gyermekek egymástól korán megkapják a fertőzéseket és ezzel fokozzák a Th₁ populációt.

- Fertőzések (tbc és korai légúti infekciók).
- Megfelelő orvosi tanácsadás és ellátás lehetősége.
- **Fokozzák az allergia kialakulásának lehetőségét, részben lassítva a Th₁ irányában a switch mechanizmust, részben közvetlen módon fokozva az IgE termelését.**
- Környezeti, még a prenatális dohányfüst expozíció is.
- Jól szigetelt lakások, központi fűtés, fokozzák a házon belüli nedvességet és meleget, ami az atkáknak és a gombáknak kedvez.
- Étrendi hibák: sokszorosan telített zsírsavakban szegény diéta, nem megfelelő diéta a terhesség alatt.
- Fokozott allergén expozíció: házi poratka, svábbogár, macska, kutya, patkány, egér, gombák stb.
- Környezeti ártalom: közlekedés (főleg dieselmotor) okozta levegőszennyezés, SO₂, Nox. A dieselmotorok égési termékei gyorsan és drámai módon képesek csökkenteni a csillószőrök mozgásának frekvenciáját, és dózistól függően fokozzák az allergén retencióját a légutakban.
- Kislétszámú család, egykék.

A korai expozíciónak és az allergén mennyiségének is jelentős szerepe van az allergia kialakulásában. Ha a házi poratka expozíció meghaladja a 10 ng/g koncentrációt, akkor 11 éves korra az asthma megjelenésének rizikója az érintett populációban 4,8-szeresére nő. Ugyanakkor, szerencsére létezik egy ellenregulációs tényező is. Ha 1 éves korig a gyermek magas Der p 1 (a házi poratka fő antigén determinánsa) koncentrációnak van kitéve, tolerancia is kialakulhat, és késik az asthma megjelenése a házi poratkára érzékenyek körében. Hasonló a helyzet a macskaszőr allergia esetén is.

Az allergiás kórképeket létrehozó mediátoranyagok nemcsak immunreakció következtében szabadulhatnak fel, hanem immunreakció nélkül vagy nonspecifikus úton is (vegyi anyagok, farmakonok, vegetatív ingerek, emóció stb. hatására). Ilyenkor megtévesztésig utánozzák az allergiás reakciót. Egy gondosan felvett anamnéziszből kiderül, hogy a reakciót megelőzően allergén bevitel nem történt. Az **allergoid** vagy **"allergic-like"** reakciókat kontrasztanyagok, opiátok, kuráre-származékok idézhetik elő **leggyakrabban, mivel a bazofil sejtek és a mastocyták degranulációját okozzák.**

A regulációs T sejtek (T reg) szerepe allergiában.

Abban a folyamatban, minek következtében egy allergén felismerését tolerogen hatás vagy gyulladáshoz vezető reakció kialakulása és fenntartása követi, az allergén-specifikus T sejtek citokintermelésének fontossága elsőrendű. Az IL-10 és TGF- β termelő T sejteknek jelentős a szerepük az allergénekre adott válaszreakciók kibontakozásában.

3.2.3.7. Az egyes allergiás reakciók jellemzése

Az **I. típusú, azonnali reakció** vagy **anaphylaxiás reakció** esetén érdemes megemlíteni az atopia és az anaphylaxia fogalmát. Az atopia (Coca nevezte így) az egyén genetikailag örökölt tulajdonsága; lényege, hogy természetes körülmények között, normális koncentrációjú környezeti anyagokkal szemben **sokkal több IgE** molekulát termel, mint más, nem atopiás egyén. Az **anaphylaxiához** nem feltétlenül szükséges a genetikai háttér, elég az idegen anyag magasabb koncentrációja és huzamosabb expozíciós idő. Ehhez hasonló helyzet, kísérleti körülmények között alakul ki inkább, de előfordulhat „természetes”

körülmények között is. Az I. típusú allergiás reakcióhoz tartozik **az allergiás rhinitis és az asthma bronchiale** valamint **az atopiás dermatitis**.

A **III. típusú**, immunkomplexek által létrehozott reakció extrinsic allergiás alveolitist, pneumonitist és egyes gombafajok által előidézett asthma bronchialét okozhat (bronchopulmonalis aspergillosis). Itt kétfajta reakciót különböztetünk meg az antigén és antitest koncentrációja szerint. Ha a reakció során több a szervezetbe bejutott allergén mennyisége, mint a jelenlévő antitesteké, akkor a létrejött immunkomplexek szolubilissá válnak, és a keringésbe kerülnek, a capillarissokban (vese, endocardium, ízületek, tüdőcapillarissok) kicsapódnak, majd megkötik a komplementet. Ez mediátor-felszabaduláshoz vezet, s a mediátorok gyulladást idéznek elő. Ha a szervezetben meglévő ellenanyagok mennyisége több, mint a bekerülő antigéneké, akkor a bejutás helyén a túlsúlyban lévő antitestmolekulák immunkomplexeket képeznek, megkötik a komplementet és helyben jön létre az allergiás reakció (**Arthus reakció**).

Elméletileg bármilyen exogén anyag lehet allergén. Minden allergén antigén is, de nem minden antigén viselkedik egyúttal allergénként. Egyes anyagok gyakrabban váltanak ki allergiát.

A mindennapi gyakorlatban allergiás kórképek alatt az I. típusú, azonnali reakciókat szoktuk érteni és atopiás, valamint anaphylaxiás kórképekként említjük őket.

3.2.4. Az allergiás rhinitis Prof. Dr. Szilasi Mária

3.2.4.1. Definíció

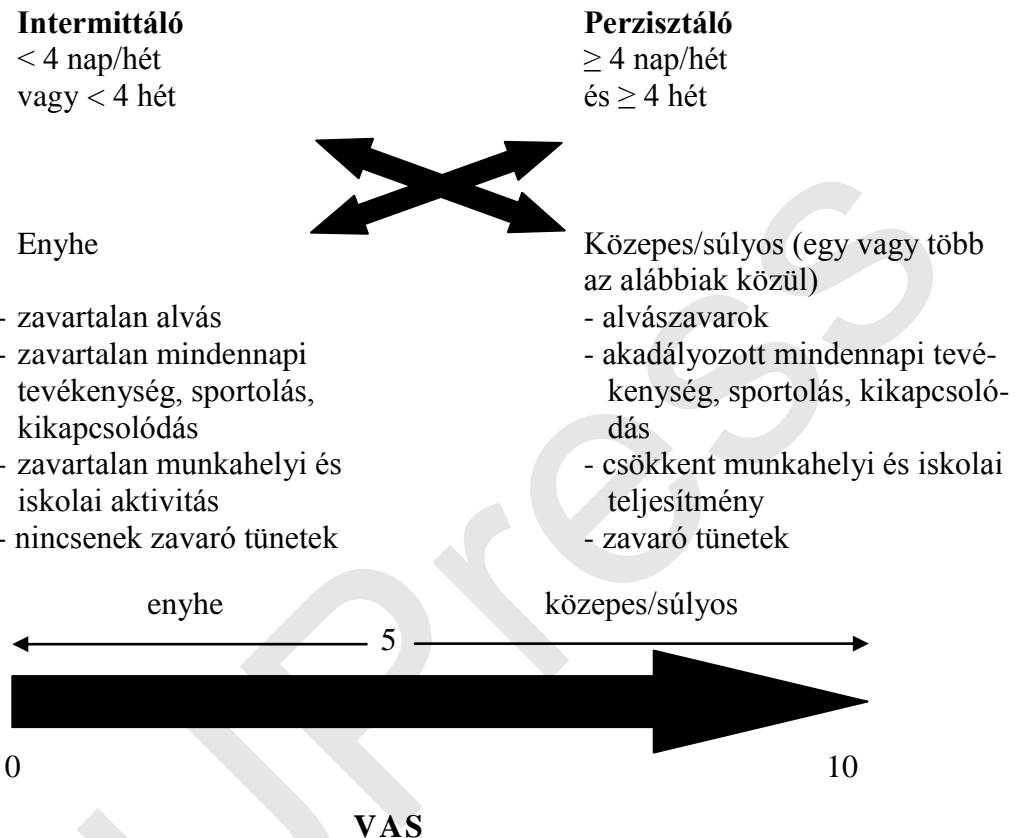
A rhinitis az orr nyálkahártyájának és submucosájának gyulladós folyamatokkal jellemzett elváltozása (gyulladás), amelyben az alábbi tünetek legalább egyike hetente több napon keresztül, napi egy vagy több órán át fennáll: orrfolyás, tüsszögés, orrdugulás, orrviszketés.

A rhinitiseket eredetük szerint a következőképpen osztályozhatjuk:

- a) Allergiás rhinitisek
 1. szezonális
 2. perennialis (nem szezonális)
- b) Infectios eredetűek
 1. virális
 2. bakteriális
 3. specifikus
- c) Egyéb eredetűek
 1. idiopathiás
 2. nem allergiás Rhinitis Eosinophil Szindromával (NARES)
 3. vasomotor rhinitis
 4. hormonális
 5. foglalkozási
 6. környezeti
 7. ételmszer által kiváltott
 8. gyógyszer által kiváltott
 9. emocionális
 10. atrophias
 11. gastro-oesophagealis refluxhoz társuló

Az allergiás rhinitist korábban az antigén jelenlétének időbelisége alapján szezonális, perennialis típusokra osztottuk, ami azonban nem a legmegfelelőbb felosztás. A javasolt új felosztás a tüneteket, intenzitásukat és az életminőség jellemzőit veszi figyelembe. Ezek alapján megkülönböztetünk a tünetek időtartama szerint: intermittáló vagy perzisztáló betegségformát. A tünetek súlyossága szerint pedig „enyhe” vagy „közepes/súlyos” formát.

3.4. ábra: Az allergiás rhinitis új felosztása (kezeletlen betegek esetén)



Eü. Közlöny LX. évf. 7. 1584-1603, 2010.
<http://www.whiar.org/>

3.2.4.2. Etiológia

3.2.4.2.1. Allergének

Az aeroallergéneknek fontos szerep jut az allergiás rhinitisben. Az allergének döntő többsége belégzés útján jut a szervezetbe. Ezek a részecskék a nyálkahártyán lerakódva váltják ki az allergiás gyulladást. A pollenek a szabadtéri allergének. A növények virágzásának megfelelően a tünetek szezonális megjelenésűek.

Három fő pollenszezont különböztetünk meg Magyarországon.

Kora tavaszi:

Márciusban már panaszt okoznak a korán virágzó fák, nyírfa, éger, mogyoró, valamint a pitypang és a korai fűvek pollenjei is szerepet játszanak.

Kora nyári: (május-június)

A fűfélék (réti komócsin, angolperje) valamint a gabona virágpora, majd a kukorica, csalánfélék, fekete üröm, lándzsás útifű a panaszok kiváltói.

Őszi:

Igen nagy problémát okoz Magyarországon a parlagfű elterjedése (**ragweed** vagy **Ambrosia elatior**), amely csúcsvirágzása augusztusban van, és a fagyok beálltaig okoz panaszokat. Az ebben az időszakban virágzó üröm és gyomnövények szintén jelentős szerepet játszanak.

A beltéri allergének közül a háziporatkák, állati eredetű allergének, penészgombák és toll szerepe emelhető ki.

A háziporatkák a háziporban élő, szerves részecskékkel táplálkozó atkák, mikroszkóp nagyságú (kb. 0,1-0,5 mm) rovarok, amelyek kedvelik a nedves, párás, sötét, meleg környezetet. Az atkák ürülékében található fehérje okozza az allergiát az arra érzékenyekben.

A környezetben lakó vagy az emberek otthonában élő állatok szőre, hámtörmeléke, nyála és vizelete – a bennük lévő fehérjemolekula miatt – szintén okozhat allergiát. A leggyakoribb allergénforrások a kutya és a macska, de gyakoriak a ketrecben tartott kisállatok és a madarak is, gondolni kell a libára, kacsára, tehenre, birkára, kecskére, lóra és sertésre is. A perennialis allergiás nátha harmadik legfontosabb lakáson belüli oka a penészgomba. Az atkához hasonlóan a meleg és nedves helyeket szereti, ilyen hely bőven akadhat a lakásban: nedves, dohos részek a falon és a tapétán, a szobanövényeken, az ablakkereten, az élelmiszerekben stb.

3.2.4.2.2. Pollutánsok (levegőszennyező anyagok)

A beltéri levegőszennyezés kiemelkedő jelentőségű, mivel iparosodott országokban az emberek idejük több mint 80 %-át zárt terekben töltik.

A beltéri szennyező anyagok közé a házi allergénekén kívül légnemű pollutánsokat is sorolunk, melyek közül a dohányfüst a legfontosabb. A „városi típusú” szennyeződés elsősorban közlekedési eredetű.

A legfontosabb levegőszennyező anyagok közé az ózon, a nitrogénoxidokat és a kéndioxidot soroljuk.

A dízelmotorok szennyező anyagai fokozhatják az IgE termelést és súlyosbíthatják az allergiás gyulladást.

Az aszpirin és más nonszteroid gyulladáscsökkentők rhinitist és asthmát is kiválthatnak.

3.2.4.3. Pathomechanizmus

Tanulmányok bizonyították az eosinophil légúti gyulladás létrejöttét, az endothelialis és epithelialis adhesiós molekulák fokozott expressióját, ugyanúgy mint a chemokinek és cytokinek jelentőségét. Az infiltráló leukocytákból, az ott lévő sejtekből, mint a hízósejtekből felszabaduló mediátorok mind a tüneteket, mind a nasalis nem-specifikus hiperreaktivitás létrejöttét okozhatják.

A hízósejtekből felszabaduló hisztamin a fő mediátor a szezonális és perennialis allergén expositióban, de más mediátorok, mint a leukotriének, prostaglandinok és kininek is hozzájárulnak a tünetekhez a neuralis és vascularis receptorokhoz való kölcsönhatásaikon keresztül.

Két klinikai fázist különböztetünk meg: **korai fázis**: erre jellemző, hogy az allergénprovokáció után azonnal jelentkezik és a tüszögés, viszketés, vizes orrfolyás a jellemző tünet, a **késői fázis**, amely általában több óra múlva lép fel, jellemző tünete a gátolt orrlégzés. A korai fázis elsősorban a már említett hisztamin (a hízósejt granulomáiban készen álló), valamint tripáz hatására jön létre, a késői fázis a sejtmembránban újonképzett mediatorok bradikinin, prostaglandinok, leukotriének és vérlemezkeaktiváló faktor hatására alakul ki.

Az idegrendszernek is szerepe van a tünetek kialakulásában, chronicus és peptiderg idegekből neuropeptidek szabadulnak fel. **Az allergiás rhinitisre jellemző Th2 cytokinek, mint az IL-4, IL-5 fokozott expressziója a nasalis mucosában, valamint a hízósejtek jelenléte is fontos**, mindezeknek fontos szerepe van az eosinophilek szelektív rekrutálásában és túlélésében. Ezeket a cytokineket a T-lymphocyták termelik.

Az eosinophilek által helyileg termelt cytokinek mint például az IL-5 és GM-CSF, valamint az epithelsejtek által termelt cytokinek és chemokinek eredményezik a szöveten belül az eosinophilek perzisztálását.

Az epithel- és endothel sejtekre jellemző, hogy aktív szerepük van az allergiás gyulladásban, felszínükön adhéziós molekulák expressziója figyelhető meg és cytokintermelésük is jelentős. Az újabb ismereteink szerint a tünetmentes allergiás rhinitises betegek esetében is észlelhető az epithelsejtekben a fokozott mértékű adhéziós molekulák expressziója, ami alapján felvetődik, hogy ne a tüneteket, hanem a betegséget kezeljük. Így tehát a folyamatos, preventív terápiát kell előnyben részesíteni.

3.2.4.4. Epidemiológia

Az allergiás rhinitisben szenvedő betegek száma nemcsak világszerte, hanem hazánkban is emelkedik. Fejlett országokban **az átlag népesség 10-20 %-át érinti.**

Magyarországon 2012-ben 308.802 volt a nyilvántartott betegek száma.

A különböző tanulmányok az európai országokban a rhinitis allergica prevalenciájának növekedését mutatják az elmúlt évtizedekben.

Zömében a fiatal felnőttkor betegsége.

3.2.4.5. Tünetek

A legfontosabb tünetei a tüsszögés, orrfolyás, viszketés, orrdugulás. Ezen tünetekhez társulhat conjunctivitis viszketéssel, váladékózással, könnyezéssel, szemhéjoedemával.

A nyálkahártya-viszketés kiterjedhet a fül, szájpad és a torok régiójára is. Általános panaszok közül a fáradékonyság, koncentrációképesség csökkenése, fejfájás, ingerlékenység, az orrdugulás következtében torokszárazság, nasalis színezetű hang, alvászavar és horkolás említendő meg.

3.2.4.6. Diagnosztika

Az allergiás rhinitis **diagnosztikája hasonló az asztma bronchialéhoz**, néhány sajátos vonása azonban van.

1. Anamnézis
2. Általános fül-orr-gégészeti vizsgálat
3. Bőrpróba
4. Orrmelléküreg felvétel
5. Orrváladék vizsgálata
 - bakteriológia
 - cytológia

Kiegészítő vizsgálatok:

1. Allergia vizsgálatok
In vivo és in vitro allergiás tesztek:
 - szérum össz IgE

- szérumspecifikus IgE
- nasalis provokációs vizsgálat
- 2. Endoscopos vizsgálatok
 - merev endoscop
 - flexibilis endoscop
- 3. Képkeltő vizsgálatok
 - CT
 - MRI
- 4. Nasalis légzésfunkciós vizsgálatok
 - nasalis csúcsáramlásmérés
 - rhinomanometria (anterior és posterior)
 - akusztikus rhinometria
 - rhinosztereometria
- 5. Mucociliaris funkciós vizsgálatok
 - nasalis mucociliaris clearance
 - ciliaris csapátszám
 - elektromikroszkópos vizsgálat
 - szövettani vizsgálat
- 6. Szaglászvizsgálat
 - szagfelismerési próba
 - küszöbvizsgálat
 - adaptációs teszt
- 7. Egyéb vizsgálatok

Természetesen a mindennapi gyakorlatban csak egy néhány vizsgálatot végzünk rendszeresen. Az anamnézis már sokat segít számunkra a diagnózis felállításában. A saját atópiás előzmények, a családi anamnézis is nagyon fontos. A diagnózis egyik legfontosabb része a gondos anamnézis felvétel. A kórtörténet felvétele során a tünetek, kockázati tényezők, kiváltó okok, a rhinitis típusára és a társbetegségekre utaló adatok felmérése történik. A fizikális vizsgálat során a beteg megtekintése, az orrlégzés megfigyelése, az orrváladék, az arc nyomásérzékenységének, illetve kopogtatása érzékenységének, a torok, a szem, esetenként a tüdő vizsgálata elengedhetetlen.

A diagnosztika következő lépése a fül-orr-gégészeti vizsgálat.

Fül-orr-gégészeti vizsgálat során elsősorban a polypokat, idegentestet, tumorokat, septum-deviatiót zárjuk ki.

Az allergológiai vizsgálatok során mind in vivo és in vitro tesztek végezhetünk. Mindkét módszeren direkt és indirekt módon minden esetben az IgE antitestek kimutatását jelentik. Leginkább használt allergiás vizsgálmódszerek a bőrpróbák, **leggyakrabban az intracután vagy epicutan (prick-teszt) formákat alkalmazzuk.** A prick bőrpróba az IgE közvetítette allergiás betegség gyanújakor az inhalatív allergén kimutatásában első vonalbeli diagnosztikus módszer.

Végezhetünk eosinophilia meghatározást perifériás vérből, vagy köpetből és orrkenetből. A szérum specifikus IgE meghatározás akkor indikált, ha bizonyos bőrbetegségek lehetlenné tehetik a prick-teszt elvégzését, vagy ha a klinikai kép és a prick-teszt eredménye között ellentmondás van, valamint specifikus immuntherápia előtt.

Az orrváladék citológiai és bakteriológiai vizsgálata nem specifikus diagnosztikus módszer: Az orrkenetben eosinophilia mutatható ki allergiás rhinitis aktív stádiumában és a nem allergiás eosinophil rhinitisben (NARES).

In vitro diagnosztikus módszerek:

Indirekt és direkt eljárás használható.

A direkt eljárás során a szerum össz IgE szint meghatározása történik illetve az allergén specifikus IgE meghatározása.

Az allergénnel végzett nasalis provokációk elsősorban a kutatás, kevésbé a klinikum eszközei, amelyek mindenekelőtt a foglalkozási rhinitis diagnosztikájában lehetnek hasznosak.

Differenciáldiagnózis

Rhinosinusitis

- Acut
- Recidiváló acut
- Krónikus

Orr- és melléküreg polyposis

Strukturális és mechanikai eltérések

- Orrsövényferdülés
- Orrkagyló-hipertrófia, concha bullosa
- Adenoid vegetatio
- Az ostiomeatalis egység (infundibulum) anatómiai variációi
- Idegen test
- Choanalis atrézia

Tumorok

- Benignus
- Malignus

Granulomák

- Wegener
- Középvonali malignus reticulosis (Midline)
- Sarcoidosis
- Egyéb

Liquorfisztula

Egyéb etiológia

- Primer ciliaris dyskinesis
- Egyéb mucociliáris transzport-rendellenesség
- Cystás fibrosis
- Immundefektusok

3.7. táblázat: A rhinitisek elkülönítő diagnosztikája

Tünet	Viralis	Bakteriális	SAR	PAR	Idiopathiás
Vizes orrfolyás	+++	-	+++	++	+ / ++
Sűrű/sárgás orrfolyás	-	+++	-	-	-
Tüsszögés	+++	+	+++	++	+ / -
Orrviszketés	+	-	+++	+ / -	+ / -
Gátolt orrlégzés	++ / +++	+++	++ / +++	+++	++ / +++
Szemtünetek	+	-	++ / +++	-	-
Láz/elesettség	++	+ / -	-	-	-

SAR: szezonális allergiás rhinitis; PAR: perennialis allergiás rhinitis

3.2.4.7. Terápia

3.2.4.7.1. Allergén kerülése

Az első lépés a terápiában. Sajnos legtöbb esetben az allergének kiiktatása nem vihető keresztül, ahol azonban lehetséges az allergéneket kiiktató intézkedéseket a gyógyszeres terápia előtt vagy közben kell elvégezni.

Különbég van az ún. „**indoor**” (lakáson belüli) és az „**outdoor**” (külvilágban lévő) allergének között. A külvilágban lévő allergének koncentrációja nehezen befolyásolható, de a lakásban lévő allergének, a háziporatka koncentrációja a megfelelő takarítási rendszabályok alkalmazásával, acaricid készítmények használatával jelentősen csökkenthető.

3.2.4.7.2. Gyógyszeres terápia

a.) Antihisztaminok.

A nem szedatív antihisztaminok az antihisztaminok új csoportja, igen hatásos készítmények az allergiás rhinitis terápiájában.

Ezek a **véragygáton nem jutnak át**, nyugtató, álmosító hatásuk elhanyagolható.

Az antihisztaminok elsősorban a hisztaminhatásnak tulajdonított **korai allergiás reakció tüneteit enyhítik**: orrvizketést, tüsszögést, vízszerű orrfolyást, az orrdugulást csak mérsékelten befolyásolják.

Az első generációs készítményekkel jelentős mellékhatásokat is tapasztaltunk, melyek befolyásolják alkalmazásukat.

A második generációs készítményeknek a farmakológiai tulajdonságaik eltérőek: az astemizol felezési ideje a plasmában kb. 10-14 nap, a cetirizin, a loratadin és a terfenadin gyorsabban ürül ki a szervezetből.

A második generációs antihisztaminok közül a cetirizin és a loratadin a korai és késői allergiás reakció során felszabaduló hisztamin gátláson túlmenően – a késői allergiás folyamatban **csökkenti az eosinophil és a basophil sejtek migrációját, aktivációját, a prosztaglandin-D₂, thromboxan-B₃, leukotrien-C₄ kiválasztását a nasalis szekretumban, valamint az adhéziós molekulák (ICAM-1) expresszióját is.**

A cetirizin nem a májban bomlik le eltérően a csoport többi tagjaitól, hanem az extracelluláris térben oszlik el és a vesén át ürül ki. A terfenadin és az artemisol cardialis mellékhatást is okozhat. A legújabb lokálisan ható antihisztaminok (azelastin, levocabastin) igen jól alkalmazhatók, jelentős mellékhatásuk nincs. Kombinációban alkalmazhatunk szisztémás vagy lokális antihisztamint vasoconstrictorral.

A Magyarországon alkalmazott antihisztaminok:

Nem szedatív antihisztaminok: terfenadin, loratadin, astemizol, mequitazin, cetirizin, setastin, acrivastin, mizolastin, fexofenadin, desloratadin, levocetirizin, bilasztin.

Helyi hatású (nasalis) antihisztaminok: azelastin, levocabastin.

b.) Kortikoszteroidok

Igen széles körben alkalmazzák a gyulladással járó betegségek kezelésében a kortikoszteroidokat. Igen jó hatásúak és az orrdugulást is kedvezően befolyásolják az allergiás rhinitisben.

Adhatjuk lokálisan, per os és parenteralisan. **Elsősorban lokálisan alkalmazzuk, és kevésbé részesítjük előnyben a per os és a parenteralis kezelési formát.**

A lokális kezelés során a szteroidok szisztémás hatása a szokásos terápiás dózis esetén elhanyagolható, de a lokális gyulladáscsökkentő hatása kiváló. A rhinitisek egyéb típusait is jól befolyásolják.

Magyarországon alkalmazott helyileg ható szteroidkészítmények:

Helyileg ható (nasalis) szteroidok rhinitisben: beclometason, budesonid, fluticason, mometason, fluticason furoat.

A készítmények különböző kiszerelési formában kerülnek forgalomba (**aerosol, száraz por**). A helyi szteroidok hatásának kialakulásához néhány napra van szükség, tehát azonnali hatása a készítményeknek nincs.

Kevés mellékhatásuk lehet, például a nyálkahártya pörkösödés, szárazságérzet, orrvérzés. A helyi szteroidok gyakorlatilag a rhinitis összes tünetére hatnak, azokat csökkentik.

Időnként súlyos rhinitises tünetek esetén szükségessé válhat **per os lökésterápia** bevezetése is, de a folyamatos kezelést ne állítsuk be, a kúraszerű alkalmazását kell előnyben részesíteni. A **depó injekciókat** mindenképpen kerülni kell.

c.) Kromoglikátok

A dinátrium kromoglikátot (DNCG) az enyhe és közepesen súlyos allergiás náthában alkalmazzuk, elsősorban az orrviszketést, tüsszögést, orrfolyást mérsékli és kevésbé befolyásolja az orrdugulást.

Legalább napi négyszeri adagolás szükséges, ami rontja a beteg compliance-ét. A DNCG gyulladáscsökkentő hatása gyengébb, mint a localis szteroidoké, a gyulladáscsökkentő hatás mechanizmusa nem eléggé ismert (degranuláció-gátló).

d.) Anticholinerg szerek

Az anticholinerg hatású vegyületek ipratropium-bromid és oxitropium-bromid hatású készítmények a vízszerű orrfolyást csökkentik, de a nasalis blokádra nincs hatásuk. Intranasalis anticholinerg szer Magyarországon nincs törzskönyveztve.

e.) Decongestiv (pangást szüntető) készítmények

Szimpatomimetikus hatásúak. Igen jól csökkentik az orrnyálkahártya duzzanatot és az orrdugulást, de nincs hatásuk a viszketésre, tüsszögésre vagy orrváladékozásra. Vigyáznunk kell a használatukra, mivel rendszeres alkalmazásuk esetén rhinitis medicamentosa kialakulásával számolnunk kell. Legelterjedtebben használt α_2 -adrenergreceptorizgatók az imidazolin származékok: oxymetazolin, xylometazolin, és a naphazolin, valamint a szintén α -adrenerg készülékekre direkt hatást kifejtő tetrahydrozolinium.

f.) Leukotrién antagonisták

A leukotriének az arachidonsav lebontása során keletkeznek és az allergiás rhinitis késői fázisának fontos mediátorai. Nyálkahártya oedemát okoznak, emiatt gátolt orrlégzés alakul ki. Ezen kívül fokozzák a hörgőkben a nyáktermelést, a légutakban növelik a vascularis permeabilitást, fékezik a csillószőrök mozgását és kifejezett hörgőszűkítő hatásuk van. Ezért a leukotrién antagonistákat (montelukast, zafirlukast, zileuton) először az asthmás betegek kezelésére alkalmazták, de kiderült, hogy a rhinitis tüneteit is enyhítik. Hatásosságuk megegyezik az antihisztaminokéval, de elmarad a nazális szteroidokétól.

A leukotrién antagonisták adása szezonális rhinitisben indokolt. Hatékonyan csökkentik a gátolt orrlégzést, de alig befolyásolják a tüsszögést és az orrfolyást. Hazánkban nincs törzskönyveztve allergiás rhinitis kezelésére.

g.) Anti-IgE terápia

Mivel az IgE molekula központi szerepet tölt be az allergiás reakció kialakításában, hatásának gátlásával jelentősen csökkenthetők a rhinitis tünete.

Sikerült kifejleszteni egy olyan IgE ellenanyagot (omalizumab), ami dózisfüggő módon csökkenti a szérum IgE szintjét. Az omalizumab úgy lett kialakítva, hogy kötődjön a humán IgE azon részéhez, amivel az FcεRI receptorhoz kapcsolódik, így semlegesíti a véráramban keringő szabad IgE-t. Ez azt jelenti, hogy amikor a szervezet egy allergénnel találkozik, akkor kevesebb allergiás reakciót kiváltó IgE van jelen, ami elősegíti az allergiás tünetek csökkenését. Mivel az omalizumab minden szabad IgE-vel komplexet alkot, a polyallergiás betegek kezelésére is használható.

Magyarországon kizárólag súlyos asthmában használják, nincs törzskönyvezve allergiás rhinitis kezelésére.

h.) Szemcseppek

Szükségessé válhat a conjunctiva localis kezelésére a tünetek esetén.

Használhatók az allergiás gyulladás megelőzésére kromoglikát tartalmú szerek, vagy monokomponensű vasoconstrictorok tüneti szerként vagy kombinált antihisztamin készítmények vasoconstrictorral kombinálva vagy indokolt súlyosabb esetekben localis szteroidok alkalmazása.

3.8. táblázat: A terápia hatása a rhinitis tünetire

Név	Viszketés, tüsszögés	Orrfolyás	Szemtünetek	Orrdugulás	Szaglászavar
Kromoglikátok	+	+	-	+	-
Orális antihiszt.	++	++	++	+	-
Nasalis antihiszt.	++	++	+/-	+	-
Vasoconstrictorok	-	-	-	++++	+/-
Helyi szteroidok	+++	+++	++	+++	+
Orális szteroidok	+++	+++	+++	++++	++
Ipratropium br.	-	++	-	-	-
Leukotrién antagonisták	-	+	++	++	?

3.9. táblázat: Nem szedatív antihisztaminok

Hatóanyag	Gyári név	Átlagos napi adag
Terfenadin	Caradonel, Teldane	2 x 60 mg vagy 1 x 120 mg
Loratadin	Claritine	1 x 10 mg
Astemizol	Hismanal	1 x 10 mg
Mequitazin	Primalan	2 x 5 mg
Cetirizin	Zyrtec	1 x 10 mg
Setastin	Loderix	2 - 3 x 1 - 2 mg
Acrivastin	Semprex	3 x 8 mg
Mizolastin	Mizollen	1 x 10 mg
Fexofenadin	Telfast	120 – 180 mg
Desloratadin	Aerius	1x5 mg
Levocetirizin	Xyzal	1x5 mg
Bilastin	Lendin	1x20 mg
Helyi hatású (nasalis) antihisztaminok		
azelastin	Allergodil	2 x 1-2 befűvés mindkét orrnyílásba
levocabastin	Livostin	2-4 x 2 adagot befűjni mindkét orrnyílásba

3.10. táblázat: Helyileg ható (nasalis) szteroidok rhinitisben

Hatóanyag	Gyári név	Átlagos napi dózis (adagok felnőttkorban)
beclometason	Aldecin aeroszol (vivőgázzal)	4x1-1 befűvás (á 50 µg)
budesonid	Rhinocort Aqua (mechanikus porlasztóval)	1-2x2-2 befűvás (á 50 µg)
budesonid	Rhinocort Turbuhaler	1x1-1 beszipantás (á 100 µg)
fluticason	Flixonase oldat (mechanikus porlasztóval)	1-2x2-2 befűvás (á 50 µg)
mometason	Nasonex (mechanikus porlasztóval)	1-2x2-2 befűvás (á 50 µg)
fluticason furoat	Avamys (mechanikus porlasztóval)	1x2 adag/nap (á 27,5 mg/adag)

i.) Immunterápia

Az allergén specifikus immuntherápia (SIT) az egyetlen oki kezelési lehetősége azoknak az allergiás betegségeknek, melyek azonnali típusú IgE mediált immunreakciók során alakulnak ki.

Az immunterápia során emelkedő adagú allergén kivonatot alkalmazunk, ezzel próbáljuk elérni azt, hogy a következő expozíció idejére klinikai és immunológiai toleranciát érzünk el.

A specifikus immunterápia kedvező hatását több tanulmány alátámasztotta, elsősorban pollen (fűpollen, parlagfű, üröm), háziporátka, és kevésbé gyakran állati szőr allergia esetében ajánlható illetve végezzük el az indikációk betartásával.

Különböző készítmények vannak forgalomban, subcutan, orális, nasalis formáit alkalmazzuk. Egyes országokban az immunterápia során kialakult súlyos mellékhatások miatt visszaszorult az alkalmazásuk.

3.2.4.7.3. Egyéb kezelési módok

Orrzuhany: az allergén részecskék eltávolítása céljából az orrüreg fiziológiás sóoldattal történt rendszeres átmosása mérsékli a tüneteket és a gyógyszerek adagjának csökkentését is lehetővé teszi.

A fényterápiát a tanulmányok intranasalisán alkalmazva hatékonynak találták parlagfű allergiás pollinosisos betegeknél. Az ultraibolya fény kifejezett immunszuppresszív hatással rendelkezik. A Rhinolight (ultraibolya-B 5%, ultraibolya-A 25% és látható fény 70%) magyar találmány és világszabadalom.

Egyéb kiegészítő alternatív kezelési módok ismertek, azonban ezek hatékonyságáról megfelelő adatok még nem állnak rendelkezésre.

Az akupunktúra, capsaicin kezelés, homeopátia és fitoterápia eredményességéről nem állnak rendelkezésünkre tudományos vizsgálatokkal megalapozott adatok.

Abban az esetben, amikor perzisztáló rhinitisben a tünetek konzervatív terápiára nem reagálnak, vagy felmerül a gyanú, hogy a betegség oka egy strukturális eltérés, sebészeti beavatkozás (orrkagylóplasztika, alsó orrkagyló laservaporisatio vagy elektro-, cryocoagulatio, ESS (endoszkópos sinus sebészet), Vidian-neurectomia) is szóba jöhet. A műtétet csak akkor szabad elvégezni, amikor a beteg tünetmentes szakaszban van.

3.2.4.8. Speciális vonatkozások

Rhinitis allergica gyermekkorban

A gyermekkori rhinitis allergica kezelése nagyon hasonló a felnőttkorihoz, de alapvetően a prevenció irányelvei irányítsák és a terápia, amennyire csak lehet, a tünetek súlyosságának megfelelő aktivitású és mellékhatás nélküli legyen.

A fiziológiás só tartalmú orrcsepp vagy spray segít az orr tisztításában evés vagy alvás előtt. A szájon át adható antihisztaminok, különösen az újabb, nem nyugtatóak képezik az allergiás nátha gyógyszeres kezelésének alapját. Ezen kívül kromoglikátokat és nasaliszteroidokat is alkalmazhatunk. A fiatal gyermekeknél, a kooperáció hiánya miatt, gyakran nehézségbe ütközik a helyi kezelés alkalmazása. A napi egyszer vagy kétszer használandó szerek előnyösebbek, mert így megoldható az otthoni alkalmazás. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy az intranasalisan kortikoszteroidok (budesonide, fluticasone, mometazone) hatékonyak a gyermekkori rhinitis kezelésében és az előírt dózisban gyakorlatilag nem közöltek mellékhatást. A szisztémás szteroid kezelést kerülni kell.

Az időskori rhinitis

Az idős korban előforduló rhinitis csak ritkán allergiás eredetű, kialakulásának oka többnyire ismeretlen. Ebben az esetben az ipratropium bromid 0,03%-os koncentrációjú vizes oldata gyakran eredményesen csökkenti az orrfolyást.

Ha az idős beteg valóban allergiás rhinitisben szenved, akkor kezelése során figyelembe kell venni, hogy ebben a korban az antihisztaminoknál és érszűkítőknél gyakrabban alakulnak ki mellékhatások. Ezért lehetőleg helyi terápiában dinátrium kromoglikátot, szteroidot és ipratropium bromidot alkalmazzunk (ez utóbbi nálunk nem elérhető).

Rhinitis terhességben

A második trimeszertől a szülésig a terhesek 32%-ában a rhinitis tünetei, főként orrdugulás, orrfolyás előfordulhatnak. A terápia legfontosabb része az allergének és irritáló anyagok kerülése, és az orrreg sóoldattal történő mosása (orrzuhany).

Ha mindenképpen szükséges gyógyszeres kezelés, csak a haszon és a kockázat gondos mérlegelése mellett adható a lehető legkisebb adagban és legrövidebb ideig. Előnyben kell részesíteni a régi, ismert szereket (Suprastin), és a helyileg adhatókat. A szimpatomimetikus hatású szerek használata vérrellátási zavarokat okozhat a magzatban, így használatuk terhesség alatt kontraindikált.

Sportolók rhinitise

Fizikai aktivitás kezdetén a szervezetben noradrenalin szabadul fel, ami vasoconstrictiót okoz, így javítja az orrlégzést. Ezután a „rebound-effektus” hatására egy hosszú ideig tartó orrdugulás jön létre, ami rontja a sportoló teljesítményét. A kezelésük során figyelembe kell venni, hogy a gyógyszernek nem szabad szerepelnie a dopping listán és ne befolyásolja hátrányosan a sportoló teljesítményét.

Ezeket szem előtt tartva a kezelés második generációs antihisztaminokkal és lokális kortikoszteroidokkal történik.

Az asztma bronchiale és a rhinitis allergica együttes előfordulása

Megvizsgálva a két betegség epidemiológiáját, számos tanulmány jutott arra a következtetésre, hogy ezen betegségek igen gyakran fordulnak elő együtt az allergiás betegekben. Azt találták, hogy átlagosan a rhinitises betegek 20%-ban asthmában is, az asthmások mintegy 80%-ban rhinitisben is szenvednek.

Az etiológiai tényezők közül az aeroallergének mindkét betegség előidézésében igen nagy szerep jut. Ezen a téren azonban némi különbséget is mutat a két betegség. Az asthmásokra inkább a beltéri, azon belül is az állatszőrökre, allergénekre való érzékenység jellemző, míg a

kizárólagos pollenérzékenység inkább a rhinitises betegeknél fordul elő nagyobb számban. Azon betegek pedig, akik mindkét diagnózissal rendelkeznek, általában mindkét típusú allergénre való szenzitivizáltság is jelen van. Genetikai szempontból elmondható, hogy bár mindkét betegség kialakulásában számos gén vesz részt, a „közös gének” keresése kevésbé bejáratott terület napjainkban.

Mára elfogadott tény lett, hogy az egyidejűleg asztma és rhinitis diagnózisokkal rendelkező betegek asthmás és rhinitises panaszai súlyosabbak, a tünetek feletti kontroll elérése is nehezebb, mint a csak egyik diagnózissal rendelkező betegekben. Általánosságban elmondható az is, hogy minél súlyosabb az asthmás beteg rhinitise, annál súlyosabbak az asthmás panaszai is. Ezt vizsgáló tanulmányok a kontroll mértékét az asztma exacerbációk, a kortikoszteroidok használatának mértékével, a tervezett kontroll vizsgálatokon kívüli konzultációk számával, a hospizatlizációk mértékével, illetve a sürgősségi ellátások számával mérték fel. Szignifikánsan magasabbak voltak ezen értékek azon betegek körében, akik asztma mellett rhinitisben is szenvednek, azokhoz képest, akik kizárólag asztma diagnózissal rendelkeznek.

A fentiekből kiderül, hogy mindkét betegséggel rendelkezők kezelése nehezebb, a kontroll mértéke nehezebben valósul meg, ezáltal nagyobb kihívást is jelent az egészségügy számára, hogy a betegnek biztosítsa a megfelelő életminőséget. Általában elmondható az is, hogy a kezeletlen rhinitises panaszok már önmagukban igencsak megkeserítik a beteg életét. Az állandó orr és szem panaszok, az általános tünetek, mint a koncentrációképesség csökkenése, az alvás nehezítettsége nagyban akadályozzák a betegeket mindennapi teendőik ellátásában. Az asztma és a rhinitis azonban nem csak az életminőség romlásával és az ezzel járó lelki teherrel nehezíti meg a páciensek életét, hanem a magas anyagi költséggel is, amellyel ezen betegségek járnak.

Az asthmás és rhinitises panaszokkal egyaránt rendelkező betegeknek a következő kezelési módok javasoltak az ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asztma) nemzetközi ajánlása alapján: inhalációs kortikoszteroidok, leukotrién antagonisták, subcutan és sublingualis immunterápia és anti-IgE terápia. Sokat vizsgált hatóanyag a montelukast, ami egy leukotrién antagonistá gyógyszer.

A rhinitishez kapcsolódó betegségek

Az asthmán kívül több olyan kórkép van, ami a rhinitissel gyakran fordul elő, ilyenek a sinusitis, a conjunctivitis és az otitis media bizonyos formái.

A sinus maxillarisok, az elülső rostasejtek, valamint a homloküreg a középső orrjáratba nyílnak, a hátsó rostasejtek és a sinus sphenoidalis pedig a felső orrjáratba illetve a recessus sphenoidalibusba. Allergiás rhinitisben a nyálkahártya duzzadt, így lezárhatja a szájadékokat és megteremtheti a lehetőséget az akut vagy krónikus sinusitis kialakulásának. Az egyoldali krónikus sinusitisben szenvedők 40%-ánál egyidejűleg rhinitis allergica is kimutatható, a kétoldali esetekben ez az arány a 80%-ot is elérheti. Eddig nem találtak rá bizonyítékot, hogy az allergén szemcsék bejutnának a melléküregekbe. Bár a nyálkahártya gyulladásos elváltozásai a sinusokban az orrüregben tapasztaltéhoz hasonló, valószínűnek látszik, hogy a sinusitist inkább a rhinitis során fellépő ventilációs zavar okozza.

Az allergiás gyulladás érintheti a középfület indirekt és direkt módon is. Az orrnyálkahártya allergiás gyulladása az Eustach-kürt elzáródását eredményezheti. Emiatt az nem tudja ellátni a funkciójának, amely otitis media catarrhalis chronica serosa-hoz vezethet (behúzódott dobhártya mellett savós váladék van a dobüregben).

Ezen kívül az allergiás gyulladás érintheti közvetlenül a középfül nyálkahártyáját is, aminek következménye egy folyton visszatérő otitis lehet (serosus váladék elődomborodó vagy normális állású dobhártya mellett). Az eddig elvégzett vizsgálatok csak tubaelzáródással kapcsolatos középfülgyulladás esetében tudták igazolni a rhinitisszel közös etiológiát.

A rhinitis lépcsőzetes kezelése

A rhinitis allergica kezelése tehát magában foglalja az allergén kerülését vagy eliminálását, a lépcsőzetesen felépülő gyógyszeres terápiát és az immunterápiát is.

Az első lépcső tehát a beteg kezelése során az allergének és irritáló anyagok lehetőség szerinti kerülése és a betegoktatás elengedhetetlen, amelyet a kezelés folyamán végig szem előtt kell tartani.

A lépcsőzetes kezelés során figyelembe kell venni a súlyossági fokozatot, az időjárást, a várható antigén és pollenterhelést, a korábbi terápiás eredményeket, valamint az egyéb rizikótényezőket.

Enyhe fokú tünetek (intermittáló vagy szezonális típus)

- Orális II. generációs antihisztaminok, vagy helyileg antihisztamin/kromoglikát az orrba vagy antihisztamin/kromoglikát/membránstabilizátor a szembe, vagy mindkettőbe.
- A gyógyszerek nem folyamatos, tüneti igény szerinti adagolása is elfogadott.
- Az igen enyhe tünetek sok esetben gyógyszeres kezelést nem tesznek szükségessé.

Közepes/súlyos fokú intermittáló vagy enyhe fokú perzisztáló tünetek (szezonális vagy perenniális)

Orrfolyás, tüsszögés, szem-, orr-, torokviszketés, mint vezető tünetek esetén (preferált sorrendben):

- Orális II. generációs antihisztamin, vagy nasalis antihisztamin;
- Intranasalis szteroid;
- Helyileg szükség esetén antihisztamin/kromoglikát/membránstabilizátor a szembe

Gátolt orrlégzés, mint vezető tünet esetében (preferált sorrendben):

- Intranasalis szteroid;
- Orális II. generációs antihisztamin;
- Helyileg szükség esetén antihisztamin/kromoglikát/membránstabilizátor a szembe.

Közepes/súlyos fokú perzisztáló (szezonális és perenniális) tünetek (preferált sorrendben):

- Intranasalis szteroid;
- Orális II. generációs antihisztamin, illetve a kettő kombinációja;
- Perzisztáló orrdugulás esetén lokális vagy szisztémás vasoconstrictor maximum 10-14 napig;
- Orális szteroid lövéskezelés;
- Immunterápia mérlegelendő.

További lehetőségek:

- Nasalis szteroid dózisének emelése;
- Antihisztamin/nasalis szteroid molekulaváltás;
- Antileukotrién terápia;
- Rhinolith kezelés;
- Műtét.

A rhinitises betegeket rendszeresen kell ellenőrizni és gondozni. Ki kell emelni a prevenció jelentőségét is. Sajnos az allergiás betegségek, így az allergiás rhinitis sem gyógyítható jelenleg, de jól kezelhető.

3.2.5. Asztma bronchiale Prof. Dr. Szilasi Mária

3.2.5.1. Történeti áttekintés

Az asztma bronchialéről már több ezer éve vannak ismereteink. Az ún. *Ebers papyruszon*, amely Kr.e. 1550-ből származik, az asztma leírása szerepel, de e mellett az asztma gyógyítására szolgáló recepteket, gyógykészítményeket is megtalálhatjuk, sőt szó van valamiféle korabeli „belégző készülékek” használatáról is. *Hippocrates* munkájában is szerepel az asztma megbetegedés leírása. **A görög orvostudomány az asthmát egyszerűen légzési zavarnak tekintette, így feltehetően többféle kórképet értettek rajta.** A római orvostudományban szintén megtaláljuk az asztma leírását és a kezelésére javasolt gyógymódokat. A héber orvostudományban a szigorú istenhittel és a pontosan leírt magatartási szabályok segítségével kívánta fenntartani az egészséget, ez vonatkozott az asthmára is. Az indiai orvostudományban lelhető fel az asztma cigaretták őse. A XVII-XIX. században sok fontos, új tudásanyag gyűlt össze az asthmával kapcsolatban. Volt olyan, aki az idegrendszer szerepét hangsúlyozta, de felismerték a pollenek szerepét, felfedezték a kopogtatás, a stethoscop használatát, valamint a megfigyelések segítettek abban, hogy leírják a bronchusok spasmusának szerepét az asthmás rohamok kialakulásában. **Az asztma pontos leírását a XIX. században Henry Hyde Salter (1825-1871) végezte el.** Az immunológiai, genetikai, molekuláris biológia eredményeinek hasznosítása az asthmában, fontos szerepet játszó allergiás tényezők feltárása, a légzésfunkció megismerése és számos új eredmény alakította ki a XX. század végére azt az ismerethalmazt, amelyet ma az asthmáról tudunk.

Az alapvető immunológiai felismerések:

- az anaphylaxis jelensége
- a lokális anaphylaxis vagy „Arthus jelenség”
- az allergia fogalmának kidolgozása

Az antigén felismerés és immunterápia kezdetei, az atópia fogalma és atópiás betegségek, az asztma mechanizmusának megértése, az asztma ellen ható gyógyszerek megtalálása, szintetizálása és klinikai használatba vétele jelentette a XX. század eredményeit.

Az asztma definícióját időről-időre újrafogalmazták.

Az **asztma** szót *Homeros* használta elsőként, a **zihálás** kifejezésére. Korábban az asztma bronchialét mint **reverzibilis légúti obstrukciót** okozó betegséget definiáltak. Az asztma patogenezisének pontosabb megismerésével nyilvánvalóvá vált, hogy a hörgőtúlérzékenység fontos szerepet játszik és felismerték a **gyulladásos komponensek** jelentőségét, így ma az asthmát **a légutak gyulladásos megbetegedésének tartjuk** és természetesen ismereteink fejlődése a betegség lényegéről maga után vonta a terápia változását is. Az asztma bronchiale jelenlegi definícióját nemzetközi consensus alakította ki.

Mint láttuk, **a megbetegedést három tulajdonság jellemzi: a reverzibilis légúti obstrukció, a légúti gyulladás és a bronchialis hiperreaktivitás.**

3.2.5.2 Az asztma bronchiale definíciója és epidemiológiája

Az irodalomban a legutóbbi általánosan elfogadott asztma definíció: ”Az asztma a légutak krónikus gyulladásos betegsége, amelynek kialakulásában számos gyulladásos sejt és sejtproduktum szerepet játszik. A gyulladás és következményes légúti hiperreaktivitás eredményeként visszatérően lépnek fel sípoló légzéssel, dyspnoeával, mellkasi feszüléssel, köhögéssel járó epizódok, főként éjszaka vagy kora reggel. A tünetek kiterjedt, változó mértékű légúti obstrukcióval kapcsolatosak, ami spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására legtöbbször reverzibilis.”

Az asztma krónikus betegség, a panaszok kialakulása rendszeres gondozással, preventív gyógyszeres terápiával legtöbbször megelőzhető, a tünetek kezelhetők, de a betegség nem gyógyítható.

Az utóbbi évtizedekben az asztma bronchiale prevalenciája világszerte folyamatosan emelkedik, jelentős népegészségügyi probléma.

A nyugati világban **a gyermekek mintegy 10 %-a, a felnőttek 5 %-a asthmás.**

WHO becslése szerint az asthmás betegek száma világviszonylatban meghaladja a 100 milliót, de legalább ennyi a nem regisztrált, kevésbé súlyos vagy intermittáló betegek száma is.

Az Egyesült Államokban az asztma prevalencia a népesség 5 %-át teszi ki, az európai országokban 1,4-5 % között van, míg Új-Zélandon és Ausztráliában megközelíti a 10 %-ot.

Hazánkban a tüdőgyógyász hálózat tartja nyilván az asthmás betegeket, 2012-ben 14.291 új beteget regisztráltak, a nyilvántartott betegek száma 272.883 volt, a vizsgálatok szerint az asztma felnőttkorban „aluldiagnosztizált”, sokan hiányoznak még a nyilvántartásból.

Az asztma bronchiale kivizsgálását elsőként a pulmonológus szakorvosnak (szakrendelőben vagy fekvőbeteg intézményben) kell elvégezni és a későbbiek során a gondozást a háziorvossal és a tüdőgondozóval együtt kell folytatni. Az asztma éves mortalitása az USA-ban 0,4/100 000. **Hazánkban az asthmában meghaltak száma 144 volt 2012-ben.**

Az elemzések szerint a mortalitást a hatékony terápia elmulasztásával, a készítmények nem megfelelő használatával, a betegség súlyossági fokának helytelen megítélésével és az elégtelen gondozással magyarázzák.

Az asztma miatti halálozás az esetek többségében megelőzhető, ha a beteg és az orvos az életveszélyes állapot jeleit időben észleli, és a teendőket helyesen határozza meg.

Az asztma bronchiale kezelésének sikeréhez a gyógyszeres terápia mellett a betegoktatás is hozzájárul.

Az asztma kialakulásának kockázati tényezői

A betegség kialakulása genetikai és környezeti tényezők együttes függvénye.

Az asztma genetikai háttere: Az asztma patogenezisében nagyszámú gén involvált, amelyek különböző etnikai csoportokban eltérőek lehetnek. Az asztma genetikai komplexitására utal, hogy 20 különböző genomterületen találtak asthmára hajlamosító géneket, ezek általában 10-20 millió bázispár nagyságúak és egyenként több száz jelölt gént is tartalmazhatnak. Farmakogenomikai különbségek magyarázhatják a terápiára adott választ is az asthmában.

Környezeti tényezők szerepe

Az infekciók szerepe, a higiéniahipotézis:

A megfigyelések szerint a csecsemő- és gyermekkorban elszenvedett infekciók gyakorisága és az allergiás kórképek kialakulása között fordított összefüggés áll fenn. Erre alapozva született meg az ún. higiénia hipotézis, mely szerint az asztma megjelenési gyakoriságának növekedése az emberiséget korábban sújtó gyakori, nagy járványok visszaszorításával, a megváltozott, jobb lakóhelyi higiéniaival, a védőoltások bevezetésével és az antibiotikumok használatával kapcsolatos. Egyre több adat szól amellett, hogy az atípusos bakteriális fertőzések (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) asthmára jellegzetes légúti gyulladás, illetve asztmaexacerbációk kiváltói lehetnek.

Levegőszennyeződés:

Az asthmában a levegőszennyeződés etiológiai szerepe kérdéses, a légszennyező ágensek nem tekinthetők az asztma kizárólagos etiológiai faktorainak, azonban vizsgálatok

igazolják, hogy szerepük van a bronchialis hiperreaktivitás valamint a légúti gyulladás fokozásában.

Allergén expozíció:

Az asztma kialakulásának legfontosabb kockázati tényezője az atópia, a környezeti allergének elleni IgE-termelés képessége.

Felnőtt asthmás betegek 60-70%-a pozitív bőrpróbát ad egy vagy több környezeti allergénre, ezek expozíciója klinikai tüneteket eredményezhet.

Megkülönböztetünk beltéri (háziporatka, szőrös állatok (kutya, macska, egér), csótány, gombák, penészgombák, toll) és kültéri (pollenek, gombák, penészgombák) allergéneket.

3.2.5.3. Etiológia

A pneumoallergének a leggyakoribb ágensek, ezek általában szerves anyagok, állati vagy növényi eredetűek, méretük 10 micron alatt van, így lekerülnek a legkisebb hörgők szintjére, a nagyobbak lecsapódnak a conjunctivára vagy a felső légutak nyálkahártyájára.

A lakáson belüli (**indoor**) allergének közül a legfontosabb a **háziporatka** (*Dermatophagoides pteronyssinus* és a *Dermatophagoides farinae*).

Az egész éven át tartó – pollenszezontól függetlenül jelentkező – allergiás panaszok jelentős részét a háziporatka okozza. A házipor emberi bőrről lehullott hámpikkelyeket, textilbolyhokat, pókhálómaradványokat, finom homokszemcséket, rovarmaradványokat és még számos más összetevőt tartalmaz, de allergológiai szempontból **legfontosabb összetevője a háziporatka és annak ürüléke**.

Egy gramm háziporban átlagosan ötezer atka található.

A háziporatkák szaporodásához leginkább 20-25 °C közötti hőmérséklet és a 70-80 % közötti relatív páratartalom felel meg.

Ürülékük fehérjetermészetű anyaga allergizál.

A háziporatka különösen nagy mennyiségben található a padlószőnyegben, vastag szőnyegekben, kárpitozott bútorokban, ágybetétekben, gyapjútakarókban, a gyermekek kitömött játékaiban. A legerősebb allergiás reakciók nyár végén és kora ősszel, a legintenzívebb szaporodás idején észlelhetők.

A penészgombák spórái szintén fontos allergének.

A páradús levegő, a nedves falak elősegítik a penészgombák növekedését. Fontos megemlíteni az állati eredetű allergiát is, allergiát okozhat az állat szőre, bőre, teste, valamint exkrétumai: nyála, vizelete, széklete.

A pollen asztma

A pollen asztma a leggyakoribb extrinsic asztma bronchiale típus hazánkban. A pollenek a leggyakoribb, házon kívüli (**outdoor**) allergének.

Leginkább a fűvek, fák és a gyomnövények pollenjei okoznak túlérzékenységet.

A virágporszemek átlagosan 15-30 micron nagyságú hím csírásajték, melyek a növények ivaros szaporodásához szükségesek.

A legismertebb és legelterjedtebb allergizáló növény a **parlagfű** (*Ambrosia elatior*) hibásan, népiesen **vadkender**, a legnagyobb jelentőségű, igen veszélyes gyomnövény.

Igen nagy mennyiségű pollent termel és pollenje igen agresszív.

Júliustól az első fagyokig virágozik. A virágzás csúcsa augusztus végén, szeptember elején van. A fekete üröm csaknem a parlagfűhöz hasonlóan elterjedt gyomnövény, erős allergén. A parlagfűhöz hasonlóan júliustól az első fagyokig ontja virágpórát. Gyakori a parlagfűvel való keresztreakció.

A pázsitfűfélék májustól augusztusig okoznak az érzékeny egyéneken allergiás tüneteket.

A fák pollenje közül a mogyoró, éger, nyír, kórisfa, fűz, tölgy, fenyő, szil, tiszafa pollenjeit említhetjük allergénként.

3.11. táblázat: Pollennaptár

Hónap Allergén	Febr.	Márc.	Ápr.	Máj.	Jún.	Júl.	Aug.	Szept.	Okt.
Mogyoró	■	■■■■■	■						
Nyír		■	■■■■	■■■					
Pázsitfű (angol perje)				■■■	■■■	■■■			
Pázsitfű (csomós ebír)				■■■	■■■	■■■			
Lándzsás útifű			■	■■■	■■■	■■■	■■■	■	
Libatopfélék						■	■■■	■■■	■
Fekete üröm						■	■■■	■■■	
Parlagfű							■	■■■	■■■

Bizonyos gombaspórák is okozhatnak allergiás reakciót, mint például az Alternaria és a Cladosporium.

Az allergéneken kívül vannak olyan nem specifikus tényezők, anyagok, amelyek a betegeknél asztmás rohamot provokálhatnak, pl:

1. vírusinfekciók
2. fizikai terhelés
3. környezeti tényezők (különböző légszennyező anyagok)
4. éjszaka ható tényezők (nocturnalis asztma)
5. gyógyszerek
6. pszichológiai hatások
7. hormonalis tényezők
8. gastrooesophagealis reflux stb.

Étkezési szokások, dohányzás:

Az anyatejes táplálás preventív hatását nagyszámú vizsgálat ellenőrizte. A tápszerrel illetve tehéntejjel táplált gyermekek között a korai gyermekkorban gyakoribbak a sípoló légzéssel járó légúti betegségek.

Az anyai dohányzás is növeli a gyermekkori asztma kialakulásának valószínűségét.

Az asztmát kiváltó tényezők közül kb. 300 foglalkozási ágens ismert, ezeknek azonban csak egy része az, amely allergénként IgE függő immunológiai reakción alapuló megbetegedést okoz.

Az atopia megléte, illetve a dohányzás fokozza a foglalkozási ágensre történő sensitizáció kialakulásának kockázatát.

3.2.5.4. Az asztma bronchiale patológiája

Az asztma bronchiale korábban funkcionális megbetegedésnek tartották, melyet a **légutak reverzibilis (átmeneti) szűkülete** jellemez.

A megbetegedést fenntartó krónikus gyulladás azonban a **szöveti struktúrák maradandó átépülésével** jár, mely patomorfológiai módszerekkel követhető és jellemezhető.

Az asztma bronchialeban meghalt betegek tüdejének makroszkópos képét a felfújott állapot, pangás, tüdőoedema, bevérzett területek jellemzik.

A hörgők jelentős részét nyákdugók zárják el. Szinte valamennyi hörgő átmérője csökken, melyben szerepet játszik a hörgőfal megvastagodása, valamint a nyákdugók jelenléte.

Az asztma bronchialében jellegzetes patológiai eltérések közé tartozik a basalmembran megvastagodás, a pangás és oedema a submucosában és a lamina propriában, valamint a gyulladással sejtek infiltrációja a hörgőfal teljes szélességében.

Az asztma gyulladással pathomechanizmusában az eosinophil sejtek, lymphocyták és a hízósejtek játszanak alapvetően fontos szerepet.

A hörgőfal szerkezete átépül, angol szóval **remodelling**-nek nevezett szövettani kép a legkifejezettebben a hörgők falának megvastagodásában mutatkozik meg, mely a simaiomsejtek felszaporodásának, pangásnak, a kehelysejtek és a nyákmirigyek hyperplasiájának és hypertrophiájának a következménye.

3.2.5.5. Az asztma pathomechanizmus. Tények és elméletek

Az asztma bronchiale egy krónikus gyulladással megbetegedés, melyben antigénstimulust követően IgE dependens mechanizmusok hatására eosinophil sejtek által dominált gyulladás jön létre. Az asthmás esetek kb. 2/3-a atopiás, de ahol nem lehet allergiás történést kimutatni, azt „intrinsic” nem atopiás asthmának nevezzük.

Allergénexpositio után antigénprezentáció történik, majd a „prezentált” antigének specifikus IgE termelést váltanak ki, és az IgE molekulák kötődése a hízósejtek felszínén lévő nagy affinitású IgE receptorokhoz ezekben a sejtekben a degranulációjához vezet.

A hízósejtek fontos szerepet játszanak az allergénnel szembeni akut légúti válasz kialakításában. Az asthmás légúti gyulladás legjellemzőbb sejtfeleségének az eosinophils sejteket tartják.

A B lymphocyták az allergénnel való első találkozásukat követően antitesteket termelő sejtekké, valamint memóriasejtekké differenciálódnak. Ismételt allergén expositio esetén a memóriasejtek aktiválódnak és kiváltják a másodlagos immunválaszt, ami általában nagyobb affinitású immunoglobulinok (döntően IgE molekulák) képződésével jár, mint az elsődleges immunválasz.

A T lymphocyták az asthmás légúti gyulladás fenntartásának és irányításának talán legfontosabb sejtjei.

A Th2 eredetű citokinek, közülük is legfőképp az IL-5, szerepet játszanak az eosinophils sejtek légutakba vándorlásában és az eosinophilek túlélésében, csakúgy, mint a hízósejtek légutakban tartásában. Több vizsgálat igazolta, hogy az asthmás légutakban található Th2 sejteket döntően a CD4+ és CD8+ sejtek alkotják. Az extrinsic és az intrinsic asthmában egyaránt a T lymphocytákat tudták igazolni az IL-4, -5, -10 és a GM-CSF termelő sejtekként. Ugyancsak a T sejtek felelősek az IgE szintézis szabályozásáért asthmában.

A hízósejteknek régóta központi szerepet tulajdonítanak az allergén provokációt követő korai asthmás roham kialakulásában, ami a sejt felszínén lévő nagy affinitású IgE receptoroknak az IgE molekulákhoz való kapcsolódása következtében előidéződő aktiválás, a hízósejt degranuláció következtében alakul ki.

Sejtaktiválás során felszabadulnak a preformált és újonnan szintetizált mediátorok (hisztamin, leukotriének, prostaglandinok, thromboxán A2), amelyeknek spasmogen és vasoactív hatása van.

A hízósejtek több olyan mediátort is termelnek, amelyek a késői típusú asthmás roham kialakulásában is szerepet játszanak.

Az allergiás légúti gyulladásban basophils sejtek is vándorolnak be a légutak falába.

Megfigyelések igazolták, hogy súlyos asthmás eseteknél a légutak falában sok neutrophils sejt található.

Az asthmára jellemző légúti hiperreaktivitás kialakulásában neuralis mechanizmusoknak is szerepet tulajdonítanak. A klasszikus cholinerg és adrenerg rendszer mellett, a non adrenerg, non cholinerg, valamint a neuropeptideknek is szerepe van.

Az asztma bronchiale legfontosabb jellemzője a bronchialis hiperreaktivitás; enélkül asztma nincs.

Egy korábbi elmélet szerint (Szentiványi) az asztma az autonóm idegrendszer receptorzavarával magyarázható, a béta adrenerg receptorok öröklött defektusával, következményes alfa adrenerg dominanciával.

Később az asztma patogenezisének központjába a hízósejt-elmélet került. Ezen elmélet szerint a hízósejtek felszínén szorosan kötve vannak az IgE molekulák, az allergének „keresztkötik” az IgE molekulákat és ennek következményeként a sejt granulumaiból mediátorok szabadulnak fel, melyek felelősek az asztma bronchiale tüneteierért.

A mai ismereteink szerint nyilvánvalóvá vált, hogy az asztma bronchiale krónikus betegség, a folyamat bonyolult, melyben különböző sejtek vesznek részt. Az elváltozás egy komplex sejt-interactio eredménye, a légúti nyálkahártya felületi gyulladása jön létre. A gyulladás következménye: nyáksecretio és az epithelium pusztulása

Az asthmás reakció korai fázisa hízósejtdependens. A hízósejtek felszínén IgE molekulák kötődnek, a specifikus allergén 2 vagy több IgE molekula között hídképződést hoz létre, melynek hatására mediátoranyagok szabadulnak fel.

A perceken belül kialakuló hörgőgörcsöt, az allergiás reakció azonnali fázisának jellemzőit elsősorban a hisztamin hozza létre. Vannak a hízósejt granulomokban készenlévő mediátorok, de vannak újonnan termelődők, a membránphospholipid metabolizmus eredményeképpen a phosphatidilcholinból arachidonsav képződik, melynek lebontása bronchoconstrictor hatású metabolitokat eredményez, mint a leukotrienek és bizonyos prostaglandinok.

4-6 óra múlva bekövetkezik az ún. késői típusú asthmás reakció, melyért az azonnali reakció során felszabadult kemotaktikus faktorok által irányított és aktivált effektor sejtek felelősek. Ezt a késői fázist gyulladással sejtes infiltratio jellemzi. Hatására a hörgőnyálkahártya duzzadtá, oedemássá válik, kishörgőket is eltömő viszkózus nyákot termel.

Az asthmás reakciók során felszabaduló egyes enzimek, proteázok és szabadgyökök szöveti destructiót hoznak létre. A károsodott epithelsejtek barrierfunkciója romlik, a részben denudálódott nyálkahártya az idegvégződések szabadabbá válásával ingerlékenyebbé válik, permeabilitása fokozódik.

A gyulladás által indukált késői reakció vezet a bronchialis hiperreaktivitás kialakulásához.

Mint említettük, az asthmás reakció korai fázisa hízósejtdependens, mediátorainak egy része készen található a granulomokban. A korai tünetekért a hisztamin a felelős elsősorban, hörgőgörcsöt észlelünk, továbbá értágulatot okoz, növeli a kapillárisok permeabilitását, mely elősegíti az allergén penetrációját. Exoglikázok, proteázok (triptáz, chimáz) szintén segítik a szöveti destructiót.

A prosztaglandinok és leukotrienek mellett PAF (Platelet Activating Factor), thrombocytá aktiváló faktor is képződik, mely egyben hörgőszűkítő, növeli a kapillárisok permeabilitását, eosinophil és neutrophil kemotaktikus aktivitása van, csökkenti a béta-adrenerg receptorok működését, valamint beindít egy sor gyulladással folyamatot. A prosztaglandinok közül a prosztaglandin D2 erős hörgőszűkítő hatású, az E2 viszont bronchodilatációt okoz. A leukotriének simaizom-összehúzóást (hörgőgörcsöt) váltanak ki. Szerepet tulajdonítanak az asztma pathogenezisében a monocytáknak és macrophagoknak is. A macrophagok felületén kis affinitású IgE receptorok vannak. Az aktivált sejtek egy sor lipidmediátort (lipoxigenáz és ciklooxigenáz produktumok) és PAF-t szekernálnak, emellett aktív proteineket, peptideket, IL-8-at, GM-CSF-et és tumornecrosis faktort is.

A macrophagoknak szerepet tulajdonítanak a késői asthmás válasz, a bronchiális hiperreaktivitás kialakításában. Az eosinophil sejteknek kitüntetett szerepük lehet, a légúti epithelium nagyfokú eosinophil sejtes infiltrációja miatt a patológusok „krónikus eosinophil desquamativ bronchitis”-nek is nevezték az asthmát. Az eosinophil sejtek szerepe a késői allergiás reakcióban és a bronchusgyulladás kialakulásában a leglényegesebb.

Az eosinophilsejtekből a légúti epitheliumot destruáló toxicus proteinek szabadulnak fel, ezek a következők:

1. major basic protein (MBP);
2. eosinophil cationic protein (ECP);
3. eosinophil derived neurotoxin (EDN);
4. eosinophil peroxidase (EPO)

In vivo kutatások szerint a thrombocyták is részt vesznek az allergiás folyamatban, pontos szerepük szintén további tisztázásra szorul.

Az utóbbi időben a CD4 pozitív lymphocytáknak is szerepet tulajdonítanak a krónikus asztma kialakulásában. A légúti epithelium sérülése azért is hátrányos, mivel így az epithelium nem tud termelni egy epithelium-derived relaxant factort (EDRF) mely a simaizom relaxációját okozza.

Az asztma pathogenesisében szerepet tulajdonítanak a sympathicus és parasympathicus idegrendszernek is. Az asztma cholinerg teóriája szerint a betegekben a cholinerg receptorok sokkal érzékenyebbek, mint az egészségesekben.

A béta-adrenerg blokádnak elmélet szerint pedig az asthmásoknak csökkent értékű béta-adrenerg receptorai vannak. Az „alfa-adrenerg receptorok túlzott ingerelhetősége” szintén felmerült, mint lehetőség. Feltételezik továbbá az asthmás betegekben az M2 (muscarin) receptorok funkciózavarát is.

Az asztma kialakulásában szerepet játszó neurotransmitterek:

1. vasoactiv intestinal peptid (VIP);
2. hisztidin-methionin peptid (PHM);
3. substance P (SP);
4. neurokinin A (NKA);
5. calcitonin gene-related peptide (CGRP).

Normálisan az érző idegvégződések az ingerületet az agyba továbbítják, majd a n. vagus effector rostja révén létrejön az acetylcholin által kiváltott bronchoconstrictio. A légúti epithelium károsodása miatt, rövidre zárt helyi reflexív révén közvetlenül is létrejöhet neuropeptid felszabadulás, ami simaizomgörcsöt, mucusermelést, oedemát okoz és mediátorokat szabadít fel a gyulladásozó sejtekből. Egészséges egyénben egyensúly van a bronchodilatator (beta adrenerg, VIP, PHM) és a bronchoconstrictor (alfa-adrenerg, cholinerg, SP, NK, CGRP) idegi mechanizmusok között. Asthmás egyéneken felborul az egyensúly és túlsúlyba jut a bronchoconstrictor hatás.

3.2.5.6. Az asztma bronchiale tünetei

Az asztma klasszikus tünetei a sípolás, köhögés és nehézlégzés, mely rohamokban jelentkeznek.

A sípolásnak jellegzetes zenei minősége van, és ezt véletlenszerű monofon sípolásnak nevezik: hangfelvételek arra utalnak, hogy összetett frekvenciájú hangokból áll, mindegyik hangnak változó idejű felfutó szakasza és tartalma van a légzési cikluson belül.

Ellentétben az asthmára jellemző véletlenszerű monofon sípolással, az egyenlő időközönként ismételt jelentkező egyszerű monofon sípolás jelenléte focalis légúti obstrukcióra enged következtetni, így például, ha a bronchust egy aspirált idegentest vagy neoplasma szűkíti.

Az asthmára jellegzetes **köhögés** időnként száraz, improduktív, máskor járhat bőséges köpetürítéssel is (infectio nélkül is), ez a **köpet** típusosan nyákszerű és gyakran tapadós. Lehet a köpet sárgás színezetű, a köpetben lévő eozinofilek és törmelékek tömege miatt, még akkor is, ha infectio nem áll fenn.

Esetenként – az asztma ún. köhögéses formájában – az asztma egyedüli manifesztációja a köhögés.

Az asthmás betegek tüneteinek gyakorisága, súlyossága jelentősen eltér egymástól.

Vannak betegek, akik tünetmentesek, legfeljebb elvétve jelentkező, enyhe és rövid epizódjaik vannak, míg másoknak csaknem állandó köhögése és sípolása van, melyet a tudott allergénnel való találkozás, vírusfertőzés, fizikai megterhelés, vagy nem specifikus ingerek hatására súlyos exacerbatiók tarkítanak. Pszichés tényezők, vagy sírás, erőteljes nevetés is provokálhat tüneteket.

Prodromális tünetek megelőzhetik a rohamot, mint például a nyak elülső, vagy a mellkas felső részére lokalizált viszketés, a száraz, főleg éjszaka vagy fizikai terhelés kapcsán fellépő köhögés pedig egyedüli tünet is lehet.

Az acut asztma legtöbbször sípoló légzéssel, köhögéssel, légszomjjal vagy alattomosan, fokozatosan kialakuló légzési elégtelenség képében jelentkeznek.

Az asthmás beteg először dyspnoera, tachypnoera, köhögésre és mellkasi szorításra vagy nyomásra figyel fel és saját maga is hallja a sípoló légzését.

A roham gyorsan elmúlhat, de több óráig vagy napig is eltarthat.

A roham alatt a köhögés „húzó jellegű” és általában improduktív, a roham elmúltával nyúlós, nyákos köpet ürül.

Azoknál a betegeknél, akiknél normális vagy közel normális a tüdőműködés, nincs asthmára utaló hallgatósági eltérés.

Légúti obstrukcióban a sípolás és a hypersonor kopogtatási hang a leggyakoribb lelet. Ahogy a légúti obstrukció súlyosbodik, úgy számos fizikális tünet jelentkezik, és ezekből a roham súlyosságára következtethetünk.

Gyakran észlelhető tachypnoe, tachycardia és hangos sípolás.

Tartós roham alkalmával változó mértékű dehydratio alakulhat ki, mivel a verejtékezés és a tachypnoe kapcsán fokozott párologtatás következtében vízvesztés jön létre.

A beteg inkább ül, még inkább előre dől (orthopnoe), semmint fekszik, légzési segédizmait használva szorongó arckifejezéssel küzd a levegőért. Ha a beteget ilyenkor meghallgatjuk, a tüdők fölött megnyúlt kilégzés, a belégzésben és a kilégzés nagy részében viszonylag magas sípoló hang hallható.

A bennrekedt levegő miatt a mellkas felfúvódik. A sípolást esetleg durva szörtyözörejek is kísérhetik. Súlyos rohamokban a beteg alig tud beszélni, a két légvétel között legfeljebb néhány szót tud szólni. A fáradtság és a súlyos légzési distress gyors, felületes, rossz hatásfokú légzésben nyilvánul meg.

A roham fokozódásával a cyanosis kifejezetté válik.

A zavartság és letargia progresszív légzési elégtelenség és a **CO₂ coma** kezdetét jelzi. Ilyen esetekben **csökken a sípolás, mert a sok nyákdugó és a kifáradás következtében a légáramlás és a gázcseré csökken**. Az ilyen betegnél a kislégutak kiterjedt obstrukciója áll fenn (néma tüdő).

Súlyos esetben paradox pulzus is észlelhető. A légzési segédizmok belégzési contractiója gyakran észlelhető a paradox pulzushoz kapcsolódva, és hasonlóképpen a súlyos légúti

obstrukció jele. Súlyos asthmás roham alatt még az alsó bordaív befelé irányuló paradox mozgása a belégzés kezdeti szakaszában is megfigyelhető, és mint láttuk, a beteg ragaszkodik az ülő vagy álló testhelyzetben történő légzéshez, mivel fekvéssel súlyosbodnak a nehézlégzés jelei.

Rohamok között a légzési hang normális lehet a nyugodt légzés mellett. Erőltetett kilégzés vagy munkavégzés alkalmával azonban finom sípolás jelentkezik. Hosszú ideje tartó súlyos asthmában a mellkas idült felfúvódásának jelei (pl. „hordó” alakú mellkas, előredomborodó szegycsont, alacsony rekeszállás) észlelhetők.

Az asthmások egy részénél a tünetek kevésbé mutatnak nagy hullámzásokat, hanem **a panaszok többé-kevésbé folyamatosan fennállnak (krónikus asztma).**

Az ún. acut súlyos asztma terápia-rezisztens asthmát jelent, amelyben súlyos, életet veszélyeztető légúti obstrukció áll fenn.

Korábban az acut súlyos asztma bronchiale elnevezés helyett a status asztmaticus fogalmát használtuk, és ez legalább 24 órán át tartó rohamot jelentett.

Valóban a súlyos asthmás roham leggyakrabban napok alatt válik életveszélyessé, de kialakulhat néhány óra alatt súlyos, globális légzési elégtelenséget okozó, halálos végű roham. Az „acut súlyos asztma bronchiale” elnevezés tehát nem a roham hosszát, hanem súlyosságát jelenti. Az acut, súlyos asztma roham terápia-rezisztens, azaz olyan elhúzódó légúti obstrukciót jelent, amely nem befolyásolható a szokásos kezeléssel: inhalált vagy parenterális szimpatikomimetikus aminokkal, orálisan vagy i.v. alkalmazott xantin-készítményekkel.

3.2.5.7. Az asztma bronchiale diagnosztikája

A diagnózis alapja:

- A kórelőzmény
- A fizikális vizsgálat
- A spirometriás vizsgálat
- Az allergia igazolása

Az asthmát világszerte „aluldiagnosztizálják”, azaz gyakran fals negatív a diagnózis. A típusos kórképek felismerése általában nem nehéz, de nagyon ritkán fordul elő, hogy a betegség mindjárt markáns, karakterisztikus tünetekkel kezdődik.

Gyakran egy-két évtizedig is eltart az asztma latens vagy minor időszaka, amikor csak néhány tünet észlelhető, és ezek is csak időnként zavarják a beteget.

Az asztma a klinikai tünetek alapján, légzésfunkciós vizsgálatokkal diagnosztizálható.

Igazolni kell:

- a légúti obstrukció okozta dyspnoes epizódokat
- az obstruktív funkciózavar reverzibilitását
- a differenciál-diagnosztika szempontjából felmerülő egyéb kórképek kizárhatóságát

Az anamnesztikus adatok felhívják a figyelmet az asztma bronchiale megbetegedésre.

- köhögés, gyakran éjszaka is, szárazon vagy viszkózus köpettel
- visszatérő sípoló légzés (főként az exspiriumban), mellkasi feszülés
- nehézlégzés
- a panaszok éjszakai romlása
- kísérelő betegségeként ekcéma, rhinitis
- a tüneteket súlyosbító, illetve provokáló tényezők:
 - fizikai terhelés
 - légúti vírusinfekció
 - allergén expozíció (állati szőr, házipor atka, pollenek)

- légúti irritánsok (dohányfüst, vegyszerek, levegőszennyezettség)
 - gyógyszerek (nem steroid gyulladásgátlók, béta-receptor-blokkolók)
 - ételtartósító, és színező anyagok
 - emocionális megnyilvánulások (sírás, nevetés)
 - időjárási tényezők (hőmérsékletváltozás, hideg, száraz levegő)
 - az asztma családi halmozódása
- A kialakult légúti hörgőgörcsöt (bronchospasmus) gyorshatású inhalált β_2 -agonista oldja.

3.2.5.7.1. Fizikális vizsgálat

A fizikális vizsgálat során **a roham alatt a tünetek jellegzetesek**, kórjelző értékűek. Észlelhetjük a „felfújt” mellkast, a légzési segédizmok használatát, a kilégzés nehezítettségét. A hypersonor kopogtatási hang a tüdő „hiperinflációs” állapotára jellemző.

Hallgatózással a tüdő felett rohamokban zihálás észlelhető és főleg a kilégzésben hallható sípolás, bűgás dominál, súlyos obstrukció esetén a sípolás a belégzésben is jelen van.

Szörtyzörej is előfordulhat (a hörgőváladék jelenléte) és súlyos asthmás rohamban „néma tüdő” jelenségét is észlelhetjük (kislégutak kiterjedt obstrukciója). Rohammentes időszakban negatív hallgatózási status is megfigyelhető. Fontos az egyéb kísérő betegségekre is odafigyelni (rhinitis, sinusitis stb.).

3.2.5.7.2. Légzésfunkciós vizsgálatok. Spirometria, testplethysmographia

Célja:

- a légúti obstrukció és az obstrukció reverzibilitásának igazolása tünetes periódusban
- a légúti obstrukció és az obstrukció reverzibilitásának igazolása tünetmentes periódusban
- normális tüdőfunkció esetén a bronchialis provokálhatóság (légúti hiperreaktivitás) vagy csúcsáramlás (PEF) 20%-nál nagyobb napi variabilitásának igazolása.

A légzésfunkciós vizsgálatok elengedhetetlenek, a legfontosabb adatokat szolgáltatják az asztma bronchiale diagnózisához.

Az asztma bronchiale **obstructiv ventilációs zavar jellemzi**, a tüdő felfújtságára (hiperinfláció) utaló jelekkel.

Az asztma diagnosztika legfontosabb paramétereit erőltetett kilégzési manőver során mérjük; ezek az erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV_1 – forced expiratory volume in 1 second; L), az erőltetett kilégzés során mért vitálkapacitás (FVC – forced vital capacity; L), FEV_1/FVC aránya, és a kilégzési csúcsáramlás (PEF – peak expiratory flow; L/sec). Ezek kor, nem és testmagasság alapján számított normálértékei ismertek, a spirometriás berendezések az abszolút érték mellett a kívánt értékhez viszonyított százalékos értéket is megadják. Teljestest-pletizmográfal történő mérés során lehetőség van a légúti áramlási ellenállás (Raw – resistance of the airways) mérésére is, ennek normálértéke független a kortól, nemtől és testmagasságtól (normálértéke: 0.22 kPa*s/L).

Nemcsak a diagnózis felállításakor fontos és nélkülözhetetlen a légzésfunkció vizsgálata, hanem a betegség folyamatának követésében és súlyosságának megítélésében is.

3.2.5.7.3. Provokációs vizsgálatok

Ha a beteg spontán módon a légzésfunkciós, vagy a 24 órás profil vizsgálat során nem mutat obstrukciót, azt provokálhatjuk. A provokációs vizsgálatok két módon kivitelezhetők.

Az ún. specifikus inhalációs provokációs vizsgálatok a gyanúba fogott allergén (házipor, atka, virágpollen stb.) inhalációjával történnek. Specificitásuk viszonylag kielégítő, de **kockázatuk magas** az anaphylaxia, általános allergiás reakció, súlyos asthmás roham esetleges kialakulásának veszélye miatt.

Az ún. specifikus inhalációs provokációt valamely természetes mediátor (pl. hisztamin, acetylcolin, adenosin, káliumklorid) inhaláltatásával végezzük. Mindkét típusú provokációs vizsgálat a tünetmentes, az adott pillanatban nem obstruktív asthmás személy légúti hiperreaktivitásának „előhívásán” alapszik.

Légúti hiperreaktivitásnak (az angol irodalomban hyperresponsivness) nevezzük a hörgőrendszer fokozott válaszkészségét különböző ingerekre. (Csekély ingerre adott aránytalanul nagy válasz.) Allergén expozíció, hőmérséklet-, és nyomásingadozás, kémiai ágensek, fizikai behatások, irritatív anyagok, ozmotikus tényezők, fizikai terhelés, stressz provokálhatják az obstrukciót hiperreaktív hörgőrendszer esetén.

Az aspecifikus provokációt természetes mediátor anyag valamely származékával végezzük. Ezek a mediátorok egészséges egyénnél is kiváltanak obstrukciót, de hiperreaktivitás esetén lényegesen alacsonyabb dózis vagy koncentráció kiválthatja azt.

Azt a dózist, vagy koncentrációt, amely legalább 20 %-os FEV₁ csökkenéssel járó légúti kalibereszköket vált ki, „**küszöbdózisnak**” (Provocative Dose/20=PD₂₀), illetve „**küszöbkonzentrációnak**” (Provocative Concentration=PC₂₀) nevezzük. Más paraméterek is használhatók az obstrukció mérésére (a különböző paramétereknél eltérő százaléknyi lehet a küszöbérték).

A mediátor természetű anyagok helyett, az utóbbi 10-15 évben különböző farmakológiai, kémiai anyagok, hypo- és hyperosmoticus oldatok használata van elterjedőben. *Magyar* a **10%-os hipertóniás KCl oldat inhalációjával történő provokáció** módszerét dolgozta ki, mely **specifikus az asztma bronchialéra.**

3.2.5.7.4. Terheléses provokáció

Fizikai terheléssel kiváltott asztma (Exercise Induced Asztma=EIA) **gyanúja esetén** alkalmazzuk a terheléses provokációt (kerékpáregométer, futószőnyeg, taposómalom stb.). Az obstrukciót jelző paraméterek változásaiból értékelünk.

A terhelés megszakitását indokolja:

- a 250/120 Hgmm-t meghaladó vérnyomás,
- 20 Hgmm-nél nagyobb vérnyomásesés,
- súlyos dyspnoe,
- mellkasi fájdalom,
- kamrai extrasystolek,
- EKG-n ST-depresszió,
- a beteg kérése.

A terhelés után a FEV₁ 15%-os vagy annál nagyobb mértékű csökkenése esetén a próba pozitív.

3.2.5.7.5. Farmakodinámiás vizsgálatok

Voltaképpen a provokációs eljárás fordítottját jelenti. Adott obstrukció esetén különböző **bronchodilatátor hatású szerek** (béta-2-adrenerg receptor agonista, antikolinerg hatású anyagok) **hörgőbe juttatásával igyekszünk oldani, vagy legalább enyhíteni az obstrukciót.** A gyógyszer inhaláltatása, vagy más módon való bejuttatása után bizonyos

idővel megismételjük a mérést, és az eredményt értékeljük. A vizsgálat jelentős előnye, hogy a kapott eredményekből későbbi terápiás következtetéseket is levonhatunk.

Mivel a légutak tágassága az éjszakai, de főképp a hajnali órákban normálistól eltérő képet mutat, **esetenként éjszakai légzésfunkciós vizsgálatokat** végezhetünk.

Amennyiben a légzésfunkció során obstrukciót észlelünk, bronchodilatator sprayt inhaláltatunk a beteggel (pl. béta2 agonista salbutamol). **Ha a kiindulási FEV₁ értéket 12 %-kal meghaladó, legalább 200 ml-es FEV₁ növekedést észlelünk, akkor értékelhető az obstrukció reverzibilisként (acut reverzibilitási próba).** Végezhetünk krónikus reverzibilitási tesztet is, 4 hetes nagy dózisú inhalációs szteroid kezelést alkalmazva.

Az éjszakai és nappali tünetek eltérő mértéke a diagnózis helytelen felállításához vezethet. A kórházi kezelések számának és a mortalitásnak a növekedésében a diagnózis helytelen megállapítása mellett nagy jelentőséget tulajdonítanak annak is, hogy az asztma súlyosságát alábecsülik és így a kezelés sem megfelelő. Ugyanakkor az asthmás betegek jelentős hányada nem képes kellőképpen megítélni állapotának rosszabbodását. Többek között ezért van nagy jelentősége az egyszerű, hordozható csúcsáramlás-mérőnek, a peak flow meternek, amely a légúti obstrukció egyszerű, objektív, kvantitatív mérését teszi lehetővé.

Asthmásoknál a kilégzési csúcsáramlás napi ingadozása nagyobb, mint egészséges embereknél és mértéke összefügg a légúti hiperreaktivitás és a betegség súlyosságával. Így a csúcsáramlás rendszeres ellenőrzése alkalmas a magas rizikójú betegek kiszűrésére. Általában a hajnali és kora reggeli értékek a legkisebbek, a késő délelőtti és a kora délutáni órákban mérték pedig a legmagasabbak. **A legnagyobb és legkisebb csúcsáramlás-értékek (PEF) különbsége, a diurnális variabilitás egészségesekben 8-10% körüli, míg asthmásoknál meghaladja a 20%-ot.**

A tünetek jelentkezését már napokkal korábban megelőzheti a csúcsáramlás-értékek csökkenése. Ha a beteg tisztában van a csúcsáramlás-mérés terápiás jelentőségével és a kapott eredményeket megfelelően tudja értékelni és időben orvoshoz fordul, lehetőség van a korai gyógyszeres beavatkozásra. Az enyhe, mérsékelt és súlyos asthmát zónarendszerben különítik el, ami egyben útmutatást ad a megfelelő terápiás beavatkozásokhoz is.

Hasznos lehet a PEF monitorozása foglalkozási ágensek okozta tünetfokozódás igazolására is, a munkahelyen végzett mérések igazolhatják az adott ágens etiológiai szerepét.

3.2.5.7.6. Az allergológiai vizsgálatok

A vizsgálatok célja az allergiás eredet, az allergiás háttér igazolása, illetve a lehetséges allergének bizonyítása.

a.) In vivo teszt

Allergiás bőrpróba

A teszt az I. típusú allergiás reakción alapul.

Az epidermisbe bevitt antigén a hízósejtekhez kötött specifikus IgE antitesthez kapcsolódik és a következményes mediátor felszabadulás (elsősorban hisztamin) lokális kapillaris-permeabilitás növekedést és vasodilatációt okoz. A folyamat eredményeként könnyen mérhető nagyságú oedema és pír jelenik meg 15-20 percen belül.

A rutin gyakorlatban a **Prick tesztet** alkalmazzuk.

A percutan Prick teszt elvégzése során negatív és pozitív kontroll mellett az allergén kivonatot az alkar volaris oldalára cseppentjük, majd ezen át felületes, pontszerű sértést ejtünk. A sérülés helyén 15 perc múlva az I. típusú allergiás reakciót, 4-6 óra múlva a III. típusú, míg 24-28 óra múlva a IV. késői típusú allergiás reakciót vizsgálhatjuk.

Többféle értékelés lehetséges, a gyakorlatban a legelterjedtebb a keresztekkel történő értékelés (szemikvantitív, szubjektív), azonban ez tudományos feldolgozásra nem alkalmas. Tudományos feldolgozáskor használjuk a planimetriás eljárást (területmérés), vagy meghatározhatjuk az átlagátmérőt, melyet a csalángöb leghosszabb átmérője (d_1) és az erre merőleges átmérő (d_2) adatai alapján adunk meg. A próbát akkor tekintjük pozitívnak, ha az oedema átmérője 3 mm vagy nagyobb.

$$D = \frac{d_1 + d_2}{2}$$

D: átlagátmérő

A bőrpróbát tünetmentes időszakban kell végezni.

Az **inhalatív allergének** közül általában a következőket alkalmazzuk: parlagfű, üröm, házipor, háziporatka, lisztatka, fűvek, állati szőrök, kutyaszőr, macskaszőr, toll, fák, kukoricapollen, alternaria, cladosporium, aranyvessző.

Negatív kontrollként az allergén oldószert használjuk. Amennyiben erre is pozitív válasz jön létre, a teszt nem értékelhető. Leggyakoribb oka az ún. **pozitív dermatografizmus** jelensége: az érzékeny bőr a szúrás okozta traumára oedemával válaszol.

Pozitív kontroll a hisztamin. A bőr normális reaktivitását ellenőrzi. Bizonyos körülmények között a valóban IgE mediálta allergiában szenvedő betegek bőrtesztje negatív lehet.

Az antigén – amennyiben nem megfelelő módon tárolták – elveszítheti aktivitását a lejáratási időn belül. Hamis negatív eredményt kaphatunk akkor is, ha a tesztet hibásan tették fel, pl. túl felszínes vagy túl mély szúrás. **Lehet tévesen negatív a reakció akkor is, ha egyidejűleg különböző gyógyszereket szed a beteg.** A kortikoszteroidok és az antihisztaminok kell itt kiemelni. Hamis pozitív reakciót is kaphatunk, ha például nem megfelelő pH-jú vagy ozmolalitású az allergén oldat, továbbá túl nagy mennyiségű allergén oldat is fals pozitív reakcióhoz vezethet. Pozitív dermatografizmus is okozhat ilyen reakciót. Természetesen a klinikummal együtt értékelhetők az eredmények.

b.) In vitro tesztek

Az allergénspecifikus IgE meghatározására elsőként kifejlesztett in vitro módszer a **RAST** vizsgálat (radioallergo sorbent teszt).

A bőrpróba szenzitív és specifikus, gyors módszer az inhalatív allergének kimutatásához, míg az in vitro specifikus IgE meghatározást **akkor javasoljuk, ha a prick teszt nem végezhető el, vagy ellenjavallt (kisgyermekkor, kiterjedt atopiás dermatitis).**

3.2.5.7.7. Egyéb vizsgálatok

a.) Mellkasröntgen vizsgálat

A mellkasröntgen rendszerint normális vagy hyperinflatiót mutathat. A normál mellkas röntgen segít kizárni a légúti obstrukció más lehetséges okait, a CT-vizsgálat szintén a differenciál diagnosztikát segíti. Nincs az asthmára specifikus vagy pathognomikus radiológiai jel.

b.) Laboratóriumi leletek

Eozinofília a vérben kimutatható, de gyakran hiányzik, a köpetvizsgálat jellegzetesen eozinofiliát mutat.

Az artériás vérgáz elvégzése az asthmás roham során (alatt, után) kötelező.

c.) Nitrogén-monoxid

Az asztma diagnosztikában, korai felkutatásban, a kezelés hatékonyságának, a beteg compliance-nak megítélésében több tanulmány számolt be a kilégzett nitrogén-monoxid (NO) méréséről.

A vizsgálok úgy vélik, hogy a kilégzett nitrogén-monoxid (NO) mérése egy „inflammométer” lenne **a légutak krónikus gyulladásának a detektálására és monitorozására.**

Számos légzőszervi betegségben mutatták ki, hogy **a kilégzett NO koncentrációja emelkedett.** Ezek között szerepel az asztma bronchiale, amelyben a NO-koncentráció emelkedik exacerbációkban, allergénnel történő provokáció során, felnőttekben természetes allergén expozíció során, felsőlégúti vírusinfekciókban és atópiás asthmában.

