

# NOTER I LUNGESYGDOMME

Af Asma Bashir, stud med.

Efterår 2010

[www.asmabashir.com](http://www.asmabashir.com)

## **INDHOLDSFORTEGNELSE**

LUNGERNES UDVIKLING

ANATOMI

KLINIK

UNDERSØGELSESMETODER

BILLEDDIAGNOSTISKE METODER

INVASIVE UNDERSØGELSER

BEHANDLINGSPRINCIPPER

AKUT RESPIRATIONSSVIGT

NON-INVASIV VENTILATION

INVASIV VENTILATION

PRÆOPERATIV VURDERING

LUNGETRANSPLANTATION

MEDFØDTE LUNGELIDELSER

TRAKEO- OG BRONKOMALACI

PULMONAL HYPOPLASI

KONGENIT PNEUMONI

INFANTALT RESPIRATORISK DISTRESS SYNDROM (RDS)

TRACHEO-OESOPHAGEALE FISTLER

INFLAMMATION

TRACHEOBRONCHITIS ACUTA

PNEUMONI

PNEUMOKOKPNEUMONI

HÆMOPHILUS INFLUENZAEPNEUMONI

STAFYLOKOKPNEUMONI

STREPTOKOKPNEUMONI LANCEFIELDS GRUPPE A OG B

PNEUMONI FORÅRSAGET AF GRAMNEGATIVE BAKTERIER

KLEBSIELLAPNEUMONI

LEGIONELLAPNEUMONI

VIRALE INFEKTIONER

MYCOPLASMAPNEUMONI

CHLAMYDIAPNEUMONI

SVAMPEINFEKTIONER

ASPERGILLOSE

CANDIDA ALBICANS

PARASITÆRE INFEKTIONER

PNEUMOCYSTIS CARINII

TUBERKULOSE

ADULT RESPIRATORISK DISTRESS-SYNDROM (ARDS)

DE OBSTRUKTIVE LUNGESYGDOMME

KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM (KOL)

BRONKIEEKTASIER

BRONKIAL HYPERSEKRETION

KRONISK OBSTRUKTIV BRONKIOLITIS

EMFYSEM

ASTHMA BRONCHIALE

HØFEBER

DEGENERATIVE OG MEKANISKE FORANDRINGER

ASPIRATION

LUNGEABSCES

ATELEKTASE

DIFFUSE INTERSTITIELLE LUNGESYGDOMME

SARKOIDOSE (MB. BOECK)

GENETISKE LUNGESYGDOMME

A<sub>1</sub>-ANTITRYPSIN MANGEL

CYSTISK FIBROSE

OBSTRUKTIV SØVNAFNØ (OSA)

PULMONALE VASKULÆRE SYGDOMME

LUNGESTASE

LUNGEØDEM

LUNGEEMBOLI

PULMONAL HYPERTENSION

NEOPLASI – BENIGNE TUMORER - HAMARTOM

NEOPLASI – MALIGNNE TUMORER - LUNGEKANCER

PLANOCELLULÆRT KARCINOM (35 %)

ADENOKARCINOM (50 %)

STORCELLET UDIFFERENTIERET KARCINOM (5 %)

SMÅCELLET KARCINOM (15 %)

PLEURA

PLEURAEFFUSION

PNEUMOTHORAX

EMPYEM

PLEURITIS SICCA

PLEURALE PLAQUES

MESOTELIOM

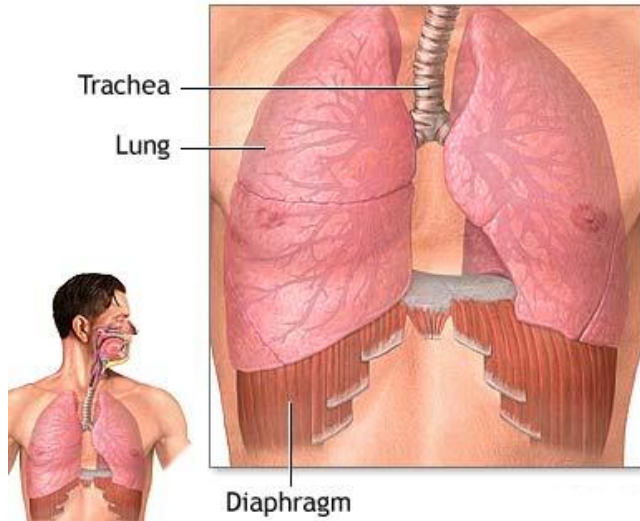
*Klinisk Patologi Kapitel 3: Nedre respirationsveje, lunger og pleura*

*Basisbog i Medicin & Kirurgi Kapitel 15: Sygdomme i thorax*

*Medicinsk kompendium Kapitel 36: Lungesygdomme*

*SLIDES fra forelæsninger og holdtimer*

*Gamle eksamensopgaver*



### **LUNGERNES UDVIKLING**

De nedre luftveje (larynx, trachea og bronchietræet) dannes ved en udposning på fortarmen. I løbet af 4. fosteruge dannes en fure ventralt i den caudale del af gælletræet (pharynx).

Endoderm i denne laryngotracheale fure danner epitelet og kirtler i larynx, trachea og resten af de nedre luftveje. Fra mesoderm omkring udvikles bindevæv, glatte muskelceller, brusk og blodkar tilhørende trachea og bronchietræet.

Caudalt lukkes den laryngotracheale fure af et septum, men kranielt bevares forbindelsen til fortarmen. Det nu dannede laryngotracheale rør støder ventralt op til pericardiet og hjerteanlægget, dorsalt op til den del af fortarmen, som udvikles til oesophagus. Lumen i oesophagus oblitererer og må senere rekanaliseres.

I den caudale ende af det laryngotracheale rør udvikles 2 lungeknopper, som vokser lateralt og caudalt ud i medialvæggene af de pericardieperitoneale kanaler (de primitive pleurale hulere) delende i højre og venstre lunges bronchietræ.

Omkring 6. måned dannes de terminale sække (primitive alveoler) og kredsløbet i lungerne. I løbet af 7. fostermåned er der dannet tilstrækkeligt med kapillærer til at garantere den gasudvikling, der er nødvendig for et præmaturo barns overlevelse.

Sent i fosterudviklingen dannes et enlaget pladeepitel til gasudvikling (processen med alveoleudvikling fortsætter til 8-10 års alderen). Der dannes celler (type II), som secernerer surfactant factor – et phospholipid, som nedsætter alveolernes overfladespænding, så de kan udvides og holde sig udvidet, når luft kommer ned i lungerne.

### **ANATOMI**

Respirationsorganerne omfatter de øvre og nedre respirationsveje og lungerne og deles funktionelt i de konduktive luftveje, overgangszonen og den respiratoriske zone.

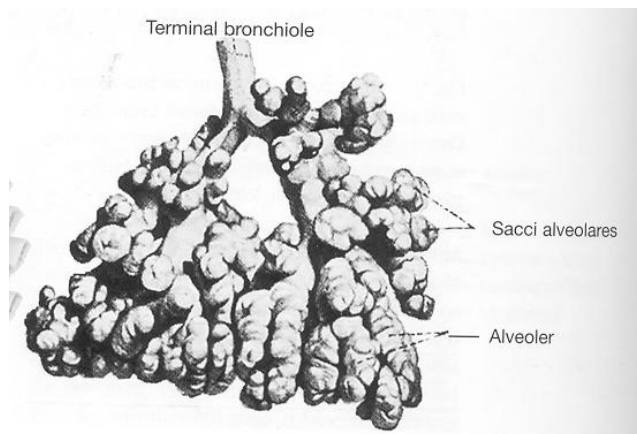
*Den konduktive del* består af larynx, trachea, bronkier og bronkioler. Denne del kaldes også bronchietræet. Den opvarmer og fugter den inspirerede luft og leverer den til lungeparenkymet. De første 7 generationer af

luftveje indeholder brusk i vægstrukturen, bronchierne. Efter 7 generationer er diameteren kommet ned omkring 1 mm, og luftvejene er ikke længere bruskholdige. Disse bronchioler udgør den resterende del af de konduktive luftveje.

*Overgangszonen* omfatter de respiratoriske bronchioler med alveoler i væggen. De udspringer af de sidste 7 generationer.

*Den respiratoriske zone* omfatter alveolegangene, der efter 2-5 delinger ender i atrier, der leder ind i et antal alveolesække, hvis vægge igen består af alveoler. Her foregår gasudvekslingen.

*Lunger* er parrede organer beliggende i thorax adskilt af mediastinum og beklædt med pleura. De tilsammen vejer ca. 1 kg. De er opdelt i lapper, højre lunge i 3 og venstre lunge i 2. Lapperne opdeles yderligere i segmenter og disse igen i lobuli. Der er i alt 10 segmenter i hver lunge.



En *lobulus* er den mindste funktionelle enhed i lungen. Den er kegleformet, 1-2 cm i tværmål, begrænset af fibrøse septa. Hver lobulus har en central bronkiol med tilgrænsende kar og nerver. Bronkiolen deler sig i 3 til 10 terminale bronkioler, der hver forsyner en acinus. En acinus er 0,5 til 1 cm og indeholder ca. 2000 alveoler. Hos det voksne menneske findes ca. 300.000.000 alveoler med en samlet overflade på ca. 140 m<sup>2</sup>.

Slimhinden af de konduktive veje består af flerradet ciliebeklædt cylinderepitel og slimproducerende bægerceller. I bruskholdige bronchier findes submukøse kirtler. Disse kirtler og bægercellerne producerer den periciliære væske og mucus, der sammen med cilierne på cylinderepitelet udgør den *mukociliære transportmekanisme*, der har funktion at fjerne inhalerede partikler.

De terminale og respiratoriske bronchioler beklædes af enlaget ciliebærende cylinderepitel og bronkiolære celler, Clara-celler, som sammen med type 2-celler danner surfaktant.

Alveolevæggen består af tynde bindevævsseptas, der er beklædt med epitel på begge sider. Det alveolære epitel består af flade alveolære type 1-celler, der dækker 95 % af overfladen og har betydning for udvekslingen af oxygen og kuldioxid, og type 2-celler, der regenererer hurtigt efter beskadigelse og secernerer surfaktant, der er et fosfolipidholdigt materiale, og nedsætter grænseoverfladespændingen mellem luft og væv og dermed medvirker til at holde alveolerne udspændte

Støttevævet er opbygget af kollagen og elastin, som forankrer parenkymet fast til hilus og pleura visceralis og er afgørende for lungernes elastiske retraktionskraft, *elastisk recoil*.

Elastisk recoil og surfaktant modvirker på forskellige niveauer tendensen til sammenfald i lungerne. Mangel på surfaktant ved akut lungesvigt medfører sammenfald af alveoler og atelektase, og ved tab af elastisk recoil ved destruktion af alveolevægge medfører dynamisk kollaps af luftvejene under expiration.

Lungekarrene består af selvstændige sæt blodkar, *den pulmonale*, der løber centralt i lungens lobuli (intralobulært), og *den bronchiale cirkulation*, der løber i septa mellem lobuli (interlobulært), intersegmentært og subpleuralt og møder først luftveje og arterier i hilus. Forbindelse mellem den pulmonale og bronchiale cirkulation er med til at opretholde et nutritivt kredsløb til lungeparenkymet og forhindre udvikling af lungeinfarkt i forbindelse med en eventuel okklusion i a. pulmonalis' forgreninger.

Glat muskulaturen i luftvejene er innerveret med *parasympatikus* og *sympatikus*. Parasympatikus har bronkokonstriktisk tonus, som kan blokeres med små mængder doser inhalation af atropin eller ipratropiumbromid. Sympatikusinnervation af bronchialmuskulatur er sparsom, men der er lokaliseret såvel  $\alpha$ -adrenerge som  $\beta$ -adrenerge receptorer på den glatte muskelcelle. De  $\beta$ -adrenerge receptorer på de glatte bronchialmuskulerceller er helt overvejende  $\beta_2$ -receptorer og musklerne reagerer på endogent adrenalin og eksogene  $\beta_2$ -agonister med relaksation, der giver bronkodilatation. Virkningen er associeret til  $\uparrow$  intracellulær cyklisk-AMP koncentration og ændringer i intracellulær calciumkoncentration.

*Lungerne har følgende funktioner:*

- Iltoptagelse
- Kuldioxid elimination
- Regulering af blodets pH
- Barriere og immunforsvar mod mikroorganismer – alveolemakrofager, T-lymfocytter
- Nedbrydning af visse hormoner og peptider f.eks. noradrenalin og serotonin
- Secernering af hormoner og bioaktive peptider f.eks. bombesin og serotonin
- Omdannelse af angiotensin I til angiotensin II ved hjælp af det angiotensin-konverterende enzym (ACE), knyttet til endothelcellerne i lungekapillærerne.
- IgA og IgG i  $\downarrow$  koncentration – betydning for makrofagers og neutrofile granulocytters fagocytose og celledrab

Regulation af pH, oxygen og kuldioxidtensioner styres af respirationscentret i medulla oblongata, der modtager impulser fra de centrale (*findes ventrolateralt i medulla oblongatas overflade, følsomme over for ændringer i spinalvæskens pH dvs. kuldioxidtension*) og perifere kemoreceptorer (*glomus caroticum ved a. carotis communis' delingssted, stimuleres af  $\downarrow$  i oxygentensionen,  $\uparrow$  i kuldioxidtensionen og  $\downarrow$  i pH*) og tillige kan påvirkes fra cerebrum og højere liggende centre i pons samt gennem impulser fra receptorer i lunger og øvre luftveje.

## **KLINIK**

Man lægger vægt på:

- Anamnese:

- Dispositioner – cystisk fibrose,  $\alpha_1$ -antitrypsinmangel, allergier
- Ekspositioner – udenlandsrejser, medicinforbrug, risikoadfærd (HIV), indvandring, arbejdsbetinget sygdomme (asbest), kæledyr, alkoholforbrug
- Tobaksanamnese: 1 pakkeår = Ryger 1 pakke/dag i et år
  - Ryger: røget inden for sidste ½ år
  - Tidligere ryger: > 20 pakker + ikke det sidste ½ år
  - Aldrig ryger: < 400 cigaretter (1 stk/dag) + ikke det sidste ½ år
- Tidligere sygdomme og ekstrapulmonale manifestationer
- Objektiv undersøgelse:
  - Inspektion:
    - Farve (cyanose) – læber og neglelejet, forekommer når koncentration af reduceret hæmoglobin i kapillærblod overstiger 50 g/l
      - Central cyanose – som følge af  $\downarrow P_aO_2$
      - Perifer cyanose – sekundær til central cyanose eller blot skyldes, at blodets cirkulationshastighed er  $\downarrow$  perifert f.eks. pga.  $\downarrow$  legemstemperatur.
  - Respirationsfrekvens
  - Indtrækninger i jugulum og over clavícula ved inspiration
  - Affladning af thorax
  - Asymmetrisk thoraxbevægelse
  - Medfødte deformiteter i thoraxvæggen f.eks. pectus excavatum (tragtbryst) og pectus carinatum (fuglebryst)
- Palpation:
  - Evt. forskydning af trachea fra midtlinien
  - Lymfeknuder på halsen, supra- og infraklavikulært og i aksillerne
  - Forandringer i thoraxformen
- Perkussion:
  - At lægge den ene hånds 3. finger fast mod underlaget og banke på den med den anden hånds 3. finger.
  - Dæmpet perkussionslyd –  $\uparrow$  tykkelse af thoraxvæggen ved massiv fedme,  $\downarrow$  luftholdighed af det underliggende væv f.eks. ved pneumonisk eller neoplastisk infiltration, atelektase eller pleural ansamling.
  - Rungende perkussionslyd – pneumothorax
- Auskultation:
  - Udføres med stetoskopet
  - *Vesikulær respiration* – den normale respirationslyd. Hørlig svagt under inspirationen, og taber sig under expirationen.
  - *Ronchi* – bilyde. Ved udbredt forsnævring af luftvejene f.eks. astma og KOL. Expirationen med forlænget tid. Kontinuerlige, musikalske, pibende, fløjtende eller brummende (sonore) lyde.





