
Kväveoxid i utandningsluften vid astmatisk inflammation

Anssi R. A. Sovijärvi

Den astmatiska inflammationen orsakar aktivering av kväveoxidsyntasenzymet i flera olika celler i lungorna vilket kan öka den lokala produktionen av kväveoxid så mycket som hundrafalt. Hos astmapatienter kan därför uppmätas förhöjda kväveoxidhalter i utandningsluften. Utandningsluftens kväveoxidhalt står i proportion med astmans svårhetsgrad, men den kan vara kraftigt förhöjd också vid svåra bakteriella infektioner samt lätt förhöjd vid en del andra lungsjukdomar.

I lungorna bildas det hos friska personer små mängder kväveoxid i blodkärlens endotelceller, glatta muskelceller, makrofager, neutrofiler och mastceller, fibroblaster och NANC-neuroner. Fysiologiskt syntetiseras NO ur L-arginin med hjälp av specifika NO-syntasenzymmer (cNOS och nNOS). Små halter (några ppb) kan av denna orsak påvisas även i friska personers utandningsluft [1]. Kväveoxidens viktigaste fysiologiska uppgift är att reglera tonus i blodkärlens glatta muskulatur.

Den astmatiska inflammationens mediatorsubstanser, såsom cytokiner, orsakar aktivering av kväveoxidsyntasenzymet (iNOS) bl.a. i makrofager, leukocyter samt epitel- och endotelcellerna, vilket kan öka cellernas kväveoxidproduktion så mycket som hundrafalt. Hos astmapatienter uppmättes för första gången förhöjda kväveoxidhalter i utandningsluften (NOexp) år 1993 av Alving et al. [2]. Observationen bekräftades följande år av Persson et al. [3] och Kharitov et al. [4]. Redan 1993 påvisades med immunhistokemiska metoder expression av iNOS i astmapatienternas bronkepitelceller [5].

Senare har tiotals studier bekräftat fyndet att NOexp-halterna hos astmatiker som inte behandlats med antiinflammatoriska läkemedel är 2–5-faldiga jämfört med friska personer. När astmapatienter utsätts för

allergeninhalationsexposition verkar ökad NO-halt vara förknippad bara med sena reaktioner, inte akut bronkkonstriktion [6]. Detta har förklarats bero på den tid som krävs för induktion av iNOS-genen eller för utveckling av inflammationsprocessen. Ospecifika bronkkonstriktorer, såsom metakolin och histamin, har inte konstaterats öka astmatikernas NOexp-halt [7, 8]. Ansträngningsastmareaktionen tycks inte heller vara associerad med omedelbar förändring av NOexp-halten [9]. Inhalerad glukokortikoid minskar klart iNOS-aktiviteten i astmatikernas epitelceller i luftvägarna [10] och minskar NOexp-halten hos dem i dosresponsförhållande [11]. Glukokortikoid kan även hämma stegring av NOexp-nivån i samband med allergenexposition [12]. β_2 -adrenerga ämnen har dock inte konstaterats inverka på NO-halten i astmapatienters utandningsluft [13]. Hypoteser har fram-

FÖRFATTAREN

Anssi Sovijärvi är professor i klinisk fysiologi vid Helsingfors universitet och överläkare vid HUCS laboratorium för klinisk fysiologi.

kastats att glukokortikoiderna inverkar antingen direkt hämmande på expressionen av iNOS eller indirekt genom minskad syntes av cytokiner [14].

Utandningsluftens kväveoxidhalt står i direkt proportion till astmans svårhetsgrad, luftrörens konstriktionstendens samt halten av eosinofiler och ECP i sputum [15, 16]. Det har även konstaterats att utandningsluftens NO-halter är förhöjda hos patienter som lider av astmaliknande symtom och som har en lätt förhöjd ECP-halt även om de inte har konstriktionstendens i luftfören eller sådan varierande luftvägsförträngning som skulle berättiga till astmadiagnos [17].

Ökad NO-produktion i luftvägarna är inte helt specifik för astma. Vid svåra bakteriella infektioner kan endotoxinerna orsaka riklig förekomst av iNOS och ökad halt av NO i utandningsluften. Även en virusbetingad luftvägsinfektion kan i viss mån öka utandningsluftens NO-halt hos icke-astmatiker [11]. I vissa studier har det konstaterats att lungornas kväveoxidproduktion har minskat hos COPD-patienter i en stabil fas av sjukdomen [3] och att utandningsluftens halt är lägre ju svårare COPD är [18]. Mekanismen är sannolikt nedsatt cNOS-medierad kväveoxidproduktion i lungblodkärlens endotel, vilket även reduceras av tobaksrökning [19]. Hos sådana COPD-patienter som har eosinofiler i sputum har man dock påvisat förhöjda halter av NOexp [20]. I ett patientmaterial med kronisk hosta var NO stegrad hos patienter som hade astma jämfört med friska eller patienter som hade en annan orsak till hostan än astma [21]. Atopiska patienter har i flera studier konstaterats ha högre NO-halter än icke-atopiska patienter [22, 23].