A kilégzett NO-értékek változása a beteg állapotával, a kezeléssel párhuzamosan felvetette azt a lehetőséget, hogy mérése az asztma nem-invazív markereként szolgálhat.

Friss adatok alapján klinikai haszna lehet az alábbiak terén az eosinophil légúti gyulladás észlelése; a kortikoszteroid kezelésre adott válaszkészség mértékének előrejelzése; a légúti gyulladás monitorozása a megemelkedett kortikoszteroid szükséglet észlelése céljából; a kortikoszteroid terápiát érintő beteg együttműködési zavar észlelése.

3.2.5.8. Asztma-differenciál-diagnosztika

A leggyakoribb elkülönítendő kórképek felnőttkori asztmában:

- hyperventilációs szindróma, pánikroham;
- felső légúti obstrukció (jó- és rosszindulatú daganatok, idegen test);
- hangszalag-diszfunkció;
- egyéb obstruktív tüdőbetegség, elsősorban COPD;
- congestiv szívbetegség;
- pulmonalis embolisatio;
- pulmonalis infiltrátum eozinofiliával;
- interstitialis tüdőbetegségek (kötőszöveti megbetegedésekhez társuló formák is);
- gyógyszerek (béta-blokkolók, ACE-gátlók) indukálta köhögés;
- gastrooesophagealis reflux (GOR).

1) Asztmakontroll foka szerinti osztályozás

Az asztma osztályozásának alapja a kontroll foka (szintje), a kezelés célja pedig minél teljesebb tünetmentesség, a betegség kontrolljának elérése és tartós, biztonságos fenntartása. Az asztma kontroll fokának három szintje különböztethető meg: a kontrollált, a részlegesen kontrollált, valamint a nem kontrollált betegség szintje. A 3.12. táblázat az asztma kontroll alapján történő osztályozásának klinikai jellemzőit, illetve a fokozott jövőbeli rizikót jelentő tényezőket mutatja be.

Általánosságban elmondható, hogy a tartósan kontrollált állapot az exacerbációk számának és az asztma jövőbeli rizikójának a csökkenését eredményezi. A beteg kezelése során a cél a kontrollált állapot elérése és tartós fenntartása, minél kisebb jövőbeli rizikó mellett. Kiemelendő, hogy az inhalációs kortikoszteroid kezelés javítja az asztma klinikai kontrollját és csökkenti a jövőbeli rizikót is.

3.12. táblázat: Az asztma kontroll szintje illetve a jövőbeli rizikót fokozó tényezők

AZ ASZTMA KLINIKAI KONTROLLJÁNAK MEGHATÁROZÁSA (LEHETŐSÉG SZERINT 4 HETES PERIÓDUSRA VONATKOZTATVA)			
Jellemző	Kontrollált (mindegyik igaz)	Részben kontrollált (bármelyik jellemző jelenléte bármely héten)	Nem kontrollált
Nappali tünetek	nincs (≤ 2 alkalom/hét)	gyakrabban, mint heti 2x	bármely héten a részlegesen kontrollált asztma legalább három jellemzője jelen van***
Fizikai aktivitás korlátozottsága	nincs	van	
Éjszakai tünetek, ébredések	nincs	van	
Rohamoldó gyógyszer szükséglet	nincs (≤ 2 alkalom/hét)	gyakrabban, mint heti 2x	
Légzésfunkció (PEF vagy FEV ₁)*	normális	< a kívánt érték vagy személyes maximum 80%-a	
AZ ASZTMA EXACERBÁCIÓJA KIMERÍTI A NEM KONTROLLÁLT ASZTMA FOGALMÁT ÉS A FENNTARTÓ KEZELÉS MEGFELELŐ VOLTÁNAK ÚJRAÉRTÉKELÉSÉT INDOKOLJA**			
AZ ASZTMA OKOZTA JÖVŐBELI KOCKÁZATOT/RIZIKÓT EMELŐ TÉNYEZŐK FELMÉRÉSE:			
- EXACERBÁCIÓ RIZIKÓJA - LABILIS ASZTMA - GYÓGYSZER MELLÉKHATÁSOK - GYORS LÉGZÉSFUNKCIÓ VESZTÉS			

* Hörgtágító alkalmazása előtt (a légzésfunkció nem alkalmas 5 évnél fiatalabb gyermekek vizsgálatára).

** Bármilyen exacerbáció esetén felül kell vizsgálni a fenntartó kezelés megfelelőségét (ld. terápiát leíró fejezet).

*** Definíció szerint, ha bármely héten exacerbáció alakul ki, a beteg asztmája nem kontrollált.

2) Súlyosság szerinti osztályozás

A korábbi nemzetközi és hazai asztma ajánlások a tünetek és a tüdőfunkciós értékek alapján osztályozták az asztmát enyhe intermittáló, enyhe perzisztáló, közepesen súlyos perzisztáló és súlyos perzisztáló csoportokban sorolva. E felosztás alapját a fenntartó kezelés bevezetése előtti állapot jelentette volna, de gyakran alkalmazásra került kezelést már kapó betegeknél is. Fontos továbbá megjegyezni, hogy ez a beosztás nem csupán a betegséget, hanem annak kezelésre adott válaszát és magát a kezelést is minősítette és nem volt alkalmas az asztma alapvető változékony jellegének követésére. Ennek a felosztásnak további hátránya az volt, hogy nem adott iránymutatást a beteg megfelelő fenntartó kezelésére vonatkozóan.

Jelenleg az asztma súlyosságának meghatározása a kontrollált állapot eléréséhez szükséges fenntartó kezelés intenzitásától függ.

3.13. táblázat: Az asztma súlyosság szerinti osztályozása a kezelés előtti klinikai jellemzők alapján

Intermittáló <ul style="list-style-type: none"> • Tünetek: ritkábban mint hetente egyszer • Rövid exacerbációk • Éjszakai tünetek: legfeljebb havonta kétszer <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁ vagy PEF \geq az elvárt érték 80%-a ▪ PEF- vagy FEV₁-variabilitás < 20% 	Középsúlyos perzisztáló <ul style="list-style-type: none"> • Tünetek: minden nap • Az exacerbációk kedvezőtlenül hatnak a mindennapi tevékenységek végzésére és az alvásra • Éjszakai tünetek: hetente többször • Inhalált rövid hatású β_2-agonista napi szintű használata <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁ vagy PEF az elvárt érték 60-80%-a ▪ PEF- vagy FEV₁-variabilitás > 30%
Enyhe perzisztáló <ul style="list-style-type: none"> • Tünetek: hetente többször, de nem mindennap 	Súlyos perzisztáló <ul style="list-style-type: none"> • Tünetek: minden nap

<ul style="list-style-type: none"> • Az exacerbatiók kedvezőtlenül hatnak a mindennapi tevékenységek végzésére és az alvásra • Éjszakai tünetek: több mint havonta kétszer <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁ vagy PEF ≥ az elvárt érték 80%-a ▪ PEF- vagy FEV₁-variabilitás < 20-30% 	<ul style="list-style-type: none"> • Gyakori exacerbatiók • Gyakori éjszakai asztmás tünetek • A fizikai aktivitás korlátozottsága <ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV₁ vagy PEF ≤ az elvárt érték 60%-a ▪ PEF- vagy FEV₁-variabilitás > 30%
--	--

3) Etiológia szerinti osztályozás

A felnőtt asztmás betegek 60-70%-a pozitív bőrpróbát ad egy vagy több környezeti allergénre, ezek expozíciója klinikai tüneteket eredményezhet, extrinsic asztma bronchiale nevezük. A nem allergiás intrinsic asztma bronchiale gyakran légúti vírusinfekciót követően kezdődik, ebben az asztma típusban tehát nem tudunk kiváltó allergént kimutatni.

3.2.5.9. Az asztma bronchiale kezelése

Az asztma bronchiale krónikus betegség, melynek kezelése hosszadalmas, és mind a betegtől, mind az orvostól sok türelmet, megértést igényel. Az utóbbi évtizedben megváltoztak az asztma bronchiale kezelésének elvei és a tüneti bronchodilatátorokkal szemben a gyulladáscsökkentők korai alkalmazása lett a korszerű terápia alapja. Valamennyi kezelési terv a beteg hosszú távú követését, rendszeres megfigyelését, a beteg állapotához való folyamatos igazítást tartalmazza.

Az asztma terápia komplex kezelést jelent, nem korlátozódik kizárólag a farmakoterápiára.

Az asztma kezelés célja: elérni és fenntartani a klinikai kontrollt. A rendelkezésre álló gyógyszerkészítményeket két csoportba soroljuk.

1) a fenntartó terápiához használt szerek (kontrolláló szerek):

- inhalációs szteroidok (ICS)
- antileukotriének
- hosszú hatású β_2 -agonisták
- hosszú hatású theophyllin
- anti IgE
- szisztémás hatású szteroidok
- egyéb gyulladáscsökkentők

2) tüneti szerek, rohamoldók:

- gyors hatású β_2 -agonisták
- antikolinerg
- teofillin
- szisztémás szteroidok

3.14. táblázat: Az asztma kezelésében használt gyógyszerek

Rövid hatású β_2 -agonista	Egyszeri adag	Maximális napi dózis
▪ fenoterol* MDI	0,2 mg	1,6 mg/nap
▪ salbutamol MDI	0,1 mg	1,2 mg/nap
▪ terbutalin DPI	0,5 mg	4,0 mg/nap
* csak ipratropiummal kombinálva érhető el (fenoterol 0,05mg/adag+ipratropium bromid 0,02mg/adag)		
Gyors és hosszú hatású β_2 -agonista**	Átlagos napi dózis	Maximális napi dózis
▪ formoterol DPI, MDI	2x4,5-9 μ g	54 μ g/nap
Hosszú hatású β_2 -agonista**		
▪ salmeterol DPI, MDI	2x50 μ g	200 μ g/nap
** csak olyan kiserelés alkalmazható asztmában, amely inhalációs kortikoszteroiddal egy eszközben tartalmazza a hosszú hatású béta-agonistát		

Teofillin (p.o. nyújtott hatású)	Átlagos napi dózis	Maximális napi dózis (szérumszintfüggő)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ felnőttkor ▪ gyermekkor 	<p style="text-align: center;">2x4 mg/kg 2x5 mg/kg</p>	<p style="text-align: center;">A kívánt szérumszint: 5-15 mg/l 5-15 mg/l</p>
Antikolinerg szer	Átlagos napi dózis	Maximális napi dózis
▪ ipratropium-bromid MDI	4x0,04 mg	0,32 g/nap
Inhalációs szteroidok		
A rendelkezésre álló molekulák kis-, közepes- és nagy napi adagjaiknak equivalens dózisait a 3.14. táblázat mutatja be		
Antileukotriének	Napi adag	
Montelukast <ul style="list-style-type: none"> ▪ felnőttek ▪ gyermekek: 6-14 éves 2-5 éves Zafirlukast (felnőttek)	<p style="text-align: center;">1x10 mg p.o. 1x5 mg p.o. 1x4 mg p.o. 2x20 mg p.o.</p>	
Anti IgE terápia omalizumab	adagja a szérumszintjétől és a beteg testsúlyától függ	
Szisztémás szteroid (methyl-prednizolon; ld. még az akut asztma exacerbáció fejezetet) adható:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Súlyos perzisztáló asztmában – ha a kontroll másként nem érhető el – a nagy dózisú inhalációs szteroid kiegészítéseként folyamatos p.o. fenntartó kezelés (a szükséges legkisebb adag rendszerint 4-6 mg napi vagy másodnapenkénti reggeli adása). ▪ P.o. szteroid lökésterápia közepesen súlyos exacerbáció esetén felnőttekben: 1 mg/kg/nap adagban 5-10 napon át, majd csökkenthető, 10-15 nap után elhagyható. ▪ Akut súlyos asztma (kórházi kezelés szükséges!): iv. 120-180 mg/nap (3-4 részletben) 48 órán át, majd 60-80 mg/nap, amíg a PEF eléri a beteg korábbi legjobb értékének 70%-át. 		

DPI (dry powder inhaler) = szárazpor beléggző

MDI (metered dose inhaler) = adagolószelepes aeroszol

3.15. táblázat: Inhalációs szteroidok becsült ekvivalens napi adagai felnőttekben

Hatóanyag	Alacsony napi dózis (µg)	Közepes napi dózis (µg)	Magas napi dózis (µg)†
Beclometason-dipropionát CFC	200-500	>500-1000	>1000-2000
Beclometason-dipropionát HFA	100-250	>250-500	>500-1000
Budesonid*	200-400	>400-800	>800-1600
Ciclesonid*	80-160	>160-320	>320-1280
Fluticason	100-250	>250-500	>500-1000

† Az összehasonlítás hatásossági adatokon alapszik.

‡ Azokat a betegeket, akiknél nagy napi dózisok hosszú ideig történő adagolása szükséges, szakorvoshoz kell utalni, a fenntartó gyógyszerek valamilyen alternatív kombinációjának beállítása érdekében. A maximális ajánlott dózisok tartós alkalmazása a szisztémás mellékhatások fokozott kockázatával jár.

* Enyhe asztmás betegeknél napi egyszeri adagolása is engedélyezett.

Megj.: CFC (chlorofluorocarbon) – ezen hajtógázzal működő aeroszolókat kivonták a forgalomból, helyettük a HFA (hydrofluoroalkane) tartalmú aeroszolókat kerülnek forgalomba.

A gyógyszerbevitel legáltalánosabb módja asztmában az inhalációs bejuttatás. Különböző beléggzőeszközök állnak rendelkezésre, mint a vivógázzal, túlnyomással működő adagoló aeroszoló, MDI (metered dose inhaler), szárazpor beléggzők (DPI, dry powder inhaler) és vizes gyógyszeroldatot porlasztó eszközök (gépi porlasztók).

A gyógyszerbevitel céljára a 2-5 µm átmérőjű részecsketartomány a legalkalmasabb. A vivógázzal működő aeroszol (MDI) használatát nehezíti, hogy a betegnek koordinálnia kell az aeroszol működésbe hozatalát a beléggzéssel. Az MDI-beléggzők hátrányait kiküszöbölendő fejlesztették ki az ún. szárazpor beléggzőket (DPI), amelyekből a beteg egy erőltetett beléggzési

manőverrel szívja ki a gyógyszeradagot, ami az inspirium légáramával jut le a mély légutakba.

A gépi gyógyszerporlasztók alkalmazására csak ritkán kerül sor.

A fenntartó terápia gyógyszerei

Inhalációs szteroidok (ICS)

A leghatékonyabb gyulladáscsökkentők asthmában mindmáig az inhalációs szteroidok. Csökkentik a tüneteket, javítják a tüdőfunkciót, az életminőséget, mérséklék a bronchialis hiperreaktivitást, a légúti gyulladást, csökkentik az exacerbációk gyakoriságát és súlyosságát, valamint az asztma-mortalitást. Az inhalációs szteroidok pozitív hatásai már viszonylag kis dózisok mellett kialakulnak. Ha az asztmakontroll kis dózisu ICS szerrel nem valósul meg, az adag emelése helyett egyéb megelőző szerrel való kombinálása javasolt. Súlyos asztmások nagy adagú ICS terápiát igényelnek.

Az ICS-ek alkalmazásakor mellékhatással is számolhatunk, localis mellékhatások lehetnek az oropharyngealis candidiasis, a rekedtség és ritkán a belégzés okozta irritáció miatti köhögés. Adagoló aeroszolak esetében ezek a mellékhatások toldalék közbeiktatásával csökkenthetők. A száj és a garat kiöblítése az ICS használata után csökkenti az orális candidiasis előfordulását. Az ICS szerek felszívódnak a tüdőből, ami bizonyos fokú biohasznosulással jár. A szisztémás mellékhatások kockázata a napi dózistól, a hatáserősségtől, a belégzőeszköztől, a molekula májbeli first-pass metabolizmusától és a keringésbe került gyógyszer plazmafelezési idejétől függ.

Antileukotriének

Az antileukotrien hatású vegyületek vagy ciszteinil-leukotrien 1 (CysLT1) receptor antagonistái (montelukast, panlukast és zafirlukast) vagy az 5-hipoxigenáz (5-LO) enzim inhibitorai (Zilenton).

Az antileukotriének csökkentik az asztmás légúti gyulladást, javítják a tüdőfunkciót, mérséklék az asztmatüneteket és csökkentik az exacerbációk számát. Enyhe krónikus felnőttkori asztmában a kisadagú ICS-terápia alternatívái lehetnek. Kiegészítő gyulladáscsökkentőként adva közepesen súlyos és súlyos asthmában rendszerint csökkenthető az ICS adagja, illetve kis vagy nagy adagú ICS terápiával nem kontrollált asthmában az antileukotrien hozzáadása a kontroll javulását eredményezheti.

A leggyakrabban használt montelukastnak lényeges mellékhatása nincs. Leírtak néhány olyan esetet, amikor Churg-Strauss szindróma alakult ki.

Hosszú hatású inhalált β_2 -agonisták (LABA-k)

A hosszú hatású inhalált β_2 -agonisták, a formoterol és a salmeterol monoterápiában asztmában nem adandók, mivel gyulladáscsökkentő hatásuk nincs, ICS szerekkel való kombinációban javasoljuk.

Formoterol+budesonide, formoterol+beclometason és a salmeterol+fluticason kombináció egy eszközben (fix kombináció) állnak rendelkezésre.

A formoterol-budesonide kombináció a formoterol gyors hatáskezdeté miatt a fenntartó kezelés mellett rohamoldóként is használható. Így alkalmazva közepesen súlyos asthmában csökkentette a súlyos exacerbációk gyakoriságát, és javította az asztma kontrollját viszonylag kis terápiás dózisok mellett.

A hosszú hatású β_2 -agonisták rendszeres használata, hasonlóan a rövid hatású szerekéhez, részleges tolerancia kialakulásával járhat, ami azt jelenti, hogy a szerek hörgőtágító és protektív hatása a kezelés során csökkenhet.

Teofillin

A teofillin hörgőtágító kis adagban enyhe gyulladáscsökkentő asthmában. A napi egyszeri vagy kétszeri adagolást a nyújtott hatású kiszérelés teszi lehetővé.

A fenntartó asztmakezelésben a nyújtott hatású teofillinek másodvonalbeli kombinációs szerepei az ICS-nek, az ICS+ LABA kombináció hatékonyabb. A teofillin hatásszélessége, azaz a legkisebb hatékony dózis és a legnagyobb, még túrt adag közötti különbség kicsi, emiatt a teofillin mellékhatások gyakoriak, bizonyos szérumszint (20 mg/l) felett súlyosak. Ilyen mellékhatás lehet a fejfájás, hányinger, a diuresis fokozódása, nyugtalanság, álmatlanság, tachycardia, stb.

Anti IgE

Az anti IgE (omalizumab) az allergiás etiológiájú (extrinsic) asthmában jelent újabb terápiás lehetőséget. Jelenlegi indikációját a súlyos, perzisztáló allergiás asztma képezi, azok az esetek, amelyekben nagy adagú ICS+LABA kombinációval az asztma nem kontrollálható, és gyakoriak a szisztémás szteroidkezelésre szoruló exacerbatiók. A kezelés hatására javul az asztmakontroll, mérséklődnek a tünetek, csökken a SABA használatának igénye és ritkulnak az exacerbatiók. Az anti-IgE terápiás helye más klinikai asztmaformákban még nem tisztázott.

Szisztémás szteroidkezelés

A tartós p.o. szteroidkezelés (két hetes lökésterápiánál hosszabb) súlyos, nem kontrollált asthmában lehet indokolt, és egyértelműen mellékhatásokkal járhat.

Parenteralis (i.v., im) alkalmazás folyamatos kezeléskor ellenjavallt. A tartós szisztémás szteroidkezelés lehetséges mellékhatásai: osteoporosis, hypertonia, duodenalis ulcus, diabetes, mellékvese suppressio, obesitas, cataracta, glaukóma, a bőr elvékonyodása, striák és bőr alatti suffusiók képződése, szteroidmyopathia, a harántcsikolt izmok atrófiája, gyengülése.

Súlyos szteroiddependens asztmában szisztémás szteroidspóroló hatást várva különböző szerekkel próbálkoztak, így kis dózisú methotrexáttal (MTX), cyclosporinnal és aranykezeléssel. Hatásuk gyenge volt, ugyanakkor gyakran okoztak mellékhatásokat. Próbálkozások történtek makrolid antibiotikummal és i.v. immunglobulin adásával is.

Allergén-specifikus immunterápia

Az allergén-specifikus immunterápia szerepe felnőttkori asthmában jelentéktelen. Alkalmazása olyan izolált inhalatív allergén okozta asthmában mérlegelendő, amelyben az adott allergén oki szerepe klinikailag is igazolható, az allergén-elimináció nem oldható meg. Ugyanakkor a terápia mellékhatásokkal járhat, az évekig tartó injekciós kezelés a betegek részére kényelmetlen.

Tüneti szerek, rohamoldók

A rohamoldók a bronchoconstrictiót gyorsan csökkentik, így enyhítik az akut tüneteket.

Gyors hatású inhalált β_2 -agonisták

Ilyen készítmények a salbutamol, terbutalin alkalmazhatók elsősorban (fenoterol hazánkban csak ipratropiummal áll rendelkezésre). A hosszú hatású formoterol hatáskezdeté gyors, de rohamoldóként csak olyan betegeknél alkalmazható, akik rendszeres fenntartó ICS kezelésben is részesülnek. A gyors hatású β_2 -agonisták használata szükség esetén javasolt. A β_2 -agonista hörgőtágítók mellékhatásai között tremor tachycardia és a hörgőtágító hatásban tolerancia kialakulása szerepel.

Szisztémás szteroidok

Rendszerint nem sorolják a rohamoldó szerek közé, jóllehet súlyos asztma exacerbációjában fékezik a tünetek progresszióját, csökkentik az intenzív ellátás és a hospitalizáció szükségességét, a betegség morbiditását. Klinikai hatásuk acut asztmában 4-6 óra után lesz nyilvánvaló.

Exacerbációban alkalmazott p.o. lökésterápia során az átlagos napi steroiddózis 40-50 mg prednisolon vagy metilprednisolon az exacerbáció súlyosságától függően 5-10 napig adva.

Antikolinerg szerek

Az antikolinerg hörgőtágító inhalált ipratropium-bromid bronchospasmolyticus hatása asztmában gyengébb, mint a β_2 -agonistáké.

Az asztma fenntartó terápiájában az ipratropium-bromid akkor javasolt, ha a β_2 -agonisták adása mellékhatások miatt nem lehetséges.

Teofillin

A rövid hatású teofillinek hatékonysága az asztmatünetek acut oldásában ellentmondásos. Rendszeresen nyújtott hatású teofillint szedő betegek esetében i.v. teofillint adni csak a szérumszint ismeretében lehet.

Alternatív és kiegészítő terápia asztmában

A kiegészítő és alternatív terápiás módszerek (akupunktúra, homeopathia, speleoterápia, különböző diétás megszorítások, ionizátorok, sóbarlang) hatása validált módszerekkel nem vizsgált.

Az asztma bronchiale kezelésének részei

Az asztma kezelése komplex feladat, amely magában foglalja:

- az orvos-beteg kapcsolat kialakítását
- a beteg kockázati faktorainak a meghatározását és csökkentését
- az állapotfelmérést, kezelést és gondozást
- az acut exacerbációk kezelését
- az asztma kezelését különleges helyzetekben

A kezelés célja:

- a klinikai tünetek kontrolljának az elérése, majd fenntartása
- a normális fizikai aktivitás – beleértve a fizikai terhelést – fenntartása
- a lehető legjobb tüdőfunkció biztosítása
- az exacerbációk megelőzése
- az antiasztmatikumok mellékhatásainak az elkerülése
- az asztma-mortalitás megelőzése

Az asztma sikeres kezelésének feltétele a beteg és az ellátó egészségügyi személyzet közötti kapcsolat kialakítása, ennek célja a beteg bevonása a kezelés folyamatába, egyfajta irányított önkezelésre való alkalmasságuk elérése.

A betegség kezelése során törekednünk kell a kockázati faktorok meghatározására és kerülésére.

A rizikótényezők felmérése és kerülése:

Külső tényezők hatása

Pollenek

A különféle pollenek a növény virágzásának idejétől függő szezonális panaszokat okoznak.

Az allergizáló növények közül a legnagyobb népegészségügyi problémát a parlagfű (**Ambrosia elatior**, angolul **ragweed**, népies nevén **vadkender**) okozza. Ez a rendkívül agresszív gyomnövény a múlt században került át Európába Észak-Amerikából. Magyarországon a század eleje óta ismert, és az utóbbi évtizedekben rohamosan terjedt. Európában parlagon hagyott területeken, nem parkosított lakótelepeken található leggyakrabban és a kultúrnövényeket, környezetében lévő lágyszárú növényeket kiszorítja a növényflórából. Magyarországon az utóbbi évtizedben egyre gyakoribbá vált a parlagfű okozta allergia, és az utóbbi évek adatai szerint pollenje az első számú inhalatív allergén lett.

A pollenexpozíció kivédése szinte lehetetlen. A pollenre érzékeny betegeknek adható tanácsok sokat segíthetnek. **Kerüljük a magas pollenkoncentrációjú helyeket**, tanácsolható a szellőztetés minimalizálása, légkondicionálás, a pollenszezonban tengerparti vagy magas hegyvidéki nyaralás, autókban légszűrők használata. A gyomnövények, különösen a parlagfű okozta allergiás megbetegedések nagy tömeget érintenek, így nagyon fontos a gyomnövény irtása, mind mechanikusan, mind vegyszeresen is. Az ország több helyén indult el olyan program, amely célul tűzte ki a parlagfű terjedésének visszaszorítását, és országos összefogás is létrejött már.

Penészgombák

Lakáson belül található az Aspergillus és Penicillium, a szabadban pedig az Alternaria és Cladosporium törzsek a legfontosabbak.

Az Alternaria és a Cladosporium spórái tavasszal és kora ősszel érik el a legnagyobb koncentrációt a levegőben. **Akik erre érzékenyek, kerüljék a fűnyírást és az avar gereblyézését.**

A lakásban található gombák a nedves, dohos helyiségekben fordulnak elő, nehéz ezek kiirtása. Fontos a lakásban a védekezés szempontjából a páratartalom csökkentése, gyakori szellőztetés, a penészes anyagok eltávolítása. Amennyiben ezek sem oldják meg a problémát, akkor javasolhatjuk a **száraz lakásba** való költözést.

Belső környezet

Háziporatka ellen a leghatásosabb védekezés a speciális ágyneműhuzat használata, a szőnyegek, kárpitozott bútorok eltávolítása a hálószobából, rendszeres, gyakori takarítás, **megfelelő porszívózás, akaricidek** használata. Háziállatot ne tartsunk a lakásban és különösen ne hálószobában. A takarítás során a portörítés nedves ruhával történjen.

A gyermekek plüss játékait rendszeresen mossuk, porszívózzuk, vagy időnként -20°C -ra hűtőben kell lefagyasztani. Mindenképpen ajánlott **a levegő páratartalmának a csökkentése.**

A csótányallergia hazánkban kevésbé jelentős, elsősorban az USA északi részén, a belvárosok szegénynegyedében lakó asthmás betegek között észleltek gyakrabban túlérzékenységet.

A háziállatok esetén a leghatásosabb védekezési módok az allergén kiküszöbölése, az állat eltávolítása. Fontos az ágyneműcsere a tollallergia esetén is. A **légszűrő** használatát is ajánlhatjuk.

Nem specifikus légúti irritánsok kerülése is javasolt, mint a dohányzás (aktív, passzív), fafűtés, erős szagok vagy spray-k, háztartási vegyszerek, levegőszennyezők.

Gyógyszer-, ételfesték- vagy tartósítószer-allergia esetén **speciális diéta, az allergizáló anyagok kerülése javasolt (Tonogénnel el kell látni a beteget az anaphylaxia esetére).** Szalicil és más nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel szembeni túlérzékenység az orrpolyposissal, eozinofiliával járó nem atopiás asthmában jelentős.

A fizikai aktivitást nem igazán kell korlátozni, inkább terhelés előtt adjunk $\beta 2$ agonistát, így megelőzhető a bronchospasmus kialakulása.

Az asztma kontroll alapú kezelése, monitorozása és gondozása

A rendszeresen alkalmazott fenntartó/megelőző kezelés célja a kontrollált állapot elérése és hosszú távú fenntartása. E mellett terápiás cél a betegség jövőbeli kockázatának lehetőség szerinti csökkentése.

A kezelés megválasztásához az aktuális kontrollszint alapján 5 kezelési lépcsőbe sorolhatók a betegek.

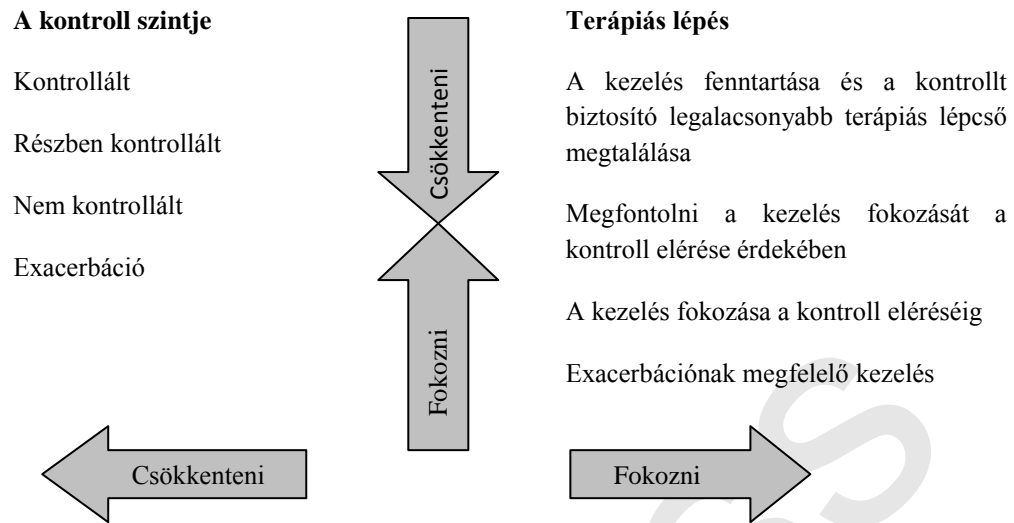
A kontroll felmérése: A nemzetközi ajánlás javasolja a következő asztmakontroll szinteket: nem kontrollált, részlegesen kontrollált, kontrollált.

A beteg asztmájának aktuális kontrollfoka és a megelőző terápia döntő a gyógyszeres kezelés beállításához.

Az asztma kezelése 3 fő lépés ismétlődéséből áll:

- A) kontrollszint meghatározás
- B) kezelés a kontrollszint alapján
- C) ellenőrzés, ismételt kontrollszint meghatározás és szükség esetén a fenntartó kezelés módosítása a tartósan kontrollált állapot biztosítása érdekében

3.5. ábra: Az asztmakontroll szintjén alapuló kezelési stratégia 5 évesnél idősebb gyermekek, serdülők és felnőttek esetén



Terápiás lépések				
1. lépcső	2. lépcső	3. lépcső	4. lépcső	5. lépcső
Betegoktatás Környezeti kontroll				
Szükség szerint gyors hatású β_2 -agonista				
Fenntartó gyógyszerekre vonatkozó lehetőségek	Egyet kiválasztani	Egyet kiválasztani	Egyvel vagy többel kiegészíteni	Egyvel vagy mindkettővel kiegészíteni
	Kisdózisú ICS*	Kisdózisú ICS + hosszú hatású β_2 -agonista	Közepes vagy nagy dózisú ICS + hosszú hatású β_2 -agonista	Orális kortikoszteroid (a legkisebb dózisban)
		Leukotrién-antagonista†	Közepes vagy nagy dózisú ICS	Leukotrién-antagonista
	Kisdózisú ICS + leukotrién-antagonista		Nyújtott hatású teofilin	
	Kisdózisú ICS + nyújtott hatású teofilin			

* ICS: inhalációs kortikoszteroid

† receptor-antagonista vagy szintézisgátló

Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása, 2007.

A rohamoldó valamennyi terápiás lépcsőn rövid hatású β_2 -agonista.

1. lépcső: tünet esetén használt rohamoldó, itt a legtöbb betegnek β_2 -agonista rohamoldót ajánlunk. A fizikai terhelés sok asztmás beteg provokáló ágense, amennyiben az asztma jól kontrollált, a terhelés előtt vagy a kialakult tünetek idején alkalmazott gyors hatású inhalált β_2 -agonista javasolt.

2. lépcső: a rohamoldó és egy megelőző szer.

Kis dózisú inhalációs szteroid javasolt, mint kezdő megelőző gyulladáscsökkentő kezelés, alternatív gyulladáscsökkentőként az antileukotriének adhatók.

3. lépcső: rohamoldó és egy vagy két megelőző szer.

Javasolt kis dózisú inhalációs szteroid hosszú hatású β_2 -agonistával kombinálva, külön eszközökből vagy egy belégzőből kombinációs készítményként.

A kisadagú ICS+LABA kombináció alternatívája a 3. lépcsőnél a közepes vagy a nagy adagú ICS monoterápia.

További terápiás választási lehetőség a kisadagú ICS antileukotriénekkal kombinálva.

Végül mérlegelendő a kisadagú ICS hosszú hatású teofillinrel történő alkalmazása.

4. lépcső: rohamoldó és két vagy több megelőző szer. A javasolt első vonalbeli terápia a közepes vagy nagy adagú ICS+LABA kombináció. Ha az asztma kontroll nem biztosítható kp. adagú ICS+LABA kombinációval és/vagy egy harmadik megelőző szerrel (antileukotriénnel vagy hosszú hatású teofillinrel), akkor az ICS további emelése megkísérelhető.

5. lépcső: rohamoldó és kiegészítő gyulladáscsökkentők.

A p.o. szteroidok adása már preventív szerek mellé hatékony lehet, de a folyamatos alkalmazás súlyos mellékhatásokkal jár, ezért csak súlyos esetekben indokolt. Súlyos allergiás asthmában, ha nagy adagú ICS vagy p.o. szteroidkezelés ellenére az asztmakontroll nem érhető el, a kiegészítő IgE-ellenes terápia javítja az asztmakontrollt.

Ha az asztmakontroll megvalósult, a fenntartása érdekében folyamatos gondozás és ellenőrzés javasolt.

Ha az asztma kontrollált a gyógyszeres kezelés csökkentése javasolt (lefelé a lépcsőn). Terápiacsökkenés javasolt, ha az asztma legalább 3 hónapja kontrollált.

A gyógyszerelés növelése, ha a kontroll nem biztosított (felfelé a lépcsőn).

Asztma exacerbatiók kezelése

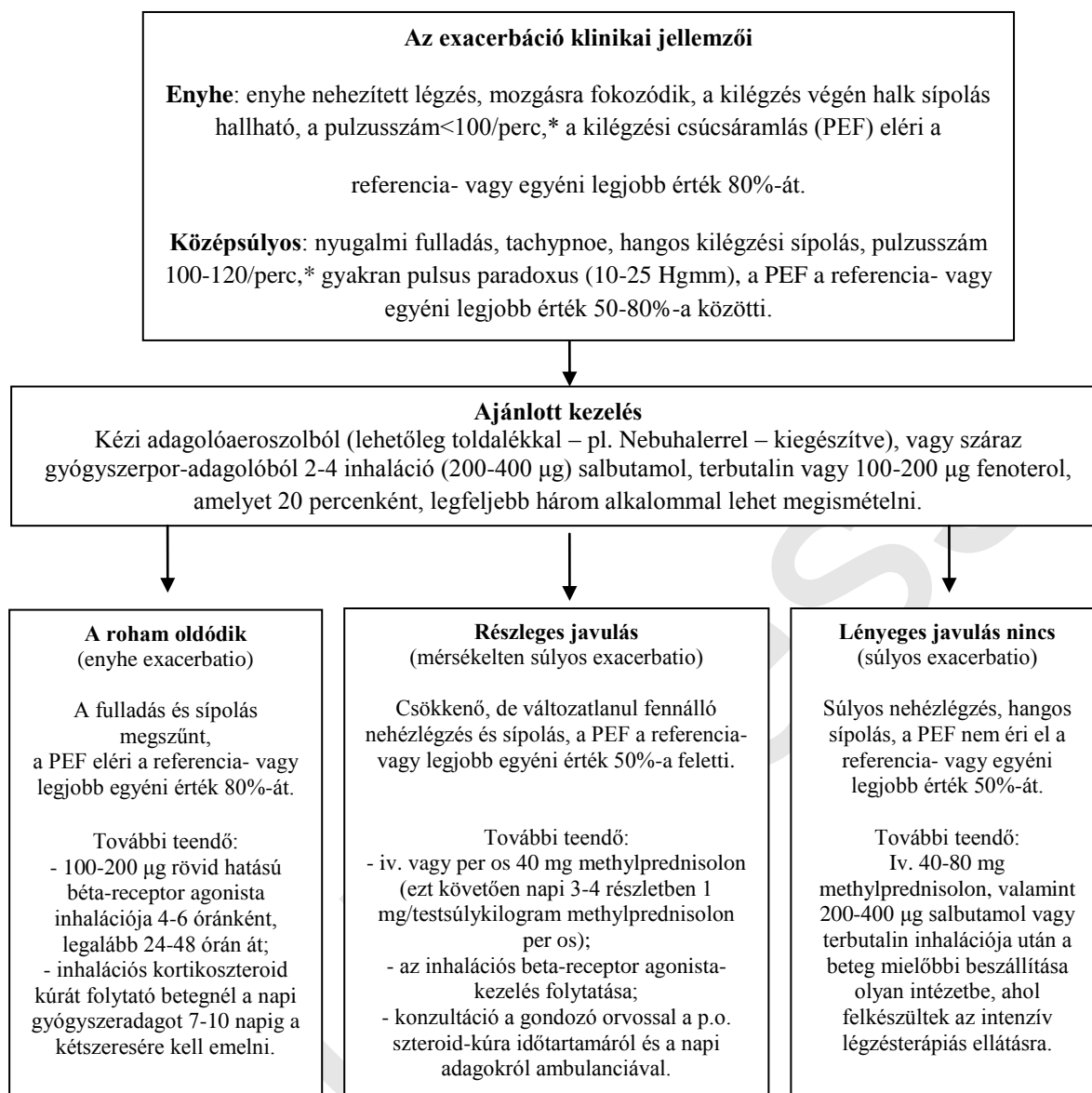
Asztma exacerbatio (asztmás roham)

Az asztma exacerbatio progresszíven fokozódó nehézlégzés, köhögés, sípoló légzés, mellkasi feszülés, illetve ezen tünetek kombinációja. Bármely súlyosságú krónikus asthmában a betegnek enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos asztmaexacerbatioja alakulhat ki.

3.16. táblázat: Az asztma exacerbáció súlyossági fokozatai

Exacerbáció súlyosság	Enyhe	Középsúlyos	Súlyos	Fenyegető légzésleállás
Nehézlégzés	járaskor	beszédkor	nyugalomban	
Testhelyzet	fekszik	ül	kitámaszkodva ül	
Beszéd	folyamatos	szaggatott	csak szavakat képes mondani	zavart
Éberség	mérsékelt izgatottság	izgatottság	erős nyugtalanság	zavartság, aluszékonyság
Légzésszám	emelkedett	emelkedett	>30/perc	
Légzési segédizmok	nem	igen	igen	paradox
Sípolás	mérsékelt	hangos	hangos	„néma tüdő”
Pulzusszám	<100/perc	100-120/perc	>120/perc	bradycardia
Pulzus paradoxus	nincs	legfeljebb 10-25 Hgmm	>25 Hgmm	hiányzik, ami a légzőizmok kifáradásának jele
Csúcsáramlás referencia érték %-ában	>80%	60-80%	<60%	nem mérhető
PaO ₂	normális	>60 Hgmm	<60 Hgmm	
PaCO ₂	<45 Hgmm	<45 Hgmm	>45 Hgmm	
SaO ₂	>95%	91-95%	<90%	

3.6. ábra: Az exacerbáció otthoni kezelése



* Gyermekkorban ennél nagyobb értékek.

Az asztma kezelése különleges helyzetekben

Terhesség és az asztma: szoros követést és gondozást igényel. A betegek kb. egyharmadának javul az asztmája terhesség idején, egyharmadának nem változnak, egyharmadának súlyosbodnak a tünetei.

Az asztma kezelésében általánosan használt gyógyszerek, beleértve az inhalációs szteroidokat, rövid és nyújtott hatású β_2 -agonistákat, a metilxantinokat és az antileukotriéneket nem fokozzák a fejlődési rendellenességek kockázatát, általában biztonságosan alkalmazhatók terhességben.

A sebészeti beavatkozások során ha megoldható, az általános anesztéziával szemben előnyben részesítendő a spinalis, epiduralis vagy helyi érzéstelenítés. A posztoperatív szakban kerülni kell a kábító fájdalomcsillapítókat.

Az asthmások nagy részének (kb. kétharmadának) egyidejűleg rhinitise is van, és a krónikus rhinitises betegek kb. 30%-ának van vagy fejlődik ki asztmája. A légúti infekciók, főként a vírusinfekciók fokozzák a bronchialis hiperreaktivitást és az asztmaexacerbációk gyakori kiváltói. Egyre több adat szól amellett, hogy az atípusos bakteriális fertőzések is (Chlamydia

pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae) asthmára jellegzetes légúti gyulladást illetve asztmaexacerbatiokat okozhatnak.

Az asztma tünetek, különösen az éjszakai tünetek felvetik a gastrooesophagealis reflux (GERD) lehetőségét, az asthmásoknál a GERD előfordulás gyakorisága háromszorosa az átlagpopulációban leírt gyakoriságnak.

A felnőtt asthmás betegek körében 5-28%-ra tehető az aszpirin indukálta asztma (AIA) gyakorisága, ezeknél a betegeknél az aszpirin, illetve más, nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) asztmaexacerbatiót provokálhat.

3.2.6. Krónikus légzési elégtelenség Prof. Dr. Szilasi Mária

Légzési elégtelenség azon állapot, amikor a légzőrendszer nem képes egyensúlyban lenni a szervezet metabolikus igényével, azaz nem tudja fenntartani az O₂ és a CO₂ homeosztasist.

Háromféle módon lehet a légzési elégtelenséget osztályozni:

- kórélettana
- időtartama
- etiológiája szerint

3.2.6.1. Felosztása kórélettani szempontok alapján

I. típusú vagy parciális (hypoxaemiás) légzési elégtelenség
PaO₂ ≤ -60 Hgmm és PaCO₂ ≤ 40 Hgmm

II. típusú vagy globális (hypoxaemiás-hypercapniás) légzési elégtelenség
PaO₂ ≤ -60 Hgmm és PaCO₂ ≥ 50 Hgmm

3.2.6.2. Időtartam szerinti osztályozás

3.2.6.2.1.

Acut légzési elégtelenség: percek-napokon belül alakul ki. Hypoxaemiával és/vagy légzési acidosisal vagy alkalaemiával jár. **Életveszélyt jelent.**

A heveny légzési elégtelenség olyan „frissen” keletkezett megbetegedés következménye, amely órákon vagy napokon belül alakul ki. Ez egyúttal azt is jelenti, hogy **sürgősségi beavatkozást igényel, ugyanis a fiziológiai kompenzációs folyamatok még nem – vagy csak csökkent mértékben – lépnek működésbe**, ezért kritikus sav-bázis egyensúlyzavar keletkezik.

3.2.6.2.2.

Krónikus légzési elégtelenség: hónapok-évek alatt fejlődik ki. **Hypoxaemiával és/vagy hypercapniával** jár.

Mivel a krónikus légzési elégtelenség hosszú hónapok alatt alakul ki, ezért **lehetőség van a kompenzatos mechanizmusok működésére**, amelyek javítják az O₂ transportot és pufferolják a légzési acidaemiát.

3.2.6.3. Etiológia szerinti osztályozás

3.2.6.3.1. Ventilációs zavarok

A CO₂ elimináció zavara és ezzel együtt a PaCO₂ emelkedése (hypercapnia) lép fel.

- centrális ok: légzőközpontban van a zavar (bármilyen eredetű coma, agykoponyasérülés, intoxicációk stb.)
- motoros idegpályák, idegek károsodása (n. phrenicus paresis stb.)
- neuromuscularis átvitel (neuromuscularis blokádot okozó gyógyszerek stb.)
- légzésmechanika zavarai (mellkasfal csontos-porcós részének károsodása, mellkaskitérés gátoltsága, izmok működésének zavara)
- légutak szűkületei (daganatok, külső kompressziók, idegentest stb.)

3.2.6.3.2. A tüdőparenchyma károsodása

A tüdőparenchyma-funkció elégtelenségének vezető tünete a **hypoxaemia**. A tüdőparenchyma-elégtelenség okai az alveolusok gázfázisában, a gázcserefelület területében és az alveolusfalban lokalizálódhatnak. Végül a parenchyma-elégtelenség patogenezisében a tüdőcapillarisok területén fellépő változások is fontos szerepet játszhatnak.

A légzési elégtelenséget gyakran a pumpafunkció és a tüdőparenchyma-elégtelenség együttesen idézi elő.

3.2.6.3.3. Cardialis elégtelenség

A tüdőkeringés zavara megváltoztatja a ventilatio-perfusio (V_A/Q) viszonyát.

3.17. táblázat: A légzési elégtelenség okai

1. (Tüdő-)pumpafunkció-elégtelenség (-gyengeség) PaCO ₂ ↑
<ul style="list-style-type: none">• légzőközpont• idegi ingerületvezetés• neuromuscularis átvitel• thoraxfal<ul style="list-style-type: none">csontok, porcokizmok (intercostalis izmok, rekeszizom, segédizmok)• légutak
2. Tüdőparenchyma-károsodás (alveolo-capillaris membran) PaO ₂ ↓ PaCO ₂ ↓↑
<ul style="list-style-type: none">• alveolusok<ul style="list-style-type: none">gázfázisfelület (gázcsere)fal (surfactant, epithel, interstitium)• tüdőerek<ul style="list-style-type: none">endothelcapillarisfelületvér
3. Cardialis elégtelenség

3.2.6.4. Patofiziológia

Hypoxaemiához és hypercapniához vezető mechanizmusok:

Az artériás hypoxaemiát öt alapvető mechanizmus hozza létre:

- hypoventilatio
- diffúziós zavar
- shunt
- ventilatio-perfusio (V/Q) egyenlőtlensége
- a belégzett levegő csökkent oxigéntartalma.

3.2.6.4.1. Hypoventilatio

Hypoventilatio akkor áll fenn, ha időegység (min) alatt a szükségesnél kisebb mennyiségű levegő jut be az alveoláris térbe. A hypoventilatio sajátossága a PaCO₂ emelkedése.

Ahogy a PaCO₂ növekszik, a PaO₂ közel azonos mértékben csökken, kivéve, ha a beteg O₂-vel dúsított levegőt lélegzik be.

Ha a PO₂ nagyobb mértékben csökken, mint ahogy a PaCO₂ növekszik, akkor a hypoxiának más oka is van, mint a hypoventilatio.

A hypoventilatio hátterében rendszerint a neuromuscularis rendszer betegségei, obesitas, sedativum vagy altatószer túladagolás, illetve alvási apnoe szindróma állnak.

A hypoventilatio okozta légzési elégtelenséget ventilációs pumpaelégtelenségnek (a ventilációs pumpa fogalomkörébe a légzési izmok és segédizmok, a mellkasfal, az ideg-izom junctiók, a központi idegrendszer légzésszabályozó struktúrái és a gerincvelői leszálló elülső szarvból kiinduló motoros neuronok tartoznak) is szokás definiálni, szemben a ventilációs-perfusio és diffúziós zavarokkal, melyeket tüdőelégtelenségnek nevezünk.

A pumpaelégtelenség és a tüdőelégtelenség „tisztá” formáinak előfordulása mellett **a kevert formák** gyakoriak. Az utóbbira tipikus példa a COPD, de kevert forma restrictív tüdőbetegségek igen súlyos formáiban is kialakulhat (pl. ARDS, ritkábban súlyos fibrosisban).

3.2.6.4.2. Diffúziós zavar

Diffúziós károsodás esetén az alveolocapillaris membrán megvastagszik, így a diffúziós út megnő. Normális körülmények között a kontaktidő (az alveoláris-kapilláris gázkoncentráció kiegyenlítéséhez szükséges idő) 0,75 s, noha a teljes kiegyenlítés már 0,25 s alatt végbemegy. Csak a kimerítő terhelés gyorsítja fel annyira a keringést, hogy ilyen mértékben lecsökkenjen a kontaktidő. **A diffúziós zavar hátterében leggyakrabban interstitialis tüdőbetegségek illetve a diffúz parenchymás tüdőbetegségek (fibrotizáló alveolitis, pneumoconiosisok, kötőszöveti betegségek, sarcoidosis stb.) állnak.** Enyhe diffúziós zavar nyugalomban gyakorlatilag nem okoz hypoxiát, ugyanakkor a terheléses próbák pozitívak, illetve **D_{LCO} méréssel jól detektálható.**

A CO₂-eliminációt a diffúziós károsodás kezdetben nem zavarja, mivel a CO₂ diffúziós képessége sokszorosán felülmúlja az oxigénét, súlyos esetben azonban – előrehaladott ARDS-ben – hypercapnia is észlelhető.

3.2.6.4.3. Shunt

Jobb-bal shunt esetén a vénás vér úgy jut el az artériás oldalra, hogy közben nem oxigenizálódik a tüdőben. A shunt lehet anatómiai a tüdőn (arteriovenosus anastomosisok,

AVA), vagy a szíven (kettős kiáramlású jobb kamra, Eisenmenger-szindróma) belül. Gyakoribb azonban az, hogy az artéria pulmonalis ágaiban áramló vér atelectasias vagy alveolaris folyadékkal kitöltött nem ventiláló tüdőterületeken halad át, így nem arterializálódik (funkcionális shunt).

A shuntölés nem korrigálható 100%-os oxigénbeléggzéssel (szemben a másik három formával). A shuntkeringés kiváltotta légzési elégtelenség tipikus példája az ARDS.

3.2.6.4.4. Ventilatio-perfusio egyenlőtlensége

A ventilatio-perfusio egyenlőtlensége gyakori kísérője a COPD-nak, interstitialis tüdőbetegségnek illetve a pulmonalis embolisatióknak. COPD-ben légúti ellenállás és a szöveti tágulékenység különbségei eredményeznek V/Q egyenlőtlenséget.

Pulmonalis embolisatióban a vér a kis embolusok elhelyezkedésétől függően vagy shuntölődik, vagy (elsősorban nagy pulmonalis ágak lezáródása esetében) a jobb kamrából kiáramló vér a nyitott ágak vérátáramlását növeli. Az épen maradó tüdőrészek hyperventilációval, illetve megnövekedett perfúzióval részben kompenzálhatják a hypoxiát. Mind az embolisatio, mind az alacsony V/Q miatt kialakult hypoxia a fokozott ventilatio következtében hypo-, vagy normocapniával jár; hypercapnia csak súlyos esetekben alakul ki.

Tartós hyperventilációra elsősorban „tisztá” emphysemások képesek, ellentétben a COPD másik, döntően bronchitises típusába tartozó betegekkel.

Krónikus tüdőbetegségben a V/Q arány nem csak egyirányú változásokat mutat, relatíve alulventilált területek mellett alulperfundált területek is jelen vannak. A vérgáz értékeket ezen területek arányai határozzák meg. A valódi shuntökkel szemben a V/Q egyenlőtlenségből fakadó hypoxia az $F_{I}O_2$ kismértékű emelésével (0,24-0,28) korrigálható.

3.2.6.5. Klinikai tünetei

A tüneteket egyrészt a légzési elégtelenség, másrészt a légzési elégtelenséget kiváltó tüdőbetegség okozza.

A PaO_2 60 Hgmm-re csökkenése esetén, amíg az O_2 saturatio 90% körül van, csak enyhe tünetek jelentkeznek, mint például a szellemi teljesítőképesség- és látásélesség csökkenése.

Ha tovább csökken, 40-50 Hgmm alá, akkor a vulnerabilis centralis idegrendszer és a cardiovascularis rendszer tünetei jelennek meg. Súlyos hypoxaemia bradycardiát és hypotensiót okozhat.

Szívelégtelenség tünetei jelentkezhetnek még, a vesefunkció károsodik és pulmonalis hypertensio alakulhat ki. A cyanosis a redukált hemoglobin mennyiségének a növekedéséből adódik.

Ha a beteg anaemiás, még ha csak mérsékelt anaemiája is van, súlyos, életveszélyes hypoxia fejlődhet ki, mire a cyanosis megjelenik.

Dyspnoe rendszerint hyperventilációval jár, tulajdonképpen egy hasznos kompenzáló mechanizmus, az emelkedett CO_2 eltávolítására szolgál.

A tachypnoe érzékeny jele a légzési elégtelenségnek, általában dyspnoehez kapcsolódik.

Fokozott légzési munka klinikai jele a légzési segédizmok működése. A hypoxaemia és hypercapnia hatásai – különösen a cerebralisak – részben átfedik egymást.

A CO_2 nyomás növekedésekor nő a cerebralis vérátáramlás, ilyenkor fejfájás, agnyomás fokozódás és papilloedema jön létre.

75 Hgmm feletti CO₂ tensio esetén központi idegrendszerű tünetek erősödnek, a tudatszint csökken, idegrendszeri funkció gyengül. Izgatottság, zavartság, somnolentia, **coma** alakulhat ki.

A keringési szervek részéről általában tachycardia és tensiokiugrás a jellemző. Ha acutan decompensált cor pulmonale alakul ki, akkor tachycardia, aritmiák jelentkezése, paradox pulzus, tenzioesés, májtokfeszülés okozta jobb bordaív alatti fájdalom, tág nyaki vénák jelenhetnek meg.

Nagyon fontos az alapbetegség tüneteinek a felismerése, hiszen a légzési elégtelenség terápiájához az azt előidéző betegség megállapítása és gyógyítása alapvető fontosságú.

3.2.6.6. Diagnosztika

Az artériás vérgáz vizsgálat az alapja a légzési elégtelenség diagnosisának. A fizikális vizsgálat és az egyéb eljárások csak a kórkép gyanúját vethetik fel. Ha a vérgáz vizsgálat nem igazol jellemző eltéréseket, nem beszélhetünk légzési elégtelenségről.

A gyanút alátámaszthatja, ha a beteg anamnesisében krónikus tüdőbetegség szerepel. Ez, valamint a vérgáz vizsgálat eredménye együttesen adja a **krónikus légzési elégtelenség** diagnosisát.

A mellkasröntgen, spirometria, a köpet vagy BAL vizsgálat lehet segítségünkre, az alapbetegségtől függően.

3.2.6.7. Terápia

A krónikus légzési elégtelenség terápiájában elengedhetetlen az **alapbetegség**, illetve a kialakult cor pulmonale és az acut exacerbatiók **adekvát kezelése** (lásd a megfelelő fejezetben).

A krónikus légzési elégtelenség leggyakoribb oka a COPD. A tartósan hypoxiás betegeknek a oxigenizáció javítására tartós otthoni oxigénkezelés indokolt.

Számos tanulmány bizonyítja, hogy az így kezelt betegek öt éves túlélése jelentősen jobb, mint az oxigénterápiában nem részesülő csoporté.

A rászorulóknak nagy száma miatt célszerű a házi oxigénkezelés alapelveit összefoglalni.

3.2.6.7.1. Házi oxigénkezelés

A krónikus obstructív tüdőbetegségek okozta **tartós hypoxia** az Euler-reflex útján a pulmonalis vascularis resistentia emelkedését, pulmonalis hypertoniát, jobb szívfél túlterhelést hoz létre, amelyet a fokozott erythropoetin termelés miatt kialakult secunder polyglobulia méginkább súlyosbít.

Az idült légzési elégtelenségben szenvedő betegek kezelésében az oxigén pótlásának döntő jelentősége van. Az acut légzési elégtelenség megszűnésével, a kompenzáció kialakulása után a beteg otthonába távozik, és tovább él az idült, kompenzált légzési elégtelenség állapotában. Egy idő után újabb decompensatio következik be, amely sorozatos ismétlődés révén a beteg életét tűrhetlenné teszi, majd végül halálhoz vezet. A halálos kimenetel lényegesen kitolható, az élet minősége pedig addig is jelentősen javítható a hosszú távú otthoni oxigénkezeléssel, amelynek több formája terjedt el. Alkalmazható palackos oxigén, folyékony oxigén és oxigénkoncentrátor. A tartós oxigénkezelés súlyos, előrehaladott COPD okozta hypoxia esetén átlagosan 6-7 évvel megnyújtja az élettartamot, ezt NOTT vizsgálat bizonyította (1981. Nocturnal Oxygen Therapy Trial) valamint az Egyesült Királyságban végzett MRC (1981. Medical Records Council Working Party) vizsgálat emelendő ki. Ezen tanulmányok szerint a 12 illetve 15 órán át tartó oxigén kezelés meggátolja

a pulmonalis hypertonia progresszióját, a policitémia kialakulását, valamint kifejezetten javítja az életminőséget.

A többlet oxigén hatására továbbá javul a terhelési kapacitása a betegeknek, csökken a nehézlégzése is. **A tartós oxigénkezelést pulmonológus szakorvos javasolhatja, általában intézeti kezelést követően akkor, ha a beteg klinikai szempontból kiegyensúlyozott állapotban, optimális farmakoterápia mellett a PaO_2 7,3 kPa-nál (55 Hgmm-nél) vagy a SaO_2 nyugalomban 85%-nál alacsonyabb.**

Az otthoni oxigénkezelés megítéléséhez legalább 2-3 hét időkülönbséggel végzett vizsgálat eredményét kell figyelembe venni, egyetlen mérés nem elegendő.

A tartós oxigénterápia nem jöhet számításba olyan betegeknél, akik folytatják a dohányzást (magas biztonsági kockázat, kevés terápiás előny).

Amennyiben dekompenzált pulmonalis hypertensio tüneteit észleljük (PaO_2 7,3-8,0 kPa vagy 55-60 Hgmm) mérlegelendő a tartós oxigénkezelés. Az oxigén ellátás legáltalánosabban használt eszközei az orrkanülök, általában nem okoznak problémát.

O_2 palackból percnként 1,5-2,5 liter, oxigén koncentrátorból 2-4 liter javasolt, általában megfelel a $\text{PaO}_2 > 60$ Hgmm (>8 kPa) teljesítéshez, naponta legalább 15 órán keresztül. A betegeket rendszeresen kell ellenőrizni a tartós oxigénkezelés miatt.

Különböző módszerek állnak rendelkezésre az oxigén pótlásra:

1. 100%-os komprimált oxigént tartalmazó oxigénpalackok rendszeres cserét igényelnek, nagyok, nehezek, drágák, bérlete viszont olcsó, a nagyobb városokban megoldott a cseréje.
2. A cseppfolyós oxigén az oxigénpótlás legjobban szállítható, de legdrágább formája.
3. Az oxigénkoncentrátorok az otthoni tartós oxigénkezelés leggazdaságosabb és legalkalmasabb módját jelentik. Az ilyen oxigénkoncentrátorok a levegőben állítják elő az oxigént.

Az oxigén többféle készülék segítségével adagolható, az orrkanülök használatáról már esett szó, lehetőség van még az arcmaszkok használatára, a leghatásosabb a könnyű, szorosan illeszkedő maszk, de kényelmetlen és hosszú távon alkalmatlan.

A transtrachealis katéter: transtrachealis oxigénterápia használható azon betegeknél, akik nem tolerálják az arcmaszkot vagy a nasalis kanült, de a kathetereket gyakran ki kell húzni és tisztítani (használat nem terjedt el Európában).

A pulzáló adagoló rendszerek:

Termisztorral vagy nyomászeleppel vannak ellátva abból a célból, hogy csak a belégzés kezdetén szolgáltatassanak oxigént. Ezek az eszközök nagyon drágák, de több mint harmadával csökkentik az oxigénfogyasztást.

Portabilis oxigén javallott olyan betegek számára, akiknél terhelés közben következik be kóros mértékű oxigén desaturatio. Hatásosságát ellenőrizni kell, futószőnyegen vagy 6 perces séta során, miközben a beteg viseli a hordozható oxigénpalackot.

Hordozható oxigén olyan betegeknél is javallható, akiknél súlyos terhelési korlátozottság áll fenn, függetlenül az oxigén desaturációjától. Hordozható oxigén készülékre lehet szükség ilyen betegeknél repülőn való utazáskor (ezt a légitársaság biztosítja).

3.2.7. Intenzív ellátást igénylő tüdőgyógyászati kórképek, a gépi lélegeztetés alapelvei Dr. Szűcs Ildikó

Fejezetünkben először áttekintjük az akut légzési elégtelenség legfontosabb vonatkozásait, majd részletesen tárgyaljuk azon betegségeket, melyek leggyakrabban járnak súlyos, vagy progrediáló légzési elégtelenséggel.

A légzési elégtelenség azon állapot, amikor a légzőrendszer teljesítőképessége nem képes egyensúlyt tartani a szervezet metabolikus igényével, azaz nem tudja fenntartani az O_2 és a CO_2 homeostasiszt.

A pulmonalis rendszernek két fontos metabolikus funkciója van:

- a. a vér oxigenizálása
- b. CO_2 elimináció

A légzési elégtelenség osztályozása:

- a. kórélettan,
- b. időtartam és
- c. etiológia szerint történhet.

a. Kórélettani szempontok alapján:

I. típus: hypoxaemiás légzési elégtelenség— parciális légzési elégtelenség

$$PaO_2 \leq 60 \text{ Hgmm (FiO}_2^{0.21}) \text{ és}$$
$$PaCO_2 \leq 40 \text{ Hgmm}$$

II. típus: hypercapniás légzési elégtelenség— globális légzési elégtelenség

$$PaCO_2 \geq 50 \text{ Hgmm és}$$
$$PaO_2 \leq 60 \text{ Hgmm (FiO}_2^{0.21})$$

b. Időtartam szerint:

Akut: percek-napokon belül alakul ki., heveny életveszélyt jelent!

Krónikus: hónapok-évek alatt alakul ki, lehetőség van a kompenzációs mechanizmusok működésére

c. Etiológia szerint:

Létrehozó mechanizmus alapján:

- pumpafunkció-elégtelenség (ventilációs zavarok)
- tüdőparenchyma károsodása (alveolocapillaris membrán működésének zavara)
- szívelégtelenség (ventilatio-perfusio arány megváltozik)

Betegségcsoportok alapján:

I-es típusú légzési elégtelenséget okoznak

Döntően a diffúziós károsodással, shunttel járó megbetegedések:

- tüdőparenchyma megbetegedései (pneumonia, sarcoidosis, fibrotizáló alveolitis)
- hyperpermeabilitás (ARDS)
- tüdő vascularis betegségei (pulmonalis thrombo-embolisatio)
- cyanosissal járó szívbetegségeket, cardiogén shock

- légúti megbetegedések (enyhe esetben)- chronicus bronchitis, emphysema, asthma, bronchiectasia
- mellhártyabetegségek (enyhe esetben)- mellkasi folyadékgyülem
- mellkasi deformitások (enyhe esetben)- ablakos bordatörés, kyphoscoliosis

II-es típusú légzési elégtelenséget okoznak

A ventilatio elégtelenségével járó betegségek:

- neuromuscularis rendellenességek
- traumák (nyak, fej)
- gyógyszerek (légzőközpont-deprimálók, izomrelax-ánsok)
- légúti megbetegedések (súlyos esetben)
- mellhártyabetegségek (súlyos esetben)
- mellkasfali deformitások (súlyos esetben)

Megjegyzendő, hogy számos betegség kezdetben, kevésbé súlyos fázisban I. típusú, később II. típusú légzési elégtelenséggel jár (fibrosis, ARDS).

A légzési elégtelenség klinikai tünetei

- a. hypoxia, hypercapnia által előidézett tünetek (az egyes tünetek megjelenése általában nem kötődik szigorúan egy meghatározott O₂ vagy CO₂ tensióhoz)
- b. a légzési elégtelenséghez vezető alapterületű tünetei

A hypoxaemia tünetei:

- dyspnoe
- fokozott légzési munka (légzési segédizmok működése)
- koordinálatlan izommozgás
- zavartság
- ítélőképesség elvesztése
- extrém nyugtalanság, támadó magatartás
- tachycardia
- enyhe hypertensio
- perifériás vasoconstrictio
- cyanosis
- bradycardia
- bradyarrhythmia
- hypotensio
- convulsiok
- maradandó agykárosodás

A hypercapnia tünetei:

- dyspnoe
- fokozott légzési munka
- meleg, nedves bőr
- tachycardia
- vérnyomás emelkedése
- fejfájás

- fokozott verejtékezés
- szűk pupillák, papilla oedema (intracranialis nyomás↑)
- dezorientáció
- izom, sclera, conjunctiva hyperaemia
- progresszív somnolentia
- CO₂-retentios tremor
- eszméletvesztés
- coma

A légzési elégtelenség diagnózisa

- anamnézis
- panaszok, tünetek
- fizikális vizsgálat (tudatállapot!)
- artériás vérgáz vizsgálat – a légzési elégtelenség általános indikátora a vérgáz!
- légzésfunkciós vizsgálatok
- képalkotó eljárások
- bronchofiberoscopia

A légzési elégtelenség terápiaja

- a) Oxigénkezelés
- b) CPAP kezelés
- c) Gépi lélegeztetés
- d) Adjuváns terápia

a.) Oxigénkezelés

A hypoxia „first line” klinikai kezelése, tekintet nélkül az alaphetegségre vagy okra.

Ajánlás az oxigén terápia alkalmazására (American College of Chest Physicians and the National Heart and Blood Institute):

PaO₂ < 60 Hgmm v. SaO₂ < 90 %

Az oxigénkezelés terápiai hatásai:

- PaO₂ ↑
- verőtér fogat ↑
- PVR ↓
- percventilatio ↓
- légzési munkára jutó O₂ fogyasztás ↓
- arrhythmiák javulnak
- dyspnoe ↓
- alvás javul
- psychés teljesítőképesség javul
- **NŐ A TÚLÉLÉS**

Az oxigénkezelés mellékhatásai:

- a hypoxiás légzési inger csökken, ennek következtében a percventilatio is csökken, mely hypercapniához vezethet
- hyperoxiás károsodás

- szárítja a légutakat

Az oxigénadagolás eszközei:

- konstans FiO_2 -t biztosító eszközök
(nem függ a percventilációtól, nagy inspirációs gázáramlás)
- változó FiO_2 -t biztosító eszközök
($\text{FiO}_2 \downarrow$ a beteg percventilációjának emelkedésekor)
- kis áramlású arcmaszkok
- nasopharyngealis szondák stb.

b.) CPAP kezelés

Napjainkban a **non-invasív lélegeztetési formák** kerülnek mindinkább előtérbe. A **tüdőgyógyászati kórképekben az elsőként választandó és a leggyakrabban alkalmazott lélegeztetési forma a CPAP lélegeztetés.**

Asszisztált lélegeztetési forma, spontán légzés megtartott, konstans légúti nyomást biztosít. A CPAP eszköz csatlakozhat a beteghez arcmaszkkal, nasalis CPAP-szondával, de endotrachealis tubuson keresztül is.

Terápiás hatások:

- FRC \uparrow
- compliance javul
- V/Q \uparrow (ventilatio-perfusio arány)
- $\text{PaO}_2 \uparrow$
- Qs/Qt \downarrow (vénás keveredés)
- légzési munka \downarrow
- nyitva tartja az alveolusokat

Mellékhatások:

- compliance csökkenhet
- intrathoracalis nyomás \uparrow
- perctérfogat \downarrow
- O_2 szállítás \downarrow

CPAP kezelés javasolt:

- alacsony V/Q esetén
- COPD
- fokozott atelectasia hajlam (ARDS)
- légzőközpont csökkent aktivitása esetén
- csökkent FRC esetén

c.) Gépi lélegeztetés

A mesterséges lélegeztetés **célja:**

1. artériás hypoxaemia megszüntetése
2. akut respiratios acidózis megszüntetése
3. légzőizomzat tehermentesítése
4. légzés metabolicus ráfordításának csökkentése
5. atelectasia megelőzése v. megszüntetése
6. tüdő compliance javítása

7. szívizom O₂ fogyasztásának csökkentése

A gépi lélegeztetés indikációja:

A tünetek alapján:

1. hypoxaemia
2. csökkent alveolaris ventilatio
3. megnövekedett légzőmunka (COPD, asthma bronchiale, postop. légzési elégtelenség)
4. kóma, ICP (intracranialis nyomás) ↑
5. Profilaxis – haemodinamikai instabilitás esetén

Az alábbi paraméterek alapján:

1. PaO₂ < 40-60 Hgmm
2. PaCO₂ > 55-65 Hgmm
3. pH < 7,2-7,3
4. VC < 15 ml/ ttkg
5. légzésszám > 35 / min
6. belégzési erő (ill, szívóerő, ill. negatív nyomás) < 25 vízcmm

A gépi lélegeztetés formái:

1. A beteg csatlakoztatása szerint:
 - invasiv lélegeztetés
 - non-invasiv lélegeztetés (Definíció: az endotrachealis intubációt elkerülő gépi módszerek. A beteg csatlakoztatása arc-, orrmaszkkal történik)
2. A légzés vezérlése szerint:
 - kontrollált lélegeztetés: a belégzés teljesen szabályozott, a kilégzés passzív
 - asszisztált lélegeztetés: a beteg spontán légzésére a beállított módon ráségít

A leggyakrabban használt lélegeztetési módok:

- IPPV (intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés) belégzés alatt a légutak nyitására atmoszférás értéket meghaladó a nyomás
- CPPV (folyamatos pozitív nyomású lélegeztetés) egész légzési aktus alatt pozitív nyomás van a légutakban
- CPAP (folyamatos pozitív légúti nyomás) légzés spontán történik
- (S)IMV (synchronised intermittent mandatory ventilation) periodikusan kontrollált lélegeztetés, közöttük a beteg spontán lélegzik
- HFV (nagyfrekvenciás lélegeztetés)
- IRV (inverse ratio ventilation) fordított arányú lélegeztetés Inspirium>Expirium
- PEEP (positiv end-expiratory pressure), beállítható többféle lélegeztetési módhoz is
- BIPAP (biphasic positiv airway pressure)

A lélegeztetőgépek felosztása

Funkcionális felosztás:

- térfogatvezérelt

- nyomásvezérelt

Belégzésről kilégzésre váltás alapján:

- időhatárolt-vezérlés
- térfogat-határolt-vezérlés
- nyomás-határolt-vezérlés
- áramláshatárolt-vezérlés
- kevert vezérlés

Lélegeztetési stratégia során az alábbi **elvek** betartása szükséges:

- korai bevezetés
- helyes „dozírozás”
- optimális FRC elérése a lehető legrövidebb idő alatt
- rövid ideig tartson ameddig szükséges
- invazivitása a legkisebb legyen

Non-invazív lélegeztetés

A non-invazív lélegeztetés bizonyítottan:

- csökkenti a mortalitást
- csökkenti az intubációs rátát
- csökkenti az ITO-s ápolás hosszát
- jelentősen csökkenti az ápolás költségeit
- lehetővé teszi az otthoni lélegeztetést

Formái:

- **NPPV**: non-invazív pozitív nyomású lélegeztetés
- **NPV**: negatív nyomású lélegeztetés (szerepe limitált)

Élettani megfontolások:

- elkerüli az endotrachealis intubációval szövődményeket
- csökken a felsőlégúti trauma előfordulása
- a légúti védekező rendszer intakt marad
- javítja a pulmonalis gázcserét (FRC ↑, javítja a V/Q arányt, PaO₂ ↑, PaCO₂ ↓,)
- javítja a periventillációt
- csökkenti a légzőizmok terhelését
- a mellúri nyomás emelésével csökkenti a pulmonalis pangást, növeli a perctérfogatot
- kisebb csúcsnyomások – kevesebb barotrauma
- megszünteti a felsőlégúti obstrukciót (garat obstrukció)
- nincs szedálás, relaxáns igény
- a beteg diszkomfort érzése mérsékelt

NPPV indikációs kritériumai:

- éber, kooperatív beteg,
- haemodinamikailag stabil
- nem kell intubálni a beteget: pl. légútvédelem, váladkelimináció miatt
- ne legyen akut facialis trauma

- megfelelően illeszkedő maszk
- mérsékelt-súlyos fulladás
- tachypnoe (légzésszám > 24-30/min)
- légzési segédizmok használata v. paradox hasi légzőmozgás

NPPV ellenjavallatai:

- fokozott aspiráció veszély (gastroinestetinalis vérzés, műtét)
- rossz tudatállapot, vigilitás
- AMI < 2 hét
- Tömítetlenségi problémák, maszk intolerantia
- sürgősségi intubáció indikációja:
 - keringés-, v. légzésleállás
 - váladékretenció
 - coma
 - légút védelem

Maszk típusok:

- nasalis maszk – kényelmes a betegnek, tud enni, inni, beszélni, legkevesebb a klausztrofób reakció
- oronasalis maszk- tömítetlenségi problémák esetén
- teljes arcmaszk – tömítetlenségi problémák esetén

Leggyakoribb problémák:

- szivárgás
- bőrirritáció, bőrkiütés, kipirosodás
- szem-, orr-, szájszárazság
- klausztrofóbiás reakció
- maszk intolerantia
- ritkán gyomordystensio, aspiratio, vérnyomásesés

Összefoglalva a non-invazív lélegeztetés sikerének kulcsa

- a jó betegszelekció
- a beteg megfelelő tájékoztatása
- a beteg komfortja a legfontosabb
- a betegnek mindig igaza van...

Hogyan lélegeztessünk?

Ajánlások a kezdeti invazív lélegeztetési paraméterekhez:

1. Lélegeztetési mód = kontrollált
2. $FiO_2 = 0.5-0.8$
3. Tidal volumen = 10-15 ml / ttkg
4. Frekvencia = 8-15/ min
5. I : E = 1: 2
6. PEEP = 5 vízcm
7. Plateau = 0,5 sec

A gépi lélegeztetés szövődményei

- a.) Az intubálással kapcsolatos szövődmények: tubus elzáródás, tubus elmozdulás, mandzsettahiba, trachea-nyelőcső perforatio, tracheomalacia, trachea stenosis.
- b.) Pulmonalis szövődmények: barotrauma, ptx, subcutan emphysema, volutrauma, atelectasia, oxigéntoxicitás, infectiok.
- c.) Cardialis szövődmények: perctérfogatsökkenés, ritmuszavarok, mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia.
- d.) Gastrointestinalis szövődmények: ulcus, gyomor-bél atonia, paralyticus ileus, perforatio, diffuse vérzések.
- e.) Elhúzódó vagy sikertelen leszoktatás.
- f.) Folyadékretenció, beszűkült vesefunkció
- g.) Központi idegrendszeri szövődmények: ICP \uparrow (hypercapnia, hypoxaemia miatt), diffuse hypoxiás károsodás, emollitio.
- h.) Ápolási problémák: váladékretenció, decubitusok, nosocomiális infectiok, kontraktúrák.

A kritikusan súlyos betegségből való túlélést gyakran determinálják a monitorozásból, ill. a diagnosztikus és terápiás beavatkozásokból adódó szövődmények!

A gépről való leszoktatás feltételei

A leszoktatási paraméterek olyan objektív kritériumok, amelyek segítségével megítélhető, hogy a beteg képes-e sikeres spontán lélegzésre és az oxigenizáció fenntartására.

1. A beteg éber, nyugalomban van.
2. Megfelelő légzésszabályozás
3. Stabil keringés
4. $\text{PaO}_2 > 70 \text{ Hgmm}$ ($\text{FiO}_2 < 0,5$)
5. $\text{PCO}_2 < 50 \text{ Hgmm}$, $\text{pH} > 7,25$
6. Vitálkapacitás $> 10\text{-}15 \text{ ml/kg}$
7. Légzésszám $< 25/\text{min}$
8. $\text{PEEP} \leq 5 \text{ vízcml}$
9. Percventilatio $< 10\text{L}/\text{min}$
10. Az alapbetegség az alkalmazott kezelés mellett javult

d.) Adjuváns kezelés légzési elégtelenségben

A szövetek **oxigénellátása függ** az alábbiaktól:

- megfelelő PaO_2
- kielégítő perctérfogat
- kielégítő Hgb koncentráció
- a vér normális eloszlása a szövetekben

Első lépés ezek megteremtése, pl. anaemia, szívperctérfogat rendezése!

Szisztémás gyógyszerek

- antibiotikumok, antimikotikumok
(általában nem adunk profilaktikusan, kivéve immunszuprimált, vitiumos, billentyűműtött betegeknek)
- aminophyllin

- β_2 receptor-mimetikumok (obstruktív légzőszavarok)
- szteroidok (minél korábban, rövid ideig) ulcusprofilaxis kiegészítéssel
- mucolyticumok fokozzák a nyáksecretiot mucociliáris aktivitást \uparrow csökkentik a nyák viszkozitását
- értágítók (szívelégtelenség, nagy SVR v. PVR esetén)
- szimpatolitikumok
- szimpatomimetikumok (preload \uparrow , kontraktilitás \uparrow) (β_2 mimetikumok, α_2 mimetikumok)
- nitrát
- ACE gátlók
- Ca-csatorna blokkolók
- PGI₂, PGE₁
- szedatívumok, analgetikumok (könnyen ébreszthető állapot)
- diuretikumok (respiráltatással járó folyadékviszatarlás miatt)

Inhalációs gyógyszerek:

- β_2 mimetikumok
- szteroidok
- mukolitikumok
- antibiotikumok
- surfactant
- NO (V/Q-t javítja, PVR \downarrow , thrombocytá gátlás)

További adjuváns terápia:

- folyadékegyensúly
- táplálás (fokozott légzési munka nagy energiaigénnyel)
- rheológiai viszonyok javítása (pl. polyglobulia esetén venasectio, pentoxiphyllin, rheomacrodex)
- thromboembolia profilaxis
- a társbetegségek diagnosztizálás és kezelése
- szoros monitorozás, az állapot újraértékelése

Fizioterápiás kezelések: E.J. Campbell: „Azt hiszem, a köhögés erőteljes forszírozása és a köpetürítés támogatása - bizonyos fokú erőszakossággal- gyakran fontosabb, mint az oxigén maszkok, intubáció, respirátorok és vérgázmérések együttes eszköztára”

- váladékmobilizálási eljárások: vibratio, ütögetés, asszisztált köhögtetés, stb.
- hatásos légzési technika betanítása

Intenzív osztályos ellátást igénylő tüdőgyógyászati kórképek

Többségük akkor igényel intenzív osztályos kezelést, amikor súlyos, akut légzési elégtelenséghez vezet.

Pneumonia

Napjainkban egyre gyakrabban találkozunk a pneumonia „szokatlan lefolyású” formájával, melyet progrediáló légzési elégtelenség, súlyos **szeptikus-toxikus állapot, magas mortalitás** jellemez. A következő tünetek, elváltozások megjelenésekor azonnali **intenzív osztályos elhelyezés indokolt**:

- fokozódó fulladás, magas láz
- septicus küllem, orrszárnyai légzés
- tachypnoe, tachycardia, cyanosis
- sepsis keringési-, máj-, vese-, anagcsere, vérképző-szervi tünetei
- hypoxia nem javul, vagy progrediál
- egyoldali, több lebenyt érintő pneumonia
- egyoldali pneumonia ARDS korai jeleivel
- kétoldali pneumonia és/vagy ARDS jelei

A légzési elégtelenség kezelése

Terápiás céljaink:

- megfelelő gázcsere biztosítása
- atelectasiás területek megnyitása, nyitvatartása
- a váladékeliminatio forszírozása
- légzőizom pihentetés

- Légzési fizioterápia: váladékoldás, expectoratio, pozicionálás

- Noninvasív lélegeztetés: maszkos PSV, CPAP, BIPAP, csutorás IPPV

- Invasív lélegeztetés:

Open lung concept: A gyulladás következtében eltérő mechanikai tulajdonságú tüdőrészek alakulnak ki, gyakorlatilag a beteg terület meg sem nyílik, míg az ép terület túlfeszül.

Ezek alapján javasolt lélegeztetési paraméterek:

- alacsony légzésszám
- hosszú belégzési idő
- megfelelően magas PEEP
- sóhajtás

Az antimikrobás kezelést és az adjuváns terápiát lásd a pneumoniáról, ill. a lélegeztetésről szóló fejezetben.

Nosocomialis pneumoniák

A nosocomialis pneumonia háttérében olyan infectio áll, amely nem volt jelen a beteg kórházba kerülésekor, hanem azt követően 48 órán túl alakul ki.

A nozokomiális fertőzések kiemelt fontosságúak, mert jelentősen megnövelik a mortalitást, a morbiditást, a kórházi költségeket és hosszabb kórházi bentfekvést vonnak maguk után. Legnagyobb arányban az intenzív osztályokon fordulnak elő, leggyakrabban lélegeztetett betegeken, de emellett különösen veszélyeztetettek a tartósan kórházban kezelt,

súlyos alapbetegségben szenvedő betegek. Az intenzív osztályokon kezelt betegek 10-20%-ában alakul ki kórházi eredetű fertőzés. A kórházban szerzett pneumonia a második leggyakoribb, a leggyakrabban halált okozó, kórházban szerzett infekció, letalitása 27-33%. A lélegeztetéshez társuló pneumonia a leggyakoribb ITO-n előforduló infekció. A lélegeztetett betegeknél fellépő összes nozokomiális infekció 90%-a pneumonia. VAP (ventilator associated pneumonia) a lélegeztetett betegek 10 - 65% fordul elő, letalitása 20-70%. VAP incidenciája a trauma, égési, idegsebészeti, sebészeti betegcsoportban a legmagasabb. **Nozokomiális eredet esetén eltérő kórokozó spektrummal és antibiotikum rezisztenciával kell számolnunk!** A nozokomiális fertőzések kapcsán a multirezisztens baktériumok kóroki szerepe világszerte nő. Az ún. „probléma baktériumok” a legsúlyosabb, legnagyobb letalitással járó nozokomiális infekciókat okozzák. A hatékony, széles spektrumú antibiotikumok elterjedt használata együtt járt a baktériumokban a rezisztencia kifejlődésével. A probléma kórokozók Pseudomonas aer., MRSA - multirezisztens Staphylococcus aureus, VRE – vancomycine resistens Enterococcus, CNS – koaguláz negatív Staphyl., Acinetobacter, ESBL termelő baktériumok, stb.) közös jellemzője a poli-, vagy multirezisztencia.

Hajlamosító tényezők

1. Lélegeztetett és nem lélegeztetett betegnél egyaránt:
 - 60 év feletti kor
 - Trauma, fejsérülés
 - Károsodott légúti reflexek
 - Coma
 - Bronchoscoopia
 - Nasogastricus szonda
 - Felhasi és mellkasi műtét
 - H2- receptor blokkolók
2. Lélegeztetett betegeknél (a lélegeztetés során rövidesen bakteriális kolonizáció megy végbe a beteg légutaiban):
 - A lélegeztetés időtartama (1%-al nő naponta a gyakorisága)
 - Gyomortartalom aspirációja
 - Tubuscseré, újra intubálás, nasalis intubálás
 - Gyakori csőcsere a lélegeztetőgépen
 - Hanyatt fekvő testhelyzet
 - Előzetes antibiotikumos kezelés
 - COPD, tüdőbetegségek
 - Szervelégtelenség
 - Ősz, tél
 - Tracheostoma

Definíciók

HAP – Hospital acquired pneumonia

- Pneumonia kialakulása a kórházi felvételt követő 72 órán túl (kizárható az inkubációs periódus)

VAP – Ventilator associated pneumonia

- Pneumonia kialakulása az intubációt követően 72 órán túl
- **Korai VAP (Early onset VAP):** < 5(7)nap
- **Késői VAP (Late onset VAP):** > 5(7) nap

HCAP – Healthcare associated pneumonia

- Hospitalizáció 90 napon belül
- Iv. antibiotikum 30 napon belül
- Hosszú kórházi kezelés, vagy tartós ápolási igény

HAP patogenezis

- Leggyakrabban a kórházi bakteriális flórával is kolonizált oropharyngealis flóra microaspirációja
- Hematogén disszemináció
- Inhalációs út
- Lélegeztetés kapcsán
 - a tubuson keresztül bekerül a felső légutakat kolonizáló baktérium
 - Ápoló személyzetről direkt a levegővel előzetes kolonizáció nélkül

Nosocomiális pneumonia rizikófaktorai

Betegtényezők

- Krónikus tüdőbetegség, súlyos alap- és társbetegségek, ill. kórállapotok DM, COPD (HAP 3-4X!), krónikus vese- és májbetegség, alkoholizmus, hypotensio, metabolicus acidosis, tudatzavar
- Életkor: >70 éves kor
csökkent védekezőképesség, aspiráció magas kockázata (HAP 2-3x)
- mentálisan és szomatikusan retardált betegek: gyakori aspiráció
- Antibiotikum előkezelés
- Immunszuppresszió – steroid használat
- Sorozatos kórházi kezelés, hosszú kórházi kezelés

Diagnosztikus v. terápiais beavatkozások

- Thoracoabdominalis műtétek, iv. katéterek, intubáció, reintubáció, lélegeztetés, tracheostomia, gyakori légzőkörcsere, NG táplálás, gyomor pH-t emelő gyógyszerek, mucociliáris védőfunkciót csökkentő gyógyszerek, stb.

Infekciókontrollal összefüggő tényezők

- **Az infekciókontroll hiányosságával járó tényezőket semmilyen más eszközzel nem lehet pótolni!**

NP diagnózis kritériumai

- Purulens köpet (>25 granulocytá és <10 epithélsajt látóterenként)
- Szignifikáns légúti patogén Gram-festéssel vizsgált kenetben
- Leucocytosis v. leucopenia
- Láz
- Új, perzisztáló infiltrátum (> 24 óra) romló gázcserével

VAP diagnózis kritériumai

1. Új, 24-48 órán keresztül perzisztáló infiltrátum a mellkas rtg-en
2. Intubáció után alakult ki
3. Alábbi kritériumok közül legalább 3 jelen van:
 - rectalis hőmérséklet >38°C v. <35,5°C
 - leukocytosis fvs10000 fvs/mm³ v. <3500 fvs/mm³
 - purulens légúti secretum
 - trachea aspiratum pozitív mikrobiológiai tenyésztése

Mikrobiológiai diagnózis

Invazív mintavétel nélkül

- cytológiailag igazolt (> 25 gennysejt, <10 laphámsejt) köpet Gram festése
- cytológiailag igazolt köpet kvantitatív/szemikvantitatív tenyésztése csíraszám meghatározással

Invazív mintavétellel: endotrachealis aspirátum Gram festése, bronchoscopos eljárások (BAL, védett BAL, PSB, blind bronchial sampling, mini BAL

TTA (transtrahealis aspiráció), transbronchialis, perthoracalis tübiopszia, pleurális folyadék, hemokultúra!

Kezelés

Antimikrobás kezelés

Alapelv: Ne várjunk a mikrobiológiai eredményekre!

HAP, VAP klinikai gyanúja esetén a korai adekvát empirikus AB kezelés csökkenti a halálozást!

Nosocomiális infekciók esetén korai empirikus kezelés a megfelelő antibiotikummal, lehetőleg az infekció diagnózisát követően minél hamarabb. Elsőként empirikus terápiát kezdünk a megfelelő, leghatékonyabb antibiotikummal. Az osztályunk/részlegünk kórokozóinak és azok rezisztencia profiljának megfelelően válasszunk antibiotikumot, az antibiotikumokat megfelelő dózisban és megfelelő ideig alkalmazzuk. Megfelelően nagy dózis alkalmazásával tudjuk az érzékenységet megóvni. A legújabb ajánlások rövid kezelési időtartamot (<7 nap) javasolnak. Lehetőség szerint minél hamarabb térjünk át a tenyésztési eredményeknek megfelelően, célzott kezelésre, ill. szűkítsük a spektrumot (deeszkalálás).

A kevert fertőzések a 40%-ot is elérhetik! Inhalációs antibiotikum adása is szóba jön Gram negatív, gyógyszerrezisztens pneumoniák, immunszupprimált betegek esetében (a leggyakoribb kórokozókat és az antibiotikum ajánlásokat lásd a pneumoniaról szóló fejezetben).

Szepszis

Először **Schottmüller** írta le a kórképet **1914**-ben: „súlyos, szisztémás infekció, amit egy göcből a véráramba kerülő mikroorganizmusok okoznak”

A kórfolyamat megértéséhez elengedhetetlen az alábbi definíciók ismerete.

- **Infekció:** mikrobák inváziója és erre adott lokális, szabályozott, gyulladással válaszreakció.
- **Bakteriémia:** élő baktérium jelenléte a vérben
- **SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome):** a szervezet heveny fiziológiás reakciója, amelyet a legkülönbözőbb (pl. infekció, trauma, égés,) behatások idézhetnek elő. Szisztémás gyulladással válasz.

A súlyos szepszis és a szeptikus sokk az intenzív terápia legnagyobb mortalitási arányú betegsége, amely második betegséggént **primer infekció** vagy valamilyen más **súlyos, életveszélyes állapotot okozó betegség szövődményeként** alakul ki. A súlyos szepszis és a szeptikus sokk nem önálló betegség, hanem egy kórfolyamat két közbülső állapota, amelyet többszervi elégtelenség követhet. Ha a szepszis gyorsan progrediál, a klinikai jeleket korán kell detektálni, a szepszis - súlyos szepszis közötti átmenetet felismerni, és megkezdeni a hatékony intenzív ellátást.

1991-es konszenzus konferencia eredményeként a számos ellentmondás ellenére ma is érvényben lévő szepszissel kapcsolatos definíciók a következők:

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome): különböző, infekciós vagy nem infekciós eredetű inzultusokra (pl. trauma, égés, pancreatitis) adott szisztémás infekciós válasz. Kritériumai azonosak a szepszis kritériumaival.

Szepszis: infekcióhoz társuló szisztémás gyulladáshoz válaszreakció, az alábbi tünetek közül legalább 2:

- Hőmérséklet: $<36\text{ °C}$, vagy $>38\text{ °C}$
- Pulzusszám: $>90/\text{perc}$
- Légzésszám $>20/\text{perc}$, $\text{PaCO}_2 < 30\text{ Hgmm}$
- Fvs-szám: $<4\text{ G/l}$ vagy $>12\text{ G/l}$, vagy 10% éretlen forma

Súlyos szepszis: Szepszis + szervdiszfunkció, hipoperfúzió, gyulladás indukálta hipotenzió

Szeptikus sokk: szepszis vagy SIRS-indukálta sokkos tünetek:

- Szisztolés vérnyomás: $<90\text{ Hgmm}$, vagy az alapértékhez képest 40 Hgmm -t csökken
- vazopresszor igény
- szöveti, szervi perfúziós zavarok

Többszervi elégtelenség (MODS) akután kialakuló, két, vagy több szerv akut diszfunkciója, a homeosztázis szervtámogató kezelés nélkül nem tartható fenn.

Epidemiológia

A súlyos infekciók okozta kórházi halálozás világszerte az egyik legfontosabb népegészségügyi probléma. A szepszissel és súlyos következményeivel összefüggésbe hozható halálozás az Egyesült Államokban meghaladja az akut coronariabetegségek okozta mortalitást. Az USA-ban a betegség éves incidenciája gyermekeken $2/10.000$, a 85 évnél idősebb populációban $262/10.000$, miközben a mortalitás a fiatal populációban 10%-os, az idősekben 38%-os.

A súlyos szepszis és a septicus sokk mortalitása

Nincsenek pontos adatok a szepszis, súlyos szepszis prevalenciájáról és mortalitásáról. Egy legújabb felmérés szerint az USA-ban mintegy 750 000 súlyos septicus eset fordul elő évente és ebből 225 000 halálos kimenetelű. Nagy statisztikák alapján a súlyos szepszis mortalitása adekvát terápia ellenére is 30 – 50% között változik.

Magyarországon az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Országos Intézet adatai alapján 2000-ben 1421 esetben fordult elő szepszis, ebből 554 eset volt súlyos szepszis, septicus sokk. 2001-ben 1700 esetben jelentettek septicus sokkot, ebből 658 eset tartozott a súlyos szepszis, septicus sokk kategóriájába. A szepszis mortalitása 40 – 50 % között változott, míg a súlyos szepszisé 50 – 60%-os volt. Az adatok pontatlanságát jelzi, hogy 5 hazai, nagy forgalmú intenzív osztály 3 éves adatait elemezve az osztályok mindegyikében a súlyos szepszis – septicus sokk mortalitása 70 – 100% között változott.

A septicus állapotok mortalitásai a különböző súlyossági formákban:

- SIRS: 24%
- Szepszis: 36%
- Súlyos szepszis: 52,2%
- Septicus sokk: 81,8%

A súlyos szepszis és a septicus sokk leggyakoribb okai

A súlyos szepszis elengedhetetlen feltétele az infekció. Bármilyen eredetű infekció szövődhet szepszissel, de a leggyakoribb elsődleges infekciós forrás a légzőrendszer, a hasüreg és a véráram. A septicus sokkot mintegy 90%-ban baktériumok okozzák. Ezen belül egyenlő arányban

fordulnak elő Gram pozitív és Gram negatív kórokozók. A maradék 10%-ban gombák – elsősorban Candida specieszek – illetve egyéb kórokozók a szepszis kiváltó okai. Fontos ismerni a lokális epidemiológiai adatokat, mivel lényeges különbségek vannak a különböző kórházak kórokozó prevalenciájában.