- *Rallelyd* – bilyde. Overvejende under inspirationen i de basale dele af lungerne. Opstår ved åbning af kollaberede luftvejsafsnit. Diskontinuerlige, umusikalske, knitrende eller boblende lyde.
- *Krepitation* – ved lungestase, diffuse interstitiel lungesygdhed og pneumoni. Hørlig i de letteste tilfælde kun i den sidste del af inspirationen, men i mere udtalte tilfælde i hele inspiration. Stillingsafhængig, hørlig over de deklive dele af lungerne og ændres med stillingsændring.
- *Gnidningslyde* – de pleurale bilyde. Hørlig under in- og ekspirationsfasen. Opstår ved de afficerede lungehindere sætvis forskydning i forhold til hinanden. Kraftige og skrabende i karakter.

### UNDERSØGELSESMETODER

- Lungefunktionsundersøgelse:
  - *Dynamisk spirometri* – det ekspiratoriske flow måles ved at individet foretager en maksimal dyb og forceret ekspiration (minimum x 3). De hyppigste anvendte mål: det forcerede ekspiratoriske volumen i 1. sek ( $FEV_1$ ) og den forcerede vitalkapacitet (FVC). Disse mål relateres til hinanden ved brøken  $FEV_1/FVC$  (%). Den normale ration: 0,75-0,80 (aftager med alderen)
    - $FEV_1/FVC < 0,70 \rightarrow$  obstruktiv
    - $FEV_1/FVC > 0,80 \rightarrow$  restiktiv
  - *Statisk spirometri* – anvendes til at bestemme mængden af luft i lungerne. Den anvendte mål: total lungekapacitet (TLC) er luft der findes i lungerne efter en maksimal inspiration, og residualvolumen (RV) er den luft, der findes i lungerne efter en maksimal ekspiration. Det rumfang, der ekspireres fra TLC til RV er vitalkapaciteten (VC)
  - *Diffusionskapaciteten* – bruges til at skelne mellem undertyper af obstruktiv og restriktiv lungesygdhed, til monitorering af interstitiel lungesygdhed og til behandlinger med potentielt lungetoksiske bivirkninger (kemoterapi/røntgenbestråling/lægemidler) og afsløring af vaskulær lungesygdhed ved dyspnø trods normal spirometri. Måles ved anvendelse af kulmonoxid ( $D_LCO$ ). Abnorme værdier skyldes ↓ diffusion over den alveolokapillære membran.

### BILLEDDIAGNOSTISKE METODER

- Røntgen af thorax
- Computertomografi (CT) scanning
- CT-scanning med højopløsnings teknik (HRCT)
- Magnetisk resonans (MR) scanning
- Ultralydscanning
- Scintigrafi
- Positronemissionstomografi (PET) scanning

### INVASIVE UNDERSØGELSER

- Bronchoskopi:
  - Det stive bronchoskopi – god til terapeutiske indgreb, kræver anæstesi
  - Det fleksible bronchoskopi – god til diagnostiske indgreb, kræver ikke anæstesi

- Cytologiske biopsier
- Histologiske biopsier
- Mikroskopiske biopsier
- Endobronchial ultralydsscanning (EBUS)
- CT-vejledt bronchoskopi
- Perkutan lungebiopsi
- Pleuracentese
- Endoskopisk ultralydundersøgelse via oesophagus (EUS)

### **BEHANDLINGSPRINCIPPER**

- *Tobaksafvænning* – den vigtigste intervention
  - Farmaka: nikotinplaster, bupropion og vareniclin
  - Nortriptylin og klonidin – 2. hånds valg, har mere alvorlige bivirkninger
- *Hjemmeiltbehandling*

### **AKUT RESPIRATIONSSVIGT**

- *Type I respirationssvigt* – en utilstrækkelig oxygenering af blodet, som medfører at partialtrykket af ilt i arterielt blod ( $P_aO_2$ ) falder  $< 8$  kPa.
  - Multifaktorielt betinget med 4 patofysiologiske mekanismer:
    - Mismatch mellem ventilation og perfusion
    - Shuntning af blod uden om lungerne eller ventilerede lungeafsnit
    - Reduktion af lungernes diffusionskapacitet
    - Alveolær hypoventilation
- *Type II respirationssvigt* – en utilstrækkelig elimination af kuldioxid fra blodet, som medfører at partialtrykket af kuldioxid i arterielt blod ( $P_aCO_2$ )  $> 6$  kPa.
  - Årsager:
    - ↓ Respiratorisk drive (CNS-påvirkning)
    - Sygdomme i respirationssystemet neuromuskulære apparat
    - Udtrætning af de respiratoriske muskler

### **NON-INVASIV VENTILATION**

- *Bi-PAP* – en slags respirator type der anvendes til NIV. Leverer et positivt tryk til patientens luftveje. Bruges som ventilationsstøtte til patienter, som fortsat har spontan respiration, men som har behov for aflastning af respirationsmusklerne pga. truende eller manifest udtrætning af disse.
- *CPAP* – et system hvor der kontinuerligt ledes en luftstrøm under let overtryk til patientens luftveje, med det formål at ophæve atelektaser og lette sekretmobilisering.

### INVASIV VENTILATION

- *Invasiv respiratorterapi* – adskiller sig fra den non-invasiv ved at der enten oralt eller gennem en tracheotomi placeres et tube i trachea der leder luften til lungerne.

### PRÆOPERATIV VURDERING

Præoperativ spirometri og bestemmelse af blodgasser anbefales forud for thorax- og øvre abdomen-kirurgi hos patienter, som er kendt med lungesygdom eller let bliver forpustede. Rygeophør tilrådes 2 måneder før planlagt operation, obstruktiv lungesygdom behandles, ved infektion udskydes operationen, og der gives antibiotika, og vejtrækningsøvelser påbegyndes allerede inden planlagt operation.

Man forsøger så vidt som muligt regional anæstesi og hvis muligt laparoskopisk kirurgi for at forebygge komplikationer.

Efter operation fortsættes med respirationsøvelser og CPAP. Der anvendes evt. epidural anæstesi og blokade af interkostalnerven.

### LUNGETRANSPLANTATION

Der transplanteres årligt ca. 35 patienter i Danmark.

*Indikationer:* terminal lungesygdom. Patienter med cystisk fibrose, idiopatisk lungefibrose, sarcoidose, primær og sekundær pulmonal hypertension samt visse sjældne interstitielle lungesygdomme.

Der skal være ABO-blodtype overensstemmelse. Der skal være en vis overensstemmelse mht. størrelsen af den totale lungekapacitet (TLC). Der undersøges for forekomsten af cytotoksiske antistoffer hos recipienten ved cross-match.

Enkeltlungetransplantation: næsten altid til patienten med emfysem.

Dobbeltlungetransplantation: cystisk fibrose, svær pulmonal hypertension

Den immunsuppressive behandling omfatter 3 stoffer: ciclosporin, azathioprin og prednisolon

### MEDFØDTE LUNGELIDELSER

#### TRAKEO- OG BRONKOMALACI

Udviklingen af bruskringene er abnorm, medfører kollaps af luftvejene og respiratorisk obstruktion.

#### PULMONAL HYPOPLASI

Den hyppigste medfødte abnormitet af lungerne og forekommer som følge af neuromuskulære sygdomme, diaphragmahernie eller malformationer i urogenitalsystemet.



#### KONGENIT PNEUMONI

Som følge af aspiration af inficeret amnionvæske i relation til akut chorioamnionitis. Den kan også opstå ved hæmatogen spredning af infektion fra moderen.

---

### INFANTALT RESPIRATORISK DISTRESS SYNDROM (RDS)

Denne sygdom ses hos præmaturer børn født før 28. uge med ufuldstændigt udviklet lungevæv. Alveoleepitelet er ikke uddifferentieret i type 1- og 2-celler og sekretionen af surfaktant er derfor ↓. Dette medfører kollaps af alveoler, interstitielt ødem og aflejring af et eosinofilt, hyalinlignende materiale på alveolernes overflade (hyalin membran sygdom).

### TRACHEO-OESOPHAGEALE FISTLER

Hvis adskillelsen mellem den udviklende trachea og oesophagus er ufuldstændig, opstår forskellige former for tracheo-oesophageale fistler. Sådanne anomalier ses ofte sammen med misdannelser af oesophagus (atresier). Dette forklarer, at barnet i de første døgn frembyder synkebesvær, aspiration til lunger og luftudspiling af tarmene.

### INFLAMMATION

Det drejer sig om akutte infektiøse tilstande, akut bronchitis og pneumoni, og kroniske tilstande som bronchitis chronica og asthma bronchiale. Af andre alvorlige infektioner er det tuberkulose og visse svampeinfektioner. Patienter med immundeficiente tilstande er især alvorlige udsat.

### TRACHEOBRONCHITIS ACUTA

De hyppigste primære infektioner i trachea og større bronkier er virale infektioner ofte i tilslutning til laryngitis ved forkølelse eller influenza. De kan også skyldes bakterier f.eks. pertussis og svampeinfektioner som *Candida albicans* hos de immunsvækkede patienter.

Symptomerne er smerter ved hoste, evt. ekspektorering og let feber. Slimhinden fremtræder hyperæmisk og ødematøs med ↑ mængde mucus. Forløbet plejer at være kortvarigt og godartet.

### PNEUMONI

Lungebetændelse, pneumoni, er en hyppig sygdom. Den hyppigste årsag er bakteriel infektion, men sygdommen kan også skyldes virus, sjældnere svampe og parasitter.

Man skelner mellem en lobær pneumoni og bronkopneumoni.

Ved *lobær pneumoni* udspilles infektionen i en eller flere lobi og er oftest forårsaget af infektion med *streptococcus pneumoniae*.

*Bronkopneumoni* (lobulær pneumoni) opstår pga. spredning af inflammation fra bronkierne ud i det tilgrænsende lungeparenkym. Hyppigste årsager er *Hæmophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* eller *Legionella pneumophila*.

Behandlingen er antibiotika.

### PNEUMOKOKPNEUMONI

Pneumokokken, *Streptococcus pneumoniae*, er grampositiv kok, som vokser parvis. Pneumokokken når formentlig lunger via aspiration af inficeret materiale fra øvre luftveje. Infektionen ses overvejende yngre og midaldrende raske mennesker. Der findes ca. 80 typer ud fra forskelle i kapselpolysakkarider: Type 1, 2 og 3 ses hyppigst ved lobær pneumoni, mens de andre ses ved bronkopneumoni.

*Lobær pneumokokpneumoni* debuterer pludseligt med temperaturforhøjelse til 40° med smerter og hoste og varer ca. 10 dage.

*Bronko pneumokokpneumoni* rammer ofte svækkede f.eks. efter en viral infektion eller postoperativt f.eks. patienter med diabetes mellitus og de terminale. Den starter altid med udbredt bronchitis og bronchiolitis, hvorefter den spreder sig ind i det tilgrænsende lungevæv.

Symptomerne er hoste, ekspektoration og let feber. Når tilstanden går over i pneumoni, bliver patienten pludselig alment medtaget, dyspnøisk, højfebril samt påvirket sensorium.

Ved st.p. er der krepitation og undertiden svækket respirationslyd over det afficerede område. Bronkopneumoniske foci heler ofte med fibrose, arvæv og emfysem. Svære pneumonier kan udvikles til lungeabscesser.

Behandling er penicillin suppleret med ciprofloxacin.

### HÆMOPHILUS INFLUENZAEPNEUMONI

Kan give pneumoni hos svækkede patienter, kroniske alkoholister og patienter med KOL.

Behandlingen er ampicillin suppleret med quinolonpræparat.

### STAFYLOKOKPNEUMONI

Den ses som komplikation til influenza og som hospitalsinfektion og rammer især spædbørn, svækkede, ældre patienter, diabetikere, prednisonbehandlede patienter og alkoholister. Infektionen medfører bronkopneumoniske forandringer og der er tendens til abscesdannelse.

Superficielt beliggende infiltrater med absces kan rumpere ind i pleura og medfører empyem. Forandringerne heler med arvæv og fibrose.

Behandlingen er dicloxacillin eller cefuroxim og fusidin.

### STREPTOKOKPNEUMONI LANCEFIELDS GRUPPE A OG B

β-hæmolytiske streptokokker gruppe A, *Streptococcus pyogenes*, er en sjælden og alvorlig sygdom. β-hæmolytiske streptokokker gruppe B optræder hyppigst hos nyfødte. Infektionen sker i fødselskanalen.

Klinisk fremtræder den som respiratorisk distress-syndrom.

Behandlingen er benzylpenicillin (G).

#### PNEUMONI FORÅRSAGET AF GRAMNEGATIVE BAKTERIER

Infektion med *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* og *Proteus* ses som hospitalsinfektion, der opstår ofte sekundært hos kronisk hjerte-lungesyge patienter. Der ses ofte bilaterale bronkopneumonier lokaliseret til underlapperne. Undertiden ses absces og empyem.

Behandlingen er tobramycin og piperacillin/tazobactem ved *P. aeruginosa*.

*E. coli* og *Proteus* behandles med mecillinam, alternativ nitrofurantion ved allergi.

#### KLEBSIELLAPNEUMONI

Pneumoni med *Klebsiella pneumoniae* ses hyppigst hos svækkede (ofte alkoholikere) i aldersgruppen 40-60 år, eller som komplikation hos patienten med cystisk fibrose eller immundefekt.

Infektionen fremtræder som lobær pneumoni. I modsætning til pneumokokpneumoni ser man ofte vævsnekrose. Desuden ses der abcesser, udbredte fibrøse arddannelser og bronkieektasier ved kronisk klebsiellapneumoni.

Dødeligheden er ↑ ca. 50 %. Behandles med mecillinam, alternativ nitrofurantoin.

#### LEGIONELLAPNEUMONI

Bakterien, *Legionella pneumophila*, er gramnegativ og forekommer i moderne bygninger med fugtig luft, evt. i relation til affugtningsanlæg eller luftkonditioneringsanlæg.

Mikroskopisk ses et fibrinrigt, alveolært eksudat med talrige makrofager og neutrofile granulocytter. Inflammatoriske eksudater er ofte præget af svær nekrose, men den alveolære arkitektur er generelt bevaret. Der kan ses vaskulitis.

Her ses mindre udtalt almen påvirkning, tør hoste, muskelsmerter, hovedpine, mindre udtalt febrilia og normal st.p.

Ubehandlet fører sygdommen til døden, imens hos de behandlede patienter kan der ses bronkial og intraalveolær fibrose. Behandlingen er ciprofloxacin + rifampicin ved følsomhed, ellers clarithromycin.

#### **Antibiotisk behandling:**

- Pneumokokker – penicillin + ciprofloxacin
- H. Influenza – ampicillin + ciprofloxacin
- S. aureus – dicloxacillin + fucidin
- P. aeruginosa – piperacillin/tazobactem + tobramycin

- Legionella – ciprofloxacin + rifampicin (hvis følsom, ellers clarithromycin)
- Actinomycoese – penicillin > 3 mdr.
- Norcardia – sulfamethoxazol + trimetoprim > 3 mdr.
- TB – isoniazid + rifampicin (6 mdr) + etambutol + pyrazinamid (3 mdr)
- Mycoplasma og chlamydia psittaci/pneumonia – clarithromycin eller doxycyclin
- Kighoste – clarithromycin

## **VIRALE INFEKTIONER**

Det drejer sig om influenzavirus, adenovirus, respiratorisk syncytialvirus og hos immunsvækkede patienter, cytomegalovirus. Der ses inflammation med nekrose af alveolepitelceller, ødem og lymfocytinfiltration i alveolevæggene. Der ses også hyaline membraner.

Af symptomerne er der feber, smerter og almensymptomer samt hæmoptyse og hoste. Prognosen er god.

