

616.24—07:616—005.757.6

ZMĚNY V PLICÍCH POZOROVANÉ V PRŮBĚHU MODELOVÉHO POKUSU TUKOVÉ EMBOLIE

MUDr. J. UHER a MUDr. J. KROUPA

Výzkumný ústav traumatologický (ředitel MUDr. J. Kroupa, DrSc.)

Tuková embolie je stále v popředí zájmu jak patologů, tak i kliniků, hlavně proto, že původ a patogenese tukové embolie není dodnes jednoznačně vyřešena. Proto je stále pilně shromažďován a zpracováván materiál o tukové embolii, ať klinický či pokusný, aby objasnil mnohé dosud nerozřešené a sporné otázky tohoto ožehavého problému.

Sporné otázky je nutno vyřešit pokusy na zvířatech. Tu však je nutno předem zdůraznit, že doposud se u zvířat nepodařilo vyvolat identický obraz tukové embolie tak, jak ji vidíme u člověka, v praktické úrazové chirurgii.

U zvířat se proto snažíme pouze o vyvolání modelových pokusů, které se více méně snaží napodobit obraz embolie u člověka. Sami jsme se snažili v modelových pokusech vyvolat tukovou embolií frakturami stehenních kostí, pády zvířat s otřesem těla a poraněním měkkých částí (zde dochází jen k mírnému nálezu tukových kapének v plicním oběhu), i. v. vpravením olivového oleje (kdy dochází naopak k rychlému zaplavení plic tukem, přičemž obraz v plicním oběhu značně ovlivňuje dávka a doba uhynutí zvířete), nebo i. v. podáním kys. olejové (kde vlivem kyseliny dochází k silnému narušení cévního řečiště a tím k překrytí vlastní zkoumané tukové embolie). Nejbližší jsme se přiblížili k obrazu tukové embolie u člověka v modelových pokusech na zvířatech, jestliže jsme spojili velkou krevní ztrátu 2—3 % tělesné váhy s frakturami dolních končetin.

Přes tyto různosti modelových pokusů lze vždy v každé skupině najít nálezy, které se blíží nálezům z lidských pitev, kde příčinou smrti byla tuková embolie.

V každém případě nás tyto pokusy poučují o tom, že reakce v plicích na tukové látky je vždy kvalitativně objektivně stejná, ať k ní došlo jakýmkoli způsobem. Vždy jsou totiž v první řadě následky hypoxie, ev. anoxie tkáně, způsobené uzávěrem cévního řečiště tukovým vmetkem a druhotné reakce na tento uzávěr, ať již jsou to hemorhagie, edém, atelektázy apod., které stojí v popředí obrazu tukové embolie.

V této práci jsme se nechtěli zabývat hledáním zdroje tuku v tukové embolii, a proto také neužíváme bohatého materiálu z histochemického sledování změn krevní plazmy.

Pokusná část

K pokusům jsme užívali většinou králíků různého plemene československého chovu, a to „Český strakáč“, „Činčila“ a „Viedeňský bílý“, krysy kmene „Wistar“ a morčat obojího pohlaví.

Váha králíků se pohybovala okolo 2700 g, krysy okolo 250 g a morčat okolo 400 g. Zvířata byla krmena smíšenou zeleninovou stravou po celou dobu pokusu.

Traumatická tuková embolie byla prováděna většinou zlomením obou stehenních kostí kleštěmi anebo pádem zvířete z výšky a byla i doplňována krevní ztrátou.

Netraumatická tuková embolie byla prováděna injekcí sterilního roztoku tukové látky do ušní vény po 24 hod. hladovění zvířete. V tabulce jsou uvedeny průměrné smrtelné dávky jednotlivých tukových látek užitých v pokusech na králících:

Druh tuku	Průměrná smrtelná dávka
olivový olej	0,85 ml/kg váhy zvířete
parafinový olej	0,75 ml/kg " "
Lipiodol	0,65 ml/kg " "
olejová kyselina	0,25 ml/kg " "
homologní tuk	1,1 ml/kg " "

Přežívající zvířata byla zabíjena v pentothalové narkóze, prostřížením abdominální aorty, vykrvácením za 24, 48 a 72 hod. a za 7 a 14 dnů. K těmto základním skupinám pak přistoupilo i terapeutické ovlivnění.