Diagnózis

A szepszis korai diagnózisa rendkívül fontos, de nagyon nehéz, mert a kórkép első klinikai és biokémiai jelei vagy alig észrevehetőek, vagy nehezen különíthetők el a nem-infekciózus kórképek okozta tünetektől. Az igazolásul szolgáló mikrobiológiai eredmények többnyire napokkal a klinikai diagnózis felállítását követően válnak ismertté. Ezért az elmúlt években sokan keresték, kutatták a szepszis szenzitív és specifikus markereit, mediátorait, amelyek néhány órával a beteg felvételét vagy állapotrosszabbodását követően segítik a klinikust a diagnózis felállításában és az állapot súlyosságának megítélésében.

A sepsis legfontosabb klinikai jelei:

- tachycardia
- tachypnoe
- láz v. hypothermia
- hypotensio
- oliguria
- elesett állapot, rossz közérzet, hányinger, hányás
- zavartság, nyugtalanság, delírium, comatosus állapot,

Szeptikus sokk

- Infekció, vagy infekció-indukálta mediátorok kiváltotta kardiovaszkuláris dekompenzáció
- **Jellemzők:**
 - adekvát terápia ellenére > 1 órán át tartó hipotenzio (syst. vérnyomás < 90 Hgmm, vagy a csökkenés > 40 Hgmm)
 - disztributív shock
 - alacsony SVR
 - magas CO
 - fokozott kapilláris permeabilitás
 - gyakori myocardialis dysfunctio
 - súlyos celluláris dysfunctio, apoptosis, MOF

Szervi diszfunkciók: minden szervrendszer érintett lehet!

- Respirációs
- Renális
- Hepaticus
- Cardiovascularis
- Haematologiai
- Gastrointestinalis
- Neurologiai
- Endocrin
- Immun

A tünetek nem típusosak, páciensenként különböző időben, módon jelentkeznek, a szervi elégtelenség tünetei fokozatosan alakulnak ki. Döntő a kimenetel szempontjából, hogy gondoljunk a szepszis lehetőségére, ismerjük az aspecifikus klinikai jeleket, laboreltéréseket.

PCT: specifikus, szenzitív, szintje prediktív a szepszis súlyosságára.

Kezelés

A súlyos szepszis és a szeptikus sokk hatékony kezelésének elengedhetetlen része a korai diagnózis, illetve a veszélyeztetett betegek azonosítása. Ennek érdekében **szükséges a súlyos infekciók gyors mikrobiológiai diagnosztizálása, és a releváns biokémiai és hematológiai vizsgálatok eredményeinek ismerete.**

Bizonyított, hogy a súlyos szepszis és a szeptikus sokk folyamata csak korai, gyors felismeréssel és hatékony, magas kórházi minőségstandardok mellett végzett kezeléssel gyógyítható. A szindróma első tünetei az esetek jelentős részében nem az intenzív osztályon már kezelés alatt lévő, hanem más kórházi osztályon vagy az otthonfekvő betegeken jelennek meg. Ezért elengedhetetlen, hogy **valamennyi szakma orvosai és ápolói is tisztában legyenek azokkal az elvekkel, amelyek a súlyos szepszis és a szeptikus sokk gyors diagnózisát segíthetik.** Ennek eredményeként a betegek korábban kerülhetnek az intenzív osztályra, és ezzel eredményesebbé válhat kezelésük.

A 2002. október 2-án Barcelonában megfogalmazott deklaráció az elkövetkezendő 5 évre célul tűzte ki a mortalitási arány 25%-os csökkentését. Ez alapján született meg 2004-ben a szepszis kezelésének irányelvei: **Surviving Sepsis Campaign Guidelines.**

A patológiás folyamat kezelési sarokpontjai:

1. A primér betegség megfelelő kezelése.
2. A szepszis diagnosztizálása bármilyen kórházi osztályon.
3. A súlyos szepszis tüneteinek megjelenésének felismerése, intenzív osztályos elhelyezés.
4. A kórfolyamat továbbhaladásának megakadályozása.
5. A szeptikus sokk állapotában az invazív hemodinamikai monitorozás és egyéb hatékony diagnosztikai eszközök alkalmazása annak érdekében, hogy a szervelegtelenségek kialakulása megelőzhető legyen.
6. A többszervi elégtelenség állapotában a szervpótló eszközök alkalmazása.

Az irányelvek alapján történő kezelés eredménye az lett, hogy az első 6 órában megkezdett adequat kezeléssel a 28-napos mortalitást 49%-ról 32%-ra tudták csökkenteni!

Legújabb ajánlások

Surviving Sepsis Campaign management for severe sepsis and septic shock 2008

Ún. „bundle concept” alapján fogalmazza meg a javaslatokat, melyek egyszerű, általános, közös, evidenciákon alapuló kezelési elvek. Világos koncepció, a legjobb kimenetelhez vezető, legbiztonságos betegellátást nyújtó kezeléseket összegzi. Alkalmazása további mortalitás csökkenéshez vezethet.

Részei:

Sepsis resuscitation bundle

6 órán belül meg kell valósítani

- Laktátszint mérés
- HK levétele az AB előtt
- Szélesspektrumú antibiotikum elkezdése SBO-n 3 órán belül, ITO-n 1 órán belül
- Hypotensio és/vagy laktátszint > 4 mmol/l
 - Min. 20ml/tkg krisztalloid, v. ekvivalens kolloid adása
 - Folyadékterápiára nem reagáló hypotensio esetén vazopressor adása, cél: MAP (artériás középnyomás) > 65 Hgm

- Perzisztáló hypotensio esetén (septicus shock) és/vagy laktát > 4 mmol/l
 - Cél: CVP: > 8 Hgmm
 - ScvO₂ (kevert centrális vénás oxigén saturatio): > 70% , SvO₂ (kevert vénás oxigén saturatio): > 65%

Sepsis management bundle

24 órán belül meg kell valósítani

- Alacsony dózisu steroid terápia septicus shock esetén a standardizált ITO protokollnak megfelelően
- Aktivált protein C (Xigris) terápia a standardizált ITO protokollnak megfelelően (jelenleg már nem alkalmazzuk, mert az FDA 2011.12-ben kivonta a gyógyszert)
- Szoros glükóz kontroll
 - Normál érték alsó értékénél >Se glukóz< 8,3 mmol/l (<150mg/dl)
- Belégzési platónyomás < 30 vízcm

Összefoglalás

A sepsis kezelését a fentiek mellett nehezíti az, hogy a populáció védekezőképessége folyamatosan csökken, emellett állandóan változó célpont ellen harcolunk. A korai diagnózis döntő! Nagyon lényeges pont az empirikus antibiotikum választás is, hiszen a terápiának legalább 95%-os valószínűséggel kell hatékonyan lenni.

A súlyos sepsis mortalitása csökkenthető! Ennek alapvető feltétele az időben elkezdett intenzív szervtámogató kezelés, bizonyítékokra alapuló irányelvek

Rövid és hosszú távú túlélés, rehabilitáció, életminőség

Világszerte 1,5%-kal emelkedik a szepszisben megbetegedettek száma. Átlagban minden 3-4. beteg a diagnózis megállapítása után 1 hónapon belül meghal és fél évvel a szepszis lezajlása után csak a betegek 40-50%-a marad életben.

A súlyos szepszist és a septicus sokkot (illetve a többszervi elégtelenséget) túlélő betegek rehabilitációja speciális feladat, amelynek magába kell foglalnia az alapbetegség miatt végzett gondozást és a relapszus kialakulásának megelőzését szolgáló infektológiai másodlagos prevenciót is. Ennek a feladatnak az ellátására a hazai egészségügyi szolgáltatói rendszer egyelőre nincs felkészülve.

Heveny tüdőkárosodás (Acute Lung Injury/ALI) és ARDS

A tüdőkárosodás jellemzői:

- akut folyamat, terápia refrakter hypoxaemia
- diffúz, mindkét tüdőt érintő folyamat
- a diffúz tüdőkárosodás második betegségként társul egy pulmonális vagy extrapulmonális súlyos alapbetegséghez
- a kórkép lényege az alveolo-kapillaris membrán fokozott permeabilitása, az emiatt létrejövő nem kardiogén eredetű tüdőödéma és a következményes tüdő elégtelenség, melyek súlyosan károsítják a gázcserét. Jelentős mennyiségű fehérje is kilép az interstitiumba.

Az ALI és ARDS (ugyanazon betegség különböző súlyossági formái) legfontosabb okai

Direkt pulmonalis károsodás:

- toxikus inhaláció, aspiráció
- tüdő-contusio
- pneumonia
- tüdőkárosító lélegeztetés

Extrapulmonális okok:

- embolizáció (zsír)
- embolia, transzfúziós tüdőkárosodás
- extrapulmonális toxikus eredet: égés, súlyos trauma, akut pancreatitis, shock-ischemia-reperfusio, drogtúladagolás
- extrapulmonális infekció/ szepszis
- egyéb: neurogén ARDS, nagy magasságban fellépő ARDS

Klinikai tünetek

- Nagy légzőmunka: tachypnoe, dyspnoe, a beteg nem tud aludni, szaggatottan beszél
- Csökkent vitálkapacitás: erőtlen légzés, enyhe köhögés
- Hallgatózási lelet: pulmok felett spazmus vagy csengő hang
- Funkcionális és laboratóriumi jelek:
 - PaO₂ szobalevegőn <60 Hgmm
 - SaO₂ <90%
 - pH korábban > 7,4, később <7,4
- Compliance csökken, FRC csökken
- PCWP emelkedik, a vénás keveredés (shuntperfusio) nő
- Röntgenjelek: klinikai lefolyásnak megfelelően változatos, végstádiumban pozitív pneumo-bronchogram
- Terminális fázisban az összes tüdőfunkció-, gázcsere- és keringési paraméter progresszíven és feltartóztathatatlanul romlik, zavartság, coma lép fel, többszervi elégtelenséggel (multiorgan failure).

Az ARDS terápiája

- Legfontosabb az oki kezelés, a kiváltó alapbetegség kezelése.
- A hypoxia megszüntetése (O₂, légzéstámogatás, non-invasív, invasív lélegeztetés)
- Fokozott capillarispermeabilitás és interstitialis oedema megszüntetése: steroidok, antioxidánsok, mannitol, spironolacton
- Kolloid oncoticus nyomás rendezése és fenntartása: human-albumin, FFP
- A tüdő-érelenállás csökkentése: prosztaciklin
- További oedémák megelőzése: sóbevitel korlátozása, krisztalloidok kerülése
- Komplett intenzív terápia: antibiotikum, H₂-receptor antagonist, antikoaguláns kezelés, sze. dialízis, keringéstámogatás, stb.

A lélegeztetés stratégiája

- PCV lélegeztetés a legalkalmasabb az egyenletes ventilatio, jól behatárolt csúcsnyomás miatt
- Tüdőprotektív stratégia- kerülendő a nagy légzési térfogat (Baby lung)
- Korai fázisban magas PEEP (10-20 H₂Ocm), majd fokozatosan csökkenthető
- Emelt légzésszám

A chronicus obstructiv tüdőbetegség acut exacerbatiója

A krónikus légzési elégtelenségben szenvedő beteg **intenzív osztályos elhelyezése indokolt, amennyiben a konzervatív terápia mellett a légzési elégtelenség progresszióját és a keringés dekompenzációját észleljük.**

Acut életveszélyt jelent, ha szobalevegőn mért

PaO₂ < 50 Hgmm,
PaCO₂ > 70 Hgmm,
pH < 7,3.

Az acut exacerbatio leggyakoribb okai

Primer: - Tracheobronchialis infectio

Secunder: - Pneumonia

- Cardialis decompensatio
- Szedatívumok, diuretikumok
- PTX
- Tüdőembolia
- Nem megfelelő oxigén adagolás
- Elégtelen tápláltság
- Myopathia, légzőizom fáradás
- A betegség végállapota

Az acut exacerbatio terápiaja

Oxigénterápia: Krónikus légzési elégtelenségben a hypoxia képezi a fő légzési ingert, ezért annak kiiktatása oxigén adagolásával alveolaris hypoventilációhoz és a hypercapnia súlyosbodásához vezet.

Biztonságosnak tekinthető a **2 l/perc oxigénadás, a SaO₂ 85-90% legyen!**

Hörgtágító kezelés:

- dózis és gyakoriság növelése
- β-mimeticum anticholinerg szerrel történő kombinálás
- spacer vagy nebulizer használata
- iv. aminophyllin

Egyéb kezelések:

Corticosteroidok orálisan vagy iv.

Antibiotikumok

Mukolítikumok

Rheologiai viszonyok javítása:

- pentoxyphyllin, venasectio, rheomacrodex

Folyadékgyensúly és a táplálás felügyelete

Thromboembolia-prophylaxis

Fizioterápiás kezelés!

A gépi lélegeztetés indikációja COPD-ben:

- légzőizom- kifáradás, általában erre utal a
- progressiv hypercapnia
- oxigén adására resistens hypoxia (ARDS gyanúja)
- súlyosbodó acidosis

- excessiv légzési munka
- zavartság
- tachypnoe
- instabil haemodinamika

A lélegeztetés indikációja végstádiumú tüdőbetegségben mindig nagyon kényes. **Érdemi eredmény, akkor várható, ha az állapotromláshoz reverzibilis betegség vezetett (pl. pneumonia).** Mérlegelnünk kell a beteg életminőségét, alkalmazkodnunk kell szociális gazdasági lehetőségeinkhez is. Amennyiben a tiszta tudatú beteg visszautasítja a kezelést, azt kell tekintetbe vennünk, hiszen **a beteg akarata a döntő!**

A lélegeztetés alapelvei:

1. Minimális invazivitás: non-invasiv lélegeztetés maszkkal vagy csutorá-val
2. Minimális iatrogenia:
 - a szükséges minimális nyomás, térfogat.
 - minimális (de elfogadható) FiO_2
 - a lehető legtöbbet bízunk a beteg saját légzésére
 - minimális szedálás
 - a lélegeztetés kontrollja a pH legyen
 - maximális összhang a lélegeztető géppel
 - **gyors leszoktatás és az izomfunkció megtartása elsődleges.**

Asthma bronchiale

Intenzív osztályos elhelyezés indokolt, ha a beteg 30 perc alatt nem javul a szokványos terápiára és az alábbiakból bármelyik fenáll:

- anamnesis alapján magas rizikójú beteg
- tudatállapot változása
- súlyos légúti obstrukció
- $PEF > 30\%$
- légzési segédizmok használata
- pulsus paradoxus > 12 Hgmm
- oxigén adására refracter hypoxia ($PaO_2 < 60$ Hgmm)
- hypercapnia ($PaCO_2 > 45$ Hgmm)

Életveszélyes állapot kialakulását az alábbi **progrediváló tünetek** jelzik:

- fokozódó dyspnoe, légúti obstructio, hyperinfláció
- romló hypoxia
- normocapnia v. hypercapnia
- (nagyobb kiterjedésű) pneumonia van
- keringési elégtelenség tünetei (pl. pulsus paradoxus)
- nincs javulás
- a beteg kimerült vagy tudatállapota romlik

Leggyakoribb kiváltó okok:

- akut légúti infekció
- dehydratio (gyakran iatrogen)
- aspiráció
- allergének, anaphylaxia
- spontán v. artificialis PTX
- hasi dystensio
- a szteroid elhagyása
- pszichés faktorok
- gyógyszerek (acetilszalicilsav, antibiotikumok, β -blokkolók, K-vitamin, jódtartalmú kontrasztanyagok, N-acetilcisztein, stb.)

Az asthmás roham standard terápiája intenzív osztályon:

Oxigén th: $\text{SaO}_2 > 90\%$.

A hörgőgörcs következtében kiterjedt hypoventilatio, alacsony V/Q arányú tüdőterületek jellemzőek.

Inhalatív β -mimetikum: hatásosságuk miatt az első helyen választandó szerek

Salbutamol

gépi porlasztóból: salbutamol oldat (0,5%-os)

egyszeri adag: 0,5- 1,0 ml (2,5-5 mg)

napi adag: 2-3x 0,5-1,0 ml

adagoló aerosolból: 1-2-szer 0,1 mg

Terbutalin

adagoló aerosolból: 1-2 belégzés 6 óránként, max. 8x

sc.: 0,25mg max napi 4x

iv. telítő: 10 ug/ttkg/ 10 perc

iv. fenntartó infúzió: 0,1-0,4 ug/ttkg/perc (legkisebb hatékony dózis!)

Systemás corticosteroidok:

asthmás rohamok kezelésében általában a második helyen adott szerek, de **életveszélyes állapotokban az első helyen állnak!**

methylprednisolon: i.v. 10-14 napig minimum
i.v. kezdő: 30-250 mg
folytatás: 30-200 mg/4-6 óra

hydrocortison: i.v. kezdő: 100-500 mg
folytatás: 2-6 mg/ttkg/4 óra
0,5 mg/ttkg infusio

Másodikként választandó terápia

Inhalációs anticholinerg szerek: ha a β -mimeticus hatás nem megfelelő illetve kombinációban

Ipratropium-bromid: aerosolban: 1-2-szer 20 μg
porlasztott oldatban: 100-500 μg

Adrenalin: sc., iv.
0,3-0,5 mg sc. vagy im. 0,05-0,3 mg iv.

4-8 µg/perc infúziós pumpában 1-2 napig
Theophyllin: Elsősorban antiinflammatoricus, légzőközpont és légzőizom-serkentő hatása miatt

telítő adag: 5-7 mg/ttkg 20-30 perc alatt
fenntartó adag: 0,5-1 mg/ttkg

Mucolyticumok

Kiegészítő terápia (a kiváltó ok, szövődmény szempontjából oki terápia):

- fertőzés esetén antibiotikum
- atopia esetén cromoglikátok
- exsiccosis esetén rehydratio
- Folyadékbevitel: az asthmás beteg sok folyadékot igényel: 500-1000 ml
- 5% glükózoldat óránként, 4-6 liter 24 óra alatt

A gépi lélegeztetés indikációja asthma bronchialéban

- oxigén adására rezisztens hypoxia
- súlyosbodó acidosis
- excesszív légzési munka
- zavarttá váló tudat
- progresszív hypercapnia
- tachypnoe
- légzőizom fáradtság
- instabil hemodinamika

Célja: a megfelelő gázcsere biztosítása és a légzőizmok tehermentesítése

A gépi lélegeztetés paramétereinek ajánlása

Alapelv: kontrollált normoxiás hypoventilatio!

V_T : Kezdetben minél kisebb térfogat 5-8 ml/ttkg (a baro- és volutrauma megelőzésére)

Ennek „ára” a permisszív hypercapnia

Frekvencia: alacsonyabb légzésszám kedvezőbb, mert a holtter-légzés aránya ↓, javul az alveolusok ürülése, egyenletesebb a ventilatio. f: 14-25/min

I/E: Optimális arány: 1/3

PEEP: auto-PEEP súlyos asthmás rohamban 20-35 H₂O cm

Optimális PEEP ajánlás: az auto-PEEP 85%-a

Az asthmás beteg leszoktatása:

A betegség dinamikája gyors, a javulás is látványos szokott lenni. Elhúzódóvá csak krónikus obstructioval szövődött esetekben válik.

Extubálás feltétele: - ne legyen szedatívum hatása alatt a beteg
- légúti ellenállás javuljon
- ne legyen túl nagyfokú légúti secretio

Tüdőembolia

Etiológia

A tüdőembolia forrása leggyakrabban az alsó végtag, kismencede, vena cava inferior sokszor tünetmentes thrombosisa, ritkábban a felső végtag, jobb pitvar vagy kamra.

A tüdőembolia súlyosság szerinti felosztása:

Enyhe tüdőembolia: Tünetsezény és leggyakrabban gyorsan múló panaszok jellemzik. Múló dyspnoe, szorongás, köhögés, hyperventilatio, esetleg haemoptoe, légzéssel összefüggő fájdalom, pleurális folyadék. Vérgázvizsgálat eltérést nem mutat, pulmonalis arteriás középnyomás normális. Perfusiokiesés (tüdőscintigraphia) < 25%.

Szubmasszív tüdőembolia: Tachypnoe, dyspnoe, tachycardia, tartós, de nem kifejezett mellkasi fájdalom. Vérgáz elemzés mérsékelt hypoxaemiát mutat (PaO₂: 80 Hgmm, PaCO₂: < 35 Hgmm). EKG, röntgen sokszor jellegtelen. A pulmonalis arteriás középnyomás: 15-20 Hgmm. Perfusokiesés 25-30% közötti.

Masszív tüdőembolia: A panaszok tartósak, kifejezetek Dyspnoe, tachypnoe, orthopnoe, cyanosis, halálfélelem, nyugtalanság.

PaO₂ < 70 Hgmm, PaCO₂ < 30 Hgmm, a szisztémás vérnyomás alacsony, de shock tünetek még nincsenek. A pulmonalis artériás középnyomás emelkedett > 30 Hgmm.

CVP: 10-20 Hgmm. EKG-n a klasszikus McGinn-White szindróma

- S₁-Q₃ típus,
- a III-ban és avF-ben ST- eleváció ,
- I-II-ben ST depressio,
- V₁₋₄ negatív T,
- P-pulmonale, inkomplett vagy komplett JTSZB észlelhető. Mellkas rtg-n az azonos oldali rekesz magasabb állása, az alsó tüdőmezők foltozatos atelectasiája, pleurális folyadék, Fleischner-atelectasia látható.

Perfusiokiesés > 50%

Fulmináns tüdőembolia: Akut cor pulmonale, cardiogen shock, szívmeg-állás, electromechanikus disszociáció. PaO₂ < 60 Hgmm, PaCO₂ < 30 Hgmm, hypotensio, a pulmonális artériás középnyomás hirtelen meg nő > 30 Hgmm. CVP > 20 vízcmm Perfusiokiesés > 60%.

Nem lehet eléggé hangsúlyozni az **enyhe esetek korai felismerésének fontosságát**, hiszen ezeket, az esetek 60%-ban masszív tüdőembolia követi. Mindezek alapján és a therápiás szövődeményeket is figyelembe véve, enyhe esetben is indokolt az intenzív osztályos elhelyezés. A differenciál-diagnosztikai szempontból szóba jön az AMI, az akut balkamra elégtelenség, bordatörés, akut pneumonia, ptx, aorta dissectio, asthma bronchiale, COPD, stb.

A tüdőembolia intenzív terápiája

Céljaink: - a hypoxia megszüntetése
- a haemodinamika stabilizálása
- a pulmonalis erek recanalisatioja
- a recidíva profilaxis

1. Ágnyugalom, vénabiztosítás (centrális véna), szedálás, fájdalomcsillapítás.
2. Oxigén adása 3-4 l / perc. Ha a hypoxeamia nem javul, intubatio és gépi lélegeztetés.
3. Haemodinamikai támogatás: fontos a jobb kamrai töltőnyomás fenntartása.

A pulmonalis és szisztémás keringés stabilizálása megfelelő folyadékbevitellel, sze. pozitív inotróp, antiarrhythmias szerekekkel, Szoros cardiopulmonalis monitorozás!

4. Bronchusspasmus oldása.
5. Ulcusprophylaxis.
6. A tüdőembolia és mélyvénás thrombosis célzott kezelése. A kezelés célja a thrombusok képződésének és újabb embolusok lesodródásának megakadályozása, a már kialakult embolusok feloldása, eltávolítása. (A gyógyszeres terápiás lehetőségeket illetően lásd a tüdőembolia fejezet idevágó részeit).
7. Recanalisatio: arteria pulmonalis embolectomia, invazív radiológiai módszerek (mechanikus perforatio, ballonkatéteres roncsolás, stb), thrombolysis.
8. Vasoaktív anyagok gátlása (heparin).
9. Az embolusforrás kezelése.
10. Kísérő betegségek, szövödmények kezelése.

Egyéb betegségek

Számos esetben nemcsak az aktuális betegséget és állapotot kell mérlegelni az intenzív osztályra helyezéskor, hanem azt a potenciális veszélyt is, melyet az illető betegség vagy állapot jelent. Ilyenkor lép előtérbe **az intenzív osztály „őrző” funkciója**. Például említhető az a beteg, akinek akut légzési elégtelensége, laborparaméter-eltérései még nem súlyosak, de állapotában a konvencionális terápia mellett gyaníthatóan súlyosbodás várható, vagy az invazív bronchológiai beavatkozás után (tágítás, stent-behelyezés, laserkezelés, stb.) lévő beteg, akinél esetleges szövödményektől kell tartani (vérzés, ptx), masszív haemoptoéra hajlamos nem daganatos beteg (pl. primer pulmonalis hypertonia előrehaladott stádiuma).

A legnehezebb feladatok közé tartozik inoperábilis daganatos betegek intenzív osztályos ellátása illetve az ennek lehetőségéről való döntés meghozatala. Minden eset egyedi elbírálást igényel, azon általános elv figyelembevételével, hogy **intenzív osztályos ellátás csak olyan állapotrosszabbodás illetve szövödmény esetében lehet indokolt, amely önmagában reverzibilis, pl. tüdőrákos beteg súlyos pneumóniája, amennyiben az alaptergység kezelése reményteljes és a szövödmény gyógyulása esetén a beteg életkilátásai relatíve jók lennének**.

Intenzív osztályos ellátást, őrzést igényelnek a gyógyszerkipróbálásban résztvevő betegek, amennyiben azt a vizsgált új gyógyszer hatásai/mellékhatásai vagy a beadás módja (intravénás injekció) indokolják.

Néhány monitorozási vagy terápiás eljárás lehetősége általában csak intenzív osztályokon adott, vagy a hozzá szükséges tudás, szakértelem csak az intenzív osztály dolgozóitól várható. Átmenetileg intenzív osztályon kell obszerválni és kezelni az ilyen terápiára szoruló betegeket is.

3.3. Fertőző betegségek

3.3.1. Pneumonia Dr. Brugós László

3.3.1.1. A pneumonia fogalma, felosztása

A klinikai gyakorlatban a **pneumonia**, magyarul tüdőgyulladás egy “syndroma diagnosis” (klinikai tünetek, fizikális eltérések és radiológiai árnyék), **infekciós (baktériumok, vírusok és gombák) eredettel**. A tüdőben, inkább az alveolusokban vagy az interalveolaris septumokban zajló gyulladások jelölésére szolgálnak a **pneumonitis** és az **alveolitis** kifejezések is. Előbbi főleg a nem-infekciós intersticiális gyulladásokat jelöli, utóbbi egyes speciális, főleg immunpatogenezisű, de gombák okozta kórképeket. Az alveolitis az egyre gyakrabban használt mellkas CT diagnosztikával igazolható.

A pneumonia incidenciája és mortalitása növekvő tendenciát mutat, amit részben a fokozódó antibiotikum-rezisztencia, az egyre agresszívabb és új kórokozók, másrészt a csökkent védekezéssel rendelkező gazdaszervezet okozzák. **A leggyakoribb halálokok ranglistáján a pneumonia felkerült az előkelő 5-6. helyre.** Az ambulánsan kezelt, otthon szerzett pneumoniák mortalitása alacsonyabb 1-5 %-nál, de a kórházi kezelésre szorultak között ez az arány már átlagosan 12%-ra emelkedik, ha pedig az intenzív osztályon nézzük a mortalitást (súlyosságukat fokozza a bacteriaemia, a szociális otthon, a társbetegségek), akkor megközelítik a 40%-ot.

Mi lehet az oka a pneumonia növekvő incidenciájának?

- 1.) Az egyre fokozódó környezetszennyeződés igen kedvezőtlenül hat a légzőszervek védekező mechanizmusaira.
- 2.) Az átlagéletkor növekedése és a krónikus betegségek több lehetőséget nyújt a pneumonia megjelenésének.
- 3.) Az újabb és újabb, eddig ismeretlen kórokozók megjelenése és a túlzott, **indokolatlan antibiotikus kezelések fokozzák a S.pneumoniae, H.influenzae, M.catarrhalis és számos Gram negatív pálca rezisztenciájának kialakulását.**
- 4.) Az egyre gyakoribb **immunszupprimált állapot**, melyet szervtranszplantált betegeknél, HIV pozitív és más esetekben (krónikus szteroid terápia, neutropeniás állapotok, hematológiai malignus kórképek) észlelünk.

A pneumoniák csoportosítása

A pneumoniákat különböző rendszer szerint osztályozzuk. Kiterjedés és lokalizáció szerint pl. bronchopneumoniát, lobaris pneumoniát, pleuropneumoniát ismerünk. Kórokozó szerint lehet virális, bakteriális vagy gombás eredetű. A most elfogadott és használt osztályozás szerint megkülönböztetünk:

a.) Közösségben (otthon, területen) szerzett pneumoniát (community acquired pneumonia) és

b.) Kórházban szerzett pneumoniát. (hospital acquired pneumonia)

Az osztályozásnak az előnye, hogy empirikus módon, statisztikai adatokat figyelembe véve következtethetünk a kórokozó(k)ra. Az etiológiai ágenstől függően a betegség súlyosságát és a terápiát a következő tényezők befolyásolják:

- az első vizsgálat alkalmával észlelt súlyossági fok
- a társult betegségek és
- az igazolt gyógyszer-rezisztenciára és a szokatlan pathogénekre utaló módosító tényezők jelenléte.

Módosító tényezők, melyek növelik az infekció-hajlamot egy bizonyos kórokozóval szemben.

Penicillin- és más antibiotikummal szemben is rezisztens pneumococcus lehet a pneumonia hátterében:

- 65 évnél > életkor
- az elmúlt 3 hónapban β -lactam terápiában részesültek
- alkoholizmus
- immunszupprimált állapottal járó betegségek (ide tartozik a hosszas corticosteroid terápia is)
- számtalan társbetegség
- közösségbe (bölcsőde, óvoda) járó kisgyermekkel való kontaktus

Gram-negatív enterális eredetű fertőzés lehet a pneumonia hátterében:

- szociális otthon, idősek napközi otthona lakója
- ismert cardiopulmonaris betegség
- számtalan társbetegség
- nemrég befejezett antibiotikum-terápia

Pseudomonas aeruginosa okozta pneumonia gyakrabban fordulhat elő:

- strukturális tüdőbetegségek (bronchiectasia, "lépesszék-tüdő", cystás fibrozis)
- napi > 10 mg prednisonnak megfelelő corticosteroid kezelés
- az elmúlt hónap alatt 7 napnál hosszabb antibiotikum-kezelés
- malnutritio

3.3.1.2. A pneumonia kórokozói

A közösségben szerzett pneumoniák gyors etiológiai diagnózisa nagyon fontos lenne az optimális antibiotikum-terápia megkezdéséhez, de több mint 50%-ban ez – még ha költséges vizsgálatokat is végzünk – nem sikerül. Ennek okai összetettek: előző antibiotikum-terápia, a Gram festés sokszor nem képes kimutatni a *S. pneumoniae*-t és eleve sikertelen a *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* és a *L. pneumophila* diagnózisában, a szokatlan ágensek, mint a gombák, *Coxiella burnetii* nem kerülnek felismerésre, vagy a mintavétel nem megfelelő stb. A nem immunszupprimáltak és nem malignus betegségben szenvedők leggyakoribb kórokozói (community acquired pneumonia okozói) a következők:

Streptococcus pneumoniae:	20-60%
Haemophilus influenzae:	3-10%
Mycoplasma pneumoniae:	10%
Chlamydia pneumoniae:	10%
Legionella pneumophila:	5%
Moraxella catarrhalis:	2-4%
Staphylococcus aureus:	2-10%
Gram negatív kórokozók:	5-10%

A pneumoniák pathogenezise:

A pneumonia cseppfertőzés útján terjedő légúti megbetegedés. Ennek ellenére nagyon gyakori az oropharyngealis flóra vagy gyomortartalom aspirációja. Egészséges egyének több mint 40% aspirál álmában, de csak 2% betegszik meg főleg azok kiknek garat-reflexe csökkent, sedatívumokat használ, alkoholisták, vagy reflux betegsége van. A haematogén szórás vagy szeptikus embolizáció nem annyira gyakori, mint az első két mechanizmus, de a tüdőben inkább kétoldali szórásaként jelentkezhet. Még ritkább a contiguitás miatt terjedő, fertőzött struktúrákról propagáló pneumonia. A direkt inoculációk is ritkák, főleg immunkárosodott

egyéneknél fordulhat elő különböző endoszkópos beavatkozás, vagy mechanikus ventiláció során.

A különböző vizsgálatokban a kórokozók előfordulási aránya változik, ha a köpetvizsgálatokat vesszük alapul, akkor a *S.pneumoniae* fertőzés a több, ha a szerológiai vizsgálatokat figyeljük, akkor az atípusos kórokozók (*M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *L.pneumophila*) vannak előnyben.

Ritkábban, immunkárosodottakon előfordulhatnak **gombák** (ld. a következő pontban) és immunkárosodástól függetlenül **vírusok**, elsősorban járványok idején (pl. **Influenza A, B**), bár maga a víruspneumonia közösségben ritkábban észlelhető, inkább a szövődményként ráakódott bakteriális infekciót észleljük.

A nemrég feltűnt, nagy letalitású **SARS** és a **madárinfluenza-pneumonia** is közösségben szerezhető, víruseredetű megbetegedés.

3.3.1.2.1. A nosocomiális pneumoniák kórokozói

Klebsiella:	13%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> :	10-12%
<i>Escherichia coli</i> :	8-10%
<i>Staphylococcus aureus</i> :	3-11%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> :	10-12%

A nosocomiális infekciókat 90%-ban baktériumok okozzák, gyakran kevert formában jelennek meg, nagymértékben a helyi osztály kórokozóitól függően. Vírusok, gombák és protozoák ritkábbak, bár nem kevésbé veszélyesek. **A *Candida* speciesek által okozott infekciók 14%-ra tehetők (bakterialis pneumonia mellett is jelentkezhetsen)**. A *Candida* okozta haematogén disszeminációk egyre gyakrabban fordulnak elő, és okoznak nosocomiális pneumoniát. A nosocomiális mycosisok lehetnek exogén (környezeti) és endogén (a beteg saját flórája) eredetűek. Az endogén eredet a gyakoribb. Az exogen mycosis származhat az orvosi személyzettől, de gyakrabban más környezeti eredet lehetséges. A gombák növekedését a tüdőben általános és helyi tényezők segítik. A helyi tényezők közé tartoznak a pH, az illető szövet tápláltsága, a nedvesség, a kedvező hőmérséklet stb, melyek mind elősegítik a gombák csírázását, növekedését és a spórák kialakulását. **A nosocomiális pulmonalis mycosisokat az alábbi fakultatív patogén gombák okozzák: *Aspergillus*, *Candida*, *Geotrichum*, *Mucor*, *Penicillium*, *Torula* stb.** Az *Aspergillus* fertőzések gyakrabban jelentkezhetnek korábbi üregekben, emphysemás bullákban és cystás fibrózisban szenvedő betegeken. Az *Aspergillus* fertőzés allergiás broncho-pulmonális aspergillózis klinikai formájában is megjelenhet, mikor terápia rezisztens bronchospasmus, jelentősen emelkedett IgE szint és hypereosinophilia mutatható ki.

Újabban **víruspneumoniákat**, ***Cytomegalovírus*** és ***Herpes simplex vírus*** okozta pneumoniákat írtak le főleg immunszupprimált egyéneknél. Ezek a vírusok főleg interstitialis pneumoniát okoznak.

A korábban tévesen **protozoának hitt *Pneumocystis jiroveci* – mely lényegében egy unicelluláris gomba – okozhat pneumoniát**, elsősorban legyengült immunstatusú gyermekeknél és HIV fertőzötteknél. A gomba az ember és egyes emlősök légutjaiban lehet jelen, anélkül, hogy fertőzést okozna, de cseppfertőzéssel is át lehet vinni az infekciót, feltétele a legyengült szervezet.

3.3.1.2.2. A közösségben vagy területen szerzett pneumonia epidemiológiája

Annak ellenére, hogy a pneumonia gyakori és fertőző megbetegedés, nem kötelező bejelenteni, ezért a statisztikai adatok hiányosak, nem tükrözik a valóságot. Vita folyik arról, hogy nem lenne jobb, ha bevezetnék a betegség kötelező jelentését.

Az USA-ból származó adatok szerint:

- 1.) Az 5 éves életkor alatti pneumonia éves előfordulási aránya (incidenciája) 12-35 eset 1000 lakosra, azaz 12-35 ‰
- 2.) 5 és 60 év között az előfordulási arány: 1-5 ‰
- 3.) 75 év felett az előfordulási arány: 30 ‰

A területen szerzett pneumoniás betegek közül, a kórházi ápolásra szorultaknak a mortalitása igen magas: 21,9%.

3.3.1.2.3. A közösségben szerzett pneumonia rizikótényezői

- 1.) idősor;
- 2.) erős dohányzás, napi 20 szál cigarettánál több;
- 3.) levegőszennyeződés;
- 4.) krónikus betegségek (diabetes, hepatitis, vese- ill. légzési- és szívelégtelenség, stb.)
- 5.) alultápláltság, rossz szociális és gazdasági helyzet;
- 6.) akut és krónikus alkoholizmus;
- 7.) COPD;
- 8.) primaer ciliaris dyskinesia, bronchiectasia, cysás fibrózis;
- 9.) congestiv (dilatativ) cardiomyopathia;
- 10.) neuromusculáris betegségek,
- 11.) dementia,
- 12.) autoimmun betegségek (SLE, rheumatoid arthritis és más collagenosisok);
- 13.) malignus betegségek;
- 14.) immundeficienciák;
- 15.) splenectomia;
- 16.) immunszuppresszív terápia;
- 17.) gyógyszer addictio és abusus;
- 18.) nem megfelelő antibiotikus terápia.

3.3.1.2.4. A nosocomiális pneumonia epidemiológiája

Nosocomiális pneumoniának nevezük a kórházba kerülés után legalább 72 óra múlva kialakult tüdőgyulladást.

A második leggyakoribb kórházban szerzett infekció a nosocomiális pneumonia, és az összes nosocomiális infekciók 15-18%-át képezi. A nosocomiális pneumonia **mortalitása** igen magas, **20-50%** között mozog, ellentétben az 1-4%-os alacsony mortalitással, melyet a húgyúti- vagy a bőrfertőzések okoznak. A mortalitási arány függ az intenzív osztályon észlelt kórokozótól is. **A kórházban történt halálozások 15%-áért lehet felelős.** A nosocomiális pneumoniában, más szervek infekciójával szemben gyakrabban fordul elő bacteraemia.

3.3.1.2.5. A nosocomiális pneumonia rizikótényezői

- 65 év feletti életkor;
- krónikus betegségek jelenléte: diabetes, cardiopathiák, COPD, hepatitis, alkoholizmus, légzési elégtelenség, szívelégtelenség, veseelégtelenség, obesitas);

- malignus betegségek;
- hosszasan tartó immobilizáció (stroke, neuromuscularis betegségek);
- immunszuppresszív kezelés (steroid, cytotoxicus terápia);
- immundeficienciák;
- mellkasi és hasi sebészeti beavatkozások;
- égés okozta sérülések;
- traumák: thorax, abdomen, többszörös bordatörés, tüdőcontúziók, pneumothorax, haemothorax);
- antacidák, H₂ receptor blokkolók, PPI-k;
- antibioticus terápia és profilaxis;
- az infekciókra hajlamos hospitalizált betegek számának növekedése;
- az invazív diagnosztikus és terápiás technikák alkalmazása;
- mechanikus ventiláció (MV): reintubáció, 3 napnál tovább tartó MV, PEEP, a MV alatti persistens kóma,
- a gyomortartalom aspirációja,
- oropharyngealis secretum aspirálása;
- az intenzív osztály nem kellő higiénés viszonyai;
- a légutakban történő eszközös beavatkozások: előző intubálások és endotracheális protézisek (stent-ek);
- ultrahangos nebulizátorok és humidifikátorok használata;
- a beteggel érintkező kezelőszemélyzet száma, egészségi állapota, stb.;
- látogatók száma, egészségi és higiénés állapota;
- a betegnek a kórházon belüli különböző diagnosztikus osztályokra való mozgatása;
- a nosocomialis infekció megelőzésére nem kellő módon felkészített egészségügyi személyzet;
- nem megfelelő kórházi infrastruktúra és felszerelések,
- szervátültetések;
- szervezeten belüli fertőző góccok (periodontitisek, gingivitisek, cariesek stb.), vagy centrális cathéterek, branülök, stb.

A pneumonia súlyossági fokának megállapítása

Fontos a klinikai és etiológiai diagnózis mellett a beteg súlyossági fokának a felmérése, mivel ebből következik, hogy a beteget kórházban vagy otthonába kezeljük.

Az epidemiológiai vizsgálatok szerint a beteg állapotának súlyosságát a beteg életkora, alapbetegségei és az aktuális statusa határozza meg. Ennek alapján *Fine és mtsai* kidolgoztak egy pontrendszert, amit **PORT-score**-nak (pneumonia patient outcome research team) nevezték el.

A rizikótényezők felmérése alkalmával a betegek pontokat kapnak és összegük fontos meghatározója a későbbi kimenetelüknek.

Jellemző	pont
Szociális otthon, közösség lakója	+10
Társbetegségek:	
▪ malignus alapbetegség	+30
▪ májbetegség	+20
▪ keringési elégtelenség	+10
▪ cerebrovascularis megbetegedés	+10
▪ vese megbetegedés	+10
Fizikális status	
▪ mentális érintettség	+20
▪ légzésszám > 30 /min	+20

▪ systolés vérnyomás < 90 Hgmm	+20
▪ testhőmérséklet <35° vagy > 40° C	+15
▪ pulzus > 125/min	+10
Laboratóriumi és radiológiai leletek	
▪ artériás pH < 7,35	+30
▪ KN > 11 mmol/l	+20
▪ seNa < 130 mmol/l	+10
▪ seGlükóz > 14 mmol/l	+10
▪ hematocrit < 30 %	+10
▪ pO ₂ < 60 Hgmm	+10
▪ Pleuralis folyadék	+10

Az összedott pontok alapján kialakítottak egy súlyossági csoport beosztást, ahol az I. csoportba azok kerültek, akik 50 évnél fiatalabbak, nincs társbetegségük, paramétereik jobbakk a táblázatban foglaltaknál és letalitásuk 0,1 % alatti, II. csoport < 70 pont, hospitalizációt csak 8,2%-uk igényelt és letalitásuk 0,6%, III. csoport 71-90 pont között, 16,7% igényelt kórházi kezelést, letalitás: 0,9%, IV. csoport 91-130 pont között, 20% kórházi kezelés, de a letalitás ugrásszerűen megnő: 9,3%, míg az V. csoport > 130 pont felett, mindnél indokolt a kórházi kezelés, 17,3%-ban intenzív kezelés és 27,0% a letalitás.

A fenti pontrendszer megjósolja a várható letalitást, ezáltal segíti, de nem helyettesíti az orvos döntéshozatalát a terápiát illetően. Főleg az alacsonyabb rizikójú betegek kiszűrésére alkalmas algoritmus. A magasabb rizikójú súlyosságú betegek kiszűrésére a CURB65 alkalmasabb. Itt a C=confusio, zavartság; U:>7mM; R: respiratory rate >30/perc; B: blood pressure <90 Hgmm <60Hgmm, 65 év feletti kor. Amennyiben az öt változó közül 2 vagy több megvalósul a mutató értéke pozitív.

3.3.1.3. A pneumonia tünettana és diagnosztikája

A **pneumonia tünetei** a köhögés, köpetürítés, nehézlégzés, láz esetleg mellkasi fájdalom. Fizikális vizsgálattal a mellkas bizonyos területei felett hörgi légzés és crepinitatio hallható. Az infiltratum felett tompulat kopogtatható.

Időskorban vagy immunsuppressio esetén a pneumonia nem légúti betegségekre utaló tünetekkel (**atípusos**) kezdődhet: zavartság, levertség, ágyhoz kötöttség és a meglévő krónikus betegség romlása. A láz hiányozhat, de általában a tachycardia “árulkodhat” a többi kóros mellkasi fizikális eltéréssel együtt. A pneumonia felsorolt **egyik tünete vagy jellemzője sem kötelező, bármelyik hiányozhat, főleg a betegség kezdetén**. Crepinitatio a pneumonia kezdeti szakaszában (crepinitatio indux) és a végén (crepinitatio redux) hallható, a kettő között, amíg a beteg terület gyulladással váladékkal töltött, ventilatio nincs, csak gyengült légzés (áthallás a ventiláló területekről) vagy hörgi légzés hallatszik. Adott esetben az érintett szegumentumok a betegség különböző gyulladással fázisában lehetnek, így a hallgatósági leletből önmagában biztos következtetést levonni nem lehet. A későbbiek során kell eldönteni, milyen kórokozó áll a háttérben és, hogy létezik egyéb hajlamosító tényező (ectasia, tumor, immunsuppressio stb.) is. A pneumonia klasszikus tüneteinek egyike-másika domináns lehet, ez a pneumonia kiterjedésére, típusára, szövődményeire hívhatja fel a figyelmet pl. szegző fájdalom pleuropneumonia mellett szól, mélyülő légzési elégtelenség a folyamat kiterjedését, a légzőfelület csökkenését, ARDS megjelenését jelezheti. Az anamnézisnek szerepe tisztázni a továbbiakban a különböző rizikó- és módosító-tényezőket, melyek ismeretében következtethetünk a leggyakoribb kórokozókra.

Az alábbiak az otthon szerzett pneumoniák esetében figyelembe vehető állapotok, melyek specifikus kórokozó jelenlétét erősítik.

- Alkoholizmus: Streptococcus pneumoniae , anaerobok, Gram negatív-pálcák, tbc
- COPD/dohányos: Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella spp.
- Szociális otthon, nappali szanatórium: Streptococcus pneumoniae, Gram-negatívok, Hemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, anaerobok, Chlamydia pneumoniae, tbc
- Elhanyagolt száj és fogak: anaerobok
- Legionella „járvány” (klíma berendezések, hűtőtornyok, stb.): Legionella species
- Denevér-kontaktus: Histoplasma capsulatum
- Madár-kontaktus: Chlamydia psittaci, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, madárinfluenza-vírus
- Nyúl- vagy vadkontaktus: Francisella tularensis
- Utazás DNY-USA-ba: Coccidioidomycosis
- Házi és tenyésztett állatokkal kontaktus, vemhes macska: Coxiella burnetii (Q láz)
- Influenza járvány: Influenza vírus, S.pneumoniae, S.aureus, H.influenzae
- Aspiráció: Anaerobok, kémiai pneumonitis
- A tüdő szerkezeti módosulása (COPD, bronchiectazia, cystás fibrózis, „lépesméz tüdő”): Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas spp, Burkholderia cepacea, S.aureus
- I.v. drogfogyasztók: S.aureus, anaerobok, tbc, P. jiroveci (AIDS)
- Endobronchialis obstrukció, tályogképződés: Anaerobok
- Nemrég alkalmazott antibiotikum: Penicillin rezisztens pneumonococcus, Pseudomonas aeruginosa

A beteg tünetei lehetnek típusosak, mikor „mint a derült égből a villámcsapás” úgy indul el a hidegrázás, láz, mellkasi szűrő fájdalom és rozsdás vagy csak sárgás köpetürítés. Ezekhez társulhat kicsivel később a nehézlégzés. Régebben ezt **típusos pneumoniának** nevezték és úgy gondolták, hogy **baktériumok a kórokozók**, ellentétben a **vírusok, atípusos kórokozók** által kiváltott **nem légúti panaszokkal kezdődő betegségre**, ahol az **izomfájdalom, az ízületi panaszok, a torokfájás, a hőemelkedés, majd később a száraz kénzó köhögés** vezetett el kb. egy hét alatt a pneumoniához. Ezt nevezték **atípusos pneumoniának**. Ma már tudjuk, hogy a tünetek nem annyira a kórokozótól függőek, mint inkább az adott szervezet aktuális immunstatusától. **Egy legyengült szervezett inkább atípusosan válaszol, a tünetek kevésbé típusosak, ezért az atípusos jelzőt ma inkább az intracellularisan növekvő kórokozókra értjük, mint a Mycoplasma pneumoniae, a Chlamydia pneumoniae és a Legionella spp.**

Amennyiben a beteg tünetei felkeltik a pneumonia gyanúját, úgy egy postero-anterior és egy oldalirányú mellkasi rtg felvétel diagnosztikus értékű lehet, mivel **árnyék nélkül általában pneumonia nincs, csak az idősebb, exsiccált betegek 15%-nál kezdetben hiányozhat az árnyék. A mellkasfelvétel jó elkülönítő módszer más állapotok kizárására**, melyek utánozhatják a pneumoniát, valamint az abscessus és a tbc kórismézésében. A mellkas felvétel megmutathat hörgőcarcinomát vagy pleuralis folyadékgyülemet is.

Gyakrabban előforduló kórokozók által okozott radiológiai eltérések jellegzetessége:

A radiológiai kép jellege

Kórokozó

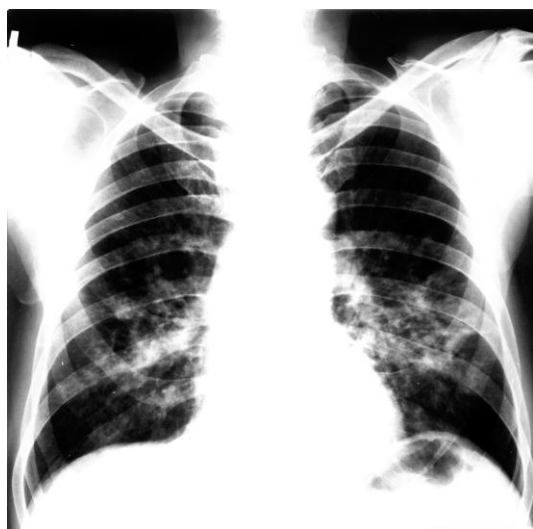
Fokális infiltrátum

Pleurális infiltrátum

Általában bakteriális eredetű

Üregesedés	Bakteriális tályog, gomba, tbc, Nocardia
Miliáris	Tbc, gomba
Gyors, multifokális progresszió	Legionella, Pneumococcus, Staphylococcus, Vírusok, Pneumocystis, Mycoplasma, Chlamydia psittaci
Középárnyék kiszélesedés Infiltratum nélkül	Légúti anthrax fertőzés

3.7. ábra: Kétoldali infiltratum: pneumonia



Amennyiben a tünetek és a fizikális vizsgálat pneumoniára utalnak, de a mellkasfelvétel negatív, a HR-CT – ha nagyon indokolt – ilyenkor eldöntheti a diagnózist.

Ha igazoltuk a pneumoniát, akkor az etiológia tisztázására kell törekedni, mert a kezelést nagymértékben elősegíti, enélkül a pneumonia csak syndroma diagnosis marad. Több tanulmány is kimutatta, hogy az otthon szerzett pneumoniák 30 napos mortalitása megnőtt azoknál, akik az első antibiotikum dózisukat 8 órán túli késéssel kapták meg.

Nagy hangsúlyt kell fektetni a **megfelelő köpetminta** vételére, amit Gram festésre és tenyésztésre kell küldeni. Fontos, hogy a köpetminta **az alsó légutakból** származzon. Ez azzal igazoljuk, hogy kisebb nagyításban a mikroszkóp egyetlen látómezejében <10 laphámsejt és >25 polymorphonuclearis granulocytá látható. Más, a Gram festéstől különböző speciális festések kimutathatják a Mycobacterium tbc-t (Ziehl-Neelsen), endémiás gombákat, Legionella spp. (direkt fluorescens antitest festés) és a Pneumocystis jiroveci-t.

Szerológiai vizsgálatokat rutinszerűen nem végzünk. Opportunista kórokozó, pl. gombák esetében az ágens kóroki szerepét erősíthetjük meg pozitív szerológiával, convalescenciában vett szerológiai minták pedig segítségünkre lehetnek járványtani szempontokból. Aspergillus fertőzésben a galactomanán és a szövettani kimutatás lehet diagnosztikus értékű. A Legionella és a Streptococcus esetén a vizeletből vett antigén kimutatása lehetséges. DNS próbák PCR amplifikációs reakciói segíthetnek a kórokozók kimutatásában, de ez nem rutinvizsgálat a területen szerzett pneumoniák esetében.

A pneumoniát a gyulladásos markerek emelkedése igazolja. A CRP és a granulocyták száma emelkedett. Ha a procalcitonin szint emelkedett, akkor a magas CRP oka bakteriális fertőzés vagy szepszis.

3.3.1.4. A pneumonia kezelése, az antibiotikus terápia alapelvei

Mai gyakorlatunk szerint a bakteriális eredetű pneumoniás beteget antibiotikus kezelésben részesítjük. Ha a bakteriális eredet biztosan kizárható (pl. víruspneumonia esetén), a beteg elvileg maradhatna antibiotikum nélkül is, de mindig számítani kell az immunitás átmeneti legyengülésére, az opportunisták kórokozók fenyegető jelenlétére, ezért – preventív céllal – a legtöbb, nem bakteriális pneumoniában is alkalmazunk antibiotikumot

Régebben a természetes úton előállított, baktericid vagy bakteriosztatikus hatással bíró gyógyszereket nevezték antibiotikumoknak míg a szintetikus, mesterséges módon előállítottakat kemoterapeutikumoknak. Az antibiotikus kezeléssel nemcsak a baktériumokra és a kezelt szervezetre hatunk, hanem a környezetet is megváltoztatjuk, mivel szelektáljuk az ellenálló baktériumtörzseket (patogenitásuktól függetlenül), elősegítve a rezisztensebb fajták elterjedését.

Az antibiotikus terápia és az antibiotikumok előállítása állandó versenyfutás a rendkívül gyorsan alkalmazkodó és rezisztenssé váló baktériumokkal.

Az antibiotikumok klinikai hatékonyságát meghatározó tényezők

- 1.) A fertőzést okozó baktérium in vivo érzékenysége egy adott antibiotikummal szemben. Ezt az érzékenységet az in vitro körülmények között meghatározott antibiotikum rezisztenciából következtetjük.
- 2.) Az antibiotikum koncentrációja az infekció helyén.
- 3.) A kórokozók morfológiai és funkcionális tulajdonságai, melyek az antibiotikumokkal szembeni ellenállást meghatározzák. A **lysosim**, melyet természetes antibiotikumként is említünk, hasítja a sejtmembránt, ezzel a Gram pozitív kórokozókra hat. A Gram negatív törzsek már ennél ellenállóbbak, nem beszélve a mycobacteriumok lipidben gazdag sejtmembránjáról, mely igen megnehezíti vagy lehetetlenné teszi az antibiotikumok hatékonyságát.
- 4.) Az immunválasz humorális vagy celluláris komponenseinek túlsúlya a védekezésben.

Egy antibiotikus kezelés kezdetén az alábbi kérdésekre kell válaszolni:

- mi a kórokozó?
- melyik antibiotikum hatásos az ismert vagy feltételezett kórokozóra?
- milyen szöveti koncentrációt tudunk az alkalmazandó szerrel elérni?
- mekkora dózisban, milyen úton (per os, i.v., i.m.) adjuk a gyógyszert?
- milyen gyakorisággal adjuk az antibiotikumot?
- kell-e kombinálni, vagy elegendő a monoterápia?
- mennyi ideig adjuk az antibiotikumot?

Az antibiotikum kiválasztásának szempontjai

- 1.) A kiválasztott szer hatékony legyen a kórokozóval szemben. Ezt az adott antibiotikum hatásspektrumának ismeretében kell eldönteni. Ehhez az antibiogram vagy rezisztencia szolgálta adatok csak megközelítő választ adhatnak, ezért a megfelelő fenntartással kell ezen adatokat fogadni. Az elvégzett vizsgálat egy adott pH, szöveti pO₂, ionkoncentráció és antibiotikum koncentráció mellett sem mindenben azonos az in vivo körülmények között végzetthez képest.

Pl: penicillin származékok, cephalosporinok hatékonyak Gram pozitív és negatív baktériumok esetén, ha nincs ellenük rezisztencia, de nem hatnak az atípusos kórokozókra, mivel a sejtfallal, melyre hatásukat összpontosítják, vagy hiányzik

- (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae) vagy a kórokozó intracelluláris szaporodik (Legionella ssp).
- 2.) A választott antibiotikum képes legyen eljutni az infekció helyére vagy penetrálni intracellulárisan. Ez a választott antibiotikum dóziséjától és a farmakokinetikai tulajdonságaitól függ.
Pl. fluorokinolonoknál a dózis emelése jelentősen fokozza a hatás erejét.
 - 3.) A kiválasztott antibiotikum hatásspektruma a klinikai kép súlyosságával legyen arányban.

Az antibiotikus terápia célja, hogy az infekció helyén megfelelő gyógyszerkoncentrációt biztosítsunk, legalább olyan hosszú időre, hogy ez a szervezet számára a kórokozó megsemmisítésére elég legyen.

Az antibiotikum választást az egyes kórokozók helyi rezisztencia viszonyai is nagymértékben befolyásolják.

Ennek elérésére az antibiotikumok két fontos tulajdonságát kell megismerni:

- 1.) A **farmakokinetika** határozza meg az *antibiotikum koncentrációját – az időhöz viszonyítva – a* szérumban, a szövetekben és a test különböző folyadékjaiban, de ami a kezelés szempontjából a legfontosabb *az infekció helyén*. A farmakokinetika foglalkozik az abszorpcióval, a distribúcióval, a metabolismussal és az excretióval.
- 2.) A **farmakodinamika** feladata vizsgálni az *összefüggéseket a gyógyszerkoncentráció és az antimikrobiális hatás között*.

Az antibiotikumoknak eltérőek a kinetikai jellemzői és ezeknek az ismerete igen fontos egy hatásos terápia esetében. Az antibiotikumok antimikrobás aktivitását különböző farmakodinamikai eljárással határozzuk meg.

I) MIC (minimal inhibitory concentration),

II) MBC (minimal bactericidal concentration)

III) és a perzisztáló hatások:

- a.) a PAE (post-antibiotic effect) amely az antibiotikus terápia leállítását után még megmaradt baktériumok növekedését gátló hatást jelent.
A PAE jelenléte és időtartama a kórokozó és az antibiotikum típusától függ. Ismert a makrolid-családhoz tartozó azithromycin posztantibiotikus hatása.
- b.) a sub-MIC koncentráció, mely lassíthatja a baktériumok növekedését, és meghosszabbítja a PAE-t,
- c.) valamint a leukocyták posztantibiotikus hatása, amely a kórokozókat érzékenyebbé teszi a leukocyták tevékenységével szemben.

Alacsony vagy magas gyógyszerkoncentráció?

A bactericid aktivitásuk szerint az antibiotikumok három fő csoportra oszthatók:

1.) Bactericid hatásuk már minimális koncentráció elérésekor jelentkeznek, és a megemelt dózis már nem növeli ennek erejét. Ezek a szerek – ide tartoznak a penicillinek, cefalosporinok és az aztreonam – kb. a MIC négyszeres koncentrációját elérve fejtik ki maximális hatásukat, és ahogy a koncentráció a MIC alá süllyed, a megcélzott baktériumok újra gyorsan növekedni kezdenek. Az idesorolt antibiotikumok hatását javítja a MIC feletti időtartam hossza is. Ennek a csoportnak kevés vagy egyáltalán nincs is PAE hatása a Gram negatív bacillusokkal szemben, annak ellenére, hogy szinte mindegyik antibiotikumnak van PAE hatása a Gram pozitív coccusokra. Tehát az ehhez a csoporthoz tartozó antibiotikumok használatakor fontos az időtartam amely alatt a kórokozó ki van téve a szer hatásának. Így a bactericid aktivitás inkább az időtartamtól, mintsem a dózis nagyságától függ, vagyis gyakrabban kell őket adagolni esetleg folyamatosan. Specifikusan a MIC feletti idő a legmeghatározóbb tényező.

2.) A második csoport abban hasonlít az elsőhöz, hogy ezek is a MIC szintjén hatásosak de, abban különböznek az első csoporttól, hogy tartósabb a PAE hatásuk. Ide tartoznak az imipenem és más carbapenemek, a vancomycin, a clindamycin és a makrolidok. Az expositiós időt újra kell említeni, mert a hatékonyság fontos paramétere, de nem szükséges MIC feletti értékeket elérni az adagolási idő alatt. A carbapenemeknek kifejezett PAE hatásuk van, ami pár óránál tovább tart, és a Gram negatív baktériumokra, főleg a *Pseudomonas aeruginosa*-ra érvényes.

3.) A harmadik csoportba tartoznak az aminoglikozidok, a kinolonok és a metronidazol. Ezek igen erősen koncentráció-dependens aktivitást mutatnak. Minél magasabb az adott antibiotikum koncentrációja, annál gyorsabban és hatékonyabban ölik meg a baktériumokat. Mivel ezek a gyógyszerek gátolják a proteinek és nucleinsavak szintézisét, hosszabb PAE hatást váltanak ki a Gram negatív bacillusokra és a streptococcusokra, így ennél a csoportnál az adagolásnál más paramétereket kell figyelembe venni. Mindig a maximális koncentráció elérésére kell törekedni, de az adagolások közötti idő hosszú lehet, mivel a PAE-hatás megelőzi a baktériumok növekedését akkor is, mikor már a szérumban alacsony a koncentráció.

A MIC idejének meghosszabbítása

Az a tény, hogy egy bizonyos antibiotikum milyen hosszú időre marad a MIC feletti szérumszinten, a gyógyszer tulajdonságaitól és az adagolástól függ. A hosszabb felezési idővel rendelkező gyógyszereknek az az előnyük a rövid felezési idővel rendelkezőkkel szemben, hogy hatékonyabbak, és ugyanazt a gátlási szintet alacsonyabb dózisban is elérhetik. A legtöbb hosszú felezési idővel rendelkező béta lactam antibiotikum nagy affinitással kötődik a szérumproteinekhez. Annak ellenére, hogy az in vitro kísérletek azt mutatták, hogy csak a szabadon (nem fehérjekötésben) lévő antibiotikumoknak van hatásuk, ez a feltétel, úgy tűnik, nem szükséges in vivo körülmények között. Egyes alacsony molekulású szérumpeptidek, amelyeket még nem sikerült izolálni, kifejezetten javítják a cefalosporinok Gram negatív-ellenes hatását. Ez a hatásjavítás nem vonatkozik a Gram-pozitívokra, pl. a *staphylococcus*-ra. A béta-laktámok proteinekhez való kötődése inkább meghosszabbítja, mint csökkenti a MIC feletti időtartamot. Ezt a hatást főleg azoknál a béta lactamoknál vesszük észre, melyek elsődlegesen glomeruláris filtrációval eliminálódnak. Azoknál a béta-laktám szereknél, amelyek elsődlegesen tubuláris filtrációval ürülnek, a proteinekhez való kötődés csökkenti a MIC feletti időtartamot. Például az oxacillin tubuláris filtrációval eliminálódik, ezért a magas szérumprotein- kötődés nem befolyásolja az eliminációs rátát, és a MIC feletti idő rövidebb lesz a methicillinnel összehasonlítva. Másrészt a ceftriaxon glomeruláris filtrációval ürül, ezért a szérum-proteinekhez való magasabb kötődés lassítja az eliminációs rátát, így az antibiotikum hosszabb ideig marad a MIC felett, mint a ceftazidim, amely kevésbé kötődik a szérumproteinekhez.

Az adagolás módja

Az adagolási mód szintén befolyásolhatja a antibiotikum MIC feletti szérumszintjét. Az i.m. adagolás, mivel lassítja a gyógyszer felszívódását, megnyújtja a MIC feletti időt az i.v. adagolással összehasonlítva. Ez a hatás viszont a legtöbb gyógyszer esetében nem több, mint két óra. A folytonos adagolás megnyújthatja a MIC feletti időt, de csak ha a gyógyszer legalább 12 órán át stabil marad, nem bomlik le. Abban az esetben, ha az antibiotikum nem stabil 12 órán át, az intermittens adagolást kell választani. A folytonos adagolás ideális lenne a rövid felezési idővel rendelkező béta-laktámok esetében. Folytonos adagoláskor kevesebb napi adagra lenne szükség, mint ha intermittensen adagolnánk a gyógyszert. Úgy tűnik, hogy a folytonos adás jobban gátolná a rezisztens streptococcus és enterococcus mutánsok megjelenését, mint az intermittens adagolás. A folytonos adagolásnak egyik nemkívánatos

következménye a mellékhatások potenciális növekedése, mivel az oldatban lévő antibiotikum lebomlására és résztermékek megjelenésére és hatására több idő van. Számtalan tanulmány is kimutatta, hogy a penicillinek feloldását követő azonnali felhasználáskor sokkal kevesebb mellékhatást észlelhetünk, mint amikor folytonos infúziót alkalmazunk. Az intermittens adagolás a hosszú felezési idővel rendelkező béta lactam antibiotikumoknál ajánlott. A gyógyszer stabilitása az, ami döntő kell, hogy legyen, ha intermittens vagy folytonos kezelés között akarunk dönteni.

A legtöbb antibiotikum stabil marad szobahőmérsékleten legalább 24 órán át. Egyeseknek még ennél is hosszabb a stabilitási ideje. Ilyen például a ceftriaxon, amely 74 órán át is stabil maradhat szobahőmérsékleten.

A területen szerzett pneumoniák antibiotikus kezelése

A pneumoniák kezelésére számos nemzeti szakmai társaság tett ajánlatot. Érdemes a helyi irányelveket alkalmazni, mert a kezelés ennek alapján bizonyítottan hatékonyabb, Az otthon szerzett pneumoniákat több szempontból is osztályozhatjuk. Ez a beosztás figyelembe veszi a leendő kezelés helyét (ambuláns, kórházi vagy intenzív osztályos), a cardiopulmonaris társbetegségek hiányát vagy jelenlétét (COPD, congestiv szívelégtelenség) és a “ módosító tényezők” (penicillin rezisztens Pneumococcus, Gram-negatív fertőzés vagy Pseudomonas aeruginosa lehetősége) halmozódását.

A beosztás szerint az alábbi betegcsoportokat különböztetjük meg

I.) csoport: ambulánsan kezelt, cardiopulmonaris betegség és módosító tényezők nélkül,

II.) csoport: ambulánsan kezelt, cardiopulmonaris betegséggel (CCM vagy COPD) és/vagy módosító tényezőkkel,

III.) csoport: kórházban kezelt:

- a) cardiopulmonaris betegség és/vagy módosító tényezők jelen vannak
- b) cardiopulmonaris betegség és módosító tényezők nincsenek jelen

IV.) csoport: intenzív osztályon kezelt:

- a) Pseudomonas módosító tényező jelen van
- b) Pseudomonas módosító tényező nincs jelen

Az otthon szerzett pneumoniák csoportosítása illetve antibiotikum kezelése kórokozók és rizikófaktorok szerint

A pneumonia diagnózisa esetén az antibiotikus terápiát azonnal el kell indítani, még mielőtt a kórokozó és az antibiotikus érzékenység rendelkezésünkre állna. Szerencsés esetben ez legfeljebb 48 óra múlva vehető igénybe, de sajnos, még a mostani adatok szerint is a pneumoniák több mint 50%-ban a kórokozót nem sikerül kimutatni. Ezért fontos az alábbi terápiás útmutató, mert statisztikai adatok szerint tanácsot ad az empirikus kezelés elkezdésére. Gyakran ez a kezelés sikeres és később nem szorul terápiás korrekcióra.

Elfogadott tényként kezeltük, hogy az otthon szerzett pneumoniák oka általában egy kórokozó (monoetiológiai), míg a nosocomialis, kórházban szerzett tüdőgyulladások esetén több mint 40%-nál több kórokozó (plurietiológia) is szerepet játszhat. Gyakori a légúti vírusfertőzések után kialakuló S.pneumoniae vagy S.aureus pneumonia.

Az utóbbi időben igazolódott, hogy az otthon szerzett pneumoniák is lehetnek plurietiológiásak elejétől fogva, főleg egy atípusos, intracellulárisan fejlődő ágens és egy bakterium közös fellépése esetén. Ezt ki is mutatták, de a terápiás eredmények is sokkal jobbak voltak ott, ahol eleve egy makrolid vagy fluorokinolon is volt az antibiotikus kombinációban.

Otthon kezelhető pneumonia: alapbetegség és/vagy 65 évnél idősebb beteg

Alapbetegségnek minősül:

- COPD
- diabetes mellitus
- krónikus veseelégtelenség
- szívelégtelenség
- bármilyen etiológiájú előrehaladott májbetegség
- egy éven belüli kórházi kezelés otthon szerzett pneumonia miatt
- tartós szteroid kezelés
- előrehaladott malignus betegség

Otthon szerzett pneumonia miatt kórházi kezelést igénylő beteg

A nemzetközi tapasztalatok szerint a kezdő terápiának az atípusos kórokozó ellen is hatékonynak kell lennie. **Az antibiotikum kiválasztásánál figyelembe kell venni, hogy milyen antibiotikummal volt előkezelve ambulánsan a beteg. Ha a makrolid kezelés volt sikertelen, akkor béta-laktámot vagy légúti fluorokinolont adjunk, ha a béta-laktám kezelés nem hozott megfelelő eredményt, akkor makrolidet vagy légúti fluorokinolont vegyünk igénybe.**

A megkezdett terápiát a kórokozó valószínűsítése után célszerű célzottan, monoterápiával folytatni (ha a S.pneumoniae a kórokozó, akkor a macrolidet hagyjuk el, ha viszont atípusos (C.pneumoniae, M. pneumoniae), akkor a béta-laktámot kell kihagyni a kombinációból.

A parenterális kezelést, ha lehetséges, a lehető leggyorsabban át kell váltani per os kezelésre. Erre akkor kell sort keríteni, ha a beteg állapota stabilizálódott, a per os adott antibiotikum várhatóan jól fel fog szívódni, és a laboratóriumi paraméterek egyértelműek.

Ebben a terápiás csoportban már várható, és előfordul a Pseudomonas aeruginosa okozta fertőzés. Akkor kell gondolni az ágens lehetséges előfordulására, ha rizikótényezők vannak jelen ez irányban, például bronchiectasiával járó súlyos COPD, vagy cysticus fibrosisban szenvedő beteg. Ebben az esetben pseudomonas ellenes hatással rendelkező parenterális szerek: carbapenemek (imipenem, meropenem), piperacillin/tazobactam, cephalosporinok (ceftazidim), aminoglycozidok, vagy fluorokinolonok (ciprofloxacin) adása javasolt.

Az intenzív kezelést igénylő betegeknek a S.pneumoniae, a Legionella pneumophila, a S.aureus a leggyakoribb kórokozók. A Gram-negatív baktériumok ott fordulnak elő, akiknél alapbetegségként fennállhat: (Diabetes Alcoholic Nosocomial COPD Elder).

Pseudomonas leggyakrabban a bronchiectasiás, cysticus fibrosisos, COPD-s, roncsütös vagy csak gyakran hospitalizált betegnél fordul elő, és okoz pneumóniát.

Minél előbb kóroki diagnózisra kell törekedni, és forszírozni az invazív légúti váladék mintavételét: BAL, miniBAL, PBS (protected brush specimen=védett katéterkefés mintavétel).

Légúti fluorokinolonok monoterápiában való alkalmazása esetén a dózis duplája legyen a szokottnál: levofloxacin napi 1000mg, moxifloxacin napi 800mg.

Aspirációs vagy abscedáló pneumonia gyanúja esetén anaerob-ellenes aktivitással rendelkező antibiotikum (is) választandó (clindamycin, metronidazol, légúti fluorkinolonok).

Várhatóan multirezisztens Gram-negatív pálca (Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa spp., stb) esetén béta-lactám + aminoglycozid kombináció javasolt: β -lactam, ceftazidim, cefepim, piperacillin/tazobactam, imipenem, meropenem, aminoglycozid: netilmicin, amikacin).

Légúti fluorokinolonok (levofloxacin, moxifloxacin) is alkalmazhatók első választandó szerként súlyos legionella fertőzés esetében.

Javasolt pathogén-specifikus antibiotikus terápia közösségben szerzett pneumonia esetén:

Kórokozó	Elsődlegesen használandó antibiotikum
Streptococcus pneumoniae -penicillin-érzékeny -penicillin-rezisztens	Penicillin G; amoxicillin Cefotaxim, ceftriaxone, fluorokinolone, vancomycine, más érzékenység alapján választott szerek.
Haemophilus influenzae	II. vagy III generációs cephalosporinok, doxycycline, beta-lactam/beta-lactamase inhibitor, azithromicin, TMP-SMZ.
Branhamella catarrhalis	II. vagy III. generációs cephalosporinok, TMP-SMZ, macrolide, beta-lactam/beta-lactamase inhibitor.
Legionella species	Macrolide±rifampin, fluorokinolon egyedül.
Mycoplasma pneumoniae	Doxycycline, macrolide
Chlamydia pneumoniae	Doxycycline, macrolide
Anaerobok	Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor, clindamycin.
Enterális Gram negatívok	III.generációs cephalosporinok ± aminoglycosidok; carbapenem
Pseudomonas aeruginosa	aminoglycosidok + (ticarcillin, piperacillin, mezlocillin, ceftazidime, cefepime, aztreonam vagy carbapenem.
Staphylococcus aureus -methicillin érzékeny	(nafcillin vagy oxacillin)±(rifampin vagy gentamycin)
-methicillin rezisztens	vancomycin±(rifampin vagy gentamycin) vagy teicoplanin.
Bacillus anthracis	(ciprofloxacin vagy doxycycline) és két szer az alábbiak közül: rifampin, vancomycin, penicillin, ampicillin, imipenem, clindamycin, vagy clarithromycin.
Influenza „A” (immunkárosodott egyéneknél, az első 48 órában)	Amantadine, Rimantidine, Oseltamivir, Zanamivir.
Influenza „B” (immunkárosodott egyéneknél, az első 48 órában)	Oseltamivir, Zanamivir.

A kezdő empirikus antibiotikum-kezelés hatástalansága

A hatástalanságnak több oka lehet. Leggyakrabban a kórokozó nincs az adott antibiotikum hatásspektrumában, vagyis a kezelés “nem fogja” a kórokozót, a dózis nem megfelelő, vagy az alapbetegségek miatt a beteg védekezése nem megfelelő.

Gyakran fordul elő, hogy az alkalmazott béta-lactám antibiotikum nem hat az atípusos kórokozókra, mert ezeknek nincs sejtmembránjuk és nincs hol kifejtsse hatását, ezért ilyen esetben makroliddal vagy kinolonnal kell folytatni vagy kiegészíteni az elkezdett terápiát.

Az antibiotikumra adott válasz a *S.pneumoniae* esetében gyorsabb, mint más ágens esetében, de ilyenkor is csak 2-4 nap alatt lesz láztalan a beteg.

A radiológiai kép progressziója enyhe vagy középsúlyos esetekben a kezelés 1-2 napjában nem bír különösebb jelentőséggel, de a kezdettől fogva súlyos pneumoniában rossz prognózis jele lehet.

A lassúbb javulás vagy állapotromlás esetén gondolni kell lokális szövődményekre is, mint empyema, abscessus.

A radiológiai kép 3-4 hét alatt szívódik fel teljesen fiatal betegek esetében, viszont ez a felszívódás hosszabban tart idősebb betegeknél. Amennyiben a terápiára nem reagáló esettel állunk szembe, további lépéseket kell tenni: hemokultúra, invazív beavatkozások az etiológia tisztázására, mellkas CT az alapbetegség kiderítésére, vagy egyéb lázat okozó kórok felderítésére.

Az antibiotikum-kezelés sikertelensége mögött nem infekciós eredetű betegség, malignus folyamatok, autoimmun körképek, gyógyszer hiperszenzitivitás és gyakran pulmonalis embolizáció áll. Ez utóbbi felderítésére különösen oda kell figyelni, mert a terápia életmentő lehet.

Az antibiotikumok főbb csoportjai

I.) Béta-laktámok

a.) Penicillinek: A penicillinek ma is a leghatékonyabbak és legkevésbé toxikus szerek közé tartoznak. Igen hatékony antibiotikumok, de ma már elég gyakori a rezisztencia velük szemben, és magas az allergiás reakciók aránya is. Több csoportba oszthatók aszerint, hogy ellenállnak vagy nem a baktériumok termelte béta-laktamáz enzim hatásának, mely elbontva a béta-laktám gyűrűt, a bactericid hatást ellensúlyozza.

1.) Béta-laktamáz szenzitív penicillinek

2.) Béta-laktamáz rezisztens penicillinek

3.) Szélesspektrumú penicillinek

4.) Béta-laktamáz inhibitorok és penicillinszármazékok kombinációi

b.) Egyéb béta-laktám antibiotikumok

1.) Cefalosporinok: Ezeket a gyógyszereket generációkra szokás osztani; minél újabb (későbbi, magasabb sorszámú) generációba tartoznak, annál nagyobb a Gram negatív pálcákkal szembeni aktivitásuk. Ez az aktivitásfokozódás rendszerint a Gram pozitívak elleni hatás rovására történik. A felosztás azonos antibakteriális aktivitás és farmakokinetikai hasonlóság alapján történik, első, második, harmadik és negyedik generációs cefalosporinokra.

Első generációs cefalosporinok: cefalotin, cefapirin, cefazolin, cefadroxil, cefalexin, és cefradin.

Második generációs cefalosporinok: cephoxitin, cefuroxim, cefaclor, ceftizoxim

Harmadik generációs cefalosporinok: cefotaxim, ceftriaxon, cefoperazon, cefetamet

Negyedik generációs cefalosporinok: ceftazidim, ceftibuten

2.) Monobactamok

3.) Carbapenemek: Szélesspektrumú béta-laktám antibiotikumok, amely két alkotórészből állnak:

Imipenem: a béta-laktám antibiotikumok új osztályának, a thienamycineknek első tagja.

Cilastatin: specifikus enziminhibitor, amely gátolja az imipenem vesében történő metabolizmusát, így jelentősen emeli a szer szintjét, mivel változatlanul tartja ennek koncentrációját a vizelettractusban. Hatásmechanizmusát tekintve gátolja a vese

dehidropeptidáz- I. enzim aktivitását. Ez az enzim metabolizálja és inaktíválja az imipenemet.

II.) Aminoglikozidok

Félszintetikus antibiotikumok, melyek első képviselője a (nem szintetikus) streptomycin volt. Ide soroljuk a kanamycint, a tobramycint, gentamycint, a netromycint és az amikacint és a spectinomycint.

III.) Makrolidok és lincosaminok

erythromycin, spiramycin, roxithromycin, josamicin, claritromycin, azithromycin.

A clindamycin (Dalacin) 75, 150 és 300 mg tableta, 600 mg-os infúzió formájában kapható. A clindamycin a lincomycin félszintetikus származéka. A baktériumokra több tényező függvényében bakteriosztatikus vagy bactericid hatást fejt ki. Riboszomális szinten gátolja a kórokozók fehérjeszintézisét. Érzékeny fajok: Gram pozitív: Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, a penicillinázt termelő törzseket is beleértve, Streptococcus fajok, kivéve a Streptococcus fecalis. Streptococcus pneumoniae, Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae.

IV.) Tetracyclinek

Doxycyclin: Az antimikrobás hatásspektruma és hatásmechanizmusa hasonló a tetracyclinéhez, annál azonban hatékonyabb. A tetracyclinek szélesspektrumú bakteriosztatikus antibiotikumok, melyek energiaigényes aktív transzport útján jutnak a baktériumsejtbe, a 30 S riboszómához kötődnek, s a fehérjeszintézist gátolják.

V.) Kinolonok

Két típusuk ismeretes: a ***nem-fluorozott kinolonok*** legismertebb képviselője a Nevigramon; a tüdőbetegségek gyógyításában nem használjuk. Annál inkább a ***fluorozott kinolonokat***: ofloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin, orfloxacin, levofloxacin, moxifloxacin.

VI.) Szulfonamidok

Sulfamethoxazol és trimethoprim: **Co-trimoxazole**, **Sumetrolim**, **Potesept**. A sulphamethoxazol a nucleinsav-szintézis zavarát eredményezi, a trimethoprim pedig a dihydrofolsav gátlásával a dihydrofolsav tetrahydrofolsavvá redukálását akadályozza. Hatékony Gram pozitív, negatív és más kórokozókra. Javasolt felső- és alsólégúti fertőzések esetében adagolni, de főleg Pneumocystis carinii okozta pneumoniában.

VII.) Egyéb antibakteriális szerek

Glikopeptid antibiotikumok: pl. vancomycin, **Vancocyn-CP** formájában 500 mg-os hatóanyagot tartalmaz. A baktériumok sejtfalszintézisének gátlásával fejtik ki hatásukat de egy korábbi fázisban hatnak, mint a béta- laktám antibiotikumok, ugyanis a glikopeptid-szintézist károsítják. Ugyanakkor a cytoplasma-membránt is károsítják, továbbá képesek az RNS-szintézis szelektív gátlására, a nyugvó sejtekre hatni. A következő kórokozók ellen hatásosak: Staphylococcus aureus, S. epidermidis (a methicillin-érzékeny és rezisztens törzsekre egyaránt), Streptococcus pyogenes,

Polymixinek: Elsősorban Pseudomonas törzsek okozta fertőzésekben javasolt használatuk. Javallatok: Pseudomonas fajok okozta heveny, életet veszélyeztető, más készítményre nem reagáló fertőző megbetegedések kezelése, elsősorban húgyúti infekciók esetében. Enterobacter és Klebsiella pneumoniae okozta bacteriaemia esetében.

Imidazol származékok: metronidazol

3.3.1.5 A pneumoniák kezelése

3.3.1.5.1. A bakteriális légúti infekciók diagnosztikai lehetőségei

Míg egy COPD esetében a bakteriális superinfekciót olyan empirikus tünetekből lehet következtetni, mint a köpet jellegének minőségi és mennyiségi változásai és a fokozódó nehézlégzés, addig a pneumonia diagnózisa nagy valószínűséggel feltételezhető a mellkasfelvételen észlelhető infiltratum jelenlétéből. A mikrobiológiai, vagyis etiológiai diagnosis viszont ennél sokkal problémásabb, mivel még mindig több, mint 30%-ban a legmegbízhatóbb technikai körülmények között vett köpetminták sem hoznak megoldást az etiológiát illetően.

A jelenleg is használatban lévő eljárások a köpet mikrobiológiai feldolgozását illetően:

- a mélylégúti mintából történő Gram festés, amely döntő irányt adhat kezelésünknek azzal, hogy tudatja velünk a létező flóra Gram tulajdonságait, és emellett a granulocyták és a laphámsejtek számáról is információt ad
- a köpet agar tenyésztése (ez a leggyakoribb rutin eljárás)
- bronchialis aspiráció bronchofiberoszkóp segítségével
- bronchoalveolaris lavage (BAL)
- transtrachealis aspiráció (TTA), melyet egy 16-gauge nagyságú tűvel végezhetünk el, a cricothiroid membrán átszúrásával (invazív eljárás)
- percutan tüdőbiopsiás aspiráció (percutaneous lung needle aspiration-PLNA: invazív eljárás)

Az invazív diagnosztikus módszerek használata csak igen súlyos nosocomiális pneumoniák esetében indokolt. A területen szerzett pneumoniák nagyobb részét még mindig a *Streptococcus pneumoniae* és a *Mycoplasma pneumoniae* okozzák.

3.3.1.5.2. A közösségben szerzett pneumoniák kezelése

Elméletileg igen könnyű és egyszerűen megoldható dolognak tűnik. Ha adott a pneumonia diagnózis, és ismerjük a kórokozót, csak ki kell választani azt az antibiotikumot, amire a szóbanforgó kórokozó érzékeny. A gyakorlatban sajnos ez sokszor lehetetlen. A pontos diagnózist az anamnézis, fizikális vizsgálat, mellkasfelvétel és a laboratóriumi adatok birtokában lehet felállítani. Sajnos az első három vizsgálati módszerrel szerzett információk hamarabb a birtokunkban vannak, mint a laboratóriumi vizsgálatok eredménye, így a feltételezett diagnózist a bakteriológiai vizsgálat vagy megerősíti vagy elveti. **Nem lehet a kórokozót a tünetek alapján azonosítani.** További gond, hogy **a laboratóriumi vizsgálatok rendkívüli fejlődése ellenére az esetek 50%-ában még mindig nem tudjuk pontosan meghatározni a kórokozót.**

További kulcskérdés a **pneumonia súlyossági fokának** megítélése. Ebben a következő tényezőkre kell tekintettel lennünk:

- társbetegségek jelenléte
- bizonyos fizikális jelek jelenléte (cyanosis, orrszárnnyi légzés, 30/perc feletti légzésszám)
- laboratóriumi adatok súlyossága (hypoxia, hypercapnia, creatinin emelkedés stb.)
- bizonyos súlyossági fokot jelző radiológiai elváltozások.

Mivel a közösségben szerzett pneumoniák súlyossági fokát illetően a legtöbb tanulmányban konszenzus alakult ki, így az alábbi elváltozások jelenléte a betegség súlyosságát jelenti: légzési elégtelenség, 30/min-nál nagyobb légzési ráta, szeptikus szindróma vagy shock jelenléte, kiterjedt radiológiai elváltozások a mellkasfelvételen. Ehhez főleg Kanadában és az USA-ban még hozzáteszik a szepszis extrapulmonális jeleit és a mechanicus lélegeztetés szükségességét is.

A klinikai megfigyelések és az összegyűlt tapasztalatok alapján megpróbálható összefüggésbe hozni a specifikus baktérium jelenlétét egy bizonyos betegcsoporttal vagy ennek jellegzetességeivel. Ennek megfelelően az idősebb és kísérőbetegségekben is szenvedő betegeknél nemcsak a *S.pneumoniae*, hanem a *H.influenzae* és a Gram-negatív fertőzés gyakorisága a jellemző. Ha a pneumonia súlyosnak mutatkozik, akkor a *S.pneumoniae*, *L.pneumophila* és a Gram-negatívak, ezek közül is főleg a *Ps. aeruginosa* lehetősége merül fel. Ennek megfelelően a kezdeti, empirikus kezelés elindításakor az említett kórokozók ellen hatásos antibiotikumokat kell figyelembe venni elsősorban.

3.3.1.5.3. A nosocomialis vagy kórházban szerzett pneumoniák kezelése

Az antibiogram in vitro adatai, melyet standard technikai körülmények között végeznek el, felvilágosítanak a baktérium és az antimikrobás szer közötti kölcsönhatásról még akkor is, ha az in vivo interakciót számos, a laborban nem reprodukálható tényező befolyásolhatja. Ilyen az inokuláció nagysága (a bejutott kórokozók száma), a bakteriális tok és produktumok jelenléte, bakteriális adhéziós faktorok a sejthez és különböző mikrokörnyezeti tényezők: sejttörmelékek, pH (gyakran savas a purulens helyen), a kötő proteinek jelenléte, az antibiotikumok számára fenntartott binding helyek, a gyógyszer biotranszformációja. A felsorolt tényezők mind felerősíthetik vagy csökkenthetik az antibiotikum hatását.

Empirikus terápia: Ha a fertőzés eredete nem tisztázott, konvencionálisan szélesspektrumú antibiotikumot szoktunk használni. Az empirikus antibiotikus terápia kiválasztásánál a következő tényezőket kell figyelembe venni:

- 1.) Az adott osztály vagy intenzív osztály uralkodó nosocomiális flórája és előfordulási rátája.
- 2.) Az előző infekciók alkalmával észlelt kórokozók rezisztenciája.
- 3.) A súlyos bronchopulmonalis megbetegedések jelenléte (COPD, bronchiectasia, cysticus fibrosis) fokozza a *P. aeruginosa* vagy *S. aureus* fertőzésének veszélyét.
- 4.) Az adott országban, földrészen észlelt nosocomialis fertőzéseket okozó ágensek statisztikai előfordulása (USA: *P. aeruginosa* 17,2%, *S. aureus* 14,6%, *Enterobacter* spp. 10,4%, *H. influenzae* 6,4%, *E. coli* 6,4%. Franciao: *P. aeruginosa* 25,6%, *Streptococcusok* 17,9%, *S.aureus* 15,3%, *H. influenzae* 10,2%. Egyéb európai intenzív osztályokon történt felmérés szerint: *P. aeruginosa* 29,8%, *S. aureus* 31,7%, *C. albicans* 14,0%, *Streptococcusok* 10,6%, *Acinobacter* spp. 9,9%.)

A leggyakoribb empirikus antibiotikus kombináció egy aminoglikozidot használ egy II. vagy III. gen. cefalosporinnal vagy vancomycinnel vagy mindkettővel. Egy ilyen kombináció „foghatja” a Gram-negatívokat, beleértve a *P. aeruginosát*, a *Serratia marcescens*t, *Enterobacter cloacae*-t vagy az *Acinetobacter* spp.-t, de a *S. aureus*t is. Ha az eset feltételezi az anaerob jelenlétét természetesen aerob baktériumokkal együtt, főleg mechanikusan lélegeztetett betegeknél, akkor javasolt a clindamycin vagy cefoxitin vagy metronidazol adása is. Ha legionellosisra van gyanúnk, akkor i.v. erythromycint kell adni. Mindegyik empirikusan adott antibioticumot i.v. kell adni. Emellett szükség lehet oxigénterápiára, a felsőlégutakban pangó váladék leszívására vagy az aszisztált lélegeztetés elkezdésére.

3.3.1.5.4. Antibiotikum rezisztencia

Az antibiotikus terápia sikertelenségének egyik oka a nem jól irányzott antibakteriális hatáson kívül a rezisztencia kialakulása.

A rezisztencia növekedése folyamatos problémát okoz, és összefüggésben áll az antibiotikum-terápia elterjedésével. Penicillin rezisztens *Pneumococcus* törzsekről akkor beszélünk, ha a

MIC>0,12-1,0 $\mu\text{g/ml}$ (intermediér fokú rezisztencia) vagy $\geq 2,0$ $\mu\text{g/ml}$ (magas fokú rezisztencia). Ha a penicillin rezisztencia MIC $\geq 4,0$ $\mu\text{g/ml}$, akkor a kórokozó által előidézett pneumonia mortalitási mutatója emelkedik. A penicillin rezisztenciához gyakran társul in vitro rezisztencia cephalosporinokra, macrolidokra, doxycyclinre, SMZ/TM-re, ami egyes helyeken elérheti 42, 52, 61 vagy akár 91%-ot is. Az új légúti fluorokinolonok, a ketolidok, a linezolid és a vancomycin továbbra is aktív a penicillin rezisztens pneumococcuszal szemben. A mechanizmusok, amelyek a mikroorganizmusok rezisztenciájához vezetnek, az alábbiakban foglalhatók össze:

1.) Aktív hatóanyagok enzimatis úton történő inaktiválása. Ennek során inaktív termékek keletkeznek. Például a béta-laktamáz enzim hidrolizálja a penicillineket és a cefalosporinokat, a chloramphenicol acetyláció következtében inaktiválódik, az aminoglikozidok acetyláció, foszforiláció és adeniláció következtében veszít el hatékonyságát.

2.) Az antibiotikum hatáshelyeinek (target sites) megváltozása, módosulása. Például a PBPs- (penicillin binding proteins) megváltozása a béta-laktámokkal való interakció lehetőségét szünteti meg. Vagy a staphylococcus 23 S rRNS metilációja a macrolidokkal szembeni rezisztenciát hozza létre és terjeszti, mivel megszűnik az a hely, ahol az antibiotikum gátolni tudná a proteinszintézist. Az E.coli esetében a DNS-giráz aminosavszekvenciájában történt szubsztitúció okozza a kinolonokkal szembeni rezisztenciát.

3.) Impermeabilitás. Például a chloramphenicolal, tetracyclinnel és kinolonokkal szembeni rezisztencia alapja a csökkent külső sejtfal porin proteintermelés (OmpF = wide-channel outer membrane porin protein). Az E.coli-ban a sejtfal csökkent átjárhatóságát okozza az említett mechanizmus.

4.) A specifikus transport mechanizmusok csökkenése. Például a baktérium elveszti az aminoglikozidok felvételéhez szükséges energia-dependens fázist (EDP-1), vagy a tetracyclinek és fluorokinolonok energia-dependens bejutása Gram negatív baktériumok esetében.

Egyes esetekben több, mint egy rezisztenciát okozó mechanizmus is szerepet kaphat, mint például egyes Gram negatívok, főleg a Pseudomonas esetében, amely csak alacsony aktivitású béta-laktamáz enzimet képes termelni. Az infekció helye el van árasztva béta-laktám antibiotikummal, de a baktérium fenotípusosan mégis rezisztens lehet, mivel csökken a membrán permeabilitása, és így elég lassan jut csak a sejt belsejébe a szer, amit aztán hidrolizálnak a periplazmatikus térben jelenlevő enzimek.

Egyes kórokozók eleve nem rendelkeznek specifikus *target site*-tal, mint például a Mycoplasma pneumoniae, melynek nincs peptidoglikán sejtfala, így a béta-laktám sejtfalszintézis-inhibitoroknak nincs hatásuk velük szemben.

3.3.1.5.5. Antibiotikum-allergia

Az antibiotikus terápia következtében jelentkezett a legtöbb allergiás reakció, valószínűleg azért, mert jelenleg is az összes terápia több mint 30%-át teszi ki. Az igen gyakori antibiotikus terápia következtében jelentkeznek az azonnali, későbbi és igen késői mellékhatások.

A legfélelmetesebb szövődménye az antibiotikus terápiának az **anaphylaxiás shock**, amely az életet veszélyeztetheti hirtelen és váratlan megjelenésével. A későbbi reakciók különböző bőrkiütések és gyulladások formájában jelentkezhetnek.

