

EN RAP, EN FIS, ETT ANDETAG

Mätningar av luftburen kväve-monoxid
i noninvasiv diagnostik av inflammation

En ny icke-enzymatisk syntesväg för kväve-monoxid (NO) i människokroppen talar tillsammans med fyndet om stor enzymatisk produktion av NO i övre luftvägarna för att denna gas kanske spelar en viktigare roll i primärt immunförsvar än man först trott.

Dessutom presenteras möjligheterna att använda lokala noninvasiva mätningar av luftburet NO som en indikator för inflammation i luftvägar och mag-tarmkanal

För tio år sedan betraktades gasen kväve-monoxid (NO) endast som en giftig miljöförorening bildad vid förbränning av organiskt material; stora mängder NO återfinns bl a i bilavgaser och cigarett-rök. Under senare delen av 1980-talet gjordes emellertid en rad revolutionerande upptäckter runt NO, och idag vet vi att denna fria radikal, som bildas av specifika enzymer i människokroppen, troligen spelar en nyckelroll i så skilda skeenden som kärreglering, neurotransmission och immunförsvar. Detta är väl beskrivet i ett antal översiktsartiklar [1, 2]. NO har visat sig vara identisk med den av endotelet bildade vasodilaterande substansen »endothelium-derived relaxing factor» (EDRF) och även visat sig ha antiaggregatoriska effekter på trombocyter. Nitrovasodila-

terare, såsom nitroglycerin, anses verka via frisättning av NO och vissa typer av nerver syntetiserar NO som där anses fungera som en neurotransmittor alternativt modulator. Vidare kan NO i högre koncentrationer, bildat av t ex makrofager, hämma tillväxt av bakterier, virus och tumörceller och därigenom utgöra en viktig del i det primära ospecifika immunförsvaret.

Biosyntes och biologiska effekter

NO syntetiseras från aminosyran L-arginin via specifika enzymer, s k NO-syntas [1, 2]. Tre isoformer av NO-syntas (NOS) har hittills klonats, två av dessa är ständigt uttryckta i t ex endotel och nervceller och aktiveras då Ca^{2+} -nivåerna i cellen ökar.

Det tredje klonade NO-syntaset (inducerbart NOS, iNOS) anses inte vara uttryckt i normala, icke aktiverade celler utan bildas först efter inducering av cellen via vissa cytokiner eller bakterieprodukter, s k endotoxiner. Då enzymet väl är uttryckt produceras NO under hela dess livstid, oberoende av Ca^{2+} -nivåer i cellen. De stora mängder NO som bildas av iNOS i t ex makrofager, anses kunna binda till och inaktivera enzymer som deltar i DNA-syntesen eller i cellens andningskedja. Det är genom denna mekanism som NO anses utöva sina bakterie- och tumörhämmande effekter.

Ytterligare andra enzymer verkar istället kunna aktiveras av höga halter NO och bidra till inflammation och vävnadsskada. Exempel på sådana enzymer är cyklooxygenas och vissa proteaser.

Icke-enzymatisk NO-produktion

Förutom den klassiska enzymatiska syntesen av NO från L-arginin har nyligen en helt ny väg för bildning av NO beskrivits (Figur 1). Genom analyser av NO-halten i luft som regurgiterats från magen, efter intag av kolsyrat vatten, har vi på ett noninvasivt sätt kunnat visa att det i magsäcken hos människa kontinuerligt bildas stora mängder NO [3]. Denna produktion, som är icke-enzymatisk, har inte arginin som substrat utan sker via reduktion av nitrit (NO_2^-) till NO i magsäckens sura pH. Nitrit i magsäcken härrör mestadels från ned-

svald saliv som innehåller både nitrit och nitrat (NO_3^-). Indirekt är även munhållans bakterier involverade i bildningen av NO i magsäcken eftersom de reducerar delar av det nitrat som finns i saliv till nitrit. Att reaktionen i magsäcken är pH-beroende illustreras av att syrasekretionshämmaren omeprazol (Losec) i hög dos nästan helt slår ut NO-bildningen [3]. Intressant i sammanhanget är att NO-produktionen i magen på många sätt liknar den metod som används vid industriell tillverkning av denna gas. Det är inte otänkbart att principen med icke-enzymatisk NO-produktion från nitrit kan gälla också på andra ställen i kroppen, t ex i ischemiska områden där pH kan falla till låga nivåer.

