

Nedsatt endotelfunktion knappast orsak vid primärt Raynauds fenomen

Alternativa mekanismer bör studeras för att klarlägga orsaksbilden

Raynauds fenomen, ibland kallat sjukdom och ibland dysfunktion, är välkänt och beskrevs redan 1862 av Raynaud och 1932 av Allen och Brown [1] som en välvgränsad blekhet eller cyanos i fingrar och tår med ett symmetriskt eller bilateralt engagemang och utlöst attackvis av kyla och upphetsning. Vid primärt Raynauds fenomen föreligger det inte heller någon sjukdom eller abnormitet som i sig skulle kunna orsaka paroxysmal ischemi och vanligen leder denna inte heller till gangrän. Ischemin kan bli mer uttalad med gangrän som följd av Raynauds fenomen sekundärt till vissa andra sjukdomar, framförallt sklerodermi. Men då torde orsaken inte bara vara vasospasm utan även störningar i hemostas, fibrinolys och reologi [2].

Svensk avhandling ger inte stöd för kväveoxidens roll

Vad som orsakar vasospasmen vid primärt Raynauds fenomen är fortfarande oklart trots idogt studerande av fenomenet. Efter upptäckten av ett kraftfullt kärlvidgande ämne som produceras i endotelet (EDRF) [3], vilket senare identifierades som kväveoxid (NO) [4, 5], väcktes givetvis frågan om defekt funktion eller nedsatt produktion av kväveoxid kan spela en roll vid Raynauds fenomen.

Nobelpriset tilldelades Furchgott, Ignarro och Murad för deras upptäckter och studier av kväveoxid som en potent kärlvidgare. Väl värd att lyftas fram är även Åsa Ringqvists avhandling rörande endotelfunktion vid primärt Raynauds fenomen som försvarades i december 1998 med undertecknad som opponent. Hon har framförallt studerat kväveoxidens roll och huruvida endogen kväveoxidproduktion skiljer sig mellan dem som har och dem som inte

har Raynauds fenomen. Det finns redan en del motsägelsefulla resultat där några studier talar för att kväveoxid och brist på kväveoxid är av betydelse för Raynaudfenomenet [6], medan andra inte ger stöd för den hypotesen [7]. Åsa Ringqvists avhandling ger inte heller stöd för att kväveoxid spelar en väsentlig roll vid fenomenet. Hennes resultat är baserade på några få men noggrant nyttjade och validerade metoder och får därför tyngd trots att resultaten väsentligen är negativa.

I ett arbete i Ringqvists avhandling undersöks dygns- och årsvariation av endogen kväveoxidproduktion och -frisättning och hur denna påverkar skärlödesmedierad kärlvidgning [8]. Den senare anses allmänt vara betingad av kväveoxidfrisättning från kärlendotelet [9]. Bakom den något torra titeln för Ringqvists arbete döljer sig en spännande hypotes. Den lyder som följer:

Angina, hjärtinfarkt och cerebral insult inträffar ofta på morgontimmarna; samtidigt förekommer förhöjt kärntonus och ökad hyperkoagulabilitet och hypofibrinolys. Kväveoxid verkar som kärl-dilatator och minskar trombocytens adhesivitet och aggregabilitet. Koronarkärl med endotelial dysfunktion uppvisar ökad tonus på morgonen.

Samtliga fynd väcker frågan om huruvida kväveoxidproduktionen ökar eller om ökad känslighet för kväveoxid föreligger i friska kärl på morgonen och om frånvaro av en sådan ökning kan vara orsak till angina, infarkt och cerebral insult. Frågeställningarna attackeras med användning av ultraljudsteknik för mätning av kärldimensioner och blodflöde i arteria brachialis. Mätningar gjordes dels efter artäroklusion med blodtrycksmanschett i 4–5 minuter (eventuell kärl dilatation orsakad av endogen kväveoxidfrisättning), dels före och efter en nitroglycerintablett (eventuell kärlvidgning orsakad av exogen kväveoxid–nitroglycerin verkar som kväveoxid-donator).