Az azonnali reakció immunológiai hátterét az I. típusú allergiás-anaphylaxiás reakció képezi. Itt a béta-laktám gyűrű lebomlási termékei ellen irányul IgE és IgG4 válasz. A legfontosabb antigének a: benzylpenicilloate és a benzylpenicillin. Ennek megfelelően használják bőrpróbák elvégzésére a kevésbé allergizáló benzylpenicilloyl-poly-L-lysin (BPO-PLL). A penicillin-allergia diagnosztikus nehézségét az is adja, hogy sokszor **a bőrpróba**

elvégzése is veszélyes lehet, életveszélyes anaphylaxiás shockot idézhet elő. Ezért ott, ahol az anamnézisen világosan szerepel anaphylaxiás shock penicillinre, nem szabad bőrtesztet végezni. Ilyenkor a penicillin helyett macrolidokat használunk vagy az antibiotikum érzékenység szerint a nem veszélyes készítményt. Ha fennáll a gyanú az allergia lehetőségére és ez mindig olyankor igaz, ha már a beteg részesült ilyen antibiotikus terápiában, ekkor történik az allergizáló szenzibilizálódás, akkor történjék bőrpróba. **A bőrpróba (§2.6.) mindig a törzsoldatnak, közvetlen a porampulla feloldása után, legalább 100 vagy 1000-szeres hígítása után kezdődjék prick formájában**, mikor egy cseppet teszünk a beteg alkarjára, és ha nem észlelünk pár perc elteltével allergiára utaló tüneteket (szem- és garatviszketés, duzzanat, urticaria, szédülés), akkor a bőr felületét karcoljuk meg és várjunk 15 percet. Ha bármilyen csekély jelét észleljük az érzékenység jelentkezésének, akkor letörölhetjük a szert és elláthatjuk a beteget (**Tonogén, antihisztamin, calcium készítmény, steroid**). Amennyiben nincs jele az érzékenységnek, akkor folytathatjuk a koncentráltabb oldattal a prick tesztet, majd intracutan is adhatunk antibiotikumot. Az igen koncentrált gyógyszer intracutan fecskendezése bőrpírt hoz létre, ez megtéveszthet bennünket. Ez nem az allergia jele, hanem az irritációé. Az így elvégzett bőrpróba után is csak óvatosan adjuk be az antibiotikumot úgynevezett biológiai teszt után, amikor az antibiotikum első pár ml-t csak igen lassan adjuk be, és figyeljük a beteg reakcióját. Azonnal megszakítjuk, ha bármilyen reakció jönne létre. A későbbi reakciók is lehetnek súlyosak, de ezek inkább csak kellemetlenek, mint életveszélyesek.

3.3.1.5.6. A pneumonia kiegészítő (nem antibiotikus) kezelése

Nem súlyos esetekben a pneumoniák antibiotikus kezelése is elég a betegség teljes gyógyulásához. Kevés olyan betegséget ismerünk, ahol lehetőség nyílik az etiológiai kezelésre, vagyis az antibiotikus kezelésünk arra a kórokozóra irányul amely előidézte a tüdőgyulladást.

A kiegészítő kezelés alatt a jelenlevő tüneteket (láz, fájdalom, köhögés, köpörcsürítés stb.), és a betegség okozta biológiai elváltozásokat (oxigénhiány, légzési elégtelenség, folyadék és elektrolit pótlás stb.) kezeljük, ezért ezt nevezhetjük tüneti kezelésnek is. Azért van szükség erre a kezelésre is, mivel súlyosabb esetekben az okozott elváltozások életveszélyes állapotokat képesek teremteni, és szükség van a gyors és hatékony beavatkozásra.

Elsőként említenénk a láz és fájdalomcsillapítókat. A láz növeli a szervezet oxigén igényeit, fokozza a catabolizmust, szöveti savasodást idéz elő, míg a fájdalom miatt a légzési mozgások korlátozottak és ez a légzés amplitudóját csökkenti és korlátozza a légutak öntisztulási folyamatát, melyhez a mélyebb be- és kilégzés és a hatékony köhögés szükséges. A használható gyógyszerek láz- és fájdalomcsillapítók csoportjába tartoznak mint a rubofen, aspirin, noraminofenazon, NSAID, stb. A lázat általában 38 felett szoktuk csillapítani előtte, főleg, ha hidegrázást is észlelünk, haemoculturát veszünk. Annak ellenére, hogy a láz a szervezet védekezési mechanizmusainak jelenlétére utal, csillapítani kell.

Az egyik igen nehéz kérdés a köpet eltávolítás, vagyis köptetők használata. A gyulladás első napjaiban gyakran száraz a köhögés, majd ezt követően alakul át nedves, bő hörgőváladékká, aminek felszakadását és kiürülését segíteni kell egyrészt megfelelő folyadék bevitellel, másrészt köptetőkkel. A köptetők közül az acetylcystein származékok a leghatékonyabbak, és fluidifikáló hatásuk mellett antioxidáns hatásuk is van, nagyobb dózisban (4-6 gr/ 24 h) gyökfogy szerepet is játszhatnak. A köpet fellazulását segíthetjük inhalációs terápiával is. Aeroszol formájában hörgőtágítókat (béta 2 agonistákat) adhatunk enyhén hypertoniás sóoldat inhalálásával, vagy ha olyan mértékben tapadós, és nem lehet felköhögni, akkor a folyadékpótlás mellett gyógytorna és bronchoszkópos váladék eltávolítás javasolt. Fontos még a súlyos pneumoniákban is a fizioterapeuta által vezetett rekesz torna, eszközös váladék

eltávolítás (KS pipa, forszírozott kilégzés stb). A gyógytorna egyúttal segíti a gyengült izomzat dinamikáját is.

A pneumonia során előállhat hypoxaemiával járó, főleg I. típusu légzési elégtelenség, akár ARDS is. Ilyenkor ajánlott az intenzív osztályos kezelés.

A légzési elégtelenséget okozó állapotot oxigénmaszkkal, noninvazív pozitív nyomásos vagy invazív mechanikus lélegeztetéssel oldjuk meg, addig míg az életveszély elmúlik. Ameddig csak lehet, az invazív lélegeztetés kerülendő.

A gyulladás, láz, toxicus-szeptikus állapot alatt a labor értékek szoros ellenőrzése nagyon fontos. Ellenőrizzük az elektrolitokat (Na, K, Ca szintet) urea, creatinin, glükóz, májenzimek és vérkép alakulását is, és az észlelt elváltozásokat korrigáljuk, pótoljuk egészen a transzfúzióig, ha a szepszis következtében súlyos anaemia, thrombocitaemia vagy leucopenia alakul ki.

A társbetegségek egyidejű kezelése természetesen magától érthető (COPD, ISZB, hypertonia, diabetes mellitus, veseelégtelenség, stb.).

Az utóbbi években statisztikai adatok bizonyították, hogy a statinokkal is kezelt pneumóniás betegek mortalitása lényegesen alacsonyabb, mint azoké, akik ezt a szert nem szedik. A lehetséges mechanizmus a statinoknak a gyulladásos folyamatra gyakorolt kedvező hatása lehet.

A láz megszűnése, a klinikai állapot javulása, a fizikális jelek javulása és a radiológiai infiltratum felszívódása jelzi a beteg gyógyulását. Fontos a CRP és a procalcitonin alakulása. Minden esetben, még teljes gyógyulást követően is tanácsos a beteget kontrollra visszahívni, hogy a radiológiai képet több nap távlatában is ellenőrizzük. Amennyiben nincs teljes regresszió, mellkas CT és bronchoszkópia javasolt az adott helyzet felmérésére.

3.3.2. A tüdőtályog Dr. Brugós László

A tüdőtályog ritkán primér jelenség, általában szövődményként jelenik meg, mikor a gyulladt terület belsejében szöveti necrózissal járó elfolyósodás és üregképzés jön létre. A folyadék lényegében purulens váladék, mely szöveti destrukció következménye, vér alakos elemeit és baktériumokat tartalmaz. Ismerünk olyan kórokozók által keltett pneumóniákat, melyek az átlagnál gyakrabban eredményeznek tályogosodási folyamatot. Sorrendben a *Streptococcus pneumoniae*, a *Klebsiella pneumoniae*, a *Staphylococcus aureus* és az anaerob baktériumok.

Ha ezek a kórokozók játszanak szerepet a pneumonia kialakulásában, a láz perszisztenciája, septicus menete, hidegrázások, száraz, kínzó, nem produktív köhögés a különben máskor hatékony antibiotikus kezelés mellett, előrevetítheti a tüdőtályog kialakulásának a lehetőségét. Az antibiotikus éra előtti időkben nagy jelentőséget tulajdonítottak a hirtelen jelentkező, köhögéssel, fulladással járó, nagy mennyiségű purulens váladék felköhögésének. Gyakran 200-400 ml gennyes váladék is ürült eleinte, amit vomícának (mennyisége miatt a hányáshoz hasonlították) neveztek. Ez jelezte a tüdőtályog kezdetét. Manapság hasonló jelenséget csak igen ritkán, elhanyagolt esetekben észlelhetünk. A nagymennyiségű purulens köpet ürítése jelentős megkönnyebbülést okozott a beteg állapotában, láza is csökkent. Oka a necrotikus, gennyes anyag hörgőkbe való betörése.

Tüdőtályog előfordulhat, sajnos egyre gyakrabban, széteső tüdőtumor beolvadásakor, és teljes mértékben utánozhatja a tüdőtályog klinikai és radiológiai képet.

A tüdőtályog kialakulásának egy másik kialakulási lehetősége az alkoholisták, drogosok, immunszupprimáltak esetében az anaerob (*Bacteroides*, *Clostridium histolyticum*) szájflóra (elhanyagolt szájhygieneae) aspirációja.

Tüdőtályog kialakulhat még távoli hematogén szórás következtében is, mikor bárhol a szervezetben létezik egy fertőző góc, forrás és a bacteriaemia során a kórokozók a véráramba jutnak, innen pedig mindkét tüdőbe. A szeptikus embolizáció, ahogy még nevezzük a haematogén szórást, apró, kétoldali, gyorsan necrotizál, radiológiai megjelenése pedig gyors üregesedési hajlamot mutat.

A tüdőben különböző mechanizmusok által létrejött üregekben, vékonyfalú cystákban, gyógyult cavernákban is megtelepedhetnek gennykeltő baktériumok. Erre a fajta „megtelepedésre” inkább az *Aspergillus fumigatus* alkalmas allergiás bronchopulmonális aspergillózist okozva, mely inkább az asthmára hasonlít, mint a tüdőtályogra.

Főleg radioterápián átesett nyelőcsőtumor, vagy hörgőtumor képes sipolyt kialakítani a szomszédos üreges szervbe, fokozva a gennyesedés lehetőségét és a tüdőtályogok megjelenését.

3.3.2.1. Tünettan, diagnosztika

A tüdőtályog tünetei kezdetben megegyeznek gyulladással alsólégúti betegségek tüneteivel.

a) láz: mindig jelen van, kivéve a nagyon legyengült egyéneket, és makacsan visszatérő jellegű, meghaladja a 38-39 fokot. A lázat gyakran hidegrázás kíséri, ilyenkor érdemes haemoculturára vért venni a kórokozó kimutatására.

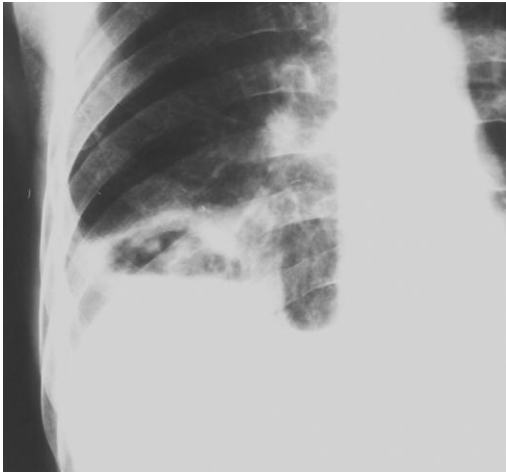
b.) köhögés: kezdetben nem produktív, míg a hörgőrendszerbe törés be nem következik; ekkor hirtelen, **igen masszív, bűzös köpet** ürül, mely szövetdarabokat és vért is tartalmazhat. Előfordulhat haemoptoe is, valamely pulmonalis ág artériája következtében. A köpet **kiürülését a testhelyzet nagymértékben befolyásolja**. Nemcsak a köpet, de a beteg lehellete is bűzös, ami pár napos antibiotikus kezelést követően gyakran megszűnik.

c.) a mellkasi fájdalom: nem jellemző kifejezetten a tüdőtályogra. Ha a folyamat a pleurához közel helyezkedik el, lehetőség van a parietális pleura izgatásával légvétel által fokozódó mellkasi fájdalomra. Gyakrabban észlelnek és panaszkodnak tompa, nyomó, retrosternális érzésre, melyhez hirtelen kialakuló nehézlégzés társul, ha a betegek nagymennyiségű köpetet ürítenek.

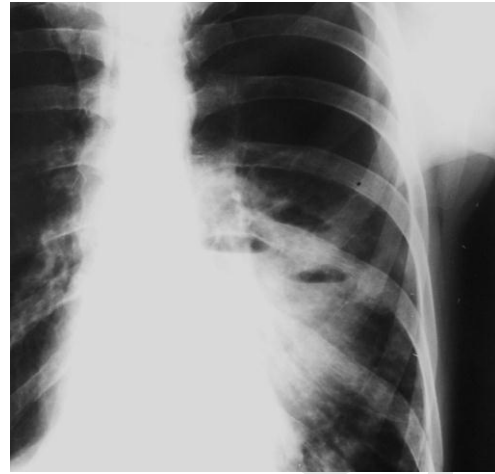
d) toxicus, sápadt, sovány, rendezetlen küllem is gyakran jellemző a betegekre, valamint ellentétben súlyos klinikai állapotukkal, nem vallják magukat olyan súlyos betegnek.

A fizikális vizsgálat: manapság már ritkán diagnosztizálunk tüdőtályogot anamnézis és fizikális vizsgálat alapján. Az inspectio során sápadt, gyakran lesoványodott, nyirkos, hidegbőrű, lázas beteget észlelünk. A mellkas kopogtatási hangja dobos jellegű. Amennyiben a tályogüreg közel van a mellkasfalhoz, tompulatót kopogtathatunk. Hallgatózással creptiációt, száraz vagy nedves bronchitises zörejeket hallhatunk. Ritkán lehet hallani, ha az üreg hatalmas, és nagy mennyiségű folyadékot tartalmaz loccsanást, vagy amforában hallható zengést.

3.8. ábra: Típusos füleskosár-rajzolat a jobb rekesz felett



3.9. ábra: Abscedáló pneumonia kettős niveau-val



A mellkasröntgen képes eldönteni a diagnózist. A tályog esetében „füleskosár-rajzolat”-ot észlelünk, ahol a „kosár” a tályog fala. A falnak lehet különböző mértani formája, mint kerek, ovális, vagy szabálytalan alakú. A fal általában vastagabb, mivel itt jelentős gyuladásos folyamatok zajlanak. A kosárban a vízszintes **niveau** a kosár teteje, ami a tályogüregben képződött folyadék felszínének felel meg. A vízszintes vonal jelenléte fontos, mert azt jelzi, hogy a parenchymában levő üregben a nyomásviszonyok megfelelnek a külvilágnak, mivel a tályog a hörgőkbe törve kommunikál a külvilággal.

Gyakran a felsorolt adatok alapján fel lehet állítani a tüdőtaályog diagnózisát. A következő vizsgálatok az etiológiai, antibiotikus érzékenység, differenciáldiagnosztika miatt szükségesek.

A köpetvizsgálat, hörgőváladék jelentősége fontos a kezelést illetően. Nemcsak agar-ra, de Koch-ra is érdemes mintát küldeni és gombára, vagy Echinococcusra is gondoljunk.

A mintavétel pontosságát fokozhatjuk bronchoszkópos mintavétellel, és egyúttal kizárhatunk lokális elváltozásokat: tumor, stenózis stb.

A laboratóriumi értékek a súlyos gyulladásos betegségnek megfelelőek: a vérszámcsökkentés gyorsult (olykor 100 mm/h feletti), a kvalitatív vérkép balra tolt. Az össz-fehérvérsejtszám kezdetben mindig magas (10-20G/l v. afeletti), később konzumpciós okokból alacsony (kifejezett leukopenia) is lehet. Az anergiás betegek is többnyire leukopeniások. Ha a betegség elhúzódik, a beteg kifejezetten anaemiássá válhat. Ugyancsak a kései időszakra jellemző a hypoproteinaemia is.

Differenciáldiagnosztikai szempontból az egyéb lázzal, köpetürítéssel, járó betegségekhez megkülönbözteti a **jellegzetes röntgenlelet** és - ha van - **az igen bűzös köpet és lehellet**. Hasonló radiológiai képet adhat a tbc-s caverna, de ennek környezetében a spec. folyamat egyéb jelei is megfigyelhetők, a cavernában niveau csak ritkán észlelhető, a köpet többnyire nem bűzös. Tbc-t igazolhat a **Koch pozitív** köpet- vagy váladékminta. Ritkán az Echinococcus cysta radiológiai képe is hasonlíthat tályogra; gázképződés azonban nem észlelhető. Ha niveaut látunk, akkor a cysta sérült, bennéke a tüdőparenchymába ill. a hörgőrendszerbe jutott, ezt erős **allergiás tünetek** kísérhetik. Jelentős **eozinofília, pozitív szerológia** (Echinococcus-ellenes antitestek kimutatása), pontos morfológiai elemzést adó **CT** vizsgálat (a féreg maga is látható) segítheti a diagnózist.

3.3.2.2. Kezelés

A tályog feltétlenül kórházban kezelendő! Az aktív tályog kezelése alapvetően konzervatív, azaz kombinált antibiotikus kezeléssel és az ahhoz csatlakozó gyógyszeres terápiából áll.

A kezelés alapelvei a következők:

- a.) Lehetőleg **nagy dózisú, kombinált, parenterális kezelést** alkalmazzunk.
- b.) Törekedjünk a bakteriális spektrum „lefedésére”: javasolt a **Staphylococcusra is ható β -laktám és valamely modern aminoglikozid kombinációja**.
- c.) A fentiekén kívül mindig adjunk **anaerobokra ható szert** is.
- d.) A kombinált antibiotikus kezelést a tályog diagnosztizálásakor azonnal el kell kezdeni; később azonban (az agar tenyésztési eredmények birtokában) az érzékenységek megfelelő, **célzott kezelést** folytassunk.
- e.) A kezelés fontos eleme a köpet-drainage biztosítása. **Köptető** adása szükséges, bár a köpet nélkül is bőséges lehet. Lényeges a **posturalis drainage** (a maximális váladékürülést biztosító testhelyzet beállítása) is. Emellett is szükség lehet a váladék **leszívására** (trachea-drainnel v. bronchosccoppal, főképp az ép tüdőfél védelmének biztosítására). Bronchoscop segítségével esetleg az érintett terület antibiotikus oldattal történő átmosása is elvégezhető.
- f.) Igen fontos kiegészítő terápia a **folyadék-, elektrolit- és fehérjebevitel**, esetenként **transfusio**.
- g.) Ha a beteg az akut szakon túljutott, azaz a köpetürítés megszűnt, a tályogüreg kiürült (eltűnt a niveau), a beteg láztalan és laboratóriumi értékei normalizálódtak, el kell döntenünk, hogy mit tegyünk a tályogüreggel. Ismeretes, hogy a tüdőszövet nem regenerálódik. Optimális esetben a tályogüreg összeesik, lumene megszűnik, helyén csíkárnycék marad. A vastag, heges, merev falú üregek **nyitva maradhatnak**, s ha összeköttetésük a hörgőrendszerrel is megmarad, másodlagos felülfertőződés (újabb gennykeltők, actinomyces, aspergillus) jöhet létre, ezért szükség lehet az ilyen üreg **sebészi eltávolítására**.

3.3.2.3. Prognózis

A tüdőtályog a leírtak szerint **maga is szövődmény**, kialakulását vagy a legyengült, sérült, immunkárosodott szervezet, vagy virulens kórokozó, vagy daganat segíti elő. Prognózisa ennek megfelelően rosszabb, mint általában a tüdő gyulladással betegségeié. A daganatban képződött tályog gyógyíthatósága a tumor operabilitásától függ; a daganat *mellett* a tüdőben képződött tályog nehezen uralható, gyakran fatális kimenetelű. Ugyancsak igen rossz gyógyhajlamúak a multiplex tályogok.

3.3.3. Tuberculosis (tbc) Dr. Brugós László

A gümőkór vagy tuberculosis talán az emberiséggel egyidős krónikus, fertőző megbetegedés. A molekuláris biológiai módszerek lehetővé tették az ősi DNS és más, a Mycobacteriumra jellemző molekulák PCR-el való azonosítását. Eddig azt feltételeztük, hogy a tehen háziállattá szelidítése volt az a pillanat, mikor a *M. bovis*, tejjel vagy cseppfertőzéssel megfertőzte az embert, és innen kezdődött a tbc megbetegedés emberek közötti terjedése. Ennek a hipotézisnek ellent mond, hogy sokkal korábbi időkből léteznek bizonyítékok a tbc emberen való megjelenéséről, mint ahogy a domesztikáció elterjedt volna. Másik bizonyíték pedig, hogy a *M. tuberculosis* és *M. bovis* strukturális elemzése alapján a *M. tuberculosis*

nem fejlődhetett ki a *M. bovis*-ből. Genetikai vizsgálatok kimutatták, hogy a *Mycobacterium complex* közös elődje, nem a *M. bovis*, hanem a *M. tuberculosis*.

Hippokratész már Kr.e. V. században leírja azt a klinikai kórképet, melyből a tuberculosisra ismerhetünk és ezt „phtisisnek” nevezte. A phtisis elnevezést olyan esetekben használta, ahol láz, fogyás, folyamatos gyengeség volt jelen. A XIX. század elején Angliában a tbc járványszerű megjelenése alkalmával azonosították a „phtisist” az angol „consumption”-al, amit senyvesztő betegségnek nevezhetünk, hisz megfelelő kezelés nélkül, ami akkor nem létezett, senyvesztő jelleggel hatott, és várhatóan a megbetegedettek 50 % meghalt a fertőzést követő 5 év alatt.

1882-ben Robert Koch a Berlini Élettani Társaság előtt bemutatta kutatásainak eredményét, azt a baktériumot, melyet ő látott, és írt le először, a *Mycobacterium tuberculosis*-t.

Ezt követően a phtisiológia a medicina azon része, mely a tuberculosis diagnózisával és kezelésével foglalkozott, nagy léptekkel haladt előre, egyre újabb és újabb eredményeket mutatva fel.

Az 1800-as évek elejére tehető az első jelentősebb járvány, amit már említettünk, és Angliában kezdődött, mikor a tbc előfordulási aránya, az incidencia feltehetően 700/100 000 lakos volt. Ez a járvány aztán, tekintettel a Brit Birodalom akkori nagyhatalmi státuszára, a katonákon, kereskedőkön, hajósokon keresztül világszerte elterjedt. Magyarországon az 1900 évek elején regisztráltak hasonló adatokat (700/100 000). A tbc világszerte tarolt és szedte áldozatait, a „halál angyalának”, vagy „kapitányának” nevezték, számtalan irodalmi mű is megörökítette, nagyon sok ismert művész, közéleti ember vált áldozatává a halálos kórnak.

Különböző terápiás technikák (magaslati levegő, pihenés, szanatóriumok) és sebészi megoldások próbálták csökkenteni a tbc okozta pusztítást, de igazi áttörés csak 1945 után történt a streptomycin felfedezésével és a gátlószeres kezelés indításával. Lassan már a betegség eradiciójáról beszéltünk, mikor a múlt század 80-as éveinek elején megjelent a HIV fertőzöttek és AIDS-es betegek tömege. Ezt második járványhullámnak nevezték el, és igen felrázta a nyugati orvostársadalom figyelmét. A WHO globális sürgősségnek minősítette a tbc-t és kiemelten foglalkozik a betegség terjedésének megakadályozásával és a gyógyítás javításával.

3.3.3.1. Definíció

A tuberculosis egy krónikus infekció, cseppfertőzés útján terjedő betegség, mely az esetek túlnyomó részében a tüdőt betegíti meg, de más szervekben is okozhat megbetegedést. Érdekessége, hogy a fertőző betegségek nagy részben életre szóló immunitást hagynak maguk után, viszont a tbc fertőzés egyrészt nem azonos a betegséggel, másrészt a betegség recidiválhat, kiújulhat és krónikussá válhat. Ez a „viselkedés”, részben a baktérium morfológiai és funkcionális tulajdonságaiból ered, másrészt a védekezés során a celluláris immunitás játszik döntő szerepet. Ennek az interakciónak (baktérium-celluláris immunitás) a következménye a granuloma, vagy gümő (tuberculus).

3.3.3.2. A tuberculosis-helyzet alakulása Európában és Magyarországon

Legfrissebb felmérések szerint világszerte évente kb. 8,7 millió ember betegszik meg újonnan, és 2 millió ember hal meg csak tbc következtében. Még jelenleg is a tbc a vezető halálok, ha egy baktérium által okozott halálozást vesszük figyelembe. A Föld lakosságának mintegy harmada fertőzött *M. tuberculosis*-al. Mint azt korábban említettük a fertőzés önmagában nem jelent betegséget, mintegy 7-10/100 az aránya annak, hogy a fertőzöttek aktív betegekké váljanak. Az elkerülhető felnőttkori halálokok 25%-áért lehet okolni a tbc-t,

és sajnos a 15-59 éves korosztályt érinti a legjobban, a munkavégzés szempontjából legproduktívabb kontingenst.

A WHO prognózisa alapján 2020-ig hozzávetőleg 1 milliárd ember válik friss fertőzés áldozatává, és ebből 200.000.000 válik aktív betegség áldozatává. Az említett számból várhatóan 35.000.000 meghal, amennyiben a jövőben a tbc elleni védekezés nem erősödik jelentősen.

A jelenlegi helyzeten nagymértékben ront a HIV fertőzés terjedése. A „halálos páros” megbetegedéseinek előfordulása az expozíciót követő első évben 10%-ra tehető. Évi mintegy 4,5 millió új megbetegedés várható a HIV vírussal fertőzött területekről.

Magyarországon a tbc incidenciája az 1900 évek elejétől lassan csökken. A csökkenést a világháborúk és inségesebb évek lassították, sőt megfordították. A második világháború után közel 120/100.000 alakult az incidenciája, az új megbetegedések száma. Rohamosabb csökkenés aztán a tbc elleni küzdelem szerveztségének köszönhetően az '50-'60-'70 években következett be, és 1970-re 70/100 000 alakult. 2006-ra az incidenciája 18,8/100 000-re csökkent, 1993-2000 között kisebb nagyobb hullámzásokat követően. A 18,8 ‰₀₀₀ incidenciát, ami nagyon jó mutató, kissé lerontja az Európában igen magasnak számító 17,8%-a visszaeső, recidiváló, korábban már tbc miatt kezelt beteg aránya.

A tuberculosis harmadik járványának a gátlószerekkel szemben rezisztens törzsek megjelenése és terjedése az oka. A korábbi fellángolások okai közül a fejlettebb nyugati országokban a két legfontosabb a bevándorlás, valamint az elvont finanszírozás. Ez a folyamat annyira nyilvánvalóvá vált, hogy angol kutatók beazonosították azokat a törzseket, melyeket közel 200 évvel korábban derék angol elődeik „szórtak szét” a világon, és most az ottani, volt gyarmatok populációjának egy része „visszahozza” a kórokozót. Elmaradott országokban a legfontosabb okai a tbc terjedésének a demográfiai robbanás, a szegénység, valamint a HIV fertőzés, az orvosi és járványügyi ellátás szervezetlensége és anyagi forráshiánya.

További járványtani mutatók ismertetés, melyek ismerete fontos a tbc kezelésében:

- 1) incidenciája egy tárgyévben regisztrált 100 000 lakosra számított új eset száma.
- 2) prevalenciája egy tárgyév december 31-én regisztrált incidenciája+eddig a dátumig nem gyógyult betegek száma, szintén 100 000 lakosra számítva.
- 3) mortalitás jelzi a tbc-ben elhunyt betegek számát egy adott évben 100.000 lakosra számítva.
- 4) letalitás jelzi a tbc-s betegek %-ban kifejezett mortalitását.

3.3.3.3. A tuberkulózis kórokozója („Koch-bacillus”)

A Mycobacteriaceae család az Actinomycetales rendbe tartozik, és a Streptomycetaceae családdal mutat rokonságot még. A Mycobacterium elnevezés összetett görög szavak eredménye, mint myces (gomba) és bacterion (apró pálcikák). Ennek oka, hogy a táptalaj felszínén gombaszerű növekedést mutatnak, de a mikroszkópban látható a bakteriumokra jellemző pálcikák alakja.

Átmérőjük 0,2-0,5 µm, hosszúságuk 1,0-10 µm. Tokkal, spórával vagy csillóval nem rendelkeznek, a baktérium alakja egyenes vagy enyhén meghajlott pálcák formájú. Fejlődésük során rendkívül oxigén igényesek, és szaporodásukat a környezet oxigénkoncentrációja meghatározó módon befolyásolja.

A Mycobacteriumok legjellemzőbb közös tulajdonsága – mely sajátosságot kölcsönöz fertőzésüknek – a sejtfalak 60%-os igen magas lipidtartalma. A Gram pozitív kórokozóknak 5%, a Gram negatív mikroorganizmusoknak is csak 20%-os a lipidtartalma. Ezért a Mycobacteriumok a szokványos anilinfestékeket nem veszik fel, és csak speciális festéssel, karbol-fukszinnal válnak jelölhetővé. A festést követően a Mycobacteriumok még erős savak

segítségével is csak nehezen vesztik el a falban raktározott festéktartalmukat. E tulajdonságuk miatt nevezzük őket saválló baktériumoknak. Ismeretes, hogy önmagában a festés nem elegendő a Mycobacteriumok azonosításához, mert több kórokozónak is (például a rokon *Nocardia*, *Rhodococcus*, néhány *Actinomyces* és *Corynebacterium*) van gyenge saválló tulajdonsága. Ezek elkülönítését is figyelembe kell venni egy pozitív direkt saválló eredmény birtokában, és a tenyésztés eredményeire kell hagyatkozni.

A Mycobacteriumok sejtfalának szerkezete rendkívül komplex, és meghatározó a baktérium okozta fertőzés kialakulásában, de a kórkép patogenézisében, és a gazdaszervezet immunválaszában egyaránt. A sejtmembrán három főbb makromolekulából tevődik össze: peptidoglikánok, arabinogalaktánok és mycolsavak. Változó összetételük okozza az egyes Mycobacteriumok egymástól való differenciálódását és identifikálását. A lipidoarabino-mannán és a lipomannán van jelentős szerepe, mivel képes a makrofágok receptoraihoz kötődni. A makrofág stimulálása során a Mycobacterium fertőzőképessége fokozódik, és gátlódik a Mycobacterium peptidjeinek antigénprezentációhoz szükséges sejtfelszíni feldolgozása, ami a gazdaszervezet ellenállását csökkenti, mert nincs mi ellen humorális válasz induljon.

Nem tuberkulózist okozó Mycobacteriumok

Közel 100 species ismert. Leggyakrabban pulmonális manifesztációval járó megbetegedést okozó, de nem tuberculosist kiváltó Mycobacteriumokról van szó, mint: *M.avium* complex, *M.xenopi*, *M.simide*, *M.szulgai*, *M.kansasii*, *M.fortuitum* stb.

A Runyon féle, 1954-ben létrehozott osztályozás a fenotípus alapján határozta meg a speciesek között a különbségeket, mint: növekedési ütem (gyors/lassú növekedés), pigmenttermelés (szkotokromogén/photokromogén). Négy csoportot határozott meg:

- I) fotokromogének
- II) szkotokromogének
- III) nonfotokromogének
- IV) gyorsan növekvő Mycobacteriumok

Napjainkban ez a csoportosítás elavult, alkalmazása nehézkessé vált. A molekuláris biológiai módszerek sokkal pontosabban határozzák meg, illetve állapítják meg a rokonsági fokot a Mycobacteriumok között.

M.tuberculosis complex

Eddig a *M.tuberculosis* complex három tagja volt kiemelt és citált: a *M. tuberculosis*, a *M.africanum* és a *M.bovis*. Ide tartozik a *M. bovis* törzsből 230 szoros átoltás után létrejött bacillus Calmette-Guerin (BCG), melyet vaccinációra használunk. Kevésbé fontos szerepet töltenek be az emberi fertőzésben, inkább állatokon okoznak tuberculosist a *M. microti* és a *M.canetti*.

A komplex tagjai genetikailag 99,9%-os DNS azonosságot mutatnak, ezért inkább alfajoknak és nem egymástól különböző fajoknak tarthatók.

A *M. tuberculosis* complex differenciálódása fenotípus szinten az ún. numericus klasszifikáció útján történik. Ide tartoznak a glicerines vagy piruváttartalmú Löwenstein-Jensen táptalajon preferenciálisan történő növekedés, az oxigénpreferencia-teszt (microaerofil vagy aerofil növekedés), a niacin -és nitrát redukáz-tesztek, a kolóniamorfológia vizsgálata, és a tiophen-2-carbolsav hidraziddal (TCH) és pyrazinammiddal (PZA) szembeni rezisztencia vizsgálatok.

A felsorolt vizsgálatok elvégzése időigényes, több hetet is igényel, és az eredmények értékelése egyéni függőséget mutat.

Genotípusbeli különbségek:

A komplex tagjait 85-100%, igen magas fokú szekvenciabeli azonosság jellemzi, de a jelenleg alkalmazott DNS-hibridizáción alapuló identifikálási tesztek és a direkt nukleinsav amplifikációs tesztek többsége a 16S rDNS szekvencián alapul. Ezért a komplex egyes tagjai ezen módszerek segítségével nem differenciálhatók.

Ezek a felismerések azt jelzik, hogy a komplexen belüli genetikai változatosság kialakulásában bizonyos génállományok deléciója játsza a központi szerepet, amelyek detektálása sejthető a komplex egyes tagjainak viszonylag egyszerű módon való differenciálását és azonosítását.

A M. tuberculosis patogenitása és ellenállóképessége

Lehetne rögtön hivatkozni arra, hogy a M.tuberculosis patogenitása részben ellenállóképességének köszönhető. A baktériumok közül a M.tuberculosis rendelkezik olyan komplex, lipidben gazdag sejtfallal, hogy ez eleve ellenállóvá teszi a környezeti hatásokkal és viszontagságokkal szemben. Képes hónapokat túlélni nedves, sötét, szellőzetlen helyeken. A napfényt, az UV sugarakat nem szereti, ezek erősen és hatékonyan pusztítják a M.tuberculosisist. A M. tuberculosis képes túlélni a makrofágok belsejében különös tulajdonságai miatt. Ammóniatermeléssel közömbösíti az intracelluláris savas közeget. Meggátolja a fagosoma és lizozóma fúzióját, elkerülve ezzel a pusztulást. Sejtmembránjában levő anyagai révén (lipoarabinomannán, lipopmannán) a makrofág megfelelő receptoraihoz kötődve elősegítik a M. tuberculosis fagocitózist. Ezzel párhuzamosan a receptorhoz való kötődés „lopakodóvá” teszi a M. tuberculosisist, mivel gátolja vagy alacsony hatékonyságúvá teszi a mycobacteriális fehérjék sejtfelületen történő feldolgozását, mely nélkül nincs sejtfelületi antigénprezentálás. Ez az immunválaszt gátló hatás arányosan függ össze a lipoarabinomannán harmadlagos szerkezeti változásaival és a sejtfalon belüli elhelyezkedésével. Ennek megfelelően a sejtfal összetevőinek főszerep jut a M. tuberculosis virulenciáját illetően.

3.3.3.4. A kórokozó útja a szervezetben

A M. tuberculosis fertőzés tipikusan légúti fertőzés és cseppfertőzés útján terjed. A tuberculosisban szenvedő beteg egyén beszédével, köhögésével, levegővételével a környezetbe bocsájt több 10 000- 100 000 baktériumot. A légutakban lejutva első alkalommal a jobb alsó lebenybe vagy kp. lebenybe jutnak kis szubplerális gócot (Ghon-góc) hozva létre, mivel a hörgők szerkezete ezt az irányt segítik elő. Itt, ha nagyobb mennyiségben van a belégzett baktérium, vagy a védekezés legyengült, elkezd szaporodni, és alveolitis alakul ki. Mivel a M. tuberculosisnak 12 órára van szüksége egyszeri szaporodásra, és nem termel erős toxinokat, így a szervezet védekezőstruktúrái is később reagálnak, lymphociták, makrofágos beszűrődéssel. Kialakul egy kisebb granulomás gyulladás, ahol a makrofágok főszerepet kapnak, a T sejtek, majd később a makrofágok átalakulásával az epitheloid és a típusos óriássejtek szintén. A nem BCG-zett szervezetben 6 hét múlva a tuberculin próba konverziója alakul ki, jelezve, hogy a szervezet „észlelte” a fertőzést, és a T lymphociták elkötelezték magukat. Az alveolitisban elszaporodott baktériumok bejutnak a nyirokkeringésbe eljutva a regionális hílusi nyirokcsomókba, hílusi megnagyobbodást hozva létre. A hílusig követett utat lymphangitis jelzi, mely kevés ideig látható. A primér infekció patológiai és ritkán radiológiai képe a Ranke komplexum, a parenchymában levő alveolitis, a lymphangitis és a hílusi adenopatia. Primoinfekció során a szórás haematogén úton is terjed, és eljut az extrapulmonalis szervekbe is, de betegség csak akkor alakul ki, ha a szervezet védekezése nem megfelelő. A primér szórásnak eredményeit a meningitis baziláris, a nyirokcsomó érintettségeket, csont tbc kialakulását nagymértékben gátolja a BCG oltás.

A fertőzés módja, behatolási kapuk

A fertőzés szinte kizárólag légúti cseppfertőzés útján terjed. Az aktív tuberculózisban szenvedő beteg, aki még nem kapott antituberculositikus kezelést, a környezetében terjeszti a *M. tuberculosis*-t. Fertőzőképessége alacsonynak mondható, hiszen 3 hónap közeli együttélés egy fertőző, nem kezelt egyénnel, 27%-ban okoz fertőzést. És ez még nem aktív betegség, mint tudjuk. Itt emlékeztetnék arra, hogy miért olyan fontos a betegek gyors és aktív felfedezése és kezelése. Nagymértékben csökkentenék a friss fertőzések veszélyét.

Egy direktben, mikroszkópos vizsgálattal detectált beteg köpetének 1 cm³-ben kb. 1.000 000 kórokozó van, míg a tenyésztéssel észlelt betegek légúti váladékában 1 cm³ csak 100 000 bacillus van.

A tápcsatornán történő fertőzés szinte teljesen megszűnt mióta a tuberculózisban szenvedő szarvasmarhákat az '50 évek elején levágták, és a tejet pasteurizálják. Ilyen formában ez a fajta behatolás elhanyagolható, akárcsak, a főleg laboratóriumokban előfordult *M. tuberculosis*-szal szennyezett anyagok bőrsérüléseken keresztüli fertőzése.

A betegségre fogékony és veszélyeztetett populáció („risk patients”)

Feltételezhető egy nem felmért és bizonyított csoport, amely ellenáll a fertőzésnek. Ennek hátterében a több mint 60 alfajból álló és a környezetben előforduló nem patogén *Mycobacterium*-ok hatása állhat. Faji variációk és ikrek genetikai vizsgálata sugallja, hogy léteznek fontos genetikai tényezők, melyek hozzájárulnak a tuberculózis reaktivációjához. Ezt egy legalább 14 génhez köthető polymorphizmussal magyarázzák. A gén variációkra a környezeti hatások kifejezetten hatnak. Ilyen a D vitamin receptor polymorphizmusa és a D vitaminhiány például. A HIV vírussal történt co-infekció a legdrámaibb „környezeti hatás”, ami a T sejteket érheti. Egy *M. tuberculosis*-szal fertőzött, de nem aktív beteg egyén rizikója egész élete alatt, hogy betegsége aktívvá váljon, eléri a 10%-ot, míg ez az arány HIV-el fertőzött nem aktív tuberculózis esetén 50%, ami egyértelműen a CD4 T sejtek elvesztésével magyarázható.

3.3.3.5. A tbc patomechanizmusa

A légáramlattal a tüdőbe lejutott *M. tuberculosis* szaporodni kezd, majd nem sokkal később megkezdődik a granuloma képződés, ez a nagyon egyedülálló, celluláris immunitás által vezérelt folyamat. A granuloma jelenléte a fertőzött szövetben a *mycobacterium* okozta betegség „védjegye”. Létrejöttéhez a makrofágok és limfociták koordinált toborzására van szükség, melyek áthatolnak az erek endothéliumán és a fertőzés helyére vándorolnak, ahol összetapadva granulómát alkotnak. Ez segíti elő az antigén-specifikus T sejt és *mycobacterium*-mal fertőzött makrofágok szorosabb interakcióját, aminek célja a kórokozó megfékezése és a további szórás megakadályozása. A granuloma létrejöttét szabályozó celluláris és kémiai tényezők száma nagy, és nem teljesen ismert. Egyik legfontosabb ismeretünk, hogy a TNF család tagjai, főként a TNF és LT α -nak jelentős a szerepe a granuloma életében. A granuloma nélkülözhetetlen környezetet képez, hogy a T sejt válasz korlátozhassa a *mycobacterium* növekedését a makrofágokban. Egyidőben a granuloma képes károsító szöveti hatásokat is kifejteni az elsajtosodás és fibrózis folyamatával. Ha a granuloma elsajtosodása betör a légutakba, akkor a *M. tuberculosis* tovább terjed és fertőz, és megmarad a fertőzés lehetősége ember-ember között.

Az ismertett folyamat a tuberculózis primo-infekcióját képezi. Ebben az esetben három lehetőség áll fenn:

- 1) Nagyon ritkán (2-5%) a folyamatot a szervezet „önerőből” képes legyőzni és restitutio ad integrum következik, mikor a *M. tuberculosis* is kiürül.

- 2) A következő lehetőség szintén ritkán fordul elő (0-5%) és nagy mennyiségű inoculum, vagy nagyon legyengült szervezet kell hozzá. Primér caverna, lymphogén, haematogén és bronchogén szórás, milliáris tbc, tehát megbetegedés az eredmény.
- 3) A leggyakrabban előforduló eset (80-90%) a következő. A primoinfekciót követően a szervezet immunitása legyőzi a mycobacteriumokat, és a makrofágokban „bezárt”, dormáns állapotba került kórokozók köré kalcium lerakódással egy biztonsági falat, „elmeszesedés“-t hoz létre, ami biztosítja a szórás és a terjedés megakadályozását. Ezek a kis meszes göcök aztán évekig, évtizedekig, gyakran egész életen át megvédik a szervezetet az aktív betegségtől. Ez képezi a látens infekció, vagy inaktív tuberculózis különben elég „homályos” szituációit. Ebből az állapotból bármikor, ha a feltételek adóttak, reaktiváció, vagy endogén reinfekció alakulhat ki, ami azt jelenti, hogy a dormáns állapotban levő M. tuberculosis újra aktívá válik, és a granuloma nem képes megfékezni az elsajtosodást, necrózist és terjedést. Ilyenkor alakul ki a postprimér, vagy felnőttkori tuberculózis.

Az elsajtosodás egy sajátos folyamat, melyhez úgy a gazda szervezet, mint a M.tuberculosis is hozzájárul. Intenzív citokin és közvetlen sejt-sejt aktiváció hatására a makrofágok és epitheloid sejtek elhalnak, necrosis és/vagy apoptosis áldozatává válnak. A M. tuberculosis fertőzött makrofágok apoptozisa a TNFRI receptor, a Fas és P2X₇ receptorok aktiválása révén valósul meg. Az elsajtosodott granuloma apoptotizált makrofágokat és granulocitákat tartalmaz, de a T sejtek által kibocsátott perforin és granulysin, valamint a makrofágok termékei a reaktív oxigén gyökök és nitrogén származékok is elősegítik a sejt és szöveti necrózist. A makrofágok ezenkívül még metalloproteinase 9-et is kibocsátanak, proteolyticus károsítással fokozva a hatást. A M. tuberculosis által termelt ESAT 6 szintén tüdőszöveti lysist és bakteriális szórást okoz. Az elsajtosodást követő meszesedés és a fibrinnel körbevett granuloma képezi a krónikus Ghon-gócot, ami az elmúlt tuberculotikus infekcióra utal.

3.3.3.6. A tbc gyógyulása

Mint láttuk, a primoinfekció csak nagyon ritkán képes saját immunitás segítségével restitutio ad integrum meggyógyulni.

A leggyakoribb az az eset mikor az elmeszesedett göcökben dormáns kórokozók „tanyáznak”. A röntgenen ezek elmeszesedett, inaktív göcökként láthatók. Ez az állapot gyakorlatilag nem igényel kezelést, mégis egyes esetekben reaktiválódhat és betegség alakulhat ki. Ilyen helyzet a krónikus alkoholisálás, a meggyengült szociális állapot, mint munkanélküliség, hajléktalanság és a „velejáró” stressz és „önpusztító” szokások (alkohol, dohányzás), a diabetes mellitus, krónikus betegségek, immunszupprimált állapotok, melyeket kezelés (krónikus szteroid kezelés, stb.) vagy állapot (carcinoma, haematológiai betegségek, HIV fertőzés, szervtranszplantált betegek) is előidézhet. A silicosis – amely korábban bányászoknál gyakori betegség volt – hajlamosított a tbc fertőzés és reaktivációra, mivel a szervesetlen porok, szilikátok csapdába estek és „elfoglalták” a makrofágokat. A makrofágok „nem tudtak velük mit kezdeni”, és a szervezet fogékonyabbá vált tuberculózissal szemben.

A kezelés következtében kialakuló gyógyulás a baktériumok elpusztulása után szintén meszesedést és fibrózist okoz, a caverna eltűnését vagy elmeszesedését váltja ki, nem minden esetben. Maradhatnak úgynevezett „open-negatív” cavernák is, melyek mint nevük is mutatja nyitott, de M. tuberculózist nem ürítő cavernák. Nagy figyelmet igényelnek a követés során.

A gyógyulást klinikai jelek hűen mutatják. A láz megszűnik, az étvágy visszatér, a beteg testsúlya gyarapodik, közérzete javul. Köpetének először direkt mikroszkópos vizsgálata lesz negatív, majd a tenyésztése is. Radiológiailag követhető a puhagócos infiltrátumok számának csökkenése, a cavernák eltűnése, fibrotikus maradványok megjelenése.

3.3.3.7. A tüdőtuberculosis tünettana

A tuberculosis nagyrészt azért is tud terjedni emberről emberre, mert tünetei nagyon összemosódnak az igen gyakori és hamar gyógyuló alsó légúti fertőzések tüneteivel.

Míg a primoinfekciók általában egy rövid hurutos, hőemelkedéses időszakot követően maguktól gyógyulnak, addig a post-primer, felnőttkori tuberculózis tünetei 60%-ban inaperceptek, vagyis nincs a beteg és az orvos számára észlelhető tünet. Innen a tüdőszűrés elterjedése és rendkívüli értéke a betegség felderítésében és leküzdésében, mivel magukat egészségesnek vélő emberek százait lehet kiszűrni látható tüdőelváltozással, majd megfelelő kezeléssel sikeresen gyógyítani. Anekdotikus értékűek azok az idős orvosok beszámolóí, hogy még olimpiai érmet is nyertek magyar sportolók aktiv tuberculózissal. Ez azért az akkori sportorvosi észlelésre igen lesújtó megjegyzés, de maradjunk az előfordulhatott kategóriában.

A maradék 40%-ban a tuberculózis tünettana az említett nonspecifikus jelzővel illehető, mikor hőemelkedés, éjszakai izzadás, fáradékonyság, fogyás, köhögés és köpetürítés van jelen. Jellemző ezekre a tünetekre, hogy az alkalmazott antibiotikumokra nem javulnak. Érezhető, hogy kiegészítő vizsgálatokra van szükség, ami a mellkas röntgen, CT és köpetvizsgálat.

A tuberculózis jelentkezhet elsőként pneumonia formájában, lázzal és infiltratummal. Itt is a radiologiai elváltozás jellegzetessége és az antibiotikus kezelés hatástalansága hívja fel a figyelmet, hogy a háttérben specifikus fertőzés állhat.

A véres köpet, a haemoptoe egyik jellegzetes tünete a tuberculózisnak. Ez jelentkezhet később a betegség folyamán, véresen festenyezve a köpetet, vagy első alkalommal friss vér formájában, kisebb-nagyobb mennyiségben. Ez az eset talán szerencsésnek is mondható, mivel a haemoptoe a beteget és az észlelő orvost is óvatosságra inti és megtörténik a megfelelő kivizsgálás és kezelés. Meg kell jegyezni, hogy a vérköpés nem súlyossági és prognosztikai elem, nincs párhuzamban a betegség előrehaladottságával. Ennek ellenére kiemelt figyelmet érdemel.

Mivel manapság már a tüdőrák gyakoribb a tuberculózisnál, minden felsorolt tünet és radiológiai elváltozásakor ez utóbbira gondolunk, és vannak esetek, mikor pont ezért nem sikerül azonosítani a fertőző folyamatot.

Manapság egyre ritkábban látunk csontsovány, toxicus, sápadt, lázas szepszikus betegeket. Ilyen esetekben is a mellkas felvétel és a köpetvizsgálat volt alkalmas a diagnózis felállítására.

A primer tuberculosis

A primér tuberculosis csak ritkán észlelhető. Általában fiatal pubertáskorban levő egyéneket érint. Az esetek általában tünetmentesek, ezért sem a beteg, sem az orvos nem veszi észre. Hőemelkedés, átmeneti rossz közérzet, köhécselés, ritkábban hőemelkedés vagy láz jelentkezhet. Ilyenkor, ha készül mellkas felvétel, akkor észlelhető a Ranke-komplexus triász: alveolitis-limfangitisz-limfadenomegalia.

Felnőttkorban a primér tuberculosis gyakrabban okoz tüneteket, akár 80%-ban is. Egyre gyakrabban fordul elő 60 évnél idősebb felnőtt betegeknél. Ilyenkor testsúlycsökkenés, vérköpés, izzadás, mellkasi fájdalom és levertség sem ritka.

A primoinfekció többnyire egyoldali betegség, gyógyulását spontán felszívódás, elmeszesedésből származó reziduális csomó és meszes hílusi nyirokcsomó jelzi. Ezekből a gócból később reaktivációs, post-primer tbc alakulhat ki.

Gyerekeknél vagy felnőtteknél, ha az immunrendszer nem működik megfelelően a primér infekció gyors progressziót mutathat: progresszív primer tbc, vagy a primér góc terjedésével betör a nyirokutakba, vagy haematogén úton terjed és nyirokcsomó tbc-t és pleuritist okozhat. A nyirokcsomó tbc-nek egyik speciális formája az epituberculózis. A középső lebeny

szájadékánál levő nyirokcsomó érintettség esetén hirtelen megduzzad, és mechnikusan lezárja a kp. lebeny szájadékát atelectáziát okozva, ami radiológiailag ijesztő képet mutat, de már pár napos gátlószeres kezelést követően szinte teljesen megszűnik az atelectázia.

A primér gócban szintén az említett immunológiai feltételek mellett primér caverna is kialakulhat, mely a nyirokcsomókba és a hörgőkbe is betörhet, lokálisan, de haematogén úton mindkét tüdőbe is szórhat milliáris tbc-t okozva.

Ilyen szórások alkalmával alakulnak vagy alakulhatnak ki az extrapulmonális megbetegedések. Nem mindig láthatunk a mellkas röntgenen primér elváltozásokat.

Posztprimér pulmonális tuberculosis vagy felnőttkori tbc

A posztprimér tuberculosis, ahogy a neve is mutatja a primo-infekció után szokott kialakulni, azokból a gócból, melyekben dormáns állapotban levő *M.tuberculosis* baktériumok endogén okok miatt reaktiválódnak. Ezt az állapotot endogén reaktivációnak nevezzük, és az esetek 60-70%-ban, általában 25 év után alakul ki, mikor már az alkoholizmus, az alultápláltság, az immunszuppresszív status kialakulhat. Újabban DNS-fingertip (ujjlenyomat) vizsgálattal kiderítették, hogy az esetek 30-40%-ban a betegség nem a korábban lezajlott primo-infekció, hanem új infekció következtében alakul ki.

Jellemző rá, hogy tünettana szegényes, de éjszakai izzadákonysággal, köhécseléssel, ritkábban véres köpetürítéssel, fogyással, étvágytalansággal is jelentkezhet. Ritkábban pneumonia formájában vagy vérköpéssel jelentkezik, de előfordulhat szeptikus lázzal jelentkező, toxicus formák is, mely természetesen „rezisztens” az antibiotikus terápiára.

A post-primér tuberculosisra gondolni kell és aktívan keresni, vizsgálni szükséges.

3.3.3.8. A tbc diagnosztikája

A tuberculosis diagnózisa klinikai, radiológiai és a kórokozó kimutatásán alapszik.

Fontos szerepe van az anamnézisnek, annak ellenére, hogy többször is hangsúlyoztuk a tünetek alacsony specificitását. Makacs hőemelkedés, fogyással járó köhécselés, mely nem igazán reagál a rutin légúti vírus vagy bakteriális fertőzésre irányuló kezelésre. A beteg endémiás országokban tett utazása, vagy tartózkodása (Ukrajna, Románia, volt Szovjetunió utódállamai). Különben az anamnézisnek a már igazolt beteg kontaktusainak felderítésében van jelentősége.

Fizikális vizsgálattal nem tudunk specifikus elváltozásokat felderíteni, hacsak nem a nagyon elhanyagolt, lázas, toxicus, anaemiás küllemű kifejezetten tbc-s faciessel bíró betegre gondolunk.

3.3.3.8.1. A tbc röntgendiagnosztikája

Ahogy tüdőgyulladás diagnózisa nem lehetséges mellkas felvétel nélkül, úgy a tbc sem diagnosztizálható röntgen diagnosztika nélkül. A post-primér tuberculosis elektív helyei a felsőlebenyek (itt is a 2. szegmentum) vagy az alsó lebeny 6. szegmentuma, mely az alsólebeny felső részét képezi. Radiológiailag a korábban használt, nem korszerű röntgen készülékek által készített felvételen a felsőlebeny nagyon nehezen volt vizsgálható, mivel számos izom, csont, ízületi képlet vetült, és takarta a gyakran apró beszűrődést vagy cavernát. Jelenleg a digitális felvételeken jelentősen csökkent a hibák lehetősége, mivel a csontok (clavicula, bordák) mögé is be lehet látni. Ezt a hiányosságot próbálta csökkenteni a rétegfelvétel vagy tomográfia, mely a CT elterjedt használata óta elvesztette a fontosságát. Csak érdekességként mondjuk el, hogy a készült felvétel során a filmet tartalmazó kazetta és a röntgenforrás is mozgatható volt és találkozásuk metszópontját a kért mélységre tudtuk irányítani. A tüdőszövet előtte és mögötte levő része elmosódott, és kirajzolódott az üreges

elváltozás. Mivel a CT ezt a vetületet alapjában vizsgálja, sokkal alkalmasabb a tüdőben levő üreges elváltozások kimutatására.

Nagyon fontos diagnosztikai módszer az ernyőképszűrés, vagy manapság tüdőszűrés. Ennek a szűrési módszernek is köszönhetően sikerült a magyar tüdőgyógyász hálózatnak olyan sikeresen kiszűrni, gyógyítani és ezáltal csökkenteni a tuberculosist hazánkban. A szűrés a legalkalmasabb módszer a felnőtt populáció aktív tuberculozisének korai diagnózisára.

Tbc-re utaló radiológiai jelek

A tuberculosis által létrehozott radiológiai elváltozások képesek szinte minden radiológiai elváltozást mutató tüdőbetegséget imitálni. Ezért jobb a korábbi intelem, hogy tbc-re bármilyen radiológiai elváltozás esetén gondolni kell.

A primér és poszt-primér tuberculozist radiológiai-morfológiai alapon nem lehet egymástól biztonságosan elválasztani.

Primo-infekcióra főleg a nyirokcsomó megnagyobodás és minimális infiltratum jellemző, míg poszt-primér tbc-ben az elváltozások helye főleg a felsőlebenyben a jellemző.

A hörgő tuberculosis esetén – mely rendszerint köhögéssel jár, és parenchymás árnyékot nem ad – nincs radiológiai jelentősége a mellkas vizsgálatnak.

A granuloma általában puhagócos, apróbb, összefolyó gócot ábrázol, melyek nem szabályosan kerekformájúak. Egy ilyen puha-gócos infiltrátumban látható a szabályosan körülírt caverna, üregárnyék, melynek falai vastagok a gyulladástól és vékonyabb, vastagabb kötegekkel terjednek, és érik el a pleurát.

A krónikus tuberculozisz erősen fibrózissra hajlamosító szöveti reakciója erősen átrendezi a tüdő architektúráját. A fibrózis, cirrhosishoz hasonlóan vongálja a szomszédos képleteket. Szintén régebbi megfigyelés, hogy az ilyen régi tbc-s betegek a „nyakukban hordják” a hílusukat, mert a felsőlebenyben lezajló fibrózis a hílus képleteit craniális irányba vongálja.

3.3.3.8.2. A tuberculin-tesztek

Hat héttel a primo-infekciót követően megjelenik a tuberculin-teszt konverziója, de csak BCG oltásban nem részesült személyeken. Ez a konverzió jelzi, hogy a szervezet, mely korábban nem volt kapcsolatban *M.tuberculosis*-szal, most képes citokineket és specifikus limfocitákat kibocsátani a tuberculinnal történt injekció helyére. A tuberculin tesztet manapság PPD-vel (purified protein derivat) végezzük el, és a IV. késői immunválasz prototípusa. BCG-zett egyéneknél a pozitív reakciónak nincs nagyobb jelentősége. Mégis vannak olyan erős reakciók (Palmer III, IV csoport), melyek vaccinált egyéneknél is aktív betegségre utalnak.

A latens tuberculosisfertőzés és az aktív tuberculosis immundiagnosztikája

Mivel a PPD-re adott válasz mértéke alacsony szenzitivitású és specificitású, alkalmazása és leolvasása szubjektív, a kapott eredmények változóak.

Nemrégiben került bevezetésre az interferon gamma tesztek alkalmazása. Két ilyen tesztet alkalmazunk jelenleg: a Quantiferon-TB teszt, a T-Spot-TB teszt és flow citometria. A tesztek a betegből izolált T-sejtek IFN- γ felszabadító képességét mérik *M.tuberculosis*-specifikus antigénekkal végzett stimulációt követően.

A teszt előnyei: magas specificitás és szenzitivitás, jobban korrelálnak a tuberculoziszexpozícióval, és a BCG, valamint a nem tuberculosist okozó *Mycobacterium* okozta álpozitív reakciók lehetősége alacsony.

Ha a vizsgálandó vért ESAT-6 és CFP-10 antigénekkal (a *Mycobacterium* termeli) stimuláljuk, képes elkülöníteni az aktív tbc-s fertőzést a csak tbc expozíciótól.

3.3.3.8.3. Mycobacteriológiai vizsgálat

A feltételezett beteg köpetéből speciális Ziehl-Neelsen vagy auramin alapú fluoreszcinelejárással történik festés. A pozitív eredmények nyomán kék alapon vörös pálcikák láthatók. A mikroszkópia hátránya, hogy nem kellően érzékeny és rendkívül munkaigényes, valamint nem képes elkülöníteni az élő és élettelen Mycobacteriumokat. Ezért egy megfelelően kezelt betegnél, akinél a mikroszkópos vizsgálat már negatívvá vált, egy ismételt pozitivitás nem biztos, hogy a klinikai romlás jele. A direkt festés nem képes elkülöníteni a M. tuberculosis komplex tagjait a NTM-októl.

A molekuláris biológiai módszerek bevezetése is nagymértékben elősegítette a tbc diagnózist. Ilyen a direkt nukleinsav-amplifikációs módszerek (DNAM) alkalmazása, mely elméletileg akár egyetlen Mycobacterium DNS-tartalmát is képes néhány órán belül kimutatni. A kereskedelemben beszerezhető tesztek: Amplicor PCR teszt, transzkripció-mediált sokszorosításon alapuló Amplified Mycobacterium Direct Test (AMTD), Gen- Probe stb.

Még ma is a tenyésztések nélkülözhetetlenek a tbc diagnózisában, mert legnagyobb a szenzitivitása és specifitása, mert képes elkülöníteni a M. tbc komplexen kívül és a NTM-okat is, valamint alkalmat ad a nélkülözhetetlen rezisztencia vizsgálatok elvégzésére.

A Mycobacterium tuberculosis identifikálására kifejlesztett módszerek: a nukleinsav-hibridizációs módszer, a magas hatékonyságú folyékony kromatográfia (HPLC), a PCR és restrikciós fragmenthossz-polimorfizmus-analízis (RFLP), a DNS szekvenálás és a DNS-chip-technológia.

3.3.3.9. A tuberculosis kezelése, a gátlószeres kezelés alapelvei

Az emberiség egyik legrégebbiről ismert betegségének, a tuberculosisnak az 1940-es évekig nem volt a gyógyulás reális esélyével kecsegtető oki terápiája. A tbc kezelésében három nagy korszak különíthető el a kórokozó felfedezése óta:

1.) Az 1910-es évekig az orvosok és az egészségügyi hálózat fő feladata a betegek kiemelése, elkülönítése volt: létrejöttek az első tüdőbeteg-szanatóriumok. A szanatóriumokban a kedvező klimatikus viszonyok, a megfelelő táplálkozás és a fizikai nyugalom voltak a terápia fő tényezői.

2.) A XX. század elejétől az 1940-es, 50-es évekig tartó második szakaszban a különböző sebészi eljárások fejlődése adott lehetőséget az előrehaladott tbc. kezelésére (művi ptx., thoracoplastica, rezekciók stb.).

3.) Az antituberculosicus gyógyszerek felfedezése, gyors fejlődése a 40-es, 50-es évektől kezdve a tuberculosis mortalitásának és incidenciájának progresszív csökkenéséhez vezetett, ami reményt adott a betegség sikeres eradikációjára. **A tbc kezelése ma is mindenképp gyógyszeres kezelést jelent.** Sajnos, a nyolcvanas évek elején az AIDS elterjedése, és a nem megfelelő kezelési elvek miatt is elszaporodó polirezisztens törzsek megingatták a tuberculosis gyors legyőzhetőségébe vetett hitet. Úgy tűnik, a tuberculosisnak még vannak „tartalékai” és belátható időn belül „nem hagyja magát” legyőzni, így a következő évezredben is még komoly próbatételnek teszi ki az egészségügyi szakembereket és a tüdőgyógyászati hálózatot. A '90 években már megjelentek bizonyos multi-drug resistens törzsek (MDRS), 2006 után pedig az extended drug-resistant törzsek (XDR-TB), melyek jelentősen megnehezítik a terápiát.

Tekintettel a téma rendkívüli fontosságára, valamint arra, hogy a tuberculosis gyógyszeres kezeléséről más szaktárgyak tankönyvei és jegyzetei csak érintőleg szólnak, itt a gátlószeres terápiát részletesen tárgyaljuk.

A kemoterápia fejlődése

A „közönséges” baktériumok ellen használt antibiotikumok a tuberculosis kezelésére általában nem alkalmasak. Van néhány szer (streptomycin, rifampicin, kinolonok) amely mind a mycobacteriumok, mind pedig más bakterium ellen is hatásos; mások (pl. ethambutol, isonicid, paraamino-szalicilsav) kizárólag a mycobacteriumokra hatnak. A mycobacteriumok ellen hatékony szereket, lévén a mycobacteriumok növekedését in vivo és in vitro *gátoló hatásukra*, **gátlószereknek** nevezzük.

Az antituberculosicus kezelés felfedezésének és elterjedésének hatását a tuberculosis okozta mortalitás, incidencia és fertőzőképesség gyors csökkenésében lehetett lemérni. Az antituberculosicus kemoterápia **1943-ban a streptomycin (SM)** előállításával és bevezetésével kezdődött. A következő fontos lépésre **1952-ben az isonicid (INH)** terápiás felhasználásakor került sor. Az INH, streptomycin és a **paraamino-szalicilsav (PAS)** kombinációja több mint 90%-os gyógyulási arányt eredményezett, de a kezelési idő még igen hosszúnak bizonyult, több mint két évig tartott egy sikeres kezelés. A 60-as évek elején az **ethambutol (ETB)** megjelenésével és alkalmazásával helyettesíteni lehetett az igen rosszul tolerált PAS-t. A terápiára szánt idő ezzel csökkent. Ugyancsak jelentős eredmény volt a meningitis tbc. kezelésében a véragygáton is átjutó **cycloserin** felfedezése. **1971-ben** újabb jelentős áttörés történt a terápiában, bevezették a **rifampicint (RM)**. A hatásos kezeléshez szükséges idő tovább rövidült. Az 1980-as évek elején, a **pyrazinamidot (PZA)** is alkalmazó sémák már hat hónap után képesek voltak hatékony eredményt elérni.

3.18. táblázat: Az antituberculosicus kezelés fejlődése

A bevezetés ideje	Kombináció	A kezelés optimális ideje
1940	SM+PAS	24 hónap
1950	INH+SM+PAS	24 hónap
1960	INH+SM+ETB	18 hónap
1970	INH+RM+ETB	9-12 hónap
1980	INH+RM+ETB+PZA	6 hónap
1990	INH +RM+PZA	6 hónap

Antituberculosicumok. A mycobacterium populációk és a gátlószerek hatása.

Mitchison szerint különböző mycobacterium populációk léteznek. Ezeknek a növekedési rátája és a gyógyszerekkel szembeni érzékenysége eltérő. Az egyik ilyen populáció 1.) állandó replikációban és növekedésben van, ellentétben egy másik 2.) dormáns, alvónak tűnő, **csökkentett anyagcseréjű** mycobacterium populációval. Ezenkívül még létezik egy 3.) savas közegben, intracellulárisan, lassan növekedő populáció és végül egy 4.) többnyire dormáns egyedeket összefogó, intermittens anyagcseréjű populáció. A különböző populációk azért fontosak, mert az antituberculosicumok nem egyformán hatásosak ellenük.

Az 1.) állandó replikációban és növekedésben lévő populációra jól hat az INH, de a RM és a SM is hatásosnak bizonyul. A 2.) dormáns, csökkentett anyagcseréjű populációra látszólag nem hatnak a gyógyszerek. A 3.) intracellulárisan, lassan növekedő populáció a PZA hatására a legérzékenyebb, míg a 4.) intermittens anyagcseréjű populációra a RM a választandó szer. Sajnos in vivo a különböző mycobacterium populációkat nem lehet azonosítani rutinszerűen, kellő biztonsággal.

A bactericid ráta (baktériumok pusztulása) a gátlószer hatására jön létre, nem egyenlő a kezelés különböző időszakaiban, így a leggyorsabb az első két napon és lassulni látszik a következő napokban és hetekben. Ezért nevezzük az első fázist **korai bactericid aktivitásnak**, míg a második fázist **sterilizáló aktivitásnak**. A főbb antituberculosicus szerek hatása a két említett fázis szerint a következő: **az INH a legjobb korai bactericid szer**, míg a

sterilizáló hatása alacsony. A SM és EMB-nak jó és közepesnek mondható a korai bactericid és gyengének a sterilizáló aktivitása. Úgy a RM-nak, mint a PZA-nak jelentős a sterilizáló aktivitása.

Az antituberculosus kezelés úgy kapcsolódik az immunfolyamatokhoz, hogy a késői hiperszenzitivitás hatására inaktivált, elpusztult macrophagokból kiszabaduló, nagyszámú, extracelluláris mycobacteriumokat pusztítja el. A kemoterápia sikertelenségének hátterében, a szervezet számára eredetileg kedvező celluláris immunitás áll. Az aktivált macrophagok nem képesek valamennyi, bekebelezett mycobacteriumot elpusztítani, így ezek intracellulárisan, alacsony anyagcserével évtizedekig képesek élni anélkül, hogy az antituberculosusok valamilyen káros hatást tudnának rájuk gyakorolni. Ezért van szükség a hosszas kemoterápiára, többszörös kombinációra és kitartásra úgy a beteg, mint orvosa részéről.

Ha az alkalmazott kezelés hatásos, akkor a legtöbb, aktívan növekedő mycobacteriumot sikerül elpusztítani a kezelés első két hetében. Ezt a időszakot nevezzük a kezelés **kezdeti fázisának** („initial phase”). Miután egy igen nagy baktériumpopulációt elpusztítottunk, a maradékot már két hatásos szerrel is lehet kezelni. Ez a **folytató vagy fenntartó fázis** („continuation phase”). Elméletileg a kezdeti fázis az extracellulárisan zavartalanul növekedő populáció ellen irányul, ebben a poolban „lapul” a gyógyszerrezisztenciát kiváltható mutáns példány is. A folytató fázisban egy kisebb méretű populációt célszerű meg, amelyet a macrophag bekebelezett.

Az egyes szerek hatásmechanizmusa

Az INH bactericid hatású, gátolja a micolic sav szintéziséhez szükséges enzimet. A micolic sav egy hosszúláncú zsírsav, amely a mycobacterium falának integritását biztosítja.

A RM szintén bactericid hatású, a DNS-dependens RNS polimeráz béta alegységéhez kötődik, gátolja a transzkripciót és az RNS elongációját.

A PZA főleg az intracelluláris, savas pH-ban lévő mycobacteriumok ellen hatékony, aktív metabolitja a pyrazinoic sav. A PZA is bactericid hatású. Az EMB bakteriosztatikus szer, de csak az aktív növekedésben lévő mycobacteriumokra hat, valószínűleg az RNS szintézisét károsítja. A SM extracellulárisan hat, alkalikus pH-ban, a mycobacteriumok fehérjeszintézisét gátolja, a riboszómák 30S alegységén keresztül.

A gátlószer osztályozása

Az antituberculosusokat hagyományosan a hatáserejük szerint osztályozzuk:

Elsőrendű (vagy *major-*) szer: rifampicin (RM) és isonicid (INH), pyrazinamid (PZA)

Másodrendű (vagy *minor-*) szer: streptomycin (SM), ethambutol (ETB) és ide lehet sorolni a fluorokinolonokat (ofloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin) és a makrolidokat (clarithromycin, azithromycin) is.

Harmadrendű (kombináló vagy *kiegészítő*) szer: kanamycin, amikacin, capreomycin, ethionamide, cycloserine, clofazimine és para-aminosalicylsav (PAS).

Az antituberculosusok elleni rezisztencia kifejlődése

Jónéhány esetben az antituberculosus ellen kialakult rezisztencia csak gyanítható vagy feltételezhető. Ha a kezelés klinikailag és radiologiailag nem tűnik hatásosnak, és/vagy a tenyésztés 3 hónapi terápia után is pozitív, akkor felmerül a rezisztencia lehetősége. Ezt bizonyítani csak a rezisztenciavizsgálatok útján lehet.

Primorezisztencia az, ha az **antituberkulosus kezelésben előzőleg nem részesült** betegből kitenyésztett baktériumok egy vagy több antituberkulosusmal szemben rezisztensek. Kellően nagy mycobacterium populációban mindig jelen van egy-két primorezisztens egyed.

Szerzett vagy másodlagos rezisztencia az, ha a (gyakran nem megfelelően végzett) gyógyszeres **kezelés alatt** a betegből kitenyésztett, az adott szer (ek) re korábban érzékeny

baktériumtörzs **válik rezisztenssé**. Valójában a szenzitív törzsek pusztulását követően túlélő primorezisztens egyedek elszaporodásáról, szelektálódásáról van szó. Ilyenkor sohasem egészítjük ki a kezelést egy újabb gátlószerezrel, mivel ez szinte szabályszerűen az újabb szerrel szembeni rezisztenciához vezetne, hanem **teljesen új kombinációt adunk**. Legalább *két*, de lehetőleg *három újabb szert* kell a kezeléshez hozzáadni. Ha már rendelkezésünkre áll a rezisztenciavizsgálat eredménye, akkor ennek függvényében kell a kezelést változtatni.

A spontán gyógyszerrezisztencia kialakulása genetikailag meghatározott. Elméletileg minden mycobacterium, amely egy azonos klónból származik, azonos érzékenységgel rendelkezik egy adott gátlószerezrel szemben. Létezik viszont egy random, véletlenszerű kromoszóma-mutáció, melynek következtében spontán rezisztencia alakul ki egy olyan szerre, amire az eredeti klón érzékeny volt. A mutáns mycobacterium aztán az adott gyógyszerrel szemben rezisztens törzseket fog „termelni”. A spontán mutációk frekvenciája, előfordulása minden gyógyszerrel szemben más és más:

3.19. táblázat: Rezisztens mutánsok gyakorisága különböző gátlószerekkel szemben

INH:	1 mutáció	10^5	10^6	baktériumból
RM:	1 mutáció	10^7	10^8	baktériumból
PZA:	1 mutáció	10^2	10^4	baktériumból
EMB:	1 mutáció	10^4	10^6	baktériumból
SM:	1 mutáció	10^5	10^6	baktériumból
PAS:	1 mutáció	10^3	10^6	baktériumból

Ahhoz, hogy egy mycobacterium egyaránt rezisztenssé váljon az INH és a RM-el szemben, annak a matematikai valószínűsége $1: 10^{12}-10^{14}$ -en ($5+7=12$ ill. $6+8=14$), ami jóval kisebb, mint monoterápia esetén, tehát a kombinált terápiában a rezisztencia kialakulásának esélye jóval kisebb. Ha INH+RM+PZA kombinációt alkalmazunk, a rezisztencia kialakulásának lehetősége $10^{5/6}+10^{7/8}+10^{2/4}=10^{14/18}$. Ha azt vesszük figyelembe, hogy egy cavernás betegben 10^7-10^9 közöttire becsülhető az élő mycobacteriumok száma, akkor a monoterápia idővel biztosan rezisztenciához fog vezetni.

A rezisztencia nem okozhat azonban problémát, ha 2 vagy 3 gátlószert kombinálunk, mivel a baktériumok száma kisebb, mint a rezisztencia kialakulásához szükséges lehetőség. A fentiekből adódó legfontosabb tanulság az, hogy **tbc elleni kezelés céljából monoterápiát alkalmazni nem szabad; a gátlószereket mindig kombináltan kell adni! A kombináció több elsőrendű szert tartalmazzon!**

A gyógyszerrezisztencia kialakulásának mechanizmusa még nem teljesen ismert, de az utóbbi időben ezen a területen is igen sok az előrelépés. Az INH hatásának kifejtésére kataláz-peroxidáz szükséges. A Cataláz-peroxidázt kódoló gén (katG) mutációja vagy törlése (delete) a mycobacteriumban INH rezisztenciához vezet. Ha egy rezisztens törzsbe egy katG-t viszünk át ez az INH-val szembeni rezisztencia „ elvesztését” okozza. A new york-i 1980-as tbc járvány Koch pozitív betegek közül csak 24%-nál sikerült kimutatni a (katG) hiányát, így feltételezhető, hogy más tényező is szerepet játszhat az INH elleni rezisztencia kialakulásában. Leírtak egy (inhA) gént melynek szerepe lehet a rezisztencia kialakulásában. Az (inhA) gén terméke az inh. A. protein amely abban különbözik az eredetitől, hogy a 94-es pozícióban a Ser. helyett egy Ala. van.

A RM esetében egy igen stabil gén az (rpoB) mutációját követően az RNS polymeráz beta alégysége változik meg, és a változást követően a gyógyszer hibásan kötődik a sejtmaghoz, és így nem fejt ki hatását.

A SM esetében két gén is változhat, így a 16S és a 12S riboszómális proteinek kódoló gének lehetnek felelősek a kialakuló rezisztencia miatt.

A multidrug rezisztencia (MDR-TB) az INH és a RM ellen együttesen előforduló rezisztenciát jelenti. Ezek a törzsek nem rezisztensek a fluorokinolonokkal és a másodvonalbeli injektabilis szerekkel szemben. Többek véleménye szerint ez a jelenség részben iatrogén eredetű, és az okokat a nem megfelelő antituberculosicus kezelésben, a nem kellően képzett egészségügyi személyzetben, az elszegényedésben, a kábítószerélvezetben, a HIV-pozitívak növekvő számában kell keresni.

A gátlószerral való valamilyen előzetes találkozás rezisztenciához vezethet. A rezisztencia megjelenésének lehetősége a gátlószert még nem szedő egyéneknél 9-26%-ra tehető. Ott, ahol már kaptak gátlószert, a rezisztencia 13-59%-ban van jelen. INH rezisztencia 13-26%-ban észlelhető, míg multidrug rezisztencia (INH+RM) 3-19%-ban.

A multidrug rezisztenciának rossz a prognózisa, a mortalitás 37%, és 6 kontinensen vizsgálva 10% ban az ismert MRD-TB törzsek között kiterjedt rezisztens törzseket lehet találni.

Először 2006-ban írták le, és azóta több, mint 45 országban azonosították a törzset, melyet XDR-TB vagyis extended drug resistant strainsnak vagy kiterjedt rezisztenciájú tbc-nek neveztek el.

Az XDR-TB olyan M. tuberculosis törzs mely az ismert izoniasiddal és rifampicinnel szembeni rezisztencia mellett a hatból még legalább három második vonalbeli gátlószerral szemben mutat rezisztenciát. Ilyen törzssel történt fertőzés esetén a HIV fertőzött betegek kezelés nélkül nagyon gyorsan meghalnak.

A nem-HIV fertőzöttek kezelését illetően 2008-as adat áll rendelkezésünkre, hogy 651 XDR-TB-el fertőzött egyén kezelése 60% ban sikerrel járt. A kezelésben legalább 5 hatékony gátlószert kell használni. A vizsgálat során 5 ± 1 gátlószert használtak. A per os kezelés időtartama 18 hónap, míg az injekciós kezelésé 8 hónap. A használható szerek: cycloserine, amikin, kanamycin, capreomycin mint injekciók, fluorokinolonok, amoxicillin-clavulánsav, clarithromycin, azithromycin és clofatimin.

Az antituberculosicus kezelés általános szabályai

- 1.) A kezelés a betegség súlyosságától, statuszától függően **hármas, négyes vagy ötös kombinációban** történjék.
- 2.) Ha a kezelés sikertelen, nem egyetlen szert kell kicserélni, hanem az egész kombinációt, vagy ha új gyógyszert akarunk beiktatni az addig használt sémához, akkor mindig két új szerrel kell kiegészíteni a kezelést, a monoterápia elkerülése miatt. Akkor kényszerülünk gátlószer kiegészítésre vagy váltásra, ha az addig alkalmazott kezelés hatástalan, vagy megítélésünk szerint a terápiás válasz nem megfelelő, így lehet, hogy gyógyszerrezisztencia áll fenn a használt szerekkel szemben.
- 3.) Mindig a **megfelelő dózisban és naponta egyetlen adagban** adjuk a gátlószereket.
- 4.) Aktív, Koch pozitív folyamat esetén mindig **tartós, szükség szerint prolongált, 6-12 hónapos** kezelésre van szükség.
- 5.) A kezelés **folyamatos** legyen, annak megszakítása a rezisztencia kialakulását gyorsítja.
- 6.) Minden áron biztosítani kell a **beteg pozitív hozzáállását** a kezeléshez (**compliance**), mivel a kezelési elvek megszegése elősegíti az antituberculosicus rezisztenciát. A gyógyszeres kombináció megválasztásánál figyelembe kell venni a beteg korát, kísérőbetegségeit (májkárosodás, alkoholizmus, diabetes), megbízhatóságát és együttműködési készségét.
- 7.) A kezelés sokszor évekig is eltarthat, ezért szem előtt kell tartani a **költség-hatékonyság (cost/benefit)** ratiót.
- 8.) A kezelést **jóval a klinikai tünetek megszűnése utánig kell folytatni**, hogy elpusztítsuk a perzisztáló mycobacteriumokat is, és megelőzzük a visszaesést.
- 9.) Elvárás, hogy legalább a bevezető fázisban **ellenőrzött gyógyszereszedést** biztosítsunk. Magyarországon az ellenőrzött gyógyszereszedés (DOT) még nem megszervezett, de több

bíztató kísérletet már regisztrálhattunk, és végleges megoldása csak finánciális kérdés. Kórházban fekvő betegeknel a DOT-ot a kórházi személyzettel, ambuláns kezelteknél a tüdőgondozók és családorvosi szolgálat, családtagok, stb. bevonásával célszerű megszervezni. Nemzetközi tapasztalatok kedvező eredményről számolnak be a stabilizációs fázisban a megemelt adaggal végzett intermittáló kontrollált kezelésnél. Ezt a kezelési formát Magyarországon nem alkalmazzák.

- 10.) A kezelés sikertelensége esetén kötelező az érzékenységi vizsgálatok elvégzése.
- 11.) A kezelés kezdeti időszakára célszerű a beteget kórházba küldeni. Mintegy kéthetes gátlószeres kezelés is jelentősen csökkenti a pulmonális tbc-ben szenvedő beteg fertőzőképességét.

Kemoterápiás sémák

Először kezelt beteg az, aki a rendelkezésünkre álló adatok alapján antituberculosicus kezelésben sohasem részesült.

Ismételten kezelt az a beteg:

- a.) akinél a kezelés több, mint 2 hónapig bármilyen okból **megszakadt, és újra indítjuk** a gyógykezelést;
- b.) **recidív eset**, akinél a gyógykezelés **gyógyulás** címén **fejeződött be**, de ismét baktériumürítővé vált;
- c.) **a kezelés eredménytelensége** miatt **újabb gyógyszeres kombináció** bevezetése vált szükségessé.

Krónikus tuberculoticus az a beteg, akinél az ismételt kombinált antituberculosicus kezelés, esetleg műtéti beavatkozás sem vezetett gyógyuláshoz.

Az 1980-as évek kezdete óta világossá vált, hogy a pulmonális tuberculosis kezelésében a rövidebb időtartamú kezeléseket legalább olyan hatékonyak, mint a hosszabb ideig tartó sémák. A rövidebb kezeléssel egyrészt csökken a költség, másrészt a gyógyszerek késői toxicitása, ami javítja a kezelés elfogadását. **Ma egy HIV negatív és a gyógyszerekre érzékeny tbc-s beteg standard kezelési ideje 6 hónap.**

A ma leggyakrabban használt kezelési sémák az alábbiak

- 1.) naponta **INH+RM+PZA** 2 hónapig, majd naponta INH+RM még 4 hónapig, vagy megfelelő dózisban 2-3x hetente. Ha felmerül a gyanú az INH rezisztenciára, akkor EMB vagy SM használható.
- 2.) naponta **INH+RM+PZA+EMB/SM** 2 hétig, majd ugyanaz hetente 2x, 6 hétig, ami összesen 2 hónap és INH+RM hetente 2x, 4 hónapig.

Rövid kúrának ítélik a 6 hónapos, megszakítás nélküli kezelést. A hosszabb kezelés 9 illetve 12 hónapot jelent.

Újabban a Koch pozitív esetek kezelésére mindig négyes kombinációt ajánlunk.

A következő táblázatokat csak tájékoztatás végett közöljük.

3.20. táblázat: 6 hónapos gátlószeres kúra WHO ajánlás szerint

a)	I. fázis (2 hónap)	II. fázis (4 hónap)
INH	5 mg/kg/naponta	5 mg/kg
RM	10 mg/kg	10 mg/kg
PZA	30 mg/kg.	---
<i>Ha a fenti szerekkel szemben rezisztencia áll fenn, akkor:</i>		
SM	15 mg/kg vagy	
EMB	25 mg/kg	

b)	I. fázis (2 hónap)	II. fázis (4 hónap)
INH	15 mg/kg 3x hetente	ugyanígy 4 hónapig
RM	10 mg/kg 3x hetente	a II. fázisban.
PZA	50 mg/kg 3x hetente,	

rezisztencia esetén:

SM	15 mg/kg	3x hetente vagy
EMB	40 mg/kg	3x hetente.

3.21. táblázat: 8 hónapos gátlószeres kúra WHO ajánlás szerint

	I. fázis (2 hónap)	II. fázis (6 hónap)
INH	5 mg/kg/naponta	5 mg/kg/naponta
RM	10 mg/kg/naponta	
PZA	30 mg/kg/naponta	
Thioacetazon kombinálva	2,5 mg/kg/naponta	
SM	15 mg/kg/naponta vagy	
EMB	25 mg/kg/naponta	

3.22. táblázat: 12 hónapos gátlószeres kúra WHO ajánlás szerint

	I. fázis (2 hónap)	II. fázis (10 hónap)
INH	5 mg/kg/naponta	5 mg/kg/naponta
SM	15 mg/kg/naponta kombinálva	
Thioacetazon	2,5 mg/kg/naponta	2,5 mg/kg/naponta
EMB	25 mg/kg/naponta	15 mg/kg/naponta
vagy		
INH	5 mg/kg/naponta	15 mg/kg 2x hetente
SM	15 mg/kg/naponta	15 mg/kg 2x hetente
Thioacetazon	2,5 mg/kg/naponta.	

A thioacetazont szinte kizárólag fejlődő országokban adják, mivel a gyógyszer nagyon olcsó.

A fontosabb gátlószeres mellékhatásai

Mindegyik szer toxicitásával számolni kell. Tekintettel a kezelési idő hosszú tartamára, a károsító hatás kumulálódhat. Figyelembe kell továbbá venni, hogy éppen a legintenzívebb kezelésre szoruló betegeknél már a kiinduláskor kóros májfunkciós értékeket mérünk (az egyidejű chr. aethylismus következtében).

Májkárosító lehet a **rifampicin** és az **isonicid**, különösen együttes adás esetén. Az isonicid indirekt módon hat, az ún. p450-es partikulumok működését gátolja, ezáltal csökkentve a máj méregtelenítő kapacitását. Ha emellett a beteg más hepatotoxikus gyógyszert is kap, a kezelés csak **intakt kiindulási májfunkció (normál SGOT, GPT, γ -GT, LDH, se-bilirubin) és annak rendszeres ellenőrzése mellett lehet biztonságos!** A RM mellett leírtak már hepaticus icterust, sőt atrophia hepatis flavát is.

Ototoxikus (hallás-és/vagy egyensúlyzavart okozó) a **streptomycin** és rokonai (kanamycin). A kezelés előtt hallásvizsgálat szükséges, idegi eredetű halláscsökkenés esetén a SM általában csak vitális indikáció esetén adható. Hosszabb kezelés esetén a hallásvizsgálat legalább havonta ismétlendő. Az aminoglikozidokra szintén jellemző nephrotoxicitas a SM esetében kevésbé kifejezett. Az ototoxikus hatás kumulálódhat, ezért a 120 gramm összdózist túllépni is csak vitális indikáció esetén szabad.

Színlátászavart (centralis scotomát) okozhat az **ethambutol**, ez azonban igen ritkán fordul elő (vagy nem veszik észre). A legkevésbé toxikus szernek ez tekinthető.

A kiegészítő szerek

Az első gyógyszeres kombinációban rutinszerűen nem alkalmazandó antituberkulotikumok:

1. **PAS**: napi adagja: 150-200 mg/testsúlykg, hatását illetően bakteriosztatikus, és gastrointestinalis mellékhatásai vannak.
2. **Cycloserin**: napi adagja: 15-20 mg/tskg, bakteriosztatikus hatása van, convulsiókat és psychosisokat okozhat.
3. **Prothionamid** és **Ethionamid** napi adagja: 10-15 mg/tskg, gyengén baktericid hatású, gastrointestinalis mellékhatásai vannak.
4. **Capreomycin** és **Kanamycin**: napi adagja 15-30 mg/tskg, bakteriosztatikus hatása van, vesetoxicus, vestibularis és audiotoxicus hatásai is vannak.
5. **Amikacin**: napi adagja: 15 mg/tskg, baktericid, de lassan növekvő baktériumokra is hat. Vesetoxicus és vestibularis mellékhatásai vannak.
Újabb, nem hagyományos antituberkulotikus szerek a:
6. **fluorozott kinolonok**, melyekhez tartoznak a **ciprofloxacín**, **ofloxacín**, **pefloxacín**, stb.
Fenti gyógyszereket szinte kizárólagosan a polirezisztens betegek kezelési alternatívái.

A tuberculosis sebészi kezelése

A tbc nem sebészi kezelést igénylő betegség; műtéthez akkor folyamodunk, ha a gyógyszeres kezelés valamilyen okból nem kielégítő. Sebészi jellegű beavatkozást korábban két okból végeztek: a beteg szerv, ez esetben a tüdő nyugalomba helyezése végett, továbbá a tbc által tönkretett, heges, cavernás, funkcionálisan értéktelen, de endogen reaktiváció szempontjából veszélyes tüdőterületek rezekciója céljából.

A tüdő nyugalomba helyezése

Azon felismerés nyomában, hogy a „nyugalomba helyezett”, kollabált, nem ventiláló tüdő gyógyulása gyorsabb, kidolgozták a levegő intrapleurális ürbe juttatásának technikáját. A speciális tüvel végzett eljárást **mesterséges légmellnek** vagy **arteficiális pneumothorax**-nak nevezték. A levegőt hetente kellett utántöltéssel pótolni. Ha intrapleurális adhaesiók gátolták a tüdő collapsusát, ezeket az úgynevezett szalagokat elektrokauterrel átmetszették („szalagégetés” v. Jacobaeus műtét). Az említett eljárások során gyakran fordultak elő szövődmények: pleuritis, empyema, cavernaperforatio, de sok ezer és ezer beteg esetében a végleges gyógyulást jelentették. (Szorosabb értelemben véve az egyszerű légmellkezelés nem sebészi eljárás.) A légmellkezelés ritkán múlt el nyomtalanul, mivel helyén **pleuracallus**, rekeszi és mellhártya-összenövések maradtak vissza, és okoztak később légzési károsodást. Ha az említett megoldásokkal sem lehetett az érintett tüdőterület collapsusát elérni, akkor **thoracoplasticát** indikáltak. A folyamat kiterjedésétől függően rezekálták a csontos mellkasfalat az első, második bordától az ötödik, hatodik esetleg nyolcadik bordáig. A betegek későbbi sorsa a nagyfokú légzési károsodás és a cor pulmonale kialakulása lett. (Ha az első bordát bennhagyták, a mellkas legalább kozmetikailag nem vált torzóvá, de légzésmechanikai szempontból is jobban járt a beteg.) Az **extrapleurális pneumothoraxot** főleg csúcsi cavernák esetén alkalmazták. A levegőt túlnyomással a pleura parietalis és a fascia endothoracica közé bocsátották. Egy-két éves töltés után a betegek többsége meggyógyult, de a tüdő nem expandált teljesen és a levegő helyére folyadék áramlott be, amely a későbbiekben szervült.

Tüdőrezekció

A mellkasebészetben jelentős fordulatot hozott a rezekciós műtét, a lobectomia, a pulmonectomia, melyek sikeréhez már nagyrészt hozzájárult az antituberkulotikus kezelés is. Jelenleg minden tbc-s folyamatot, függetlenül a kiterjedésétől korszerű gátlószerekkel kell

gyógyítani. Kivétel ez alól a **tuberculoma**, amelybe rossz vérellátása miatt nehezebben hatol be az antituberculosicum. Türelmes, hosszan tartó, hatásos gyógyszeres kombinációkkal itt is el lehet érni a teljes gyógyulást.

Műtéti indikáció még a tartós gyógykezelésre nem reagáló fertőző folyamat, amely hatásos antituberculosicum védelemben elvégezhető, főleg ha a másik tüdőfél épségéről meggyőződünk.

Napjainkban művi ptx kezelést már nem végzünk, thoracoplasticát igen ritkán. Nem végezzük az itt nem részletezett cavernostomiát (a külvilág felé sebészileg megnyitott cavernát) sem. Ha azonban szükségessé válik, a rezekciós műtétek ma is nagy segítségünkre vannak.

Az intézeti kezelés indokai, tüneti terápia, adjuváns terápia és a szövődmények kezelése

A súlyos, toxicus állapotban lévő betegek esetében indokolt a kórházi kezelés. Ugyanez vonatkozik arra az esetre, ha a fertőző beteg környezetében, vagy vele egy fedél alatt veszélyeztetett kiskorúak élnek.

Az esetek többségében az intézeti kezelés indokául szolgál(na) a súlyosan hátrányos szociális helyzet, a beteg antiszociális magatartása, az alkoholizmus, a hajléktalanság stb. Tény azonban, hogy a súlyos gondokkal küzdő magyar egészségügy jelen állapotában az elesett, a társadalom perifériájára szorult tbc-sek összes gondjait – azok szociális vonatkozásaival együtt – nem tudja felvállalni a társadalom, az állam, a nemzetközi szervezetek hathatós anyagi támogatása nélkül. A jelenlegi ágyszámcsökkentés a tüdőosztályokat sújtja talán a legjobban, így a jövőben nem várható, hogy a súlyos, toxikus állapoton már túljutott, de további kezelést igénylő beteget minden esetben a szükséges ideig kórházban is tarthassunk.

Az ismételten intézetbe került, visszaesett betegek gyógyszeres kezelése nagyobb gondot igényel, mivel feltételezhető a korábban használt szerek elleni rezisztencia. Törekednünk kell a még nem használt antituberculosicumok bevetésére és a rezisztencia vizsgálat adatainak felhasználására.

A toxicus állapot (láz, sápadtság, elesettség, izzadás, tachycardia, emelkedett We és fvs.) leghamarább a megfelelő gyógyszerkombináció hatására szűnik meg, így külön kezelést nem igényel. Magas láz esetén lázcsillapítókat adhatunk (Rubophen, Algopyrin, Colfarit stb).

Haemoptoe esetén i.v. antifibrinolyticumot (epsilon aminocaproic sav-**EAC**), i.m. C-vitamint, K-vitamint, Reptilase-t kell adnunk, nagyobb mennyiségű haemoptoe esetén transzfúziót kell alkalmaznunk.

Steroidkezelést (glükokortikoid-adást) csak a savóshártyák gyulladása esetén lehet alkalmazni (pleuritis exsudativa tbc-osa). Korábban szélesebb körben, bátrabban végeztek steroidkezelést minden olyan friss, acut tünetekkel járó esetben, ahol a gyulladós tüneteket kívánták mérsékelni. Tehették ezt hatásos antituberculosicumok birtokában, melyek a celluláris immunitás steroidok előidézte átmeneti csökkenése mellett is biztosították a gyógyulást, ma azonban a mycobacteriumok gyógyszerrezisztenciájának fokozódása miatt sokkal óvatosabbak vagyunk, tbc-s betegnek a más célból adandó steroidot is inkább leállítjuk.