Viktig roll i ospecifikt immunförsvar

Hos vissa djurslag, t ex mus och råttor, tycks det vara helt klart att NO utgör ett viktigt vapen för makrofagerna i deras kamp mot bakterier, virus och tumörer. Emellertid har det hittills varit svårt att övertygande visa att stimulerade makrofager bildar mycket NO också hos människa [2].

Att NO ändå spelar en viktig roll i ospecifikt primärt immunförsvar även hos oss, om än ej producerat av makrofager, tycks nu dock bli alltmer klart: aktiverade hepatocyter uttrycker iNOS, och det var också i dessa celler som genen till det mänskliga inducerbara NO-syntaset först klonades.

NO bildas också kontinuerligt i luftvägarna och kan detekteras i utandningsluft [4]. Senare studier har visat att merparten av utandad NO hos friska härrör från de övre luftvägarna med endast ett blygsamt bidrag från bronker och lunga [5, 6]. Helt nyligen kunde vi visa att den stora NO-källan i de övre luftvägarna är belägen i bihålorna [7]. Koncentrationen av NO i friska bihålor är till och med i nivå med de angivna miljögränsvärden som finns uppsatta för NO (25 ppm) [8]. Utsöndringen till en enstaka bihåla överstiger vad som sammanlagt utsöndras totalt i hela nedre luftvägarna [5, 9].

Närmare studier, med bl a in situ-hybridisering av mRNA, visar att ett NOS

Författare

JON LUNDBERG
läkare, doktorand

JAN M LUNDBERG
professor

KJELL ALVING

docent; dessa vid farmakologiska institutionen, Karolinska institutet

EDDIE WEITZBERG

med dr, avdelningsläkare, anestesioch intensivvårdskliniken, Karolinska sjukhuset.

A. I födan förekommer nitrat och även små mängder nitrit.

F. I spottkörtlarna sker ett aktivt upptag av nitrat från plasma.

B. Munhållans bakterier reducerar delar av födans och salivens nitrat till nitrit.

E. Nitrat i plasma härrör delvis från födan men också från kroppens samlade NO-produktion där nitrat utgör en stabil nedbrytningsprodukt.

C. I magens sura miljö sker en icke enzymatisk reduktion av nedsvald nitrit till kväveoxid (NO).

D. Nitrat från födan resorberas i mag-tarm-kanalen.

G. Nitrat utsöndras till stor del i urinen och en ökad total kroppsproduktion av NO kan i vissa fall återspeglas i förhöjt urinnitrat.

som är identiskt eller mycket likt det som klonats i aktiverade hepatocyter är ständigt uttryckt i bihålans och i viss mån också i näslemhinnans epitelceller [9]. Bihålans NOS skiljer sig dock funktionellt från beskrivningen av vanligt iNOS i det att det tycks vara relativt okänsligt för steroider samt att det är ständigt uttryckt i frisk vävnad. Dessa observationer talar för att bihålornas NOS regleras annorlunda än tidigare beskrivna iNOS. Tidigare studier har visat att NO i gasform hämmar tillväxt av t ex *Stafylococcus aureus* [10] redan i koncentrationer mycket lägre än de som normalt förekommer i bihålorna, vilket starkt talar för att NO spelar en viktig roll i luftvägarnas primära försvar mot luftburna smittämnen. Kanske kan denna NO-produktion till och med förklara det faktum att bihålorna normalt är sterila.

Det NO som bildas i magsäcken via nitrit i nedsvald saliv (Figur 1) kan på samma sätt utgöra ett primitivt försvar mot nedsvalda patogener [3]. Detta styrks också av det faktum att *E coli* kan överleva i en sur miljö ensam medan tillväxten hämmas om man dessutom tillsätter nitrit i de koncentrationer som normalt finns i saliv [11]. Vidare kan nämnas att nitrit sedan länge har an-

vänts som bakteriehämmande tillsats i vissa köttvaror, t ex julsinkin.

»Aerokrin» budbärare

De kända vasodilaterande effekterna av NO kan tala för att denna gas, producerad i magsäcken eller i luftvägsepitel, också är inblandat i reglering av ytligt blodflöde i dessa organ. Då vi t ex andas in genom näsan kommer NO från de övre luftvägarna att följa med luften ner och nå lungorna. Koncentrationerna av detta NO är helt i nivå med dem som visat sig ha dilaterande effekt på lungcirkulationen vid pulmonell hypertension där ju exogent NO inhalerat i gasform kan utgöra en effektiv behandling [12].