### **MYCOPLASMAPNEUMONI**

Oftest hos børn og yngre voksne, der ses bronchiolitis og interstitiel infiltration i lungen med lymfocytter og plasmaceller samt proteinøse belægninger på alveolevæggene.

Behandlingen er clarithromycin eller doxycyclin.

### **CHLAMYDIAPNEUMONI**

Smitter ved dråbeinfektion og forårsager hyppigt øvre luftvejsinfektioner. Chlamydia psittaci smitter fra fugle til mennesker ved dråbeinfektion eller inhalation af indtørrede ekskretter medførende pneumoni.

Behandlingen er clarithromycin eller doxycyclin.

## **SVAMPEINFEKTIONER**

### **ASPERGILLOSE**

En almindelig saprofyt i respirationsveje, men kan være sygdomsfremkaldende ved allergi mod skimmelsvampen aspergillus fumigatus ved at danne tumorlignende kolonier i pulmonale kaviteter.

Infektionen fører til store slimpropper, ofte indeholdende mange eosinofile granulocytter. Sekundært vil bronkovæggen blive ødelagt af inflammation forårsaget af IgA, IgE, IgG og der opstår bronkoektasier samt sensibiliserede lymfocytter, der i svære tilfælde kan give anledning til granulomdannelse karakteriseret ved nekrotiserende kronisk inflammation i bronkovæggen og okklusion af lumen. Perifert for slimpropper ses pneumoniske foci, karakteriseret ved intraalveolær og interstitiel ekssudation, hovedsageligt bestående af eosinofile granulocytter.

Symptomerne:

- Anfaldsvis hoste

- Astma-lignende anfald
- Pibende vejrtrækningsbesvær
- Feber
- Mucopurulent opspat
- Dårlig almentilstand

Ved st.p. høres ronchi og krepitation. Ekspektoratet kan være karakteriseret med brungrønne stavformede skimmelsvampeholdige udstøbninger af bronchiesegmenter.

Røntgen af thorax viser flygtige infiltrater, ofte opadtil, perihilært, bronkoektasier med fortykkede bronkovægge. Evt. atelektaser pga. bronkial obstruktion pga. sekretophobning. Lungefunktionen er både restriktivt og obstruktivt ↓. Diffusionskapaciteten er ↓.

Diagnosen stilles ved bronkoskopi og påvisning af hyphae.

Behandlingen er med  $\beta_2$ -agonister og inhalationssteroid (prednisolon 40-60 mg/dag, nedtrappes ved bedring). Primærprofylakse er ikke mulig. Af svampebehandling gives voriconazol eller caspofungin.

### CANDIDA ALBICANS

Findes normalt i mundhulen. Hos svækkede patienter kan den forårsage infektion i lungerne, sædvanligvis i mucosa i de små bronkier. Infektionen kan være ulcererende.

Behandlingen er fluconazol eller amphotericin B.

### PARASITÆRE INFEKTIONER

#### PNEUMOCYSTIS CARINII

Er en protozo, der kun er patogen hos immunsvækkede patienter. Den er bl.a. årsagen til hyppige og dødelige pneumonier hos AIDS-ramte patienter.

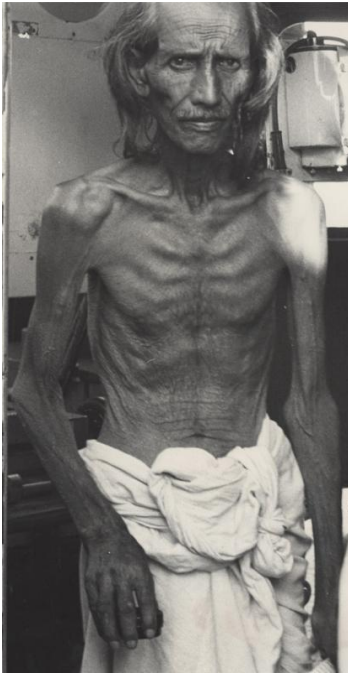
Den ses som bilaterale, hvidlige fortætninger i et sommerfugl-lignende billede på røntgenbilledet. Apices og basis af lungerne er sædvanligvis kun let afficerede. Mikroskopisk ses alveolerne udfyldt af et karakteristisk skumagtigt materiale indeholdende parasitterne. Ved pneumocystepneumoni ses interstitiel infiltration af lymfocytter og plasmaceller. Der er sjældent betændelsesceller intraalveolært.

Mikroorganismen kan påvises vha. af bronkoskopiske børstebiopsier eller bronkoalveolær lavage (BAL).

Behandlingen er bactrim iv eller sulfametazol.



## TUBERKULOSE



Infektion med tuberkelbacillen opstår efter inhalation af bakterien, hvor denne i alveolerne forårsager en inflammatorisk reaktion i løbet af 1-2 dage med et mindre, inflammatorisk eksudat og ganske få neurofile granulocytter. Inden for de næste par dage tiltrækkes et stigende antal makrofager, der fagocyterer bakterierne. Bakterierne lever fortsat i makrofagerne. Makrofagerne udvikler et rigeligt, eosinofilt cytoplasma og kommer til at ligne epitelceller. Man kalder dem epiteloide celler. Perifert for makrofagerne ses et infiltrat af lymfocytter, overvejende T-suppressorceller. Der er nu dannet et epiteloidecellegranulom, karakteristiske morfologiske forandring ved tuberkulose. Efterhånden vil der opstå en fibrinoid eller kaseøs nekrose centralt i granulomet.

Primær fokus vil ofte lokaliseres sig opadtil i lungen. Dette kaldes Ghon-fokus. Herfra vil nogle bakterier bevæge sig centralt og inficerer de hilære lymfeknuder.

Reparative forandringer i primærkomplekset består i udvikling af en fibrøs kapsel, som omgiver den kaseøse nekrose. På den måde hindres den videre spredning af tuberkelbaciller, som stadig kan være i live i det nekrotiske materiale.

I nogle tilfælde vokser tuberkelbakterier og deler sig videre i det vitale væv, som grænser op til den kaseøse nekrose. Kaseøst nekrose vil gradvist forsvinde via bronkiesystemet, og der vil opstå en kavitet med et sparsomt, kaseøst indhold omgivet af epiteloideceller og granulationsvæv. Inficeret, henflydende, kaseøst materiale kan spredes via bronkiesystemet og forårsage tuberkuløs bronkopneumoni. Et nekrotisk fokus kan også bryde igennem til pleura og forårsage pneumothorax med tuberkuløst empyem eller pyopneumothorax.

Ved hæmatogen spredning vil man kunne se små granulomer i mange organer. De organer der hyppigst inficeres, er lungerne ved recirkulation, nyrerne, meninges og knoglemarv.



Reaktion på infektion med tuberkelbaciller vil medføre udvikling af en cellulær immunitet, afhængig af T-lymfocytter og makrofager. Den cellulære immunitet udvikles 2-6 uger efter infektionen og kan påvises ved Mantoux-reaktionen.

Sekundær infektion kan opstå ved reaktivering og ses ofte hyppigst hos patienter med ↓ immunforsvar, f.eks. alkoholikere, diabetikere og cancerpatienter samt ved silikose og AIDS. Infektionen udvikles næsten altid apikalt.

---

Symptomer:

- Hoste – evt. med mukopurulent ekspektorat
- Træthed
- Vægttab
- Feber
- Nattesved
- ↓ Appetit
- Blodigt opspyt (hæmoptyse)
- Komplikationer med abscesser og lokal adenit.

Det handler om påvisning af mykobakterier. Diagnosen stilles ved:

- Røntgen af thorax – et infiltrat opadtil i lungen, evt. bilateralt. Der kan ses opklaringer i infiltraterne – såkaldte kaverner. I udtalte tilfælde ses en diffus spredning over hele lungen, militærtuberkulose
- Ekspektorat til D + R og PCR – syrefaste stave, røde med Ziehl-Neelsen farvning (Morfologi: cytoplasmamembran, peptidoglykan, mycolsyre (eller voksarter))
- Ventrikelskylning
- Mantoux-test – tuberkulin sprøjtes intrakutant og efter 48-72 timer påvises rødme og induration, hvis testen er positiv
- Interferon-test (Quantiferon)
- Bronkoskopi

Differentialdiagnoser:

- Lungecancer
- Pneumoni
- Sarkoidose

Behandlingen består af 4 forskellige antibiotika:

- Rifampicin 450 mg dgl. i 6 måneder – den hæmmer RNA-polymerase og og blokerer dannelsen af mRNA. Den virker baktericidt.
  - Komplikationer – gastrointestinale gener med kvalme og mavesmerter er almindelige. Toksisk hepatitis (1-2 %), hæmatologiske bivirkninger (neutropeni, trombocytopeni, hæmolytisk anæmi), rødfarvning af urin og sekreter, ↑ metabolisering/virkning af andre farmaka (warfarin, calcium-antagonister, digoxin, glukokortikoider, antivirale midler og proteasehæmmere m.fl.), ↓ P-pille virkning
- Isoniazid 300 mg dgl. i 6 måneder
  - Komplikationer – neurologiske symptomer, toksisk hepatitis
- Ethambutol 1200 mg dgl. i 3 måneder
  - Komplikationer – evt. opticusneurit → grønsyn, akne, ledsymptomer
- Pyrazinamid 2 g dgl. i 3 måneder
  - Komplikationer – kvalme, madlede, ledsymptomer

Graviditet frarådes under behandlingen, men gravide + ammende kan behandles med standarddoser.

Profylakse med vaccination: BCG (Bacille Calmette Guerin): levende svækkede bovin bakterier.

### **ADULT RESPIRATORISK DISTRESS-SYNDROM (ARDS)**

ARDS er en akut opstået livstruende respiratorisk dysfunktion på baggrund af en diffus alveolær skade.

Årsagen kan være f.eks. aspiration af maveindholdet, inhalation af toksisk gas, pneumoni, takypnø, kredsløbssvigt m.m..

Den skadelige påvirkning rammer type 1-celler og beskadiger blodluftbarrieren, der bliver mere permeable for væske og større molekyler, som siver til det interstitielle væv og alveolerne. Efter 2-6 dage ses intraalveolært materiale som hyaline membraner indeholdende proteinøst materiale og nekrotiske type 1-celler. Herefter begynder den proliferative fase, hvor type 2-cellerne prolifererer hen over og erstatter type 1-cellerne. Histiocytter, plasmaceller og mastceller strømmer til, og fibroblaster producerer kollagen interstitielt. Derved øges blodluftbarrieren. Slutresultatet kan ligne det billede, der ses ved diffus, fibroserende alveolitis.

Patienten bliver akut dyspnøisk og hypoxæmiske med svært ↓ lungeeffektivitet.

Behandlingen er maksimal intensiv med respirator. Alligevel er forløbet fatalt og kun få overlever.

### **DE OBSTRUKTIVE LUNGESYGDOMME**

De obstruktive lungesygdomme omfatter to store sygdomme:

- KOL
- Astma

Disse tilstande er karakteriseret ved ↓ ekspiratorisk strømningshastighed. Den vigtigste diagnostiske undersøgelse er lungefunktionsmåling (spirometri) med beregning af forholdet mellem FEV<sub>1</sub> (*forceret eksspiration i 1. sekund*) og FVC (*forceret vital kapacitet*). Definitivt taler man om obstruktiv lungesygdom, når FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,7. Den normale FEV<sub>1</sub>/FVC ratio er 75-80 %, men aftager med alderen samtidigt med at lungerne taber elasticitet (tab af elastiske fibre i alveolevæggene).

Astma kan debutere akut, mens KOL kommer snigende.

### **KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYGDOM (KOL)**

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en sygdom karakteriseret ved vedvarende luftvejsobstruktion pga. fibrotisk forsnævring af luftveje, ↓ elasticitet i lungevævet pga. tab af elastiske fibre i alveolevæggene og ↑ luftvejsmodstand pga. kollaps af bronkioler og dermed langsomt tiltagende vejrtrækningsbesvær.

Hovedproblemet er inflammatoriske forandringer i luftvejene med fortykket bronchivæg og slimhinde og ↑ mængder sejt slim. Inflammationen involverer neutrofile granulocytter, makrofager og især CD8+ T-lymfocytter. Disse celler frigiver mediatorer og påvirker strukturelle celler i luftveje og lungeparenkym. Lungernes samlede diffusionskapacitet er ↓. ↑ Gobletcelledannelse medfører hypersekretion, der giver risiko for recidiverende infektioner. Ciliefunktionen ødelægges, hvilket medfører yderligere destruktions. Udover inflammation bidrager to andre processer også til udvikling af KOL: ubalance mellem proteinaser og antiproteinaser og oxidativt stress.

Tobakrøg medfører akkumulation af alveolære makrofager, som ved hjælp af kemotaktiske faktorer tiltrækker de neutrofile granulocytter. Granulocytterne frigiver proteolytiske enzymer, elastase, som medfører vævsdestruktion. Samtidig svækker oxidanter fra den inhalerede tobakrøg effekten af antielastaser,  $\alpha_1$ -antitrypsin og andre proteiner, som udgør de naturlige forsvarsmekanismer mod neutrofil- og makrofag-deriverede enzymer. Derved forskydes balancen mellem elastaser og antielastaser i retning af ↑ proteolyse med beskadigelse af de små luftveje og lungealveoler og udvikling af emfysem.

Oxidativt stress antages også at spille en rolle, dels ved direkte oxidering af en række molekyler førende til celledysfunktion, celledød og beskadigelse af den ekstracellulære matrix, dels ved at virke som proinflammatorisk stimulus. Markører for oxidativt stress er ↑ i udåndingskondensat, sputum og blod ved KOL, og der er muligvis en reduktion i endogene antioxidanter ved KOL.

I de centrale luftveje ses hypertrofi og hyperplasi af de mukøse kirtler og bægerceller. Der forekommer områder af slimhinden hvor cilierne destrueres og erstattes med pladeepitel. Dette medfører ↑ produktion af en mere viskøs mucus og hæmmer den mukociliære transport. Bakterier som *Hæmophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* og *Moraxella catarrhalis* har ↑ affinitet til mucus og koloniserer ofte de større bronchier.

I de store og små luftveje ses inflammatoriske forandringer, hvor den væsentligste cellulære komponent er CD8+ T-lymfocytter, infiltration med neutrofile granulocytter, fibrose og ardannelse. I lungeparenkymet ses varierende grad af emfysem med følgende tab af kapillærer og af de elastiske og kollagene fibre. Som følge af emfysemet mindskes antallet af alveolære tilhæftninger på de små luftveje, som ellers danner støttepunkter for de mindste luftveje, og medfører uensartet udvidelse af alveolerum og uden tydelig fibrose. Dette fører til luftvejsobstruktion pga. ødelæggelse af lungens elastiske netværk → dynamisk luftvejskollaps + hyperflation.

Den ↑ perifere luftvejsmodstand pga. forsnævring og den dynamiske luftvejskollaps pga. emfysem bidrager til hyperflation, karakteriseret ved ↑ residualvolumen. Det medfører ↑ vejtrækningsarbejde hos KOL patienter, da de skal bruge respirationsmusklerne op til 40 % af organismens totale iltforbrug.

Sekundært til forandringerne i luftvejene og lungeparenkymet ses mediahypertrofi i lungearterierne. Disse forandringer ses tidligt i forløbet og ledsages af infiltration af inflammatoriske celler, herunder makrofager og

CD8+ T-lymfocytter. Som følge af gradvis tiltagende sekundær pulmonal hypertension udvikles hypertrofi og højre ventrikel og højresidig ventrikulær dysfunktion, *cor pulmonale* og ødemdannelse til følge.