Ha a tbc miatt kiszűrt beteg HIV pozitívna bizonyul, a tbc-ből való gyógyulási esélyei is sokkal rosszabbak. Tekintve, hogy a HIV-fertőzöttekre jellemző tbc-s fertőződés egyértelműen az immunlaesio következménye szokott lenni, az ilyen beteget nemcsak HIV-vírushordozónak, hanem rendszerint **manifest AIDS-es** betegnek kell tekinteni. A beteget az ilyenkor érvényes rendszabályok betartásával a budapesti Szent László Kórházba kell szállíttatni, további kezeléséről ott döntenek.

3.3.3.10. Profilaxis

A profilaxis vagy megelőzés három témakört ölel fel: az expozíciós profilaxist, a kemoprofilaxist és a BCG oltást.

Az expozíciós profilaxis lényege a fertőző források elkülönítése, és az új fertőzések létrejöttének megakadályozása.

A kemoprofilaxist a tbc-s megbetegedésnek fokozottan kitett egyéneknél szoktuk alkalmazni. Ez általában **INH monoterápiát** jelent. Elsősorban a beteg egyén közvetlen környezetéből kikerült kiskorúak és a szorosan együttélők („**kontaktok**”) esetében alkalmazunk kemoprofilaxist.

A hosszasan steroidkezelésre, ciklosporinra vagy citosztatikus kezelésre szorult betegeknél vagy más oknál fogva **immunszupprimált állapotú betegeknél** használhatunk kemoprofilaxist, ha a felsorolt betegek szorosabb kontaktusban vannak tbc-s betegekkal.

A BCG (bacille Calmette-Guérin) egy bovin típusú mycobacterium törzs, mely egy bizonyos táptalajon több mint 230-szoros passage után alakult ki. A törzs melyet oltásra használunk, a felfedezőik nevét viseli.

A BCG oltás az emberi szervezetben gümőkoros elváltozást (megfelelő immunológiai viszonyok között) nem képes okozni, de az immunrendszert mozgósítja, és kialakul az oltott szervezet védekezése a tuberculosissal szemben. Ez a védekezés nem abszolút, a **BCG oltás nem tudja megakadályozni a Koch baktériumokkal történő fertőződést**, de a létrehozott specifikus immunitás jelentősen csökkenti a tüdőben megtelepedő baktériumok számát, ami aztán a primer és a postprimer tbc kialakulásának a veszélyét nagymértékben csökkenti. Hátránya viszont, hogy az immunitással egyidejűleg az oltott egyén tuberculin pozitív lesz, és így a tuberculin diagnosztika az oltott egyéneken nem alkalmazható. (A Palmer-stádiumok szerint igen, de ez nagyon bizonytalan.) Az immunitás az oltás után körülbelül 6 héttel alakul ki, így a Mantoux-bőrpróba felmért allergia is csak ezután észlelhető. A túlérzékenység avagy allergia (a Mantoux próba pozitivitása) a BCG bacillusok élettartamától függ, mert **ha nincs élő BCG a szervezetben, akkor az allergia kialszik, ez körülbelül 3 év.** Az immunitás hosszabb ideig is fennállhat, körülbelül 7-10 évig.

3.3.3.11. A mycobacteriosisok kezelése

Az atípusos mycobacteriumok gyógyszerérzékenysége a M.tbc. complexétől némileg eltér. **A növekedésükben a Koch-bacillusra emlékeztető dinamikájú (lassan növő) baktériumok kezelésére gátlószerek, az ún. gyorsan növőkére antibiotikumok használhatók.**

3.23. táblázat: A mycobacteriosisok kezelése kórokozó szerint

M. marinum	RM, ETB, tetraciklin, szulfonamid
M. kansasii	RM, ETB, INH
M. scrofulaceum	gátlószer + sebészi resectio
M.avium-intracellulare	INH, RM, ETB, PZA
M. fortuitum	amikacin, cefalosporinok, szulfonamid
M. chelonae	

3.3.4. A tüdő gombás és parazita okozta fertőző betegségei Dr. Mikáczó Angéla

A gombás betegségek az immunrendszer védekező mechanizmusának meggyengülése esetén lépnek fel. A tüdőbe bekerült gombaspóra elleni védekezésért az alveoláris macrofágok, neutrophil granulocyták és a mononukleáris sejtek felelősek. Ezek bármelyikének működési defektusa, számának csökkenése gombás betegségekre hajlamosít. Haematológiai, onkológiai, autoimmun illetve intenzív osztályon gondozott betegek esetében

mindig gondolnunk kell a mycosis lehetőségére. A leggyakrabban előforduló kórképek a következőkben kerülnek ismertetésre.

Morfológiai szempontból a gombák 3 fő csoportra oszthatók: *fonalas vagy penészgombák, sarjadzó vagy élesztőgombák illetve dimorf gombák.*

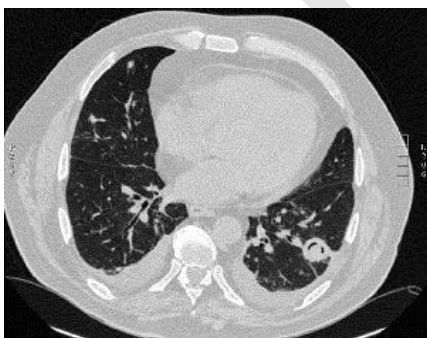
3.3.4.1. Bronchopulmonális aspergillosisok

6-7 speciesük okoz emberi megbetegedést. Az *Aspergillus* fajok *fonalas vagy penészgombák* nedves, korhadó helyeken élnek (nedves lakás, kenyérpenész). Az *Aspergillus fumigatus* felelős a fertőzések kb. 95%-áért, ezen kívül az *A. flavus* és az *A. niger*, *A. nidulans*, *A. glaucis*, *A. terreus* is okoz fertőzéseket. Ezen infekciókra leginkább a neutropénia vagy nagy dózisú steroid kezelés hajlamosít. A fertőzés következtében aspergilloma, allergiás bronchopulmonális aspergillosis (ABPA), és invazív aspergillosis, exogén allergiás alveolitis alakulhat ki.

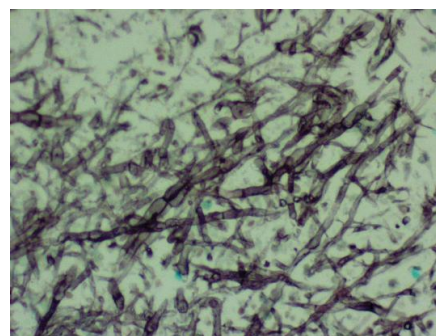
3.3.4.1.1. Aspergilloma

Az aspergilloma *Aspergillus* fonalából álló myceliumgolyó, amely a tüdőben korábban kialakult üregek (bronchogen cysták, tályogüregek, de leggyakrabban tbc-s cavernák) falán tapad meg. Klinikai tünetei a köhögés, köpet, amely az esetek több mint felében véres, és nagy mennyiségű lehet. Radiológiai megjelenése jellegzetes: egy üregben lágyrész denzitású képlet felette holdsarló alakú levegősávval (3.10. ábra). Pozícióváltoztatásra a myceliumgolyó is elmozdul az üregben. A diagnózis felállítását segíti a gombaszterológiai vizsgálat, a köpettenyésztés, esetleg (bronchoscopos) biopszia. Kezelése nehéz, a társbetegségek miatt a műtéti megoldás kockázatos lehet, de megfelelő gyógyszeres (lokális és/vagy systemás) előkezelés után az aspergillomát üreggel együtt eltávolíthatják. Antimycotikumként alkalmazható azolszarmazék, illetve amphoricin B is. Nagy vérzés lehetősége miatt minden invazivitás veszélyes, körültekintő mérlegelést igényel!

3.10. ábra: *Aspergillus mycelium* sarló alakú levegősapkával



3.11. ábra: *Aspergillus* gombafonal szövettani metszeten



3.3.4.1.2. Allergiás bronchopulmonális aspergillosis (ABPA)

Hiperszenzitív tüdőbetegség, az inhalált gomba spórák kolonizálódnak, velük szemben Th₂, és IgE mediált hyperszenzitív reakció lép fel, és eosinophil sejtes gyulladás zajlik a légutakban. Előfordulhat bármely korosztályban de CF-es betegekben különösen gyakori. Tünetek: a betegség kezdetén az akut stádiumban asthma jellegű tünetek jelentkeznek, steroidra jól reagál. A folyamat előrehaladtával a remisszió stádiuma tünetmentes. Ezt követően az exacerbáció az akut stádiumot utánozza. Majd szteroid

dependens asthma stádiuma következik, magas IgE értékekkel. Ha a folyamat tartósan fennáll, irreverzibilis fibrosis alakulhat ki. A diagnózis kimondásához legalább 4-5 major kritériumnak egyidőben jelen kell lenni.

Major kritériumok:

- Reverzibilis obstrukció, asthmás tünetek
- Bronchoalveoláris lavage eosinophilia
- Vérben eozinophilia
- Tüdőben infiltrátum
- Centrális bronchiectasia
- Emelkedett serum IgE (>1000 mg/ml)
- Pozitív specifikus IgE, IgG

Allergiás bronchopulmonális aspergillózis kezelésében a szteroid és az antifungális szerek (azolok vagy echinocandinok) tartós, akár 3 hónapig megfelelő dózisban történő adása jelenti a terápiát. Legújabb szerként az asthma terápiájában alkalmazott anti-IgE (omalizumab) is sikeresen adható kiegészítésként. Az ABPA következménye lehet invazív aspergillosis, aspergilloma illetve irreverzibilis légúti obstrukció.

3.3.4.1.3. Invazív aspergillózis

Immunszupprimált betegeken fordul elő, akiknél tartósan áll fenn neutropénia, és tartós kortikoszteroid kezelésben részesülnek (szervtranszplantáltak, autoimmun betegek). A tüdőben nekrotizáló pneumónia klinikai képét látjuk. Hisztológiai vizsgálat során a tüdő ereket, hörgő falakat, és a tüdőszövetet destruálják a gombafonalak (3.11. ábra). Kezdetben lehet tünetmentes, majd láz, köhögés, köpet, fogyás jelentkezik. Mellkas röntgenen infiltrátum látható, mellkas CT-n halo-jellel körülvett eltérés (3.12. ábra). Kezelésében az amphotericin B vagy az echinocandinok javasoltak. A betegség kimenetele súlyos, gyakran fatális.

3.12. ábra: Invazív Aspergillosis CT képe



3.3.4.2. Mucormycosisok

Absidia, Mucor, Rhizopus, Cunninghamella és Mortierella fajok okozzák, amelyek penészgombák. Az aspergillosishoz hasonló a klinikai kép, a gomba érinvázója miatt jellemzőek a pulmonális kétoldali gócok, gyakran levegősarló képződés. Sinusitis és rhinocerebrális manifesztáció is előfordulhat. A tünetek között megjelenik a láz, köhögés, véres köpet, mellkasi fájdalom. Az Aspergillosistól a serológia vagy CT vezérelt biopsia segíthet elkülöníteni. Kezelése amphotericin B vagy echinocandinok. Rossz prognózisú, ritka betegség, 90% mortalitása van.

3.3.4.3. Candida fertőzés

Számos gombafaj a normál flóra tagjaként él az emberi szervezetben, amelyek ép immunrendszer esetén betegséget nem okoznak. A *Candida albicans* a szájüregben, bőrön, bélcsatornában a normál flóra része, de immunszuppresszió esetén megbetegedést okozhat. A *Candida* fajok sarjadzó vagy élesztőgombák. Elsősorban azoknál a betegeknek fordul elő *Candida* fertőzés, akiknél a fagocita funkció zavart szenved.

Gondolnunk kell candidiasisra ha hosszan zajló súlyos, vagy rövid, fulmináns alapbetegség miatt a beteg tartósan antibiotikum kezelésben részesül és a kezelés ellenére is gyorsan progrediáló, gyakran kétoldali pulmonális elváltozást látunk. A láz hiányozhat, köhögés, habos köpet lehet a tünet. A szájüreg nyálkahártyáján, esetleg a nyelven gombás lepedék előfordulhat. Súlyos esetben a haemoptoe és a légzési elégtelenség, sepsis sem ritka. A diagnózis célzott mintavétel a fertőzött területről, s annak leoltásából *Candida*-szintenyészetet kapunk, vagy direkt vizsgálattal nagyszámú *Candida*t mutatunk ki.

Terápiaként a tüdő-candidiasis elektív gyógyszere a fluconazol, ennek eredménytelensége esetén amphotericin B vagy echinocandin adható.

3.3.4.4. Cryptococcosis

Cryptococcus neoformans okozza, sarjadzó gomba, földben vagy galambürülékben fordul elő. A beteg immunstatusától függően a tünetmentes állapottól a fulmináns lefolyásig változhat. Tünete lehet láz, véres köpet, mellkasi fájdalom. Jellemzőes manifesztációja a meningitis. Serológia, radiológiai kép, illetve hajlamosító betegség megléte (AIDS, lymphoma) segíti a diagnózist. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia után a leggyakoribb gombainfekció AIDS betegekben. Terápiaként azolkezelés vagy amphotericin B, esetleg echinocandin javasolt.

3.3.4.5. Coccidiomycosis, Blastomycosis, Histoplasmosis

Ezek a dimorf gombák a talajban penészgombaként élnek, majd a gazdaszervezetbe jutva parazitaformát vesznek fel. T-sejt defektus hajlamosító tényező. Amerikában a leggyakoribb, Európában relatíve ritkán fordulnak elő. Világviszonylatban kisszámú pulmonális fertőzés jellemző. A blastomycosis vadászatok során állatról emberre terjedhet, míg a histoplasmosis esetén a fertőzés helye csirkeólak és környéke lehet. *Coccidiomycosis*, nagy földrengések után jelentkezik, amikor a kórokozók a mélyebb rétegekből a föld felszínére kerülhetnek. A klinikai kép aspecifikus, mellkasi panaszok, láz, arthralgia, köhögés, légzési elégtelenség, hepatosplenomegalia jellemző. A pontos diagnózist a bőrpróba pozitivitása és a gombaserológiai vizsgálat adja meg. Kezelésében amphotericin B, azolkezelés, echinocandin jön szóba (AIDS betegekben élethosszig tartó kezelés).

3.3.4.6. Pneumocystis jiroveci (korábban carinii)

A *Pneumocystis jirovecii*-t jelenleg a gombák közé sorolják a ribosomális RNS szekvenciáik miatt. A *Pneumocystis j.* okozta pneumonia szinte kizárólag T-sejt defektus esetén, súlyosan immunszupprimáltaknál (szervtranszplantáció), és az AIDS-ben szenvedőknél fordul elő. Klinikai tünetek közül száraz köhögés, fulladás, nehézlégzés, láz, hidegrázás és mellkasi fájdalom emelendők ki. Mellkas röntgen vizsgálat során a legjellegzetesebb az aszimmetrikus, perihiláris, pillangószárnyszerű infiltrátumok (3.13. ábra) jelenléte, de TBC-t, cystát is utánozhat. A diagnózist a kórokozó kimutatása igazolja köpetből vagy hörgőváladékból és BAL folyadékból. Ha a *Pneumocystis*-t kimutatták, további

vizsgálatok szükségesek AIDS irányában. Kezelésében, profilaxisában inhalációban alkalmazott pentamidin, és trimetoprim-sulfamethoxazole jön elsősorban szóba.

3.13. ábra: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia PA mellkas röntgenen



3.3.4.7. A tüdő parazitás betegségei

Toxocariasis

Nematodák közé tartozó féreg, Amerikában, Angliában, Ausztráliában endémiás. Kutyák, macskák közvetítik a fertőzést, a féregpeték szájon át bejutnak a gazdaszervezetbe, ott granulomatózus elváltozásokat okoznak. Eosinophiliát, a tüdőben infiltrátumot okozhat, köhögéssel, asthmaszerű tünetekkel (köhögés, sípolás) járhat. Gyakran egyidejű szembetegséggel (ocularis granulomatosis, vakság) jár. Klinikailag pneumónia és asthma tüneteit látjuk. A diagnózist szövettani vizsgálat és emelkedett specifikus IgE szint jelenti. Kezelésében a tiabendazole, és dietilcarbazine jön szóba, gyógyhajlama rossz.

Ascariasis

Az *Ascaris lumbricoides* okozza, amely a világon a leggyakoribb emberi megbetegedést okozó féreg, szintén a Nematodák közé tartozik. Szájon át jut be, lárvái a vénás rendszeren keresztül vándorolnak, és a jobb kamrán keresztül jutnak a tüdőbe. Hyperszenzitív reakció alakul ki. A klinikai tünetei közül a Loeffler szindróma emelendő ki, köhögés, nehézlégzés, sípolás, retrosternális mellkasi fájdalom, haemoptoe, hőemelkedés. Ha nagy mennyiségű lárva található a tüdőben, akkor másodlagosan kétoldali, migráló pneumónia fejlődhet ki, a mechanikus obstrukció következtében. Laboratóriumi leletekben kiemelhető az emelkedett IgE és eosinophilia. Mellkas röntgen vizsgálat során a tüdőben disszemináltan infiltrátumok láthatók. A betegek köpetében nagy mennyiségű eosinofil sejtet látunk, valamint Charcot-Leyden kristályokat. A pontos diagnózist a székletből kimutatott pete adja, amely a fertőzést követően 40 nappal jelenik meg a székletben. Terápia a mebendazol.

Echinococcus fertőzés

A birkatenyésztők körében gyakori megbetegedésnek számít. Az *Echinococcus* fertőzés ritka a fejlett országokban. Magyarországon az elmúlt évek során mindössze néhány esetet közöltek. Az echinococcusok négy fajtája okozhat emberi megbetegedést. Az

Echinococcus vogeli és *Echinococcus oligathus*, *Echinococcus multilocularis* és az *Echinococcus granulosus*.

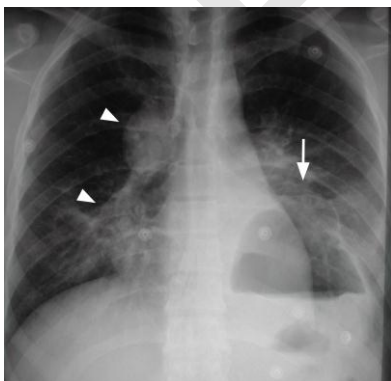
Az *E. multilocularis* a tüdőkapillárisaiba jutva szöveti destrukciót okoz. A tüdőben, az alsó lebenyekben tályogszerű kép alakul ki. A májban tumorszerű növekedést okoz. Jelenleg szerológiai tesztek állnak rendelkezésünkre, amelyek segítenek a diagnózis kimondásában. Az albendazol, mebendazol hatékony a kezelésében.

Az *Echinococcus granulosus* féreg a cestodák családjába tartozik. Általában juhtenyésztő országokban okoz megbetegedéseket. Petéi a kutya székletével kerülnek a külvilágba, és onnan az emlősállatok, a köztigazdák szervezetébe általában táplálkozással kerülnek. Az ember is, mint köztigazda szerepel az *Echinococcus* életciklusában. A köztigazda vékonybelében a petéből kikelt lárvák bekerülnek a vér vagy nyirokáramba, és ezen keresztül bármely szervbe eljuthatnak a lárvák formában, és a különböző szervekben sejtjeik differenciálódása révén cysták (3.14. ábra) alakulnak ki. Általában több vékony vagy vastag falú cysta alakul ki. A cysta külső rétegének kialakításában a köztigazda sejtjei vesznek részt. A membrán középső rétege laminált, itt sejteket nem találunk, a hártya belső rétegéből fejlődik ki a parazita. Az echinococcus cysta 1-10 cm átmérőjű tömlő, amely nőhet nagyobbra is. A tömlő átmérője évente átlagosan 1-5 cm-t nő. Az elsődleges cysta (I. típusú) folyadékkal telt, cystaszerű struktúra, amely átalakulhat másodlagos vagy leány cystákká (II. típusú). A másodlagos cysta öregedése során mumifikálódik, belseje meszesedhet és kialakul a harmadlagos (III. típusú) cysta. Az elsődleges és másodlagos cysta megrepedhet. A cysták megrepedése tünetmentes is lehet, de előfordul anaphylaxia is. A cysták tartama megrepedésük esetén vagy a bronchialis rendszerbe, vagy a pleuraürbe kerül.

A fertőzés klinikai tünetei elsősorban attól függenek, hogy cysták hol helyezkednek el, milyen nagyságúak, és mely szerv, milyen mértékben fertőződött meg. A máj-echinococcosis a leggyakoribb (55-70%), ezt követi a tüdő megbetegedése (18-35%) és a két szerv együttes megbetegedése 5-13%-ban fordul elő. A tüdő megbetegedése során leggyakrabban az alsó lebenyek érintettek, és a betegség kétszer gyakoribb a jobb oldalon, mint a baloldalon. Az esetek 80%-ában egyoldali megbetegedést észlelünk, 20-30%-ban multiplex tömlők alakulnak ki. A klinikai tünetek a cysták elhelyezkedése alapján változnak, ezek közül a köhögés, véres köpetürítés, mellkasi fájdalom emelendő ki, és kompressziós tüneteket is okozhatnak.

A radiológiai diagnosztikában az ultrahang és mellkas röntgen mellett a CT és MRI vizsgálatok a betegségre jellegzetes képet mutatnak. A laborokban előfordul az esetek felében eosinophilia. A cysták anyagával végzett bőrpróba, Casoni teszt, késői típusú hypersensitivitási reakció gyakran pozitív. Szerológiai tesztek közül *Echinococcus* ellenes IgG meghatározás az elsődleges. Kezelése műtéti vagy mebendazol jön szóba.

3.14. ábra: *Echinococcus* cysta PA mellkas röntgenen



3.4. Diffúz parenchymas tüdőbetegségek (Interstitial lung disease – ILD, diffuse parenchymal lung disease - DPLD) Dr. Vaskó Attila

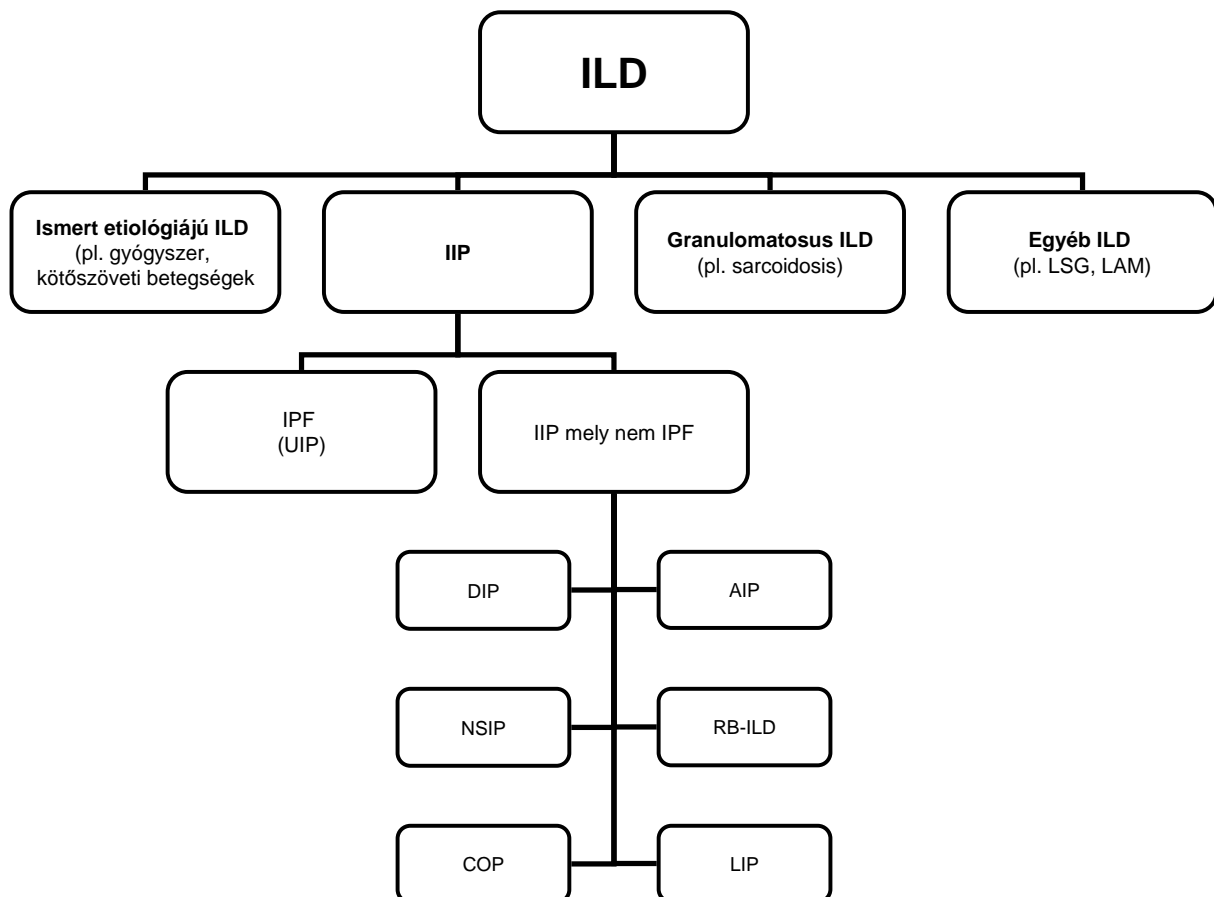
3.4.1. A diffúz parenchymas tüdőbetegségek

A diffúz parenchymas tüdőbetegségek olyan összefoglaló betegségcsoport, amely kb. 200 különböző megbetegedést foglal magában. Az egymástól eltérő kórképek közös tulajdonsága, hogy az alveolusok és az interalveolaris septumok mellett a perivascularis, peribronchialis és perilymphaticus szövetekben gyulladás zajlik, ami az esetek egy részében tüdőfibrosishoz vezet. Az esetek egy részében ismert az etiológia, a leggyakoribb patológiai faktor a gyógyszerek, szerves és szervetlen porok.

3.4.1.1. Epidemiológia

Pontos hazai és nemzetközi epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésünkre. Férfiaknál kb. 10-20‰, nőknél kb. 7-13‰ a becsülhető prevalencia.

3.4.1.2. Aetiológia, klasszifikáció



(Rövidítések: IIP – idiopathias interstitialis pneumonia, IPF – idiopathias pulmonalis fibrosis, DIP – desquamativ interstitialis pneumonia, AIP – akut interstitialis pneumonia, NSIP – nem specifikus interstitialis pneumonia, RB-ILD – respiratorikus bronchiolitis okozta interstitialis tüdőbetegség, COP – cryptogen szervülő pneumonia, LIP – lymphocytas interstitialis pneumonia, LSG – Langerhans-sejtes pneumonia, LAM – lymphangioleiomyomatosis).

Ismert etiológiájú ILD-t okozhat szerves porok belégzése, gyógyszerek, radioterápia, gázok, gőzök, füstök inhalációja, fertőzések, ARDS, uremia, kötőszöveti betegségek.

Ismeretlen etiológiájú ILD-t okozhatnak az IIP csoportba tartozó kórképek (IPF, DIP, AIP, NSIP, RB-ILD, COP, LIP), melyeknél elkülönítünk akut, szubakut és krónikus formát a szöveti kép alapján.

Az ismeretlen eredetű granulomatosus és egyéb ILD-k csoportjába tartozik a sarcoidosis, Wegener granulomatosus, eosinophil pneumonia, Churg-Strauss szindróma, Goodpasture szindróma, Langerhans sejtes granulomatosus, primer pulmonalis hemosiderosis, lymphomatoid granulomatosus, lymphangiomyomatosis, pulmonalis microlithiasis és pulmonalis amyloidosis.

3.4.1.3. Klinikai tünetek, diagnosztika

Az anamnesis elengedhetetlen részét képezi a diagnosztikának, több betegség esetén is fontos információval szolgál. Ismert etiológiájú kórképek esetén már korán segíti a diagnózis felállítását (porártalmak, gyógyszerhatás, stb.).

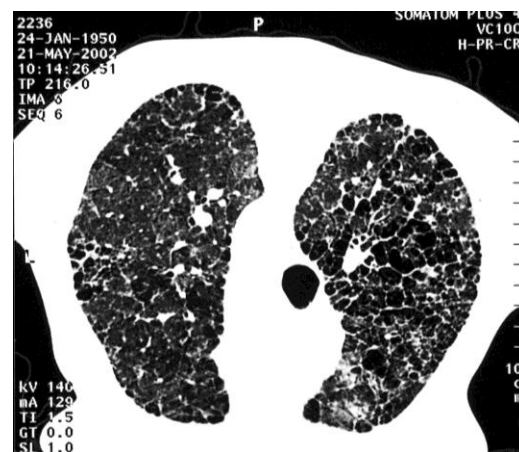
A panaszok általában nem specifikusak, gyakran improduktív köhögés és fulladás jellemző. Eleinte terhelésre jelentkeznek a fulladásos panaszok, majd később a betegség előrehaladásával nyugalomban is. Előfordulhat még láz, véres köpetürítés, mellkasi fájdalom, ízületi panaszok, gyengeség, testsúly csökkenés, fáradékonyság.

Fizikális vizsgálattal kialakult tüdőfibrozis esetén leggyakrabban bibasalisán a tüdők felett fibrotikus pattogás hallható. Gyakran láthatunk dobverőujjat, egyes esetekben erythema nodosumot, uveitist, teleangiectasiákat. Az ILD előrehaladtával a pulmonalis hypertonia, majd cor pulmonale klinikai tünetei jelentkeznek.

3.15. ábra Súlyos diffúz fibrosis rtg képe



3.16. ábra Lépesméztüdő HRCT képe



Mellkas rtg.: gyakran kvázi tünetmentes esetekben először mellkas röntgen felvétellel emelhetjük ki a beteget. A mellkas rtg felvétel negatív volta azonban nem zárja ki az ILD-t. Leggyakoribb rtg eltérések az alveoláris infiltrátumok, tejüveg opacitás, noduláris rajzolat (1-10 mm gócok), emellett jelentkezhet kétoldali hilaris nyirokcsomó megnagyobbodás vagy mésztartalmú gócok a tüdőkben. Bizonyos betegségekben jelentkezhet mellkasi folyadékgyülem vagy visszatérő pneumothorax.

Mellkasi CT: a diagnosztikában elengedhetetlen, mivel a betegek közel 10%-nak negatív a mellkasa rtg képe. Fontos a betegség aktivitásának, súlyosságának és a terápia hatékonyságának megítélésében. Elsősorban HRCT (high resolution CT) vizsgálatot végzünk, mivel itt vékonyabb szeletvastagságot alkalmaznak (0.5-2 mm), ez segíti az alveolitis és fibrosis kimutatását. Aktív betegségre jellemző a tejüveghomály, mely a zajló alveolitis képe. Kiegett fibrosisban ilyen már nem látunk, csak heges, fibrotikus képet.

A légzésfunkciós és vérgáz vizsgálatok során elsősorban restriktív ventilációs zavart észlelünk, csökkent diffúziós kapacitás értékekkel. Bizonyos esetekben obstruktív légzészavar is jelentkezhet (LAM, Churg-Strauss szindróma, Langerhans sejtes granulomatosis, hyperszenzitív pneumonitis) illetve kevert ventilációs zavarok is kialakulhatnak.

Diffúz vérzéssel járó kórképekben a diffúziós kapacitás növekedhet (ok az extravasálsan lévő vörösvértestek CO felvétele).

Vérgáz vizsgálat során először csak terhelésre, majd később nyugalomban is hypoxia jelentkezik. A hypoxia okozta hyperventillatio miatt sokszor hypokapniás lehet a beteg. A 6 perces séta során megtett távolság a legjobb monitora a betegség funkcionális progressziójának.

A laboratóriumi vizsgálatok legtöbbször nem specifikusak. Gyakran emelkedettek lehetnek az általános gyulladásos markerek (gyorsult süllyedés, emelkedett CRP). Elsősorban autoimmun kórképekben keringő immunkomplexeket, ANCA vagy ANA pozitivitást, magas reuma faktor szintet mérhetünk.

Szcintigráfiai vizsgálatok: drágák, sugárterheléssel járnak és nem specifikusak. A gallium szcintigráfianak tényleges indikációja az extrapulmonális sarcoidosis kivizsgálása és követése.

Bronchoalveoláris lavage (BAL): A bronchoalveolaris mosás csak részleges információt nyújt fibrosisos betegeknél. Langerhans sejtes granulomatosisban HX sejtek látható, alveolaris proteinosisban PAS pozitív lipoprotein mutatható ki. Sarcoidosisban magas a CD4/CD8 arány, hyperszenzitív pneumonitisben a szupresszor T-lymphocytak száma magas, krónikus eosinophil pneumoniában magas az eosinophil szám.

Biopsziák, szöveti verifikálás: az ismert eredetűILD-k esetén nem feltétlenül szükséges a szövettani diagnózis. Hyperszenzitív pneumonitisben, ha a kiváltó antigén nem tisztázott, úgy szövettani mintavétel indokolt. Granulomatosis betegségekben elegendő lehet a transzbronchialis biopszia. RitkaILD-k és IIP esetén mindig szükséges a műtéti szövettani mintavétel.

3.4.2 Ismeretlen eredetű interstitialis tüdőbetegségek

3.4.2.1 Idiopathias tüdőfibrosis

Az idiopathias interstitialis pneumoniák (IIP) leggyakoribb formája, ahol a kiváltó ok ismeretlen. A leggyakoribb interstitialis tüdőbetegség (45%-a az összesILD-nek). Progresszív megbetegedés rossz prognózissal, kevés beteg éli túl a diagnózistól számított 5 évet.

Epidemiológia: férfiaknál gyakoribb az előfordulás, az incidencia férfiaknál 10/100000, nőknél 7/100000. Inkább az idősebbek betegsége, leginkább az 50-70 év közöttiek érintettek. A betegek 75%-a dohányos.

Etiológia: a betegség kiváltó oka nem ismert. Rizikófaktoroként számos tényező szerepelhet, mint a dohányzás, különböző porok inhalációja, genetikai háttér felvethető egyes familiárisan öröklődő esetekben (autoszomalisan domináns öröklődés feltételezhető, ilyen formákban fiatalabb életkorban jelentkeznek), GERD-nél az ismétlődő microaspiratiók okozhatnak epithel károsodást, valamint felmerült bizonyos vírusok szerepe is (EBV, CMV, Hepatitis-C, Herpes simplex, Herpes-6, Morbilli, HIV-1, Parainfluenza-1 és 3).

Patogenezis: feltételezések szerint kóros gyulladáshoz vezet a tüdőfibrosis kialakulásához. Sejtkárosító ágens hatására az epithel sejtekből profibrotikus cytokinek szabadulnak fel, ezek a fibroblastok migrációját és szaporodását váltják ki. A gyulladáshoz vezető folyamat generalizálódik, progrediál és Th2-es cytokin válasz alakul ki. Feltételezhető, hogy az ismeretlen antigén lokálisan immunkomplexet képez, mely az alveolaris makrofágokat aktiválja. Végül is folyamatos makrofág aktiváció, kóros reparáció és szöveti destrukció jön létre.

Patológia: betegség klasszifikációja többször változott az utóbbi évtizedekben.

Szövettani elváltozás	Klinikai, radiológiai, patológiai diagnózis
UIP	IPF
DIP	DIP
Respiratoricus bronchiolitis	RB-ILD
LIP	LIP
Szervülő pneumonia	COP
Diffúz alveolaris károsodás	AIP
NSIP	NSIP

Az IIP-k 2002-es ATS/ERS klasszifikációja

A klasszifikáció alapja a szövettani jellemzők, ezekhez társulnak a radiomorfológiai és klinikai sajátosságok.

Az IPF jellegzetes szövettani képe a UIP, ahol normál illetve fibrotikus tüdőrészek váltakoznak, a fibrosis dominánsan subpleuralis. Az esetek harmadában igazolható UIP mellett NSIP is, ilyenkor az UIP diagnózis az irányadó.

A többi IIP csoportba tartozó pneumonia különálló entitás eltérő klinikai képpel, radiomorfológiával, szövettannal és prognózissal. Az AIP akut, a COP és NSIP szubakut, míg az IPF, RB-ILD, DIP, fibrotikus NSIP és LIP krónikus lefolyású.

Külön formát képez a Hamman-Rich szindróma, ami rendkívül gyors progressziójú, kiterjedt fibrosist okozó, hetek alatt halálhoz vezető betegség, jelenleg az AIP-hez tartozik.

Diagnózis: a klinikai kép, a radiomorfológia és a szövettan alapján állítható fel. Ki kell zárni minden ismert eredetűILD-t.

Általában alattomosan kezdődő betegség, bevezető tünetként influenzaszerű panaszok is jelentkezhetnek. Később először csak terhelésre, majd nyugalomban alakul ki fulladás illetve száraz köhögés. Emellett felléphet láz, ízületi panaszok, fogyás, fáradékonyság. Fizikális vizsgálattal gyakran dobverőujj észlelhető, tüdők felett hallgatózáskor crepitatio hallható. Később a pulmonalis hypertonia, majd cor pulmonale klinikai tünetei jelennek meg. Laborvizsgálatok során emelkedett LDH, gyorsult süllyedés, hypergammaglobulinaemia észlelhető. Bizonyos esetekben pozitív lehet az ANA és reuma faktor is.

Mellkas rgt eleinte nem mutat eltérést, később főleg a basisokon retikularis rajzolatszorulat jelenik meg. HRCT-n basalis, subpleuralis retikularis rajzolatszorulat, trakciós bronchiectasia, majd végstádiumban lépesméztüdő képe látható.

Légzésfunkció eleinte negatív, majd restriktív ventilációs zavar jelentkezik. A BAL elsősorban itt arra alkalmas, hogy kizárjunk eltérő etiológiájú kórképeket.

IPF esetén a transzbronchialis biopszia nem diagnosztikus értékű. A szövettani mintavételhez elsősorban VATS (video asszisztált thoracosopia) vagy szükség esetén nyílt tüdőbiopszia alkalmazható. Ha a HRCT kép típusos, a szövettani mintavételtől el lehet tekinteni.

Prognózis: az IIP-k lefolyása jelentős különbségeket mutat. A legrosszabb prognózisú az AIP, ezután következik az IPF, míg a legjobb a kimenetel RB-ILD esetén (ez az életkilátásokat nem csökkenti). A többi formában az átlagos túlélés kb. 10-13 év.

Kezelés: jelenleg nem ismert bizonyítottan hatásos kezelés. A jelenlegi ajánlások alapján hypoxaemia esetén oxigén terápia illetve a megfelelő kritériumok esetén tüdőtranszplantáció

javasolt. Emellett javasolható a rehabilitációs kezelés és akut exacerbatióban átmeneti kortikoszteroid terápia.

3.4.2.2. Sarcoidosis

A sarcoidosis ismeretlen etiológiájú granulomatosus gyulladós betegség, mely a tüdön kívül más szerveket is érinthet. A betegséget először a XVIII-XIX században írták le.

Epidemiológia: a leggyakoribb ismeretlen etiológiájú ILD. Incidenciája nőknél kb. 6.3/100000, férfiaknál 5.9/100000. Elsősorban 15-50 év között fordul elő. A prevalenciában földrajzi és rasszbeli különbségeket megfigyeltek, Európában a prevalencia dél felé csökken, leggyakoribb az előfordulása Észak-Európában és az USA afroamerikai populációjában.

Etiológia: a betegség kiváltó oka egyelőre ismeretlen. Találtak évszaki (tél, kora tavasz, június, július), földrajzi halmozódást, egészségügyi dolgozóknál gyakoribb és szervtranszplantációval is átvihető. Kutatások során felmerült a Mycobacteriumok, Borellia, Propionibacterium, EBV, Herpes simplex-8 kóroki szerepe is. Családi halmozódást is megfigyeltek egyes esetekben, emellett a HLA-B8, -DRB1 és -DQB1 hajlamosít a betegség kialakulására.

Immunpatogenezis: granuloma képződés jellemzi a betegséget, melyek állandóan jelen lehetnek, akár el is tűnhetnek vagy fibrosist okozhatnak. A sarcoidosisos granulomákban nincs centralis necrosis. A granuloma belső zónájában macrophagok, többmagvú óriássejtek, epitheloid sejtek találhatóak, míg a periférián lymphocyták, monocyták és fibroblasztok helyezkednek el. Az óriássejtekben gyakran zárványok láthatók, ezek az ún. aszteroid testek illetve a basophil festődésű Schaumann-testek és kalcium-oxalat kristályok.

Az eddig ismeretlen antigén hatására az antigén prezentáló sejtek aktiválják a T-lymphocytákat, ez Th1 immunválaszt indít el. A felszabaduló cytokinek váltják ki a granuloma képződést.

Klinikai kép: igen változatos lehet a tünetcsoport attól függően, hogy mely szervek érintettek. Gyakori a tünetmentes eset, mely véletlenül kerül felfedezésre. A betegek negyedénél észlelhetőek általános tünetek, mint fáradtság, testsúly csökkenés, láz, izzadákonyság, myalgia. Kialakulhat még erythema nodosum, arthralgia, vörös látás, photophobia, köhögés, fulladás, splenomegalia, cor pulmonale.

A lefolyás alapján megkülönböztetünk akut és krónikus formát. Akut sarcoidosis 10-15%-ban fordul elő, többnyire jó prognózisú, gyakori a spontán remisszió. Speciális forma a Löfgren szindróma, mely bilaterális hilaris lymphadenomegaliát, arthritist, erythema nodosumot, lázat, myalgia és fogyást okoz. A Heerfordt-Waldenström szindróma lázzal, uveitissel, nyálmirigy megnagyobbodással és facialis paresissel jár. A krónikus sarcoidosis lassú megjelenésű, a tünetek az adott szervi érintettségen alapulnak, gyakran vannak relapsusok. Krónikus progresszív lefolyás a betegek 10-30%-ban van, míg spontán remisszió a krónikus forma kétharmadában megfigyelhető.

Szervi manifesztációk: a leggyakoribb a nyirokcsomó érintettség (95%), mely többnyire tünetmentes. Tüdőérintettség (90%) esetén száraz köhögés, fulladás, mellkasi diszkomfort jelentkezik. Gyakran kialakulhat pulmonalis hypertonia, valamint légúti érintettség, mely utóbbi esetén obstruktív ventilációs zavar és bronchiectasia alakul ki. Gégesarcoidosis a potenciális felső légúti szűkület miatt veszélyes. Nyál- és könnymirigy érintettség különösebb panaszt nem okoz, a máj involvációja esetén hepatomegalia és a transzamináz szintek kismértékű emelkedése észlelhető. Lépsarcoidosis ritkán hyperspleniát okozhat következményes neutropeniával, anaemiával és thrombocytopeniával. A bőrsarcoidosis előfordulása 25% körüli, előfordulhatnak erythema nodosum, lupus pernio és nem specifikus maculo-papulosus elváltozások is. Szemtünetek esetén elsősorban uveitis anterior fordul elő.

Szívérintettség ritmuszavarok miatt hirtelen halált okozhat. A betegek 25-40%-ban ízületi panaszok is jelentkeznek, az izomerintettség igen ritka. Előfordulhat még az idegrendszer, az endokrin rendszer, a vese betegsége is.

Diagnosztika: az anamnesis és fizikális vizsgálat mellett a radiológiai és szövettani diagnosztikára alapozunk elsősorban.

A mellkas röntgen kép alapján 4 csoportba soroljuk a betegséget:

- 0 stádium: nincs eltérés a röntgen képen
- I. stádium: BHL (bilateralis hilaris lymphadenomegalia)
- II. stádium: BHL és bilateralis tüdőérintettség
- III. stádium: tüdőfibrosis BHL nélkül

3.17. ábra: Sarcoidosis: BHL sy. és parenchymás manifesztáció



Mellkasi CT vizsgálat elengedhetetlen, itt hagyományos kontrasztanyag vizsgálat is kell a nyirokcsomó státusz felmérésére és HRCT a tüdőfibrosis megítélésére.

Laborokban előfordulhat Ca szintemelkedés, valamint emelkedett angiotensin konvertáló enzim szint. A perifériás relatív lymphopenia miatt a Mantoux-próba lehet anergiás. BAL mosófolyadékban magas a CD4/CD8 arány.

Légzésfunkció kezdetben élettani, később restriktív ventilációs zavar jelentkezik, egyes esetekben légúti obstrukció is megjelenhet. Az alveolo-kapillaris károsodás miatt a diffúziós kapacitás csökken.

Gallium-67 scan a granulomasejtek izotóp felvételére támaszkodik, a vizsgálat érzékenysége magas (90%), de a specificitása alacsony (30-60%). Sarcoidosisra jellemző a panda- (könnymirigyek és parotis) és lambda kép (parahilaris és mediastinalis).

Újabban alkalmazható az FDG-PET vizsgálat, mely segít a betegség kiterjedtségének és a biopsziás hely meghatározásában.

A diagnosztika alapvető eleme a szövettani mintavétel. Mindig a felületesebb lézióból javasolt mintát venni. Leggyakoribb mintavételi lehetőség a peribronchialis túbiopszia, a transzbronchialis tüdőbiopszia, de alkalmazható mediastinoscopia és VATS tüdőbiopszia.

Prognózis: a betegség átlagos mortalitása 1-5% körüli, ennek oka általában a tüdőfibrosis, a kardialis és neurológiai manifesztáció. A betegek jelentős része terápia nélkül spontán gyógyul. A kórlefolyás előre nem megjósolható, a kimenetel igen változatos lehet. Jó prognosztikai jel az akut kezdet, a BAL-ban az erős CD4/CD8 arányemelkedés, a magas TGF-beta szint. Rossz prognosztikai jel a 40 év feletti kezdet, a fekete rassz, a lupus pernio, neurosarcoidosis, krónikus uveitism szívérintettség, progresszív tüdőfibrosis, hypercalcaemia, csontcysták jelenléte.

Terápia: panaszmentes I. stádiumú beteget nem kezelünk. Löfgren szindrómában általában NSAID kezelés elegendő. II. és III. stádiumban a panaszmentes beteg observable, ha jó a légzésfunkció. Ilyenkor fél év alatt sokszor spontán remisszió kialakulhat. Egyébként pedig orális szteroid kezelés jön szóba panaszos esetekben, illetve ha a légzésfunkció progresszívan romlik. A szteroid kezelés időtartama általában 1 év, a kezdő adag 20-40mg/nap methylprednisolon, de az 1mg/ttkg is elfogadott. A betegnél 1-3 hónap múlva fel kell mérni a terápia hatékonyságát. Pozitív terápiás válasz esetén a szteroid adag csökkenthető 5-10mg/nap szintre, de a kezelést javasolt 1 évig folytatni. A beteget a kezelés alatt és után is nyomon kell követni, relapsus esetén hosszabb kezelés is szóba jöhet. Figyelembe kell venni a hosszantartó szteroid kezelés mellékhatásait is (osteoporosis, hypertonia, cukorbetegség, thromboemboliaszövődmények, stb).

Az inhalációs szteroidok teoretikusan alkalmasak lennének a légúti panaszok csökkentésére, de az eddigi vizsgálatok ezt nem támasztották alá.

Ha a beteg nem vagy nem megfelelően reagál szteroid kezelésre, úgy kombinációban citosztatikumok adhatók (pl. methotrexat, cyclosporin, cyclophosphamid, azathioprin, stb.). Emellett immunmodulátorok adása is szóba jöhet, melyek a TNF-alfa gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat (pl. pentoxifyllin, infliximab).

3.4.2.3. Poliszisztémás autoimmun betegségekhez társuló pulmonológiai elváltozások

Autoimmun betegségek esetén nem ritkán előfordul a tüdők érintettsége, emellett az autoimmun betegség kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek is okozhatnak tüdőfibrosist.

MCTD (Kevert kötőszöveti betegség)

A klinikai és laborjellemzők hasonlóak az SLE-hez, polymyositis-dermatomyositishez, sclerodermához. Tüdőmanifesztáció gyakori, kb. 20-85%-ban fordul elő. Általában diffúz tüdőfibrosis, pleuralis folyadékgyülem, pulmonalis hypertonia jelenik meg. Általában prednisolon és cyclophosphamid kezelés jön szóba.

Reumatoid arthritis

A RA leggyakrabban HLA-DRB1 allél mellett okoz tüdőmanifesztációt. Leggyakrabban tüdőfibrosis, szervülő pneumonia, bronchiolitis obliterans, follicularis bronchiolitis, bronchiectasia, pulmonalis reumás csomók észlelhetők. Pulmonalis vasculitis és pleuralis érintettség ritka. Légzésfunkció általában obstruktív ventilációs zavart mutat, melyhez fibrosis esetén restrikció társul diffúzió csökkenéssel. A RA kezelésében használt methotrexat 3-18%-ban okoz pneumonitist, sulfasalazine és arany származékok mellett ritkán alakul ki pneumonitis. Külön entitás a pneumoconiosis kísérelő rheumas csomók jelenléte Caplan-szindrómában. A tüdőmanifesztációk kezelésére szteroid alkalmas.

SLE

Az esetek 60-70%-ban megjelennek pulmonalis manifesztációk. Gyakori a pleuralis folyadékgyülem (50%), melyben ANA pozitivitás jellegzetes. Az akut lupus pneumonitis ritka (2%), de mortalitása magas (50%). Diffúz alveolaris hemorrhagia akutan lép fel kétoldali diffúz infiltrátumokkal, fulladással, hemoptoe gyakran nincs. Ismert pulmonalis komplikáció a zsugorodó tüdő szindróma, mely emelkedett rekeszállással, bibazalis atelectasiával, kisebb tüdőkkel jár, oka a diaphragma myopathia. Pulmonalis hypertonia az esetek 10%-ban jelentkezik, gyakran kapcsolódik antiphospholipid szindrómához, mely recidív thromboemboliákat okoz, így ezen betegek tartós antikoagulatot igényelnek. Ritkán előfordul

bronchiolitis obliterans, mely obstruktív ventilációs zavarral jár. Általában szteroid és cyclophosphamid kezelés alkalmazható.

Polymyositis, dermatomyositis

Az esetek 30%-ban észlelhető pulmonalis érintettség tüdőfibrosis, szervülő pneumonia, akut pneumonitis formájában. Aspirációs pneumonia gyakori, ha a felső légúti izmok involváltak. Légzésfunkció restriktív ventilációs zavart mutat. Szövetteni vizsgálattal a diffúz alveolaris károsodás mellett gyakran vérzést is látunk, ilyenkor a diffúziós kapacitás vizsgálat magasabb értéket mutathat.

Kezelésként szteroid, azathioprin, cyclophosphamid, methotrexat, cyclosporin A alkalmazható.

Progresszív szisztémás sclerosis

CREST szindróma (calcinosis, Raynaud-sy, nyelőcső diszfunkció, sclerodactylia, teleangiectasia) tünetei mellett tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, cor pulmonale alakulhat ki.

Sjögren szindróma

25%-ban igazolható tüdőelváltozás. Leggyakrabban lymphocytas interstitialis pneumonia észlelhető, ritkán szervülő pneumonia. A kis légutak lymphocytas gyulladásával BAL-ből kimutatható, ilyenkor obstruktív légzészavar jelentkezik.

3.4.2.4. Eosinophil kórképek

Heterogén betegségecsoport, melyben a légutakban és a tüdőparenchymában magas számban vannak eosinophil sejtek. Ismeretlen etiológiájú az idiopathias krónikus eosinophil pneumonia, idiopathias akut eosinophil pneumonia, hypereosinophilias szindróma és Churg-Strauss-szindróma. Ismert etiológiájú az allergias bronchopulmonalis mycosisok, parazita fertőzések, eosinophil-myalgia szindróma és a gyógyszerek, toxikus anyagok, irradiatio okozta eosinophil pneumoniák.

Idiopathias krónikus eosinophil pneumonia

Köhögéssel, nehézlégzéssel, általában magas lázzal, mellkas röntgenen látható diffúz infiltrációval, pulmonalis és perifériás eosinophiliával, kortikoszteroidra való gyors javulással és annak elhagyása után gyakran visszaeséssel reagáló kórkép. A tünetek 6-8 hónappal a diagnózis megállapítása előtt már megjelennek. A köhögés és láz mellett fulladás és testsúlycsökkenés jellemző. A betegek kb. felénél 5 éven belül asthma kialakulása előzi meg a tüneteket.

Patológia: a tüdő alveolusaiban és az interstitiumban eosinophil felszaporodás jellemző, az esetek felében fibrosis is megjelenik. A betegek negyedében bronchitis illetve bronchiolitis obliterans jelentkezik. Ritkán eosinophil abscessus és el nem sajtosodó granulomák illetve vasculitis kialakulhat.

Diagnózis: a lázas állapot miatt általában antibiotikum kezelést kap a beteg, melyre nem reagál. Emellett a vérképben eosinophilia észlelhető. Mellkas rtg felvételen általában bilaterális, a külső kétharmadban elhelyezkedő infiltráció látható, melyek migrálhatnak is. A BAL folyadékban szintén eosinophilia észlelhető, a süllyedés emelkedett, a szérum össz-IgE szintén, pozitív lehet a reuma faktor és immunkomplex kimutatás. Légzésfunkció restriktív ventilációs zavart mutat.

Prognózis: az esetek 10%-ban spontán gyógyulás észlelhető, egyébként a betegség hullámzó lefolyású, szteroid kezelés nélkül progrediálhat és fibrosishoz vezethet.

Terápia: a szteroid kezelés általában gyorsan, néhány nap alatt javulást eredményez, a kezdő adag 40mg/nap, melyet hosszan adunk és csak lassan csökkentjük az adagot. Inhalációs szteroidot a kiújulás ellen lehet eredményesen alkalmazni.

Idiopathias akut eosinophil pneumonia

Akutan kezdődő betegség, mely köhögéssel, fulladással, hypoxiás légzési elégtelenséggel, diffúz eosinophil pulmonalis beszűrődéssel jár. A betegek általában 1-5 napos panaszokkal jelentkeznek, asthma nem előzi meg a kórképet.

Diagnózis: vércépben az eosinophilia hiányzik, a BAL-ban azonban dominálnak, a szérumban IgE néha emelkedett. Mellkas röntgenfelvételen kiterjedt kétoldali infiltráció jelentkezik, kevés pleurális folyadék megjelenése gyakori. Légzésfunkció restriktív ventilációs zavart mutat csökkent diffúziós kapacitással. Vértartalom általában súlyos hypoxiát mutat, mely kimeríti az ALI/ARDS kritériumait, de az extrapulmonalis szervi elégtelenség ritka. Tüdőbiopszia eosinophil sejtes infiltrációt mutat, vasculitis nincs. Differenciál-diagnosztikailag lényeges kizárni az esetleges fertőzés eredetét.

Prognózis: a betegség a tünetek megjelenésétől kiindulva rapidan progrediál és néhány óra alatt súlyos légzési elégtelenség alakul ki, mely halált is okozhat. Ha ezt a beteg túléli, a hatékony terápia elkezdése után gyors a javulás, a relapsus ritka.

Terápia: 60-125 mg/6 óra adagban elkezdett szteroid adása, míg a légzési elégtelenség meg nem szűnik, majd 2-4 hétig 40-60 mg/nap és ezután 2-4 hét alatt leépítés. A kezdő szakaszban a betegek gyakran gépi lélegeztetést igényelnek.

Hypereosinophilias szindróma

A kórképre perifériás vér- és csontvelő-eosinophilia jellemző, mely egyéb szervekben is eosinophil infiltrációval járhat, de nincs nekrotizáló vasculitis, mint Churg-Strauss-szindrómában.

A betegség alattomosan kezdődik lázzal, gyengeséggel, fulladással, fogyással, száraz köhögéssel. Bármely szerv érintett lehet, de leggyakrabban (58%) endocarditis és endocardialis fibrosis, cardiomyopathia, billentyűkárosodás jellemző. A mortalitás oka ilyenkor a fali thrombusképződés. Tüdőinvolválció az esetek 40%-ban van jelen.

Thromboemboliás szövődmények az esetek kétharmadában fordulnak elő. Diagnózis: a perifériás vérben magas az eosinophil szám, emellett neutrophilia gyakori, időnként monocytosis és basophilia is jelentkezhet. Csontvelőbiopszia magas összsejtszámot és magas eosinophil arányt mutat. A szervi érintettséget képalkotókkal mutathatjuk ki. Lényeges az akut és krónikus myeloid leukémiától való elkülönítés.

Prognózis: megfelelő kezelés mellett is a mortalitás 30-50% körüli.

Terápia: első vonalban szteroid kezelés jön szóba 1mg/ttkg dózisban, melyre az esetek 70%-ban jól reagálnak a betegek. Visszaesés esetén IFN-alfa vagy hydroxyurea kezelés javasolt, emellett szóba jön i.v. immunglobulin alkalmazása.

Churg-Strauss-szindróma

Allergiás vasculitis és granulomatosis, mely szöveti és perifériás véreosinophiliával jár, gyakran asthma bronchialeval együtt fordul elő. Főként 40-50 éves korban jelentkezik.

Etiopatogenezis: a betegek között gyakori az atópia. A betegség kiváltó ágense jelenleg nem ismert. Feltételezhető az asthma bronchialeban alkalmazott leukotrien antagonisták provokáló hatása is.

Patológia: jellemző a kis- és közepes artériák vasculitise necrosissal vagy anélkül, valamint a szövetek eosinophil granulomatosisa.

Klinikum: eleinte asthmának megfelelő tünetek vannak jelen, mely a vasculitisnél több évvel korábban megjelenik, bár időnként párhuzamosan is jelentkezhetnek. Allergiás rhinitis

előfordul, valamint a sinusitis is gyakori. Fogys, láz, izületi panaszok, myalgia szintén megjelenhet. Idegrendszeri érintettségénél multiplex mononeuritis és aszimmetrikus polyneuropathia van jelen. Szívérítettség myocarditist okoz, gyakori a pericardialis folyadék. Gastrointestinalis tünetek az esetek harmadában vannak, bőrtünetek gyakoribbak, veseinvolváció ritkább és nem súlyos. Tüdőérintettség esetén az idiopathias krónikus eosinophilias pneumoniára jellemző tünetek jelentkeznek.

Diagnózis: mellkas rtg-n gyakran nincs eltérés, de lehetnek migráló, gócos pulmonalis infiltrátumok, az üregképződés ritka. A diagnózisban lényeges elem az asthma fennállása, a perifériás véreosinophilia, a klinikum és a radiológiai kép. Az esetek háromnegyedében P-ANCA pozitívítás észlelhető. Szövetteni vizsgálat indokolt, ha egyéb módon a betegség nem igazolható.

Prognózis: az 5 éves túlélés 80-90%, a 10 éves több mint 70%.

Terápia: kezdetben 1mg/ttkg szteroid adandó lassú dóziscsökkentéssel. Ha a beteg nem reagál, akkor cyclophosphamid vagy azathioprin adható a szteroid mellé. A kezelést több hónapig fenn kell tartani.

3.4.2.5. Egyéb ritka tüdőbetegségek

Wegener granulomatosis

A felső- és alsó légutakat érintő granulomatosis gyulladáshoz vezető betegség az erek necrotisalo vasculitisével és necrotisalo glomerulonephritissel. A limitált Wegener betegség esetén csak a tüdő érintett.

Klinikai tünetek: a fül, orr, gége és felső légutak megbetegedése esetén orrdugulás, krónikus sinusitis, hallásvesztés, rekedtség, stridor, nyeregorr kialakulása, illetve nasalis septum perforáció, orr- és szájfekélyek jelentkezhetnek.

Tüdőbetegség esetén gyakran a betegek tünetmentesek, lehet köhögés, időnként hemoptoe, nehézlégzés, ritkán halálos tüdővérzés kialakulhat.

Ha a vesék betegsége kialakul, az általában tünetmentesen zajlik, lehet hematuria, nephrosis szindróma. Kialakulhat még perifériás neuropathia, mononeuritis. Bőrelváltozások nem gyakoriak (purpura, papula, necrotisalo fekélyek, petechiak), szemetünetek azonban a betegek harmadánál jelentkeznek (conjunctivitis, episcleritis, cornea fekélyek). Gyakoriak az izületi panaszok, izületi gyulladás, de deformitás nem jelentkezik.

Diagnosztika: gyorsult süllyedés, emelkedett CRP, anaemia nem specifikus jel. C-ANCA pozitívítás az esetek 40-50%-ban előfordul. Vizeletvizsgálat mutathat proteinuriát, hematuriat, vörösvértest cilindereket. Mellkas rtg felvételen lehetnek akár multiplex kerekárnyékok gyakran üregesedéssel. Mellkasi CT emellett tejüveg homályt, bronchiectasiát, fibrosist, mellkasi folyadékot mutathat. Arcüreg CT a felső légúti elváltozások miatt elvégzendő. A szövetteni vizsgálat alapvető fontosságú, lehetőleg felsőlégúti mintavétel javasolt.

Terápia: kombinált szteroid-cyclophosphamid kezelés javasolt, mely mellett az 5 éves túlélés kb. 88%.

Goodpasture-szindróma

A tüdőt és vesét is érintő betegség, ahol a glomerulobasalis membrán ellenes antitest okozza a tüneteket az esetek 90%-ban. A betegek 10-30%-nak csak vese, 5-10%-nak csak pulmonalis tüneteik vannak. A betegség férfiakban gyakoribb, általában masszív vérköpés, fulladás, anaemia, veseelégtelenség, hematuria, proteinuria kíséri.

Diagnózis: mellkas rtg felvétel nem specifikus, általában kétoldali infiltrátumok láthatók. Szövetteni vizsgálat a vesékben focalis segmentalis necrotisalo glomerulonephritis látható, a tüdőben capillaritis és vérzés.

Prognózis: a betegek 2 éves túlélése kb. 50%.

Terápia: szteroid és cytostaticus szerek alkalmazhatóak, glomerulonephritisben plasmáferesis szükséges, nem ritkán a túlélő betegek vesetranszplantációra szorulnak.

Idiopathias pulmonalis haemosiderosis

Felnőtt és gyermekkorban is előfordulhat, megfigyeltek családi halmozódást is.

Klinikum: fulladás, véres köpetürítés, tüdőfibrosis esetén dobverőujj és cor pulmonale kialakulása jellemző.

Diagnosztika: mellkas rtg felvételen kétoldali infiltrátumok láthatók, laborokban anaemia észlelhető, légzésfunkció mutathat obstruktív ventilációs zavart. Szöveti vizsgálat szükséges a diagnózishoz, ahol alveolarisan és az interstitiumban hemosiderint tartalmazó macrophagok vannak a II. típusú pneumocyták hyperplasiájával, nincs vasculitis. Nem mutatható ki immunkomplex, a szérumban antitest vizsgálatok is negatívak.

Prognózis: általában rossz, az esetek 25%-a terápia rezisztens.

Terápia: szteroid és cyclophosphamid adandó.

Lymphangioliomyomatosis

Ritka, sokszor több szervet érintő betegség, ahol a simaizom interstitialis proliferációja, nyirokér obstrukció, cystas tüdődegeneratio lép fel, emellett a vesében angioliomák jelenhetnek meg. Sporadikusan vagy a sclerosis tuberosa nevű örökletes betegség részeként is megjelenhet. Általában a szülőképes nők között gyakoribb, sokszor terhesség alatt jelenik meg. Megfigyelhető a TSC-2 gén mutációja, mely a sejtproliferációban szerepet játszó tuberin nevű fehérjét kódolja, ez okozza a simaizom proliferációt.

Klinikum: progresszív fulladás, köhögés, vércövek, ismétlődő pneumothorax, chylothorax jellemző. A vese angiomyolipomája hematuriat, hasi vérzéseket okozhat.

Diagnózis: mellkas rtg felvételen kétoldali reticulonodularis rajzolat látható, később cysták is megjelennek. Légzésfunkció gyakran normális, egyébként légúti obstrukció jelenik meg. A diffúziós kapacitás általában csökken. Szöveti mintavétel elengedhetetlen.

Prognózis: a prognózis rossz.

Terápia: hatékony kezelés nem ismert. A mellkasi drainage-t lehetőleg kerülni kell, mert a későbbi tüdőtranszplantáció lehetőségeit csökkenti. Transzplantáció után a 2 éves túlélés kb. 60%, a betegség kiújulhat az új tüdőben.

Alveolaris proteinosis

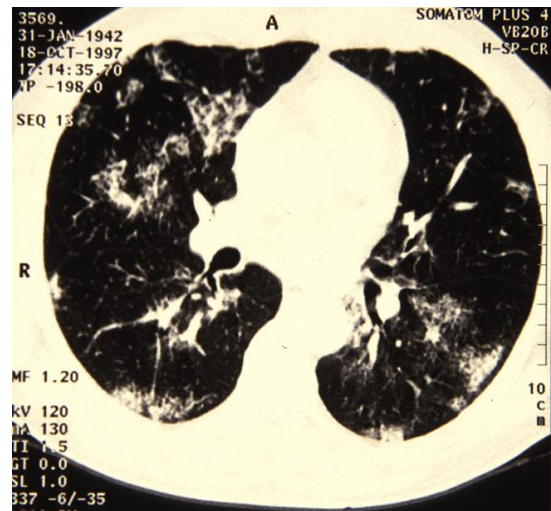
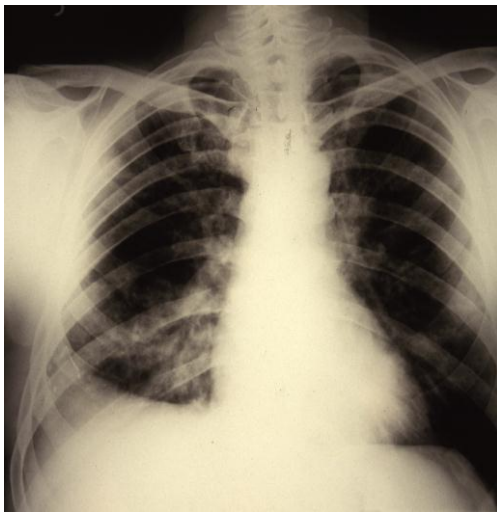
Ismeretlen etiológiájú betegség, általában 30-40 éves betegek érintettek. Az alveolusokat nagy mennyiségű PAS pozitív lipoproteint tartalmazó exsudatum tölti ki. Feltételezhetően a surfactant-metabolizmus defectusa okozza a betegséget. A macrophagokban károsodhat a surfactant katabolizmus és clearance.

Klinikum: a betegséget produktív köhögés, terhelésre jelentkező fulladás, mellkasi dyskomfort jellemzi. Jelentkezhet láz, fogyás, légzési elégtelenség. A betegek fokozottan hajlamosak oportunisták fertőzéseire.

Diagnózis: mellkas rtg-n szimmetrikus kétoldali perihilaris illetve a középső tüdőmezőben jelentkező pillangószárnyszerű infiltrátumok láthatók. Légzésfunkción restriktív ventilációs zavar látható csökkent diffúziós kapacitással. BAL gyakran diagnosztikus, PAS pozitív, élénkörös amorf anyag látható. Szöveti vizsgálat szükséges. GM-CSF neutralizáló antitest gyakran kimutatható a betegek véréből.

Terápia: kezelni csak a panaszos eseteket kell, spontán remisszió 10% körüli. A kezelés terápiás BAL, egyoldali tüdő mosásához 500-800 ml izotóniás oldat szükséges, több ülésben kell általában végezni. Krónikus esetekben GM-CSF kezelés alkalmazható akár inhalációban is.

3.18. ábra: Alveolaris proteinosis



Pulmonalis alveolaris microlithiasis

Ritka, ismeretlen eredetű betegség, ahol a tüdőben az alveolusokban generalizáltan apró elmeszesedő göcök alakulnak ki. A betegség előrehaladtával akár a légutak 80%-t is eltömhetik, majd tüdőfibrosis is kialakul. Általában 30-50 éves korban jelentkezik, a familiáris halmozódás igen gyakori, a legtöbb esetet Törökországban találták.

Klinikum: a betegek sokáig panaszmentesek, majd a kór előrehaladtával fulladás, köhögés jelentkezik.

Diagnózis: mellkas rtg-n „hóvihar” kép jellemző, mko. diffúzan calcifikált nodulek láthatók. Légzésfunkció restriktív és diffúziós kapacitás csökkenést mutat, mely lassan progrediál. Szövettan megerősíti a képalkotó diagnózist. A szisztémás kalcium metabolizmus normális.

Kezelés: gyógyszeres kezelés nem ismert, tüdőtranszplantáció alkalmazható.

A tüdő és légutak amyloidosisa

A betegségre extracelluláris amyloid lerakódás jellemző, mely különböző szerveket érinthet, ennek hatására parenchyma atrophia és merevség alakul ki. A lerakódó fehérje az immunoglobulinok könnyűlánc fragmentumaiból épül fel. Primer amyloidosis oka myeloma multiplex, Waldenström macroglobulinaemia is lehet, ekkor a légzőszervi érintettség kb. 33%-ban van jelen, a betegek azonban gyakran panaszmentesek. A senilis primer amyloidosis is általában tünetmentes, a 80 év felettek 10-20%-ban fordul elő. Szekunder amyloidosis elhúzódó fertőzések, immunbetegségek talaján jön létre, ahol az ún. AA protein valószínűleg egy máj eredetű akut fázis fehérjéből származik.

A légúti amyloidosisnak többféle formája ismert:

1. Oropharyngealis: macroglossiával, így obstruktív alvási apnoeal jár.
2. Tracheobronchialis: lokális alakjában endobronchialis lument szűkítő képletként jelentkezik, mely obstrukciós panaszokat okoz, lézerkezelés vagy műtét segít. Diffúz formában többszörös lument szűkítő plakkok láthatók, melyek tracheopathia osteoplastica képét utánozzák, mintavétel erős vérzést okozhat.
3. Nodularis parenchymas: az esetek egy részében lehet soliter kerekárnyék, vagy többszörös és miliáris is. A csomók lassan növekednek, üregesedést mutatnak, panaszt általában nem okoznak.
4. Diffúz alveoloseptalis: az amyloid a kiserek falában és az interstitiumban rakódik le. Fulladás, köhögés, véres köpetürítés és pulmonalis hypertonia is jelentkezik.

5. Emellett még lehet hilusi és mediastinalis nyirokcsomó amyloidosis valamint pleura- és pulmonalis vascularis forma is.

Langerhans-sejtes histiocytosis (histiocytosis-X)

A betegséget az ún. Langerhans-sejt proliferáció jellemzi, mely egy hystiocytaer sejtalak. A tüdők mellett a csontok, KIR, lép és bőr is érintett lehet, eosinophil granulomák mutathatók ki. A Hand-Schüller-Christian kór krónikus disszeminált forma, mely gyakran törpenövással, diabetes insipidussal, exophthalmussal és térképszerű csontdefektusokkal jár. A Letterer-Siwe-betegség halálos, csecsemőkorban kialakuló akut forma, mely progresszív infiltrációval, máj-, lép-, csont- és nyirokcsomó érintettséggel és sokszor vérzékenységgel jár.

Ritka betegség, mely főként a 20-50 éves dohányosokat érinti.

Etiopatogenezis: feltételezhetően a dohányzás a Langerhans sejtek pulmonalis akkumulációját okozza, mely végül granuloma képződéshez vezet.

Klinikum: a betegek harmada panaszmentes, egyébként köhögés, fulladás, láz előfordul. Nem ritka a pneumothorax, előrehaladott esetekben előfordulhat véres köpetürítés, szövődményként diabetes insipidus megjelenhet.

Diagnózis: mellkas rtg-n kétoldali szimmetrikus infiltrátumok lehetnek, később cysták jelennek meg, majd lépesméz tüdő alakul ki a costophrenikus szöglet megkíméltségével. A mellkasi CT kép elég jellegzetes, eleinte nodulusokat látunk, melyek később üregesednek, ezután fibrosis és lépesméz tüdő alakul ki. Légzésfunkció lehet normális, mutathat restriktív és obstruktív légzészavart is. A diffúziós kapacitás romlása prognosztikus értékű. BAL során a CD1 pozitív sejtek aránya 5% feletti. Szövetten javallott.

Terápia: dohányzás elhagyása javasolt. Szteroidok, hatástalanság esetén citosztatikumok is adhatók, bár ezek hatékonysága nem igazolt. Tüdőtranszplantáció ellenjavalt, mivel a beültetett tüdőben gyakran ismét megjelenik a betegség.

3.19. ábra: Histiocytosis X. Jellegzetes lépesméz tüdő, subpleuralisan apró „cysták” láthatók



3.4.2.5.1. Ismert eredetű interstitialis tüdőbetegségek

3.4.3.1. Pneumoconiosisok

A betegség alapja a belélegzett szerves por lerakódása a tüdőben melyre szöveti reakció alakul ki. Általában munkahelyi ártalom következménye. A légzőrendszer hatékony clearance mechanizmussal rendelkezik, mely megtisztítja a belélegzett levegőt a szennyeződésektől és ezt el is távolítja a szervezetből. A belélegzett porok hatása függ a

belélegzett por mennyiségétől, a szemcsenagyságtól, a fajsúlytól, az alaktól, a felület nagyságától, a nedvszívó képességtől, az elektromos töltéstől. A nagyobb méretű részecskék a gravitáció hatására szedimentálódnak, vagy tehetetlenségük miatt a légutak hajlataiban kicsapódnak. 2 cm alatti nagyságú részecskék esetében már a Brown mozgás is szerepet játszik a lerakódás befolyásolásában. Javarészt a 0.5-5 μ m tartományba eső részecskék kerülnek a légutakba. Az 5 μ m-nél nagyobbak az orrban illetve az anatómiai holttérben rakódnak le. A lerakódott por a mucociliaris clearance segítségével távozik, a tracheából kb. 10 perc alatt, a kishörgők esetén azonban ez több órát is igénybe vesz. Az alveolusokba lejutott részecskék egy része véglegesen itt marad, emellett itt is feltehető egyfajta lassú felszíni nyákáramlás. A fő takarító mechanizmus a phagocytosis, melyben a a macrophagok játszanak fő szerepet. Ha nagy a porterhelés, az a phagocyta sejtek pusztulását okozza, így a porok az interstitiumban rakódnak le.

A lerakódó porok különféle szöveti reakciót válthatnak ki:

1. interstitialis fibrosis: azbeszt, kobalt, berillium, kemény fémek hatására alveolitis, majd fibrosis jön létre
2. nodularis fibrosis: a bejutott port a macrophagok phagocytálják, innen az interstitiumba és a nyirokutakba jutnak, ahol elpusztulnak. A felszabaduló enzimek és mediator anyagok fibrosist indukálnak.
3. maculosus elváltozás focalis emphysemával: szén és más inert porok hatására alakul ki, ezek fibrosist nem okoznak, de nagy mennyiségben bejutva a légutakba ott lerakódnak, főként a bronchiolus respiratorikusok körül felhalmozódnak, ott simaizom atrophiat és tárgulatot okoznak, így helyileg emphysema alakul ki.

3.4.3.1.1. Silicosis

A szilícium-dioxid (kvarcpor) hatására kifejlődő tüdőkárosodás a szilikózis. Ma már inkább csak sporadikus formában fordul elő. Veszélyeztetett szakmák a bányászat, alagútépítés, kohászat, köszörülés, zománc- és porcelángyártás, üvegyártás.

Epidemiológia: az 1950-es években még évi 800-900 új eset az 1990-es évekre 20-40 körülire esett.

Patológia: a kvarcpor a tüdőbe kerülve részben a clearance mechanizmusokkal távozik, de ha a macrophagokba kerül, azokkal bejut az interstitiumba és a nyirokrendszerbe. Ha a macrophagok elpusztulnak, részben a felszabaduló mediátorok, részben a kvarcpor biológiai aktivitása miatt gyulladós sejtakkumuláció, fibroblaszt proliferáció, szöveti károsodás és átépülés jön létre. A nyirokcsomókba került kvarc ott meszesedést okoz, kialakul az ún. „tojáshéjtünet”. Előfordul tuberculotikus felülfertőződés, a silicotuberculosis, ilyenkor elsajtosodás is észlelhető. Akut silicosisban silicotikus góccok alig láthatók, a jelentős porexpositio hatására az alveolusfalokban lymphocytak, plasmasejtek, fibroblastok akkumulálódnak, az alveolusok eosinophil coagulummal teltek.

Klinikum: hosszan elhúzódó, a porexpozíció után is előrehaladó betegség. Általában tünetmentesen kezdődik, majd köhögés, köpetürítés, légúti obstrukció jelentkezik. Kialakulhat tuberculotikus felülfertőződés, amikor láz, étvágytalanság, fogyás jelentkezik. Silicosis talaján megjelenhet pneumothorax is. A fibrosis előrehaladtával pulmonalis hypertonia majd cor pulmonale lép fel. A kvarc carcinogen anyag, a tüdőrák rizikója 1.3-6.9 szerez az átlaghoz képest.

Típusok:

1. Akut silicosis 1-2 éves porexpositio után jelentkezik, a progresszió gyors, hamar halálhoz vezet.
2. Akcelerált forma ritka, 2-5 évvel a porártalom után jelentkeznek a tünetek.

3. Krónikus esetben az expositio után 10-15 évvel jelentkeznek panaszok és a betegség lassan halad előre.
4. Caplan szindróma: a silicosis és a reumatoid arthritis együttes fennállása.

Diagnózis: a laborok érdemi elváltozást nem mutatnak. Légzésfunkció sokáig nem mutat eltérést, majd a kísérő krónikus bronchitis miatt légúti obstrukció jelentkezik. Ha már megjelent a fibrosis, úgy restriktív is jelentkezik, illetve csökken a diffúziós kapacitás. Mellkas röntgenen eleinte elsősorban a felső lebenyekben láthatók apró góccok, majd ezek egyre nagyobbak lesznek és meszesednek. Később az árnyékok összefolynak, hegesedés lép fel, a csúcsi vongáció basalisan emphysemat okoz. A nyirokcsomók tojáshej tünetet mutatnak a széli meszesedés miatt. Differenciáldiagnosztikailag a TBC és tumor elkülönítése fontos.

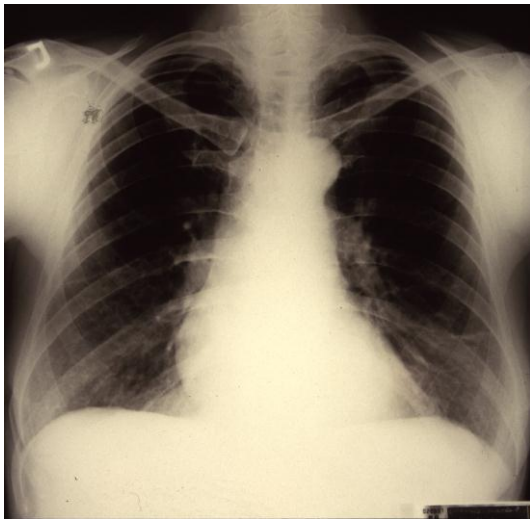
Terápia: a betegség ismert hatásos kezelése nem ismert, tüneti terápia alkalmazható. A megelőzés a leglényegesebb.

3.4.3.1.2. Szénbányászok pneumoconiosis

A szénbányászoknál a masszív szénpor expozíció maculosus elváltozásokat okoz a tüdőben, mely az expozíció megszűnte után nem progrediál. Ha fibrosis lép fel, az a mediastinumban lévő kvarc miatt alakul ki. A betegség szempontjából a belélegzett szénpor mennyisége a döntő, kísérőbetegségként krónikus bronchitis illetve COPD meg szokott jelenni.

Terápia: megelőzés.

3.20. ábra: Szénbányász pneumoconiosis



3.4.3.1.3. Asbestosis

Az asbestosis diffúz interstitialis tüdőfibrosis, melynek kiváltó oka a belélegzett azbesztrostok lerakódása a tüdőben. A belélegzett azbeszt többféle betegséget is okozhat, az asbestosison kívül benignus pleuraelváltozásokat (pleura plakk, pleuralis folyadékgyülem, diffúz pleura fibrosis), tüdőcarcinomat és malignus mesotheliomat. Az azbeszt rostos ásványi anyag, különböző szilikátok gyűjtőneve.

A belélegzett azbeszt rostokat a tüdő clearance mechanizmusai jórészt eltávolítják. A betegség kialakításában az azbeszt rost típusa, az expozíció mértéke és egyéni érzékenység játszik szerepet. Magyarországon 2005 óta tilos az azbeszt felhasználása, főleg bontási munkáknál fordul elő expositio.

Patológia: a kialakuló tüdőfibrosis alapvetően a basalis, pleura közeli tüdőrészeket érinti.

Szövettanilag a fibrosis mellett azbeszt rostok és azbeszt testek is kimutathatók.

Klinikai kép: általában tünetszegényen kezdődik a betegség, később fulladás, köhögés jelentkezik. Súlyosabb esetekben gyakori a hörghurut, bronchiectasia, bronchopneumonia. Dohányzás rontja a betegséget.

Diagnózis: a radiológiai képalkotó vizsgálatok elsősorban basalisan mutatják a fibrosist, illetve jelentkezhetnek pleuraelváltozások is. Légzésfunkció restriktív ventilációs zavart mutat csökkent diffúziós kapacitással. BAL kimutathatja az azbeszt jelenlétét.

Terápia: nincs specifikus kezelés, tüneti terápia jön szóba. Fontos az expozíció megszüntetése.

3.4.3.1.4. Berillosis

A berillium könnyűfém (alkáliföldfém), mely kis mennyiségben is toxikus hatású. A sérült bőrfelszínnel érintkezve granulomatosus fekélyt okoz. Az atomiparban, űrkutatásban, vákumcsövek gyártásánál, sugár- és izotóptechnikai eszközökben használják. Leggyakrabban inhalációs úton kerül a szervezetünkbe, a tüdőből a véráram útján jut a májba, lépbe, csontokba, ahol lerakódik. Akut esetben felső légúti hurut, bronchiolitis, pneumonia jelentkezik. Gyógyulhat, de halálos kimenetelű is lehet, illetve krónikus formába is átalakulhat. Krónikus esetben az expozíció után évekkel jelentkezik a betegség többszervi érintettséggel, el nem sajtosodó granuloma képződéssel.

Klinikum: akut esetben köhögés, mellkasi fájdalom, véres köpetürítés, krónikus formában fogyás, fáradékonyság, ízületi panaszok, légzőszervi panaszok jelentkezhetnek. A kialakuló progresszív fibrosis pulmonalis hypertoniát, cor pulmonalet okoz.

Diagnózis: légzésfunkció restriktív ventilációs zavart mutat. Mellkas rtg képen kis kerek parenchymas árnyékok láthatók, melyek konfluálhatnak, majd a kialakuló fibrosis képét láthatjuk. Igazolni kell a berillium expozíciót, mivel a krónikus berillosis szövettani képe megegyezik a sarcoidosiséval. Vizeletből a berillium kimutatható.

Kezelés: specifikus kezelés nem ismert, de jól reagál szteroid kezelésre. Fontos az expozíció megszüntetése.

3.4.3.1.5. Keményfém pneumoconiosis

A keményfémek (pl. kobalt) gépipari szerszámoknál fűrőfejekként, csiszoló korongokként alkalmazott anyagok, melyekből a használat során felszabaduló por lerakódhat a tüdőben és ez alakítja ki a megbetegedést.

Klinikum: akutan rhinitis, bronchitis, asthma, subacut esetben fibrotizáló alveolitis, krónikus esetben óriássejtes interstitialis pneumonia, diffúz fibrosis jelentkezhet.

A diagnózis alapja az expozíció igazolása és a szövettan.

Terápia: expozíció megszüntetése. Tüneti kezelés mellett szteroid kezelés hatásos lehet.

3.4.3.1.6. Csiszolóanyagok okozta tüdőbetegségek

Az ezekben az anyagokban alkalmazott alumínium oxid és szilícium karbid okozza a betegséget. Az alumínium oxid a tüdőben granulomatosus reakciót vált ki. A mellkas rtg képen elsősorban a felső tüdőmezőre kiterjedő interstitialis fibrosis látható. Az alumínium oxidnak gyenge a fibrosist okozó hatása, nem kizárt, hogy a vele együtt szennyező anyagként jelenlévő kvarc okozza ezt. A szilícium karbid ártalmatlan anyag, masszív expozíció nem progreddiál pneumoconiosist okoz.

3.4.3.2. Hypersensitiv pneumonitis

A hypersensitiv pneumonitis vagy extrinsic allergias alveolitis ismert etiológiájú diffúz granulomatosus tüdőbetegség, mely különböző szerves porok, kémiai antigének hatására alakul ki. Először 1932-ben írták le a betegséget „farmertüdőként”, ahol a nedves szénában megtelepedő *Thermoactinomyces* fajok belégzése okozta a betegséget. Magyarországon a „paprikahasítók tüdőbetegsége”-ként jegyezték fel, itt a paprikapor penészesedését okozó *Mucor stolonifer* belégzése váltotta ki a pneumonitist. Az adott betegség elnevezése többnyire utal a kiváltó okra (pl. ismert még madártenyésztő tüdő, gombatermesztő tüdő, dohánymunkás tüdő, szücsmunkás tüdő, stb.). Az antigén tartalmú porok ismételt belégzése III. és IV. típusú immunválaszt provokál.

Epidemiológia: a sarcoidosis és az IPF után a 3. leggyakoribb interstitialis tüdőbetegség, gyakran foglalkozási betegségként jelenik meg. A mezőgazdaságban dolgozók között az incidencia 23-44/100000 körüli.

Etiológia: számos eltérő tulajdonságú anyag szerepel kiváltó okként, úgymint növényi porok, mikroorganizmusok, állati eredetű proteinek, kis molekulatömegű kémiai anyagok (izocyanátok, savanhidridek, gyógyszerek, stb.).

Patogenezis: immunkomplex mediált tüdőbetegségről beszélhetünk, ahol később T-sejt vezérelt gyulladás jelentkezik CD8 dominanciával. Akut, subakut és krónikus formában is együtt jelentkezik a humorális és celluláris immunválasz.

Az antigén belégzése után ezek IgG antitestekhez kötődnek, ezen immunkomplexek komplement aktivációt okoznak, mely a makrofágokat aktiválja. A makrofágok által termelt citokinek és kemokinek először neutrofil aktivációt, majd T-sejt és monocyta aktivációt okoznak.

Kutatások megerősítik, hogy bizonyos genetikai prediszpozíció is szerepet játszik a betegség kialakulásában.

Klinikum: a tünetek függenek a kiváltó ágens fajtájától, az antigén stimulus intenzitásától és időtartamától, illetve egyéni reakció készségektől. Három típusos formát különítünk el egymástól.

Az akut forma 2-9 órával az antigén stimulus után jelentkeznek hidegrázással, lázzal, rossz közérzettel, száraz köhögéssel, fulladással, ritkán vérköpéssel. Fizikálisan ilyenkor a tüdők felett crepitatio hallható, esetleg sípolás. Ezen tünetek általában néhány nap vagy hét alatt elmúlnak, ha nincs ismételt antigén expositio. Gyakran infekciókkal tévesztik össze.

Szubakut formában a fenti tünetek hetek alatt alakulnak ki.

Krónikus esetben a beteg általában hosszasan kis dózisú antigén stimulusnak van kitéve, a tünetek lassan, alattomosan jelentkeznek, nincs láz, majd kialakul a progrediáló tüdőfibrosis.

Diagnosztika: alapvető az anamnesis, lényeges az antigén expozíció kimutatása, igazolása. Mellkas rtg negatív is lehet még panaszos betegnél is, de jelentkezhetnek gócos infiltrátumok. Mellkasi CT sokszor tejüveg homályt mutat a zajló alveolitisnek megfelelően. Légzésfunkció restriktív ventilációs zavart mutat, progrediáló betegség esetén obstrukció is jelentkezhet. Szóba jön inhalációs provokációs vizsgálat főleg krónikus esetekben, mely pozitív, ha a típusos tünetek jelentkeznek (láz, köhögés, fulladás, crepitatio). Laborokban előfordulhat leukocytosis, eosinophilia ritka, CRP és süllyedés emelkedett, antigén-specifikus precipitáló antitestek a betegek döntő többségében kimutathatók. BAL mintában akut esetben magas a neutrophilek, hízósejtek aránya, míg szubakut és krónikus esetekben T-sejt dominancia figyelhető meg javarészt CD8+ lymphocyttal. Szövettan akut esetben bronchiolitist, alveolitist mutat granuloma képződéssel, a gyulladás csak a tüdőben van jelen. Szubakut és krónikus esetekben Langerhans típusú óriássejtek jellemzőek a szöveti képen.

Prognózis: ha a betegnél megszüntethető az antigén expozíció, mielőtt végleges károsodás érné a tüdőt, úgy a prognózis rendkívül jó, ellenkező esetben a betegség progressziója várható.

Terápia: legfontosabb a kiváltó antigén stimulus megszüntetése. Ezen kívül az akut és szubakut esetekben hatásos a szteroid kezelés, napi 40-60 mg methylprednisolon 2 hétig, majd dózisredukcióval további 2 hétig alkalmazva. Hyperakut esetek kórházi kezelést, a szteroid mellett oxigén terápiát igényelnek.

3.4.3.3. Gyógyszer okozta tüdőbetegségek

A gyógyszer okozta ILD-k az összes interstitialis tüdőbetegség kb. 3%-t teszik ki. Több mint 350 gyógyszerről ismert, hogy pulmonológiai betegséget okozhat. Klinikailag akut, szubakut és krónikus betegség is kialakulhat. Akut eseteket száraz köhögés, fulladás, láz, légzési elégtelenség jellemez, gyakran ARDS is kialakulhat. Szubakut és krónikus formákban fulladás, száraz köhögés, hőemelkedés, enyhébb hypoxia, foltos tüdőinfiltrátumok jelentkeznek. Mellkas rtg képen általában aszimmetrikus, inkább az alsó és középső tüdőmezőket érintő parenchymas árnyékok láthatók. Légzésfunkció restriktív ventilációs zavart mutat, diffúziós kapacitás csökken. BAL-ban lymphocytá dominancia mutatható ki. A kezelés a kiváltó gyógyszer abbahagyása, esetleg szteroid kezelés adható.

Tüdőfibrosist cyclophosphamid, methotrexat, amiodaron, sulfasalazin arany kezelés okozhat. Eosinophil pneumoniát okozhatnak antidepresszánsok, ACE gátlók, NSAID-ok, carbamazepim, interferon, phenitoin, sulfasalasin, sulfamethoxasol, kontrasztanyagok. Granulomatosis jelentkezhet etanercept, methotrexat, phenitoin, bleomycin, sirolimus hatására. Gyógyszer indukálta sarcoidosis kialakulását figyelték meg interferon kezelés mellett.

3.4.3.4. Irradiatio okozta tüdőbetegségek

Tüdőrák és más mellkasi lokalizációjú daganatok terápiájának részét képezheti sugárkezelés. A sugárkezelés természetesen elsősorban a daganatra irányul, de nem kerülhető el, hogy az ép tüdőparenchyma is érintett legyen. Általában 40 Gy dózis alatt nem jön létre tüdőfibrosis (pl. a tüdőrák sugárkezelésénél 50-60 Gy dózist alkalmaznak). Fokozott rizikót jelent, ha a beteg az érintett régióban korábban kapott már sugárkezelést.

Akutan pneumonitis képe alakulhat ki, míg krónikus formában tüdőfibrosis jelentkezik.

A sugárkezelés alatt többnyire még nincsenek radiológiai eltérések, a kezelés befejezése után 1-4 hónappal jelentkezik először elváltozás gócos infiltrátumokkal. A sugárkezelés után 6-12 hónappal alakulhat ki tüdőfibrosis.

A kezelés során szteroid adható illetve tüneti szerek.

3.5. A tüdő vascularis kórképei

3.5.1. A tüdőembolia Dr. Vaskó Attila

3.5.1.1. Definíciók

A tüdőembolia az arteria pulmonalis valamely ágának elzáródása odasodródó thrombus vagy egyéb szövet által.

A tüdőinfarctus a pulmonalis arteria elzáródása következtében kialakult tüdőszövet elhalás.

Pulmonalis thrombosis oka helyben képződő thrombus, mely pulmonalis arteria elzáródást okoz.

3.5.1.2. Epidemiológia

A pulmonalis embolia világszerte jelentős problémát jelent, a harmadik leggyakoribb cardiovascularis halálok, a hospitalizált betegek egyik leggyakoribb halál oka. Magyarországon kb. 3000 ember halálát okozza évente. Az esetek csak mintegy 1/3-ában sikerül diagnosztizálni még a beteg életében. A klinikailag diagnosztizált halálos thromboemboliás esetek 50%-ban a boncolás nem igazolja a thromboemboliát. Ennek oka, hogy a thromboembolusok spontán is felszívódhatnak. Kezelés nélkül a halálozás 30%, mely megfelelő terápiával 2-8%-ra csökkenthető. Lélegeztetést igénylő esetekben a halálozás 80%.

3.5.1.3. Etiopatogenezis

A thrombusképződés klasszikus patogenetikai tényezői a Virchow-triásznak is nevezett vénás keringésslassulás, a vér fokozott alvadékonysága és az érfalkárosodás.

Vénás stasist okoz a tartós immobilizáció, a pangásos szívelégtelenség, a terhesség, elhízás és idős kor.

Érfal károsodás oka lehet műtét, sérülések, érfalkompresszió, dohányzás, atherosclerosis.

A vér fokozott alvadékonyságát aktivált haemostasis, alterált fibrinolízis és a véralvadás természetes inhibitorainak csökkenése okozhatja. Ennek hátterében állhatnak a malignus betegségek, anticoncipienszek szedése, nephrosis syndroma, szepszis, valamint a genetikailag predisponált antithrombin III deficiencia, protein C és protein S hiány, lupus antikoaguláns, Leiden mutáció, dysfibrinogenemia, plasminogen deficiencia.