Helt nyligen har vi kunnat visa att inandad NO från övre luftvägarna kan påverka lungfunktionen; intuberade patienter går miste om det NO som frisätts i de övre luftvägarna eftersom intuberingen leder till en total »bypass» av dessa. Vi har sugit ut lite luft från näsan på intuberade patienter och introducerat denna luft till inandningsluften via ventilatorn. Genom denna manöver tillvaratages således NO-innehållande näs-luft och återförs till patienten.

Alla patienter svarade med en akut stegring i arteriell syrsättning då näs-luft tillfördes [13]. Exogent NO i samma

Figur 1. Icke-enzymatisk produktion av kväveoxid (NO) i magsäcken. Schematisk bild illustrerande produktion av NO i magsäcken från nitrit i nedsvald saliv. Bilden beskriver ett kretslopp av nitrat i kroppen som via munhållans bakterier och magsäckens sura miljö leder till en kontinuerlig bildning av NO i magsäcken. Intressant nog kan man konstatera att det NO som återfinns i magsäcken tidigare har varit NO någon annanstans, t ex bildat i ett blodkärl; NO oxideras till stor del till nitrat som återfinns i plasma. Detta nitrat kommer via upptag i spottkörtlarna och reduktion i munhålan att åter ombildas till NO i magsäcken då saliv sväljes. Upp till en liter saliv bildas dagligen, vilket säkerställer en kontinuerlig produktion av NO. NO har både kärlvidgande och bakteriehämmande egenskaper och kan således vara inblandat i reglering av ytligt blodflöde i slemhinnan samt i ospecifik bekämpning av nedsvalda patogener.

koncentration (15–40 ppb) hade liknande effekter, vilket talar för att det är just NO i näs-luften som står för de observerade effekterna.

Inga patienter var uppenbart lungsjuka eller dåligt syresatta, vilket vidare talar för att denna princip kan gälla även för fullt friska, vakna individer. Genom denna mekanism kan alltså inandad NO, bildad i övre luftvägarna, fungera som en luftburen eller »aerokrin» budbärare med lunga som mål-

gan. Eftersom NO-innehållande inandningsluft endast når ventilerade lungområden kan en selektiv dilatation av kärl i dessa områden ske samtidigt som dåligt ventilerade områden lämnas utan NO. Detta bör leda till en minskad shunt, vilket kan förklara ökningen i arteriell syresättning.

Mekaniskt ventilerade intuberade patienter går som sagt miste om den kontinuerliga lågdos av inandad NO som normalt ombesörjs av de övre luftvägarna, varför ett återställande av normal lågdosinhalation av NO kanske kan förbättra tillståndet hos dessa patienter.

Det tveeggade svärdet

En substans som i högre doser är toxic mot såväl bakterier och virus som tumörceller kan naturligtvis misstänkas orsaka skada även mot värdceller. I situationer med kraftig cytokinaktivering, t ex inflammation, kan iNOS uttryckas i många olika celltyper, och man frågar sig då om denna ökade NO-produktion är av ondo.

Djurstudier har visat att kompetitiv hämning av NO-syntesen med argininanaloger kan hämma vävnadsskadan vid inflammation [14]. NO anses därför av många vara en viktig del i patofysiologin vid detta tillstånd. Dock finns andra studier som visat det rakt motsatta, nämligen att hämning av NO-syntes i vissa fall kan öka vävnadsskadan [15]. Vad som också talar emot att NO i alla situationer skulle vara direkt toxiskt är den stora produktion som ju normalt sker t ex i bihålorna [9] från ett högproducerande iNOS.

Det har diskuterats att NO kan utöva sin toxicitet efter reaktion med andra ämnen i inflammerad vävnad; superoxider förekommer i ökad mängd lokalt vid inflammation och kan reagera med NO under bildning av peroxynitrit [16]. Denna substans kan själv orsaka direkt cellskada eller degraderas till än mer oxiderande radikaler. Inte heller detta resonemang står dock oemotsagt – andra forskare hävdar det motsatta, att NO i vissa fall är en effektiv detoxifierare av reaktiva radikaler [17] och kanske därför har en skyddande funktion vid inflammation.