Symptomer:

- Dyspnø – først funktionsdyspnø, senere hviledyspnø og taledyspnø
- Hoste og ekspektoration – mest generende om morgenen og i vintermånederne, i forbindelse med infektion bliver ekspektoratet grønt, purulent, sejt og af og til blodtilblandet
- Hovedpine – især ved arteriel hypoxi og hyperkapni
- Træthed – især ved arteriel hypoxi og hyperkapni
- Koncentrationsbesvær – især ved arteriel hypoxi og hyperkapni

Objektiv ved svære grader af KOL:

- Åndenød
- Påskyndet respirationsfrekvens ved bevægelse
- Hyperflateret, tøndeformet thorax – ↑ total lungekapacitet og residualvolumen
- Vandret forløbende costae
- Tendens til hyperventilation
- Stærk ↓ ernæringstilstand
- Få tilfælde med højresidig hjerteinsufficiens med halsvenestase, hepatomegali, ascites og perifere ødemer – kronisk hypoxæmi fører til ↑ tryk i lungekredsløbet, der fører til belastning af højresidig hjerteinsufficiens og senere crurale ødemer. Behandling er ilt, der får hele kaskaden til at vende og ødemerne vil forsvinde
- St.p.: udvidede lungegrænser, tendens til costal respiration, forlænget eksspiration, svækkede respirationslyde med eller uden ronchi.

Paraklinisk:

- Spirometri med måling af FEV<sub>1</sub> og FVC og ratio FEV<sub>1</sub>/FVC < 70 – diagnostisk
- Diagnostisk reversibilitetstest – den obstruktive lungefunktionsnedsættelse påvirkes ikke eller kun beskedent bedres efter indtagelse af bronkodilatator/kortikosteroid
- A-punktur – arteriel hypoxi og hyperkapni dvs. PO<sub>2</sub> < 8,0 kPa og PCO<sub>2</sub> > 6,5 kPa
- Saturation ↓ 90-91 %.
- ↓ Diffusionskapacitet – alveoledestruktion som følge af emfysem
- Røntgen af thorax
  - *Pulmonal hypertension* – prominente centrale pulmonalkar
  - *Emfysem* – lavtstående flade diafragmakupler med en takket kontur svarende til tilhæftningerne af pars costalis, lille lodret stillet hjerte, hurtig indsnævring af de centrale lungekar, ↓ perifer kartegning og evt. tegn på avaskulære bullae. På sidebilledet: ↑ mængde luft foran hjertet  
*Anvendes også til at udelukke andre lidelser:* lungekræft, tuberkulose, hjerteinsufficiens eller diffus interstitiel lungesygdom
- High resolution CT-scanning af thorax (HRCT) – grader af emfysem og udvikling af eventuelle bullae

- ↓  $\alpha_1$ -antitrypsin (1-2 %)
- ↑ CRP i normalområdet
- ↑ Hæmatokrit – kroniske hypoxæmiske patienter
- ↓ Kalium – indtagelse af diuretika og systemiske  $\alpha_2$ -agonister
- EKG – takykardi, højresidig aksedeviation og højresidig atrial og ventrikulær hypertrofi
- Ekspektorat – evt. infektion med bakterier som *Hæmophilus Influenzae* eller *Moraxella Catarrhalis*

*Gradering af KOL sværhedsgraden:*

- Stadium 0: Normal spirometri, hoste, ekspektorat
- Stadium 1:  $FEV_1 > 80$  % af forventet
- Stadium 2:  $FEV_1 = 30-79$  % af forventet
- Stadium 3:  $FEV_1 < 30$  % af forventet

Differentialdiagnoser:

- Asthma bronchiale
- Hjerteinsufficiens
- Interstitiel lungesygdom

Behandling:

- Tobaksophør – den vigtigste intervention
- Nikotinsubstitution (tyggegummi, plaster, næsespray, sugetablet eller inhalator) og medicinsk behandling med bupropion eller vareniclin
- Bronkodilatorer – bruges til korttidsreversibilitetstest, hvor f.eks. virkningen af en  $\beta_2$ -agonist på  $FEV_1$  vurderes efter 30-60 minutter
- $B_2$ -agonister:
  - Korttidsvirkende til inhalation – salbutamol og terbutalin  
Aktiverer  $\beta_2$ -adrenerge receptor førende til stimulering af adenylyl cyklase og dermed ↑ cAMP produktion og protein kinase A aktivering (PKA) og relaxering af glat muskulatur i bronchieerne. Effekt indtræder efter få minutter og ophører efter 2-4 timer. Indgives som inhalation og bruges efter behov
  - Langtidsvirkende til inhalation – formoterol og salmeterol, reducerer hyppighed af eksacerbationer og forbedre livskvalitet.  
Aktiverer også den  $\beta_2$ -adrenerge receptorer førende til stimulering af adenylyl cyclase og dermed ↑ cAMP produktion og protein kinase A aktivering (PKA) førende til relaxering af glat muskulatur i bronchieerne. Virkningsvarighed: 8-12 timer.  
Bivirkninger: takykardi, tremor, palpitationer
- Antikolinergika – parasympatolytika f.eks. ipratropiumbromid ligner  $\beta_2$ -agonister. Et langtidsvirkende inhaleret antikolinergikum, tiotropium, kan på linie med de langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonister til inhalation anvendes som basisbehandling. Ved svær moderat KOL kan man anvende kombination af  $\beta_2$ -agonister

og parasymptolytika, hvor begge stoffer anvendes i en fast daglig dosering, og der suppleres med korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonist ved åndenødsanfald.

Påvirker muscarine acetylcholin receptorer: antagonisme medfører ↓ IP3-dannelse og dermed reduceret stigning i intracellulær calcium og relaxation af glat muskulatur i bronchieerne. Endvidere reduceret sekretion, hvilket er særlig fordelagtig ved KOL

- Kortikosteroider – patienter med moderat til svær KOL kan undgå i gennemsnit 1-2 eksacerbationer årligt, hvilket fører til en oplevelse af bevaret livskvalitet. Behandling med inhalationssteroid bør forbeholdes KOL-patienter med  $FEV_1 < 50\%$  af forventet og eksacerbationer der har krævet behandling med antibiotika og/eller systemisk kortikosteroid.
- Mykolytika – acetylcystein. At lette ekspektoration og om muligt forebygge eksacerbationer. Tvivlsom effekt
- Almitrin – respirationsstimulerende medikament, som påvirker de perifere kemoreceptorer. Ingen effekt på overlevelse, mange bivirkninger og anbefales derfor ikke.  
Doxapram – stimulerer respirationscentreret ved at øge de perifere kemoreceptorers følsomhed for kuldioxid. Ingen plads i behandling. Kan bruges når NIV ikke er tilgængelig eller er kontraindiceret, men forudsætter at patienten har en uudnyttet ventilatorisk reserve, bedømt ved en klinisk vurdering
- Diuretika – til behandling af ødemer
- Iltbehandling
- Lungerehabilitering – fysisk træning (aerobe træning omfattende gang og cykling), psykologisk støtte, ernæringsvejledning og undervisning om sygdommens karakter og behandling
- Kirurgisk behandling af emfysem
- Lungetransplantation

### *AKUT EKSACERBATION*

Her oplever patienten en længerevarende forværring i tilstanden, som ligger ud over den normale dag-til-dag variation, og som nødvendiggør en ændring af den faste behandling.

En definition af eksacerbation ud fra de 3 hyppigst forekommende symptomer:

- ↑ Åndenød
- ↑ Mængde sputum
- Ændret farve af sputum (purulens)

Øvrige symptomer er feber, hoste, pibende vejrtrækning, ↑ puls og ↑ respirationsfrekvens.

De vigtigste årsager til eksacerbation er viral eller bakteriel luftvejsinfektion, evt. i samspil med eksponering for partikel forurening, tobaksrøg eller klimaskift med koldt og fugtigt vejr.

↑ Inflammation med slimhindeødem, mukusekretion og glat muskelkontraktion giver anledning til forværring af en i forvejen bestående luftvejsobstruktion. Helt eller delvis aflukning af små luftveje medfører ventilations-perfusions mismatch og dermed hypoxæmi. Hypoxæmien medfører kompensatorisk forøgelse af ventilation,

men dette resulterer i tiltagende hyperflation, som sammen med  $\uparrow$  luftvejsmodstand giver anledning til betydelig forøgelse af vejtrækningsarbejdet. Ubalancen mellem respirationsmusklernes energiforbrug og den mulige energitilførsel fører til udtrætning, som resulterer i hypoventilation, hyperkapni, acidose og ultimativt død, hvis kaskaden ikke brydes.

Behandling af den akutte eksacerbation:

- Ilttilskud på 1-3 L/min under nøje kontrol af de arterielle blodgasser og ilt saturation
- Inhalation af  $\beta_2$ -agonist (5  $\mu$ g terbutalin eller salbutamol) i kombination med antikolinergikum (0,5 mg atrovent) via trykluftdrevet forstøver, initialt op til 3 x per time, herefter ved behov
- Systemisk kortikosteroidbehandling. Kan indledes med 80 mg methylprednisolon iv. Fortsæt med prednisolonkur f.eks. 37.5 mg prednisolon dgl. i 10 dage  
Glukokortikoider stimulerer intracellulære glukokortikoidreceptorer førende til et antiinflammatorisk respons bl.a. via reduceret dannelse af prostaglandiner og leukotriener,  $\uparrow$  syntese af antiinflammatoriske cytokiner (IL-10 og IL-12),  $\downarrow$  COX-2 induktion og  $\uparrow$  mængde af  $\beta_2$ -adrenerge receptorer.
- Iltbehandling af hypoxæmi – saturation  $> 90\%$
- Antibiotika ved tegn på bakteriel infektion (de hyppige forekommende hos KOL-patienter: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae og Moraxella catarrhalis). F.eks. cefuroxim 750 mg x 3 ved behov for iv. Alternativt p.o. behandling med f.eks. amoxicillin med clavulansyre. Varigheden af behandling ca. 7-10 dage
- Ved fortsat respiratorisk acidose med pH  $< 7.35$  og  $P_a\text{CO}_2 > 6$  kPa efter 1-2 timers behandling: non-invasiv ventilation eller evt. respiratorbehandling
- Lungefysioterapi med CPAP
- Diuretisk behandling med f.eks. 40-80 mg furosemid iv. iværksættes ved tegn på kardiell inkompenstation
- Ved behandlingsrefraktær bronkospasme kan forsøges infusion af  $\beta_2$ -agonist f.eks. terbutalin 5 mikrogram/min (5  $\mu$ g terbutalin i 1 L isoton glukose, indløbshastighed 60 ml/time)

### BRONKIEEKTASIER

En irreversibel dilatation af en bronchigren som følge af destruktion af muskulatur og elastisk væv i bronkievæggen.

De kan opstå som følge af forskellige lungesygdomme såsom bindevævslidelser, tuberkulose, KOL, cystisk fibrose, fremmedlegemer, lungeinfektioner m.m.. Bakterierne koloniserer bronchievæggen i forbindelse med infektion, hvor den inflammatoriske proces fører til destruktion af lungevæv og svækkelse af bronchievæggen. Træk fra omgivende elastisk lungevæv medfører dilatation af bronkien.

Symptomer:

- Hoste
- Ekspektorat – store mængder gullig, grønlig og ofte blodbetingeret
- Små hæmoptyser
- Træthed



- Subfebrilia
- Dyspnø

Komplikationer:

- Metastatisk spredning af infektion f.eks. udvikling af hjerneabsces eller empyem
- Infektioner med Pseudomonas og atypiske mycobakterier samt svampeinfektioner

Paraklinisk:

- Røntgen af thorax – typisk forgrovet lungetegning med små opklaringer og i nogle tilfælde lobære eller segmentære atelektaser
- CT-scanning – rutineundersøgelsen
- St.p. – ronchi, grove rallelyde / evt. normale lyde

Differentialdiagnoser:

- Kronisk bronkitis
- KOL
- Asthma
- Pneumoni
- Lungeabsces
- Lungetumor

Behandling:

- Antibiotika efter resistensbestemmelse
- Mykolytika
- Kirurgisk resektion af bronchiektaser – den eneste kurative behandling
- Stillingsdrænage – de deklivt beliggende bronchiektaser, men lav patientcompliance
- B<sub>2</sub>-agonister – ↑ den mukociliære transporthastighed

BRONKIAL HYPERSEKRETION

Kaldes også bronchitis chronica, defineres som tilbagevendende hypersekretion af bronkialsekret (mucus) mindst 3 måneder om året og i mindst 2 år uden tilstedeværelse af anden specifik lungesygdom.

Mikroskopisk ses inflammation i bronkievæggen og hyperplasi af mukøse kirtler. De distale bronkier er let dilaterede. Den rammer specielt midaldrende og ældre mænd. Den vigtigste ætiologiske faktor er cigaretrykning og andre f.eks. luftforurening og et koldt fugtigt klima.

Symptomerne er vedvarende og tilbagevendende hoste og ekspektoration, værst om morgenen. I sen forløbet kan der udvikles emfysem og sekundært cor pulmonale. Dødsårsagen er ofte respiratorisk insufficiens og/eller bronkopneumoni. Risiko for lungecancer er 4-5 x ↑.

Bronkial hypersekretion er tit associeret med kronisk obstruktiv bronkiolitis.

### KRONISK OBSTRUKTIV BRONKIOLITIS

Sygdommen er karakteriseret ved hyperplasi af bægercellerne i bronkiolerne og reduktion i antallet af Clara-celler. I de mindre bronkier og bronkioler ses inflammation og fibrose i væggen, hvilket medfører reduktion og fibrose i væggen, som igen medfører reduktion af lumen og irreversibel obstruktion af luftflow. Stenosen er fokal med dilatation af bronkioler proksimalt for stenosen.



Kliniske symptomer ses først ved svære forandringer. Da Clara-cellerne er reducerede, er produktionen af bl.a. antileukoproteaser, der er beskyttende mod udviklingen af emfysem, reduceret, der medfører cor pulmonale og lungeinsufficiens.

### EMFYSEM

Ved emfysem ses permanent forstørrede alveoler på grund af beskadiget elastin i alveolesepta. Udviklingen af emfysem synes at være betinget af en manglende balance mellem proteaser, overvejende elastase, og antiproteaser, antielastase, i lungen.

Enhver påvirkning, der betinger  $\uparrow$  forekomst af elastase eller  $\downarrow$  forekomst af antielastase, vil medvirke til en ødelæggelse af elastinnetværket i lungen og derved fremkalde emfysem.

Den vigtigste antielastasefaktor i serum og i interstitielt væv er  $\alpha_1$ -antitrypsin. Dens aktivitet mindskes af frie oxygenradikaler. Elastaseaktivitet findes i neutrofile granulocytter, makrofager og mastceller. Stimulation af disse celler frigør elastase, der kan nedbryde lungevævet medførende  $\downarrow$  elastic recoil.  $\alpha_1$ -antitrypsin vil modvirke denne effekt.

Forekomsten af neutrofile granulocytter, makrofager og mastceller øges af tobaksrøg, der også vil stimulere disse cellers sekretion af neutrofile kemotaktiske faktorer. Oxidative stoffer i røgen og frie oxygenradikaler fra neutrofile granulocytter vil hæmme aktiviteten af  $\alpha_1$ -antitrypsin. Disse forhold betinger, at elastaseaktiviteten  $\uparrow$ ,  $\alpha_1$ -antitrypsin-aktiviteten  $\downarrow$ , og lungens elastiske væv ødelægges.

Makroskopisk ses store blege og svampede lunger med bikageagtig tegning på snitfladen (centrilobulær og panacinær form).

Mikroskopisk ses store alveoler med tynde karfattede septa.

Der findes 3 hovedtyper af emfysem:

- Det centrolobulære emfysem, som involverer dilatation og destruktion af de terminale bronchioler. Rammer primært overlapper. Hyppigst ved KOL. Årsag rygning
- Det panlobulære emfysem, der involverer destruktion af hele lungeacinus pga.  $\alpha_1$ -trypsinmangel. Rammer primært underlapper. Årsag  $\alpha_1$ -antitrypsin mangel
- Det paraseptalt emfysem, der involverer alveolerne. Hyppigst hos yngre. Ofte spontan pneumothorax

Symptomer ved lette tilfælde er funktionsdyspnø, i svære tilfælde respirationsinsufficiens med cyanose, cor pulmonale og sekundær højresidig hjerteinsufficiens. Risikoen for pneumothorax med atelektase er ↑.