A pulmonalis emboliák több mint 90%-a az alsó végtagok és a kismedencei vénák thrombusaiból származnak. Esetenként embolusforrások lehetnek a has, a felső végtagok, a fej és a nyak vénái, ritkán a jobb oldali szívüregben vagy a billentyűkön is keletkezhetnek thrombusok. Septumdefectus vagy nyitott foramen ovale esetén bal szívfélből is eredhetnek thrombusok.

Itt lényeges megemlíteni, hogy a vénás rendszerből származó thromboembolusok mellett tüdőemboliát okozhatnak egyéb elemek is.

Zsírembolia alakulhat ki hosszú csöves csontok törése, lágyszövettrauma és égések után, illetve ritkán ortopédiai műtétek esetén. A tüdőbe jutó zsír telítetlen zsírsavakká alakul és a capillaris endothelt súlyosan károsítja, oedemat, intraalveolaris vérzést és vascularis coagulatiót okoz, súlyos esetben ARDS alakul ki.

Magzatvízembolia során a magzatvíz az anya keringésébe jut. Rendszerint idősebb terheseken alakul ki elhúzódó szülés esetén.

Légembolia jöhet létre keszonbetegségben, illetve ha a vénás rendszerbe arteficiálisan levegő kerül (injectio, nagyvéna kanülálások illetve sérülések).

Septicus embolisatio forrásai a perifériás infekciók (osteomyelitis, otitis, endocarditis, stb.), illetve fertőzött injectiók lehetnek, ilyen esetekben a folyamat általában multiplex jellegű és gyakori az üregképződés a tüdőben.

Tumoremبولus esetén az érpályába került daganatsejt csoportok a tüdőartéria ágakban elakadva embolizációs tüneteket okozhatnak.

Tüdőinfarctus a tüdőemboliák csak mintegy 10-20%-ban alakul ki. Ennek oka, hogy bár az embolus az arteria pulmonalis ágakban az elzáródástól distalis tüdőterület véráramlását teljesen megszüntetheti, a tüdő nutritív erei (az arteriae bronchiales) az aortából erednek, illetve precapillaris és capillaris szintű anastomózisok találhatók a pulmonalis és bronchialis arteriák között.

A thromboemboliák jelentős része (60-70%) mindkét tüdőfelet, ritkán csak a balt (10%) vagy csak a jobbat (20%) érinti. Az alsó tüdőlebenyekben gyakoribb az embolusok előfordulása (40-50%). A klinikailag igazolt, tünetekkel járó tüdőemboliás esetek 60-70%-ában a nagy- és közepes artériák záródnak el részben vagy egészen, 30%-ban a kisartériák.

3.5.1.4. Patofiziológia

Az egy vagy több arteria pulmonalis elzáródásának respiratorikus következményei az alveolaris holttér kialakulása, a bronchusconstrictio, a hypoxaemia, a hyperventillatio és a surfactant elvesztése.

A pulmonalis embolisatio során nem perfundált, de ventiláló tüdőterületek alakulnak ki. A perfusio kiesése miatt ezen területek nem vesznek részt a pulmonalis gázcsereben, azaz nő a ventilatio-perfusio hányados.

Ezt a hatást mérsékli a valószínűleg alveolaris hypocapnia miatt kialakult légúti simaizom constrictió, mely a beinduló collateralis keringés miatt általában csak átmeneti. Ennek révén egy lokális reguláció igazítja egymáshoz a ventiláció és perfúzió eloszlását. (Így tehát hypoperfúzióban az alveolaris hypocapnia bronchusconstriction keresztül csökkenti az adott terület ventilációját, míg alveolaris hypoventillatioban a vér hypoxaemiája vasoconstriction keresztül csökkenti a nem ventiláló területek perfusióját.)

A hyperventillatio a hypoxaemia miatt kompenzatórikusan, reflexes úton alakul ki.

A tüdőembolia során változó mértékű hypoxia alakul ki, melynek oka a perctérfogat csökkenése, valamint a nem embolizált területek fokozott perfúziója miatt a ventilatio-perfúzió arány csökken.

A későbbiekben, általában 1-2 nappal az occlusio után csökken vagy megszűnik a surfactant termelődése, emiatt atelectasia alakul ki, majd pedig exsudatio indul az arteria bronchialesokból.

A klinikailag pulmonalis infarctusnak véleményezett kép az esetek nagy részében csupán atelectasia, amit a surfactant elvesztése okoz. Az alveolocapillaris permeabilitás fokozódása után a bronchialis collateralisokból haemorrhagias fluidum képződik, ami vérköpet, pleuralis irritatiót és radiológiailag igazolható infiltratumot okoz. Az obstrukció megszűnése után a perfusio helyreáll, a surfactant termelődés normalizálódásával visszaáll a normál tüdőstatus.

Az igazi tüdőinfarctus igen ritka, főleg olyan esetekben alakul ki, ahol az embolia okozta obstructio persistál. Ilyen lehet a lysisre rezisztens thrombus illetve a fibrinolyticus rendszer csökkent aktivációja esetén.

Pulmonalis emboliában a pulmonalis érösszkeresztmetszet csökken, így a pulmonalis vascularis resistentia nő, nő a pulmonalis nyomás, ezáltal jobb szívfél terhelés alakul ki. Ennek következtében tricuspidalis insuffitientia, jobb szívfél elégtelenség és perctérfogat csökkenés lép fel. Végül, ha a bal kamra nem kap elég vért, a keringés összeomlik.

3.5.1.5. Klinikai tünetek

Tüdőemboliában a tünetek és panaszok nem specifikusak, a klinikai kép a tünetmentességtől a hirtelen halálig változhat. A leggyakrabban előforduló tünetek a dyspnoe, pleuritis jellegű mellkasi fájdalom, halálfélelem, köhögés, véres köpetürítés. Ezen tünetek igen szenzitívek az emboliára, de specificitásuk alacsony.

Fizikális vizsgálattal észlelhető eltérések a tachypnoe (>16/min), a tüdők felett hallható szörtyzörejek, ékelt pulmonalis II. hang, tachycardia (>100/min), láz, verejtékes bőr, cyanosis, szívvöréj, alsó végtagi oedema, a szív felett hallható III. vagy IV. hang (galopp).

3.5.1.6. A tüdőembolia klinikai formái

Acut masszív pulmonalis embolisatio esetén a pulmonalis vasculatura több mint 50%-a kiesik a keringésből. A mechanikus elzáródást súlyosbítják a humoralis és reflexes vasopresszoros hatások. Rendszerint az arteria pulmonalis vagy annak egyik főága záródik el. Lovagló embolus esetén a truncus pulmonalis oszlási carináján fennakadó és mindkét oldali arteria pulmonalist elzáró embolus rendszerint azonnali halált okoz. Acut masszív embolisatiokor a tünetek hirtelen jelentkeznek ütésszerű mellkasi fájdalommal, a beteg elsápad, veritékezik, halálfélelem, tachycardia és dyspnoe alakul ki, illetve cyanotikus lesz. Végül a keringés összeomlik, leáll a szívműködés.

A hiperacut szakasz túlélésével a klinikai képet a pulmonalis hypertonia és jobb szívfél-elégtelenség tünetei fogják meghatározni. Ilyenkor gyakori a beteg zavartsága, a dyspnoe, cyanosis, hypotonia, mellkasi fájdalom.

Az endogen fibrinolízis beindulása, a nagy centralis thrombus fragmentálódása és a humoralis és reflexes vasopresszoros hatások gyengülése a súlyos tünetek csökkenését okozhatják.

Acut minor pulmonalis embolisatio esetén a pulmonalis vasculatura kevesebb, mint 50%-a záródik el. Itt viszonylag gyakran alakul ki tüdőinfarctus. Szegező mellkasi fájdalom, köhögés, véres köpetürítés jellemző, emellett a beteg belázasodhat, a légzés szapora és felületes. Mellkasröntgenen típusos ék alakú atelectasia látható, a régi, gyógyult infarctust csík alakú hegárnyék jelzi. A tüdőinfarctus felülfertőződése, ritkán abscedálódása is kialakulhat.

Chronicus recurrens pulmonalis embolisatio során kisebb embolusok kerülnek a tüdőbe hosszabb időn keresztül ismétlődve, gyakran csak minimális tüneteket okozva. Hónapok-évek alatt a terhelési tolerancia csökken, tachypnoe, effort angina, fokozódó nehézlégzés, indokolatlan tachycardia jelentkezik és a pulmonalis artériás rendszer fokozatos elzáródásával pulmonalis hypertonia, majd cor pulmonale alakul ki.

3.5.1.7. Diagnosztika

A klinikai kép és az anamnesis mellett számos vizsgálat lehet segítségünkre a helyes diagnózis felállításában.

Laboratóriumi vizsgálatok: Manapság leginkább a D-dimer szintet vizsgáljuk. Ennek pozitivitása thrombosis mellett szólhat, de arra nem elég specifikus, viszont alacsony szintje az emboliát gyakorlatilag kizárja (90% biztonsággal). Emellett észlelhetünk emelkedett LDH-3 szintet, mely a tüdőszövet károsodása miatt megemelkedik. Ennek specificitása 60-70%.

Vérgázvizsgálat: Jellemző lehet a hypoxia és hypocapnia. Az előbbi az arteriás elzáródás mértékével arányos, az utóbbi a hypoxia miatti hyperpnoe következménye.

EKG: A legfőbb értéke, hogy segítségével kizárhatóak egyéb betegségek, mint AMI, pericarditis. A leggyakoribb eltérések az ST depresszió, sinus tachycardia, V₁-V₂-ben negatív T hullámok, S₁-Q_{III}-T_{III} kép, jobb Tawara-szár blokk, P-pulmonale.

Mellkasröntgen: Lényeges szerepe van egyéb betegségek kizárásában (pneumothorax, pneumonia, tumor). Normális lelet nem zárja ki a tüdőemboliát. Kialakulhat az érintett oldalon magasabb rekeszállás, kevés pleurális folyadékgyülem. Az embolizált tüdőterület lokálisan csökkent vérellátása miatt egy világos terület látható, emellett a proximalis érszakasz lehet dilatált. Jellegzetes lehet a csúcsával a hílus felé mutató, ék alakú beszűrődés vagy atelectasia. Régi, gyógyult tüdőinfarctus helyén csík alakú heg-árnyék marad. Láthatunk vaskos arteria pulmonalist, valamint megnagyobbodott lehet a jobb szívfél.

Spirál CT: egy légvétel mellett készíthető kontrasztanyagossal felvétel, nem invazív vizsgálat. Senszitivitása és specificitása nagy emboliákban jó, a subsegmentalis emboliák kimutatására nem alkalmas.

Tüdőscintigraphia: Perfúziós tüdőscintigraphia során techneciummal jelölt albumin microagregatumot adunk a betegnek parenteralisan. Ezen részecskék a tüdő arterioláiban megakadnak, és azokat időlegesen elzárják. A radiofarmakon megoszlása a tüdőkeringési viszonyoknak megfelelő, normális esetben a megoszlás egyenletes. Patológiás esetben a keringésből kizárt vagy csökkent keringésű területeknek megfelelően perfúziós defektus látható. Az eljárás igen szenzitív, de a specificitása alacsony, ugyanis számtalan betegség okozhat perfúziós kiesést (tumor, pneumonia, mellkasi folyadékgyülem külső kompressziós hatása). Emiatt xenonnal végzett inhalációs scintigraphiával egészítjük ki a vizsgálatot, mivel ez tüdőemboliában eltérést nem vagy csak minimális mértékben mutat. A perfúziós és ventilációs kép összevetésekor ilyenkor eltérés, úgynevezett mismatch (ventillatio/perfúzió aránytalansága) látható.

Pulmonalis angiographia: Egyértelműen kimutatja az elzáródott érszakaszokat, igen szenzitív és specifikus, ugyanakkor invazív vizsgálómódszer. Elvégzése indokolt, ha nem-invazív módszerekkel a tüdőembolia sem nem igazolható, sem nem kizárható. Ha a feltételezett tüdőembolia óta legalább egy hét eltelt, úgy a recanalizatio miatt értelmetlen elvégezni.

Echocardiographia: Jobbkamra-dilatatio, jobbkamra hypokinesis, tricuspidalis regurgitatio (Dopplerrel ebből becsült pulmonalis nyomás), septalis hypokinesis és inspiriumban a vena cava inferior collapsusának hiánya észlelhető. Transoesophagealis echocardiographiával a pulmonalis törzsben vagy a proximalis főágakban lévő thrombus látható.

Color Doppler vizsgálat: mivel a tüdőemboliák kiindulási helyei nagyon gyakran az alsó végtagi és kismedencei vénás rendszer, indokolt tüdőemboliában az embóliaforrás keresés miatt Doppler vizsgálat végzése.

3.5.1.8. Terápia

Profilaxis: Számos klinikai vizsgálat igazolta és ma már evidencia, hogy a sebészeti beavatkozásokon átesett betegek mellett a belgyógyászati betegségben szenvedőkön is magas lehet a thromboemboliás események kockázata, ezért elsődleges feladat annak megelőzése. Emellett a korábbiakban taglalt rizikótényezőket is figyelembe véve kell a megfelelő profilaktikus terápiát beállítani.

Nem gyógyszeres profilaktikus módszerek a gumiharisnya, fásli, lábtorna, vena cava filter behelyezése.

Gyógyszeresen alkalmazható profilaxisként Na-heparin, Ca-heparin, LMWH (kis molekulású heparin), kumarin. Az LMWH-k profilaktikusan napi 1x adhatók, és laboratóriumi monitorozás nem szükséges.

A kialakult tüdőembolia általános kezelése: Lényeges a fájdalomcsillapítás, de az opiátok adása vasodilatator hatásuk miatt kellő körültekintéssel javasolt, ha keringésmegingás, cardiovascularis collapsus veszélye fenyeget. A hypoxia kezelésére oxigén adandó. Diureticumok adása és vasodilatatorok alkalmazása a jobb kamrai töltőnyomás csökkentő hatásuk miatt nem javasolt. Hypotensio, súlyos keringésmegingás esetén a centralis vénás nyomás monitorozása szükséges. Keringéstámogatásra elsősorban dobutamin jön szóba. Gépi lélegeztetés a mellékhatások miatt csak súlyos esetekben ajánlott, mivel ronthatja a jobb szívfél elégtelenséget.

Thrombolysis: Indikációja a friss, masszív, haemodinamikai instabilitással járó pulmonalis embolia és a nagyvénák bizonyított thrombosisa. Thrombolyticumok hatására a plazmonigen plazminná alakul és aktiválódik a fibrinolyticus rendszer, ami a thrombus feloldódásához vezet. Abszolút kontraindikációt jelent a testüregi vérzés és a három hónapon belüli intracranialis vérzés. Relatív kontraindikációt jelent, ha 10 napon belül műtét, biopsia, ér punctio vagy gastrointestinalis vérzés volt, a 2 hónapon belüli ischaemias stroke, 15 napon belüli súlyos trauma, 1 hónapon belüli idegsebészeti vagy szemészeti műtét, nem

kontrollálható hypertensio, vérzékenység, terhesség, bakteriális endocarditis, haemorrhagias retinopathia diabetes mellitusban és malignus alapbetegség.

Javasolt dózis lehet 250000 E streptokináz 30 perc alatt, majd 100000 E/óra fenntartó kezelés 24 órán át. Urokináz esetén 4400 E/kg telítődózis 10 perc alatt, majd 4400 E/kg/óra dózisban fenntartó kezelés 12 órán át. Szöveti plazminogen aktivátor (tPA) esetén 10mg-ot adunk telítő dózissal néhány perc alatt, majd 90mg-ot 2 óra alatt. A thrombolysis befejezése után heparin kezelés szükséges.

Anticoagulatio: A tüdőembolia fő kezelési módszere. Alkalmazható Na- és Ca-heparin, illetve LMWH is. A Na-heparint 5000 E telítődózis után 18E/kg/óra dózisban indítjuk és 4-6 óránként szükséges ellenőrizni az APTI-t, melyet célszerű a kontroll 1,5-2,5-szeresére nyújtani. LMWH esetén a szer alkalmazási előíratában foglalt terápiás adagban, testsúlykilogrammmra illesztve kell adagolni. Az LMWH laboratóriumi monitorozása nem szükséges, ha azonban a beteg testsúlya meghaladja a 100 kg-ot, célszerű az antiFXa meghatározásával meggyőződni arról, hogy az alkalmazott adag elegendő-e. A heparinok antidotuma a protamin-szulfát.

Oralis anticoaguláns készítmény adását a heparin kezelés 2. napján lehet kezdeni (pl. acenokumarol esetén max. napi 4mg-mal, warfarin esetén max. napi 5-10 mg-mal), azonban nagy ágot érintő pulmonalis embolia vagy iliofemorális thrombosis esetén 7-10 nap heparin kezelés lehet szükséges. Az orális készítmények és a heparin 4-5 napig együtt adandó, mivel a kumarinszármazékok hatása ennyi idő alatt fejlődik ki. Az adagolás során az INR kontrollálandó, a heparin akkor hagyható el, ha az INR érték egymást követő két napon is 2-3 között van. A kumarin túladagolásakor, ha az INR 5 alatti és nincs vérzés, elég lehet a gyógyszeradag csökkentése. Ha az INR ennél magasabb és nincs vérzés, úgy K-vitamin adható, de ennek hatása csak kb. 24 óra alatt alakul ki és később hosszabb ideig zavarhatja a kumarin ismételt beállíthatóságát. Ha kumarin adása mellett vérzés lép fel, úgy FFP (friss fagyasztott plazma) vagy PCC (prothrombin komplex koncentrátum) adandó.

Az orális antikoaguláns kezelés legalább 3-6 hónapig adandó, de recidív embolisatio illetve folyamatosan fennálló rizikótényezők mellett korlátlan ideig kell adni.

Nem gyógyszeres kezelés: Vena cava inferior filter implantáció indikációs területe az antikoaguláns terápia ellenére visszatérő pulmonalis emboliák és mélyvénás thrombosis, vagy ha az antikoaguláns kezelés kontraindikált.

Pulmonalis thromboendarterectomia masszív tüdőemboliában alkalmazható, ha a thrombolysis kontraindikált vagy nincs utána javulás. A beavatkozás mortalitása magas, mégis jelentőségét az adja, hogy akinek pulmonalis átlagnyomása több mint 30 Hgmm, az 5 éves túlélése 30%, akinek több mint 50 Hgmm, annak már csak 10%.

3.5.2. A cor pulmonale chronicum **Prof. Dr. Szilasi Mária**

3.5.2.1. Definíció

A mellkas és a légzőszervek idült betegségeiben a szív is károsodik.

A cor pulmonale a jobb szívfél acut vagy krónikus nyomásterhelése – azaz acut vagy krónikus pulmonalis hypertonia – következtében alakul ki. A fogalom nem vonatkozik a bal kamra elégtelenség, veleszületett szívbetegség, vagy szerzett billentyűbetegség okozta jobbkamra megnagyobbodásra.

Az acut cor pulmonale a jobb kamra acut nyomásterhelésének (masszív pulmonalis embolisatio) következtében alakul ki. Ha nem jelöljük meg külön, hogy a cor pulmonale acut formájára gondolunk, az orvosi köznyelvben cor pulmonalén mindig a krónikus cor pulmonalét értjük. A továbbiakban erről lesz szó.

3.5.2.2. Epidemiológia és etiológia

Elsősorban idősebb betegek körében fordul elő, a **COPD-s betegek között kb. 10-30 %** az előfordulási gyakorisága.

Okaként szerepelhet a légutak és a tüdőparenchyma megbetegedései: elsősorban COPD valamint a továbbiakban a cysticus fibrosis, a tüdő infiltratív és granulomás megbetegedései, felső légúti obstrukció, tüdő resectio, valamint alveoláris hypoventilatiót okozó betegségek (mellkasdeformitás, neuromuscularis kórképek stb.), a pulmonalis érrendszer betegségei, az arteria pulmonalis külső kompressziója lehet a háttérben.

A légutak és a tüdőparenchyma megbetegedései:

- COPD
- Cysticus fibrosis

A tüdő infiltratív és granulomatosus betegségei:

- idiopathiás tüdőfibrosis
- sarcoidosis
- pneumoconiosisok
- kevert kötőszöveti betegség
- scleroderma
- SLE
- rheumatoid arthritis
- eosinophil granulomatosis
- malignus infiltratio
- irradiatio

Felső légúti obstrukció

Tüdőresectio

Alveolaris hypoventilatiót okozó betegségek:

- kyphoscoliosis
- thoracoplastica
- kiterjedt pleuracallus
- neuromuscularis kórképek
- alvási apnoe szindróma
- idiopathiás hypoventilatio

3.24. táblázat: A cor pulmonale etiológiája

<u>A pulmonalis érrendszer betegségei:</u>	
➤	Az artériák primer elváltozásai
•	primer pulmonalis hypertonia
•	autoimmun pulmonalis vasculitisek
•	toxin által indukált pulmonalis vasculitisek
•	perifériás pulmonalis stenosis
•	krónikus májbetegség
➤	Pulmonalis venooclusiv betegség
➤	Thromboticus folyamatok
•	sarlósejtes anaemia
•	in situ thrombosis
➤	Emboliák
•	thromboemboliák
•	egyéb emboliák: tumor, magzatvíz, intravénás drogok
•	Az arteria pulmonalis külső compressioja: mediastinalis folyamatok miatt (tumor, aneurysma stb.)

3.5.2.3. Pathomechanizmus

A jobb kamra egy vékony tágulékony üreg, amely a kisvérköri hypertoniára hypertrophiával, illetve dilatatioval válaszol. A jobb szívfél lényegesen kisebb terheléshez szokott fiziológiásan, mint a bal, alkalmazkodóképessége is csökkentebb, mint a bal szívfélé. **A pulmonalis vascularis resistentia emelkedésében a hypoxia, az acidosis, a hyperviscositás és az érkeresztmetszet direkt csökkenése** (pl. műtét) játszik alapvető szerepet. A csökkent pulmonalis érkeresztmetszet következménye a megemelkedett pulmonalis vascularis resistentia és a pulmonalis arteriás nyomás, ami **a jobb kamra tartós nyomásterhelésével jobbkamra-hypertrophiát hoz létre.**

Egy bizonyos idő után a megnövekedett jobb kamra nem tudja már kompenzálni a megnövekedett terhelést, a szívizomzat kimerül és a jobb kamra dilatál, és jobb szívfél-elégtelenség fejlődik ki.

3.5.2.4. Klinikai tünetek és diagnosztika

A cor pulmonale tüneteit részben kialakulásához vezető **alapbetegség** határozza meg, másrészt a már kialakult **szívbetegség**. Mellkasi fájdalom jelenhet meg a pulmonalis hypertonia súlyosbodásával. A (nagyvérköri) decompensatio esetén a beteg terhelhetősége csökken, a beteg fáradékonyabbá válik, puffad, obstipatioja van, étvágytalan, fogyás, nycturia jelentkezik. A nehézlégzés terhelésre fokozódik.

A beteget megtekintve észlelhetjük cyanosisát, fizikális vizsgálattal a nagyvérköri decompensatiót, a tüdő részéről a cor pulmonale kialakulásához vezető megbetegedést.

A szív fizikális vizsgálata során a pulmonalis hypertonia, valamint a jobb kamra hypertrophiája és – dilatatio okozta eltéréseket észlelhetjük.

A pulmonalis hypertonia jelei:

- bal oldalon parasternalisan a második bordaközben systolés pulsatio az arteria pulmonalis dystensiója miatt;
- hallgatózással a második szívhang pulmonalis komponense hangos, jobbszár-blokk mellett a második hang szélesen hasad;
- korasystolés ejectiós hang (click) a második bordaközben, a pulmonalis hallgatózási helyén;
- gravis pulmonalis hypertoniában ugyanitt koradiastolés zörej hallható (a zörej a tricuspidalis billentyű insufficienciáját jelzi).

Jobbkamra-hypertrophia és – dilatatio okozta eltérések:

- tapintható jobb kamrai csúcslökés bal oldalon, parasternalisan a negyedik bordaközben;
- jobb kamrai diastolés galopp (a harmadik szívhang felerősödése);
- jobb kamrai systolés galopp (a negyedik szívhang felerősödése a megemelkedett jobb pitvari nyomás miatt – a magas jobb kamrai végdiastolés nyomás jele), a harmadik és a negyedik hang együttes előfordulása tachycardia mellett szummációs galoppitmust eredményez;
- holosystolés regurgitációs zörej parasternalisan a negyedik bordaközben vagy subxifoidalisán (a relatív tricuspidalis insufficiencia jele).

Decompensált cor pulmonale esetében megnövekedett hepar, esetleges ascites, alsóvégtagi oedema, cyanosis észlelhető.

Súlyos esetben paradox pulzus is észlelhető lehet. A beteg megtekintésekor feltűnő a nyaki vénák tág volta. Normálisan 45 fokos fekvő helyzetben a vena jugularisok legfeljebb a sternum fölött 4 cm-ig láthatók.

Mérsékelt jobbszívfél-elégtelenségben a nyaki vénák normalis tágasságúak lehetnek, de distenziójuk kiváltható a jobb bordaív alatti tájékra gyakorolt körülbelül egyperces nyomással. Ezt a jelenséget nevezzük hepatojugularis refluxnak.

A hepatomegalia az egyik leggyakoribb lelet, sokszor korábban észlelhető, mint a peripheriás oedema. A peripheriás oedema fekvő betegen a lábszáron, a bokák körül jelenik meg. Később súlyosabbá válik az oedema és a hasfalat, mellkasfalat, felsővétagot is érintheti, valamint ascites is létrejöhet. A mellkasi folyadékgyülem ritkább. A laboratóriumi leletekben inkább a májfunció eltérések érdemelnek említést.

Mellkasröntgen felvételen a kisvérköri nyomásfokozódás jeleit észlelhetjük, mint a centro-peripheriás discrepantia, illetve az arteria pulmonalis ívének elődomborodása látszik. Hiányzó röntgenjelek azonban nem szólnak a cor pulmonale ellen. **EKG-n** a jobb pitvari dilatatio és jobb kamrai hypertrophia jelei láthatók. A II-III-as elvezetésben magas, csúcsos P hullám (P-pulmonale) látható, R tengely jobbra deviál stb.

3.25. táblázat: A cor pulmonaléban észlelhető EKG-eltérések

<u>Jobb pitvari terhelés – hypertrophia:</u>
• II, III, a VF-ben a p > 2,5 mm (p-pulmonale)
• V ₁₋₃ -ban a p-hullám első része > 2,5 mm
• A p-hullám időtartama > 100 ms
<u>Jobb kamrai terhelés – hypertrophia:</u>
• Magas amplitúdó értékek a jobb praecordialis areában
▪ qR vagy qRs a V ₁ -ben
▪ Rs vagy RS a V ₁ -ben
▪ rSr, rSR vagy RsR a V ₁ -ben
• Az ID V ₁₋₂ -ben > 30 ms
• A V ₁₋₃ -ban az ST felfelé domború módon deprimált
• Negatív, aszimmetrikus T-hullámok V ₁₋₃ -ban
• Jobb tengelyállás
<u>A jobb kamra systolés (nyomás) terhelése:</u>
• Jobb tengelyállás
• Magas R a V ₁ -ben
• Jobb kamrai strain: V ₁₋₃ -ban ST-depressio negatív aszimmetrikus T-hullámmal
<u>A jobb kamra diastolés volumenterhelése:</u>
• Nagy második R-hullám a V ₁ -ben
• Jobb R-tengelyállás
• Az ID V ₁₋₂ -ben > 30 ms
• Inkomplett jobbszár-blokk
<u>Speciális jelek:</u>
• Q _{III} + S _I : acut jobb kamrai terhelés (pulmonalis embolisatio)
• Jobb deviatio mellett V ₁₋₃ -ban mély S-hullám (emphysema, cor pulmonale)
• Hirtelen kialakuló RsR acut jobb kamrai nyomásterhelés jele (acut cor pulmonale)

Igen gyakran észlelünk különböző ritmuszavarokat: pitvarfibrillatiót, supra-ventricularis tachycardiát, multifocalis atrialis tachycardiát, supra-ventricularis és ventricularis extrasystolékat.

Echocardiographiás vizsgálat során acut cor pulmonale esetében a jobb kamra erősen dilatált, fala vékony, hypokinetikus.

Cor pulmonale chronicumban típusosan kifejezett jobb kamra hypertrophia figyelhető meg, majd a betegség előrehaladtával a hypertrophiahoz dilatatio társul. Doppler-echo vizsgálattal mérhető a tricuspidalis regurgitatio sebessége, és ebből a pulmonalis systoles nyomás a Bernoulli-formula és a becsült jobb pitvari nyomás alapján kalkulálható.

Vérgáz vizsgálattal egyes vagy kettes típusú légzési elégtelenség lehet jellemző.

3.5.2.5. Terápia

A kezelés két fő összetevőből adódik, ezek az alapbetegség és a kialakult cor pulmonale kezelése.

Sajnos az alapbetegség gyakran már elég súlyos formában jelentkezik.

Legfontosabb a jobb kamrai terhelés csökkentése, természetesen **az alapbetegség helyes kezelése a jobb kamrai terhelést csökkenti.**

A kontrollált oxigénpótlás igen fontos része a cor pulmonale kezelésének. A beteg kórházból való távozása után otthoni körülmények között is adhatunk oxigént.

A decompenzált cor pulmonale kezelésében diuretikumokat, főleg aldoszteron-antagonistákat alkalmazunk. Meghatározzuk a vér elektrolitjait, a Se-Na és K szintjét, ezek birtokában egy komplex vízhajtó terápiát állítunk be.

Vannak kálium-kímélő diuretikumok – ilyenek az aldoszteron-antagonisták - illetve a szervezetből káliumvesztést előidéző diuretikumok.

A káliumhiány fokozhatja a ritmuszavar kialakulását, mivel a hypoxiás szívizomzat amúgy is hajlamos a ritmuszavarra, így rendszeresen ellenőrizzük, és szükség esetén pótoljuk a káliumot. A vasodilatator kezelés nem váltotta be a reményt a cor pulmonale kezelésében, nem javítja hosszú távon a tüneteket, a mortalitást nem csökkenti, és jelentős mellékhatásai vannak. Vizsgálatok ugyan azt igazolták, hogy akut tesztek során a szekunder pulmonalis hypertoniában az értágítók jó hatásúak, de a krónikus kezelésben nem váltak be. Ennek ellenére empirikusan sok esetben alkalmazunk nitrátokat.

Szívelglikozidok adása is vitatott a cor pulmonale kezelésében, természetesen adhatunk – ha szükséges – (egyidejű bal szívfél elégtelenség is fennáll), de tudnunk kell, hogy **a hypoxia miatt a ritmuszavar veszélye nagy.**

A sympathomimetikumok adása – amelyeket a légúti obstrukció során alkalmazunk – kedvezően befolyásolja a kisvérköri keringést. Gátat szabhat alkalmazásuknak **a tachycardia, amely valamilyen mértékben szinte mindig észlelhető, és leggyakoribb oka a hypoxaemia**, tehát válaszreakcióról van szó, melynek helyes kezelése az oxigén és nem a rhythmusszabályzók adása.

Az arrhythmiai kezelésekor is figyelembe kell venni, hogy az arrhythmias hypoxia, acidosis, cardialis decompensatio vagy farmakológiai mellékhatás következtében lépnek fel, így tehát nem az antiarrhythmias szerek adandók, hanem a légzési- és/vagy keringési elégtelenséget szüntessük meg, a béta-mimetikumok és theophyllin készítmények megfelelő dozírozása, valamint az elektrolit háztartás rendezése a cél.

Az extrém tachycardiát – ha mindemellett muszáj – inkább Ca-antagonistával (verapamil) próbáljuk uralni.

3.6. A tüdő daganatai

3.6.1. Benignus tüdőtumорок Dr. Fodor Andrea

A primer tüdőtumорок 2-5 %-a jóindulatú tumor, a többi malignus folyamat. Az összes soliter pulmonalis nodule kevesebb, mint 15%-a benignoma. A benignus tumорок csoportja igen heterogén.

A pontos incidencia nem ismert, mivel ezek a tumорок asymptomatikusak, gyakran sectio során kerülnek felfedezésre. Az eddig összegyűlt adatok alapján feltehetően férfiakban gyakrabban fordulnak elő. Etiológiájuk, patogenezisük nagyobb részét ismeretlen.

Nevezéktanuk, beosztásuk a szöveti tulajdonságaik, eredetük (epithelialis, mesodermalis, ismeretlen, egyéb) alapján történik, megnevezve a lokalizációjukat (pl. endobronchialis, parenchymális) és multiplicitásukat (soliter, multiplex). Lokális invázió nélküli autonóm proliferáció jellemzi őket. Általános jellemzőjük, hogy érett, jól differenciált sejtekből állnak. Leggyakrabban adenomákkal és hamartomákkal találkozhatunk.

A jóindulatú tüdőtumorerő általában nem jelentenek komolyabb egészségügyi problémát, többnyire tünetmentesek. Centrális elhelyezkedés esetén hörgőobstrukció révén okozhatnak komplikációkat; köhögést, pneumóniát, atelectasiát és haemoptysist. A klinikai tünetek mellett a röntgendiagnosztika hívhatja fel a figyelmünket a jóindulatú daganat jelenlétére. Kivizsgálásuk során ugyanúgy szükséges a bronchosopia, mellkasi CT esetleg PET CT elvégzése is. Differenciáldiagnosztikailag leginkább a malignus elváltozásoktól, a tüdő-tuberculómától, metastaticus elváltozásoktól, centrális elváltozás esetén bronchopneumoniától kell elkülönítenünk őket.

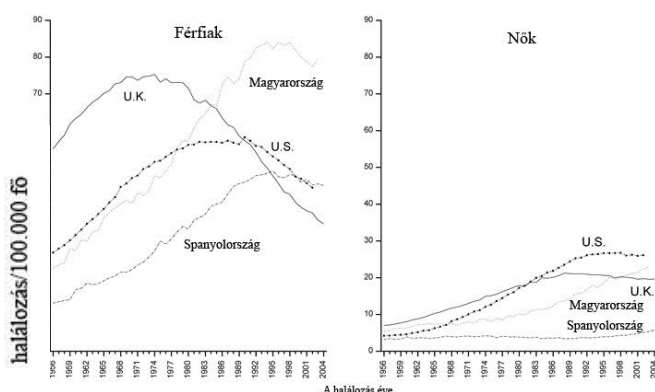
A jóindulatú tüődaganatok esetén fennáll a malignizálódás veszélye, ezért, amennyiben nincs műtéti kontraindikáció, javasolt a műtéti eltávolítás, szövettani feldolgozás. Az eltávolításuk során elég segmentrezekeció vagy atípusos rezekeció elvégzése, többnyire nem szükséges egy egész lebeny eltávolítása, valamint a regionális nyirokcsomók eltávolítása sem. Utókezelést többnyire nem igényelnek, de rendszeres kontroll szükséges a recidíva veszélye miatt.

3.6.2. Malignus tüdőtumorerő Dr. Fodor Andrea

3.6.2.1. Epidemiológia, etiológia

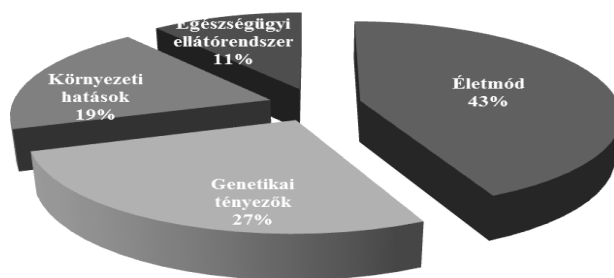
A tüdő rosszindulatú daganata a leginkább elkerülhető, megelőzhető tumorerő közé tartozik, ennek ellenére a leggyakoribb tumeros megbetegedés, és a legrosszabb prognózis is társul hozzá. A világon 2007-ben több mint 12 millió új daganatos beteget fedeztek fel, a daganatos halálozás pedig 7,6 millió ugyanebben az évben. Az új tüdőtumeros esetek száma világszerte 1,5 millió, ami az összes rákos eset 12%-a. A rákos halálozást a tüdőrák okozta halálozás vezeti 1.351.000 esettel (ebből 975 ezer férfi). A férfiak tüdőrákos halálozása tekintetében Magyarország világelső. Figyelemre méltó, hogy az incidencia és mortalitási adatok igen közeli értékek, mely azt a benyomást kelti, hogy amennyi beteget felfedezünk, közel annyit el is veszítünk, és bár ezt árnyaltabban kell értelmezni, nem áll távol a valóságtól. Az egy éves túlélés 1975-ben 35%, 2006-ban 42%; azaz szerények az elért eredmények az elmúlt évtizedekben. Az ötéves túlélés minden stádiumot tekintve az USA-ban 15%, Európában és hazánkban is 10% körüli érték.

3.21. ábra: Tüdőrák halálozás az utóbbi évtizedekben négy országban (WHO halálozási adatbázis)



Magyarországon évente több mint 66 ezer új rákos beteget fedeznek fel, közülük pár száz a 19 év alatti, és több közöttük a férfi (százezer férfira 381, míg ugyanennyi nőre 268 rákos megbetegedés jut). A legtöbben (10 500-an) a légcső, a hörgők vagy a tüdő valamilyen rosszindulatú daganatában betegedtek meg 2006-ban. Az új emlőrákosok száma 7600, a prosztatatarákosoké 3800, a rosszindulatú vastagbél-daganatosoké pedig 5200 volt. A halálozási statisztikák, betegforgalmi adatok azoknak a betegségeknek a túlsúlyát mutatják hazánkban is, melyeknek a kialakulása valamilyen összefüggésben áll az életmóddal. Ezeknek a betegségeknek a kialakulásában 50-75%-ban van szerepe az életmódnak (dohányzás, táplálkozás, testmozgás hiánya) és 15-30%-ban az örökletes hajlamnak, ami azonban helyes életvitel esetén nem feltétlenül nyilvánul meg (3.22. ábra).

3.22. ábra: Az egészségi állapotot meghatározó tényezők (KSH)



Talán érdemes megemlíteni, hogy az 1900-as évek elejéig a világon közel 100 tüdőrákos esetet jegyeztek fel, Adler 1912-ig 374 esetet talált. Igen ritka betegségnek számított a tüdőrák! Németországban 100 év boncolási adatait áttekintve 1852-ben 0,3% volt a tüdőrákos esetek száma, 1952-ben 5,66% volt a tüdőrák gyakorisága a boncolási adatok alapján.

Az epidemiológiában újdonságként említhető az elmúlt évtizedekben tett néhány észrevétel a nők és a tüdőrák tekintetében. Az USA-ban a cigaretta fogyasztás emelkedésével párhuzamosan emelkedett a tüdőrák mortalitás 600%-kal 1990 és 1997 között. A tüdőrák okozta mortalitás a nők körében 1985-ben a 6-ik helyen volt, 1995-ben már a 3-ik. 2000-ben világszerte a tüdőrákban szenvedő férfiak 85%-a és a nők 47%-a dohányos, míg Európában ugyanez az arány 85 és 70%. Több tanulmány utalt arra, hogy a nők sokkal érzékenyebbek a dohányzás okozta karcinogén hatásokra, a DNS repair kisebb kapacitású náluk, nagyobb a CYP1A1 gén expressioja (a policiklikus aromás szénhidrogének lebontásának első fázisában játszanak szerepet, ezáltal segítve a carcinogenezist). Az ösztrogén direkt karcinogén szerepe is megemlítendő, továbbá gyakrabban lehet nők adenokarcinómaiban α és β ösztrogénreceptort kimutatni.

A tüdőrák egyik legnagyobb és legismertebb **oki tényezője** minden szöveti típusnál a **dohányzás**, elsősorban a cigarettafogyasztás. A cigaretta és a tüdőrák közötti kapcsolatról az 1940-es években írtak először s 1965-ben az USA-ban már beindultak a dohányzásellenes kampányok. Az ezredforduló után Európában a férfiak 30-40, a nők 15-30%-a dohányzik. A legnagyobb fogyasztó Kína: minden elszívott 3 cigarettából egyet egy kínai férfi szív el; a férfiak 67 és a nők 4 %-a cigarettázik Kínában. További megdöbbentő adatok, hogy 5 halálesetből 1-et a cigaretta okoz, és a dohányosok felét a dohányzási szokásuk öli meg. Mintegy 80-100.000 gyermek kezd dohányozni naponta a világon, felük az Ázsiai régióban.

A statisztikai felmérések adatai szerint a magyar felnőttek harmada rendszeresen dohányzik, ez az uniós országok közül az ötödik legmagasabb arány. Különösen sok a dohányos a fiatal korosztályban (15–24 év), az unióban a fiatal férfiak közül csak az észtek, a nők közül pedig az osztrákok és a britek füstölnek többen, mint magyar társaik. A népességszámhoz viszonyítva legtöbb új légcső- és tüdőrákost nálunk derítik fel az unióban,

és a krónikus tüdőbetegségek (COPD, asztma) miatti halálozásban is második helyen állunk Dánia után. Csak a balti államok, Románia és Bulgária kórházaiban kezelnek, majd bocsátanak el több tüdőbeteget, mint nálunk.

A tüdőrákos betegek 85-90%-a dohányzik vagy dohányzott valaha. A betegség kockázata a dohányzás mennyiségével, időtartamával és a minél korábbi életévben való kezdéssel arányos. A rendszeresen dohányzók körében 15 –ször gyakrabban fordul elő a betegség a nem dohányzókhoz képest. A dohányfüst több, mint 4000 kémiai anyagot tartalmaz, ezek közül több mint 60 karcinogén. Továbbá a cigaretta felelős egyéb lokalizációjú malignitások kialakulásáért is, mint a garat-, gége-, szájüregi-, nyelőcső-, gyomor-, pancreas-, és húgyhólyagrák. Ráadásul a dohányzás felfüggesztése után nem szűnik meg egyből a kockázat. Egy brit tanulmány szerint, a dohányzás abbahagyása után 15 évvel még mindig 2x a tüdőrák kockázata a nemdohányzókéhoz képest. Az USA-ban évi 3000 esetet feltételeznek, mely passzív dohányzás miatt alakulhatott ki.

A passzív dohányzás is kockázati tényező. Több tanulmány szerint 1,5-2x annak a nőnek a tüdőrák kockázata, aki évtizedekig dohányos férje mellett él.

A radon (az uránium, ill. a rádium bomlásterméke) expozíció is felelős a tüdőrákos esetek egy részéért. USA-ban az összes malignus tüdődaganat 10%-ánál feltételezik a radon szerepét.

A motorok, autók füstje, gyárak szennyezőanyag kibocsátásai során is kimutatható karcinogén anyag, nehéz pontosan megmondani, mennyi lehet az általuk okozott esetek száma, feltételezések szerint az összes tüdőrák mintegy 1,2%-áért lehetnek felelősek.

Az azbeszt és a tüdőrák kapcsolata jól ismert, bár az expositio után 15-20 évig ennek jele sincs. A természetben előforduló rostos jellegű szilikátok a talaj ubiquiter alkotói, de azbesztet használnak a gyárakban tűzálló tulajdonságú elemek előállításához. Különböző típusú azbesztrostok vannak, ezek rákkeltő tulajdonsága is eltérő. A dohányzó és azbeszt expozíciónak kitett embernél a tüdőrák kockázata 50x.

Táplálkozási faktoroknak is szerepe lehet a tüdőrák kialakulásában, bár nem ez a fő meghatározó külső tényezője a tüdőráknak jelenlegi tudásunk szerint. Az biztos, hogy a párolt vagy nyers zöldség-gyümölcs protektív hatású nemcsak a malignus tüdődaganat, de egyéb malignitás, ill. nem malignoma betegségek esetén is. Korábban a beta-karoténnek tulajdonítottak védőszerepének, azonban a kutatások azt bizonyították, hogy azokban az erős dohányosokban, akiknél beta-karotént is alkalmaztak, megnőtt a tüdőrák incidenciája.

Az öröklött érzékenységről jelenleg elmondható, hogy a nem dohányzó, de pozitív családi anamnézisé embereknél kb. 2x a kockázati tényező. Nincsenek meg még az ún. „tüdőrák gének”. Sok izolált genetikai károsodás együttesen vezethet tüdőrákhoz, de nincsenek még egységesen az azonosított „tüdőrák utak” a molekuláris biológiai történésekben.

Számos tanulmány igazolja (nem dohányzó egyéneket vizsgálva, ill. ha szükséges a dohányzás tényét is belekalkulálva), hogy a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) szintén kockázati tényező a tüdőrák tekintetében, a légúti obstrukciónak tulajdonítanak szerepet, de hogy ez hogyan fejt ki rákkeltő hatását, ezt ma még nem tudjuk.

Végül, de nem utolsó sorban a tüdőgümőkórt még meg kell említsük, mint a tüdőrákra hajlamosító tényezőt, de ez mondható el a chronicus penumoniákra is. A tbc vagy a chr. pneumonia okozta hegek a tüdőben ez évek-évtizedek elteltével tüdőrákká fejlődhetnek, ezért sokkal szorosabb obszervációt igényelnek, rendszeres félévenkénti követést.

3.6.2.2. Pathogenezis, patológia

Jelenlegi felfogásunk szerint a tüdőrák egy többlépcsős, karcinogenezis indukálta genetikai károsodás a sejtekben, mely végigvezeti a sejtet a daganatkeletkezés iniciáció,

promóció és propagáció állomásain. Az életkorral járó incidencia növekedés és a dohányosokban észlelt hörgőfal rendellenességek a displasiától az in situ karcinómaig a többlépcsős folyamat tényét igazolják. A tüdőrákok génexpressziós profilja igen változatos, és számos gén túl- vagy alulműködése látható, mely nem következetesen jelenik meg.

Korai stádiumú daganatokban számos genetikai és molekuláris változás történik, köztük a p53 tumor szuppresszor gén és K-ras protoonkogén mutációja, a p16 tumor szuppresszor gén hypermethylocioja és LOH (loss of heterozygosity).

Mind a kissejtes, mind a nem kissejtes tüődaganatoknál egyaránt kimutathatók bizonyos kromoszóma abnormalitások. K-ras mutáció az adenokarcinómák 30%-ban van jelen, azonban ritka más típusokban. A p53 tumorszuppresszor gén mutációja 50%-ban fordul elő NSCLC-ben és 70%-ban SCLC-ben.

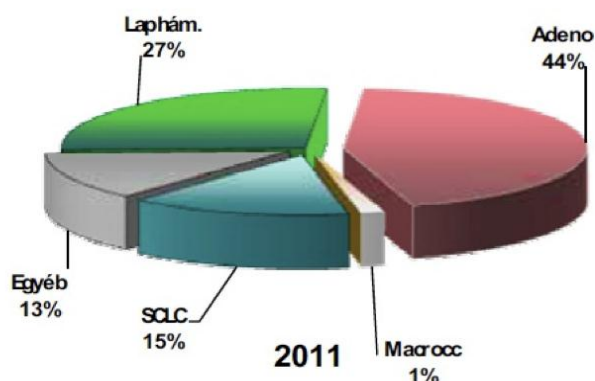
Napjainkban a legnagyobb jelentősége terápiás szempontból a tüdőrák kezelésében az EGFR receptor aktiváló mutációjának van. A daganatok növekedését befolyásoló növekedési faktorok rendszerint specifikus receptoraikat aktiválva befolyásolhatják a sejt működését. A nem kissejtes tüdőrák esetén fontos szabályozó az EGF (epidermal growth factor, azaz epidermális növekedési faktor) ill. ennek tirozinkináz aktivitással rendelkező transzmembrán receptora az EGFR. Az EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, azaz Epidermális Növekedési Faktor Receptor) receptor aktivációjának hatására a sejtszaporodás fokozott, gátolt a sejthalál, fokozódik az érképződés, mely segíti a daganat növekedését. Így lehet az EGFR receptor tumorprogresszió kulcsszereplője. Azonban az aktivált EGFR receptor reagál a szabályozásra, ezért lehet a daganatellenes terápia kiváló célpontja. Az EGFR-t expresszáló tumorok progressziója gátolható a tumorsejten levő EGFR gátlásával, azaz az EGFR receptor tirozinkináz funkciójának gátlásával. Az alkalmazott gyógyszerek az ún. EGFR tirozinkináz gátlók.

A hisztopatológiai csoportosítás a WHO osztályozási kritériumai szerint történik. Alapvetően két csoportra osztjuk a tüdő malignus daganatait a szövettani megjelenés, klinikai viselkedés, kezelési stratégia és prognózis szerint: kissejtes tüdőrák (**SCLC** – Small Cell Lung Cancer) és az összes többi, azaz a nem kissejtes tüődkarcinómák (**NSCLC** – Non Small Cell Lung Cancer) Utóbbi legfontosabb altípusai az adenocarcinoma, a laphámrák és a nagysejtes tüdőrák.

A különböző szöveti típusok százalékos előfordulása változott az évek során a két nemben. A múlt század második felében, a 80-as évek végéig a laphámsejtes karcinóma volt a leggyakoribb típus, és főleg ezt a szöveti típust lehetett a dohányzással összefüggésbe hozni. A későbbiekben az adenokarcinómák aránya növekedő tendenciát mutatott, különösen a dohányzó nők körében, az 1990-es években pedig már a legnagyobb arányban előforduló típusná vált. Jelenleg az adenokarcinómák aránya kb. 40%, a laphámkarcinómáké 25%, a kissejtes tüődtumoroké kb. 15% és a nagysejtes karcinómáé 10%. Az ismeretlen eredetű kb. 10-15%. Ide tartoznak azok, akiknél csak boncasztalon derült ki a diagnózis, valamint azok is, akiknél radiológiailag ismert volt a tüődtumor, csak a típusa nem, mert vagy túl idős volt, vagy súlyos kísérőbetegségei voltak ahhoz, hogy invazív vizsgálatokat végezzünk a tumor igazolása végett, vagy nem egyeztek bele a betegek a vizsgálatokba.

A 2011-ben Magyarországon patológiailag igazolt új rosszindulatú tüődaganatok sejt típusáról a Korányi Bulletinben megjelent összesítés. (3.23. ábra). Láthatjuk, hogy a nemzetközi adatoknak megfelelően a kissejtes tüődrák (SCLC) aránya 15 %, a nem kissejtes tüődcarcinómák (NSCLC) vezető szövettani típusa az adenocarcinoma.

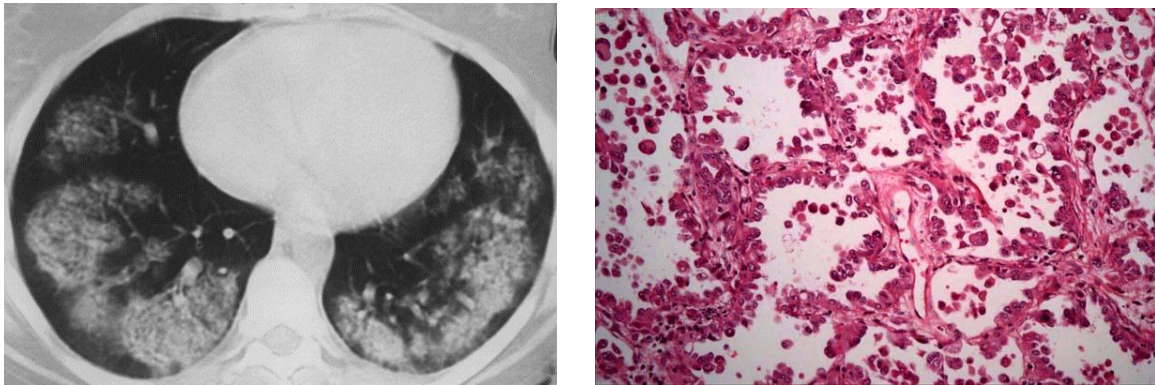
3.23. ábra Az újonnan felfedezett, rosszindulatú tüdődaganatok sejtípusainak megoszlása Magyarországon 2011-ben



3.26. táblázat: A WHO 2004-es tüdőrák hisztopatológiai csoportosítása (cc. = karcinóma)

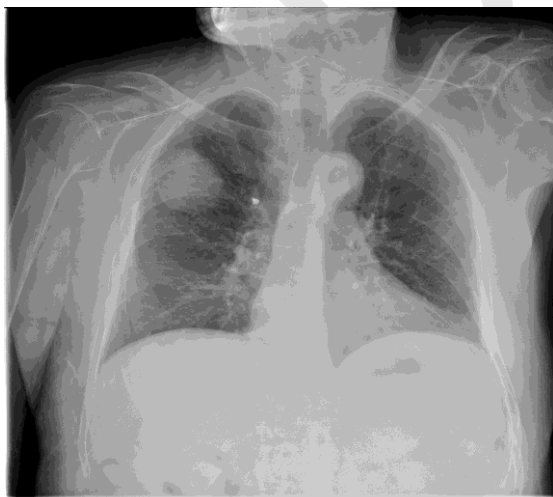
Laphámsejtes cc. papilláris forma világossejtes kissejtes basaloid
Kissejtes cc. kombinált kissejtes forma
Adenoc. kevert forma acinaris papillaris bronchioloalveolaris mucinosus non-mucinosus kevert mucintermelő szolid forma fetalis adenoc. mucinosus (kolloid) cc. mucinosus cystadenoc. pecsétgyűrű sejt világossejtes
Nagysejtes cc. nagysejtes neuroendokrin cc. basaloid cc. lymphoepitheliomaszerű cc. világossejtes cc. nagysejtes rhabdoid fenotípus
Adenosquamosus cc.
Sarcomatoid cc. pleomorph cc. orsósejtes cc. óriássejtes cc. carcinosarcoma pulmonalis blastoma
Carcinoid típusos atípusos
Nyálmirigy típusú cc. mucoepidermoid cc. adenoid cysticus cc. epithelialis-myoepithelialis cc.

3.24. ábra: Bronchioloalveolaris karcinóma CT és szövettani képe

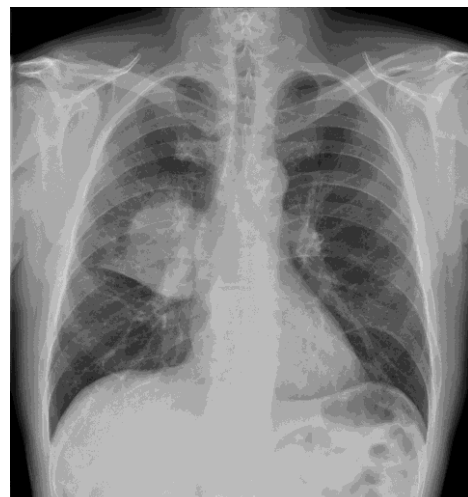


Az adenokarcinómák 70%-ban perifériás nodulek, vagy perifériás parenchymás árnyékként jelennek meg. Az egyik altípus, a bronchioloalveolaris (BAC) karcinóma gyakran tüdőgyulladást utánzó parenchymás árnyékként jelenik meg, mely nem reagál az antibiotikus kezelésre (3.24. és 3.25. ábra). A laphámsejtes típusok gyakran centrális elhelyezkedésűek, lassabban progrediálnak, légúti obstrukciót, atelectasiát okoznak (3.26. ábra). A kissejtes karcinóma gyakran metasztázisai (különösen gyakori az áttét a köponti idegrendszerben, a májban és a csontokban) vagy paraneoplasztikus tünetei révén hívja fel magára a figyelmet. Sokszor a neurológus vagy idegsebész érintésével érkezik a tüdőgyógyászhoz a már agyi áttétek miatt neurológiai tünetekben szenvedő beteg. Jobb esetben a szoliter elváltozást az idegsebész eltávolította, de gyakran multiplex folyamatról van szó, ahol csak a teljes agyi besugárzás segíthet (Whole Brain Radiation Therapy). További jellegzetessége a kissejtes karcinómának a centrális elhelyezkedés, így sokszor észre sem venni a rutin AP/PA mellkasi röntgenfelvételen. Gyakran jelentkezik haemoptoeval, vena cava superior szindróma tüneteivel. A nagysejtes karcinóma igen rossz prognózisú neuroendokrin tumor, gyakori perifériás megjelenéssel.

3.25. ábra: Perifériás adenokarcinóma



3.26. ábra: Centralis laphámkarcinóma



3.6.2.3. Klinikai tünetek

A tüdőrák tünettana igen változatos. A teljesen tünetmentes esetektől a kiterjedt, legváltozatosabb tünetekkel rendelkező esetekig terjed. Leggyakrabban perifériás tumorok

maradnak tünetmentesek, míg el nem érik a pleurát. De sajnos az sem ritka, hogy a páciensnek már agyi-, csont- és májáttétei is vannak, de még nincsenek tünetei. A tüdőrákos betegek kb. 25%-a tünet- és panaszmentes. Ők valamilyen egyéb rutin vizsgálat során (alkalmassági, hazánkban tüdőszűrés, egyéb okból orvoshoz került és rutinszerűen elvégzett mellkas felvételen) diagnosztizáltak betegek.

Lokális tünetek

A lokális tünetek – melyek a tumor direkt helyi hatásaiból erednek – a köhögés, a haemoptysis és a mellkasi fájdalom.

A köhögés 50-70%-ban van jelen, gyakran a nagy légutak érintettsége okozza (kissejtes és laphámkarcinómában gyakoribb). Ekkor főleg improduktív köhögés jellemző. A lassan növekvő tumorerő bronchiectasiát okozva bőséges köpetürítéssel járó köhögést okozhatnak. A BAC esetén is elsősorban a bőséges köpetürítéssel járó köhögés jellemző.

A haemoptysis a tüdőrákos betegek 25-50%-ában van jelen. Közülük mintegy 2,5-9%-uknak eltérés nélküli a mellkasi felvétele. A haemoptysis esetén kötelező bronchofiberoscopos vizsgálattal kerül szemünk elé a bronchogén tumor, mely a véres köpet forrása. Gyakrabban maga az intrabronchialis tumor vérzik, ritkábban és súlyosabb esetben egy nagyobb éret ért el a tumor, azt erodálta. Masszív haemoptoe lethalis kimenetelű a vérvesztés vagy aspiráció és fulladás következtében. Kisebb vércsíkos köpet gyakran nem légúti eredetű, sokszor egy súlyos garatgyulladás vagy ínyvérzés következménye, időnként masszív bronchitis esetén is előfordulhat. Haemoptoe esetén a gastrointestinalis rendszer vizsgálata szükségessé válhat, az alvadási szisztéma vizsgálata pedig (thrombocytaszám, INR, APTI) kötelező.

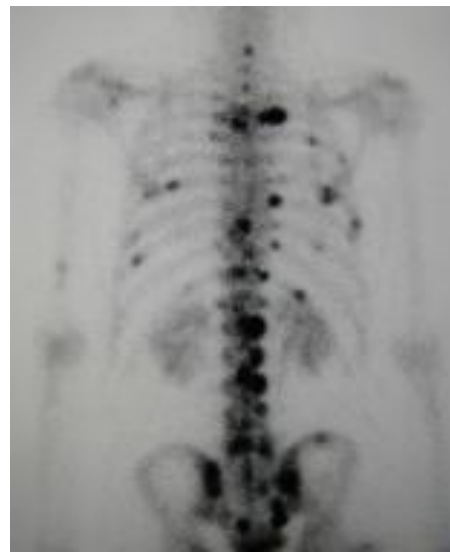
A mellkasi fájdalom a betegek ¼-énél fordul elő. Igen változatos jellegű lehet: tompa, sajgó, állandó fájdalmat okoz a mediastinalis ill. a mellkasfali pleura érintettsége. Pancoast tumoroknál (a tüdőcsúcson elhelyezkedő daganat, mely a plexus brachialis, localis ereket nyomva okoz váll- és karfájdalmat, felső végtagi keringészavart és a jellegzetes Horner-triász: ptosis, myosis, enophthalmus) jellemző lehet a vállfájdalma. Hypercoagulációs állapot miatt kialakult tüdőembólia is okozhat lokális fájdalmat. Önmagában a fájdalom nem az irresecabilitás jele (T3 nyirokcsomóérintettség nélkül, lásd staging!).

A tüdőtumoros betegek 25%-ánál jelentkezik nehézlégzés. A fulladás hátterében lehet intrabronchialis tumor (nagy főhörgőben lévő, azt nem teljesen lezáró tumor esetén sípolás-búgás hallható a mellkas fölött). Tracheában ülő tumor legtöbbször stridort okoz, de arra is volt már példa, hogy fizikális vizsgálat során asztmára jellemző sípolás-búgás hallatszódott. A bronchoscopos vizsgálat derített fényt a trachéában lévő malignus tumorra. Fulladással járhat jelentős mennyiségű mellüregi folyadékgyülem. Lymphangitis carcinomatosa esetén a tüdő nyirokereit vastagodnak meg a tumoros propagáció folytán, igen nehezen uralható fulladást okozva ezzel. De dyspnoeával jár a pericardialis folyadék is (igen gyakran bal oldali adenokarcinómákban látjuk). A tumoros infiltratio miatt pneumothorax alakulhat ki, mely szintén fulladást okoz.

3.27. ábra: Bal oldali Pancoast tumor MR képe csigolya és borda destrukcióval



3.28. ábra: Multiplex csontáttét teljes test csontscan felvételen



Általános tünetek

Gyakran általános gyengeséggel, fáradékonysággal, fogyással, tartós hőemelkedéssel jelentkezik a tüdő tumoros beteg az orvosnál. A cachexia görög eredetű szó: kakos hexis, jelentése: rossz állapot”. Ez egy multifaktoriális szindróma, melyet progresszív súlyvesztés, a zsírszövet és a vázizmok depléciója jellemez. Általában a betegség előtti testsúly 5%-ának elvesztésekor beszélünk cachexiáról. Amennyiben a testsúly 10%-tól több a súlyvesztés, 1500 kcal-tól kevesebb a napi energia bevitel, és szisztémás gyulladás jelei (C-reaktív protein ≥ 10 mg/l) láthatók, az már rossz prognózis jele. A malnutritio továbbá növeli az infekciók veszélyét, a daganatellenes kezelés toxicitását is. Ha anorexia társul a cachexiához, azt cachexia-anorexia szindrómának hívjuk. A betegek 15-20%-os súlyvesztésen mennek át, kialakulásához a tumor okozta közvetlen (csökkent ételbevitel nyelészavar, egyéb gastrointestinalis akadályok miatt) és közvetett okok (inhibitor hatású biológiailag aktív anyagok termelésével, melyek a perifériás receptorokon vagy a hypothalamuson hatnak) vezetnek.

Metasztázis okozta tünetek – távoli tünetek

A tüdőrák leggyakoribb metasztatikus helyei az agy, máj, mellékvese, csont, de ritkán egyéb lokalizációk is előfordulhatnak (emlő, subcutis, izmok stb.). A centralis elhelyezkedésű tumor involválhatja a bal oldali recurrens ideget, így rekedtséget okoz. A phrenicus ideg érintettsége csuklást, rekeszbénulást okozhat. A májáttét kissejtes típus esetén 60%-ban, laphámsejtes típus esetén 30%-ban fordul elő. Eleinte csak laborban kimutatható májenzimemelkedést, későbbiekben icterus és a májtok feszülés miatt hasi fájdalmat okozhat.

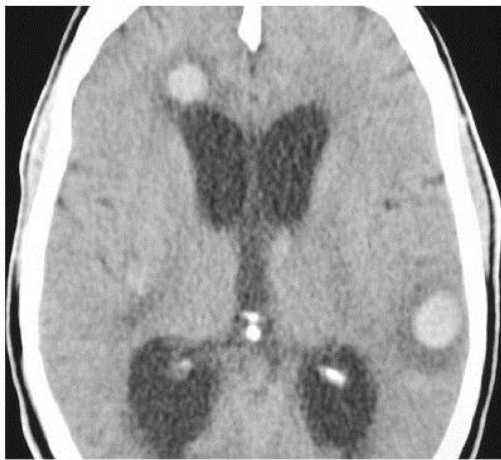
Egy tanulmány során 330 operabilis NSCLC-s betegnél hasi CT vizsgálatot végeztek, 25%-uknál lágyrészmasszát észleltek az egyik oldali mellékvesében, ezen eseteknek viszont csak 25%-ban igazolódott malignitás az elváltozás háttérében. Boncolási anyagban a tüdőrákosok 25-40%-ánál találtak mellékvese áttétet. Ez az elváltozás ritkán okoz panaszt, lumbalis fájdalmat, dyscomfort érzést néha.

Csontérintettség gyakori kissejtes típusokban. Előfordul, hogy csonttöréssel kezdődik a betegség. Igen erős, csillapíthatatlan csontfájdalom, laborban hypercalcaemia (ennek tüneteivel, fáradtsággal), magasabb alkalikus foszfatáz jellemzi az áttétet. Általában hagyományos röntgenfelvétel során láthatók a felritkult vagy hagymalevélszerűen felfűvódott,

metasztatikusan átépült régiók. A leggyakoribb az osteolyticus megjelenés, az osteoblasticus ritka. Negatív röntgen esetén csontscan, PET vagy a legérzékenyebb MR vizsgálat igazolhatja a csont metasztázist.

Gyakori az agyi áttétek jelenléte malignus tüdő tumorban. Ez lehet solitaer vagy multiplex. Előfordulhat tünetmentesen vagy a legkülönbözőbb tünetek kísérhetik (fejfájás, látászavar, viselkedészavar, paresztéziák, különböző kiterjedésű bénulások). Agyi tünetek esetén, ha a kontrasztanyagot CT nem mutat eltérést, MR vizsgálat végzése szükséges. A soliter elváltozások esetén gamma sugársebészeti vagy idegsebészeti beavatkozás végezhető, ha ezek nem jönnek szóba FBRT (Focal Brain Radiation Therapy) vagy WBRT (Whole Brain Radiation Therapy).

3.29. ábra: Tüdő adenokarcinóma agyi metasztázisai CT felvételen



Vena cava superior szindróma esetén a primer tumormassza vagy a megnagyobbodott metasztatikus nyirokcsomók komprimálják a vena cava superior, ezzel a nyak és fej duzzanatát, tágult nyaki vénákat, a mellkason kitágult felszínes vénás hálózatot okozva. A keringés meglassulása miatt thrombosisra hajlamosít. Fulladással, köhögéssel jár. Sürgősségi állapot, azonnali intézeti elhelyezést igényel. Vagy egy, a vena cava superiorba helyezett stent behelyezésével lehet megoldani vagy azonnali mediastinalis irradiatiót kell indítani, ez általában néhány nap alatt megszünteti a sürgősségi állapotot. Dehidrációs terápia (steroid, diuretikum), LMWH kezelés elindítása is szükséges.

Pleuralis érintettség mintegy 10%-ban fordul elő. Amennyiben a pleuralis folyadék cytológiából malignus sejtek mutathatók ki, az M1a - stádiumnak felel meg, irresecabilisnak tekinthető. A folyadék köhögést, mellkasi fájdalmat, fulladást okozhat.

Számos tünet és panasz jelentkezhet még tüdő tumorban szenvedő betegnél, a daganat kiterjedése és metasztázisai folytán. Többek között alsó végtagi oedemák, nyelészavar, dobverőujjak (hypoxiában is kialakulhat, de normoxiás betegnél is a tumor termelte biológiailag aktív anyagok miatt; a distalis ujjpercek kötőszöve megvastagodik, kiszélesedik). A hypertrophiás pulmonalis osteoarthropathia ritka, paraneoplasias jelenség, a tumorhoz köthető humoralis hatások miatt proliferatív periostitis alakul ki, mely fájdalmat okoz mindkét oldali térd-, könyök-, csukló- és bokaízületben. Svéd és ausztrál kutatások során a dermatomyositis-polymyositis esetek 15-25%-ban találnak malignitást, így ez a tünetcsoport is megemlíthető itt. Gyakran olyan egyébként jellegtelen bőrlajárással kezdődik a tumoros betegség, mely addig még nem fordult elő a betegnél (allergoderma, pruritus, stb.). Paraneoplasiasnak hívjuk a tumor által okozott, de nem a direkt terjedés vagy

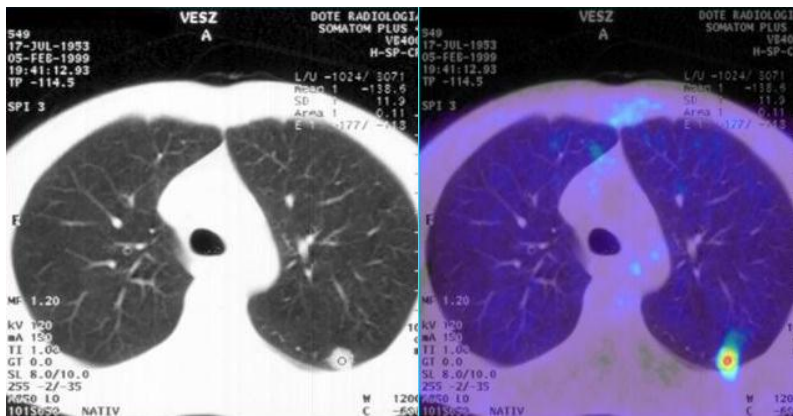
metasztázis okozta panaszokat. Gyakran a tumor termelte biológiailag aktív vegyületek okozzák.

Megemlítendő a SIADH (Syndrome of Inappropriate Adiuoretic Hormon), azaz a nem megfelelő ADH (= vasopressin) szekréciós szindróma. Az ADH az elülső hypothalamusban termelődik, és a vese gyűjtőcsatornácskáira hatva fokozza a víz visszaszívást, és koncentrálja a vizeletet. A szindróma súlyossága a hyponatremia fokával arányos. A tünetei: émelygés, hányás, anorexia. Ha hirtelen alakul ki a hyponatremia, akkor agyi oedemát, comát, halált okozhat. Ectopiás corticotrop vagy corticotrop-releasing hormontermelés miatt alakul ki a Cushing szindróma, azonban a gyakran SCLC-t kísérő szindróma igen gyorsan alakul ki, így nem a klasszikus tünetek jelennek meg, hanem az oedema, hypertensio, izomgyengeség.

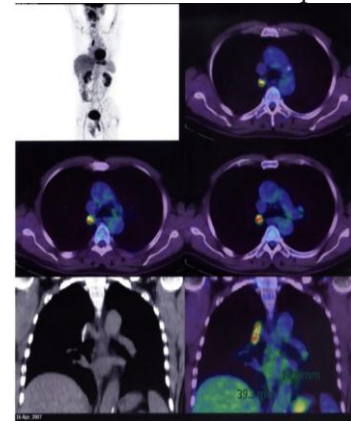
3.27. táblázat: Paraneoplasziás szindrómák

Érintett szervrendszer	Paraneoplasticus szindróma
Vázizom-csontrendszer	Hypertrophiás osteoarthropathia Polymyositis Osteomalacia Myopathia
Bőr	Dobverőújj Dermatomyositis Acanthosis nigricans Pruritus Erythema multiforme Hyperpigmentatio Urticaria Scleroderma
Endokrin	Cushing szindróma SIADH (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) Hypercalcemia Carcinoid szindróma Hyperglycaemia/hypoglycaemia Gynecomastia Galactorrhea Növekedési hormon túltermelés Calcitonin szekréció Thyroid-stimuláló hormon
Idegrendszer	Lambert–Eaton szindróma Peripheriás neuropathia Encephalopathia Myelopathia Cerebellaris degeneráció Psychosis Dementia
Érrendszer/hematológia	Thrombophlebitis Artériás thrombosis Nem bakteriális thromboticus endocarditis Thrombocytosis Polycythemia Hemolytikus anaemia Vörösvértest aplasia Dysproteinemia Leukemoid reakció Eosinophilia Thrombocytopeniás purpura Hypercoagulabilis állapot
Egyéb	Cachexia Hyperuricaemia Nephrosis szindróma

3.30. ábra: Perifériás tüdődaganat CT és PET-CT képe



3.31. ábra: Jobb centralis tüdőtumor PET és PET-CT képe



3.6.2.4. Diagnózis, staging

A tüdőrák diagnózisa cytológiai-szövettani. Bár már a tünetekből és a radiológiai vagy endoscopos képből nagy valószínűséggel megállapítható, hogy malignus tumoros folyamatról van szó, a cél a cytológiai-szövettani diagnózis. Ez az egyik alapja a további kezelési stratégiának. A daganat biológiai viselkedését főleg a stádiuma (TNM), szövettani típusa és a beteg általános állapota határozza meg.

Első lépésben részletes anamnesis felvétel (munkahelyi: radon, azbeszt expozíció, lakókörnyezeti: passzív dohányzás) szükséges, kitérve a dohányzási szokásokra, szülők és testvérek betegségeire (öröklött hajlam). Részletes fizikális vizsgálatot kell végeznünk, kitérve minden szervrendszerre, megtekinteni a bőrt, esetleges oedemákat alszáracon, mélyvénás thrombosis jeleit, hasi kitágult vénákat keresünk, sclera színe (kezdődő icterus), auscultatio (tüdők, szív, bélhangok), perifériás keringés, vérnyomás, pulsus jellege stb. Megütogetjük a gerincet fájdalomra különös figyelemmel (pl. csontáttét). A mellkasi PA és oldalfelvétel alapvető és elsőként elvégzendő a radiológiai vizsgálatok közül, mely már támpontot adhat. A mellkas felvétel negativitása nem zárja ki a tüdőtumor diagnózisát. Gyanú esetén, de már pozitív mellkasi felvétel után is kötelezően kontrasztanyagot (k.a.) mellkasi CT végzendő, mely a stádium meghatározásának egyik alapvető eleme. A kontrasztanyag adásától k.a. allergia, vagy súlyosan károsodott vesefunkció esetén tekinthetünk el, de ez esetben korlátozott értékű a CT vizsgálat. Bronchofiberoscopia is szükséges, ha légúti panaszok vannak és a mellkasi CT is negatív, akkor is, pozitív lelet esetén is. Az endoscopos vizsgálat során törekednünk kell mintavételre, ha nem elérhető az elváltozás ezen az úton, akkor transthoracalis biopszia elvégzését kell mérlegelnünk. Amennyiben semmilyen nem-sebészi módszerrel sem tudunk mintát venni, a sebészi biopszia lehetőségét kell mérlegelnünk.

Alapvető vizsgálatok a kivizsgálás során az EKG, rutin labor (az alvadási statust is ellenőrizzük, C-reaktív protein is legyen a panelben). A szérumban tumor markerek (CA 125, SCC, TPA, NSE, CEA, Cyfra 21-1) levétele segíthet a későbbiekben a tumoros folyamat propagációjának megítélésében, ha van kiindulási értékünk, de nem rutin diagnosztikai eszköz. A magasabb CRP, hypercoagulabilis állapotok, ioneltérések (hypercalcaemia, hyponatremia), enzimemelkedések rossz prognosztikai tényezők. Az alvadási paraméterek és a thrombocytaszám az invazív mintavétel előtt is indokolt és kötelező vizsgálat. A légzésfunkció segítségével egy esetleges műtét esetén tudjuk megítélni az altathatóságot, de egy addig nem diagnosztizált COPD-re is fény derülhet. A szív ultrahang is legyen az első vizsgálatok között, hiszen akár a műtéti véleményezéshez, akár a kemoterápia adásához alapvető adat a szív állapotának vizsgálata. Esetleges pericardialis folyadékgyülemre is fény

derülhet, főleg akkor, ha pleurális folyadék is van a betegnél. A lehetséges metasztatikus lokalizációk vizsgálata során a hasi UH segítségével máj-, mellékveseáttéteket keresünk, gyanús, de nem egyértelmű esetekben hasi CT végzendő. A teljes test csontscan során technécium izotóp (99m-Tc-pertechnétát) segítségével keressük a kóros dúsulásokat, melyek degeneratív csontfolyamatokban is előfordulhatnak. Ez egy funkcionális vizsgálat, az osteoclast aktivitást mutatja meg. Ha gyanús területet észlel a teljes test csontscan, akkor célzott röntgen vagy MR vizsgálat tisztázhatja a gyanút. Szintén kötelezően elvégzendő az agyi CT, melynek segítségével agyi áttétek meglétét ellenőrizhetjük. Kétséges esetben MR vizsgálat végzendő. A manapság széles körben elérhető PET-CT vizsgálat gyakorlatilag kiválthatja a mellkasi CT-t, hasi UH-t és csontscan-t, és (az agy kivételével) a teljes testről ad egy funkcionális információt. A megfelelő tracerek segítségével adott funkciók térképe tehető láthatóvá, melyet a CT képpel fuzionálva viszonylag jól használható szerkezeti-funkcionális képet kaphatunk. A leggyakrabban alkalmazott tracer a 18F-fluoro-2-deoxy- D-glükóz (FDG). A cukormolekulához kötött radioizotóp azokon a helyeken halmozódik, ahol aktív sejttanyagcsere zajlik. Ilyen helyek a gyulladáshoz kötődő területek, aktív immunfolyamatok, osztódás. Tehát a lelet értelmezésekor ezzel tisztában kell lennünk, ahogyan azzal is, hogy bizonyos méret (általában 5-8 mm) alatt nem ítéhető meg a metabolikus aktivitás, továbbá bizonyos tumorerő nem halmozzák az FDG-t (pl. bronchioloalveolaris carcinoma).

A citológiai diagnózis nemcsak a primer folyamat igazolásához szükséges. Igen nagy jelentősége van annak egyes esetekben, hogy egy metastasisra gyanús elváltozás valóban az-e, ill. a radiológiai felvételeken nagyobb nyirokcsomó valóban metasztatikus-e. Alapvető jelentőségű ennek az igazolása N2 régióban lévő nyirokcsomók esetén, mert a további kezelési stratégiát határozza meg az eredmény. (Lehet pl. egy kiterjesztett mellkasi műtét, ha az N2 régióban nem igazolódik metastasis.)

A 3.28 és 3.29. táblázatban a tüdőrák TNM és stádium beosztását láthatjuk, a 3.30. táblázatban pedig a legelterjedtebb performance pontozási rendszereket ismertetjük.

3.28. táblázat: A tüdőrákok stádiumbesorolása (staging) TNM klasszifikáció (7-es új verzió)

A besorolás figyelembe veszi a tumor nagyságát és lokalizációját, a hilaris és mediastinalis nyirokcsomók daganatos érintettségét és távoli áttétek kimutathatóságát. A patológiai staging csak sebészeti reszekciós anyagból végezhető el, míg a nem reszekálható daganatok esetében vagy egyáltalán nem, vagy csak részlegesen végezhető el, amennyiben a szükséges területekről mintavétel történt.

T primer tumor

Tx: A primer tumor nem ítéhető meg, vagy kimutathatók malignus sejtek a köpetben, vagy a bronchusmosó folyadékban, anélkül, hogy akár bronchoscopyval, akár radiológiai vizsgálattal látható volna a tumor.

T0: Primer tumor nem igazolható.

Tis: Carcinoma in situ.

T1: A tumor legnagyobb kiterjedése átmérője 3 cm, vagy annál kisebb, tüdőszövet vagy visceralis pleura fogja körül, bronchoscopy vizsgálattal nem mutatható ki daganatos infiltráció a lebenyhörgőtől proximálisan (főhörgő szabad), vagy felületi terjedésű bármekkora tumor a centrális légutak falában.

T1a: A tumor legnagyobb kiterjedése 2 cm, vagy annál kisebb.

T1b: A tumor legnagyobb kiterjedése 2 cm-nél nagyobb, de kisebb/egyenlő, mint 3 cm.

T2: A tumor legnagyobb kiterjedése 3 cm-nél nagyobb, de kisebb/egyenlő, mint 7 cm; vagy a következők közül bármelyik igaz:

- a tumor befogja a főhörgőt, 2 cm-re, vagy annál távolabb a carinától,
- a tumor infiltrálja a visceralis pleurát,
- kísérő atelectasia, vagy a hilusig terjedő obstruktív gyulladás, mely azonban nem terjed ki az egész tüdőre.

T2a: A tumor legnagyobb kiterjedése meghaladja a 3 cm-t, de kisebb/egyenlő, mint 5 cm.

T2b: A tumor legnagyobb kiterjedése meghaladja az 5 cm-t, de kisebb/egyenlő, mint 7 cm.

T3: A tumor 7 cm-nél nagyobb, vagy közvetlenül ráterjed a következő struktúrák egyikére: mellkasfal (beleértve a sulcus superior tumorait); rekeszizom, nervus phrenicus, mediastinalis pleura, parietalis pericardium; vagy főbronchusban elhelyezkedő tumor, mely 2 cm-nél kisebb távolságban helyezkedik el a carinától distalisan, vagy a tumor az egész tüdő atelectasiáját, vagy obstruktív gyulladását okozza, vagy különálló daganatfészkek vannak az azonos tüdőlebenyben.

T4: Bármekkora nagyságú tumor, mely infiltrálja a következő struktúrák egyikét: mediastinum, szív, nagyerek, trachea, nervus laryngeus recurrens, oesophagus, csigolyatest, tracheacarina, vagy különálló daganatfészkek vannak azonos oldali, de másik lebenyben.

N nyirokcsomók

Nx: Regionális nyirokcsomók nem megítélhetők.

N0: Nincs regionális nyirokcsomó-metasztázis.

N1: Metasztázisok az ipsilateralis peribronchialis nyirokcsomókban, és/vagy az ipsilateralis hilusi és intrapulmonaris nyirokcsomókban (ideértve a primer tumor közvetlen ráterjedését is).

N2: Metasztázisok az ipsilateralis mediastinalis és/vagy a subcarinalis nyirokcsomókban.

N3: Metasztázisok a contralateralis mediastinalis, hilusi, ipsi- vagy contralateralis scalenus- vagy supraclavicularis nyirokcsomókban, ill. az alsó nyaki szakaszon, a cartilago crycoidea alsó szélétől distalisan lévő metasztázisok.

M metastasisok

- Mx: A metastasisok jelenléte nem ítéhető meg
- M0: Nincs távoli metastasis
- M1: Távoli áttétek kimutathatók
- M1a: Különálló daganatfészkek valamelyik kontralaterális tüdőlebenyben, pleurális szórás, vagy malignus pleurális vagy pericardiális folyadékgyülem
- M1b: Távoli (extrapulmonális) áttét

3.29. táblázat: A tüdőrák stádiumbesorolása TNM (2009)

Occult carcinoma	Tx	N0	M0
0 stádium	Tis	N0	M0
I/A stádium	T1a,b	N0	M0
I/B stádium	T2a	N0	M0
II/A stádium	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
II/B stádium	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
III/A stádium	T1-3	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0,1	M0
III/B stádium	T4	N2	M0
	T1-4	N3	M0
IV. stádium	bármely T	bármely N	M1a,b

3.30. táblázat: A gyakrabban használt állapotfelmérő pontrendszerek

Karnofsky index			Zubrod skála (=WHO, ECOG)
Status	érték	érték	status
Panaszmentes	100	0	Normál aktivitás
Normál életvitel	90	1	Ambuláns ellátásra szorul
Minimális panaszok	80		
Önellátó, fizikai munkavégzésre nem képes	70	2	A nap kevesebb, mint 50%-át kell ágyban töltenie
Önellátó, életviteléhez segít-ségre szorul	60		
Állandó segítségre és orvosi felügyeletre szorul	50	3	A nap több, mint 50%-át ágyban tölti
Beteg, speciális ellátásra és felügyeltre szorul	40		
Nagyon beteg, kórházi ellátása indokolt lehet	30	4	Ágyhoz kötött
Nagyon beteg, kórházi ellátása, aktív kezelése szükséges	20		
Haldoklik	10		
Halál	0		

3.6.2.5. Kezelés

A tüdőrák kezelésében is a komplex onkológiai szemlélet uralkodik. A beteg ellátását a sebész, a tüdőgyógyász-onkológus és a radiotherapeuta közösen végzi.

A terápiás terv kidolgozásánál figyelembe kell venni:

- A primer tumor lokalizációját
- A daganat patológiai típusát, biomarkereit
- A daganatos megbetegedés kiterjedtségét, ezen belül a primer tumor kiterjedését
- A nyirokcsomók érintettségét, áttétek jelenlétét vagy hiányát
- A beteg általános állapotát (kardiális állapot, légzésfunkció), társbetegségeit

NSCLC kezelése

Lehetőség szerint a sebészi resectiora kell törekedni. Az I-III/A stádiumokban a sebészi kezelés az elsődleges. A sebészi beavatkozás, a tüdőrezekció vezető alapelve az anatómiai egység eltávolítása. Lobectomia vagy pulmonectomia végzése az érintett oldali hilaris, mediastinális nyirokcsomók eltávolításával.

Mérlegelni kell, hogy a beteg operabilis-e (életkor, kísérő betegségek). Preoperatív vizsgálatok közül a V/Q scan elvégzése segíthet a műtét utáni tüdőfunkció megítélésében a légzésfunkció, diffúziós kapacitás eredménye mellett. Az operabilitásról, ill. a beteg számára legmegfelelőbb terápiáról mindig körültekintően, az egyes beteg konkrét vizsgálati eredményeit összegezve, nem mechanikusan kell döntenie az. ún. Onkológiai bizottságnak. A bizottság tagjai a beteg tüdőgyógyász orvosán kívül onkológus, mellkassebész, patológus, radioterapeuta, radiológus szakemberek.

Az operabilitás kritériumai:

Abszolút inoperabilitás:

- hematogén disszemináció a tüdőben
- pleuritis carcinomatosa (IV. Stádium)

- III/B stádium (egyes esetekben pl. a carinaérintettség kivétel lehet)
- távoli áttétek (egyes esetekben bizonyos kivételek lehetnek, lásd alább)

Az irodalomban relatív inoperabilitásként szerepel:

(Ezen esetekben még gondosabb egyéni mérlegelésre van szükség, hogy reális-e a beteg számára a műtéti beavatkozás. Saját gyakorlatunk, tapasztalatunk alapján az alábbi szituációkban is csak kivételes esetben történt operáció):

- n.recurrens paresis (bal oldali N2, jobb oldali Pancoast)
- n. phrenicus infiltratio (T3 kategória)
- szoliter agyi metasztatizis sebészeti vagy sugársebészeti kezelése után
- szoliter ellenoldali tüdőáttét
- szelektált esetekben szoliter mellékvese- ill. májáttét
- vena cava superior infiltrációja

Tüdőrákban ritka a palliatív műtét, de nagy fájdalom, súlyos vérköpés vagy szeptikus állapotot okozó tumormassza, esetleg tumortályog esetén elvégezhető.

A komplex onkológiai kezelés része lehet a kuratív rezekciós műtéten átesett betegeknél a műtét után ún. adjuváns kemoterápia adása. Az I. stádium kivételével posztoperatív platina bázisú adjuváns kemoterápia alkalmazása minden stádiumban indokolt, túlélést növelő hatása bizonyított.

A tervezett műtét előtt adandó kemoterápia az ún. neoadjuváns terápia. Az I-es és II-es stádiumban neoadjuváns terápia adása nem indokolt.

A III/A stádium bizonyos eseteiben, elsősorban ahol N2-es nyirokcsomó érintettség van, a tervezett műtét előtt 2-3 ciklus platina bázisú harmadik generációs szerrel (docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine) kombinált neoadjuváns kemoterápia indokolt, amennyiben lehetséges, mellkasi sugárkezeléssel kombinálva. Ezt követően kontroll vizsgálatok után (alapvető a kontroll mellkasi CT) kerülhet sor a műtetre.

Különleges helyet foglal el e kezelési csoportban a sulcus superior tumorok (Pancoast tumorok) sebészete. A daganat az első bordákat destruálja, a plexus ill. nagyerek érintettségével jár, de egyéb környéki struktúrákat is beszűrhet. A ma még legelfogadottabb kezelési algoritmus preoperatív radioterápia (esetleg radio-kemoterápia), sebészi rezekció (lobectomy, de parenchyma kímélő műtét is lehet) nyirokcsomó samplinggel, amelyet a patológiai lelettől függően leginkább a radioterápia követ. Az öt éves túlélés elérheti a 30-40%-ot.

Amennyiben erre nincs lehetőség, akkor primer kemoterápia ± radiotherápia megadása szükséges.

Előrehaladott, lokálisan kiterjedt, nem rezekálilis esetekben (ide soroljuk a III/B stádiumot, ill. a III/A stádium bizonyos eseteit, pl. amikor kifejezett, nagy tumormasszát adó, ún. bulky N2-es nyirokcsomók vannak) a komplex daganatellenes kezelés megvalósítása a cél. Primer gyógyszeres kezelés jön szóba, amennyiben a beteg állapota megengedi, sugárkezeléssel kombinálva. A nem operabilis betegeknél, illetve akik nem egyeztek bele a műtétbe, szintén kemo + radiotherápia végezhető. Diffúz, kétoldali szórt formákban a radiotherápiának nincs jelentősége, nem határozható meg a céltérfogat. Ilyen esetekben a gyógyszeres kezelés az egyedüli lehetőség. Akiknél a kemoterápia (KT) ellenjavallt valamilyen oknál fogva, ott primer sugárkezelés adható, ha a céltérfogat jól definiálható.

A kemoterápiának a radiotherápiához (RT) való viszonya alapján beszélünk konkurrent (egyszerre adott KT + RT), és szekvenciális (egymás utáni KT – RT - KT) kezeléstről. A radiotherápiát (RT) részletesen lásd a megfelelő fejezetben.

A gyógyszeres kezelés a múlt század második feléig az első kemoterápiás időszakban a platinakezelést jelentette. Az újabb sejtosztódást gátló vegyületek megjelenésével a

legkülönbözőbb gyógyszereket próbálták ki a platina mellé, mint az anthracyclineket, vinca alkaloidákat, mustárnitrogén származékokat, anyagcsere gátlókat. Ebben a második kemoterápiás érában alkalmazták a legkülönbözőbb kombinációkat, melyekből még ma is megmaradt néhány a gyakorlatban (pl. cyclophosphamid + epirubicin + vincristine stb.).

Az újabb, ún. III. generációs kemoterapeutikumok piacra dobásával az 1990-es években elkezdődött az újabb időszak: gemcitabin, paclitaxel, docetaxel, vinorelbin és pemetrexed jelentek meg a piacon. Ezen új szerek egymással való kombinálása nem hozott jobb eredményt, mint a platínával való kombinálásuk. Továbbá nem volt előnyösebb a 3 vagy több szer kombinációja sem, több mellékhatás mellett nem volt javulás a túlélést tekintve.

Ma általában ezen III. generációs szerek és platina kettős kombinációit alkalmazzuk első kezelésként. Ezt ún. első vonalnak, első vonalbeli kezelésnek nevezzük. Az első választásként javasolt kemoterápiás kezelések száma minimum 4. Maximum 6 kezelés, un. 6 ciklus adása javasolt.

Ezek a legújabb, III. generációs készítmények önmagukban adva is hatékonyak, így bizonyos esetekben (idős kor, kísérő betegségek) monoterápiában is alkalmazhatók.

Amennyiben a betegnél az első vonali kezelés során vagy ezt követően progresszió igazolható, un. másodvonalbeli kezelés adható. Ekkor általában 4 kemoterápiás kezelést adunk monoterápiában, platina nélkül. Az alkalmazott készítmények lehetnek: gemcitabin, docetaxel, vinorelbin, pemetrexed (ez utóbbi csak nem laphámsejtes daganatok esetén)

A legújabb, tüdőrákban alkalmazott gyógyszerek a molekulárisan célzott terapia részei, ők képviselik a napjainkban kialakuló negyedik generációs daganatellenes gyógyszeres terapiát. Jelenleg hazánkban az erlotinib, gefitinib és a bevacizumab törzskönyvezt.

Előrehaladott, metasztatikus (III/B, IV. stádiumú) adenokarcinómák első vonalbeli platina tartalmú citotoxikus kezeléséhez adható a bevacizumab (vaszkularis endotelialis növekedési faktor elleni monoklonális antitest), iv. infúzió formájában, mely VEGF (vaszkularis endotelialis növekedési faktor) gátló hatása révén blokkolja a tumoros ér-újdonképződést, elsősorban a tumor érszerkezetének instabilitását okozza. Mellékhatása lehet hypertonia, proteinuria, thromboemboliás szövődmények, haemoptoe vagy gastrointestinalis vérzés. A bevacizumab a 4-6 ciklus kemoterápiát követően önmagában, a citotoxikus kemoterápia nélkül folytatandó a betegnél egészen addig, amíg a betegnél progressziót nem észlelünk. Ezt a kezelést un. fenntartó terápiának is nevezzük, mely újfajta terápiás szemléletet jelent a tüdőrák kezelésében.

Az erlotinib és a gefitinib EGFR tirozinkináz inhibitor készítmények. Per os adható tabletták formájában, mellékhatásai eltérőek a cytotoxikus kezelésnél megszokottaktól: elsősorban bőrkiütés, hasmenés szokott jelentkezni.

Számos klinikai vizsgálat igazolta az erlotinib és a gefitinib klinikai előnyét a placebo csoporthoz képest. Azon betegeknek azonban, akiknél EGFR aktiváló mutáció van jelen nemcsak a daganat növekedésének megállítására, hanem akár komplett remisszióra is számíthatunk.

Napjainkban ezek az EGFR tirozinkináz gátló készítmények a nem kissejtes tüdőrák kezelésében adhatóak első-, másod- harmadvonalbeli kezelésként is. Ha pl. ilyen készítménnyel kezdjük a beteg kezelését és progresszió alakul ki, a beteg kezelését cytotoxikus kemoterápiával tudjuk folytatni.

Számos egyéb, újabb készítmény klinikai vizsgálata folyik tüdőrákban, elsősorban újabb hatékony célzott terápiákat keresve.

NSCLC túlélési adatait a 3.31. táblázat tartalmazza.

3.31. táblázat: NSCLC öt éves túlélés stádiumonként

Stádium	5 éves túlélés %
I.	55-80
II.	30-50
III/A.	10-30
III/B.	4
IV.	< 1

SCLC kezelése

SCLC-ben régebben nem a hagyományos TNM stádiumokat használták. Ehelyett egyszerűen „limited” (korlátozott betegség) és „extended” (kiterjedt betegség) stádiumról beszéltek. Akkor mondjuk, hogy „limited”, azaz korlátozott, ha a tumor nem terjed a mellkason kívülre. Ma a legújabb ajánlások szerint a kissejtes tüdőráknál is a TNM beosztás használatát kell alkalmaznunk, de az irodalomban találkozhatunk a korábbi besorolással, így ezt is ismernünk kell.