Terapeutiska möjligheter

Som framgår av ovanstående är det långt ifrån klarlagt vilken roll NO spelar i inflammation, och det är därför inte lätt att diskutera möjligheter till att farmakologiskt interferera med NO-syntes i behandling av inflammation. Om emellertid en ökad NO-produktion verkligen visar sig spela en patofysiologisk roll i inflammation så finns flera teoretiska möjligheter till terapi men också givetvis en hel del problem.

Man kan använda sig av NOS-häm-

mare för att minska produktionen av NO. Ett stort problem med dessa hämmare är dock att de för närvarande är relativt oselektiva, dvs de hämmar alla tre kända isoformerna av NOS, vilket är olämpligt med tanke på den viktiga roll de konstitutiva enzymerna spelar i normala fysiologiska skeenden.

En tänkbar utveckling är därför selektiva hämmare av iNOS, vilka också många av världens stora läkemedelsföretag nu tävlar om att få fram. Men även här finns problem i och med att det nu är visat att iNOS förekommer normalt i viss typ av frisk vävnad, t ex bihålorna, och där de troligen har viktiga funktioner. Dyliga substanser bör således inte bara vara isoenzymspecifika utan kanske också organspecifika eller åtminstone lokalt administrerade/verkande.

Man kan också tänka sig att hämma uttrycket av iNOS genom att hämma de transkriptionssignaler som reglerar enzymets uttryck. Glukokortikosteroider har visat sig hämma uttrycket av iNOS, och en del anser att detta är en av mekanismerna bakom steroiders antiinflammatoriska effekter. Vissa cytokiner såsom IL-4 och IL-10 tycks också nedreglera uttrycket av iNOS, åtminstone i vissa celltyper.

En annan tänkbar terapeutisk möjlighet är att försöka minska produktionen av superoxid lokalt i vävnader (t ex med hjälp av enzymet superoxiddismutas) och därigenom sekundärt hämma bildning av toxiskt peroxynitrit.

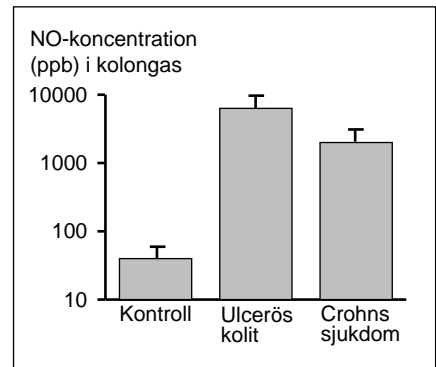
Eftersom NO-systemet tycks vara av betydelse i det ospecifika immunförsvaret kan man också tänka sig att i vissa situationer istället stimulera NO-bildning, genom t ex tillförsel av L-arginin, för att öka motståndskraften mot infektioner eller tumörer.

Diagnostisk metod

Även om vi inte känner till kväve-monoxidens roll i inflammation är det i alla fall helt klart att produktionen av denna gas är förhöjd lokalt i slemhinnan vid vissa inflammatoriska tillstånd. Uppskattningar av lokal NO-produktion är viktiga att kunna göra inte minst för att förstå vilken roll NO spelar.

Det finns flera sätt att mäta lokal NO-produktion på, vissa som hittills använts är indirekta och kräver ofta invasiva ingrepp i form av biopsier. Till dessa test hör mätningar av stabila nedbrytningsprodukter av NO (nitrat och nitrit) samt mätningar av L-citrullin, som är en biprodukt vid enzymatisk NO-produktion. Att mäta NO direkt i biologiska system har visat sig vara svårt, framförallt därför att denna reaktiva molekyl är kortlivad i närvaro av t ex proteiner.

I vissa vävnader har det dock visat sig att man kan komma runt detta pro-



Figur 2. Koncentrationen kvävemonoxid (NO) i gas aspirerad från tjocktarmen under koloskopi hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom.

blem och på ett mycket enkelt sätt direkt mäta lokal NO-produktion. Vid bildning av NO ytligt i slemhinnan i luftvägarna eller i mag-tarmkanalen kommer en del av det NO som bildas att förstöras genom bindning till t ex hemoglobin, se ovan.