### ASTHMA BRONCHIALE

Asthma bronchiale er en kronisk lidelse, karakteriseret ved anfaldsvis optrædende åndenød, hoste, ↑ ekspektoration og hvæssende vejrtrækning der svinder spontant eller ved behandling. Det vil sige, en reversibel obstruktiv lungefunktionsnedsættelse pga. ↑ bronkial reaktivitet for uspecifikke stimuli.

Klassifikationer:

- Allergisk (extrinsic) asthma – ofte familiære, forekommer i barnealderen og er betinget af allergi mod eksterne substanser såsom pollen, husstøv eller dyrehår
- Allergisk (intrinsic) asthma – ses hos ældre personer og er mere kronisk i sit forløb
- Erhvervsasthma – forårsaget af allergener eller andre sensibiliserende stoffer (haptener) i arbejdsmiljøet
- Hoste-variant asthma – monosymptomatisk hoste, normal lungefunktion, ingen reversibilitet eller døgnvariation i lungefunktion, men bronchial hyperreaktivitet og god effekt af behandling med inhalationssteroid
- Asthmatiske bronchitis – asthmasymptomer relateret til luftvejsinfektioner hos småbørn, der ikke har symptomer uden for infektionsperioderne

Ætiologi:

- Allergi – pollen, husstøvmider, dyrehår
- Sensibilisering – IgE
- Arvelige faktorer – loci på kromosom 5, 11 og 14 identificeret
- Adipositas
- Indemiljø
- Forurening

*Patogenesen* til asthma er en IgE-medieret hypersensitivitetsreaktion type I. Ved påvirkning af mucosaoverfladen med et allergen vil dette reagere med IgE, der er bundet til mastceller i slimhinden. Herved frigøres bl.a. histamin, leukotriener og prostaglandiner, som medfører kontraktion af glatte muskelceller, ødem, ↑ permeabilitet af slimhinden (via en  $H_1$ -medieret kontraktion af de postkapillære venoler, og giver udtrængning af plasma og ødem), samt stimulation af n. vagus, hvilket fører til yderligere bronkokonstriktion og ↑ slimsekretion. Andre celler som makrofager og T-lymfocytter spiller også en rolle for inflammationen i mucosa.

Efter inhalation af et relevant allergen vil der inden for 10 minutter udløse et asthmaanfald (bronkospasma), der normalt varer op til et par timer, en allergisk straksreaktion. Reaktionen efterfølges af en sen reaktion, betinget af de tilstrømmende basofile, neutrofile og eosinofile granulocytter (frigør nye mediatorer, der medfører yderligere bronkokonstriktion, ødem og inflammation, end ved straksreaktion). Reaktionen varer fra timer til nogle dage.

Ved svære tilfælde er lungerne svært hyperflaterede og uden tendens til at falde sammen. Hyperflationen skyldes air trapping forårsaget af mucuspropper i lumen af luftvejene. Histologisk ses en inflammatorisk reaktion domineret af eosinofile granulocytter, lymfocytter og plasmaceller i lamina propria, intraluminal mucus, afstødning af cylinderepitelet, ødemdannelse og remodellering af luftvejene omfattende fortykkelse af den subepiteliale basalmembran.

Symptomer:

- Anfaldsvis åndenød – anfaldet varer fra minutter til timer afhængigt af de udløsende faktorer
- Pibende og hvæssende vejrtrækning
- Hoste og opspyt
- Trykken for brystet
- Symptomfri perioder

Objektiv:

- Forlænget eksspirium
- Sibilerende og sonore rhonchi
- Takypnø og takykardi

Paraklinisk:

- Dynamisk spirometri:
  - Pneumotakograf – her registreres et trykfald, der omregnes til en flowhastighed og et volumen. Patienten inhalerer først maksimalt og ekshalerer derefter langsomt og fuldstændigt i mundstykket mhp. bestemmelse af vitalkapaciteten (VC). Herefter måles forceret eksspiratorisk volumen i 1. sek. (FEV<sub>1</sub>) efter en tilsvarende maksimal inspiration. Udåndingen skal fortsættes, så længe patienten kan klare det.
- Spirometri – FEV<sub>1</sub>/FVC < 70
- Peak flow monitorering – her bestemmes patienten maksimale eksspiratoriske flow. Der kræves mindst 3 målinger med en forskel på højst 50 L/min. Ved diagnostik registreres peak flow i mindst 2 uger morgen og aften samt ved symptomer, f.eks. om natten eller efter anstrengelse.

Diagnosen asthma støttes ved påvisning af:

- Døgnvariation (> 20 % dog mindst på 60 l/min)
- Behandlingseffekt hjemme
- Relation til provokerende faktorer (f.eks. anstrengelse og arbejde)
- Reversibilitetstest med inhaleret β<sub>2</sub>-agonist – efter måling af FEV<sub>1</sub> og FVC gives inhalationspulver eller dosisspray evt. med spacer. Maksimal effekt kan måles indenfor 90 minutter. En stigning i FEV<sub>1</sub> fra

udgangspunkt på > 12 % viser reversibilitet forenelig med asthma. ↑ FVC og VC. Manglende stigning i FEV<sub>1</sub> kan ses hos asthmapatienter med symptomfrihed enten spontant eller som følge af behandling. Ved svær asthma, hvor inflammation og remodellering spiller en større rolle end bronchospasme, vil stigningen i FEV<sub>1</sub> efter β<sub>2</sub>-agonist også være beskednen.

- Reversibilitetstest med inhaleret antikolinergikum – resultatet vurderes på samme måde som ved β<sub>2</sub>-agonist. Ved asthma vil stigningen i FEV<sub>1</sub> ofte være mere beskednen end efter β<sub>2</sub>-agonist.
- Reversibilitetstest med kortikosteroid – testen bruges til at verificere diagnosen asthma. Her gives prednisolontabletter 30-40 mg dgl. i 2 uger. En stigning i FEV<sub>1</sub> > 20 % er diagnostisk for asthma, men patienter i stabil fase vil ofte stige mindre.
- Metakolin og histaminprovokation – patienten følges med spirometri, og resultatet angives som den koncentration eller dosis, der giver 20 % fald i FEV<sub>1</sub>.
- Anstrengelsestest – her belastes patienten ved løb eller cykling i 6 minutter for at undersøge om anstrengelse udløser bronchokonstriktion. Belastningen skal være submaksimal med en puls på 90 % af det maksimale for køn og alder. > 15-20 % reduktion i FEV<sub>1</sub> er diagnostisk for asthma
- Eosinofile granulocytter i blodet – ↑ værdier tages som udtryk for dårlig kontrol og behov for ↑ behandling
- Røntgen af thorax – i meget svære tilfælde tegn på hyperflation, inkl. udvidede lungegrænser og ↑ antero-posterior diameter. Risiko for pneumothorax er ↑ ved asthmaeksacerbation.
- Eukapnisk hyperventilation. Mindst 10 % reduktion i FEV<sub>1</sub>
- Evt. udvidet lungefunktion med TLC (Total lungekapacitet) og DCO (diffusionskapacitet), samt evt. sGaw (specifikke modstand) og Raw (modstand)
- Forhøjet NO i udåndingsluft

#### Differentialdiagnoser:

- KOL
- Lungeemboli
- Luftvejsinfektion
- Hjertesygdom
- Interstitiel lungesygdom
- Stemmehæbe-dysfunktion
- Hyperventilationsanfald
- Panikangst

#### Behandlingen er:

- Non-farmakologiske behandling:
  - Allergensanering – ved tegn på klinisk eller subklinisk sensibilisering skal kontakt med allergenet begrænses
  - Irritantreduktion – begrænsning af kontakten med irriterende eller adjuverende luftbårne stoffer f.eks. tobaksrøg
  - Infektioner skal behandles
  - Patientundervisning

- Anfaldsmedicin:
  - Korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonister – Salbutamol, Terbutalin
    - Aktivering af receptorer fører til stimulering af adenylyl cyklase og dermed øget cAMP produktion og protein kinase A aktivering (PKA) førende til relaxering af glat muskulatur i bronchieerne og dermed bronkodilatation. Gavnligt ved både astma og KOL.
    - Øgning i den mucociliære clearance
    - Hæmning af mediatorfrigørelsen fra inflammatoriske celler
    - Bivirkninger: tremor, muskelkramper og hjertebanken
    - Større doser inhaleret  $\beta_2$ -agonist via forstøverapparat f.eks. salbutamol eller terbutalin 5 mg hvert 20. minut er vigtigt led i den akutte behandling i hospitalet
  - Langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonister – Formoterol, Salmeterol
    - Langtidsvirkende med hurtigtindsættende effekt
    - Gives ikke som monoterapi
    - Anvendes til behandling af akutte symptomer hos patienterne med inhalationssteroid
    - Høj pris
    - Bivirkninger samme som korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonister
  - Antikolinergika – Ipratropiumbromid
    - Kun som inhalation
    - Aktivering af muscarine acetylcholin receptorer: antagonisme medfører ↓ IP3-dannelse og dermed reduceret stigning i intracellulær calcium og relaxation af glat muskulatur i bronchieerne. Reduceret sekretion
    - Hæmmer den bronchiekontraherende effekt af n. vagus
    - Gives hvis der er for store bivirkninger ved  $\beta_2$ -agonister
    - Bivirkninger: mundtørhed (yderst sjældent)
  - Methylxanthiner – Theofyllin og visse derivater
    - Svagere effekt end ved  $\beta_2$ -agonister
    - Virker afslappende på glat muskulatur bl.a. i bronchieerne
    - Øger den mukociliære clearance
    - Nedsætter den vaskulære modstand i lungerne
    - Respirationsstimulerende
    - En lille antiinflammatorisk effekt
    - Mange bivirkninger: kvalme, opkastning, søvnforstyrrelse, rastløshed, hovedpine, takyarytmi og ekstrasystoli. Elektrolytforstyrrelser, forvirring og regulære krampeanfald ved overdosering
- Forebyggende medicin:

- Inhalationssteroid – ↓ symptomerne, ↑ livskvaliteten, ↑ lungefunktionen, ↓ den brochiære hyperreaktivitet, kontrollerer luftvejsinflammation, ↓ hyppigheden og sværhedsgraden af eksacerbationer og ↓ mortaliteten
  - Lægemidler: Beclometason, Budesonid, Fluticason, Mometason
  - Systemisk kortikosteroidbehandling Prednisolon 25-50 mg dgl. i 10-14 dage uden aftrapning – til behandling af sværere eksacerbationer. De forebygger progression af eksacerbationen, ↓ behovet for behandling i hospitalsregi, ↓ risikoen for tidligt relaps efter akut behandling og ↓ morbiditeten

Stimulering af glukokortikoidreceptorer fører til et antiinflammatorisk respons bl.a. via reduceret dannelse af prostaglandiner og leukotriener, ↑ syntese af antiinflammatoriske cytokiner (IL-10 og IL-12) samt ↓ COX-2 induktion og øget mængde  $\beta_2$ -agonister. Den antiinflammatoriske effekt reducerer den kroniske inflammation ved astma (og til dels KOL) og kan være livsreddende ved status astmatics
  
- Leukotrien-antagonister:
  - Antiinflammatorisk og bronchodilaterende effekt
  - Leukotrien receptor antagonist: blokerer CysLT1 receptoren.
  - Svagere effekt end ved inhalationssteroid og  $\beta_2$ -agonister
  - Dokumenteret effekt ved anstrengelsesudløst og acetylsalicylsyre-induceret astma
  - Symptomatisk effekt ved allergisk rhinitis
  
- Kromoner (kromoglykat og nedokromil):
  - Kun som inhalation
  - Begrænset antiinflammatorisk effekt end inhalationssteroid, derfor begrænset brug
  - ↓ Mediatorfrigørelsen fra mastceller
  - Forebygger allergiske asthmaanfald
  - Effekt på anstrengelsesudløst anfald
  - Ej bronchodilaterende virkning
  - Fordel: uden systemisk effekt
  
- Anti-IgE (omalizumab):
  - Et rekombinant humaniseret monoklonalt anti-IgE-antistof, der bindes til den konstante del af frit IgE, hvorved IgE ikke kan nå effektorcellernes receptorer
  - Til patienter med svær allergisk astma, dvs. dokumenteret betydende helårsallergi
  - Dosis fastlægges ud fra P-IgE, hvor ↑ koncentrationer umuliggør behandling

### HØFEBER

Allergisk høfeber kan forårsages af pollen fra træer og planter, specielt birk, græs og gråbynke. Den ses også hos astmatikere, og skyldes den IgE-medierede allergiske reaktion. Pollen indåndes og reagerer med IgE-antistof, hvorefter histamin frigøres fra mastcellerne og giver anledning til karakteristiske symptomer.

---

Symptomerne er nyseture, løbende og tilstoppet næse. Ved udsættelse for ↑ mængder allergen kan patienterne udvikle astmaanfald. De har også ↑ risiko for at udvikle astma end normalbefolkningen.

Behandling:

- Mod næse- (tilstoppethed) og øjensymptomer – antihistamin, evt. kombination med steroidinhalation  
Antihistaminer er kompetitive antagonist på histamin H1-receptorer. De forhindrer derfor effekten af den histamin der frigives ved en allergisk reaktion. Af bivirkninger er der sedation (varierer fra præparat til præparat), mundtørhed, synsforstyrrelser, hjertearytmier (især terfenadin)
- Mod løbende næse – ipratropiumbromid

## **DEGENERATIVE OG MEKANISKE FORANDRINGER**

### ASPIRATION

Aspiration er inhalation af flydende eller faste stoffer til trachea, bronkier eller lunger.

Symptomerne er akutte med hoste, evt. stridor, dyspnø og cyanose. Sekundært kan der udvikles atelektase, bronkopneumoni, abscesdannelse, og specielt efter aspiration af ventrikellindhold, vævsnekrose og dermed fibrose.

Behandlingen er bredspektrede antibiotika efter resistentssvar.

### LUNGEABSCES

Er pusfyldt kavitet i lungeparenkymet. Den opstår som en komplikation til pneumoni, aspiration og lungecancer. Mikroskopisk finder man altid pneumokokker og stafylokokker, både anaerobe og aerobe i blandingsflora.

Symptomerne er hoste, springende temperatur og periodevis ophost af purulent ildelugtende materiale, hvis kaviteten har forbindelse til bronkietræet. I alvorlig tilfælde kan abscessen bryde igennem til pleura og medføre dannelsen af empyem.

Udredning:

- Blodprøver – leukocytter, CRP og hæmoglobin
- Røntgen af thorax – en stor fortætning eller mange små. Ved kommunikation til bronkietræet ses væskespejl i kaviteten
- CT-scanning – for at skelne mellem empyem og absces
- Fiberbronkoskopi – for at udelukke lungecancer eller evt. fremmedlegeme som årsag til absces

Differentialdiagnoser: Lungecancer, tuberkulose.



Behandling er langvarig (3-6 uger) bredspektrede antibiotika efter resistenssvar, lungefysioterapi og evt. bronkoskopisk drænage internt i bronkosystemet eller ved perifer placering eksternt via UL-vejledt kateter gennem thoraxvæggen.

### ATELEKTASE

Ved atelektase forstås sammenfald af det ekspanderede lungevæv. Man skelner mellem obstruktionsatelektase, skyldes obstruktion af lufttilførslen til det perifere lungevæv, og kompressionsatelektase, der skyldes at lungens ekspansion kompromitteres pga. tryk udefra. Ved ensidig kompressionsatelektase vil mediastinum forskydes over mod den atelektatiske lunge. Længerevarende atelektase kan medføre fibrose af lungevævet, bronkiektasier og infektion med abscesdannelse.