Po uhynutí zvířat provedena pitva. Zjištěn makroskopický nález a odebrán materiál k histochemickému sledování. Materiál byl fixován ještě v době, kdy měl teplotu živého těla.

Jako fixační tekutiny použito neutrálního 10% formalínu po 24 hod. Po vyprání materiálu v destilované vodě zhotoveny řezy na zmrzlo, které byly barveny olejovou červení a hematoxylinem. Část materiálu byla běžně zalita do parafínu a barvena hematoxylinem a eozínem, Van Giesonem a Weigertem na fibrin. (Další podrobnosti pokusů jsou uvedeny v práci dr. J. Kroupy, DrSc.).

Pokusné výsledky

Podrobně jsou uvedeny nálezy na plicích, protože jsou předmětem naší práce. Nálezy na ostatních orgánech nejsou uvedeny, protože se nijak nelišily od běžně známých popisů u tukové embolie.

Makroskopický nález: Plíce oproti kontrolním plicím králíků stejné váhy jsou mírně zvětšené, překrvené a lze na nich vidět drobné i větší krevní výronky. Na řezné ploše nalézáme hutnější drobná ložiska rozložená disperzně po celé plíci. Tato ložiska jsou tmavomodročervené barvy a zřejmě se odlišují od světlejší zbarveného plně vzdušného okolí. Z řezné plochy vytéká hlavně po zatlačení něco zpěněné, světle růžové tekutiny.

Mikroskopický nález: Obraz plic při barvení na tuk skýtal názorný přehled o množství a rozložení tukových kapének zavlečených do plic během tukové embolie. Tukové kapénky někdy až rozměrů $12\ \mu$ i více vyplňují zcela lumen vlásečnic a někdy i malých artérií.

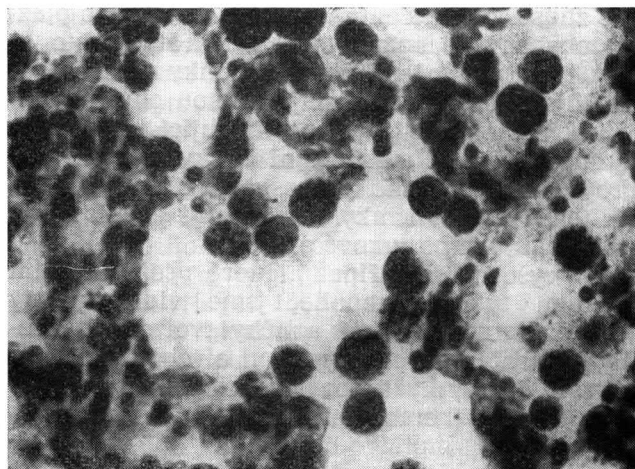
Tukové kapénky nejednou splývají ve větší útvary vyplňující lumen rozšířených cév. Tukové kapénky nacházíme nejen uvnitř cévní sítě, ale často jsou i mimo vlásečnice v alveolárních septech a i v samotných alveolech. Často jsou fagocytovány endoteliemi kapilár, periadventitiálními retoteliálními buňkami a alveolárními epitelii. Ojedinele byly nalezeny i vícejaderné makrofágy s nastrádanými tukovými kapénkami v bronších a mizných uzlinách plic, a to již za 48 hod. Čím déle zvíře přežívá tukovou embolií, tím méně je tukových kapének v cévách a tím více je jich fagocytováno a nastrádáno v endoteliálních buňkách interstitia a v alveolárních epitelích, retoteliálních buňkách interstitia a v alveolárních epitelích. Tyto buňky pak zhusta deskvamují a vyplňují lumen alveolů.

Tam, kde céva byla ucpána tukovým embolem, jsou v okolí zúžené cévy, ale místy i dilatované. Rozšíření postihuje především arteriovenózní anastomózy tvořící spojky mezi prekapilárním systémem a postkapilárním systémem bronchiálních žil.