Emellertid kommer också en del NO att diffundera in till lumensidan av dessa organ och väl i denna luftfas är NO mycket mer stabilt, bl a på grund av frånvaron av hemoglobin. Således kan man ta ett luftprov från dessa organ och med känslig apparatur (s k kemiluminescens-teknik) direkt mäta halterna av NO, vilka då bör spegla mängden NO bildat ytligt i slemhinnan. Astmatiker, som har en aktivering av iNOS i bronkepitet [18], uppvisar också mycket riktigt ökade halter av NO i utandningsluften jämfört med kontroller [19]. Nyligen har också kraftigt ökade halter av NO demonstrerats i colon-gas från patienter med aktiv ulcerös kolit [20] och Crohns sjukdom [21] (Figur 2).

Tarmgas aspirerades i en spruta (50 ml) från olika nivåer av colon och rectum i samband med koloskopier och gasen injicerades omedelbart in i en NO-analysator. Halterna av NO tycktes vara generellt högre vid ulcerös kolit jämfört med Crohns sjukdom men var hos båda sjukdomsgrupperna skyhögt över kontrollpatienternas. NO-koncentrationen var förhöjd i hela colon och rectum hos kolitpatienterna men tycktes allra högst vid de makroskopiskt mest inflammerade områdena. Anledningen till de högre halterna vid ulcerös kolit jämfört med Crohn kan vara att ett större område av slemhinnan/epitetet var affekterat hos dessa patienter. Alternativt kan det också finnas skillnader i grad av induktion av NO-systemet mellan de två sjukdomarna [22].

Då det gäller luftvägarna kan nämnas att utandningsprov med NO-mätningar har gjorts inte bara på tillstånd med ökad produktion av NO, såsom ast-

ma, utan också på en sjukdom med minskade halter av NO i luftvägarna.

Kartageners syndrom är en sjukdom där det föreligger en genetisk defekt på flimmerhåren, vilket bl a leder till upprepade allvarliga infektioner i luftvägarna. Sjukdomen är ganska ovanlig och diagnosen, som kräver biopsi från luftvägarna tagen under narkos, är svår att ställa. Det har visat sig att om man suger ut lite luft ur ena näsborren på barn med denna sjukdom och jämför koncentrationen av NO med den hos friska jämnåriga så är skillnaden dramatisk. Barn med Kartageners sjukdom har i princip inget NO alls i luft från näsan medan friska barn konsekvent uppvisar höga halter [5]. Om detta speglar en genuin produktionsminskning av NO hos de sjuka barnen eller en kraftigt minskad diffusion av NO från produktionsplatsen i bihålenslemhinnan till näshålan är ännu inte känt men metoden är naturligtvis potentiellt användbar som ett hjälpmedel i tidig noninvasiv diagnos av denna sjukdom.

Det är ännu tidigt att uttala sig om den eventuella kliniska användbarheten av lokala NO-mätningar i diagnos och terapimonitering av inflammatoriska sjukdomar i luftvägar och mag-tarmkanal. Fler studier behövs som visar hur väl NO-nivåer relaterar till andra kända inflammationsvariabler. Vidare behövs också longitudinella studier där patienter följs med upprepade NO-mätningar för att se hur dessa korrelerar till mediciner och variationer i sjukdomsförloppet. Vi bör också närmare utreda vilka andra faktorer (t ex ålder, kön, rökning, infektion) som kan påverka halterna av lumenalt NO.

Hur som helst utgör NO-mätningar ett mycket intressant alternativ till de metoder som idag finns för monitorering/diagnos av inflammation: de är lätta att utföra, ger direkt ett objektiva svar, ger information om en lokal process och inte minst, de kan göras noninvasivt till en låg kostnad.

Sammanfattning

Forskningen kring den lilla gasmolekylen NO har exploderat de senaste åren, men ännu återstår mycket att lära om denna den minsta av däggdjurscellens aktiva sekretionsprodukter. Mycket tyder på att NO, antingen bildat enzymatiskt från L-arginin eller icke enzymatiskt från nitrit, är en viktig del av det primära ospecifika immunförsvaret, vilket illustreras av hög produktion strategiskt förlagd till organ såsom lever, övre luftvägar och magsäck. Det är klart visat att produktionen av NO är ökad i områden av inflammation även om betydelsen av detta ännu är oklar. Mätning av lokal NO-produktion utgör ett intressant noninvasivt alternativ i diagnos och

monitorering av inflammatoriska sjukdomar i luftvägar och mag-tarmkanal, ty det kan finnas mer information än man först kanske tror i en rap, en fis eller ett andetag.