A kissejtes tüdőkarcinóma kemoszenzitív tumor és rendszerbetegségnek kell felfogni, ezért minden körülmények között gyógyszeres kezeléssel kell kezdeni a terápiáját, azaz primer szisztémás kezelés a választandó modalitás. Úgy is szokták fogalmazni, hogy ennél a szövettani típusnál a kemoterápiának abszolút indikációja van.

Korai stádiumban (T1- T2) és N0 estleg N1 statusz mellett a komplex kezelés részeként szóbajön reszekciós tüdőműtét 2-3 ciklus kemoterápia után. Az onkológiai operabilitást elsősorban az N status határozza meg. N2-nél a műtét értelmetlen, a beteg sorsát akár kedvezőtlenül is befolyásolhatja. A posztoperatív kezelés (kemoterápia, esetleg kemo-radioterápia) a komplex terápia része. A radikálisan megoperált, panaszmentes betegnél a profilaktikus agyi besugárzás a komplex terápia része.

A mellkasra lokalizált betegség esetén, azaz III/B stádiumig 4-6 ciklus kemoterápia és a sugárkezelés kombinálása tekinthető a standard kezelési módszernek. Az első választandó kemoterápiás kombináció a platina-etoposid, melyre néha igen látványos regressio alakul ki, azonban igen magas a recidíva aránya. Ha a remisszió minimum 3 hónapig tart, az eredeti, hatékony kombináció visszaadása szükséges.

Amennyiben az első választásként adott kemoterápia közben progressziót észlelünk, illetve a daganat a kemoterápia befejezése után 3 hónapon belül progrediál, akkor a jó általános állapotú betegnél további, ún. másodvonalbeli kezelés indokolt. Második választásként a korábban már említett hármas kombináció (cyclophosphamid + epirubicin + vincristine) adható vagy topotecan monoterápia.

A topoizomeráz-I gátló topotecan, mely másodvonalban, sőt esetleg harmadvonalban monoterápiában is adható készítmény. A parenterálisan, illetve per os adott topotecan hatékonysága és toxicitási profilja azonos.

A partialis vagy komplett remissziót mutató betegeknél a profilaktikus agyi besugárzás alkalmazása javasolt a kemoterápiás kezelés befejezését követően. Ez csökkenti az agyi áttétek kialakulását és így a teljes túlélésre pozitív hatása van.

Szupportív, palliatív kezelés

A daganatellenes kezelés során fellépő mellékhatások kezelése a szupportív therápia. A gyógyszeres kezelés során gyakorta fellépő kezelés okozta tünet, panasz az anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, melyek a csontvelő osztódó sejtjeire kifejtett osztódást gátló hatás miatt alakulhatnak ki.

A leukopenia preventív kezelése indokolt, ha már egy lázas, neutropeniás epizód előfordult, kolónia-stimuláló faktort (G-CSF: filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim) és antibiotikumot kell adni.

Anaemia kezelésére, ha a komplex vas és táplálék kiegészítők nem eredményezték a megfelelő hatást, akkor bizonyos feltételek esetén erythropoietin kezelés indítható.(darbepoietin-alfa, erythropoietin). Ezek általában subcutan injekció formájában elérhető készítmények.

A kemoterapiát megelőzően kell indítani a hányinger-csökkentő terápiát: régebben propulzív szereket használtunk (metoclopramid), mely nagy adagban az 5HT3 receptorhoz is kötődik, újabban kifejezett 5HT3 antagonistákat használunk (ondansetron, granisetron, tropisetron). Az aprepitant új antiemetikum, a substant P antagonistája a neurokinin-1 receptoron.

A csontmetasztázisok kezelése biszfoszfonátokkal történik. A biszfoszfonátok az osteoclastok csontresorptios folyamatait gátolják. A resorptios lacunákban felhalmozódva csökkentik a matrix oldékonyságát. A csont eredetű fájdalmat is csillapítják.

Steroid kezeléssel a fájdalomcsillapítók hatékonyságát is növelhetjük, az oedema csökkentése révén csökkentik a csontfájdalmat, fokozzák a szerotonin- antagonist antiemetikumok hatását, egyéb lokalizációjú oedema csökkentés révén számos hatást fejtenek ki, radiotherapia mellé is adjuk az oesophagitis, pneumonitis megelőzése végett, ill. részben neuroprotektív is.

A tumoros állapottal együtt gyakorta előforduló hyperkoagulabilis állapotok miatt előnyös tartós (3-6 hónapig), preventív dózisu LMWH (low molecular weight heparin derivates) kezelés. Metasztázis gátló hatásával kapcsolatban még folyamatban vannak a vizsgálatok.

A fájdalomcsillapítás a tumoros beteg kezelésének egyik fő eleme. Amennyiben fájdalomcsillapítóra szorul a beteg, NSAID-val kezdjük. A fájdalomcsillapítás során azon alapelvekre kell figyelni, miszerint meghatározott időközökben alkalmazzuk a WHO lépcsős fájdalomcsillapító kezelése szerint javasolt gyógyszereket, továbbá cseréljünk egyazon csoporton belül a különböző hatóanyagú készítményeket a panaszok jelentkezésekor, sokszor ezzel a „rotáció elvvel” is csökkenthetjük a fájdalmat az adag emelése nélkül.

Első lépcsőben nem-opioidokat adunk, elsősorban non-steroid gyulladásgátlókat (NSAID). További lehetőségek ezen a csoporton belül a paracetamol készítmények, szalicylátok. Kombinálhatjuk ezeket a készítményeket un. kiegészítő, adjuváns szerekkel, melyek a következők: steroid, neuroleptikum, antihistamin, benzodiazepin, antidepresszáns, antikonvulzív szerek, biszfoszfonát.

Második lépcsőben az első lépcső gyógyszerei *mellett* ún. gyenge opioidokat adunk: dihydrocodein, tramadol. További kombinációs lehetőség az un. adjuváns szerek adása kiegészítésként a fentiek mellé.

Harmadik lépcsőben major opioidokat (morfin, fentanyl, oxycodon, hydromorphon, oxymorphon) adunk. Ezek mellé szintén kombinálhatjuk az első lépcső gyógyszereit (leggyakrabban a non-steroid gyulladáscsökkentőket), valamint az un. adjuváns szereket. A major analgetikumok a különböző opioid receptorokon hatnak. Mú-, kappa- és delta-receptorok vannak a szervezetünkben, melyeken agonista, parciais agonista, antagonist és agonista-antagonista hatásokat fejthetnek ki. Gyakoribb mellékhatások az aluszékonyság, székrekedés, légzésdeprimáló hatás. Ez utóbbihoz hamar kialakul tolerancia, így nem jellemző, hogy problémát okoz. Az obstipatio miatt kötelező minden elindított major analgetikum mellé laxatívumot adni.

Nem gyógyszeres palliáció a sebészi decompressio gerincbe hatoló áttéteknél, tumormassza csökkentő beavatkozások (debulking műtét) tüdőben ritkák. Intrabronchialis

obstrukciót okozó tumoroknál laserkezelés jöhet szóba. Palliatív irradiációs kezeléssel csökkenthetők a csont- és idegi eredetű fájdalmak.

Itt érdemes említést tenni a radiofrekvenciás kezeléstről (RF). Ez egy intervenciós radiológiai beavatkozás, mely során soliter tumoros elváltozásokat hőhatással lokálisan pusztítanak el. Az érrendszeren keresztül felvezetnek a tumor helyére két speciális, radiofrekvenciás hullámokat kibocsátó katétert, melyek közé kerül a tumor és a keletkező hő öli meg a tumorsejteket. Soliter májmetasztázisok esetén jól alkalmazható, ahogy a lokális kemoterápiás módszer is, melynek során a fenti katéter egy egyszerű lumennel bíró katéter, melyet a tumort ellátó érbe vezetnek és a kemoterapiát lokálisan adják, mely a tumorban igen nagy koncentrációt ér el, viszont a mellékhatásai csekélyek.

3.6.2.6. Utókövetés

Amennyiben kuratív célú kombinált modalitású (sebészi + gyógyszeres + sugár) kezeléssel, azaz a komplex onkoterápia segítségével daganatmentességet értünk el, 5 évig javasolt a beteg utógondozása, követése.

Az első két évben a magas recidiva arány miatt 3 havonta általános anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat, hagyományos mellkas felvétel, rutin labor végzése, 6 havonta hasi UH indokolt. Csontscan és koponya CT a panaszoktól függően végzendő. A következő 3 évben fél évente elég kontrollálni a beteget, általános anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat, mellkas röntgen felvétel, hasi UH és rutin labor elvégzése szükséges. A kontroll mellkasi CT-t illetően mindenképpen ajánlott egy műtét utáni statusrögzítő mellkasi CT és természetesen recidiva gyanú esetén azonnal kontroll mellkasi CT készítendő. A legújabb ajánlások a műtétet követő első két évben 6 havonta, majd a következő 3 évben évente javasolják a mellkasi CT vizsgálatot. Öt év követés után mondjuk azt, hogy meggyógyult a beteg, de természetesen a recidiva vagy egy másik lokalizációjú daganat kialakulása nagyobb eséllyel fordul elő, ezért a betegnek sokkal figyelmesebb önvizsgálat szükséges élete további részében egy komplex életmódváltás mellett (étkezés megváltoztatása, stressz csökkentése, rendszeres fizikai aktivitás).

3.6.2.7. Prevenció

Ahogy a bevezetőben említettük, a tüdődaganat a megelőzhető tumorok közé tartozik. Ehhez a legfontosabb feladatunk a dohányzás visszaszorítása (primer prevenció: az okok megszüntetése). Ennek egyik eleme a már dohányzó emberek leszoktatása, a másik oldalon a még nem dohányzó emberekben erősíteni (elsősorban a fiatal korosztály érintett), hogy ne dohányozzanak. A dohányzással, ill. a leszoktatással külön fejezet foglalkozik.

A szekunder prevenció a betegség minél korábbi diagnosztizálása, kiszűrése. Hazánkban történeti okok miatt létezik több szűrőállomás, ahol lehetőség van hagyományos mellkasi röntgenfelvétellel való szűrésre. Még a 1960-as években a tbc előretörése miatt több, mint 100 szűrőállomást alapítottak. A tbc incidencia és prevalencia jelentős csökkenése miatt már nincs tömeges szűrés. Azonban a szakmai ajánlások sem javasolják ezzel a módszerrel való szűrést. A szűrés alapfeltételei, hogy a módszer az emberek számára ne legyen megterhelő, olcsó legyen, megfelelő szenzitivitás és specificitás jellemezze. Sajnos a tüdőrák tekintetében nincs ezeknek a kritériumoknak megfelelő módszer. Próbálkozások voltak köpetcytológiával, mellkasi CT-vel való szűrésre. A mellkasi CT nagy sugárterhelést jelent és drága a tömeges alkalmazáshoz, a köpetcytologia nem elég szenzitív. Megemlítendő Henschke neve, aki az ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) tanulmány során az alacsony dózisu mellkasi CT-vel (LDCT) történő szűrés lehetőségét vizsgálta. A kiterjesztett IELCAP (International ELCAP) során 31000 embert vizsgáltak, 484 tumoros beteget találtak,

közülük 85%-nak I. stádiumú volt a betegsége. Egységes ajánlás nincs. Javasolható a veszélyeztetett populáció (40 év feletti dohányosok) szűrése évenként.

Több hazai tanulmány a szummációs hagyományos mellkasfelvételnél a tüdőrák megelőzésében, szűrésében betölthető szerepét vizsgálta. Ezen vizsgálatok alapján a rövid (3-4 éves) távú túlélésben jelentős előnyt adhat a szűrés. A szűrésbe bevont csoport a tüdőrák tekintetében magas kockázatúak: a 40 év feletti dohányosok. A szűrt populációban az operabilitási ráta 34%, szemben a panaszokkal jelentkezők 14%-ával. Így évente több mint 1000 embernek adhatnánk esélyt hosszabb túlélésre.

3.6.3. Tüdődaganatok radioterápiája Dr. Adamecz Zsolt

A sugárkezelés számára korlátot jelent a tüdőrák sejtjeinek viszonylagos sugárrezisztenciája (a kissejtes rák kivételével), és az ép tüdő szövetének nagyfokú sugárérzékenysége, mely a tüdőre leadható sugárdózist limitálja. A sugárkezelés mikéntjét sok kitűnő szakkönyv tárgyalja. Elsősorban az indikációkra, a sugárterápia helyének, hasznának és mellékhatásainak ismeretére hívjuk fel a figyelmet.

A tüdő tumorainak kezelésében alkalmazott sugárterápiás berendezések

A sugárkezeléseket már több mint 100 éve használják a daganatos betegségek kezelésében. Eleinte a terápiás orthovoltos röntgenbesugárzó berendezéseket, majd a rádium- és a cézium ágyúkat használták. Emellett jelent meg a brachyterápia is. Ezzel magát az izotópot juttatták a légutak megfelelő helyére (trachea, főhörgők). A múlt század ötvenes éveinek végén jelentek meg a ⁶⁰Co-as izotópját használó besugárzó berendezések, az ún. kobaltágyúk. Ezek elterjedésével sokat javultak a besugárzás feltételei.

További fejlődéshez a részecskegyorsító megjelenése vezetett. Ezek alkalmazásával új sugárminőség jelent meg. A fotonbesugárzás energiája a gyorsító feszültség függvényében változik. Ez határozza meg a felezési mélységet a szövetekben, így lehetővé vált a mélyebben fekvő elváltozások besugárzása, illetve homogénebb ellátása is. A felgyorsított elektront közvetlenül is felhasználhatjuk. Ezzel nyílt lehetőség igen felszínes elváltozások kezelésére. A másik áttörést a számítógépek fejlődésével járó korszerű 3D-s tervezőrendszerek megjelenése és elterjedése jelentette. A jövőben a sugárterápiás berendezések technikai fejlesztése egyre jobb lehetőségeket biztosít a környező szervek kíméletére, lehetőséget teremtve ezzel a volumenredukcióra és a tumoros régió dózisének emelésére. Ilyen technika az IMRT és az IGRT. Ezek alkalmazása megváltoztatja a sugárterápiás tervezés elvét és szemléletét. Az inverz tervezéssel nem csak a céltérfogatban leadható dózist kell megadni, hanem meg kell határozni a környező szervek dóziskorlátait is. A tervezés ezek figyelembevételével történik. Az ilyen kezelések kivitelezésében jelenthet segítséget a hagyományos gyorsítóktól eltérő geometriai mozgásokra képes cyber knife (3.32. ábra).

3.32. ábra: Számítógép vezérelt sugársebészeti berendezés



A kezelések kivitelezésénél a teleterápiás lehetőségeken kívül brachyterápiát is használhatunk. Itt áttörést jelentett a HDR-AL technika (high dose rate afterloading technika – nagy dózistelejesítményű utántöltéses intracavitális kezelés) elterjedése, mely során magát az izotópot juttatták be a légutakban. Ennél az eljárásnál a kisméretű, nagy aktivitású töltet segítséget jelenthet a légutak fenntartásában, anélkül hogy a környezetet jelentősen tovább terhelné. (Az effektív dózis az aplikátor körül kb. 5-8 mm-es koncentrikus térfogatot érint csak.) Az iridium ebből a szempontból kedvező, mivel a szöveti felezőmélisége minimális.

A sugárkezelésre alkalmas elváltozások

Sugárkezelésre alkalmas elváltozások azok, melyek anatómiailag körülhatárolhatóak. A tumor térfogaton kívül a környéki nyirokrégiók kezelése is elvégezhető. Eleinte csak direkt és opponáló mezőket alkalmaztak, majd kézi módszerekkel készítettek egyéni terveket. A számítógépek megjelenésével eleinte egy síkban, majd több síkban, jelenleg pedig már a kezelés minden síkjában (3 dimenzióban) lefuttatható a terv, és vizsgálható a dóziseloszlás. A különböző szervek toleranciája eltérő. Erre különböző vizsgálatok eredményei alapján meghatározott dóziskorlátokat kell alkalmazni. A legelfogadottabb dóziskorlátokat a konvencionális fracionálás esetén az OAR táblázat adatai tartalmazzák, melyek a tüdő megengedhető terhelését 20 Gy-ben határozza meg úgy, hogy ezt a dózist a volumen kevesebb, mint 35 %-a kaphatja meg. Ennél részletesebb adatokat tartalmaz a QUANTEC táblázat, mely 20 Gy-t 30 %-os térfogatban határozza meg. Az adataiból kitűnik az is, hogy a teljes tüdőterhelés nagyságának változása esetén jelentősen nő a szimptomatikus pneumonitis és a következményes fibrosis kialakulásának kockázata is (3.32. táblázat).

3.32. táblázat: QUANTEC táblázat a tüdő sugárterhelése esetén várható pneumonitis gyakoriságáról (3D-CRT: 3D konformális besugárzás tervezés) konvencionális dozírozás mellett

Teljes tüdő	Sugárkezelés tervezése	Végpont	Átlag dózis	Valószínűség
Dóziskorlát	3D-CRT	A pneumonitis tüneteinek megjelenése	V: 20 Gy < 30 %	< 20%
Teljes tüdő terhelése	3D-CRT	A pneumonitis tüneteinek megjelenése	Átlag dózis: 7 Gy	5 %
Teljes tüdő terhelése	3D-CRT	A pneumonitis tüneteinek megjelenése	Átlag dózis: 13 Gy	10 %
Teljes tüdő terhelése	3D-CRT	A pneumonitis tüneteinek megjelenése	Átlag dózis: 20 Gy	20 %
Teljes tüdő terhelése	3D-CRT	A pneumonitis tüneteinek megjelenése	Átlag dózis: 24 Gy	30 %
Teljes tüdő terhelése	3D-CRT	A pneumonitis tüneteinek megjelenése	Átlag dózis: 27 Gy	40 %

Emiatt egyéb szervek külön védelmére is szükség lehet – ezek a tüdőn kívül a nyelőcső, a szív, a gerincvelő – melyhez alkalmazhatunk fix vagy egyéni blokkokat speciális fémről, illetve MLC takarást és aszimmetrikus blendét. Az inverz tervezés ezt a lehetőséget teremti meg úgy, hogy közben a céltérfogatban a dóziseloszlás homogénebb, és dóziseszkálációra is lehetőség van.

A tervezés során több mezőt, illetve mozgómezős besugárzást is alkalmazhatunk. A korszerűbb berendezéseknél a mezők ellenőrzését a gyorsítóval készült felvételek vagy a gyorsítóhoz kapcsolt CT berendezés biztosítja a kezelés közben is. A jövőben egyre inkább elterjednek azok a berendezések, melynek asztala a légzőmozgásokat is követi. Ezzel elérhető a besugárzott volumen további csökkentése, mely a gócdózis emelését teszi lehetővé, így javítva a terápia hatékonyságát.

A sugárterápia kivitelezése

a. Kivizsgálás a kezelés előtt

A beteget lehetőség szerint kivizsgált állapotban kell sugárkezelésre küldeni. A kezelés megtervezéséhez szükség van az anamnézisére, a folyamat pontos kiterjedésének az ismeretére, melyet a fizikális, labor, szövettani és képalkotó vizsgálatok biztosítanak. (Pontos TNM stadizálás, szövettani vagy sejttani verifikáció, tumormarkerek szintje stb.) A jövőben egyre inkább ki kell használni az anyagcsere detektálására, és így a tumoros folyamat pontosabb megítélésére alkalmas PET vizsgálatot vagy a PET CT-t a tervezésben.

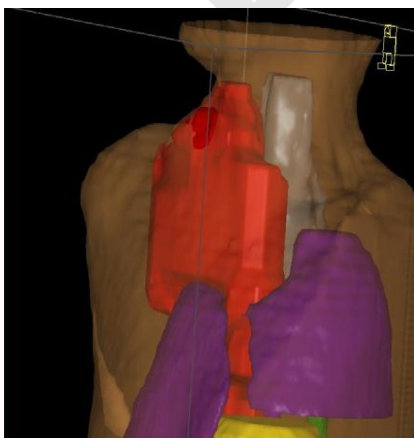
b. Előszimulálás

A szimulátorban kiválasztja az orvos a kezelés várható középső síkját, melyet megjelöl a beteg bőrén. Ezt követően elkészül egy natív CT a kezelendő régióról. Lehetőség szerint a bőrre került jelet valamilyen egyéb jelöléssel a CT felvételeken is láthatóvá teszik. Az elkészült képeket visszajuttatják a kezelést tervező orvoshoz és fizikusokhoz. A korszerűbb rendszereknél a CT közvetlen összeköttetésben („on line”) áll a tervező rendszerrel. Egyéb térbeli képalkotó eljárások (UH, hagyományos röntgen, MR és egyre inkább a PET CT) is alkalmazhatóak, de a CT a legelterjedtebb.

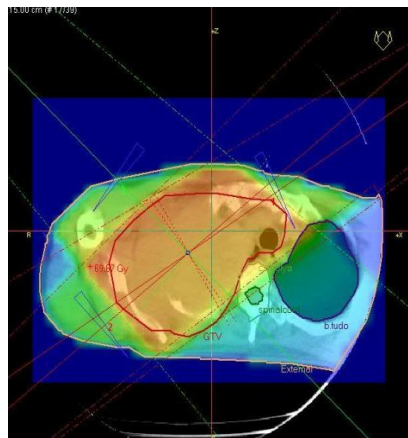
c. Számítógépes tervezés

A kész képen, illetve 3 D tervezésnél a kész képeken az orvos kijelöli a céltérfogatot és a védendő szerveket. Ezt követően a fizikusok elkészítik a besugárzás kivitelezésének terveit, amiből az orvos kiválasztja az optimálisat. A céltérfogat kijelölése régen magán a felvételen történt utólagos digitalizálással. A modern tervezőrendszereknél a képalkotó berendezés és a tervező rendszer „on line” kapcsolata esetén a tervező rendszer monitorján. Ezen lépés során használhatjuk fel az egyéb képalkotók adatait (képfúzió). Ez a technika nem csak a besugárzási térfogatban kialakuló dóziseloszlást mutatja meg, hanem lehetőséget biztosít az egyes szervek térfogati terhelésének a meghatározására is (DVH – dózis volumen hisztogram). Ezek alapján becsülhetővé válik a késői mellékhatások aránya is.

3.33. ábra: A besugárzási térfogat és a kritikus szervek



3.34. ábra: A dóziseloszlás ugyanazon betegnél



d. Utószimulálás

A megtervezett kezelést a beteg bőrére rajzolt koordináta rendszer segítségével felméri a beteg bőrére. A szimulátorban vagy a CT-ben és a kezelő helyiségekben a beállítást lézeres beállító rendszer segíti. Ezek segítségével a testhelyzet könnyen reprodukálhatóvá válik. A besugárzási tervek helyességét a beállító felvételek, vagy a kezelés alatti képalkotó vizsgálatok és a tervezés összevetése alapján lehet ellenőrizni.

e. A kezelések

A kezelést végző személyzet a lézeres koordináta rendszert használva beállítja a beteg testhelyzetét, majd a kezelések alkalmával minden esetben elvégzi a besugárzást. A kezelés során a besugárzó berendezés használatával speciális felvételt is lehet készíteni, mellyel meggyőződhetünk a beállítás pontosságáról és anatómiai egyezéséről. A terápia során a sugárkezelést végző orvos kötelessége a kezelés mellékhatásainak csökkentése vagy kivédése.

A sugárkezelés indikációja

Általános elvek a sugárkezelésben

A sugárkezelés alkalmazható önálló terápiaként. Pre- és posztoperatív állapotokban kemoterápiával kombinálva, illetve kombinált radio-kemoterápiaként.

Áttétek kezelésére is alkalmas lehet a besugárzás. A csontok esetében elősegíti a mészbeépülést, gátolja az osteoclast aktivitást és csillapítja a fájdalmat. Közvetve csökkenti ezzel a pathológiás törés kialakulásának veszélyét. Az agyi áttétek besugárzása esetén célszerű a teljes agykoponyát (WBRT) besugározni. Lehetőség van azonban kis térfogatok kezelésére is, illetve az agy egyes részeinek a kezelésére is (stereotaxia, gamma knife, microMLC – FBRT). Egyéb régiók palliatív besugárzása is elvégezhető (májkapu, mellékvese, nyirokregiók stb.).

A sugárkezelés hatásosságát módosító tényezők

Az 1906-ban felfedezett Bergonié-Tribondeau törvény leírja, hogy az osztódó sejtek érzékenyebbek a sugárhatásra, mint a nyugalmi fázisban levő sejtek.

A sugárminőségtől függően eltérő érzékenységet mutatnak a tumorok a szöveti oxigenizáció függvényében is. A szervezet reakciója függ a besugárzott volumentől is.

A fenti hatásokat lehet módosítani a szervezet oxigéntartalmának fokozásával (hyperbarikus oxigén), bizonyos sugárérzékenyítő hatású egyéb vegyületekkel (ilyenek lehetnek egyes kemoterápiás szerek is). Ezeket az anyagokat radiomimetikumoknak nevezzük.

A szervezet oldaláról pedig, olyan anyagok bevitelével fejthet ki kedvező hatást, melyek csökkentik a szervezet érzékenységét (radioprotectiv szerek).

Részletes sugárterápia

a. Primer sugárkezelés

Inoperábilis előrehaladott folyamatokban palliatív céllal végezhetünk besugárzást. Célunk a légzés és a légutak átjárhatóságának fenntartása illetve a keringés terheinek csökkentése (pl. VCS syndroma esetén), közvetve javítva ezzel az életminőséget.

b. Preoperatív sugárkezelés (neoadjuváns)

Célja a tumor kiterjedésének csökkentésével a folyamat operábilissá tétele. Ez kombinálható neoadjuváns kemoterápiával is.

c. Postoperatív sugárkezelés (adjuváns)

Célja a műtéti residuum, a műtéti terület és/vagy a nyirokrégiók besugárzása, a recidívák valószínűségének a csökkentése érdekében. Különösen fontos ez akkor, ha a resectio nem volt teljes (R1), vagy mediastinális nyirokcsomó pozitivitás esetén a tumor teljes elávolítása esetén is (R0). Ez is kombinálható kemoterápiával.

d. Primer kombinált radio-kemoterápia

Inoperábilis tumorok kezelésére kombináltan alkalmazható kezelési modalitás, mely javíthatja a betegek túlélési esélyeit, életminőségét, javíthatja a remissziós rátát. Neoadjuváns kezelésként alkalmazva, a beteget operálhatóvá teheti. A kezelés folytatható ilyen esetben a műtét után (ún. „konszolidációs terápia”). Fontos azonban annak az ismerete is, hogy egyes kemoterápiás szerek fokozzák a sugárterápia mellékhatásait (pl.: gemcitabine a tüdőfibrosis kialakulását-, illetve a cisplatin a kardiotoxicitást is fokozhatja).

e. Metastasisok kezelése.

A tünetek enyhítésével vagy megszüntetésével az életminőség javulása érhető el, illetve alkalmassá válhat a beteg további kezelésekre, melyek javíthatják az életkilátásait.

f. A sugárkezelések dozírozásának elvei

Teleterápia

A primer elváltozások dozírozása során általában a konvencionális elveket követjük. Napi 1,8-2,0 Gy-s frakciókban, céltól és szövettantól függően 40-70 Gy gócdózist adunk le, heti öt alkalommal, melyet két nap szünet követ. Ez segíti elő az ép szövetek regenerálódását. Ezeket az elveket követhetjük a jó prognózisú metastasisok esetében is. A kezelések hatékonyabbá tételére a sugárterápia ettől eltérő dozírozási elveket is alkalmaz. Ilyen a hyperfrakcionálás, melynél napi 2-3-szor 1,2-1,5 Gy-t adunk le (8-12 óránként), heti öt alkalommal, melyet itt is 2 nap szünet követ, a gócdózist azonban 45-55 Gy-re csökkentjük. Ennek ellentéte a hypofrakcionálás, melynél napi 4-6 Gy-s frakciókban, heti 1-3 alkalommal 20-40 Gy gócdózist adunk le.

Brachyterápia

Az endoluminárisan terjedő elváltozások, melyeknél alkalmazhatóak a brachyterápiás eljárások. Ezek elterjedését nagyban segítette a HDR technika és a flexibilis vékony applikátorok megjelenése. A kezelés alkalmas lehet a belátható hörgőrendszer, a trachea és lokalizációjánál fogva az oesophagus kezelésére. Előnye a távolsággal meredeken csökkenő dóziseloszlás. Emiatt a felszínes, kis kiterjedésű elváltozások kezelését végezhetjük ezzel a technikával. Lézerkezeléssel és/vagy stent behelyezésével kiegészítve segíthet a légutak átjárhatóságának biztosításában is. Alkalmas lehet ún. „boost” kezelésként is, kiegészítve a primer elváltozásra leadott dózist a bőrfelszín és a kritikus szervek minimális sugárterhelésével. Effektív dózis általában az eszköz felszínétől 0,5-0,8 cm szöveti mélységre adható le. Ettől nagyobb volumenek esetén, az aplikátor közeli szövetek sugárterhelése jelentősen megemelkedik. Önálló kezelésként általában heti 1 alkalommal 4-7 Gy-t adnak le, 3-5-ször ismételve ezt. Kiegészítésként általában alkalmanként 4-6 Gy-t kap a beteg 2-3-szor végezve a kezelést.

Urgens kezelések eltérő dozírozása

A betegek általános állapota miatt a kezeléseket sürgősséggel kell indítani. A beteget lehetőség szerint nem kell minden nap kezelni, de a napi dózis a konvencionális dózis 2-2,5-szerese, azaz az 1,8-2 Gy-s frakciók helyett 4-5 Gy dózist adunk le, de nem heti 5, hanem csak 2 alkalommal. Ilyen eset például a vena cava superior syndroma. Bizonyos esetekben a dozírozás lehet „decrecendo” jellegű is. Azaz az állapot javulásával folyamatosan csökkenő dózist alkalmazunk. 4-5 Gy-ről indulva 3 Gy-s frakciókkal folytatva a kezelést végül 1,8-2

Gy-s dózisokkal fejezzük be. A gócdózis ebben az esetben általában 40-60 Gy.

A szövettani diagnózis és a folyamat kiterjedésnek befolyása a kezelésekre

A tüdő microcellularis carcinomájának (angol nyelven small cell lung cancer SCLC), kezelési elvei eltérnek a tüdő egyéb tumoraitól, melyeket nem kissejtes (non small cell lung cancer NSCLC) tumorok néven foglalunk össze.

A microcellularis carcinoma (SCLC) sugárkezelése

Radikális műtét ritkán végezhető. Az elsődleges ellátás legfontosabb része a kemoterápia, mivel a betegség a felismeréskor leggyakrabban már generalizált betegség. Távoli disseminatio hiányában azonban célszerű ezt is kombinálni sugárkezeléssel. Amennyiben a folyamat előrehaladott, az irradiációs kezelés lehet az ellátás első lépése. Kedvező terápiás effektus esetén célszerű adjuválni a kemoterápiát is. Szintén szükség lehet a sugárterápiára a légutak átjárhatóságának fenntartása, vagy légúti vérzések csillapítása esetén.

A kezelés dozírozása urgens eseteket leszámítva, napi 1,8-2,0 Gy-s frakciókban 45-54 Gy gócdózist adunk le heti 5 frakcióban. Fontos szerepe lehet a koponya preventív sugárkezelésének is.

A SCLC kombinált kezelésének elvei

A folyamat ritkán tekinthető lokális betegségnek, ezért a szisztémás terápia csaknem minden esetben a kezelés része. Műtét csak a diagnózis tisztázására illetve ritkán primer ellátásként jön szóba. A kemoterápia szerepe az elsődleges. Amennyiben a betegség lokálisan előrehaladott, a legjobb eredmény a konkuráló kemoradioterápiától várható. A korábban alkalmazott szekvenciális kezelés vagy a kemoterápiát követő ún. residuális volumen besugárzását célzó protokollok, rosszabb eredményeket hoznak. Itt is lehet elsődleges szerepe a sugárterápiának, például akkor, ha panaszt okozó metastasis vagy a VCS syndromát okozó mellkasi terime besugárzásával indítjuk a kezelést.

A tüdő egyéb tumorainak (NSCLC) sugárkezelése

Ezt végezzük pre- és posztoperatív kezelésként, illetve önálló ellátásként, vagy kemoterápiával kombinálva.

Az urgens eseteket leszámítva itt is elfogadott a napi 1,8-2,0 Gy-s fracionálás, de a dózis általában magasabb. Heti 5 frakcióban 50-80 Gy-t kap a beteg. Ez utóbbi dózis leadása nem a teljes kezelési térfogatra vonatkozik. A mediastinum ellátása 56-60 Gy, még a primer tumorra ún. „boost” kezelésként kap a beteg még 20-24 Gy-t. Ekkora dózis azonban hagyományos konformális besugárzással nem adható le, csak IMRT, IGRT vagy sterotaxiás technikával.

Az NSCLC kombinált kezelésének elvei

A folyamat kiterjedésétől függően kell megválasztani. Általános elv az, hogy kezdeti folyamatoknál csak műtétet végeznek. Negatív mediastinális nyirokcsomó status esetén beteg posztoperatív követése javasolt csak (T1). Ettől nagyobb tumor (T2 méret felett), N0-1 esetben adjuváns kemoterápia adása indokolt. Nem R0 resectio, pozitív mediastinális nyirokcsomók (N2-3) esetén posztoperatív sugárterápia, vagy posztoperatív kemoterápia, illetve kemoradioterápia végezhető. A szekvenciális kezelések kevésbé hatékonyak, mint a konkuráló terápiák, de ezek toxicitása magasabb. A sugárterápia általában jóval kisebb megterhelést jelent a betegeknek. Mellékhatásai is lokálisak. Távoli áttétek megléte esetén a kezelést kemoterápiával kell indítani. A sugárterápia elsődleges szerepe a metastasisok okozta tünetek enyhítése, az életminőség javítása (agyi besugárzás, a csontok kezelése, desicterisatio). A primer elváltozás besugárzása ekkor csak a kemoterápiára reagáló

esetekben, illetve lezáródás, fulladás, érkompresszió (VCS syndroma), vagy mellkasi fájdalom esetén jön szóba.

Egyéb mediastinális tumorok kezelése

A folyamatok lokalizációja segíthet a szövettani diagnózis felállításban.

Leggyakoribb mediastinalis térfoglalások:

- retrosternalis struma
- lgl. met. egyéb tumorból
- lymphomák
- a nyelőcső tumorai
- neurogen tumorok
- thymomák

Dozírozási elvek: (a tünetek súlyossága befolyásolhatja az induló dózist).

Általában 1,8-2 Gy-s fraktiókban 36-50 Gy dózist adunk le, heti 5 frakcióban.

Metastasisok kezelése

A./ Agyi metastasisok

Multiplex esetben primer irradiáció végezhető. Ebben az esetben a teljes koponya besugárzása megtörténik. Bizonyos esetekben több góc stereotaxiás besugárzása is szóbajön, megfelelő feltételek esetén. Ez kiegészítésként is végezhető.

Szoliter góc esetében műtét után a teljes koponya sugárkezelése jön szóba. Általában napi 3 Gy-s fraktiókban 30 Gy gócdózist adunk le. Ez kiegészíthető a tumorágy besugárzásával, mely történhet stereotaxiás módszerrel is. Agyi metastasisok recidív eseteiben csökkentett dózissal végezhető palliatív kezelés vagy stereotaxiával.

B./ Csontáttétek kezelése

A beteg életkilátásai rosszak. A várható élettartam általában már limitált. Cél a pathológiás törések megelőzése, valamint a fájdalom csillapítása. Ilyen esetekben is emelt dózisú besugárzást végzünk. Általában 3-8 Gy-s fraktiókban 8-30 Gy-t adunk le teleterápiás feltételekkel. Végeztek még régebben rácsbesugárzást is orthovoltos feltételekkel, nagy dózissal, pár alkalommal. A kezelést az osteoclastok aktivitását csökkentő gyógyszerekkel (bisphosphonatok) egészíthetjük ki. Jó prognózisú esetekben megengedhető a napi 2 Gy-s fraktiókban végzett kezelés heti 5 alkalommal 40-46 Gy gócdózisban.

C./ Nyirokcsomóáttétek kezelése

A lokalizációtól függően történik, felszín közeli elváltozás esetén egy direkt mező, vagy mélyebb régiók esetében számítógépes tervezés alapján. A dozírozás általában 1,8-2 Gy-s fraktiókban 40-50 Gy, heti 5 alkalommal.

D./ Szoliter tüdőáttétek kezelése

Amennyiben egyéb tényezők kizárják az operációt, a légző felület maximális kíméletére törekedve végezzük a besugárzást. Ilyen esetekben a szimulátorral történő átvilágítás során a légzési kitéréseket figyelembe vevő minimális mezőméretet állítjuk be. A felszínes elváltozások esetén egy direkt mezőt, a test középvonalában elhelyezkedő metastasisok esetén opponáló mezőt alkalmazunk. A leadott dózist limitálhatja a bőrtolerancia (főleg kisebb energiájú besugárzó berendezés esetén). Napi 1,8-2 Gy-s fraktiókban 36-50 Gy gócdózist adunk le.

E./ Cutan metastasisok kezelése

Felszíni elváltozások kezelésére lineáris gyorsítóval elektron besugárzást, illetve orthovoltos röntgenkezeléseket végezhetünk. Az elektron energiáját a besugárzandó

elváltozás mélységének ismeretében választjuk meg. A dozírozás itt is 1,8-2 Gy-s frakciókban történik. A leadott dózis 36-45 Gy.

F./ Mellékvese áttétek kezelése

Általában a hasi nyirokrégiók kezelésével együtt végezzük. A dozírozás is azonos a nyirokrégiók kezelésével.

G./ A máj és a májkapu áttéteinek kezelése

A májkapui sugárkezelés célja a beteg icterusának és az ezzel járó kellemetlenségeknek a csökkentése.

A máj egészségét csak palliatív céllal kezelhetjük. A máj funkciókárosodása már kis dózisok esetén is jelentős. A teljes májtérfogatot 1,8-2 Gy-s frakciókban 18-20 Gy gócdózissal lehet besugározni.

A progresszió és a recidívák kezelése

A kiújulás lehet a primer folyamat recidívája és lehet maga az áttét, vagy a recidívája is. Ezek sugárterápiás ellátása általában nagyobb tapasztalatot és egyéni elbírálást igényel. A dozírozás során figyelembe kell venni a korábbi ellátás okozta elváltozásokat (pl. postirradiációs pneumonitis, a gerincvelő korábbi terhelése), a beteg általános állapotát, a kezeléssel elérhető várható nyereséget és az életminőség javulásának illetve a kezelés kivitelezésének költségeit. Fontos az is, hogy a korábbi kezelés óta mennyi idő telt el, ennek a hatásnak a modellezésére többféle matematikai formula létezik. Ilyen például a Kirk-féle CRE koncepció, vagy az LQ modell. A dozírozásnál általában nem lépünk túl az egyszeri frakcióban - még urgens esetben sem - az 1,8-2 Gy-t. Heti 5 frakcióban 27-45 Gy-t adunk le. Itt a lehetőségekhez képest már törekszünk a 3 D-s tervezésre, a besugározott volumen csökkentése céljából.

A besugárzás mellékhatásainak kezelése és a sugárterápiás kezelésben részesült betegek követése

A mellékhatások a besugározott régióra jellemzőek.

A mellkas kezelésénél a bőrtünetek - mint minden sugárkezelésnél - itt is előfordulnak. A nagyobb energiák esetén azonban ez nemcsak a belépő, hanem a kilépő oldalon is jelentkezik. Terápiája során szteroidos kenőcsöket alkalmazunk, szükség esetén lokálisan antibiotikummal kiegészítve, hogy megelőzzük a bőr felülfertőződését. A fájdalmat helyileg anaestheticumokkal csillapíthatjuk.

A másik fontos mellékhatás a nyelés nehezítettsége, melyet irradiációs oesophagitis okoz. Ennek tünetei ritkán igényelnek lokális fájdalomcsillapítókon kívül egyéb kezelést. Ilyenkor a szteroidok mellett antiulcusos szereket és fájdalomcsillapítókat adunk.

Az acut mediastinitis leküzdésének alapgyógyszere szintén a corticosteroid, melyet szükség esetén antibiotikummal és fájdalomcsillapítókkal egészíthetünk ki.

Igen ritkán hányinger is jelentkezhet. Erre a szokásos antiemeticumokon kívül a sertánokat alkalmazhatjuk jó hatásfokkal. A tüdőparenchyma késői károsodása a postirradiációs fibrosis, mely a légzőfelület csökkenésével jár. Itt a szteroidok szintén jó hatásfokkal alkalmazhatók. Ezt ki lehet egészíteni légzést javító egyéb szerekkel.

A késői subcután induratiókat a lokális keringést javító gyógyszerekkel lehet csökkenteni. (Ilyen hatású szer például a Venoruton, a Doxium stb.)

A sugárkezelések kontraindikációi

A kezelése megkezdése a folyamat kiterjedésén túl a beteg általános állapotától is függ. A döntésnél egyéni szempontokat is figyelembe kell venni. Fontos mérlegelni a várható

eredmény és a kockázat arányát! A bonyolultabb esetekben nagyon fontos segítséget jelenthet az orvos egyéni tapasztalata.

A/Abszolút kontraindikációk

Gyenge általános állapot, amikor a beteg az osztálytól a kezelés helyéig sem bírja ki a szállítási traumát. (Az O₂-vel történő lélegeztetés a kezelés alatt is megoldható.) A vérképzés zavara (cytopenia: FVS: kevesebb mint 3 G/l, Thr: 100 G/l alatt van, egyes szerzők ennél alacsonyabb sejtszámot adnak meg). A kezelési testhelyzet rögzíthetősége nem oldható meg. Aktív TBC-s folyamat, empyema, bármely okú gyulladással beolvadás a kezelt régióban.

B/ Relatív kontraindikációk

A haemoptoe, a kiterjedt mögöttes atelectasia, a lázás állapot - mely antibiotikum és lázcsillapító gyógyszerek adása mellett sem uralható - illetve a beteg kooperációjának hiánya - ha ez a kezelés alatti elmozdulás, illetve a kezelő asztalról történő leesés és sérülés veszélyével jár.

Pleurális és pericardiális izzadmány. (Ezt egyes szerzők az abszolút kontraindikációk közé sorolják!)

A kiterjedt emphysema, az előrehaladott COPD esetén végzett konvencionális besugárzás tovább ronthatja a légzésfunkciót, de a korszerű technikák esetén (IGRT, sterotaxia) úgy végezhető a kezelése, hogy mérhető légzésfunkció változás nem jön létre.

A cardiális status is mérlegelést kíván, de megfelelő technika alkalmazásával ez általában nem jelent problémát.

4. rész A mellhártya, a mediastinum és a rekesz betegségei

4.1. A mellhártyagyulladás Dr. Brugós László

4.1.1. A mellhártya általános jellemzése

A pleura vagy mellhártya két egymásra simuló, egymással valójában egy ellapult zsákot alkotó lemez, melyet vékony, az egymáson való csúszást segítő sinovialis folyadék egészít ki.

A pleura parietalisnak vagy fali mellhártyának a vérellátása a nagyvérkörből ered és fájdalomérző pályái az intercostalis idegekben futnak. Ez a lemez igen erősen fájdalomérző, szemben a tüdőparenchymát kívülről fedő pleura visceralissal, melynek vérellátását a kisvérkör szolgáltatja, fájdalomérző idegekben szegény, így fájdalomra nem érzékeny.

A fájdalom eredete igen pontosan meghatározható azáltal, hogy az intercostalis idegek a bordaközökben futnak. A beidegződés kissé eltér a rekeszi pleura centrálisabb részénél, ahol az érzőpályák a nervus phrenicusban futnak, viszont a széli részek az intercostalis idegen át jutnak a gerinche. Ezért van az, hogy egy basalis lokalizációjú pleurális fájdalom a hasba sugározhat, és sokszor okoz differenciáldiagnosztikai problémát.

A fertőzésekkel szemben a pleura igen nagy ellenállóképességet mutat és gátat vet az infekciók terjedésének, egyrészt a jelenlévő makrofágpopuláció segítségével, másrészt a lemezek gyors összetapadási tendenciájával.

A pleura betegségei gyulladások, sérülések és daganatok.

4.1.2. A pleuritis okai, fajtái, patológiája

A pleuritisről általában azt tartják, hogy nem önálló kórkép, hanem mindig más betegségek kísérőjelensége (gyulladások, tumorok, tüdőembólia, stb). Ez kevés kivételtől eltekintve igaz is. Másrészt, ha a pleurát megbetegítő ok nem is biztosan gyulladás, mint például tüdőinfarktus esetében, a pleura felszínén akkor is gyulladásra (fibrindepozícióra) utaló egyenetlenségeket tudunk igazolni makroszkópos vizsgálattal. A pleura megbetegedése gyakran jár exsudatumképződéssel az etiológiától függetlenül. Ennek megfelelően két jellegzetes szindrómát különböztethetünk meg: egyik az exsudatióval és folyadéktermeléssel járó pleuritis exsudativa, a másik a száraz mellhártyagyulladás, vagy pleuritis sicca.

A pleuritis – legyen az exsudativa vagy sicca – mindig csak syndromadiagnózis, ezért ennél – amennyiben lehetséges – tovább kell lépni, és az etiológiát tisztázni kell. Ami az etiológiát illeti, szóbjöhethet baktérium, vírus vagy gomba okozta fertőzés, tuberculosis, de lehet a háttérben rheumás láz, autoimmun betegség, carcinoma, embolia, stb. A cardialis, renalis vagy hepaticus vascularis decompensatio részjelenségeként megjelenő mellkasi folyadékgyülem nem -"itis" a szó eredeti értelmében, de azzá válhat. Ilyenkor az alapbetegség javulása vagy szanálása után is makacs, recidív folyadékgyülem jelentkezik, callus alakul ki.

Pleuritis exsudatíváról akkor beszélünk, ha a pleuralemezek közötti folyadék felszaporodik és a parietalis pleuralemezek lymphaticus elvezetése nem képes a termelt folyadékot visszavezetni a vénás keringésbe. A "felszaporodás" oka lehet gyulladásos eredetű, vagyis exsudatum, amikor valamilyen gyulladásos folyamat (leggyakrabban baktériumok) következtében a tüdő interstitiumban nagyobb mennyiségű folyadék termelődik vagy transsudatum, mikor a fokozott postcapillaris nyomás (cardialis eredet) vagy hypoproteinaemia, csökkent coloidosmoticus nyomás (májcirrhosis, nephroticus sy) miatt a kilépett plazma nem képes visszalépni a capillaris vénás részében.

A gyulladásos eredetű folyadékgyülem a következő módon alakul ki: a bakteriális infekció következtében a subpleuralis alveolusokban zajló gyulladás következtében TNF- α szabadul fel, ami a lokális IL-8 termelődését fokozza. Az IL-8 a fő PMN kemotaktikus faktor, és az ide migrált és aktivált neutrophil granulociták az endothélsejthez kötődnek. Inflammációs termékek szabadulnak fel: oxigén szabadgyökök, membrán phospholipidek, melyeknek endothelium roncsoló hatása van, és ezáltal fokozzák a capillarisok permeabilitását. A fehérjében gazdag folyadék, ami a tüdőparenchymába jut, fokozza az interstitium nyomását, és grádienszt hoz létre az interstitiumból és a mesothelisejtek felé.

A baktériumok metabolizmusa, a PMN sejtek szétesése, valamint a glükóz felhasználása savasodást idéz elő, a pH csökken. A biokémiai változások következtében a pleuralis folyadék alvadékonnyá válik, mivel a procoaguláló faktorok a vérből a pleuraürbe vándorolnak, és a mesothelsejt károsodása miatt a pleuraürben csökken a fibrinolitikus tevékenység. Ennek következményeként a pleuralemezek mindkét oldalán vastag rétegű fibrinlerakódás indul meg, és az aktivált fibroblastok belépnek a pleuraürbe (a károsodott mesothelsejt nem képes gátolni), és elindul a glycosaminoglycanok és a collagen secretiója az alvadékony pleurafolyadékba. Ez a folyamat fokozza a folyadékgyülemet, mivel a pleurán levő stomákat is eltömeszeli, és letokosodást, rekeszesedést indít el. A visceralis pleura alatti tüdő rugalmassága csökken a merev fibrin-collagén hártya megjelenése miatt. A folyadékban elhasználódik a complement, ami a baktériumok opsonizációját és clearance-t csökkentik, tovább szaporodnak a kórokozók.

4.1.3. Klinikai kép

A pleuritis siccára jellemző a fájdalom, mely légzésre fokozódik, erős, éles, szegező jellegű lehet. Hallgatózással az érintett terület felett sokak által hóropogáshoz hasonlított pleuralis dörzszörej hallható. A fájdalom miatt a légzés felületes lehet. A beteg a fájó oldalán fekszik inkább, hogy ezáltal is csökkentse a mellkas légzési kitérését. A köhögés, vagy bármilyen mozdulat, ami a pleuralemezek egymással való találkozását, egymáson súrlódását okozza, fokozza a fájdalmat. A pleurafájdalom jellegzetesen lokális és lokalizálható, éles, és rövid ideig tart. Ha a fájdalom a vállba sugárzik, és ennek az oka pleuralis, akkor a rekeszi pleura középső részének érintettsége valószínűsíthető. Egyszerű bordatörés is súlyos pleuralis izgalmat okozhat.

Gyakori a pleuritis siccát okozó tényezők között a vírusfertőzés. Egyik jellegzetes, tankönyvekben gyakran említett pleuritis a pleurodynia vagy myalgia epidemica vagy Bornholm- betegség, aminek hátterében Coxsackie-vírus fertőzés áll. Ezt egy időben primer pleuritisnek tartották, valójában azonban az intercostalis izmok gyulladásáról van szó, melyet pleuritis, olykor csak a pleuritiséhez hasonló fájdalom követ.

A száraz pleuritisre jellemző radiológiai eltérés nincs.

A klinikai képnek megfelelően hirtelen kezdődő, majd hullámzó erősségű, visszatérő fájdalom észlelhető, ami a rekeszizom tapadási helyein jelentkezik. A fájdalmas időszakban gyakran láz is észlelhető, valamint a vírusbetegségekben gyakran észlelhető általános tünetek, mint fejfájás, torokfájás, rossz közérzet és hányinger.

Az érintett terület felett a bőr is nyomásérzékeny, hyperaesthesiás, és ugyanitt az izmok duzzadtak. A pleuritisen kívül orchitis és asepticus meningitis is előfordulhat. A gyógyulást követően recidíva jelentkezhet.

A pleuralis folyadékgyülem differenciáldiagnózisa

Transsudatív folyadékgyülem:

- congestív szívelégtelenség
- májcirrhosis
- nephroticus syndroma
- vena cava superior obstrukció
- myxoedema

Exsudatív folyadékgyülem:

- tumorok: primér vagy metasztázis, mesothelioma
- infekciók: baktérium, tbc, gomba, vírus, parazita
- pulmonalis embolizáció
- gastrointestinális betegségek: pancreatitis, intraabdominális abscessus, intra-abdominális sebészi beavatkozás
- collagen betegségek
- CABG után
- azbeszt expozíciót követően
- sarcoidosis
- ovarium hyperstimulációs syndroma stb.
- myeloma multiplex

A mellkasi folyadékgyülem diagnosztikájának algoritmus (Harrison után módosítva):

a.) Pleuralis folyadék (PF) észlelése után

Diagnosztikus thoracocentesist végezzünk, és vizsgáljuk a PF protein (Rivalta próba) és LDH koncentrációját

A következő feltételek teljesülnek-e?

- PF/se protein > 0,5

- PF/se LDH > 0,6

- PF LDH > 2/3 a megengedett normális szérum felső határnak

IGEN

NEM

→Exsudatum

→transudatum

b.) További diagnosztikai lépések

Mérjük a PF glükóz, amylase szintjét, végezzünk citológiai vizsgálatot, sejtszámolást, tenyésztést (Koch és agar, indokolt esetben anaerob tenyésztés.) Gram-festés, tbc gyanú esetén PCR, további gyanú pleurabiopsiát vagy thoracoscopiát indikál.

Emelkedett amylase, glükóz <3,2 mmol/ml esetén vizsgálatok szükségesek pancreatitis irányában.

További vizsgálatok szükség esetén: malignitás, bakteriális, malignus folyamatok vagy rheumatoid pleuritis irányába.

c.) ha ezek után sincs diagnosis:

Pulmonalis embolia? Kivizsgálása: spirál CT, tüdőscan

Ha igazolódik: kezeljük a pulmonalis emboliát.

4.1.4. Terápia

A pleuritis sicca terápiáját illetően nonsteroid fájdalomcsillapítók, vitaminok (főleg C, B₁), általános roborálás jöhetnek szóba. Antibiotikum adása csak ismert alap-, ill. társbetegség (pl. pneumonia, tüdőembolia) esetén vagy a legyengült szervezet felülfertőződéssel szembeni prevenciója céljából lehet szükséges.

A pneumococcus pneumoniához társuló pleurális folyadékgyülem klinikai lefolyása benignusabb, mint ha más kórokozó okozza a pleuritist, de ez annak is lehet a következménye, hogy a pneumococcus pneumonia miatt a betegek korábban fordulnak orvoshoz és kapnak kezelést, mint, ha anaerob ágens a kórokozó. A jó pleuralis penetrációjuk miatt az alábbi antibiotikumok javasoltak: aztreonam, clindamycin, ciprofloxacín, cephalotin, penicillin. Az aminoglikozidok exsudatumban, acidotikus és hypoxiás környezetben fokozottabban inaktiválódnak, ezért használatuk bakteriális pleuritisben nem javasolt.

Ha a kórokozó anaerob, Gram negatív vagy Staphylococcus akkor: imipenem, ticarcillin+clavulansav, vagy ezekhez kombinációban adagolt clindamycin (anti-anaerob szer!) javasolt. Ha a letokolódás és fibrinképzés veszélye fokozott, akkor lokális fibrinolitikus kezelés is szóbajön. Fontos a pihentetés, ha kell, ágynyugalom. A pleuritis sicca nemegyszer pleuritis exsudatívába megy át, amit az éles, szegező fájdalom aránylag hirtelen oldódása jelez.

Pleuritis exsudativa esetén szükség lehet a folyadékgyülem folyamatos (empyema esetén) vagy szakaszos (más eredetű folyadékgyülem esetén) lebocsátására (ld. később).

4.2. A pneumothorax Dr. Brugós László

4.2.1. Definíció és patogenezis

A pneumothorax vagy légmell a mellhártya fali (parietalis) és zsigeri (visceralis) lemezei közé – tehát valójában a pleurazsákba – került levegőt jelenti. A levegő származhat belülről (a tüdőparenchymából, bronchusokból a tüdő + a visceralis pleura sérülése folytán) vagy kívülről (a mellkasfal és a parietalis pleura sérülésein keresztül) is. A pleuraűr – valójában nem „űr”, ezért jobb intrapleurális térről beszélni – nyomása az atmoszferikusnál alacsonyabb („negatív”) lehet, ez segíti a tüdő kifeszülését, levegővel telődését a légzőmozgások során. Ha ez az alacsonyabb nyomás a pleurazsák sérülése folytán valamilyen irányban kiegyenlítődik, a tüdőállomány kisebb vagy nagyobb területen összeesik, csökken a volumene, ami a légzésfunkciós értékek acut romlását okozza.

4.2.2. Fajtái

- a.) A pleurazsákot kitöltő anyag szerint lehet tiszta (csak levegő) és lehet vegyes (más anyaggal együtt, ld. lentebb) ptx.
A pleuraűrben a levegővel egyidejűleg más halmazállapotú anyag is jelen lehet:
- savó, ilyenkor beszélünk sero- vagy hydropneumothoraxról
 - vér, ebben az esetben haemopneumothoraxról van szó
 - genny, amit pyopneumothoraxnak nevezünk
 - nyirok, chylus jelenlétében beszélünk chylopneumothoraxról
- b.) A pneumothorax keletkezését illetően lehet spontán vagy külső beavatkozás nélkül létrejött, de lehet arteficiális vagyis művi, valamilyen külső hatás nyomán keletkezett.

A spontán légmellnek keletkezését illetően beszélhetünk:

- Ismeretlen vagy idiopathiás légmellről. Ilyenkor nem találunk semmilyen nyilvánvaló okot, ami a keletkezést magyarázná.
- Symptomás az a pneumothorax, amelynek az okát valószínűsíthetjük.

Ide tartozik a tüdőtályog szövődményeként létrejött ptx, a tüdőgümőkórban leggyakrabban caverna-perforatio következtében keletkezett ptx, a tüdőrák szövődményeként kialakult ptx, a diffúz interstitialis tüdőmegbetegedés okozta ptx, a lépesméz-tüdő miatt keletkezett ptx, az echinococcus tömlő megrepedése következtében létrejött ptx, a generalizált vagy lokalizált emphysemás bullák rupturája okozta ptx.

Spontán ptx keletkezhet balesetet követően is: bordatörés, perforatio stb. következtében. Erről a fajta ptx-ről annak ellenére, hogy mellkassébszi tankönyvek témája, illik említeni pár szót. Nagyon fontos tudni és felismerni a ventil-pneumothoraxot, mely igen súlyos, halálos kimenetelű is lehet. Ilyenkor, főleg sorozat-bordatörés vagy ablakos törés esetén a tüdőparenchymában történt sérülés következtében minden légvételnél egy bizonyos levegőmennyiség ürül a mellhártyaűrbe, és ezt a nyílást kilégzéskor a szelep, a ventil lezárja, és nem engedi kiáramlani a levegőt, ezáltal felfújja a mellkast, ami idővel feszüléshez és a nagyerek megtöréséhez vezet, fulladást, vagy a jobb pitvar telítésének zavarát keltve halált okoz.

Nem spontán eredetű az arteficiális ptx. („tüdőtöltés”), amit terápiás célból, főleg a tüdőgümőkór kezelésében használtak, ma már nem használják. Az összeesett, légtelenné vált, nyugalomba helyezett tüdő gyógyulásának feltételei jobbak voltak. Előfordult, hogy a levegőt a két pleuralemez közötti összenövések miatt nem a pleurazsákba adták, hanem a fali pleurát a

mellkasfalról „lefejtették”, és így a pleura és a mellkasfal között képzett üreget töltötték meg levegővel (extrapleurális ptx).

Egy másik, nem spontán ptx a iatrogén eredetű, ami különböző orvosi beavatkozások következtében alakul ki. Elsősorban mellkaspunctiók során vagy különböző biopsziák (pleura-, tüdő- vagy májbiopszia) következtében. Ezenkívül kialakulhat a iatrogén ptx diagnosztikus célból elvégzett pneumoperitoneum során is, vagy nyaki, hasi műtétek következtében. Nem ritka stellationbloká, subclaviaszúrás, respirátor-kezelés során létrejött ptx sem.

A mindennapi gyakorlatban a mellkaspunctio következtében létrejött ptx a leggyakoribb. Keletkezése csak igen ritkán függ közvetlenül helytelen technikától. Olyankor szokott keletkezni, ha a folyadék réteg kevés, ha már leszívtuk a folyadék nagyobb részét, ha igen erős a vacuum szívás, ha a beteg mozog, beszél vagy mélyebbet lélegzik. Egyszerűbb esetben a levegő a nem megfelelően tömített szívórendszeren át, tehát kívülről kerül be a pleurazsákba. Máskor azonban a tüdő hegye a visceralis pleurát is átszúrva a tüdőt sérti, így jön létre ptx. A csapoláskor létrejött ptx. nem műhiba, ezt csak az nem követheti el, aki nem végez mellkaspunctiót. Észlelni, kezelni viszont kötelező!

Minden mellkaspunctio után 1-2 órával kötelező a rtg felvétel, ami pozitív esetben a ptx igazolásához, negatív esetben kizárásához is elegendő. Ha van, akkor ennek nagyságától és kiterjedésétől függően a beteget obszerválni kell vagy a mellkasebésszel történt konzílium alapján becsövezni és a kitapadásig szíváson tartani. Ha a ptx nem nagy és nem okoz különösebb panaszt, akkor ágynyugalom mellett is felszívódhat az elváltozás.

c.) A ptx. kiterjedésétől függően lehet totális vagy teljes, parciális vagy részleges és mediastinalis (pneumomediastinum; ☞ 4.4.1.). A totális és parciális ptx fogalmát kétféleképpen is értelmezik. Egyesek a „totális” fogalmát mennyiségileg fogják fel. Csak akkor beszélnek totális ptx-ről, ha az egész tüdő az eredeti térfogatánál lényegesen kisebbre esett össze. Mások szerint – s ez tűnik logikusabbnak – az a totális ptx, ha a két pleuralemez szemmel követhetően teljes hosszában szétvált egymástól, függetlenül attól, hogy milyen fokú a tüdő collapsusa. Ennek megfelelően parciális az a ptx, mely nem nyomul mindenütt a pleuralemezek közé. E különbségtétel terápiás konzekvenciája az, hogy a parciális ptx esetében konzervatív kezeléstől – fektetéstől – is várható a levegő felszívódása, addig a totális ptx esetén csak a tartós mellkasi drainage segít. A parciális ptx egyébként leggyakrabban – de nem kizárólag – a tüdőcsúcs körül, mint „csúcsi ptx” jelenik meg.

A ptx lehet zárt, ha a levegő betörése után a nyílás elzáródott, és lehet befelé vagy kifelé nyitott (aszerint, hogy spontán vagy traumás eredetű).

A ventilpneumothorax lényege, hogy a levegő útja csak egy irányban szabad: a pleuraúr felé, s ez is csak az inspirium idején. Az expiriumban a kilégzés során az intrapulmonalis nyomás a pleurazsák felé vezető utat lezárja, s a levegő így megreked, nem tud a pleuraúrból kijutni, holott a levegő mennyisége, ezzel nyomása is egyre növekszik, áttolhatja a mediastinalis szerveket az ép tüdő felé, annak működését is súlyosan zavarva. Ez a fajta ptx igényli a legsürgősebb ellátást, ennek híján pedig akár halálhoz is vezethet.

4.2.3. Tünetek, diagnosztika

A pneumothorax leggyakrabban hirtelen kezdődik, rendszerint csak az egyik mellkasfélre lokalizálódik. Acut mellkasi fájdalomként jelentkezik, melyet erős dyspnoe kísér, de jelentkezhet már napok óta fennálló, szünni nem akaró, lassan fokozódó mellkasi diszkomfortérzés formájában is.

A diagnózis ritkán állapítható meg csak fizikális vizsgálat alapján, azonban fontos lehet az alábbi tünetek jelenléte és észlelése: a pectoral fremitus csökkenése, dobos kopogtatási hang, gyengült alaplégzés, stb.

A secunder ptx. fennálló tüdőbetegség következménye lehet, ezért idősebb egyéneknél gyakoribb és rendszerint súlyosabb állapotot idéz elő, mint a primer ptx. A primer ptx főleg magas, vékony testalkatú, 20-40 év közötti férfiakat érint. Az eddigi adatok szerint a primer ptx. az apicális subpleuralis hólyagocskák rupturája miatt jön létre a fokozott negatív pleurális nyomás következtében, de családi tényezőknek és a dohányzásnak is jelentős szerepe lehet.

A diagnosztikában főleg a mellkasfelvételnél van szerepe, mivel ezen lehet észlelni azt a levegőt, amely a parenchyma és a mellkasfal között látható és alatta nem észlelhető tüdőrajzolat.

A légzésfunkciós vizsgálatoknak csak elméleti szerepe lehet és ezek a következők: restriktív ventilációs zavart lehet kimutatni, mivel a tüdőparenchyma egy bizonyos része kiesik a légcseréből. Másrészt, ha ptx gyanúja felmerül, nem célszerű légzésfunkciós vizsgálatot végezni, mert ronthat a helyzeten (az erőltetett légzés növelheti a pleurazsákba jutott levegő mennyiségét). Ha azonban nem tudva a ptx-ről, légzésfunkciós vizsgálatot végzünk, az alábbi tanulság esetleg felhívhatja a figyelmet a légmellre:

Különbséget kell tenni a testplethysmographiás vizsgálattal észlelt ITGV (intrathoracalis gázvolumen) és az egyszeri légvétellel elvégzett dilúciós módszerrel nyert FRC (funkcionális reziduális kapacitás) között, mivel mind a két érték a tüdőben lévő levegő mennyiségét méri a nyugalmi kilégzés után. Amit mér, az az ERV (expirációs reziduális volumen) és az RV (reziduális volumen) összege, annyi eltéréssel, hogy az FRC csak a hörgőkön keresztül a külvilággal összeköttetésben lévő levegőt méri, míg az ITGV méri az emphysemás bullák és a ptx volumenét is tehát azt a levegő mennyiségét is ami nem kommunikál a bronchusokon a külvilággal. Így az ITGV ptx esetében nagyobb, mint az FRC értéke.

Differenciáldiagnosztika

A radiológiai kép alapján az idős, lesoványodott betegeknél az emphysemás tüdőre vetülő bőr meggyűrődése ptx-et utánozhat. A bőrredő az egymást követő felvételeken mindig más helyen jelentkezik. A scapula széle ptx-et utánozhat. A részlegesen letapadt tüdőnél nehéz ptx-t kimutatni, mert ép tüdőrészek vetülnek rá. Ilyenkor kétirányú felvétellel mutathatjuk ki a részleges ptx-et, amely lehet feszülő is, így a légzést és a keringést zavarhatja. A klinikai kép alapján el kell különíteni a többi acut mellkasi kórképtől (AMI, tüdőembolia stb.), amire a mellkas rtg kiválóan alkalmas.

4.2.4. Terápia

Alapvetően kétféle lehet: konzervatív vagy sebészi („aktív”) kezelés. Fiatal, jó állapotban lévő beteg esetében a primer ptx-et nem feltétlenül kell aktívan kezelni. Megfigyelés szükséges és pihenés mellett a levegő felszívódhat. Ha a levegő felszívódási üteme nem megfelelő, akkor a mellkassebész oldja meg a ptx-et becsövezéssel és aktív szívással, aminek következtében a tüdőparenchyma a mellkasfalhoz tapad újra.

A szekunder, légzési elégtelenséget okozó ptx-t sebészileg kell megoldani, akárcsak a recidiváló ptx-et is.

A ventil-ptx esetében a pleurazsák nyomását sürgősen csökkenteni kell, erre a célra egy nagyobb lumenű injekcióstű beszúrása is megfelelhet. A nyomáskiegyenlítés a ventil-ptx-et önmagában nem oldja meg, de megállítja a pleurazsák további felfúvódását, megállítja a mediastinum áttolódását és az ép oldal kompresszióját. Ezután itt is a becsövezés, tartós szívás következik. Ptx ellátásához mellkasröntgen nélkül, pusztán a klinikum alapján sose fogjunk hozzá! A pneumothorax ellátása a legtöbb intézményben sebészi, lehetőleg mellkassebészi felkészültséget igényel.

Minden beteg számára tanácsoljuk a dohányzás elhagyását, és fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a ptx. ismétlésének valószínűsége 50%. Kerülendő a magaslati levegőn való tartózkodás, légi utazás nem túlnyomásos fülkében és a búvárkodás. A szakemberek nagyrésze recidíva esetén sebészi beavatkozást ajánl a további ptx.-ek elkerülése miatt.

4.3. A mellhártya daganatai **Prof. Dr. Szilasi Mária**

A mellhártya jóindulatú daganatai ritkák, ilyen a benignus fibrosus mesothelioma, mely jóindulatú, jó prognózisú, lokalizált pleuratumor, mely nincs összefüggésben azbesztexpozícióval. Általában a betegek panaszmentesek, illetve jelentkezhethet a betegek egy részénél köhögés, nehézlégzés, mellkasi fájdalom. A terápia a tumor műtéti eltávolítása.

A mellhártya elsődleges daganatainak jelentős részét alkotják a malignus mezoteliomák. Szerencsére nem tartoznak a gyakori tumortípusok közé.

Az incidencia az iparilag fejlett országokban 1975 és 1985 között négyszeresére nőtt, ennek oka a XX. század első kétharmadában bekövetkezett jelentős azbesztfelhasználás. Az azbesztexpozíció kezdete és a mesothelioma észlelése között általában 20-40 év telik el. Előfordulása férfiaknál lényegesen gyakoribb. Inkább 50 év feletti életkorúak betegsége.

Az azbesztveszély legkifejezettebb az anyagot tartalmazó bányákban, azbesztgyártó üzemekben, azbesztszalagok, lemezek kezelésénél, csiszolásánál, azbesztporral dolgozó építőipari részlegekben, szigetelőiparban, azbesztet feldolgozó hajóiparban, azbesztpapírok előállításával foglalkozók között, szövőiparban.

Nemcsak a direkt azbeszttel dolgozóknál, hanem az ilyen anyagot feldolgozó gyárak, üzemek környezetében lakók között is észlelték malignus mezotelioma előfordulását. Magyarországon elsősorban a chrysotile azbesztet használták fel, de az ún. kék azbeszt alkalmazására is sor került.

A mesothelioma kialakulása szempontjából döntő fontossága van a hosszú expozíciós időnek, az azbeszt típusának és a rostok méretének.

Egyéb ágensek, így a radioterápia, talkum, genetikai öröklődő tényezők, gyulladás, valamint extrapleurális bejuttatott tórium-dioxid és más szilikát, beleértve a talkum alapanyagát képező zeloitot is, szintén malignus mesothelioma kialakulásához vezethet.

Az SV-40 egy kettős szálú DNS-vírus, úgy tűnik, szintén egyik fontos etiológiai tényező a malignus mesothelioma kialakulásában. Számos vizsgálat ezt megerősítette.

Tünetek, diagnosztika

A malignus mesothelioma elsősorban azbesztexpozíciónak kitett, középkorú férfiak betegsége. Átlagos életkor 60 év, dominálón a férfiak betegsége. A férfi-nő arány 5:1.

Az anamnézisben éppen ezért nagyon fontos annak kiderítése, hogy akár évtizedekkel ezelőtt szerepelt-e azbeszt expozíció. A malignus mesothelioma kifejlődéséig olykor 20 év is eltelik, így a további alapos anamnézis ismerete elengedhetetlen a korrekt diagnosishoz. A klinikai tünetek közül kiemelendő a mellkasi fájdalom, a nehézlégzés, köhögés, melynek hátterében a malignus mesotheliomához szinte minden esetben társuló nagy mennyiségű pleurális folyadékgyülem áll. Abban a nem ritka esetben, amikor a malignus pleurális mesothelioma peritoneális mesotheliomával együtt fordul elő, mindehhez ascites is társulhat.

A pleurális fluidumból vett minta rendszerint vérezen festenyezett. Nem ritkán a tumor a bordaközi idegeket és/vagy a mellkasfalat is infiltrálhatja. Ebben az esetben még kifejezettebb a fájdalom. A tumormassza növekedése során ráterjedhet a mediastinumra, mediastinalis szervekre, oesophagusra, csigolyákra, idegekre, pericardiumra, ezzel nagy fájdalmat, keringési elégtelenséget okozva, valamint a májba is betörhet.

A lokális nyirokcsomókat 40%-ban érintheti, de a hematogén szórás a betegség későbbi stádiumára jellemző. Amennyiben a peritoneum érintett, hasi fájdalom, puffadás, anorexia, súlyvesztés lép fel.

Diagnosztika

Már korai stádiumban is nagy mennyiségű pleuralis folyadék jelenik meg. Ennek megfelelően a mellkas röntgenen kiterjedt fluidum árnyék látható. Ennek lecsapolása után esetleg láthatóvá válik a pleura diffúz és/vagy körülírt megvastagodása. CT-vel a pleura megvastagodása már jól elkülöníthető, akár a fluidum alatt is.

Mellkasfali érintettségről, gerincvelőbe történő terjedésről, mediastinalis érintettségről leginkább az MRI ad korrekt választ. A malignus mesothelioma comprimálhatja az alatta lévő tüdőparenchymát és atelectasiát, további nehézlégzést okoz.

Amennyiben agresszív sebészi megoldásra törekszünk, a PET-CT elengedhetetlen a pontos stádium meghatározásához.

A laboratóriumi tünetek közül nem ritka a thrombocytosis, paraneoplasztikus tünetek közül pedig a SIADH.

A mellhártya mesotheliomájának diagnosztikájában természetesen a képalkotó eljárások szerepe az első. Amennyiben felmerül a gyanú, hogy az intrathoracalisán elhelyezkedő elváltozás mesothelioma, több invazív diagnosztikus módszer áll rendelkezésünkre a folyamat pontos tisztázására.

Hangsúlyozzuk, hogy a végleges kórisme természetesen citológiai vagy patológiai vizsgálatokon kell, hogy alapuljon.

Amennyiben az intrathoracalis folyamat folyadékképződéssel jár a mellüregben, célszerű annak punkcióval történő leszívása és a nyert anyag citológiai vizsgálata. Ha a radiológiai eljárások során körülírt, tumorszerű képlet került észlelésre, annak ún. vékonytübiopsziás vizsgálata jön szóba. Közvetlenül a pleura alatt elhelyezkedő, azzal szorosan összefüggő elváltozásból végzett ún. vastagtü-biopszia nagyobb volumenű szövethengert eredményezhet, amelynek patológiai vizsgálata ígéretesebb. A legjobb diagnosztikus módszer lehet az ún. videoasszisztált thoracosopia (VATS), amikor is a tumorgyanús léziót látótérbe hozva, abból szem ellenőrzése mellett végezhetünk biztonságosan biopsziát.

A hisztológiailag verifikált pleuralis mesothelioma korrekt klinikai stádium besorolása birtokában kell, hogy döntsünk arról, hogy szóba jöhet-e műtéti beavatkozás elvégzése a betegség terápiájában, vagy a műtét nem végezhető el.

Patológia

A betegség korai stádiumában mellkasi folyadék mellett multiplex csomók észlelhetők a fali pleurán. Ezek összefolyása után a pleura diffúzan, egyenetlenül megvastagszik. A tumor beboríthatja és infiltrálhatja a tüdőt, a rekeszt, a pericardiumot, a szívét és az ellenoldali pleurát. Az érintett oldali mellkasfal zsugorodik. A hasban folyadék, a peritoneumon tumoros göbök jelenhetnek meg, amennyiben a mesenterium is érintett.

Pleuralis mesothelioma kezelése

A malignus pleuralis mesothelioma sebészi kezelése az egyetlen lehetőség, hogy hosszú távú túlélést remélhessünk. A kiterjesztett pleuropneumonektomiák mortalitása 10% alatt elfogadható. Az I-II. stádiumú folyamatok esetén érdemes akár kiterjesztett műtétet, akár korlátozott kiterjesztésű reszekciót végezni. Elsősorban az epithelialis tumorok reszekciója jön szóba. A késői eredményeket befolyásolja a nyirokcsomó-érintettség is. Az ötéves túlélés a reszekált betegek között jó esetben is csak 10-15% lehet.

A mesothelioma általában radiorezisztens tumorfajtának tekinthető. Az eddigi eredmények szerint önmagában a percutan mellkasi **sugárkezelés** csak az életminőség

javulását eredményezi, túlélést javítani nem lehetett vele, fájdalomcsillapításra, tumormassza csökkentésre szokták alkalmazni. Általában profilaktikus céllal a mellkasfalra 20Gy összdózist adnak (7x3Gy). Radikális műtétet követően megkísérelhető hemithorax besugárzás. Ún. tangenciális mezőből adott héjbesugárzás adható egyes esetekben, nem rutinszerű kezelési technika, csak ún. inverz besugárzás tervezésen alapuló intenzitás-modulált sugárkezeléssel oldható meg.

Mesotheliomában hatékony szerek: cyclophosphamid, doxorubicin, edatrexat, epirubicin, ifosfamid, methotrexat, gemcitabine, pemetrexed. A hasonló, antifolat készítmények közül monoterápiában malignus mesotheliomában a trimetrexat kezelésre adott válasz 12 %, az edatrexat esetén 18 %, methotrexat alkalmazásánál 37 %. Kombinációk közül a cisplatin és gemcitabine, cisplatin és pemetrexed bizonyult a leghatékonyabbnak. A pemetrexed a klinikai vizsgálatok szerint monoterápiában is hatékony. Elsőként és egyetlen szerként törzskönyvezték hazánkban is malignus mesothelioma kezelésére, így jelenleg a pemetrexed/cisplatin kombináció tekinthető a standard kemotrápiás módszernek e megbetegedésben.

A mellhártya másodlagos tumorai

A mellhártyára a szervezet számos daganata adhat áttétet. Ezek közül is a leggyakrabban a tüdőrák és az emlőrák.

Haematogen metastasisképzés révén a gastrointestinalis tumorok is okozhatnak áttétet a mellhártyán. A kivizsgálás során a primer folyamat igazolása fontos, ennek megfelelően kezelendő a beteg.

Szükségessé válhat a gyakori mellkascsapolás is a folyadék ennek további diagnosztikus vizsgálata, illetve gyors morfológiai diagnosis állítható fel a malignus daganatok okozta pleuritisek esetében a pleuralis biopszia segítségével.

4.4. A mediastinum betegségei Dr. Sárközi Anna

A mediastinum nem egységes szerv. Tágabb értelemben alul a rekesz, kétoldalt a parietalis pleura, elől és hátul a csontos mellkasfal, felül a mellkas felső apertúrája által határolt térséget értjük rajta, melynek alsó részét (pars cardiaca mediastini) a szív foglalja el, felső része pedig (pars supracardiaca mediastini) a szűkebb, orvosi köznyelvi értelemben vett mediastinumot jelenti. A mediastinum betegségein a benne helyet foglaló szervek betegségeit értjük, melyek a mediastinum különleges helyzete, az itt átfutó képletek (erek, idegek, trachea, nyelőcső) miatt rendkívüli fontossággal bírnak és nemegyszer közvetlen életveszélyt is jelentenek.

4.4.1. Pneumomediastinum

Pneumomediastinumról abban az esetben beszélünk, amikor szabad levegő észlelhető a mediastinumban.

A mellkasröntgenen a parietalis pleura mediastinumot határoló része élesen kirajzolódik, a mediastinumban levegőárnyék lehet.

Tünetei: retrosternalis fájdalom, mely a hátba, vállba sugározhat, légzési nehezítettség.

Együttjárhat subcutan emphysemával, de előfordulhat nélküle is, ill. néha egyidejű ptx is észlelhető valamelyik oldalon. A pneumomediastinum rendszerint egyidejű mediastinitist is jelent.

Előfordulhat akkor, ha

- a normál légzés megváltozik: ritkán éneklés, kiabálás, légzésfunkciós vizsgálat, szülés, nehéz tárgy emelése, görcsrohamok esetén.
- a légutak valamilyen okok miatt elzáródnak: légúti idegentest, tüdőtumor, légúti fertőzés
- hirtelen légnyomásesés következik be
- külső okok miatt megnő az intrathoracalis nyomás: gépi lélegeztetés, közlekedési baleset (mellkasfalán áthatoló sérülés)
- nyelőcső- vagy tracheaperforatio, orvosi beavatkozás (pl. gastroscopia) során, stb.

Terápia: a mediastinitis kezelése, a trauma egyéb következményeinek ellátása, az alapbetegség kezelése. A pneumomediastinum jelentősége, hogy felhívhatja a figyelmet az esetleg rejtve maradt sérülésekre. Az okok megszüntetése után a levegő felszívódik.

4.4.2. Mediastinitis

A mediastinum közelében zajló kórfolyamatok rettegett szövődménye, de előfordulhat direkt úton, a mediastinumot ért trauma révén, sőt, távoli szervekből, a keringés útján ideszállított kórokozók által is. Leggyakoribb oka (az esetek 50-60%-ában) a nyelőcső-perforatio, mely idegentest (csont, szálla, szilvماغ, fémtárgyak) vagy maró anyagok fogyasztása (lúgívás) folytán jöhet létre, de egyre több a mediastinumba perforáló nyelőcsődaganat is; utóbbit elősegítheti a sugárkezelés, a nyelőcsőben történt manipulációk (endoscopia, stent-behúzás) is, és nem ritka a postoperatív szövődmény (varratelégtelenség) sem. Perforatio lehet a trachea felől is, ezt a különben nem túl gyakori trachea-tumorkok és a postintubációs hátsófal-necrosis okozhatják. Ritkábban előfordulhat fertőző betegségek (kanyaró, skarlát, tífusz) szövődményeként is.

Tünetei a láz, hidegrázás, zavartság, fájdalmas nyelés, általában az égő jellegű retrosternalis fájdalom, köhögés, hányás, paresisek (n. phrenicus, n. laryngeus recurrens, nyaki sympathicus törzs érintettsége). A folyamat előreheladtával sepsis tünetei jelentkezhetnek, és vena cava superior thrombosis is bekövetkezhet, ami a jól ismert vena cava superior syndroma tüneteivel jár, ill. fatális végű, masszív tüdőembolisatio veszélyét is hordozza. Együttjárhat pneumomediastinummal is (ld.fent).

Kezelése a kiváltó ok megszüntetése nélkül általában eredménytelen. Emellett úgy kell kezelünk, ahogyan a sepsist kezeljük: szélesspektrumú, kombinált, parenteralis antibiotikus kezelés, folyadékpótlás, preventív céllal (ha ellenjavallata nincsen) kisdózisú heparin, fájdalomcsillapítás.

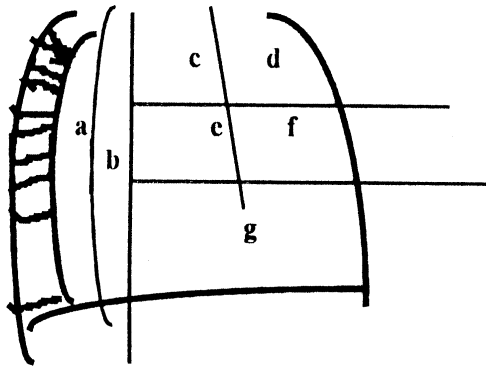
A krónikus mediastinitis fogalma nem mindenütt ismert, általában a mediastinalis nyirokcsomókat is érintő krónikus, granulomatózus gyulladásokat értik rajta (tbc, sarcoidosis). Az acut formához képest tünetszegény, kezelése mindig az alabetegségnek megfelelő.

4.4.3. A mediastinum tumorai

Ha a lymphomákat nem számítjuk, az összes daganatok kb. 1-2%-az indul mediastinalis szervből, így e betegségek epidemiológiai jelentősége a tüdőtumorkéhoz képest kisebb; mégis fontos e daganatok ismerete az életfontosságú szervek közelsége, és a mediastinum betegségeinek diagnosztikai nehézségei miatt. Az egyes mediastinalis daganatféleségeket más szakterületek részletesen tárgyalják, tüdőgyógyászati szempontból a mediastinalis daganatok diagnosztikája és differenciáldiagnosztikája a lényeges; a kezelés és a

prognózis kórképenként különböző, csak ott részletezzük, ahol az a tüdőgyógyászat tárgykörébe tartozik. A lehetséges daganatok és daganatot utánzó elváltozások egy régiókra osztott oldalirányú mellkasképen jól demonstrálhatók:

4.1. ábra: A mediastinum régiói



- a.) Para- és praevertebralis régió: Előfordulhatnak itt meningokele, neurogen tumorok. Legnagyobb jelentőségű a neurilemmoma (schwannoma). Megjelenhet itt a hidegtályog és a regio alsó részében rekeszsérv utánzó tumor. Differenciál-diagnosztikai szempontból fontos a mellkas-átvilágítás, ha ez nem segít, akkor a CT hozhat eredményt.
- b.) Nyelőcső-régió: az oesophagus tumorainak és pseudotumorainak (diverticulum) típusos megjelenési helye. Nyeletéses röntgenvizsgálat, oesophagoscopia válhat szükségessé.
- c.) Trachealis és paratrachealis régió: a trachea tumorain kívül a paratrachealis nyirokcsomókat érintő folyamatok (Hodgkin-lymphoma, carcinoma-metastasis) típusos helye. Bronchosocopia kötelező, de a mellkasi CT sem hagyható el.
- d.) Felső-elülső régió: a substernalis, vagy helyesebben retrosternalis strumák, a mediastinumba terjedő mellékpajzsmirigy-daganatok található meg itt. Érdemes elvégezni a pajzsmirigy funkcionális vizsgálatát, struma-gyanú esetén pedig a jódiotóp-scant. A mellékpajzsmirigy-tumorok a mediastinumban igen ritkák; ha hormonálisan aktívak, már igen kezdeti stádiumban a Ca-anyagcsere változásait idézik elő, a hormonálisan inaktív tumorok nagyra nőhetnek, mire észlelik őket. Jellemző tünete e régió tumorainak a rekedtség (n. laryngeus recurrens paresis).
- e.) Hilaris régió: A hilusi nyirokcsomókat érintő betegségek típusos helye: lymphoma (főleg NHL), sarcoidosis, metastasis (elsősorban tüdőcarcinomára jellemző metastasis adása a mediastinalis nyirokcsomókba, de előfordulhat fej-, lágyrész-, here-, vese-, emlő-, gyomor-bél rendszeri, prostata daganatok és melanoma esetén is) lehet, de idevetülhetnek centralis hörgőtumorok (CT-n a mediastinumtól általában jól elkülönül), tumort utánzóhatnak a bronchogen cysták és a nagyér-aneurysmák (átvilágítással pulzáció jól megítélhető). Egyes esetekben segítséget nyújthat az echocardiographia is. Ha érképlet kizárható, többnyire bronchosocopia, perbronchialis tübiopsia tisztázza a nyirokcsomó-megnagyobbodás okát).
- f.) Középső-elülső régió: Itt fordulhatnak elő a thymomák, thymuscarcinomák és a teratomák. Az előbbi az esetek 15-20%-ában myasthenia tüneteivel jár. A teratoma ún. középvonalbeli tumor, ennek mentén a szervezetben több helyről is kiindulhat. A középvonaltól távol eső gócok többnyire már metastasisok. Számos markerre pozitív lehet. Szövettanilag többirányú differenciálódást mutathat, helyenként az organogenezis jelei is megfigyelhetők lehetnek benne. Cytológiához vagy szövettanhoz transthoracalis tübiopsiával, mediastinoscopiával vagy mediastinotomiával juthatunk.

g.) Alsó régió: (legtöbbször benignus) lipomák, pericardialis cysták, rekesz-relaxatio ill. rekeszsérv keltheti tumor gyanúját. A lipomát a CT denzitásméréssel támaszthatja alá; a pericardialis cysták echocardiographiával láthatók lehetnek. Mellkasátvilágítás segít tisztázni a rekesz elváltozásait.

4.4.4. Vena cava superior syndroma

Több helyen is tárgyaljuk, itt azt emeljük ki, hogy a vena cava superior syndroma életveszélyes kórkép, a kialakulás okától függetlenül is. Ha a fentebb említett vena cava superior thrombosis okozza, akkor a nyaki vénák és a mellkasfelszíni kollaterálisok telődése dominál, és a mögöttes területeken a pangás súlyos következményekkel járhat (agynyomás-fokozódás), ráadásul tüdőembolisatio fenyeget.

Ha a mediastinumban emellett tumoros manifestatio nincs, thrombosisként kezeljük (antikoagulánsokat adunk), s az irradiatiótól általában eltekintünk. Ha a syndromát külső kompresszió (azaz szinte mindig tumoros folyamat, vagy annak mediastinalis nyirokcsomó-áttétei) okozzák, akkor kifejezett nyaki-feji oedemás duzzanatot látunk. Ilyenkor kötelező a mediastinum besugárzása, mely indikáció a tumor fajtájától, sugárérzékenységétől függetlenül is érvényes. Elsősorban az oedema, a kísérő gyulladásos tünetek csökkenését várjuk tőle, s csak másodsorban az alapbetegségre gyakorolt hatást.

4.5. A rekesz betegségei Dr. Fodor Andrea

A légzési izomzat legfontosabb eleme a rekeszizom, amely a mellüreget elválasztja a hasüregtől. Izomnak nevezzük, de valójában dóm alakú musculofibroticus septum. Az emberek többségénél a jobb rekesz 1-2 cm-el magasabban áll, mint a bal, és a nyugodt légvételeknél a rekesz 1,25 cm-nyi süllyedése mintegy 450 ml levegő áramlását idézi elő, ez megfelel a normális légzéstérfogatnak.

4.5.1. A rekesz pozíció- és mozgászavarai

4.5.1.1. A rekesz relaxáció

Tulajdonképpen fejlődési rendellenesség. Lehet részleges vagy teljes. Oka, hogy a rekeszizom kisebb vagy nagyobb része a fejlődésben elakad. Ha valamely oldali rekesz egészére kiterjed, akkor a rekeszizom az érintett oldalon magasabban áll, a hasi szervek is magasabbra helyeződnek. Röntgenfelvételen a rekesz felfelé boltosul, a rekesz kontúrja hullámos, többszörös lehet. Ezért időnként daganat vagy egyéb elváltozás gyanúját kelti. A relaxatio diagnosisát akkor mondhatjuk ki, ha minden egyéb kórokat, mely hasonló röntgenképet okoz, (paresis, sérv, daganat) kizártunk. Teendő általában nincs.

4.5.1.2. A rekesz paresise

A rekeszizmot beidegző n. phrenicus a 3-5. nyaki gerincszakaszon lép ki, és az ipsilaterális izmot látja el. A phrenicus ideg felnőttnél az eredéstől mintegy 30-40 cm hosszan halad át a mediastinumon, közvetlenül a pericardium szomszédságában, és éri el a rekeszizmot.

A rekeszbénulás tünetei:

- Az egyik oldali oldali rekesz magasabban áll
- Csökkent rekesz kitérés illetve mozdulatlan rekesz

- Paradox rekeszmozgás: a pareticus rekesz az ép oldallal szemben belégzéskor felfelé, kilégzéskor lefelé mozdul el, mivel az ép oldali rekesz szívóhatást gyakorol a mediastinumra, ezáltal az ellenoldali tüdőre is, mely kissé felfelé mozdul, a bénult rekesz pedig követi.

Ez a szakasz igen sérülékeny kompresszióra, traumára egyaránt. A féloldali rekeszbénulás oka legtöbbször az azonos oldali n. phrenicus károsodása. Egyoldali rekeszbénulás – ha egyéb dyspnoét okozó tényező nem áll fenn – rendszerint csak nagyobb terhelés esetén szokott légszomjhoz vezetni, míg kétoldali rekeszbénulás – melynek oka legtöbbször gerincvelő-sérülés a C₄-es vagy afeletti szegmentumban – általában súlyos légzési elégtelenséghez vezet.

A sérülés lehet traumás (baleset, bűncselekmény, /ön/akasztás, sebészi átmetszés), ill. okozhatja daganat terjedése a mediastinumban. Ez leggyakrabban a tüdőrák, mely a folyamat direkt ráterjedésével vagy kompresszióval károsíthatja a n. phrenicust. Ritkábban Hodgkin-kór ill. germinomák okozhatják, valamint egyéb mellkasi nyirokcsomó betegség (sarcoidosis, tbc) igen ritkán, de szintén előidézheti az egyoldali rekesz paresist. Mellkasi műtétek, szívsebészeti beavatkozás után a reverzibilis rekeszbénulás is gyakori lehet. Előfordulhat rekeszbénulás egyéb idegrendszeri betegség részjelenségeként.

Elülső szarv laesiók (pl. amyotrophias lateralsclerosis), phrenicus neuropathiák (pl. herpes zoster, Guillen-Barré syndroma), neuromuscularis junctio zavarai (pl. myasthenia gravis) esetén is megfigyelhetjük.

Paresis és paradox rekeszmozgás tüdőembolia után is előfordul. Feltételezhető, hogy itt nem valódi bénulásról van szó, annál is inkább, mert a paresis az esetek többségében csak időleges, az acut tünetek megszűnte, illetve a recanalisatio után a rekesz újra mozog, szemben az előbbi, végleges paresissel járó esetekkel.

Ugyancsak csökkent rekeszkitérést látunk különböző hasi és mellkasi gyulladásokban: pleuritis vagy atelectasia esetén, pneumoniában, subphrenicus abscessusban, cholecystitisben és peritonitisben.

Mélyen álló, csökkent kitérésű a rekesz emphysemában.

4.5.1.3. A rekeszsérv

Formái:

- a.) hiatus hernia (a hiatus oesophagei-n keresztül): Többségében a gyomor fundusa türemkedik a mellüregbe, míg a gastrooesophageális kapcsolat a hasüregben marad. Felnőtteknél a leggyakrabban előforduló lokalizáció. Kiváltó oka lehet a szöveti gyengeség mellett az elhízás, terhesség. A panaszok előterében gyomorégés, szegycsont mögötti mellkasi fájdalom állhat.
- b.) sternocostalis sérv (jobb oldalon a foramen sternocostale Morgagnii-n keresztül, bal oldalon a foramen Larreyi-n át) A jobb oldali a gyakoribb, elhízás hajlamosít rá. A foramen Morgagni medialisán a sternum, lateralisán a hetedik borda által határolt háromszög alakú nyílás, melynek alapja a mellkasfal, csúcsa hátrafelé irányul. A legtöbb esetben peritoneális zsák, legtöbbször cseplesz is betüremkedik vele a mellüregbe. Tüneteket nem okoz, inkább diagnosztikus problémát vet fel.
- c.) lumbocostalis rekeszsérv (a trigonum lumbocostale Bochdalek területén);
- d.) traumás rekeszsérv.

Az a, b, c esetben preformált nyílásról van szó, melyeken át a hasi szervek egy része a mellkasba türemkedhet. A mellkasröntgenen **differenciáldiagnosztikai nehézséget** jelent (ti. el kell különíteni tumortól, rekesz-paresistól stb.), másrészt változó súlyosságú mellkasi és hasi tünetekkel járhat, úgymint nehézlégzés, passage-zavar.

A traumás rekeszsérv a trauma helyétől függően bárhol lehet, általában a hasat ért hirtelen nyomás (baleset) vagy szülés következtében jön létre. A megoldás minden esetben sebészi.