Intervalveolární septa jsou rozšířena, prosáklá vystouplou tekutinou z cév, která chová i ojediné červené krvinky. Často tekutina s bílkovinnými sraženinami a s červenými krvinkami vyplňuje i plicní alveoly. V alveolech se porůznu nalezou i zduřelé deskvamované alveolární epitelie. Disperzní alveolární a interstitiální edém je průvodcem každé tukové embolie. V periferních částech plic nacházíme více těchto ložisek než v partiích centrálních. Nejednou jsme našli v cévách i konglutinační spodogenní tromby a shluky erytrocytů mezi embolizovanými tukovými kapénkami. Místy jsou alveoly kolabovány, alveolární epitelie se tu odlučují od svého podkladu a stěny sklípků se k sobě přikládají.

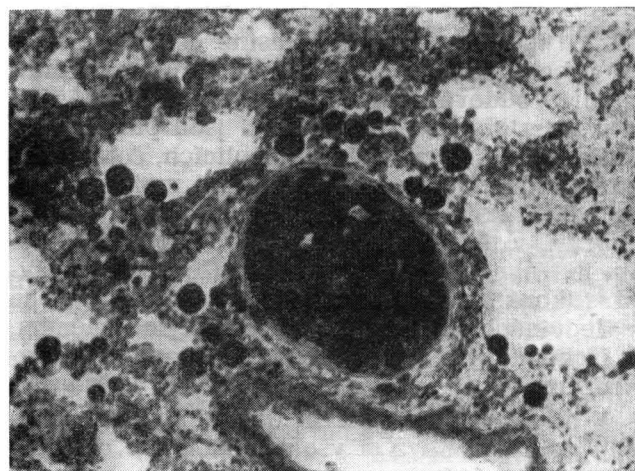
Obr. 1

Lipofágy v plicních alveolech. Barveno olejovou červení a hematoxylinem. Zvětšeno asi 640krát.



Obr. 2

Fraktura obou zadních končetin. Masivní embolizace větší cévy se současnou aglomerací erytrocytů a s nálezem tukových kapének v okolních cévách a alveolech. Barveno olejovou červení a hematoxylinem. Zvětšeno 48krát.



U starších případů odloupané epitelie chovající tukové kapénky spolu s hlenem ucpávají malé bronchy, a dochází tak k zábraně pronikání vzduchu do alveolů. Tudíž atelektatická ložiska jsou rovněž pravidelným zjevem v plicích za tukové embolie. Atelektatická ložiska jsou často v přímé souvislosti s edematózním ložiskem, takže vzniká dojem, jako by edémem naplněné rozšířené alveoly stlačovaly okolí, hlavně malé průdušky, a tak mechanicky přivodily kompresní typ atelektázy.

Atelektatická ložiska bývají také často lehce edematózně zduřelá a jsou povětšinou lokalizována v okrajových úsecích plic. V okolí atelektatických a edematózních ložisek bývají intervalveolární septa zhusta zpřetrhána, příslušné sklípky jsou pak rozšířené a nadmuté. Alveolární epitelie jsou potom nejednou zduřelé a va-

kuolizované. Alveoly v okolí edematózních a atelektatických ložisek vykazují vikarizující emfyzém.

Ve starších případech (po 48 hod.) nalezneme zhusta v rozšířených septech lymfocyto-plazmatocytární a leukocytární infiltráty. Často tu najdeme i zmnožené zduřelé buňky se světlými oválnými jádry, která mají jemnou chromatinovou kresbu. Jsou to asi proliferující fibroblasty a zmobilizované retoteliální buňky. To vše jsou projevy reparačního procesu reaktivního zánětu, jehož první známky se pozorují již po několika hodinách po tukové embolii.

Při vyšetřování případů, které přežily akutní stadium tukové embolie, jsme viděli někdy v plicích histiocytární uzlíčky tvořené makrofágy, fibroblasty, odloupanými alveolárními epitelii se zbytky tukových kapének a s drobnými zrněčky hemosiderinu.

Rozprava

Podle Bergentze (1961) patologický obraz změn v plicích a klinická symptomatologie nejsou odvislé od cév ucpaných tukem, ale od velikosti porušené cirkulace v kapilárách, která je především spjata s erytrocytární aglutinací a se zvýšenou plazmatickou viskozitou.

Za tukové embolie se vlastně celý patologický proces, celý chorobný děj odehrává v terminální proudové oblasti, především v kapilárách a v arteriolách. V této oblasti jsou pak ve většině orgánů, obzvláště pak v plicích, četné anastomózy. Tím jsou dány i značné možnosti pro vytvoření kolaterálního oběhu.