Litteratur

1. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-41.
2. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls. *Cell* 1994; 78: 915-8.
3. Lundberg JON, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Intra-gastric nitric oxide production in humans: Measurements in expelled air. *Gut* 1994; 35: 1543-6.
4. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in exhaled air of rabbits, guinea-pigs and humans. *Biochem Biophys Res Comm* 1991; 181: 852-7.
5. Lundberg JON, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lundberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartageners syndrome. *Eur Resp J* 1994; 7: 1501-4.
6. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Knorr M, Falke KJ. Autoinhalation of nitric oxide after endogenous synthesis in nasopharynx. *Lancet* 1994; 343: 518-9.
7. Lundberg JON, Rinder J, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand* 1994; 152: 431-2.
9. Lundberg JON, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Ånggård A et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature Med* 1995; 1: 370-3.
10. Mancinelli RL, McKay CP. Effects of nitric oxide and nitrogen dioxide on bacterial growth. *Appl Environ Microbiol* 1983; 46: 198-202.
11. Benjamin N, O'Driscoll F, Dougall H, Duncan C, Smith L, Golden M et al. Stomach NO synthesis. *Nature* 1994; 368: 502.
12. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Dreux S, Morinek AM, Poete P et al. Inhaled NO in ARDS: Dose-response curves. *Br J Anaesthesiology* 1994; 72(suppl 1): 56(A 107).
13. Lundberg JON, Lundberg JM, Settergren G, Alving K, Weitzberg E. Nitric oxide, produced in the upper airways, may act in an »aericrine« fashion to enhance pulmonary oxygen uptake in humans. *Acta Physiol Scand* 1995; 155: 467-8.
14. Kolb H, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: a pathogenic factor in autoimmunity. *Immunol Today* 1992; 13: 157-9.
16. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall P, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrate: implications for endothelial cell injury from nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 1620-4.
17. Rubbot H, Radi R, Trujillo M, Telleri R, Kalyanaraman B, Barnes S et al. Nitric oxide regulation of superoxide and peroxynitrite-dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem* 1994; 269: 26066-75.
18. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342: 1510-3.
19. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amounts of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Resp J* 1993; 6: 1368-70.
20. Lundberg JON, Hellström PM, Lundberg

JM, Alving K. Greatly increased luminal nitric oxide in ulcerative colitis. *Lancet* 1994; 344: 1673-4.

21. Lundberg JON, Hellström PM, Lundberg JM, Alving K. Nitric oxide in ulcerative colitis. *Lancet* 1995; 345: 449.
22. Boughton-Smith NK, Evans SM, Hawkey CJ, Cole AT, Balsitis M, Whittle BJR et al. Nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Lancet* 1993; 342: 338-40.

Fullständig litteraturförteckning kan erhållas från dr Jon Lundberg, Farmakologiska institutionen, Karolinska Institutet, 171 77 Stockholm.

Summary

Enzymatic and non-enzymatic production of nitric oxide in humans; its involvement in inflammatory conditions and host defence, and its measurement in non-invasive diagnosis.

Jon ON Lundberg, Jan M Lundberg, Kjell Alving, Eddie Weitzberg.

Läkartidningen 1996; 93: 1945-8.

Enzymatic and non-enzymatic production of nitric oxide in humans: role in inflammation and host defence.

Recent studies indicate that nitric oxide (NO) may play an important role in first line of defence in the airways and the stomach, since bacteriostatic concentrations of this gas has been found in the lumen of these organs. Airway NO synthesis is mostly carried out by a high producing »inducible like« NO synthase constantly present in the epithelium of the paranasal sinuses. Stomach NO synthesis, on the other hand, is non-enzymatic and results from acidification of salivary derived nitrite.

Excess NO production has been implicated in the pathogenesis of inflammation although the exact role of NO is still unclear. NO production is enhanced in the mucosa of inflammatory diseases such as asthma and ulcerative colitis. Measurements of local NO production may be done in an easy way in the airways and the gastrointestinal tract by simply analyzing the concentrations of NO gas in luminal air of these hollow organs. Such non-invasive methods may be useful not only to explore what role NO plays in inflammation and host defence but possibly also in the diagnosis and monitoring of inflammatory mucosal diseases in the airways and gastrointestinal tract.

Correspondence: Jon ON Lundberg, Farmakologiska institutionen, Karolinska institutet, S-171 77 Stockholm.