4.5.2. A rekesz daganatai

A rekeszizom primer malignus daganata rendkívül ritka. Leggyakoribbak a fibrosarcoma, leiomyosarcoma. Kezelésük sebészi, prognózisuk rossz, mert igen hamar terjednek mind a mellkasi, mind a hasi szervek irányába.

Máskor a környező szervek, tüdő, nyelőcső, gyomor daganatos betegsége terjed rá.

5. rész Különleges kórképek

5.1. Mellkasi deformitások, thoracoplastica, instabil mellkas Dr. Vaskó Attila

5.1.1. Mellkasi deformitások

A csontos mellkasváz magában foglalva a tüdőket, annak nemcsak védelmet nyújt, hanem a légzőmozgások kivitelezésében is elengedhetetlen. A mellkasi deformitások veleszületettek vagy szerettek, orvosi beavatkozás nélkül progrediálhatnak. A légzőmozgásokat akadályozva légzési elégtelenséget, cor pulmonalet okozhatnak, emellett keringési zavarokra, olykor légúti fertőzésekre hajlamosítanak. Az egyes deformitások különböző súlyosságúak lehetnek a tünetmentestől (csak esztétikai hiba) a légzési rokkantig.

5.1.1.1. Tyúkmell (pectus carinatum)

Eredete ismeretlen, nem ritka a családon belüli halmozódás. Gyakran társul más fejlődési rendellenességekkel (pitvari és kamrai septumdefectus, mitralis billentyű rendellenességek), súlyos gyermekkori asthmával és angolkórral.

Lényege a sternum egészének vagy felső részének előbortosulása, melynek következtében a kulcsontok extrém mértékben ferdén futhatnak hátra. A defektus gyakran aszimmetrikus, melyhez kyphoscoliosis társul. Ritkán okoz somatikus zavart.

5.1.1.2. Tölcsérmell (pectus excavatum, „cipészbetegség”)

A populáció 1-3,5%-t érinti, a fiú:lány arány 3:1. Kialakulásának hátterében a parasternalis bordaporcok anyagcserezavara állhat. Lényegében az elülső mellkasfal dorsalis irányú tölcsérszerű behúzódnása jön létre. A mellkasfal sagittalis átmérője jelentősen csökken, a szív balra dislocalódik, kompenzatórikus kyphosis alakulhat ki. Előfordulhat restriktív ventilációs zavar (csökkent VC és TLC) illetve recidiváló tüdőinfekciók. Bizonyos hát- és mellizom erősítő sportok segíthetnek, de ha az elváltozás kiterjedt, somatikus vagy psyches zavarokat okoz, akkor műtét indikált.

5.1.1.3. Kyphoscoliosis (púposág)

A szimmetrikus mellkasváz a gerincoszlop elhajlása és torziója miatt deformálódik. A betegség oka a gerinc, a körülötte lévő kötőszövet vagy a gerincoszlophoz tartozó neuromuscularis rendszer rendellenessége. Leggyakoribb az idiopathias forma, de a betegség hátterében állhat izomdystrophia, poliomyelitis, osteoporosis, osteomalacia, angolkór, TBC-s

spondylitis, Marfan-syndroma, thoracoplastica, empyema is. A beszűkülő mellkasi térfogat miatt súlyos szív- és tüdőpanaszok alakulnak ki. Jellemző légzésfunkciós eltérés a TLC és VC nagymértékű csökkenése az RV relatív megtartásával. A kialakuló hypoventillatio krónikus légzési elégtelenséghez, pulmonalis hypertensiohoz, jobb szívfél terheléshez, cor pulmonalehoz vezet. Oki kezelésre általában nincs lehetőség. Gyermek és serdülőkorban korrekciós műtét javíthatja a beteg állapotát. A tüneti kezelés a krónikus cor pulmonale kezelésének felel meg.

5.1.1.4. Spondylitis ankylopoetica (Bechterew-kór)

A gerincoszlop krónikus gyulladásos betegsége, következményesen a csigolyákhoz csatlakozó szalagok fibrosisa és ossifikációja alakul ki. A sacroiliacalis ízület és a bordák is érintettek. A betegség shubokban zajlik le. A costovertebralis ízületek összezsugorodása miatt a légzőmozgások terjedelme egyre csökken, végstádiumban kizárólag hasi légzés van jelen. Leggyakoribb klinikai tünet a mellkas maximális ki- és belégzés közötti kitérésének csökkenése, mely a mellbimbók magasságában 1-2 cm-re csökken. A háti kyphosis egyre fokozódik, mely végül olyan fokot ér el, hogy a beteg álló helyzetben közvetlenül maga elé néz. Jellemző a betegsége a kis- vagy közepes fokú anaemia, enyhén emelkedett vörösvértest süllyedés és HLA-B27 pozitivitás. A vitálkapacitás a betegség előrehaladtával fokozatosan csökken. Ezen betegek mintegy 1%-ánál főként a felső tüdőlebenyeket érintő fibrobullosus elváltozás jelenhet meg.

5.1.1.5. Thoracoplastica (utáni állapot)

A thoracoplastica korábban a cavernás tuberculosis és a krónikus empyema típusműtéte volt. Lényege egy vagy több borda resectioja a környező lágyszövetek eltávolításával vagy anélkül. Évtizedekkel ezelőtt a cavernás TBC gyógyítása során a TBC által tönkretett tüdőrésszellettel együtt vagy attól függetlenül eltávolították a mellkasfal bordázatának egy részét. Amennyiben lehetett, az 1. bordát meghagyták, így a mellkasfél torzulása kisebb volt. A beavatkozás gyakorlatilag a collapsusterápia egy formája volt, a TBC-s tüdőrésszellet összeesését, a tuberculosus folyamat kedvezőbb gyógyulási feltételeit biztosította. A beavatkozás következménye általában restriktív légzészavar, valamint a kialakuló és egyre súlyosbodó scoliosis, következményes cor pulmonale. Napjainkban is végezhetnek még thoracoplasticát, melynek indikációja a pleuralis maradványüregek zárása és bizonyos mellkasfalat is érintő tumoros folyamatok szelektált esetei.

5.1.1.6. Instabil mellkas

Egyik vagy mindkét oldali sorozat, ablakos bordatörés illetve kapcsolódó sternumtörés esetén a mellkas statikailag instabillá válik. A tompa mellkasi sérülések mellett tüdőcontusiot, haemothoraxot és pneumothoraxot is okozhatnak. A beteg légzési munkavégzésre szinte képtelen, expectorálni nem tud. Mindezek következménye a kombinált, obstruktív-restriktív légzészavar, légzési elégtelenség. A terápia célja a légzési elégtelenség megszüntetése, szükség esetén intubálással és gépi lélegeztetéssel, valamint az instabil mellkas műtéti stabilizálása. A mortalitás igen magas, kb. 30-40%.

5.2. Inhalált anyagok okozta acut tüdőkárosodás

5.2.1. Nem cardialis tüdőoedema Dr. Brugós László

A légvétellel a légutakba és az alveolusokba bejutott, a levegőben jelenlevő különböző szerves és szervetlen anyagok egy része a nyálkahártyát károsíthatja, más részük pedig mélyre - az alveolusokba - jutva az alveolocapillaris membrán laesioját idézheti elő.

Ez a folyamat nagyban függ az adott anyag fajtájától, koncentrációjától, expozíciós idejétől, az adott nyálkahártya állapotától és védekezőképességétől (keringés, macrophagok, monocyták, csillószőrök működése, stb.).

5.2.2. Hörgő-irritánsok hatása

Kisebb mennyiségben és koncentrációban belégzett anyag csak a nyálkahártya irritációját váltja ki, köhögési ingert és esetleg nagyobb mennyiségű váladéktermelést okozva. Ha ezt a védekezőmechanizmust az adott anyag túllépi, akkor gégegörcs, gégeoedema vagy hörgögörcs is keletkezhet, ami a fokozódó köhögés mellett ziháló, spasticus légzést és jelentős fulladást eredményezhet.

Amennyiben a hörgőspasmus erőteljes és hosszantartó, úgy hypoxaemiát is okozhat. A fenti tüneteket előidéző irritánsok elsősorban klórtartalmú gázok (igen gyakori a sósav és a Hypo összeöntésekor felszabaduló klórgáz okozta „háztartási” baleset), valamint a kéndioxid, a különböző nitrózus gázok (a nitrogén oxidjai, az N₂O-t kivéve), valamint a harci gázok egy csoportja (pl. yperit).

5.2.3. Alveolaris károsodás

Ha a belégzés hosszabb ideig tartott, és kellő koncentrációban volt jelen a mérgezést okozó anyag, akkor az alveolocapillaris membránra gyakorolt közvetlen károsító hatás következtében folyadék léphet ki az alveolaris térbe tüdőoedemát okozva (NKTÖ: nem-kardiális tüdőoedema). Az így keletkezett tüdőoedema tünettana annyiban különbözik a cardialis eredetű tüdőoedemától, hogy nem tudunk balkamra-elégtelenséget okozó tényezőt kimutatni, mint például hypertonia, mitralis vitium, vagy coronaria-keringési elégtelenség. Az alveolocapillaris barrier megvastagodása következtében hypoxaemia léphet fel. Definitív membránkárosodás esetén a hypoxaemia tartós és súlyos, előbb hypo-, majd hypercapniával együtt észlelhető (ARDS). A fokozódó fulladás, az orthopnoe, a tüdő felett észlelt diffúz, nedves szörtyörejek gravis kisvérköri pangáskor v. tüdőoedemában észleltre hasonlítanak, és sokszor megtévesztően hatnak. A nem cardialis eredetű tüdőoedema légzési és később keringési elégtelenséget okozhat, amennyiben nem lépünk közbe az adequat kezeléssel.

5.2.4. Speciális inhalatív mérgek

Egy ilyen gáznak, a CO-nak (szénmonoxid) van különös jelentősége, tekintve, hogy az általa okozott mérgezés ma sem ritka, a gáz maga színtelen, szagtalan (bár forrása, a rosszul működő és szellőző kályha, az ún. városi gáz, a tökéletlen égés jellegetes szúrós szagú gázokat is produkál), a mérgezés tünetei alattomosan fejlődnek ki, s a már eszméletlen beteg megmentésére tett kísérlet ma is gyakran kudarcra végződik. A CO a haemoglobinhoz kötődik, s ahhoz 200-szor nagyobb az affinitása, mint az oxigéné. Ez azt jelenti, hogy ha a belégzett levegő 0,1% CO-t (és 20% O₂-t) tartalmaz, a haemoglobin már fele-fele arányban

köt O_2 -t és CO-t. A CO-t kötő haemoglobin O_2 felvételére nem képes, szerkezete azonban az oxigént kötőéhez hasonló, így cyanosis nem jelzi a CO mérgezést.

A széndioxidmérgezés rosszul szellőző, főleg széntüzelésű kályhák környezetében, valamint borospincékben az újbor „forrása” idején fordul elő. A tünetek hasonlóak, az előbbivel ellentétben azonban jellemző lehet a cyanosis. A CO_2 az égést nem táplálja, az O_2 -nél nehezebb, a helyiség alján gyűlik össze, így jelenlétét előre tartott égő gyertyával ki lehet mutatni (a gyertya elalszik). A CO_2 nem okoz maradandó légúti károsodást vagy tüdőoedemát, szemben a fent említett irritatív anyagokkal.

5.2.5. Terápia

- a.) Első lépés a beteg kimentése a gázzal szennyezett területről (téli rosszul működő szénfűtéses kályhák okozhatnak CO mérgezést), de előfordul zárt ajtó mögött gépkocsit szerelő egyén esetében is. Különböző erős gázokat kibocsájtó tisztító oldatok használatakor otthon, zárt térben szabadulhat fel HCl vagy H_2SO_3 stb.)
- b.) A légutak megtisztítása (szükség esetén leszívás).
- c.) Oxigén (CO esetén tiszta oxigén, CO_2 esetén túlnyomásos oxigén vagy levegő) belélegeztetése. ARDS esetén a tartós, magas FIO_2 -jú levegő belélegeztetésének káros hatása is lehet a keletkező szabad oxigénradikálok következtében, mégsem nélkülözhető. A vérgázértékek, a pH, valamint Hgb, Htc és fvs érték ellenőrzése szükséges. Toxicológiai vizsgálatra mindig küldjünk anyagot.
- d.) CO mérgezés esetén methaemoglobin-képző anyag adása, ha ez nem elég, sz.e. vércsere szükséges!
- e.) Gyógyszeresen: A nyálkahártya irritációt antihisztamin, calcium adásával enyhíthetjük, de mindeneelőtt corticosteroidot kell adnunk, ugyanis a nem kardiológiai eredetű tüdőoedema kezelése nem diureticum adásából áll, hanem kellő mennyiségű corticosteroid alkalmazásából, ami csökkenti a gyulladáshoz vezető komponens hatásait, az alveolocapillaris membrán kórosan fokozott permeabilitását, és megelőzi az esetleges ARDS-t. Javasolt antibiotikum adása preventív jelleggel, ti. a sérült nyálkahártya ill. alveolaris membrán behatolási kaput jelent a különböző mikroorganizmusok számára, melyek szaporodásának a corticosteroid terápia is kedvez.

A betegek minimum 24-48 órás megfigyelése indokolt, mivel később is felléphetnek nemcsak légzőszervi, hanem idegrendszeri szövődmények is.

Ha a belégzés zárt helyiségben következett be, rendszerint súlyosabb tünetekkel és következményekkel kell számolnunk.

5.3. Fistulák és légúti idegentestek Dr. Fodor Andrea

5.3.1. Hörgőrendszeri fistulák

A fistula, magyarul sipoly rendellenes járat két, rendszerint üreges szerv, vagy valamely szerv és a külvilág között.

Előfordulhat fejlődési rendellenességként is. A primitív előbelet a negyedik gesztációs héten egy septum két részre osztja, az elülső légsőre és a hátulsó nyelőcsőre. Ennek a folyamatnak a rendellenességei hozzák létre a nyelőcső elzáródás és a tracheoesophagealis fistula kombinációit.

Ezek megoldása általában sebészi. (Részletesebben lásd gyermekgyógyászati tankönyvek.)

Gyakoribb azonban, hogy a két szerv valamelyikének pusztító betegsége vagy sérülése okozza. Jelentősége, hogy mindkét szerv funkcionális zavarát idézheti elő, és közvetlen életveszéllyel járó szövődmények forrása lehet.

5.3.1.1. A hörgőrendszeri fistulák fajtái, diagnosztikája és kezelése

Az érintett szervek szerint beszélhetünk:

1.) tracheo(broncho)-oesophagealis fistulákról, melyeket felnőttkorban manapság leggyakrabban tumorok, főképp nyelőcsőrák okoznak. A nyelőcső rosszindulatú daganatainak mintegy harmada infiltrálja a légutakat is. A tumor előrefelé, a trachea v. a bal főhörgő hátsó fala irányába növekszik, azt destruálja, majd a tumor belseje nekrotizál. A dorsál felé terjedő trachea- vagy hörgőtumor, az áttétes nyirokcsomók is a nekrotizáló tumorszövet révén hozhatják létre a sipolyt. Az így kialakuló fistula tünetei evés vagy ivás kapcsán fellépő ingerköhögés, illetve aspirációs pneumonia. Magas láz, elesett állapot, alsólebenyi tüdőinfiltratum megjelenése kíséri a folyamatot. Gyakran a beteg szegycsont mögötti, állandó, égő-nyomó fájdalomról panaszkodik. Szövődményként tüdőtályog, sepsis alakulhat ki. Diagnózist a jellemző tünetegyüttes, az alapbetegség ismerete, a nyeletéses röntgenvizsgálat (a lenyelt kontrasztanyag a tüdőbe jut; ha fistulára van gyanú, csak vízdékes kontrasztanyagot használjunk!), a bronchosopia és az oesophagosopia adhat.

Kezelése – ha az alapbetegség inoperabilis, s többnyire az – konzervatív ill. tüneti:

- a.) A passage helyreállítása és a tüdő védelme a nyelőcsőbe húzott stent-tel; ha ez nem megy, gastrostoma biztosítása és váladékszívás a hörgőrendszerből, esetleg endobronchialis stent.
- b.) Antibiotikus kezelés (pneumóniának, tályognak ill. szükség szerint sepsisnek megfelelően kezeljük).
- c.) Táplálás, folyadékpótlás, sz.e. transfusio.

2.) Ugyancsak tracheo(broncho)-oesophagealis, v. gyakrabban csak tracheo(broncho)-mediastinalis fistulát idézhet elő tartósan intubált, legyengült, rossz keringésű betegeken a trachea hátsó falának nekrozisa. A nekrozis a tubus, rendszerint a tubus-mandzsetta okozta nyomás miatt következik be. Ennek a veszélye különösen akkor nagy, ha egyidejűleg a nyelőcsőben is van gyomorszonda, és így a közös fal kettős nyomásnak van kitéve. Amíg a tubus a helyén van, a beteg a fistulára nézve tünetszegény, legfeljebb fokozatos állapotromlás, később mediastinitis tünetei jelentkeznek. A mediastinumban felgyűlő gennyes váladék a tubus elmozdításakor betör, beömlik a hörgőrendszerbe. A folyamat bronchoscopiával, a tubus időleges eltávolításával tisztázható. Gyógyítása igen nehéz, s csak akkor reményteljes, ha a háttérben nem tumoros betegség áll. A kisebb (max. 1-2 mm átmérőjű) fistulák bronchoscopos úton beragaszthatók, nagyobb fistulanyílás esetén egyetlen esély, hogy a nyílást kívülről pleura-folttal vagy szintetikus folttal sebészileg befedik.

3.) Broncho-pleuralis fistula: összeköttetés a hörgőrendszer és a pleurazsák között; súlyos, abscedáló pneumóniák, néha tumorok okozzák. Pneumothorax vagy bármilyen jellegű mellkasi folyadék, makacs infiltratum, nem gyógyuló pneumonia jellemzi. A fistulát tartalmazó tüdőegység tönkremegy; masszív antibiotikus előkezelést követően sebészi eltávolítása javasolt, amennyiben lehetséges.

4.) Broncho-pulmonalis fistula: az előbbihez hasonló patomechanizmussal jön létre, de a folyamat a visceralis pleurán nem tör át. Általában tályogképződéshez vezet. Az előbbieken kívül a hörgőfalat átütő, hegyes vagy éles aspirált idegentestek is okozhatják. A 3-4. diagnosztikájához bronchosopia, bronchographia szükséges. Kezelése (az esetleges idegentest eltávolítását követően) a tályogoknál leírtak megfelelő.

5.) Mellkasfali fistulák: okozhatja sérülés (bordatorés, külső, szúrt sebek) de lehet tályog, caverna, empyema külvilágba törésének vagy mellkasfali tumoroknak a következménye is.

Néha jellemző módon a korábbi, gyógyult hegek területén keletkezik (korábbi mellkasi drainage, stb.). A járat néha „csak” a mellüregbe vezet, máskor azonban a visceralis pleura is sérült (itt is gondoljunk a korábbi drainage következményeire!). A külvilágba vezető nyílást kellő előkezelés után sebészileg zárni kell.

6.) Postoperatív fistulák: itt rendszerint ún. csonk-elégtelenségről (helyesebben varratelégtelenségről) van szó. Az eltávolított tüdőrészlethez vezető hörgőt elvarrják; előfordul azonban, hogy a gyulladt vagy egyéb módon sérült hörgőfal a varratot nem tartja meg, s a varratvonalban rés keletkezik. Ilyenkor a hörgőrendszer a mellüreggel összeköttetésbe kerül, s az utóbbi rendszerint befertőződik (empyema keletkezik). A hörgőcsonk kinyílása, a hörgőanastomosis varratelelégtelensége potenciálisan életveszélyes állapotnak felel meg, ezért mielőbbi diagnózis fontos és feltétele az adekvát kezelésnek. Diagnózisát bronchosopia, bronchographia biztosítja. Megoldása egyrészt az empyema kezelése (mellkasi drainage, kombinált parenteralis antibiotikus kezelés), másrészt a fistula megszüntetése. A kicsi (3 mm-nél nem nagyobb) fistulanyílás Histoacryl vagy Tissucol szövetragasztóval bronchoscopos úton beragasztható, a nagyobbak csak sebészi úton (újabb varrat, vagy ún. „folt” felvarrása).

5.3.2. Légúti idegentestek

Az alsó légutakba aspirációs mechanizmussal, félrenyeléssel kerülhet folyékony váladék, pépes étel, valamint szilárd idegentestek.

A gyomortartalom aspirációjával találkozunk altatott beteg intubációjakor, vagy más okból eszméletlenné vált betegnél. A gyors bronchoscopos leszívás, nátrium-bikarbonátos vagy fiziológiás sószóval történő hörgőöblítés megelőzheti a további szövődményeket (tracheobronchitis, pneumonia, ARDS).

A nem szilárd anyagot aspirálók jellemző módon a gégebeteg, nyelősöbetegek, a mellkasi műtétek postoperatív szakában levők és a tartós intubáláson átesettek közül kerülnek ki.

Az idegentest-aspiráció legtöbbször véletlen, és többnyire valamilyen ételdarab (leggyakoribbak a csirkecsont, halszájka), fogak „félrenyelését” jelenti felnőtteknél.

Az aspiratio predilekciós helye – anatómiai okokból – a jobb alsólebeny(-hörgő).

A szilárd anyagú aspiratum – gyümölcs magja, csontdarab – a gégében elakadva, azt elzárva ill. gégeödemát provokálva fulladásos halált okozhat, különösen kisgyermeknél.

A légúti idegentestek előfordulása gyermekkorban gyakoribb, főleg az 1-3 éves korosztályt érinti.

Gyermekeknél inkább érintettek a proximális légutak, a tünetek hevesebbek és a játékdarabok, olajos magvak a leggyakoribb aspiratumok.

Gyermekek esetében radiológiai vagy klinikai tünet nélkül is kötelező a bronchosopia idegentest aspiratio gyanúja esetén.

A felnőtteknél észlelhető szerényebb tünetek oka elsősorban a distálisabb impactálódás. Az idegentest általában a tracheába, onnan a jobb főhörgőbe, a bronchus intermediusba majd a jobb alsólebenyhörgőbe kerül, itt elakad, a hörgőnyálkahártyába ágyazódik.

A diagnózishoz a legtöbbször igen jellemző anamnesis (étkezés közben hirtelen jelentkező, erős köhögés, fulladás) valamint az ennek nyomán végzett bronchosopia vezet. Mellkasröntgen felvételen adhat az idegentest árnyékot, látszódnak atelectasia, az érintett oldalon lefeszített rekesz. Mellkas átvilágításkor észlelhető a Holzknecht-Jacobson tünet: azaz belégzésben a mediastinum a kóros oldal felé lendül, valamint a paradox rekeszmozgás.

Krónikus esetben az idegentest fulladást, vérzéseket, állandó köhögési ingeret idézhet elő, de egy idő után a beteg „megszokhatja”, s csak a makacs, elhúzódó pneumonia, azonos helyre lokalizálható fizikális és mellkasröntgentünetek, gennyes-vércsíkos köpet hívhatja fel rá a figyelmet. Ha a félrenyelte étel zsíradékot is tartalmaz, körülötte ún. lipid-pneumonia alakul ki.

A légutakban levő idegentest továbbá bronchiális hyperreaktivitást, asthmikus tüneteket okozhat, de amyloidosist is leírtak már. Ha az aspiratum szerves anyag, tartós immunbetegséget is provokálhat. A vastartalmú tabletták oxidációt, fibrotikus reakciót hoznak létre.

Az idegentestet tehát el kell távolítani, lehetőleg minél korábban, akkor is, ha a betegnek akut panaszt éppen nem okoz, a szövödmények megelőzése érdekében. Többségük fiberscopes eszköztár segítségével kiemelhető a légutakból, de merev (rigid) bronchoscopra is szükség lehet. Merev bronchoscop használata során kisebb a légutak sérülésének a veszélye, a rigid bronchoscop kimetszője v. idegentest-fogója nagyobb, mint a fiberscopé és a beteg is jobban tolerálja így a manővert. Gyermekeknél elsősorban a merev bronchoscop javasolt.

Az inveterált, erősen beágyazódott idegentestek egy része csak mûtéti úton (thoracotomia) távolítható el.

5.4. Obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) Dr. Szücs Ildikó

Az alvás alatti légzészavarok (**sleep-related breathing disorders - SRBD**) az alvás során, részben annak következtében fellépő kóros légzésformák. Az alvásfüggő légzészavarok csoportjába különböző etiológiájú betegségek tartoznak, melyek alvás alatt a ventiláció zavarához vezetnek. A betegségcsoport eltérő patomechanizmusú több szindrómából, illetve azok alcsoportjaiból áll. Az alvás során észlelhető légzési problémák az átmeneti horkolástól kezdve a legsúlyosabb megbetegedést okozó alvási apnoéig tartanak. Gyakoriságuk, súlyos szövödményeik, jelentős életminőséget rontó hatásaik révén a társadalom szempontjából kiemelt jelentőségűek. Bizonyítottan a kardiovaszkuláris és a cerebrovaszkuláris kórképek rizikófaktoraik. A napközbeni aluszékonyság szindrómák következtében számos neuropszichiátriai szövödmény kialakulásával (kognitív hanyatlás, depressziós tünetek, teljesítménycsökkenés, memóriazavarok, koncentrációs nehézségek stb.) járhatnak. Oki szerepe jelentős a súlyos következménnyel járó közlekedési, háztartási, munkahelyi balesetek és a munkahelyi, iskolai teljesítményromlás kialakulásában.

Légzészavarok felosztása

- **Obstruktív alvás alatti légzészavarok**
 1. Felső légúti rezisztencia szindróma
 2. Obstruktív alvási apnoe-hypopnoe szindróma (OSAS, OSAHS)
- **Centrális alvás alatti légzészavarok**
 1. Centrális alvási apnoe
 2. Cheyne-Stokes típusú periodikus légzés
 3. Magaslatti periodikus légzés
- **Alvásfüggő hypoventilláció szindrómák felosztása**
 1. Alvásfüggő idiopathiás non-obstruktív alveolaris hypoventilláció
 2. Congenitális centrális hypoventilláció
 3. A tüdőparenchyma, vagy a pulmonalis keringés sérülése következtében kialakuló alvásfüggő hypoventilláció/hypoxaemia
 - interstitialis pneumonia, extrinsic allergiás alveolitis, cysticus fibrosis, pulmonalis hypertonia
 4. Alsó légúti obstrukció következtében kialakuló alvásfüggő hypoventilláció
 - COPD, asthma bronchiale, emphysema pulmonis, bronchiectasia
 5. Neuromuscularis betegség és mellkasi deformitás kapcsán kialakult alvásfüggő hypoventilláció

- elhízás, kyphoscoliosis, AML, SM, myasthenia gravis,, tárolási betegségek (pl. Pompe-kór)

Az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) mind gyakorisága, mind következményei miatt kiemelt jelentőségű kórkép az alvászavarok körében. Számos funkciózavarral jár, hosszú távon fokozott morbiditással és mortalitással társul. Alvási apnoés betegekben a hipertensio prevalenciája kétszeres, a szívbetegségeké háromszoros, az agyi vaszkuláris történéseké négyszeres a normál lakossághoz hasonlítva. A kezeletlen obstruktív alvási apnoe a miokardiális infarktusz, agyi vaszkuláris betegség fokozott kockázatával, szívelégtelenséggel, szívizomelfajulással jár. Epidemiológiai, morbiditási, mortalitási és szociális következményeit tekintve az obstruktív alvási apnoe képezi az alvás alatti autonóm funkció legjelentősebb zavarát. Az OSAS az életminőséget kedvezőtlenül befolyásoló, hosszabb távon az életet veszélyeztető betegség!

OSAS epidemiológiája

Az alvásfüggő légzészavarok leggyakoribb formája, ami az összes kórkép csaknem 80%-át teszi ki, az alvási apnoe obstruktív formája. Gyakorisága az átlagpopulációban azonos a diabetes mellitus és az asthma bronchiale gyakoriságával. Az össznépeségben **gyakorisága 2-4%**. A 30 és 60 év közötti férfiak esetében gyakorisága 2-2,5-szeresre növekszik, a nők esetében 1-2% körül marad. Az életkor előrehaladtával a betegség gyakorisága mindkét nemben fokozatosan emelkedik, 60 éves korcsoport felett éri el platóját. Menopausa utána a nemek közti különbség kiegyenlítődik. Hajlamosító tényezők közül kiemelendő az alkohol, szedatívumok, hypnoticumok, kimerültség, kövértség.

Patomechanizmus

Az OSAS kulcsmomentuma a garat felső-középső részének (oropharynx) alvás - kevésbé nonREM, főleg REM - alatti elzáródása. Az ellazult garatfalat a nagy sebességgel beáramló levegő a Bernoulli törvény értelmében összeszívja, azok összefeksznek, s elzárják a levegő útját. Progresszívan növekszik az intrathoracalis nyomás és a légúti obstrukció legyőzésére fokozódik a légzési munka. Az éjszakai légzészavar velejárója, a vér normális oxigén szintjének kóros csökkenése. Az apnoék a szimpatikus idegrendszeri aktivitás rövid, de kifejezett fokozódását, vasoconstrictiót, és átmeneti szisztémás hipertensiot eredményeznek. Apnoe alatt intermittáló hypoxaemia, bradycardia, pulmonális vasoconstrictió, a szív perctérfogat jelentős csökkenése és éjszakai szívritmuszavar lép fel. A hatékony kezelés elmaradása életveszélyes állapothoz, éjszakai váratlan halálhoz vezethet. Különösen súlyos állapot alakulhat ki, ha az alvási apnoe tünetegyüttes krónikus légzőszervi, mellkasdeformitással járó, neuromuszkuláris vagy szív-keringési megbetegedéssel (emphysema, krónikus obstruktív bronchitis, athma bronhiale, cysticus fibrosis, kyphoscoliosis, dilatatív kardiomiopátia) társul. A légúti obsructio háttérében számos ok állhat úgymint, alkati (rövid, vastag nyak, obezitás, nagy nyelv, hipertrófiás, kicsi állkapocs, stb.), funkcionális (hanyattfekvő helyzet, szedatívumok, altatók, alkohol, béta-blokkolók), de állhat a háttérben szekunder ok (gyulladások, szöveti degeneráció, kóros szövetszaporulatok, nagy tonsillák, retrosternális strumák, tumorok, felső légutak egyéb jellegű kóros beszűkülései) is.

OSAS klinikai jelei, tünetei

1. Kifejezett napközbeni alváshajlam

A legtöbb OSAS beteg napközben szellemi-fizikai fáradékonyságról panaszkodik, jellemző lehet, hogy a folyamat előrehaladásával egyre inkább mind váratlanabb helyzetekben alszik el.

2. Hangos horkolás

3. Ingerlékenység, mentális problémák, hangulati nyomottság

4. Nyugtalan alvás, durva, fuldokló, csapkodó mozgások, izzadás

5. Egyéb jellemző tünetek:

- Hipertónia többnyire terápia rezisztens jelleggel, ischaemiás szívbetegség, ritmuszavarok, cardiovascularis szövödmények (Az OSAS betegek közel 80%-a hipertóniás, a hipertóniások 30%-a OSAS-ban szenved).
- Szívelégtelenség (bal kamrai systolés/diastolés funkciózavar)
- Atherosclerosis, ISZB
- Insulin rezisztens diabetes
- GERD tünetek
- Szexuális zavarok (impotencia)
- Reggeli szájszárazság
- Reggeli zavart, tompult állapotok, fejfájás
- Tanulási képesség csökkenése, memóriazavarok
- Koncentrációképesség-csökkenés, reakcióidő-lassulás

A fenti tünetek miatt a beteg személyisége megváltozik, intellektuális teljesítménye csökken, gyakran okozói autóbaleseteknek, háztartási baleseteknek.

Diagnosztika

Többszintű szűrési hálózat

I. Házi orvosok, foglalkozás-egészségügyi orvosok

-kérdőíves, fizikális szűrés

II. Ambuláns centrumok (szakrendelések, tüdőgondozók)

- I.+ szűrő-poligráfok

III. Alvásdiagnosztikai centrumok

- kardiopulmonális poligráfia, Poliszomnográfia, MSLT, MWT, SIT

A diagnosztikus vizsgálatok a céljuk szerint két csoportba sorolhatók.

Az egyik csoportot képezik a szűrővizsgálatok, melyek a lakosság körében a SRBD-re gyanús betegek kiemelését és a veszélyeztetett betegek kimutatását teszik lehetővé.

Ezek alapja a részletes anamnézis, a társbetegségek ismerete, ill. a fizikális vizsgálat:

- BMI – obezitás, mellkasdeformitás észlelése
- Nyakkörfogat – mérés
- Orrlégzés, garat vizsgálata
- Craniofacialis struktúra
- Cor pulmonale tünetek

A szűrés kapcsán kiemelt betegeknél a diagnosztikus vizsgálatok másik csoportját alkotó műszeres vizsgálatokkal lehet igazolni a SRBD-et. Az alvási apnoe vizsgálata alváslaboratóriumban történik. Az alvásvizsgálat szakszemélyzet folyamatos felügyelete mellett végzett **teljes éjszakás, minimum 12 csatornás poliszomnográfia**t jelent. A légzészavar és annak közvetlen szív-, keringési valamint központi idegrendszeri hatásának kimutatását számos élettani paraméter alvás alatti folyamatos, egyidejű mérése teszi lehetővé. Ennek során számítógéppel vezérelt többszörös poliszomnograph (PSG) rögzíti a légzést, szív működést, agytevékenységet és az izomaktivitást. Kimutatható a kóros légzésforma

(apnoe, hypopnoe, horkolás), meghatározható a súlyosságuk és megállapíthatók az alvási struktúra változásai is.

Diagnosztikus kritériumok OSAS

A diagnózis felállításához mindhárom kritériumnak teljesülnie kell:

1. Parancsoló napközbeni aluszékonyság, mely esetében egyéb oki tényező kizárható.
2. Legalább kettő az alábbiak közül:
 - fuldokló, kapkodó légzés alvás alatti ismételt jelentkezése
 - ismételt éjszakai felébredés
 - nem frissítő alvás
 - napközbeni leküzdhetetlen fáradékonyság
 - csökkent koncentrációs képesség, és memória
3. Az éjszakai polyszomnográfias/poligráfias monitorozás alvásóránként minimum öt obstruktív légzéscsökkentés eseményt igazol (AHI>5).

Apnoe-hypopnoe index (AHI): Az apnoés és hypopnoés epizódok összegének alvásóránkénti átlaga.

Kezelés

Az SRBD-k ellátása alapvetően az egyes légzéscsökkentés formáknak megfelelő szintű, korrekt diagnosztikán nyugszik. Minden egyes beteg esetében számítani kell és lehet arra, hogy az SRBD több formája, esetleg más alvás-ébrenléti zavarok, nem utolsósorban súlyos kísérőbetegségek (nagyreszt kardiológiai, pulmonológiai és neurológiai) is jelen vannak, melyek, egyrészt behatárolják a célzott terápia lehetőségeit, másrészt szakmafüggő ellátási módok bevonását is igénylik.

Terápiás cél:

A légzéscsökkentés teljes megszüntetése

- Nappali tünetek, fokozott baleseti rizikó megszüntetése
- Egészségügyi szövődmények megelőzése

A beteg számára tolerálható kezelés megválasztása

A compliance ellenőrzése

Gondos betegkövetés

Terápiás lehetőségek:

- **I. testsúlycsökkentés**
- **II. pozícióterápia, egyéb tényezők** (háton fekvő pozíció kerülése /teniszlabda/párna/, emelt fejhelyzet, ill. esti alkoholfogyasztás kerülése, GERD kezelése)
- **III. intraoralis eszközök** (Mandibular advancement device (MAD)-gátolja a mandibula hátraesését)
- **IV. gégeszeti terápia** - egyértelmű, légutat szűkítő eltérés, CPAP intolerabilitás esetén (nazális rekonstrukció és a garatbemenetet érintő beavatkozások, maxillomandibularis osteotomia (MMA))
- **V. légsinterápia**
- **VI. gyógyszeres kezelés?** - jelenleg nem ismerünk olyan gyógyszert, amely kifejezetten csökkentené az AHI-t, pozitív hatással bírna az alvásminőségre és a nappali tünetekre, szedése pedig hosszútávon tolerálható lenne.

OSAS definitív kezelése

A légzéscsökkentés megfelelő terápiabeállítás esetén teljes mértékben megszüntethető, az egészségügyi és baleseti kockázatnövekedés jelentősen mérsékelhető, ill. normalizálható.

Légsínterápia – CPAP: oronazális pozitív nyomású kezelés folyamatos nyomásértéket biztosító formája. A leghatásosabb módszer a felső légutak mechanikus nyitva tartása pneumatikus szelezés által. A folyamatos pozitív légúti nyomás (continuous positive airway pressure-:CPAP) alkalmazása mechanikusan nyitva tartja a légutakat, és így megakadályozza az alvás alatti dinamikus felső légúti obstrukciót. A légzésszavar megszűnése az alvási struktúra gyors normalizálódását is eredményezi, így a betegek nappali aluszékonysága is hamarosan csökken. Mivel a pozitív nyomás alkalmazása nem kívánt kardiopulmonális következményekhez vezethet, a terápiás nyomás titrálását a kardiorespiratórikus funkció folyamatos ellenőrzése és orvosi felügyelet mellett, alváslaborban kell elvégezni. A hatásos kezeléssel a betegek panaszai és a kísérő betegségek nagy része is megszüntethető, az időben elkezdett terápiával a szövődmények megelőzhetők.

Indikációk:

Súlyos OSAS

Középsúlyos OSAS, amennyiben

- Az alábbi társbetegségek közül legalább egy bizonyított:

Hypertonia, COPD, cor pulmonale, alvásfüggő szívritmuszavarok, pitvarfibrilláció, TIA, Stroke, RIND, ISZB, lezajlott myocardialis infarktus, vagy a metabolikus szindróma bizonyított

- Amennyiben klinikai és neuropszichológiai vizsgálatokkal progresszív kognitív deficit bizonyítható és az értelmi hanyatlás egyéb okai kizárhatók.

Enyhe OSAS, amennyiben az alternatív megoldások nem alkalmazhatók, vagy eredménytelenek, ill. a beteg intellektuális teljesítményt igénylő és/vagy veszélyeztető munkakörben dolgozik.

Összefoglalás

A helyesen megválasztott kezelés nagyon sok alvási apnoés beteg számára - akik különféle okok miatt munkaképtelenné, társadalomképtelenné válnak - egyúttal a rehabilitációt, az életminőség javulását is jelenti. Az alvás alatti légzésszavarok többlépcsős diagnosztizálása, kezelése és gondozása csak megfelelő diagnosztikus és terápiás feltételek mellett, jól képzett, az alapellátásban illetve a szakrendelőkben dolgozó orvosok és szakszemélyzet együttműködésével oldható meg.

5.5. A dohányzás **Prof. Dr. Szilasi Mária**

5.5.1. A dohányzás története, kultúrája

A cigaretta fő komponense a dohány, Amerikából származik és alkalmazása az ősi indián kultúrákban már a kontinens felfedezése előtt is több évszázados múltra tekintett vissza. Európában Kolumbusz révén ismerték meg ezt a különös szokást, bár régészeti kutatások alapján ismeretes, hogy agyag- és bronzpipákat már a Kr.e. 5. században is használtak. Különféle szárított növények (pl. ciprusfű, kender, levendulalevél) füstjét szívták a barbárok, kelták, szkíták, ókori görögök is, többnyire valamilyen betegség vagy kóros állapot orvoslása céljából.

Európában a dohányzás a 16. században kezdett elterjedni és a 17. század elejére az egész kontinensen szenvedéllyé vált. Szerepet tulajdonítanak ebben Jean Nicot-nak, akinek a nevéből később a nikotin szó is származott. A dohányzás az arab kereskedők révén a távolkeletre is eljutott.

Legősibb formái a pipázás, a dohány rágása (bagózás) és a tubákolás. Ez utóbbi a porrá zúzott dohány orron keresztüli felszívását jelenti. A szivar szintén régi találmány és a 19. század közepéig a nyugat-európai elit szórakozása volt. A vízpipázás főleg a mohamedán országokban terjedt el. Ennek során egy vízzel félig feltöltött tartályon keresztül szívják be a dohányfüstöt, ami így hűvösebb és kevésbé maró. A cigaretta a 19. században jelent meg, a legenda szerint katonák gyártmánya volt és az első világháború után végképp elterjedt. Úri körökben a szipkázás hódított, a dohány szájjal való érintését póriásnak vélték. Ahogy egyre nagyobb mértéket öltött ez a szenvedély, a 20. század közepére az orvostudomány számára is egyértelművé vált jelentős egészségkárosító hatása, és a témával kapcsolatban 1938-ban jelentek meg az első tudományos jellegű publikációk.

5.5.2. A nikotin és hatásai

A nikotin a dohánynövény levelének alkaloidja és a dohányfüst aktív hatóanyaga. Színtelen, lúgos kémhatású, olaj sűrűségű folyadék, vízben és zsírokban egyaránt jól oldódik.

A dohánylevél nikotintartalma 1-4%, az elégett dohány nikotintartalmának 30-60%-a kerül a füstbe és a dohányzás módjától függően (lassan, gyorsan vagy tüdőre szívva) annak 20-90%-a kerül a szervezetbe. Ezek alapján és a cigaretta nikotintartalmától függően egy szál elfogyasztását követően 1-4 mg nikotin jut be a dohányzó szervezetébe. A nikotin gyorsan kiürül, kisebb része a vizelettel választódik ki, nagyobb része pedig lebontásra kerül a tüdőben, májban és a vesében.

5.5.2.1. Nikotinreceptorok a szervezetben

A nikotin az idegrendszer nikotin-típusú acetilkolin receptorain hat. Normál körülmények között az acetilkolin – mint ingerületátvivő anyag – a központi és vegetatív idegrendszerben a receptorokhoz kötődve depolarizálja a sejtmembránt, ezzel aktiválja a sejteket. Kis adagban serkentő, nagy adagban – ahogy a sejtek kimerülnek – gátló hatású.

A nikotinreceptorok megtalálhatók a központi idegrendszer egyes sejtjein, a vegetatív idegrendszer dúcaiban, a harántcsíkolt izomsejtek membránjában és a mellékvesévelő kromaffin sejtjein.

5.5.2.2. A nikotinfüggőség kialakulása

A tartós nikotinbevitel hatására csökken az agonistára adott biológiai válasz, a nikotinreceptorok deszenzitizálódnak. Ennek kompenzálására növekszik a receptorszám, upreguláció következik be. A legújabb kutatások szerint ez azonban nem a receptorok fokozott expresszióját vagy csökkent felületi turnover-t jelenti, hanem a nikotinkötő helyek számának emelkedését. Rendszeres dohányzás mellett kb. 7 nap alatt alakul ki, és absztinencia esetén 4-8 hét alatt szűnik meg.

Az örömszerzéssel járó tevékenységek a mezolimbikus dopaminerg pályarendszer excitációját fokozzák. Ez az ún. „reward” pályarendszer a közepagygi ventrális tegmentális areából (VTA) a nucleus accumbensbe (NAc), az amygdala egyes magjaiba, a hippocampusba és a frontális lebeny bizonyos részeibe vezető dopaminerg pálya. A jutalmazó pályarendszer legfontosabb neurotranszmittere tehát a dopamin, de a folyamatban részt vesz a GABA (γ -amino-vajsav), a glutamát és a szerotonin is, illetve számos megfigyelés utal a kannabionid- és az endogén opiát rendszernek az addikció kialakításában betöltött szerepére.

5.5.2.3. Nikotinmegvonási tünetek

A megvonási tünetek átmenetiek és néhány naptól akár néhány hónapig is eltarthatnak. Általában fokozatosan csökkennek a panaszok, majd elmúlnak, de előfordulhat hullámszó lefolyás is, felerősödhetnek a tünetek, majd ismét enyhülnek. Feszültség, nyugtalanság, idegesség, koncentrációképesség csökkenés, alvászavar, fejfájás, gyomor-bél panaszok jelentkeznek.

5.5.2.4. Nikotinmérgezés

A nikotin nagyon erős mérgező, gyorsan hat, halálos adagja 20-60 mg. Nemcsak inhaláció útján, hanem a bőrön keresztül is fel tud szívódni. Ezen a módon már néhány cseppje is halálos mérgezést okozhat. Ellenszere nincs, mérgezés esetén csak tüneti kezelést végezhetünk.

Az akut mérgezés tünetei a fejfájás, émelygés, hányás, hasmenés, hasi görcsök, szédülés, verejtékezés, gyengeségérzés. A fokozott aktivitást követően gátlás jelentkezik, sokk, majd keringés-összeomlás alakul ki. Ha nem áll be a halál, a nikotin hamar lebomlik és az állapot rendeződik.

A krónikus mérgezés tulajdonképpen a tartós dohányzás következménye, legjelentősebb veszélye a légzőszerveket károsító hatás.

5.5.3. A dohányzás hatásai, következményei

Magában a dohánylevélben is több ezer éghető anyag található, melyek a cigaretta szivása során, változó hőmérsékleten tökéletlenül égnek el és eredményük a dohányfüstben található mintegy 4000 komponens. A füstben a szilárd égéstermékek kolloidszemcsék formájában vannak jelen. Ezek egy részét a cigaretta filter kiszűri, a legkisebbeket azonban nem, így azok a légutakba kerülnek. A kátrány a vizes fázisban való elnyelődéskor keletkezik, amely szerves és szervetlen anyagok keveréke és nagyobb részt zsírosoldékony kémiai karcinogéneket tartalmaz (nikotinszármazékok, benzpirén, acetaldehid, cianidok, arzénszármazékok, kobalt, króm-, nikkel-, ólom- és higanyvegyületek stb.). A káros hatások három fő forrása a kátrányszármazékok, a hőhatás és pipázás során a mechanikus hatások.

Egyes vegyi anyagok koncentrációja a különféle cigarettákban széles határok között változhat, elsősorban a gyártási technológiától és a felhasznált dohánylevéltől függően. Az egészségkárosító hatás szempontjából ezeknek a mennyisége gyakorlatilag nem lényeges, a rákkeltő hatás szempontjából viszont a kátránytartalomnak kiemelt jelentősége van, ezt jelzi az „ultraalacsony”, „közepes” és „magas füsthozamú” felirat a cigarettákon.

A dohányzás egészségkárosító hatásával kapcsolatban Doll és Peto 1951-ben indított egy vizsgálatot közel 35000 dohányzó brit férfi orvos bevonásával. Számos részjelentést követően a vizsgálat 50 esztendeje alatt tett megfigyelésekből összeállított záróraportot 2004-ben közzétették. A dohányzás kóros vagy súlyosbító szerepét igazolták különböző daganatos, szív- és érrendszeri, légzőrendszeri, emésztőrendszeri, anyagcsere, idegrendszeri, mozgásszervi, szem és bőrbetegségek kapcsán.

Az alábbi fontos következtetéseket vonták még le:

- a dohányosok fele a dohányzás következményeként fog meghalni;
- a dohányosok általában 7,5 évvel rövidebb ideig élnek;
- az élettartam-csökkenés szoros összefüggést mutat a dohányzás mennyiségével;
- ha valaki 35 éves kora előtt abbahagyta a dohányzást, akkor hosszú távú életkilátásai majdnem azonosak azokéval, akik sosem dohányoztak.

5.5.3.1. A légzőszervek megbetegedései

A légutak nyálkahártyája a dohányfüstben lévő kémiai anyagok hatása miatt folyamatos gyulladásban van. Ennek következtében a nyálkahártya mirigyei kórosan átalakulnak és az általuk termelt váladék egyre sűrűbb, tapadósabb és nagyobb mennyiségű lesz. Emellett a dohányfüst direkt mérgező hatása is hozzájárul ahhoz, hogy a csillósörök mozgása megbénul és e két folyamat eredményeként a hörgők öntisztító működése kiesik. A felszaporodott, pangó váladékban a dohányfüstben lévő káros és rákkeltő anyagok lerakódnak, koncentrálnak, valamint a baktériumok is könnyebben megtelepednek és az egyébként steril hörgőrendszerben fertőzések alakulnak ki. A védekezőmechanizmusok károsodása következtében a rákkeltő anyagok közvetlenül érintkezhetnek a hámsejtekkel és ezek rákos elfajulásának kockázata sokszorosára nő.

A fent említett gyulladásos folyamatban a kis légutak izomzata is érintett lehet, mely súlyos esetben fibrózishoz vezethet, ezért dohányosokban gyakran alakul ki ez asztmához hasonló fulladáshoz vezető hörgőgörcs. A tüdő rugalmas állományának elvesztése emfizéma kialakulását eredményezheti.

A gyulladás és a tágulat következtében az alveulusok fala megfeszül, szakadékonnyá válik, nagyobb üregek alakulnak ki, a spontán ptx gyakoribbá válik. A kapillárisok száma és az aktív légzőfelület csökken, a gázcsere és a légzésfunkció romlik, hypoxia alakul ki. Ehhez még az is hozzájárul, hogy a dohányfüstben lévő szénmonoxid a hemoglobinhoz kötődve csökkenti a vér oxigénszállító kapacitását.

A dohányzással összefüggésbe hozható két legfontosabb légzőszervi betegség a krónikus obstruktív tüdőmegbetegedés (COPD) és a tüdőrák. A dohányzók aránya mindkét esetben eléri a 90%-ot, így a legjelentősebb etiológiai tényezőnek számít.

5.5.3.2. Egyéb légzőszervi betegségek és daganatok

Az asztma bronchiale és a dohányzás kapcsolata ma még kevéssé ismert, azt azonban már kimutatták, hogy a nem atópiás asztma kialakulásának egyik rizikófaktora, az asthmás rohamok súlyosságát pedig rontja. Az inhalációs és szisztémás kortikoszteroid kezelés hatékonysága a dohányos asthmásokban sokkal kisebb, mint nemdohányzó asthmásokban, a légzésfunkciót jóval kisebb mértékben javítja. A teofillin lebomlása felgyorsul a dohányzás hatására, ami a kezelés során szintén figyelembe veendő.

A sarcoidosis dohányosokban ritkábban fordul elő és kimutatták, hogy a sugárzás okozta pneumonitisszel szemben protektív szerepe van a dohányzásnak. Ha hiperszenzitív pneumonitis alakul ki, az antigénnel szembeni antitest titer alacsonyabb. Az immunválasz egyes lépéseit a nikotin illetve a dohányfüst olyan irányban befolyásolja (pl. csökkenti az interferon- γ expresszióját, gátolja a limfociták felszaporodását a tüdőben), hogy összességében anti-inflammatorikus hatást fejtenek ki. Ez magyarázhatja a sarcoidosis ritkább társulását a dohányzáshoz. Azonban ha ezek a betegségek mégis fellépnek, lefolyásuk sokkal súlyosabb, mint nemdohányzók esetében.

A tuberkulózis pozitív összefüggését a dohányzással számos vizsgálattal igazolták, bár az okait mindezülig nem sikerült felfedni. Sokan úgy vélik, hogy ez nem ok-okozati összefüggés, csupán arról van szó, hogy a dohányzás és a tbc az alacsony szociális csoportba tartozó, rendszeresen alkoholt fogyasztók körében nagyobb gyakorisággal fordul elő.

Egyéb légzőrendszeri elváltozások közül a rendszeres dohányzás a habituális horkolás tekintetében jelent fokozott kockázatot. A legfontosabb tényező a naponta elszívott cigaretták száma. Érdekes, hogy a dohányzástól leszokottakban nem csökken ennek a rizikója, ellentétben a dohányzás által okozott többi – nemcsak légzőszervi – megbetegedéssel.

Az ajak- és szájüregi rákok jelentőségét az adja, hogy morbiditási és mortalitási mutatóik az elmúlt évtizedben nagymértékben nőttek. A férfiak esetében ezen daganatok 90%-a, nők esetében 60%-a függ össze a dohányzással. A nemdohányzó populációval összevetve a kockázat két-háromszoros. Kialakulásában a dohányzás intenzitásának, azaz a naponta elszívott cigaretták számának van a legnagyobb szerepe. A keletkező daganat típusát a különböző dohányzási formák nagymértékben befolyásolják. Érdekesség, hogy azonos feltételek mellett a dohányzó nőkben a rizikó nagyobb, mint férfiak körében.

A gégerákos esetek száma a kilencvenes évek óta nem változott jelentősen. A dohányzás okozta kockázat mértéke azonban ebben a daganattípusban a legnagyobb, huszonnégyszeres a nemdohányzókhöz képest. Férfiak körében az esetek kétharmada, nőknél pedig egyharmada áll összefüggésben a dohányzással.

5.5.4. A passzív dohányzás, mint környezeti ártalom

5.5.4.1. A környezeti dohányfüst

Az égő cigarettából a dohányzó ember által beszívott füstöt nevezzük főfüstnek, a megszívások közötti időben a cigaretta égő végéből felszálló füstöt pedig a mellékfüstnek. A környezeti dohányfüstnek mindössze 10-20%-a a főfüst, nagyobb része mellékfüst. Összetételük minőségileg megegyezik, de az alkotórészek különböző arányban vannak jelen, melynek az az oka, hogy a főfüst keletkezésekor a cigaretta vége 900-1000 °C-on izzik, mellékfüst esetében pedig 600-700 °C-on. A mellékfüstben számos mérgező és rákkeltő anyag (pl. ammónia, nitrogén-monoxid, szénmonoxid) koncentrációja magasabb. A mellékfüst azonban jelentősen felhígul a környező levegőben, így a környezeti dohányfüstben alacsonyabb a koncentrációjuk. A passzív dohányzás egészségkárosító hatása ezért jóval gyengébb, de a hatások ugyanazok lehetnek. Egy dohányfüstös helyiség levegőjéből azonban néhány óra alatt annyi rákkeltő anyag kerülhet a passzív dohányosok szervezetébe, mintha több száz cigarettát szívtak volna el.

Az expozíció mérésére a vizelet kotininszintjének (a kotinin a nikotin metabolitja) meghatározása szolgál. Dohányosokban ez az érték 50 g/ml fölötti, környezeti dohányfüstnek ki nem tett nemdohányzóknál 2 g/ml alatt marad, passzív dohányzóknál pedig a két érték között van.

5.5.4.2. Passzív dohányzás hatásai

Az anya terhesség alatti passzív dohányzása is gyakran eredményez alacsony születési súlyt, a súlydeficit azonban csak mintegy fele-harmada az aktívan dohányzó anyák újszülöttjeinél megfigyeltekhez képest. A meconiumban kotinin mutatható ki. Az anya aktív dohányzása a magzat szempontjából passzív dohányzásnak minősül. A magzat oxigénellátása romlik, ugyanis a nikotin csökkenti az uteroplacentáris keringést, de maga is átjut is placentán. Az anyai hemoglobinhoz kötődött szénmonoxidnak szintén ilyen hatása van. Egyéb gyulladáskeltő és karcinogén anyagok is gátolják a magzat egészséges fejlődését, kóros elváltozások, különböző szerveket érintő fejlődési rendellenességek alakulhatnak ki. A magzati retardáció előfordulása arányos az anya cigarettafogyasztásával.

A hirtelen bölcsőhalál kockázata 2,5-3-szoros, ha dohányoznak abban a szobában, ahol a csecsemő tartózkodik.

A legkifejezettebb hatás dohányzó szülők gyermekein figyelhető meg, különösen vonatkozik ez az anyákra, hiszen ők több időt töltenek a gyerekekkel. 1,5-3-szoros a rizikó a légzőrendszer akut fertőzései (rhinitis, rhinoconjunctivitis, otitis media, bronchitis, pneumonia), asztma illetve asztmás gyermekek a roham kialakulásának tekintetében. Egyes légzésfunkciós paraméterek értékét is szignifikánsan alacsonyabbnak találták azoknál a

gyerekeknél, ahol az anya dohányzott, mint azoknál, akik otthonukban nincsenek kitéve passzív dohányzásnak. Gyakrabban fordul elő szívbetegség, tüdőrák és a gyermek maga is nagyobb eséllyel fog rászokni a dohányzásra. Fogorvoshoz is gyakrabban kell vinni ezeket a gyerekeket, ugyanis a szervezetükbe került nikotin megnehezíti a fluorid beépülését a fogzománcba és így többször alakul ki fogszuvasodás. Olyan gyermekek vizeletében is kimutattak kotinint, akinek a szülei a gyermek jelenlétében nem dohányoztak.

Felnőtteken is gyakrabban figyelhetők meg légzőszervi tünetek (köhögés, terhelésre jelentkező nehézlégzés), gyakoribb a COPD és az asztma előfordulása is. A habituális horkolás szintén gyakoribb a passzív dohányzóknál. Az ischaemiás szívbetegség valamint a tüdőrák kialakulásának kockázatát 20%-kal emeli meg a környezeti dohányfüstnek ki nem tett nemdohányzókhöz képest.

5.5.5. A dohányzásról való leszokást elősegítő módszerek

A dohányzást évente a dohányzók 70%-a kívánja abbahagyni, de csak mintegy 30% próbálja meg és akaraterővel kb. 3%-nak sikerül. Az elhatározás alapja legfőképpen az egészség és a jó közérzet miatti aggodalom. A szándék könnyen meghozható, a gyakorlatba való átültetés viszont nagyon nehéz. A különböző módszerek segítségével a sikeres leszokás esélye legalább megkétszerezhető, de vannak olyan eljárások is, amellyel akár megtízszerezhető. A legfontosabb tényező azonban minden segítség ellenére továbbra is az akaraterő marad.

5.5.5.1. Nikotinpótló kezelés

A dohányzásról való leszokást elősegítő módszerek közül a legelterjedtebb eljárás. Ezen készítmények segítségével a megvonási tünetektől lehet megszabadulni és megfelelő akaraterővel a leszokás sikeressége megkétszerezhető. A páciens úgy tud leszokni a dohányzásról, hogy közben nem szenved a nikotinhiánytól. A kezelés megkezdésekor a dohányzást abba kell hagyni.

A nikotintartalmú rágógumik ioncserélő gyantába ágyazott nikotint tartalmaznak, valamint bikarbonátot a lúgos vegyhatás érdekében, hogy a vegyület felszívódhasson. A száj nyálkahártyáján keresztül a vérbe jut, és megfelelő nikotinszintet biztosít ahhoz, hogy a nikotin iránti sóvárgást megfékezze. Előnyük, hogy a páciens magának tudja beállítani a kívánt mennyiséget. Alkalmazására nagyon erős rágyújtási kényszer esetén kerüljön sor, különben a mellékhatások gyakrabban jelentkeznek.

A szublingvális tabletták csak a gyógyszerforma tekintetében különböznek, azoknak fejlesztették ki, akik nem szeretik a rágógumit.

A nikotintartalmú transzdermális tapaszok napi egyszeri alkalmazásával állandó és a dohányzástól független vérszint biztosítható. Különböző mennyiségű nikotint tartalmaznak, így a kezelés során a bevitt hatóanyag fokozatosan csökkenthető.

A nikotininhaláló használata hasonlít leginkább a dohányzáshoz. Ennek során egy olyan műanyag tubuson keresztül kell beszívni a levegőt, amelynek közepén nikotinnal impregnált porózus anyag található. Szintén egyénileg titrálható.

A nikotin orrspray az erősen függő dohányosoknak javasolt, mivel ennek legmagasabb a nikotintartalma. Ez utóbbi két eljárás a sóvárgást szinte azonnal megfékezi, mert a nikotin kb. ugyanannyi idő – mintegy 7 másodperc – alatt éri el az agyat, mint a dohányzás során.

Az elektronikus cigaretta még gyerekcipőben jár, leszokással kapcsolatos eredményeket mindeközéig nem közöltek, de egyes források szerint a visszajelzések jók. (A legfrissebb információk szerint betiltották forgalmazását, ugyanis ez gyógyszernek minősülő

készítmény, de nem így volt nyilvántartva.) Lényegében ez egy elemmel működő cigaretta formájú szerkezet, amellyel nikotint lehet belélegezni, a nikotin mennyiségét pedig a cserélhető patronoknak köszönhetően folyamatosan csökkenteni lehet, míg végül a nikotinmentes patron használható. Nem füstöl, csak vízgőz száll fel belőle, ezáltal passzív dohányzásnak sem tesszük ki környezetünket.

5.5.5.2. Gyógyszeres kezelés

Bupropion: az amfetaminhoz hasonló szerkezetű, eredetileg antidepresszívumként használt szer. Nagy koncentrációban a noradrenalin és a dopamin neuronális újrafelvételének szelektív gátlószere. Enyhíti a sóvárgást és a megvonási tüneteket, vizsgálatok szerint megtízszerezi a leszokási arányt. A páciensek 30%-a egy év elteltével sem dohányzott és a módszer tapasszal való kombinálása tovább növelte ezt az arányt.

Naltrexon: az opiát receptorokat képes gátolni. Csökkenti a nikotinéhséget és a megvonási tüneteket, és nők esetében – nikotinpótló- és pszichoterápia kiegészítéseként – közel 50%-kal javította a leszokás sikerességét, férfiaknál nem mutatott különbséget a placebo csoporthoz képest. Azonban mindkét nem esetében csökkentette a dohányzás abbahagyását követő testsúlynövekedés mértékét.

Vareniclin: az alfa4-béta2 nikotinos acetilkolin receptorok parciális agonistája. Fokozza a dopamin felszabadulását, így mérsékli a rágyújtásra való készletet és a nikotinmegvonási tüneteket. Mivel gátolja a nikotinnak a receptorhoz való kötődését, a dohányzás megerősítő hatása elmarad. A leszokni kívánók mintegy 44%-a tudott felhagyni szenvedélyével.

5.5.5.3. A dohányzásról leszokást segítő programok eredményessége és hatása a lakosság egészségi állapotára

Külföldi tapasztalatok szerint az alapellátás által nyújtott egyszerű tanácsadás és egy rövid nyomtatott tájékoztató átadása, valamint annak jelzése, hogy később érdeklődni fog a páciens dohányzásáról, az esetek kb. 5%-ában eredményezi a dohányzás abbahagyását. Ez az arány magasabb, ha a pácienssel történő foglalkozásban egészségügyi szakdolgozó is részt vesz.

A dohányzásról leszokást segítő programokban – melyeket erre felkészült, képzett szakember végez, és kiterjedten alkalmazzák monoterápiában vagy kombinációban a leszokást segítő készítményeket – egy év elteltével az absztinensek aránya 30% körül van.

A dohányzás visszaszorítására irányuló két, egymást kiegészítő program – a prevenció és a dohányzás abbahagyása – a népesség egészségi állapotára időben eltérő módon hat. Ha sikeres prevenció programok következtében a jelenlegi tizenévesek nem kezdenek el dohányozni, ennek a hatása a morbiditás-mortalitás alakulására 30-50 év elteltével jelentkezik. Ha a jelenleg dohányzó felnőttek abbahagyják a cigarettázást, ez a morbiditás-mortalitás csökkenésében már rövidebb távon, 10-30 év múlva észlelhető.

6. rész A legfontosabb tüdőbetegségek gondozási feladatai **Dr. Sárközi Anna**

A tüdőbeteg-gondozók hálózata 1950-ben épült ki, jelenleg valamennyi megyénkben és a fővárosban működik. Feladatuk a pulmonológiai megbetegedésben szenvedők járóbeteg szakellátása és gondozása. Az akut megbetegedések (pl. akut infekciók) konzultálása, a krónikus nem specifikus tüdőbetegségben szenvedők szakellátása és gondozása mellett

továbbra is feladatuk – lehetőség szerint időben elkülönülten végezve – a tbc-s betegek kivizsgálása, kezelésének irányítása, gondozása.

6. 1. Tuberkulózis

A tüdőbeteggondozó hálózat feladatát képezik bizonyos preventív teendők, továbbá a betegek felkutatása, kivizsgálása, gondozása, a terápia beállítása, irányítása és ellenőrzése.

6.1.1 Prevenció

Calmette-tevékenység. A BCG igazoltan hatékony a legsúlyosabb újszülöttkori és kisdedkori tbc-s kórformák kivédésében (miliaris tbc, meningitis basilaris), ezért a jövőben is fenntartandó az újszülöttkori BCG védőoltások rendszere. A korábbi gyakorlattal szemben nem indokolt tehát 3 életkori csoportban történő újraoltás, csak a 14-15 éves korban. Az emlékeztető oltás előtt tuberkulin-teszt végzendő. BCG oltásban csak a tuberkulin-negatív gyermekek részesülnek.

Míg az újszülöttkori oltást az újszülött többnyire a szülészeti osztályon megkapja, a 14-15 éves korosztály kötelező emlékeztető oltásának megadása (BCG-revakcináció) a területileg illetékes TG feladatát képezik.

Célzottan BCG oltásban részesülnek a fertőző tbc-sel kapcsolatba kerülő azon 30 év alatti személyek (ún. kontaktok), akik tuberkulin negatívak. Prevenციót jelent a fertőző személlyel közvetlenül érintkező személyek gyógyszeres kemoprophylaxisa is. Ezen intézkedésre a fertőző tbc-s beteg környezetszűrése során szokott sor kerülni.

6.1.2. Felkutatás

Aktív felkutatásnak nevezzük az általános lakosságszűrést, valamint a meghatározott lakossági csoportra kiterjedő célzott szűrést (fertőző beteg közeli és távoli kontaktja, egyéb okból veszélyeztetettek). Az aktív felkutatást a Tüdőbeteggondozó szervezi. Passzív felkutatást végez a háziorvos vagy más gyakorló orvos akkor, ha betegéről mellkasi betegség gyanúja miatt mellkas rtg vizsgálatot végeztet.

Ernyőképszűrés. A tüdőtuberkulózis aktív felkutatására előírt, 1966-ban beindított teljes körű évenkénti lakosságszűrés az ország kis részén tovább folyik. Fenntartása mellett szól a tbc epidemiológiai trendben mutatkozó kedvezőtlen tendenciák, továbbá számos mellkasi betegség, főként a tüdőrák korai felfedezésében való kétségtelen előnyei. (Közismert, hogy hazánkban igen magas a tüdőrák incidencia). A tüdőszűrés az 1997. évi CLIV. tv. és a 18/1998. NM rendelet szerint akkor kötelező, ha a tárgyévet megelőző évben 25 ‰ feletti összes incidencia vagy a 15 ‰ feletti fertőző incidencia alapján az ÁNTSZ a kötelező szűrést elrendeli.

A szűrőállomások egy része – többnyire városokban, a területi tüdőgondozó mellett – egész éven át folyamatosan dolgozik, helye nem változik (stabil ernyőképszűrő állomás). Valamennyi megyében létesültek a kisebb városok, falvak, valamint egyes intézmények (idősek otthona, menekülttábor, börtönök) kiszolgálására települő, mozgó ernyőképszűrő állomások. A szétszedhető modulokból felépült rtg-szűrő állomás a helyi közigazgatással egyeztetett éves terv szerint települ a helységekre. A lakosság szűrése céljára egészségügyi intézményeket vagy a célra alkalmas egyéb közintézményeket vesznek igénybe. A tüdőszűréssel egyidőben egyéb szűrés is történhet (komplex szűrés).

A szűrőképeket értékelő orvos valamennyi potenciálisan kóros mellkas rtg esetet kiemeli, majd a szűrőképet rtg film előzményekkel (korábbi szűrőképek sora, egyéb rtg felvételek) összehasonlítja, és a betegségre gyanúsak tartható esetben a szűrt személyt kivizsgálásra beidézi.

6.1.3. Diagnosztika

A rendelésen jelentkezett (beutalt, továbbá a szűréseken kiemelt, valamint a panasszal spontán jelentkezett) személyek kivizsgálása a tbc diagnózisának felállítása, illetve kizárása céljából.

Pulmonológiai osztályra akkor kell beutalni a tbc-s beteget:

ha köpete kenetben savállókat tartalmaz

ha súlyos szövődménye vagy kórházi ápolást igénylő kísérő betegsége van

ha az ambuláns gyógyszeres kezelés folyamatossága veszélybe került

ha súlyosabb gyógyszer mellékhatás lépett fel

többszörös gátlószer-rezisztencia áll fenn.

A tüdő-tbc röntgen-diagnózisa nem specifikus, ezért (a „minimális csúcsi tüdőgümőkór” kivételével) a betegek túlnyomó többségét részben differenciál-diagnosztikai okokból, részben pedig járványtani - betegvezetési szempontok miatt fekvőbeteg intézetbe vagy szakambulanciára utaljuk (pl. bronchoscopiát végeztetünk akkor, ha a beteg köpetmintát nem tud leadni).

A diagnosztika fő lépései (részletesen ld. a megfelelő fejezetben): mellkas rtg felvétel, direkt mikroszkópos és tenyésztéses köpet vizsgálat sorozatban, pozitív köpettenyésztés esetén a kórokozó gyógyszerérzékenységi vizsgálat végeztetése, tuberkulin próba, laboratóriumi vizsgálatok. Mellkas CT rutinszerűen nem indokolt.

6.1.4. Új beteggel kapcsolatos gondozási teendők

Ha a diagnózist fekvőbeteg gyógyintézetben állították fel, azonnal értesíteni kell az illetékes tüdőgondozót a járványügyi teendők ellátása céljából.

A gondozói teendők:

- Környezettanulmány elkészítése, családlátogatás
- Kontaktok vizsgálata, kemoprevenció elindítása
- Terápiás és betegvezetési terv elkészítése
- Dokumentáció elkészítése (gondozói kórlap, bejelentés)

Ha mikobakterológiai vizsgálattal a beteg köpete, hörgőváladéka Koch-pozitívnak bizonyul, vagy biopsziás módszerrel állítják fel a diagnózist, akkor a beteg Ia2 gondozási csoportba kerül. Amíg nincs ilyen bizonyíték a betegségre, addig a páciens Ia1 gondozási csoportban szerepel. Az egy éven túl kezelendő betegek Ib1 gondozási csoportba kerülnek. A terápiás kudarcot jelentő esetek, akik két év után is Koch-pozitívak, a krónikus eseteket regisztráló Ib2 csoportot képezik. Utóbbi betegek, az ún. góchordozók szanálása kiemelten fontos járványügyi teendő.

A betegek gyógyulásának nyomon követésére országosan egységes, havi adatokat tartalmazó részletes adatbázist tart fenn a tüdőgondozói hálózat. Ezen surveillance rendszer alkalmas a területi illetve összegzés után az országos adatok, trendek figyelésére.

6.1.5. A terápia irányítása

A tüdő-tbc-s beteg gyógykezelése, a kezelés hatásosságának ellenőrzése, mellékhatások észlelése. A gyógyszeres kezelés időtartama a beteg megfelelő együttműködése esetén is 9-18 hónap, nem kavernás, optimálisan kezelt beteg esetében 6 hónap. A kórházból elbocsátott beteg utókezelését, gyógyulás után évenkénti kontrollvizsgálatát a tüdőgondozó végzi. A megfigyelési csoportban (II. csoport) a gyógyult beteg egy évig szerepel.

Kiemelt figyelmet érdemel a tbc-s beteg gyógykezelése, ha recidíváról van szó (10-20 %), ha a kórokozó egy vagy több szerrel szemben rezisztensnek mutatkozik, ha egy vagy több szert a

beteg mellékhatások miatt nem tolerál, ha súlyos társbetegsége van (AIDS, alkohol- vagy drogfüggés, szilikózis, diabetes, cirrhosis, stb.), ha súlyos szociális vagy mentális problémái vannak, ha fiatakorúról van szó.

A gyógyszerrezisztencia alapvetően orvos-beteg együttműködési problémából, a hiányos, nem folyamatos, nem adekvát gyógyszereszedésből adódik. A kezdetben gyógyszerérzékeny kórokozók helyét a nem folyamatosan kezelt beteg szervezetben a rezisztens csírok veszik át – (szerzett rezisztencia). A legnagyobb gond az izonicid és rifampicin rezisztencia egyidejű megjelenése, a multidrug rezisztencia (MDR tbc). Ezen betegek kezelése csak intézetben lehetséges, a kezelési idő meghaladja a két évet.

A tüdőgondozó feladata az ellenőrzött gyógyszereszedés személyre szabott megszervezése, kapcsolattartás az alapellátással, a szociális gondozókkal.

Az extrapulmonalis tbc-s betegek gondozása, gyógyszerellátása is a tüdőgondozó feladata. Természetesen a beteg kivizsgálása, időnkénti ellenőrzése továbbra is az illetékes társszakma (urológia, orthopédia) kompetenciája.

6.1.6. Jelentési kötelezettség

Az új megbetegedésekről a Tüdőbeteggondozó jelentést küld a megyei ÁNTSZ-nek, Országos Korányi Tbc és Pulmonológia Intézetnek, a regionális szakfőorvosnak. A betegbejelentés tartalmazza a beteg nemét, életkorát, a felfedezés körülményeit, a rizikó tényezőket, a gondozási csoportba sorolást, a BNO csoportot. A tbc elleni küzdelem stratégiájáról, szervezeti felépítéséről, az egyes intézmények feladatairól Tbc Ellenes Nemzeti Program készült.

6.2. Asthma bronchiale

Szakszerű gondozás és a beteg megfelelő együttműködése, életvitele (compliance) mellett ezen krónikus, egykor életveszélyt is hordozó, nagy többsége tünetszegény, egészségeshez közeli állapotban tartható. A betegek ellátásában legközvetlenebb szerepe a házi orvosnak van.

A kivizsgálás, a diagnózis felállítása azonban mindig tüdőgondozóban, szakambulancián, fekvőbeteg osztályon történik. A differenciál-diagnózisban olykor konziliárius segítségére lehet szükség (fül-orr-gégészet, allergológus-immunológus).

A diagnózis felállítása után a szakorvos megállapítja a súlyossági fokozatot, feladata továbbá a kezelési-gondozási terv elkészítése. Mérlegelnie kell az akut súlyos asthma elhárításának lehetőségeit individuálisan figyelembe véve a betegség jellegét, súlyosságát, a beteg intelligenciáját, együttműködését, lehetőségeit, környezetét. Fontos a beteg és környezetének szakszerű informálása.

Szerencsés kezdeményezés lehet betegklubok szervezése, ahol a gyógyszereszedéssel, életvitellel kapcsolatos tapasztalatokat, eljárásokat a betegek egymással és az egészségügyi személyzettel időkorlátozás nélkül, a fehér köpeny okozta stresszmentesen beszélhetik meg.

A gondozásban a szakorvos feladatai:

- a beállított terápia helyes alkalmazásának ellenőrzése (aeroszolak alkalmazásának technikája, betegnapló), mellékhatások észlelése
- szükség esetén a kezelést módosítja
- szakorvosi javaslatához kötött gyógyszerek időszakos megjavasolása
- a betegség lefolyásának követése (légzésfunkciós kontroll félévente, szövődmények), a WHO stádiumba sorolás revíziója
- szükség esetén egyéb légzőszervi betegség (pl. infekciók) elbírálása

A fekvőbeteg osztály mellett működő szakambulancián történhetnek bizonyos speciális beavatkozások (allergiás asthmások hyposensibilizálása), kifejezetten allergológiai-immunológiai szakképzettséget igénylő diagnosztikus vizsgálatok.

6.3. Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

A WHO definíció értelmében chronikus bronchitis diagnosztizálásakor kizárandók az egyéb köhögést, köpetürítést okozó mellkasi és egyéb szervrendszeri betegségek: mindezen feladatok megoldásához tüdőgyógyászati szakambulancián szükséges a kivizsgálás.

Korai felismerés: célzott szűrési programok (spirometria, kérdőív). Betegek kivizsgálása, differenciál diagnózis szükség esetén társszakmák bevonásával.

A pulmonológus segít a betegség megelőzésében is az alapellátásnak, üzemorvosoknak, népegészségügynek (porártalmak, dohányzás megelőzése és leszoktatási programok).

Diagnózis: szakfeladat a definíciónak megfelelő tünetek fennállásakor a differenciál diagnózis, azaz egyéb betegségek kizárása.

A kórisme felállítása után a légúti obstructio igazolása, az obstructio típusának és súlyosságának megítélése következik. Előrehaladott COPD-ben szenvedő beteg kivizsgálásában már fekvőbeteg osztály, illetve mellette dolgozó szakambulancia is részt vesz (plethysmographia, cardiologiai vizsgálat, vérgázanalízis, esetleg alvási apnoe vizsgálat).

Terápia: a dezobstruktív szerek kiválasztása, a dózis beállítása, az alkalmazás módjának ellenőrzése, mellékhatások észlelése. A gyógyászati segédeszközök (aeroszol használathoz toldalékok, KS-pipa, peek-flow meter, inhalátorok) rendelése, használatukra a beteg megtanítása.

Gondozás: az igazán gondozásra szoruló betegcsoport a légúti obstructioban szenvedők (COPD), és – külön csoportot alkotva – a szövődményként kialakult légzési elégtelenségben és/vagy keringési elégtelenségben szenvedők.

Kontroll: ajánlatos félévente, illetve állapotrosszabbodás esetén.

Teendő: klinikai (fizikális) vizsgálat, légzésfunkció, évente mellkas rtg felvétel vagy EF ellenőrzése, EKG, HR-CT vizsgálat. Vérgázanalízist kell kérnünk előrehaladott obstructioban, illetve cor pulmonale és/vagy légzési elégtelenség, jobb szívfél elégtelenség klinikai tünetei esetén. Ha a súlyos COPD-hez adequat terápia mellett is jelentős hypoxaemia társul, mérlegelni kell házi oxigén kezelés lehetőségét. A házi oxigén terápia beállítását és a beteg ellenőrzését szakambulancia végzi.

Cél: a tünetek kezelése, életminőség javítása, az exacerbációk megelőzése, illetve gyakoriságának és súlyosságának csökkentése, a szövődmények megelőzése, illetve kezelése, a légzésfunkció romlásának lassítása

A légzési elégtelenséggel (kóros vérgáz lelet), keringési elégtelenséggel, cor pulmonale-val társult COPD külön gondozási csoportot képez. A fent részletezett gondozási teendőkön túl a legfontosabb teendő talán a házi oxigén-terápia indikációjának, lehetőségének, módjának, a dózisnak, a további fenntartásnak a rendszeres elbírálása. A terápia beállítása, ellenőrzése a házi orvossal együtt individuálisan történik (diureticum, vasodilatátor, inotróp szer, anticoaguláns stb). Szükség lehet EKG, szív-UH, labor vizsgálatra. Igen fontos közös felelősség az ambuláns kezelhetőség megítélése, szükség esetén a fekvőbeteg intézeti beutalás.

A COPD különleges típusa az alvási apnoe syndroma, melynek kivizsgálás alvászambulanciákon, légzési intenzív osztályon történik.

6.4. Tüdőrák

6.4.1. Megelőzés

Primer prevenció: Exogén és endogén rizikótényezők feltárása, felvilágosító munka, tanácsadás, dohányzásról leszoktató programok, szükség esetén genetikai vizsgálatra utalás. (A tumor keletkezésének megelőzése.)

Szekunder prevenció: korai felfedezés. Tüdőszűrés: lehet általános lakosságsszűrés, és lehet a rizikócsoporthoz kiterjedő célt szűrés. Az új betegek mintegy 40 %-át panaszmentesen, általános lakosságsszűréssel fedezik fel. A szűréssel észlelt eseteket többségében perifériás pulmonalis árnyékkal emelik ki. Ezek korai, tehát műtétre ideálisan alkalmas tumoros betegek. Az említett aktív felkutatás mellett igen jelentős a „passzív mellkasrtg szűrés”, azaz a mellkasi panaszokkal, és egyéb okokból orvosnál jelentkezett betegeken rtg felvétel készítése, és a felvétel értékelése esetleges tüdőrák szempontjából. Egyéb szűrés: rizikócsoporthoz célt szűrés (centralis rák), mellkas rtg szűrés, markerek vizsgálata (CEA, NSE, p53)

6.4.2. Diagnosztika

A beteg anamnézisének, korábbi leleteinek kritikus áttekintése, a hagyományos képalkotó diagnosztika a Gondozó orvosának feladata. A tüdőrák endoszkópos, mikroszkópos diagnózisa a szakambulancia vagy a fekvőbeteg osztály feladata. A Tüdőgondozó felelőssége a diagnózis felvetése, szükség esetén a beteg beutalása endoszkópos, mikroszkópos diagnózis céljából a fekvőbeteg osztályra, illetve a szakambulanciára.

6.4.3. Terápia

A kezelés megtervezésébe és kivitelezésébe a társszakmákat is be kell vonni (onkoterápiás team). Az oki kezelés csaknem minden esetben pulmonológiai osztályon indul. A Tüdőgondozó feladata lehet a kezelés ambuláns szakaszában

- a fekvőbeteg osztállyal együttműködve a kezelési lépések, például ambuláns kemoterápia segítése (labor és egyéb kiegészítő vizsgálatok, konziliumok)
- az alaptergység vagy a kezelés esetleges szövődményeinek megítélése (láz, fájdalom, pneumonia, haematológiai szövődmények, gastroenterológiai tünetek, psychés problémák)

A betegség progressziója során a korábbi tünetek fokozódhatnak, újabbak léphetnek fel. A beteget saját hatáskörben elláthatja, szükség esetén fekvőbeteg osztályra vagy szakambulanciára irányítja

- szupportív kezelés (fájdalomcsillapítás a WHO elvek alapján, szomatikus és psychés status javítása, életminőség fenntartása, társbetegségek figyelemmel kísérése)

6.4.4. Betegkövetés

A moribund betegeket kivéve minden tüdőrákos beteg rendszeres szakorvosi ellenőrzést igényel. A kontrollok időpontja individuális, alapvetően negyedévenként-félévenként, szükség esetén gyakrabban kontrollálják a beteget. A fizikális vizsgálat és az aktuális anamnesis után rutin vizsgálatnak számít a szummációs mellkas rtg, a We és a vérkép, amit célt szűrés vagy screening vizsgálatok követhetnek az esetleges recidiva

felfedezésére, illetve a kezelés effektusának lemerésére. Hangsúlyozni kell, hogy a beteg számára a követés a társbetegségek ellenőrzését, a pszichés támogatást is jelenti. Igen fontos szempont a terápia aktualizálása: az oki kezelés mellett a szupportív kezelés.

6.5. Diffúz interstitialis tüdőbetegségek, sarcoidosis

Ismert és ismeretlen aetiologiájú betegségek, melyek egy részében más szervrendszerek egyidejű megbetegedésére lehet számítani.

Felfedezés: tüdőszűrésen és munkaalkalmassági szűrésen kiemelték, panasszal jelentkező továbbá beutalt betegek, fekvőbeteg osztályról kibocsátott diagnosztizált esetek.

Diagnózis: többnyire nélkülözhetetlen a szövettani diagnózis, ezért rendszerint endoszkópos vagy sebészi biopsziát is magába foglaló kivizsgálásra van szükség.

Terápia beállítása: szintén pulmonológia osztályon történik a pontos diagnózis ismeretében. A terápia ellenőrzése, módosítása, a beteg rendszeres kontrollálása (negyed-félévente, ill. soronkívül), az esetleges recidivák észlelése tüdőgondozóban történik. A stádium megállapításához (pl. sarcoidosisban), progresszió megítéléséhez speciális vizsgálatokra lehet szükség ismételt (CT, vérgázanalízis, diffúziós kapacitás és egyéb különleges funkcionális vizsgálatok), melyek fekvőbeteg intézet melletti szakambulanciára utalást tesznek szükségessé. Ezen vizsgálatok gyakorisága individuális, nehezen egységesíthető (2-5 évente, szükség esetén gyakrabban). Bizonyos szövődmények észlelése, kezelése a háziorvossal közös, részben szakfeladat: infekciók, „hegcarcinoma”, cor pulmonale és/vagy légzési elégtelenség társulása esetén ennek megfelelő további kezelés beállítása és ellenőrzése.

6.6. Rhinitis

Az (allergiás és nem allergiás) rhinitises betegek száma emelkedik. A kivizsgálás része többnyire a fül-orr-gégészeti szakvizsgálat, valamint az allergológiai vizsgálat. A jellegzetes anamnézis, valamint a szakszerű allergológiai cutan-próba pozitivitása csaknem mindig elégséges a diagnózishoz. Az asthma bronchialeval való gyakori társulás miatt is indokolt a betegek időnkénti légzésvizsgálata, pulmonológiai ellenőrzése.

A háziorvossal közös feladat a krónikus betegségben szenvedők gondozása: a kezelt beteg havonkénti gyógyszerfelíráshoz társuló vizsgálata, az aktuális teendők elbírálása a háziorvosra hárul, a negyed- félévente, évente ill. szükség esetén történő szakellátás a Tüdőgondozó, a szakambulancia feladata. Az együttműködés néhány területe: betegtájékoztatók, életviteli tanácsok, munkakörváltás, munkaalkalmassági tanácsadás és vizsgálatban részvétel, rehabilitációs tanácsok, szociális-mentális segítségnyújtás.

6.7. Egyéb gondozást igénylő tüdőbetegségek a teljesség igénye nélkül

mycobacteriosisok, jóindulatú daganatok, bronchiectasia, pneumoconiosis, tüdőembolia, mellkasi műtét utáni állapotok, cor pulmonale chronicum, spontán ptx.

6.8. Pulmonológiai rehabilitáció

A pulmonológiai rehabilitáció az orvoslás olyan művészete, amely egy multidiszciplináris, egyénhez igazodó programot dolgoz ki azzal a céllal, hogy stabilizálja, vagy visszafordítsa a tüdőbetegek kóros fiziológiai és patopszichológiai folyamatait. A korrekt diagnózison alapuló gyógyszeres kezelés, emocionális támogatás és a beteg tanítása révén megpróbálja eljuttatni a beteget funkcionális teljesítményének arra a legmagasabb szintjére, amit a betegségéből adódó hátrány és az általános életkörülményei lehetővé tesznek.

A légzőszervi rehabilitáció teammunka. A tüdőgyógyász szakorvos mellett gyógytornász, tüdőbetegek ápolásában jártas nővér, asszisztens alkotja a szűkebb rehabilitációs csapatot, melyet a csoportos megbeszéléseken meghívott szakemberek (pl. dietetikus, pszichológus) egészítenek ki. 8 hetes rehabilitációs programot ajánlott kórházi rehabilitációs osztályon indítani, ami folytatható ambulánsan.

6.8.1. Pulmonológiai rehabilitáció (PR) lépései

- a beteg kiválasztása
- a beteg állapotának felmérése
- a kívánt cél meghatározása
- az alkalmazandó módszerek kiválasztása
- javulás mértékének felmérése
- a beteg nyomon követése
- pszichoszociális támogatás
- betegoktatás
- terheléses tréning
- légzőtorna és fizioterápia

Mivel a betegek igénye egymástól eltérő, a komplex programoknak ehhez rugalmasan alkalmazkodniuk kell. A PR azoknak a súlyos légzőszékkárosodottoknak indikált, akik az optimális gyógyszeres kezelés ellenére fulladnak, csökkent a terhelési toleranciájuk vagy aktivitásukban korlátozottak. Az ideális jelölt az a mérsékelt vagy súlyos tüdőbetegség miatt funkcionálisan limitált egyén, aki a standard gyógyszeres terápia mellett egyensúlyban van, nincs más súlyos betegsége, képes és hajlandó is tanulni a betegségről és kellően motivált, hogy időt és fáradságot szenteljen a komplex programban való részvételre.

6.8.2. Pulmonológiai rehabilitáció alkalmazási területei

A pulmonológiai rehabilitáció elsődlegesen a súlyos légzőszékkárosodottak nagy hányadát képező COPD-s betegeknek készült. Azonban az alábbi betegségekben is alkalmazzuk:

- asthma bronchiale (jelentős irreverzibilis komponenssel)
- cysticus fibrosis
- interstitialis tüdőbetegségek
- mellkasfali deformitások (pl. kyphoscoliosis, Bechterew)
- neuromuscularis betegségek (pl. n. phrenicus paralysis)
- perioperatív állapotok (mellkasi, hasi)
- tüdőtranszplantáció előtt és után
- volumen redukciós műtét előtt és után

A kontraindikációk - demencia, dekompenzált cor pulmonale, súlyos szívelégtelenség, súlyos mozgásszervi betegség, súlyos acidosis, haemoptoe, acut tüdőembolia, acut ptx, - lényegesen ritkábbak, és több esetben egyéni mérlegelés tárgya lehet (pl. szuboptimálisan kezelt ISZB, kardiális dekompenzáció, ízületi betegség, gyenge motiváció). A motiváció hiánya mögött eltérő okok lehetnek (pl. félelem, aggodalom, depressio), és sokszor maga a PR szünteti meg vagy csökkenti.

A betegválogatás első lépése a funkcióvesztés mértékének (enyhe, mérséklet, súlyos) megállapítása spirometriával és az indikáció-kontraindikáció mérlegelése. A spirometria mellett az állapotfelmérés fontos része a fizikális vizsgálat, a mellkas rtg és a vérgázanalízis, továbbá a több területet érintő anamnesisfelvétel, amivel az otthoni és munkahelyi napi

aktivitási igények rögzíthetők. Célszerű, ha a beteg élettársa vagy családtagja is részt vesz legalább a beszélgetés egy részében.

Mivel a dinamikus tréning a PR alapeleme, felmérő terheléses vizsgálat okvetlen szükséges. Kerékpár vagy futószőnyeg ergometriával tisztázható a terhelés-indukált hypoxaemia, ISZB és ritmuszavar, ami a program összeállításakor figyelembe veendő. Ergometria hiányában a 6 perces sétateszttel is tájékozódhatunk a terhelési toleranciáról és a terhelési alatti respirációról pulsoximéterrel.

6.8.3. Terápiás lehetőségek

A betegek kiválasztása és állapotának felmérése után kezdődhet a rehabilitációs program. Csak a bizonyítottan hatékony, a terhelhetőséget és az életminőséget mérhetően javító, a relapszusok gyakoriságát csökkentő beavatkozásokat említjük.

6.8.3.1. Légzőtorna és mellkasi fizioterápia

A PR multidiszciplináris megközelítésének két alapvető eleme. A légzőgyakorlatok célja a helyes légzési technika elsajátításával a légzőizmok és a légzési segédizmok működésének koordinálása és optimalizálása, hatékonyságuk növelése, ezáltal a dyspnoe csökkentése. Ma is három alapvetően használt légzőgyakorlat: az ajakcsücsörítéssel (ajakfékes légzés) történő légzés, az előrehajló testhelyzetben végzett légzés és a kontrollált hasi légzés.

Az ajakfékes légzés (PLB) során, belégzés orron át néhány másodperc alatt, majd lassú, 4-6 másodperces nyugodt, passzív kilégzés csücsörített ajakkal. Csak éppen annyi ellenállást adjunk félig összezárt ajkainkkal, hogy a kilégzés megnyúljon, és ezzel megelőzzük az instabil hörgőfalak collapsusát.

A fizioterápia a váladékürítést és a mellkasi mobilitást segíti. A váladék ürítését elősegíti a posturalis drenage, a mellkasfal ütögetése, vibrációja, manuális légzéstámogatás, aktív légzés technikák elsajátítása, az inhalációs (aerosol) terápia és a légzőgyakorlatok, terheléses tréning végzése.

A posturalis drenázs (pozíciós terápia): a hörgőrendszer anatómiáját figyelembe vevő, a gravitációt segítségül hívó váladék eltávolító módszer.

A mellkasfal ütögetése, vibrációja: a váladékürülést gyorsítja, de az ütögetés a hörgőspazmust fokozhatja, ezért spasztikus betegnél nem végezzük.

Az aktív légzés technikák közül kiemelendő a forszírozott kilégzési technika (FET). A forszírozott kilégzési technika nyitott hangréssel történő teljes haspréssel elnyújtott kilégzést jelent. Nem alkalmazzuk spasztikus betegnél, ptx esetén.

6.8.3.2. Terheléses tréning

A PR fő eleme, kontrollált vizsgálatok alapján a két legerősebb evidencia egyike a hatékonyságot illetően. Az effort dyspnoe a COPD leggyakoribb tünete, ezért a betegek kerülnek a fizikai aktivitást. Az ülő életmódhoz adaptált betegnél idővel progresszív dekondicionáltság alakul ki: egyre kisebb terhelés vált ki fulladást, lényegében változatlan légzésmechanika mellett is. A lefelé gyűrűző spirál megfordítása a PR legfontosabb célja. Ez dinamikus kondicionáló tréninggel lehetséges, ami fiziológiai és pszichológiai változásokat idéz elő: a végtagizomzat oxidatív funkciója javul, és a kontrollált környezetben megkezdett tréning eredményeként a beteg a dyspnoe kellemetlen érzésével szemben deszenzibilizálódik. Mielőtt a program elkezdődik meg kell győződni arról, hogy a beteg klinikailag stabil

állapotban van-e a megfelelő gyógyszeres terápia mellett. Két formája van: az állóképességi és erőfejlesztő tréning.

Állóképességi tréning: nagy izomcsoportok közepes intenzitású, hosszabb időtartamú edzését jelenti, melynek hatására az izmok kapillarizáltsága és mitokondriális enzimaktivitása nő. Formái: alsó végtagi tréning, felső végtagi tréning.

Erőfejlesztő tréning: kisebb izomcsoportok nagy intenzitású, rövid ideig tartó munkáját jelenti, melynek eredményeként a myofibrillumok száma emelkedik. Formája: súlyzókkal végzett végtagmozgások.

6.8.3.3. Egyéb lehetőségek

- diétás tanácsok
- dohányzásról leszoktató, dohányzást megelőző programok
- pszihoszociális támogatás
- betegoktatás
- házi oxigénkezelés

Ha a helyi adottságok lehetővé teszik, egyéb terápiás kiegészítések (pl. elektro-, foto-, hidro-, termo-és balneoterápia, kötőszöveti masszáz) is beépíthetők. Ehhez hasonlóan a PR egyéb területei (pl. szociális-, foglalkozási-, munkahelyi rehabilitáció) is kapcsolódnak az alapprogramhoz.