Právě v těchto možnostech kolaterálního oběhu je třeba hledat příčinu toho, že vzdor masivní tukové embolii nedochází v plicích nebo v ledvinách k těžkým ischemickým změnám, k ischemickým infarktům a k ischemickým nekrotům.

V mozku se při masivní tukové embolii pozorují nekrózy. Když si však uvědomíme citlivost mozkové tkáně na nedostatek kyslíku, pak náš tento jev nijak nepřekvapuje. Ještě jedna okolnost je nadmíru důležitá, že totiž uzávěr cév tukovými kapénkami je činitel časově ohraničený.

Tukové částice, které vnikly nebo se vytvořily za tukové embolie v cévním řečišti, jsou částečně odtransportovány lymfatickou cestou. Menší množství tukových kapének projde kapilárami do plicního venózního oběhu a nakonec je vyloučeno ledvinami. Velké množství částic je však také fagocytováno, následně fermentativně odbouráno, a tak zlikvidováno. To má za následek, že překážka pasáže je poměrně v krátké době většinou odstraněna.

Nejčastější morfologické změny pozorovatelné za tukové embolie v plicích jsou disperzní edémová ložiska, atelektázy a drobné krevní výronky. Tyto změny jsou stejnoměrně rozsety po celé plicní oblasti. Obzvláště často je nachá-

zíme v periferní okrajové oblasti plic, zatímco horní hrotové pole, málo ventilované, není postiženo.

Vznik uvedených změn, v první řadě plicního edému, je u tukové embolie různě vykládán.

1. Podle hemodynamické hypotézy vede ucpání terminálního řečiště tukovými kapénkami ke zvýšení tlaku krevního v malém oběhu a k prostupu tekutiny a ostatních součástí krve z cév do okolí.

2. Centrálně nervová představa klade však důraz na embolizaci cév (tukovými částicemi) v mozku. Někteří autoři zdůrazňují, že plicní edematózní ložiska se naleznou vždy jen se současným výskytem tukových embolií v mozku.

Plicní edém vzniká často při akutních mozkových příhodách, aniž současně vznikají hemodynamické poruchy v malém oběhu (Cameron 1949). Účinný mechanismus je tu spatřován v dráždění vagu. Tím je způsobena porucha cévní propustnosti a následný edém.

3. Toxická geneze edému a krevních výronků při tukové embolii vychází z představy, že embolizovaný tuk je fermentativně odbouráván a uvolněné mastné kyseliny působí toxicky na kapiláry (Sevitt 1962, Peltier 1956).

Jsou však i jiné možnosti, které mohou sloužit k vysvětlení edémů a dalších změn vznikajících po traumatu. Tak edém plicní vidíme po těžkých úrazech hrudníku, po traumatickém selhání ledvin, po traumatickém šoku, při srdeční dekompenzaci, která vznikla náhle u člověka, jehož srdce bylo poškozeno již před úrazem, po těžkých kontuzích těla spojených s krevní ztrátou a nebo s infekcí aj. (Kolmert 1939, Kaulbach 1962, Giese 1960).

Musíme si však při rozboru této otázky uvědomit, že v plicích při tukové embolii jsou rozložena edematózní, atelektatická (resorpčně apneumatická) a hemorrhagická ložiska disperzně, stejnoměrně po celé plíci a přednostně jsou postiženy okrsky dobře ventilované.

Rovněž náš obraz neodpovídá reflektorickému plicnímu edému, jak je popisován při různých lézích ústřední nervové soustavy, jenž se projevuje peristatickou hyperémií. Kapiláry v alveolárních septech tu bývají silně rozepjaty, takže se vyklenují do lumen alveolů, které je tím význačně změněno. Tkáň je silně prosáklá a ve sklípcích je hojné krvácení per rhexim (Cameron 1949, Warren 1946).

Nejsou tedy pozorované změny ani splývavé, ani převážně lokalizované v místech, kde se uplatnil vliv tíže (váhy krve), jak je tomu např. při hypostatickém edému. Zúžený průběh cév malého oběhu je často velmi výrazný po ucpání cév tukovými emboly v terminální oblasti cirkulace. Častost a rozsáhlost tukové embolizace je třeba spatřovat i v té okolnosti, že tukové částice mají velkou viskozitu a značné povrchové

napětí, takže pro tyto vlastnosti nesnadno jsou protlačeny kapilární oblasti, a proto tu lehce uváznou a ucpávají cévu (Bergentz 1962).