I sin hand har Åsa Ringqvist även haft en avancerad masspektrometrisk-gaskromatografisk metod för att bestämma nitrathalter i blod och i urin, en metod utvecklad av handledaren Åke Wennmalm [10]. Slutligen gjordes även

Sammanfattat

- Primärt Raynauds fenomen (PRF) kännetecknas av attacker av blekhet eller cyanos i fingrar eller tår, ofta utlöst av kyla eller upphetsning och är vanligare hos kvinnor än hos män.
- PRF har ännu inte fått en tillfredsställande förklaring.
- Upptäckten att kärlendotelet producerar kväveoxid (NO) som verkar starkt kärlvidgande har väckt frågan om NO spelar en roll vid PRF.
- Några könsskillnader i endogen produktion av kväveoxid tycks inte föreligga.
- Några säkra tecken på att patienter med PRF har nedsatt NO-produktion, eller minskad känslighet för NO, har ej kunnat visas.
- Orsaken till vasospasm vid PRF är alltså oklar.

bestämning av cGMP (cykliskt guanosinmonofosfat) i blod och urin av det skälet att kväveoxidens kärlvidgande effekt åstadkommes genom en ökad produktion av cGMP.

Ökad känslighet på morgonen men inga könsskillnader

Man fann att den flödesmedierade kärl dilatationen var störst och blodtrycket lägst på morgontimmarna. Dessa fynd kan passa med en ökad känslighet för endogen producerad kväveoxid. Intressant nog fann man en lägre nitrat-halt i blod och urin under morgontimmarna, vilket knappast passar med ökad kväveoxidproduktion. Exogen givet nitroglycerin hade ingen ökad effekt vid denna tidpunkt. Även om fynden kan verka något svårtolkade ger de ett visst

Författare

GÖRAN HEDENSTIERNA

professor, institutionen för medicinska vetenskaper, klinisk fysiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

E-post: Goran.Hedenstierna@medsci.uu.se

stöd för hypotesen att känsligheten för endogent kväveoxid är större under morgontimmarna och, med viss extrapolering, att en nedsättning i endotel-funktionen kan reducera blodflödet genom t ex myokard och hjärna.

I en annan studie »Endothelial function: Relation to gender and menstrual cycle in healthy subjects» [11] fann Åsa Ringqvist tillsammans med sin handledare Åke Wennmalm ingen könsskillnad i känslighet för flödesmedierad dilatation eller effekter av nitroglycerin. Inte heller såg de någon skillnad i endogen kväveoxidproduktion, så långt den speglas av nitrat- och cGMP-halter i urin och plasma, mellan kön, inte heller någon variation under kvinnans menstruationscykel. Dessa fynd vederlägger tidigare resultat rörande både skillnader mellan man och kvinna och variationer under menstruationscykeln. Man kan givetvis fråga sig vem man ska lita på. Personligen lutar jag mig gärna mot Ringqvist och Wennmalm som nyttjar egenhändigt utvecklad metodik och som fått status av internationell referens. Resultaten är av betydelse för uppläggningsen av de andra studierna, som är mer direkt inriktade på Raynaudfenomenet.

Normal reaktion på köldprovokation sommardag

En metod att provocera fram Raynaudfenomenet är nedkylning av fingrar i kallt vatten eller ännu hellre helkroppsnedkylning lämpligen utförd med ett kyltäck. I en tidigare studie hade Leppert och medarbetare sett att helkroppsnedkylning orsakade ökade cGMP-halter i blod hos friska kontrollpersoner men inte hos patienter med Raynauds fenomen [12]. Den studien var utförd vintertid då Raynaudfenomenet är som mest förekommande. Frågan väcktes om Raynaudpatienterna skulle reagera på ett mer normalt sätt vid ett köldprovokationsförsök under sommaren. Så visade sig vara fallet [13]. På sommaren ökade cGMP-halten i plasma väl så mycket hos Raynaudpatienterna som hos kontrollpersoner.

I en efterföljande studie [14] undersökte man om plasmanitrat-halterna varierade i samband med ett köldprovokationsförsök och om det var någon skillnad mellan Raynaudpatienter och friska kontroller. Man såg dock ingen skillnad mellan grupperna och inte heller någon effekt av nedkylning. Det kan verka något förvånande med tanke på de stegrade cGMP-halter som sågs i den tidigare studien, och man kan fråga sig om plas-mahalterna för nitrat varierar så snabbt att en förändring kan ses i samband med ett provokationsförsök. Alternativt har cGMP-stegringen en annan bakgrund än ökad kväveoxidproduktion.

Efter dessa studier rörande skillnader i kväveoxidproduktion mellan Raynaudpatienter och friska kontrollpersoner och möjliga effekter av köldprovokation, studerade Åsa Ringqvist direkt effekten på flödesmedierad kärlvidgning som uttryck för endotelfunktion hos Raynaudpatienter och kontrollpersoner dels i rumstemperatur, dels i samband med köldprovokation [15]. Intressant nog fann man ingen skillnad i kärldimensioner mellan Raynaudpatienter och kontrollfall, nota bene på arteria brachialis-nivå, inte heller någon flödesmedierad dilatationsskillnad mellan Raynaud- och kontrollfall, vare sig vid rumstemperatur eller efter nedkylning. Däremot fann man en kraftigt försvagad flödesmedierad kärlvidgning i samband med nedkylning, både hos Raynaudfall och kontroller. Dessa fynd tyder kort och gott på att någon endotell-cellsdysfunktion på arteria brachialis-nivå inte föreligger hos Raynaudpatienterna.