Kväveoxid i utandningsluften kan mätas i realtid med en kemiluminiscensmetod. Även om utandningsluftens kväveoxid bildas rätt jämnt på olika nivåer i bronkträdet även hos astmapatienterna, utsöndras dock en avsevärt större mängd NO från näsan och näsans bihålor än från de nedre luftvägarna. För att förhindra kväveoxidkontamination från nässvalget andas den undersökta under mätningen långsamt ut mot ett luftvägs motstånd som gör att gomseglät sluts. Utandningsluftens flödes hastighet inverkar mycket på mätningens resultat. Europeiska lungläkarförningens (ERS) arbetsgrupp har publicerat detaljerade anvisningar för mätning av NO-halten i utandningsluften [24] och American Thoracic Society (ATS) har nyligen publicerat ännu noggrannare anvisningar [25]. Hos

friska personer ligger NOexp standardiserat uppmätt oftast under 12 ppb.

Den sjukdom som sannolikast ökar utandningsluftens kväveoxidproduktion är astma, om kväveoxidinduktion genom bakterie- eller virusinfektion i luftvägarna kan uteslutas. Det finns klara belägg för att onormalt höga NO-halter i utandningsluften står i direkt korrelation med inflammation i luftvägarna. NO-mätning kan användas kliniskt för att diagnostisera astma eller astmaliknande luftvägsinflammation (tidig astma), och för att skilja ut COPD, där NO-halterna är låga, eller för att finna de COPD-patienter som har eosinofil luftvägsinflammation; just dessa patienter har nämligen nytta av kortikosteroidbehandling. NO-mätning kan användas även för att bedöma av astmans svårhetsgrad och följa upp astmasituationen samt för att bedöma av effekten av antiinflammatorisk behandling. Mätningen kan även användas för den vetenskapliga utvärderingen av nya astmamediciners antiinflammatoriska effekt. En fördel med mätningen är att den även kan användas för barn redan från lekåldern.

Utandningsluftens kväveoxidanalys är en ny metod att påvisa inflammation i luftvägarna. De patofysiologiska mekanismerna är kända, och metoden kan lätt tillämpas för kliniskt bruk.

Anssi R. A. Sovijärvi
HUUCS, Mejlans sjukhus
Laboratoriet för klinisk fysiologi
PB 340
00250 Helsingfors

E-post: anssi.sovijarvi@hus.fi

Litteratur

1. Gustafsson LE, Leone AM, Persson M, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea-pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181:852-7.
2. Alving K, Weitzberg E, Lundberg M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6:1268-70.
3. Persson MG, Zetterström O, Argenius V, Ihre E, Gustafsson LE. Single breath oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* 1994; 343:146-7.
4. Kharitonov S, Yates D, Logan-Sinclair R, Shineboume EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343:133-5.
5. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, Bousquet J, Godard P, Holgate S, Polak M. Induction of nitric oxide in asthma. *Lancet* 1993; 342:1510-3.
6. Kharitonov S, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1894-9.
7. Garnier P, Fajac I, Dessange JF, Dall'Ava-Santucci S, Lock-

-
- hart A, Dinh-Xuan AT. Inhaled nitric oxide during acute changes of airway calibre in asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:1134–8.
8. de Gouw HW, Grunberg K, Schot R, Kroes AC, Dick EC, Sterk PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998; 11:126–32.
 9. Scollo M, Zancanato S, Ongaro R, Zaramella C, Zacchello F, Baraldi F. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1047–50.
 10. Springall DR, Meng Q, Redington A, Howarth PH, Evens TJ, Polak M. Inducible nitric oxide synthase in asthmatic airway epithelium is reduced by corticosteroid therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A833.
 11. Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995;8:295–7.
 12. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Mazzi P, Suzuki Y, Peroni D, Boner AL. Exhaled nitric oxide in asthmatic children exposed to relevant allergens: effect of flunisolide. *Eur Respir J* 2000;15:730–4.
 13. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effects of short- and long-acting beta2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997;10:1483–8.
 14. Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax* 1996;51: 233–7.
 15. Dupont U, Rochette F, Dements MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naive patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:894–8.
 16. Jatakanon A, Kharitonov SA, Yates D, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91–5.
 17. Sovijarvi ARA, Saarinen A, Helm T, Malmberg P, Haahtela T, Lindholm H, Laitinen LA. Exhaled nitric oxide is increased in patients with asthmatic symptoms not fulfilling the functional criteria of asthma. *Clin Physiol* 1998;18:264.
 18. Mazziak W, Loukides S, Culpitt S, Sullivan P, Kharitonov S, Barnes P. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:998–1002.
 19. Robbins RA, Millatmal T, Lassi K, Rennard S, Daughton D. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. *Chest* 1997;112:313–8.
 20. Rutgers SR, van der Mark TW, Coers W, Moshage H, Timens W, Kauffman HF, Koëter GH, Postma DS. Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:576–80.
 21. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, Mcclean P, Gutierrez C, Zamel N, Chapman KR. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1810–3.
 22. Gratziau CH, Lignos M, Dassiou M, Roussos CH. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999;14:897–901.
 23. Ludviksdottir D, Janson C, Högman M, Hedenström H, Björnsson F, Boman G. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. *Respir Med* 1999;93:552–6.
 24. Kharitonov SA, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997; 10:1683–93.
 25. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children – 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2104–21.