Ved hurtig behandling er tilstanden reversibel. Der lægges en pleuradræn med sug, som kontrolleres dgl. Når lungen er fuldt udfoldet, tages sug af og efter 1 døgn med fortsat udfoldet lunge kan drænet seponeres.

### DIFFUSE INTERSTITIELLE LUNGESYGDOMME

Interstitielle lungesygdomme (ILS) er en meget heterogen gruppe af relativt sjældne lungesygdomme, der afficerer lungernes interstitielle væv, alveoleepithel, kapillærendothel og komponenter i alveolesepta (lymfekar og bindevæv), samt bronchier, kar og pleura.

Incidensen er 5-10 tilfælde/10.000 indbyggere dvs. 3000-4000 nye tilfælde/år i Danmark.

Ca. 2/3 er idiopatiske dvs. uden kendt årsag og den hyppigste er idiopatisk lungefibrose. Ca. 1/3 har en påviselig årsag, og blandt de kendte årsager er:

- Organisk materiale (ekstrinsik allergisk alveolitis forårsaget af f.eks. udsættelse for papegøjer)
- Uorganisk materiale (pneumokonioser f.eks. silikose forårsaget af kvartsstøv eller asbestose forårsaget af asbeststøv)
- Infektioner (inkl. virusinfektioner)
- Lægemidler f.eks. nitrofurantoin, amiodaron og cytostatika eller strålebehandling

ILS opdeles i 6 grupper:

1. *Idiopatisk interstitiel pneumonitis* – incidens 1 tilfælde/10.000 indbyggere/år.

- *Idiopatisk lungefibrose (ILF)* – den hyppigste med dårlig prognose med en median overlevelse på 2-4 år. Diagnosen stilles ud fra nedenstående kriterier uden lungebiopsi:
  - Major kriterier: alle kriterier skal være opfyldte
    - Andre årsager til ILS bør udelukkes som f.eks. lægemiddelinduceret ILS, erhvervs- og miljøbetinget ILS og ILS som led i reumatisk sygdom
    - Restriktiv ↓ lungefunktion (dvs. ↓ TLC og ofte ↑ FEV<sub>1</sub>/FVC ratio) og ↓ diffusion (dvs. ↓ diffusionskapacitet eller saturationsfald ved pulsoximetri under fysisk aktivitet som f.eks. trappegang)

- Subpleural bikagetegning nedadtil bagtil i begge lunger og kun beskedne matglasforandringer ved HRCT
- Bronchoskopisk lungebiopsi eller bronchial lavage må ikke give holdepunkt for anden diagnose.
- Minor kriterier: 3 ud af 4 kriterier skal være opfyldte
  - Alder > 50 år
  - Snigende funktionsdyspnø uden anden kendt årsag
  - Symptomsvarighed > 3 måneder
  - Symmetrisk Velcro krepitation, dvs. fin inspiratorisk krepitation fra basis til toppen af begge lungerne

Histopatisk er ILF karakteriseret ved et heterogent billede, som kaldes usual interstitial pneumonitis (UIP) og omfatter 3 forskellige komponenter:

- Områder med akut inflammation med overvægt af lymfocytter og plasmaceller i interstitiet
  - Områder med end-stage-lung, hvor lungens arkitektur er nedbrudt og erstattet med huller og fibrose med de såkaldte fibroblastfoci, dvs. bikagetegning
  - Områder med normalt lungevæv
- *Uspecifik interstiell pneumonitis* – hyppighed ca. 20 %. God prognose
  - *Deskvamativ interstitiel pneumonitis og respiratorisk bronkiolitis interstitiel lungesygdom* – hyppighed ca. 12 %. God prognose
  - *Kryptogen organiserende pneumonitis* – hyppighed 10 %. God prognose
  - *Akut interstitiel pneumonitis* – hyppighed 2 %. God prognose
  - *Lymfocytær interstitiel pneumonitis* – hyppighed 1 %. God prognose

## 2. Erhvervs- og miljøbetinget ILS f.eks. *allergisk alveolitis* og *pneumokonioser*

- Ekspositioner: f.eks. papegøjer i hjemmet, eller erhvervsmæssig udsættelse for sandblæsning, jernstøbning, stenhugning eller asbest
  - Lungebiopsi: relativ homogen og diffus kronisk inflammation med varierende grader af granulomer og eosinofili
  - HRCT: matglastegning og centrilobulære mikronoduli
- *Allergisk alveolitis* er en granulomatøs, immunologisk medieret inflammation i alveoler og terminale bronchioler forårsaget af inhalation af visse typer af organisk støv  
Årlig incidens på 20-40/100.000 hos landmænd (den mest udsatte gruppe). Andre årsager eksposition for fugle

En immunologisk reaktion med forudgående sensibilisering  
Symptomer: kulderystelser, ↑ feber, åndenød, hoste med ekspektorat (evt. blodbeteret) og almen sygdomsfølelse med hovedpine og muskelsmerter.  
Objektiv: svært akut medtaget med hvile- og taledyspnø og ofte cyanose  
Præcipiterende antistoffer mod det pågældende antigen: IgG, IgM og IgA  
HRCT: diffus matglastegning eller centrilobulære mikronoduli  
Lungebiopsi: en pletvis forekommende granulomatøs inflammation i terminale bronchioler strækkende sig ud i alveoli  
BAL: lymfocytær overvægt

- *Pneumokomioser* er sygdomme med ophobning af uorganisk støv i lungerne med inflammation og fibrosedannelse:
  - Silicosis pulmonum
  - Asbestosis
  - Berylliose

3. Behandlingsinduceret ILS f.eks. strålefibrose eller reaktion på et lægemiddel

- Lægemidler: cytostatika f.eks. bleomycin, cyklofosamid. Amiodaron
- Stråler over 40 Gy

4. ILS som led i reumatisk og anden immunsygdom

- Pleuritis: Reumatoid arthritis, Systemisk Lupus Erythematosus (SLE)
- Radiologiske og lungefysiologiske ændringer: Sklerodermi, Spondylitis ankylopoietica, Wegeners granulomatose

5. ILS med eosinofili f.eks. eosinofil pneumoni

6. Andre mere sjældne men karakteristiske former for ILS f.eks. lymfangioleiomyomatose og histiocytosis X

Symptomer:

- Funktionsdyspnø
- Tør hoste

Anamnese:

- Mulig erhvervseksposition (organisk og uorganisk støv)
- Tidligere strålebehandling mod thorax
- Tidligere kemoterapi
- Behandling med medikamenter
- Systemsygdomme med lungefibrosemanifestationer
- Miljøeksposition (duer, papegøjer, hobbyer, patientens bolig)

Objektiv:

- Tilstedeværelse eller fravær af krepitation
- Trommestikfingre
- Urglasnegle
- Hud og slimhindemanifestationer
- Tegn på arthritis

Paraklinisk:

- Røntgen af thorax – diffuse retikulo-nodulære forandringer eller ved spredte infiltrater
- HRCT – mere sensitiv og specifik for forskellige typer af ILS end røntgen af thorax
- Dynamisk spirometri – ↓ FVC og FEV<sub>1</sub> med ↑ FEV<sub>1</sub>/FVC ratio > 0,8
- Statisk spirometri – ↓ TLC
- ↓ Diffusionskapacitet
- ↓ Iltmætning under fysisk belastning
- Fiberbronskopi med bronkoalveolærlavage (BAL) og transbronchiale lungebiopsier – god til at udelukke tuberkulose, pneumocystepneumoni og svampeinfektioner samt malignitet i form af alveolecellekarcinom
- Thoracoskopisk lungebiopsi – hvis diagnosen ikke kan stilles ved BAL og transbronchiale lungebiopsier.
- Ekkokardiografi – ved mistanke om ↑ tryk i lungekredsløbet. Pulmonal hypertension almindelig ved mange former for ILS og bestemmende for prognose

Differentialdiagnoser:

- Hjerteinsufficiens
- Infektioner
- Neoplastisk sygdom

Immunsuppressive behandling for at undertrykke sygdomsaktiviteten:

- Glukokortikoid
- Cytostatika som f.eks. azathioprin
- N-acetylcystein (NAC) 600 mg x 3 dgl.
- Undgå eksposition – ved allergisk alveolitis

**SARKOIDOSE (MB. BOECK)**

Sarcoidose er en systemisk granulomatøs sygdom med cellulær autoimmunitet med ukendt ætiologi. Den er karakteriseret ved rekruttering og aktivering af T-lymfocytter og makrofager i de involverede organer med efterfølgende dannelse af multiple epiteloidecellegranulomer med flerkernede kæmpeceller og uden central nekrose.

Lunger og de intrathoracale lymfeknuder er hyppigst afficerede, men alle organer kan være involveret.

Incidensen er højere blandt afro-amerikanere end europæisk afstamning. I Danmark bliver der årligt diagnosticeret ca. 400-500 nye tilfælde, lige hyppigt hos begge køn og kan forekomme i alle aldersgrupper fra småbørnsalderen til seniet. Familiær optræden er associeret med en ca. 4 x ↑ risiko for at få sygdommen (sarcoidose er associeret til bestemte HLA-typer, HLA klasse II (HLA-DR, HLA-DQ)).

Udviklingen af sarcoidose kræver tilstedeværelse af både et antigen og en genetisk disposition til at reagere med en distinkt immunologisk reaktion.



Der sker rekruttering og aktivering af T-lymfocytter og makrofager i de involverede organer med efterfølgende dannelse af multiple epiteloidecellegranulomer med flerkernede kæmpeceller, men uden central nekrose i modsætning til tuberkulose. I periferien af granulomet ses en bræmme af aktiverede Th1-lymfocytter, overvejende CD4+ lymfocytter, nogle få CD8+ lymfocytter og enkelte B-lymfocytter.

Granulomet er en metabolisk aktiv. Udover at danne angiotensin-konverterende enzym (ACE) og vitamin D<sub>3</sub> danner det også en række cytokiner som IL-1, IL-2 og TNF- $\alpha$ . Den massive rekruttering af immunkompetente celler til målorganerne medfører ofte lymfopeni med ↓ CD4+ lymfocytantal i blodet.

I det videre forløb kan sygdommen tage 2 veje. Enten regredierer/opheler granulomerne gennem cellulær apoptose, eller der optræder persisterende kronisk inflammation med bindevævsdannelse, fibrose og organskade.

Symptomer:

- Feber
- Generel utilpashed
- Træthed
- Vægttab
- Erythema nodosum pga. kutan vaskulitis. Viser sig som faste, eleverede, blårøde hudelementer, kan sidde overalt på kroppen, ofte i hovedet
- Arthritis/periartthritis i de store led, er associeret med vaskulitis
- Forstørrede mediastinale lymfeknuder (Löfgrens syndrom)
- Granulomer i lever (50 %)
- Nefrocalcinose/urolithiasis pga. hypercalcæmi/hypercalcuri. Årsagen er ↑ D-vitaminsdannelse
- Hjerterytmeforstyrrelser f.eks. atrioventrikulært blok eller supraventrikulære/ventrikulære arytmier
- Pulmonal sarcoidose: inflammatorisk betinget ophobning af aktiverede makrofager og lymfocytter i lungen → lymfocytær alveolitis. Irritativ hoste og gradvist tiltagende funktionsdyspnø. Senere recidiverende nedre luftvejsinfektioner med purulent bronchitis og udvikling af bronchiektasier. I sene stadier bindevævsdannelse i lungerne → restriktiv lungefunktionsnedsættelse og påvirket

diffusionskapacitet. Kun 10 % får let ↓ lungefunktion, andre ca. 5-10 % får svære lungeforandringer og ↓ lungefunktion, og i sjældne tilfælde (< 5 %) progredierer sygdommen og medfører respirationsinsufficiens og død i løbet af få år.

Radiologisk inddeles pulmonal sarcoidose i 4 stadier, som har betydning for aktivitetsvurdering, behandlingsniveau og prognose:

- Stadium I: Bilateral forstørrelse af lymfeknuder i hilus/mediastinum uden pulmonale infiltrater
- Stadium II: Forstørrede lymfeknuder i hilus/mediastinum med pulmonale infiltrater
- Stadium III: Pulmonale infiltrater uden tegn til fibrose
- Stadium IV: Pulmonale infiltrater med fibrose, cystedannelse og skrumpning af overlapperne med trækning af hilus

Paraklinisk:

- Let lymfopeni
- ↑ lymfocytter i BAL
- ↑ Levertal – ved granulomer i leveren

Sygdomsforløb er forskellige, nogle kommer sig efter 2-5 år, andre får let/moderat permanent organskade og ca. 15-20 % får et langvarigt, kronisk forløb med persisterende aktivitet og progredierende organskader. Der findes ingen markør, der med sikkerhed kan prædiktere det videre sygdomsforløb, dvs. hvilke patienter der remitterer og hvilke der progredierer.

Differentialdiagnoser:

- Lungefibrose
- Pneumoni
- Tuberkulose
- Lungestase
- Lymfangitis carcinomatosa

Indikationer for behandling er udtalte symptomer og/eller progredierende affektion af en eller flere organfunktioner, herunder hypercalcæmi, samt affektion af specielle organer som øjne, hjerte og nervesystem. Behandlingen er:

- *Kortikosteroid (prednisolon)* i store doser 0,5 mg/kg/dag i 1-2 måneder. Herefter evalueres behandlingseffekten, og ved tilfredsstillende respons startes aftrapning med 5 mg hver 2-3 uge til foreløbig vedligeholdelsesdosis på 10 mg/dag. Efter 6 måneder reduceres yderligere til 5-7,5 mg/dag. Den har en bred antiinflammatorisk virkning og dæmper granulomdannelsen. Ved manglende respons på behandling kan man overveje supplerende behandling med cytostatikum.
- *Methotrexat* startes med 10 mg/uge som efter 4 uger ↑ til 12,5 mg og senere til 15 mg/uge. Methotrexat kan hos enkelte patienter forårsage medikamentel alveolitis og leverfibrose som kan medføre seponering af behandlingen.

- *Azathioprin* startes med 2 mg/kg/dag, efter 6 måneder bør dosis reduceres til 1 mg/kg/dag. Azathioprin kan forårsage leukopeni, trombocytopeni og anæmi, i sådanne tilfælde må dosis reduceres.
- *Hydroxychloroquin* anvendes hovedsageligt til behandling af hudsarcoidose.
- *Cyklofosfamid* anvendes ved CNS sarcoidose og kardial sarcoidose, hvis der er utilstrækkeligt respons på steroid og methotrexat/azathioprin.
- *TNF- $\alpha$ -blokker* medfører en hæmning af granulomdannelsen hos patienter med sarcoidose. Infliximab er et humaniseret monoklonalt antistof, der inaktiverer TNF. Dosis er 3 mg/kg iv x 4 med 2 ugers interval og herefter hver 8. uge afhængigt af terapeutisk effekt.  
Der skal samtidig give methotrexat 10-15 mg/uge bl.a. for at hindre at patienten danner antistoffer mod infliximab.

## **GENETISKE LUNGESYGDOMME**

### A<sub>1</sub>-ANTITRYPSIN MANGEL

Arvelig tilstand med ↓ plasmakoncentration af  $\alpha_1$ -antitrypsin og meget varierende udtryksform.

Gener, der styrer produktionen af  $\alpha_1$ -antitrypsin, er lokaliseret på kromosom 14 (segment 14q32,1) i det såkaldte proteinase inhibitor locus eller Pi-locus. Varianter med normal funktion betegnes med M, og ca. 90 % af befolkningen er homozygot normale (PiMM). Langt de fleste med svær  $\alpha_1$ -antitrypsin mangel er homozygote for Z-genet (PiZZ) og har plasmakoncentrationer omkring 15 % af det normale.