Jestliže uvázne vmetek v artérii, ta se reflektoricky podráždí a dojde k jejímu zúžení, a tím ke zvýšení odporu v cévním řečišti. Čím pak je rozsáhlejší embolizační proces, k tím většímu zvýšení proudového odporu dochází, a to má za následek tlakové přetížení pravé komory, která dilatuje (Kaulbach 1962).

Atektatická, disperzně rozsetá ložiska jsme většinou pozorovali v přímé souvislosti s edémovými ložisky. Vznik těchto atelektáz je asi kompresní. Edémové ložisko stlačuje okolní sklípky. Tím brání rozpínání alveolů. Nakonec se nemohou alveoly vůbec rozepínat a poslední zbytek vzduchu je tlakem edémového okolního ložiska, jakož i elastickým tlakem plicní tkáně vytlačen a resorbován.

Mimo to u případů, kdy zvíře po tukové embolii bylo usmrceno až po 72 hod., jsme pozorovali atelektázy obturačního typu. Odloupané epitelie chovající často kapky tuku a druhotně nahromaděný hlen ucpávají lumen drobných bronchů. Vzduch z alveolů za místem ucpání je vstřebán, sklípky kolabují a stěny alveolů se k sobě přibližují.

Jednou z hlavních příčin, v nichž je třeba hledat původce změn pozorovaných na plicích při tukové embolii, je nedostatek kyslíku, na nějž kapiláry reagují zvýšenou propustností, jež vede ke vzniku edému (Drinker 1950). Ovšem kapiláry jsou mimoto ještě poškozovány samotnými tukovými emboly, a to fermentativně uvolněnými mastnými kyselinami působícími toxicky a konečně i látkami vznikajícími za šoku (histamin, kyselina mléčná aj.), které zvyšují permeabilitu kapilár. Tato sumace činitelů navzájem se zesilujících vede k poruše cévní permeability a k vytvoření edémů a drobných krevních výronků. Ovšem tíže změn, které tu vznikají, a stupeň poškození a reaktivita kapilár jsou individuálně různé. Jinak by se nedala vysvětlit ta okolnost, že zvláště při pitvách zemřelých se zlomeninami nacházející v praxi vždy různé množství tukových částic v orgánech (zvláště v plicích), přičemž však je za živa jen zřídka diagnostikována tuková embolie (Warren 1946, Nöller 1964).

To, že následek tukových embolií (nedostatek kyslíku) se tak často neprojevuje, má svoji příčinu v tom, že k sumaci podnětů vedoucích k těžšímu nedostatku kyslíku vždy nedochází, dále v tom, že po vzniku embolu záhy dochází reflektoricky k otevření anastomóz mezi terminálními větvemi artérie pulmonalis a bronchiálními artériemi. Tak jsou embolizované kapiláry přece dostatečně zásobovány kyslíkem, nedochází k poruše permeability, a proto ani nedochází ke krevním výronům a ke zvýšené filtraci tekutiny vedoucí k edémům.

Celý obraz a tíže dostavujících se příznaků

odvisí i od doby, za jak dlouho dojde k uvolnění embolů z ucpaných kapilár.

Plicní tkáň není u všech jedinců obdařena stejně bohatou sítí anastomóz, aktivita enzymů, odbourávajících tukové kapénky ucpávající kapiláry, není vždy stejná a stejně ani reflektorická pohotovost kapilár a afinita uvolněných látek k receptorům alfa a beta, (jež jsou nadto nestejněměrně zastoupeny v jednotlivých plicních oblastech) není stejná. To vše spolu se stavem plicní tkáně před úrazem (even. současně se vyskytujícím onemocněním před traumatem) rozhoduje o možnosti vytvoření patologických změn v plicích a o jejich funkční manifestaci (Hayek 1953).

Ještě jedna okolnost zasluhuje pozornost, a to je stav základní substance ve stěně alveolů. V alveolární stěně, mezi oběma membránami, tj. alveolární a bazální, kapilární jsou elastická, retikulární a kolagenní vlákna spojená základní substancí složenou z mukopolysacharidů. Dojde-li vlivem jakýchkoli činitelů ke změně ve složení základní substance, pak lehce, již při nepatrném poškození, dochází ke značnému jejich zbobtnání. Zbobtnalá základní hmota ztěžuje přestup kyslíku z kapilár do tkáně a tak opět přistupuje další činitel zvětšující nedostatek kyslíku.