$\alpha_1$ -antitrypsin udgør lungernes vigtigste forsvar mod elastase frigjort fra neutrofile granulocytter. Den produceres i leveren, men Z-molekylerne klumper sammen intracellulært (polymeriserer), og frigives derfor i ↓ mængde til blodbanen. Den intracellulære ophobning af  $\alpha_1$ -antitrypsin medfører hos 1-2 % akut leverinsufficiens i første leveår. Med årene udvikler ca. 20 % af PiZZ individer cirrose, som sjældent giver symptomer. Lungesygdommen bliver symptomgivende omkring 35-40 års alderen hos rygeren, og lidt senere hos ikke-rygere.

Diagnosen stilles ved måling af  $\alpha_1$ -antitrypsin hvor værdier < 0,2 g/l eller 10  $\mu$ mol/l er diagnostisk for svær mangel.

Substitution er dyr. Lungetransplantation kan komme på tale hos patienter med KOL.

### CYSTISK FIBROSE

Cystisk fibrose er en livstruende autosomal recessiv arvelig sygdom, der afficerer slimproducerende epitel i mange forskellige organer. Genet for cystisk fibrose sidder på kromosom 7q og koder for et protein, *Cystisk Fibrose Transmembranøs konduktans Regulator (CFTR)*.

CFTR proteinet, et medlem af den ATP-bindende cassette (ABC) familie af transportproteiner, er lokaliseret i cellemembranen og har bl.a. betydning for kloridionernes transport. Ved cystisk fibrose er dette protein defekt. Perifere luftveje og tilhørende submukøse kirtler, som alle udtrykker CFTR, obstrueres af tykt,

trådtrækkende sekret. Stærk udvidelse af disse kirtler pga. tilstopning med sekret omgives af peribronkiolær inflammation, arvæv og udvikling af bronchiektaser samt progredierende obstruktiv lungeinsufficiens.

Ændringer i tarmsekreterne kan hos nyfødte medføre mekonium-ileus og hos børn og voksne det tilsvarende såkaldte distale ileum obstruktions syndrom (DIOS).

Eksokrin pancreasinsufficiens kan være til stede fra fødslen og den ledsagende malabsorption som følge af mangelfuld sekretion af enzym og bikarbonat medvirker stærkt til dårlig ernæringstilstand, mens den endokrine funktion først kompromitteres senere.

Symptomer:

- Recidiverende lungebetændelser – Pseudomonas aeruginosa (PsA), Staphylococcus aureus (SA) og Haemophilus influenzae (HI)
- Hyppige, fedtede, voluminøse og stinkende afføringer
- Dårlig trivsel hos småbørn
- Mekoniumileus – første tegn hos nyfødte med CF (5-15 %)
- Næsepolypper (20 %)
- Leversygdom med udvikling af cirrose (25 %)
- Infertilitet hos mænd (95 %)

Diagnosen stilles klinisk, og der udføres svedtest samt påvisning af CFTR-mutationer.

Behandling:

- Lungefysioterapi – en kombination af PEP-maske, anvendelse af stødteknik og hoste samt inhalation af DNAse
- Fysisk aktivitet
- Forebyggende antibiotisk behandling – kombinationer af inhalationer, p.o. og iv. behandling
- Substitution med pancreasenzym før alle måltider
- Anvendelse af protonpump hæmmere og kostregulering
- Dobbelt lungetransplantation

### **OBSTRUKTIV SØVNAPNØ (OSA)**

*Definition:* En pause i vejrtrækningen på mindst 10 sekunder under søvn, hvor tilbagevendende okklusion af de øvre luftveje medfører helt eller næsten helt stop for lufttilførslen til lungerne. Hos nyfødte og småbørn definerer man 3 sekunder. Okklusionerne ledsages af snorken og resulterer ofte i forbigående hypoxi. Obstruktionen forårsager hel eller delvis vækning af patienten, og i tilslutning hertil åbnes luftvejene. De tilbagevendende vækninger (søvnfragmentering), som oftest ikke registreres af patienten, kan medføre udtalt træthed og søvnighed om dagen.

OSA ses i alle aldersklasser fra præmature til voksne.



---

Faryngealt kollaps er en central mekanisme i udvikling af OSA. Kollapset er resultatet af den utilstrækkelige neuromuskulære funktion af de faryngeale muskler med svækkelse af tungens ophængningsapparat som den væsentligste årsag til okklusionen.

Disponerende faktorer:

- Adipositas
- Metaboliske syndrom med ↑ insulinniveau og ↑ leptinniveau
- Diabetes mellitus
- Hjertekarsygdomme – angina pectoris, AMI, hypertension
- Apopleksi
- Hypothyroidisme
- Akromegali

Symptomer og paraklinisk:

- Kronisk søvnmangel
- ↓ Iltmætning
- ↑ Respiratorisk arbejde
- Sympaticusaktivering
- Mikroopvågninger egentlige opvågninger med søvnfragmentering
- Forringelser af de kognitive funktioner – koncentrationsevne, tenacitet og hukommelse
- Irritabilitet og aggression
- Regulær morgenhovedpine
- Nykturi og pollakisuri – en følge af recidiverende hypoxi, som resulterer ↓ ADH-produktion og tendens til hyperaktiv blære som følge af manglende kortikal hæmning.

Diagnosen stilles ved:

- Natlig pulsoximetri – påviser desaturationer ved søvnapnø
- Kardiorespiratoriske målinger (CRM) – måles oro-nasalt flow, snorkelyde, thoracale og abdominale respirationsbevægelser, patientens soveposition og pulsoximetri. Man kan ud fra disse værdier vurdere antallet af apnøer, antallet af hypopnøer (hvor det oro-nasale flow reduceres med > 50 % i en periode på 10 sekunder) og kalkulere et apnø-hypopnø indeks (AHI) svarende til antallet af episoder/time. AHI > 20 er ensbetydende med behandlingskrævende OSA, hvorimod AHI < 10 og ingen eller meget få symptomer afkræfter diagnosen.
- Polysomnografi (PSG) – her registreres foruden ovennævnte parametre kontinuerligt også EEG, EOG (øjenbevægelser), EMG (elektromyogram) med henblik på at beskrive patientens søvnarkitektur. Ofte registreres også ekstremitetsbevægelser under søvn. Metoden kan ved behov suppleres med kontinuerlig CO<sub>2</sub>-registrering og kontinuerlig registrering af oesophagustrykket med henblik på kvantitativ monitorering af patientens respiratoriske arbejde under søvn.

Differentialdiagnoser:

- Pickwickian Syndrome
- Centrale apnøer
- Cheyne-Stokes respiration
- Restless Legs Syndrom (RLS)
- Narkolepsi

Behandling:

- CPAP (continuous Positive Airway Pressure)
- Vægttab
- Tandbøjler
- Kirurgi i form af resection/koagulation af den bløde gane og/eller tungeroden
- Medicinsk behandling med Modafinil – effektiv over for residual excessiv søvnighed hos patienter i behandling med CPAP

## **PULMONALE VASKULÆRE SYGDOMME**

### LUNGESTASE

Lungestase skyldes kronisk passiv hyperæmi som ses ved venstresidig hjerteinsufficiens.

Makroskopisk ses mørke rødbrune læderagtige lunger

Mikroskopisk ses dilaterede kapillærer med fokal blødninger i alveoler. Mange hæmosiderinholdige makrofager ses. Der kan være let septal fibrose.

### LUNGEØDEM

Lungeødem er tilstedeværelse af ødemvæske i lungernes interstitielle væv, alveoler og bronkioler, hvilket overstiger det lymfatiske systems kapacitet for drænage af interstitiel væske. Patienterne er kortåndede med polypnø og de bruger ofte de aksillære respirationsmuskler. Evt. ses et skummende opspyt blandet med blod. Lungerne er store og tunge. Overfladen er glat og skinnende, og snitfladen drives af skummende lys væske.

Behandlingen er beskrevet i kompendium med hjertesygdomme.

### LUNGEEMBOLI

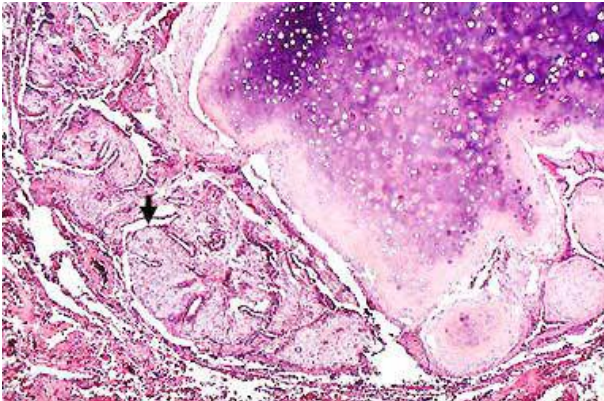
Lungeemboli er en pludselig tilstopning af lungearterien eller en af dens grene. Den er oftest forårsaget af en løseveen trombe fra en underekstremitetsvene.

Behandlingen er beskrevet i kompendium med karsygdomme.

### PULMONAL HYPERTENSION

Pulmonal hypertension er en tilstand med ↑ tryk i arteriae pulmonales. Det normale tryk i lungearterierne overstiger sjældent 30/15 mmHg. Ved en række tilstande kan trykket stige x 4 af normalværdien. Hovedparten af disse tilstande er sekundære til hjerte- eller lungelidelser, men i nogle tilfælde er den pulmonale hypertension primær, uden kendt årsag.

### NEOPLASI – BENIGNE TUMORER - HAMARTOM



Hamartomet er symptomløst og opdages i de fleste tilfælde tilfældigt ved røntgenundersøgelse. Her fremtræder det som en skarpt afgrænset, kuglerund proces, der undertiden kan give differentiediagnostiske vanskeligheder over for dels primær lungetumor, dels metastaser.

Mikroskopisk er den opbygget af en blanding af modent bruskvæv, respirationsvejs epitel og fedtvæv.

Den fjernes oftest for at udelukke en malign tumor.

### NEOPLASI – MALIGNE TUMORER - LUNGECANCER

3500 årlige tilfælde. Sygdommen er den hyppigste kræftform hos mænd med ca. 2000 tilfælde årligt og den næsthyppigste hos kvinder efter brystkræft. Medianalder på diagnosetidspunktet er 68 år for kvinder og 69 år for mænd, 95 % af patienter er > 50 år, når diagnosen stilles.

Primær lungecancer inddeles på grundlag af det histologiske billede i 4 hovedgrupper:

#### PLANOCELLULÆRT KARCINOM (35 %)

Tumor er oftest lokaliseret centralt i hovedbronchus og vokser relativt langsomt. Der sker en gradvis pladeepitelmetaplastisk forandring af respirationsepitelet. Derefter sker der videreudvikling med overgang til carcinoma in situ og videre til karcinom. Der kan være central nekrose. Histologisk er der keratinisering og intercellularbroer. Den vigtigste ætiologiske faktor er tobaksrøg.

#### ADENOKARCINOM (50 %)

Denne tumor er ofte lokaliseret perifert i lungen. Det er den hyppigst forekommende maligne tumor hos ikke-rygere. Den differentierer i adenomatøs retning i form af enten acini, tubuli eller papillifere strukturer. Tendens til metastasering er større end for det planocellulære karcinoms vedkommende, og der ses hyppig pleural invasion.

---

### STORCELLET UDDIFFERENTIERET KARCINOM (5 %)

En fælles betegnelse for bronkogene karcinomer, som ved mikroskopi ikke kan påvises uddifferentiering i adenomatøs eller planocellulær retning. Denne tumor er også ofte lokaliseret perifert i lungerne.

### SMÅCELLET KARCINOM (15 %)

Det er hyppigst lokaliseret centralt i relation til hovedbronchus og viser i de fleste tilfælde på diagnosetidspunktet udbredt metastasering til mediastinale lymfeknuder. Den er karakteriseret ved et kompakt vækstmønster og af celler med en ensartet, fin granulær kromatintegning og meget små eller ingen nukleoler, mens det omgivende cytoplasma er yderst sparsomt.

Småcellet lungekarcinom viser neuroendokrin uddifferentiering. Hos patienter kan der ses Cushings syndrom pga. ACTH-produktion i tumor, i andre tilfælde ses produktion af antidiuretisk hormon, prolaktin eller gonadotropin.

#### Ætiologi:

- Tobaksrøg
- Udsættelse for f.eks. nikkel-, krom-, kadmium- og arsenforbindelser
- Udsættelse for asbest
- Medicinsk strålebehandling
- Radon i indeluften
- Genetiske årsager:
  - Overekspression af onkogener
    - K ras (NSCLC)
    - HER2/neu (NSCLC)
    - C myc (SCLC)
  - Tab af tumorsuppressorgener
    - p53 (SCLC > NSCLC)
    - p16 (NSCLC)
    - pRB (SCLC > NSCLC)
    - FHIT (SCLC > NSCLC)

#### Symptomer:

- Almene symptomer med træthed, væggtab, ingen appetit, (feber)
- Hoste og ekspectorat (70 %) – Irritationshoste ved tumor i centrale luftveje eller affektion af pleura parietalis, produktiv hoste ved tumor eller store lymfeknudemetastaser med bronkiestenose medførende sekretretention og infektion. > 6 uger eller forværring i eksisterende hos patient med kronisk bronchilits bør give mistanke om lungecancer.
- Hæmoptyse (40 %) – blodbeteret klart ekspektorat i forbindelse med centrale tumorer med ulceration af bronkialslimhinde. > 1 uges varighed hos risikopersoner bør føre til bronchoskopi, også selvom thoraxrøntgen er normalt.

- Dyspnø og åndenød (60 %) – skyldes tumorvæv med luftvejsobstruktion i de centrale luftveje (stridor), atelektase eller pleuræksudat, som ses ved spredning til pleura og ved obstruktion af lymfedrænage. Sjældnere tumorindvækst i nervus phrenicus med diafragma-parese til følge
- Brystsmerter (45 %) – kan være forårsaget af indvækst i brystvæggen i nerver. Smerter i øvre del af thorax med udstråling til skulder og arm ses ved apikal lungetumor med indvækst i ribben og plexus brachialis
- Hæshed (5 %) – > 3-4 ugers varighed, skyldes stemmebåndsparese pga. indvækst af tumor i nervus laryngeus recurrens og indikerer røntgen af thorax og laryngoskopi. Påvises ventresidig stemmebåndsparese, er CT af hals og thorax og bronchoskopi indiceret
- Vena cava superior syndrom, Strokes Krave (5 %) – halsvenestase og ødem af hals og hoved, ofte forårsaget af en lungetumor med indvækst i vena cava superior
- Pneumoni – recidiverende, kan skyldes obstruerende tumor i luftvejene
- Dysfagi (2 %) – tryk og/eller indvækst i esophagus forårsaget af tumor og/eller regionale lymfeglandler
- Kardielle symptomer – arytmier og hjerteinsufficiens pga. indvækst i perikardiet
- Metastaser – der er flere slags: knoglemetastaser (patologiske frakturer og sjældent medullært tværsnitssyndrom), cerebrale metastaser (lammelser, kramper, synsforstyrrelser og svimmelhed), lever- og binyremetastaser (sjældent specifikke symptomer), indvækst i sympaticusganglier (Horners syndrom med ptose, miosis og enophthalmus)
- Endokrine forstyrrelser:
  - Hypercalcæmi (10 %) pga. produktion af parathyroideahormon-lignende peptid, specielt ved planocellulært karcinom
  - Cushings syndrom
  - Mild arteriel hypertension
  - Hypokaliæmi pga. produktion af ACTH, 10-15 % ved småcellet karcinom
  - Sekretion af ADH med ødemer og hyponatriæmi (100-120 mmol/l) betegnet Inappropriate ADH syndrom (SIADH), ses hos 10-15 % af patienter med småcellet karcinom

Objektiv:

- Forstørrede lymfeknuder på halsen eller i axillerne
- Vena cava superior syndrom
- Hudmetastaser
- Tumorsuspekter forandringer svarende til thorax eller abdomen, specielt leveren
- Urglasnegle
- Ledforandringer

Udredningsprogram:

- Blodprøver
- Røntgen af thorax
- CT-scanning af thorax – giver informationer om glandler/tumorer i mediastinum, identificerer tumorer < 2 cm, 3-D informationer (indvækst i mediastinum/thorax)

- Lungefunktionsundersøgelse og selektiv lungefunktionsundersøgelse
  - Spirometri med reversibilitet
  - Diffusionskapacitet (udføres ved  $FEV_1 < 2$  L eller 60 % af forventet)
- Bioptering – transthorakal eller endoskopisk
- Bronkoskopi og BAL
- Mediastinoskopi
- Thoracoskopi
- Thoracocentesis – ved effusion i pleura
- PET og PET/CT – at diagnosticere og vurdere stadie, herunder mulige fjernmetastaser
- MR-scanning – ved mistanke om metastaser i CNS
- UL-scanning af abdomen – ved afklaring af M-status
- Cytologisk undersøgelse – finnålsbiopsi eller ekspektorat ( $FEV_1 > 1$  L)
- Histologisk undersøgelse

Ved ikke-småcellet karcinom bruges TNM-systemet, og ved småcellet karcinom skelner man mellem limited disease (LD) og extensive disease (ED), som både har konsekvens for behandlingstilbud og prognose.

TNM-klassifikation:

- T stiger fra 1-2-3-4. Jo større og jo mere centralt voksende tumor er placeret:
  - T1 < 3 cm
  - T2 > 3 cm
  - T3 – indvækst i pleura, thoraxvæg, diafragma eller perikardium
  - T4 – indvækst i mediastinum og/eller organer i thorax, malign pleuraeffusion
- Lymfeknuder i thorax beskrives som:
  - N0 – ingen spredning til lymfeknuder
  - N1 – ipsilaterale bronkopulmonale eller hilære glanduler
  - N2 – ipsilaterale eller subcarinale mediastinale glanduler, supraclaviculære glanduler
  - N3 – kontralaterale hilære eller supraclaviculære glanduler
- M0 og M1 står for enten fravær eller tilstedeværelse af metastaser. Hyppigt ses i knogle, lever, binyrer og hud

#### Stadieinddeling

Stadium	T	N	M
I	T1-2	N0	M0
II	T1-2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
	T1-3	N2	M0
IIIB	T1-4	N3	M0
	T4	N3	M0
IV			M1

NSCLC behandles med operation:

- Lobektomi

- Pneumonektomi som kan kombineres med resektion af perikardiet, thoraxvæg eller diafragma ved indvækst i disse strukturer
- Sleeve-lobektomi hvor der samtidigt laves resektion af et segment af hoved/stammebronchus
- Wedge-resektion dvs mindre indgreb i form af en subsegmentær kileresektion
- Segmentresektion ved mindre perifere tumorer
- Ekstensive resektioner ved N1-sygdom
- Resektion af T3 tumorer
- Carina-resektion er pneumonektomi og samtidig fjernelse af carina samt en begrænset del af den modsidig hovedbronchus og trachea

Operationen er ikke muligt, hvis:

- Tumor går ud i et med mediastinum
- Tumor går ud i et med thoraxvæggen
- Breddeøget mediastinum
- Pleuraexudat – indikerer stadiet IV
- Eleveret diafragma (phrenicusparese)
- Tumores på begge sider
- Stadiet III og IV
- ↓ Lungefunktionsundersøgelse (meget)

SCLC karcinom behandles med kemoterapi/strålebehandling. Hvis sygdommen har spredt sig (udvidet sygdomsstadie), behandles kun med kemoterapi.

#### *Onkologisk behandling:*

Omfatter stråle- og kemoterapi (etoposid + cis- eller carboplatin) samt nye former for medikamentel behandling. Anvedes både ved SCLC og NSCLC, sidstnævnte evt. i kombination med operation (30 %). Operation kræver som regel et stadium lavere end IIIA, dvs. hverken N2-sygdom eller lokalt avanceret sygdom (T4) og selvfølgelig ingen fjernmetastaser (M1). Patienter med sygdomsstadierne I-IIIa efter resektion tilbydes adjuverende kemoterapi med 4 serier cisplatin + vinorelbine idet en sådan behandling er vist at hæve 5-års overlevelsen med omkring 10 %. Udvidet sygdom behandles med 2 eller 3-stofs kemoterapi. Kombinationen af cis- eller carboplatin + etoposid er standard.

Stråleterapi med kurativ intention er mulig til og med stadium IIIB. Der må ikke være malignt pleuraeksudat, og tumor må ikke være for stor > 8 cm. Patienter med store tumorer og stadium IV sygdom kan alene tilbydes kemoterapi (cis- eller carboplatin i kombination med vinorelbine, gemcitamin, paclitaxel).

Palliativ strålebehandling kan anvendes ved central tumor med atelektase, perifer tumor med indvækst i f.eks. brystvæg, hvirvelcorpora eller plexus brachialis, vena cava superior syndrom, knoglemetastaser, hjernemetastaser (i kombination med prednisolon) og medullært tværsnitssyndrom (i kombination med prednisolon og evt. forudgået af laminektomi).

Symptomatisk behandling: understøttende og palliativ behandling og pleje.

#### Prognosen

Stadie	1 år	5 år
Stadie I	90 %	60 %
Stadie II	70 %	30 %
Stadie III	40-50 %	10 %
Stadie IV	20 %	1 %

Ubehandlet lever patienter med småcellet karcinom med 3 og 1,5 måneder ved hhv. limited disease og extensive disease. Den mediane overlevelse for behandlede patienter med udvidet sygdom er omkring 8 måneder.

### **PLEURA**

Lungehinderne, pleura visceralis og parietalis, beklæder lungens overflade og indersiden af thoraxvæggen samt den lungenære del af diaphragma. De 2 lungehinder er adskilt af pleurahulen, der indeholder ca. 15 ml væske samt negativt tryk.

Pleuravæsken består især af hyaluronsyre og sikrer, at hinderne kan glide gnidningsfrit i forhold til hinanden. Overfladen af begge pleurahinder er beklædt med et enkeltlag mesotel, hvorunder der ses et struktureret bindevæv med bl.a. elastiske fibre.

### **PLEURAEFFUSION**

Væske i pleura kan være:

- Serøs med proteinindhold (30 g/l)
- Transsudat (hydrothorax, protein < 30 g/l)
- Ekssudat (pleurit, tyndflydende og strågul, proteinindhold > 30 g/l.)
- Blod (hæmothorax, malignitet, tuberkuløst pleurit, traume eller lungeinfarkt.)
- Lymfe (chylothorax)
- Pus (empyem)
- Tykflydende og ildelugtende: pleuraempyem,

De hyppigste årsager er:

- Hjertesvigt
- Pneumoni
- Malign sygdom (f.eks. lunge og mammae)
- Lungeemboli
- Levercirrose med ascites
- Gastrointestinale sygdomme
- Bindevævssygdomme
- Tuberkulose



- Asbestudsættelse
- Mesoteliom

Transsudativ pleural effusion:

- Hjertesvigt
- Sygdomme i pericardiet
- Hepatisk hydrothorax
- Nefrotisk syndrom
- Peritoneal dialyse
- Hypothyroidisme
- Andre årsager som lungeemboli (25 %), sacoidose, amyloidose.

Ekssudativ pleural effusion

- Lungeemboli (75 %)
- Oesophagusperforation
- Sygdomme i pancreas
- Intraabdominal absces

Større mængder væske i pleurahulen nedsætter lungefunktionen med risiko for pneumoni som følge af ↓ hostekraft. Der kan udvikles atelektase, og der kan på længere sig ved ↑ fibrinindhold danne septae med lommer af væske. Ved infektion kan væsken blive purulent med pleurafortykkelse med deraf følgende restriktiv lungefunktionsnedsættelse til følge. Ved store ekssudater kan mediastinum forskydes mod raske side med kompression af den raske lunge og påvirkning af det venøse tilbageløb til hjertet med risiko for kredsløbspåvirkning.

Symptomer:

- Dyspnø
- Hoste
- Trykken i brystet
- Evt. smerter i thoraxvæggen.

Diagnosen stilles ved:

- UL-scanning af pleura – afslører væske, lommedannelser og evt. tumorbvæv i pleura, til pleurapunktur (i angulærlinien 7-9 interkostalrum)
- St.p. og perkussion – ↓ respirationslyd og dæmpning
- Mikroskopisk dyrkning og resistens
- Cytologisk undersøgelse

Større ansamlinger skal enten udtømmes med pleurocentese eller ved drænanlæggelse. Kirurgisk oprensning kan også komme på tale ved en organiseret ansamling.

## PNEUMOTHORAX

Større eller mindre sammenfald af lungen pga. luft i pleurahulen.

Forekommer hyppigt hos lungeraske unge (primær) og lungesyge ældre patienter, oftest med KOL (sekundær).

Ved pneumothorax ses ophobning af luft i pleurakaviteten. Det medfører kollaps af lungen. Lungesammenfald skyldes bristning af små luftblærer på lungens overflade, oftest i apexregionen. Luftudsivningen ↑ trykket i pleurahulen med tiltagende lungesammenfald til følge.

På grund af udviklingen af atelektase kan der dannes et transsudat efter 24-48 timer. Sjældent opstår hæmothorax pga. bristede adhærencer mellem lungen og thoraxvæggen.

Symptomer kan variere meget fra let stikkende torakale smerter til svært respiratorisk stress med cyanose.

St.p. og perkussion: ophævet respirationslyd og tympanisme på den syge side.

Pneumothoraxbehandlingen har til formål at få lungen til at folde sig ud igen og nedsætte risikoen for recidiv. Ved en stor pneumothorax (> 3 cm) anlægges et pleuradræn i 5. intercostalrum bag forreste aksillærfold. Generelt skal dræn lades in situ et døgn længere, end der er luftproduktion.

Hvis pneumothorax persisterer, progredierer eller initialt er total, lægges et stort pleuradræn der tilsluttes sug og vandlås.

Til pleuradese anvendes oftest doxycyclin eller talkum, hvor det sidstnævnte sandsynligvis er det mest effektivt. Recidivfrekvensen kan reduceres fra 40 til 25 % ved pleuradese og til ca. 5 % ved thoracoscopi. Åben thoracotomi er et ultimum refugium hvis de nævnte tiltag er ineffektive.

## EMPYEM

Er pusansamling i pleuras to hinder.

Den almindeligste årsag er komplikation til bakteriel pneumoni (Pneumokokker, Stafylokokker, streptokokker og gramnegative stave) og lungetuberkulose samt lungeabsces. Den kan også ses i forbindelse med lungeabsces, maligne tumorer med nekrose, inficerede lungeinfarkter, subfreniske abscesser, oesophagusruptur og som komplikation til lungekirurgi.

Disponerende faktorer er ↓ resistens f.eks. i forbindelse med alkoholisme, diabetes eller langtidsbehandling med steroid.

Empyemer inddeles i 3 stadier:

1. Purulent stadium 1-2 uger
2. Fibrinopurulent stadium 3-4 uger
3. Fibrinøst stadium > 5 uger

Tidligt i forløbet er empyemet relativt tyndflydende. Væsken kan indeholde polymorfkernede granulocytter og men pH og glukose er normale. Væsken kan udtømmes ved punktur. Ved fibrinopurulente stadium tiltager

---

væsken med flere inflammatoriske celler, bakterier, cellulært debris og fibrinbelægninger på pleura visceralis og parietalis med tendens til dannelse af adhærencer og lommer, hvilket kan vanskeliggøre drænage.

I det sidste stadium, organisationsstadiet vokser fibroblaster og kar ind i ekssudat fra både pleura visceralis og parietalis resulterende i en ueftergivelig membran, der kan hindre reekspansion af lungen, når væsken fjernes ved pleuracentese. Decorticatio kan blive nødvendigt.

Ved behandlingssvigt vil empyemet over de næste uger organisere med fibrin og septae for til sidst at fibrosere omkring lungen med restriktiv lungefunktionsnedsættelse til følge.

Symptomer:

- Dyspnø
- Smerter i thorax
- Springende temperatur
- Takykardi
- Takypnø
- Pleurale stingsmerter
- Sygdomsfornemmelse
- Vægttab
- Leukocytose
- Let anæmi

Objektiv:

- St.p. og perkussion: dæmpning og ↓ respirationslyd på den syge side
- ↑ Infektionstal

Diagnosen stilles vha. røntgen af thorax og pleuracentese.

Ubehandlet kan empyem perforere til bronchierne og medføre hæmoptyser og ophostning af pus.

Behandlingen har til formål at få infektionen under kontrol og lungen til at udfylde hele thoraxhulen. Empyem behandles med antibiotika (penicillin 5 MIE x 4 dgl., og metronidaxol 500 mg x 3 dgl.) i minimum 6 uger (behandlingen justeres efter de mikrobiologiske fund) og ved drænanlæggelse, hvor der skylles med saltvand eller fibrinopløsende medikament streptokinase eller urokinase intrapleuralt (Varidase).

Ved svære tilfælde hvor udtømningen ikke er muligt og lungen ikke folder ud, kan operation med decorticatio pulmonalis komme på tale. Det udføres enten torakoskopisk eller ved en regelret åben torakotomi, hvor pleura oprenses (decorticatio). Det indebærer fjernelse af alt fibrøst væv og pus og giver mulighed for at lungen kan udfolde sig igen.

### **PLEURITIS SICCA**

Er betændelsestilstand i pleurahulen, der forekommer ved pneumoni og lungeemboli. Det kan endvidere ses ved uræmi, SLE og reumatoid arthritis.

Symptomer:

- Stærke stikkende jagende respirationssynkrone smerter – forværres ved dyb inspiration og hoste

Som regel forsvinder smerterne, ligesom væsken efterhånden aftager uden behandling. Der gives analgetika.

### **PLEURALE PLAQUES**

Lokaliseret fortykkelse af pleura parietalis forårsaget af proliferation af kollagent bindevæv.

I områder med asbesteksposition, også ikke-erhvervsmæssig, er pleurale plaques meget hyppigere end i områder uden asbesteksposition. Pleurale plaques udvikles hos ca. 50 % af asbesteksponerede.

Kollagent bindevæv, ofte med forkalkninger.

I svære tilfælde kan der være smerter eller dyspnø pga. restiktiv ↓ lungefunktion.

Diagnosen stilles ved røntgen af thorax

### **MESOTELIOM**

Malignt mesoteliom er den hyppigste forekommende primære pleuratumor. Det er malignt neoplasme udgået fra pleuras mesotelceller.

Der er ca. 80-100 tilfælde/år i Danmark.

Hovedparten af patienterne har været eksponeret for asbeststøv i større eller mindre omfang op til 40 år før sygdomsdebut. Mesoteliom kan opstå efter beskeden kortvarig eksposition, og der er ingen kendt nedre grænseværdi, men risikoen stiger med ↑ eksponeringsintensitet og hyppighed og varighed af eksponeringen. Der er ikke påvist nogen ↑ risiko relateret til tobaksrygning.

Tumor præsenterer sig som pudeformede fortykkelser af lungehinden. Opstår oftest i pleura visceralis, men spreder sig tidligt til begge pleurablade.

Symptomer:

- Dyspnø
- Hoste
- Smerter pga. indvækst i thoraxvæggen

- 
- Træthed
  - Svigtende appetit
  - Nattesved
  - Vægttab.

Diagnosen kræver en biopsi enten i form af perkutan grovnålsbiopsi eller biopsi taget i forbindelse med thoracoskopi.

Malignt mesoteliom stadieinddeles i lighed med lungecancer efter en TNM-klassifikation.

Behandlingen er 2-stofs kemoterapi med cisplatin + vinorelbine, gemcitabin eller pemetrexed, der forlænger overlevelsen og nedsætter pleuraekssudationen og smerterne, men den kan ikke kurere patienterne. Der foretages symptomatisk behandling af recidiverende ekssudater med talkumpleurodese.

Prognosen er dårlig.

.....