Proto pouze komplex příčin a následků na sebe navazujících a následně se potencujících vytváří patologický obraz popsaných změn v plicích při tukové embolii.

Souhrn

Změny v plicích za tukové embolie vykazují tyto charakteristické znaky: disperzně po celé plíci roztroušená edémová ložiska, atelektázy a krevní výronky v okolí tukových embolů. Příčinu těchto změn je třeba vidět v nedostatku kyslíku, jenž postihuje terminální oblast kapilár a je spjat se zvýšenou cévní propustností.

Činitelé, které zapříčiňují tento stav, jsou tyto: Po uzavěru kapilár tukovými emboly dojde k reflektorickému zúžení cév a k následné hypoxii, až anoxii okolní tkáně. Kapiláry na nedostatek kyslíku reagují zvýšenou propustností. Embolizovaný tuk je fermentativně odbouráván a uvolněné mastné kyseliny poškozují kapiláry a zvýší jejich permeabilitu. Dále se tu uplatňují látky histaminového účinku vznikající v traumatizované tkáni za šoku a nebo jen za tkáňové hypoxie, jakož i celková šoková acidóza. Posledně jmenovaní činitelé zvyšují cévní propustnost a výrazně stupňují výstup tekutiny z krve do tkáně.

Rychlost a stupeň rozvoje popsaných změn je pak odvislý od funkčního stavu CNS, od citlivosti interoreceptorů, od množství uvolněných rozpadových produktů za šoku, za tukové embolizace, a od fermentativní palety enzymů spjatých s tvorbou mukopolysacharidů tmelové hmoty.

Konečně i stav organismu před úrazem je okolnost, která výrazně ovlivní vyvinující se obraz za tukové embolie.

Komplex příčin a následků na sebe navazujících a vzájemně se potencujících vytváří patologický stav, který pozorujeme za tukové embolie v plicích.

Literatura

1. Bergentz, S. E.: Studies on the genesis of posttraumatic fat embolism. *Acta Chir Scand.*, Suppl., 1961, 282:1-72.
2. Bergentz, S. E., Gelin, L. E., Hallgren, B., Rudenstam, C. M., Svanborg, A.: The influence of trauma on the lipids in blood and lung tissue. An experimental study on the pathogenesis of fat embolism. *Acta Chir. Scand.*, 124, 1962, 5:377-85.
3. Cameron, G. R., De, S. N.: Experimental pulmonary oedema of nervous origin. *J. Path. Bact.*, 61, 1949, 3:375-87.
4. Drinker, C. K.: Pulmonary edema and inflammation. Cambridge, Mass., 1950.
5. Fuchsig, P., Brücke, G., Blümel, G., Gottlob, R.: A new clinical and experimental concept on fat embolism. *The New England Journal of Medicine*, 276, 1967, 21:1192-3.
6. Giese, W., Kaufmann, V. E.: Die Atemorgane. Lehrbuch der spez. Pathol. Anat., Bd. II, 3. Teil, Berlin, Walter de Gruyter & Co., 1960.
7. Hayek, H. v.: Die menschliche Lunge. Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1963.
8. Kaulbach, W., Benninger, K.: Experimentelle Fettembolie mit elektrokardiographischen und histologischen Untersuchungen. *Langenbecks. Arch. klin. Chir.*, 300, 1962, 1:48-70.
9. Kolmert, F.: A few observations of fat embolism. *Acta Chir. Scand.*, 83, 1939, 3:263-6.
10. Kroupa, J.: Některé problémy traumatické tukové embolie. Disertační doktorská práce. 1965.
11. Nöller, F.: The so called fat embolism. *Bruins Beitr. klin. Chir.*, 208, 1964, 4:175-92.
12. Peltier, L. F.: Fat embolism. 3. The toxic properties of neutral fat and fatty acids. *Surgery*, 40, 1956, 4: 665-70.
13. Sevitt, S.: Fat embolism. London, Butterworth Co. 1962.
14. Warren, S. M.: Fat embolism. *Amer. J. Path.*, 22, 1946, 1:69-87.