Endoteldysfunktion knappast orsak till Raynauds fenomen

Sammantaget tyder Åsa Ringqvists fynd på att en endoteldysfunktion med rubbad kväveoxidproduktion och minskad känslighet för kväveoxid näppeligen är orsaken till primärt Raynauds fenomen. Åsa Ringqvist har dock studerat kärlaktivitet i större muskelartärer (a brachialis) och inte i hudartärer. Reaktionen på olika stimuli kan vara anorlunda där och kan inte fångas med den teknik man använt. Det är inte heller helt klarlagt att all verkan av kväveoxid går via cGMP.

Sammanfattningsvis vågar man dock säga att fältet lämnas öppet för att studera andra mekanismer som orsak till primärt Raynauds fenomen, t ex ökad känslighet för adrenerga receptorer, ökad produktion av eller ökad känslighet för endotelin-1, minskad känslighet för eller frisättning av bradykininer och prostaglandiner, minskad produktion av ATP och CGRP, substans P eller VIP [16]. Kalciumkanalblockerare har prövats med viss framgång och är standardbehandling vid sekundär Raynaud [17]. Som sig bör har även Raynaud kopplats till helicobacter pylori-infektion [18]. Förvisso finns många alternativa mekanismer att studera innan bilden av orsaker till primärt Raynauds fenomen har blivit klarlagt.

Referenser

1. Allen EV, Brown GE. Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci* 1932; 183: 187-200.
2. Belch JFF, Zoma A, Richards I, Forbes CD, Sturrock RD. Vascular damage and factor VIII related antigen in the rheumatic dis-

ease. *Rheumatol Int* 1987; 7: 107-11.

3. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
4. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265-9.
5. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
6. Agostoni A, Marasini B, Biondi ML, Bassani C, Cazzaniga A, Bottasso B et al. L-arginine therapy in Raynaud's phenomenon. *Int J Clin Lab Res* 1991; 21: 202-3.
7. Khan F, Litchfield SJ, McLaren M, Veale DJ, Littleford RC, Belch JFF. Oral L-arginine supplementation and cutaneous vascular responses in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 1997; 40(2): 352-7.
8. Ringqvist Å, Petersson A-S, Caidahl K, Wennmalm Å. Diurnal variation of flow-mediated vasodilation in healthy women (delstudie). Ringqvist Å. Endothelial function in healthy women with primary Raynaud's phenomenon (avhandling). Göteborg: Göteborgs universitet; 1998.
9. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuailliez C et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-9.
10. Wennmalm Å, Benthin G, Edlund A, Jungersten L, Kieler-Jensen N, Lundin S et al. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. *Circ Res* 1993; 73: 1121-7.
11. Ringqvist Å, Wennmalm Å. Endothelial function: relation to gender and menstrual cycle in healthy subjects (delstudie). Ringqvist Å. Endothelial function in healthy women with primary Raynaud's phenomenon (avhandling). Göteborg: Göteborgs universitet; 1998.
12. Leppert J, Ringqvist Å, Ahlner J, Myrdal U, Sörensen S, Ringqvist I. Cold exposure increases cyclic guanosine monophosphate in healthy women but not in women with Raynaud's phenomenon. *J Intern Med* 1995; 237: 493-8.
13. Leppert J, Ringqvist Å, Ahlner J, Myrdal U, Walker-Engstrom ML, Wennmalm Å et al. Seasonal variations in cyclic GMP response on whole-body cooling in women with primary Raynaud's phenomenon. *Clin Sci* 1997; 93: 175-9.
14. Ringqvist Å, Leppert J, Myrdal U, Ahlner J, Ringqvist I, Wennmalm Å. Plasma nitric oxide metabolite in women with primary Raynaud's phenomenon and in healthy subjects. *Clin Physiol* 1997; 17: 269-77.
15. Ringqvist Å, Jonason T, Leppert J, Ringqvist I. Non-invasive investigation of endothelium-dependent dilatation of the brachial artery in women with primary Raynaud's phenomenon. *Clin Sci* 1998; 94: 239-43.
16. Raynaud's phenomenon. Report of a meeting of physicians and scientists, University College London Medical School, London. *Lancet* 1995; 346: 283-90.
17. Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F, Smith CR. Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1983; 308: 880-3.
18. Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, de Luca A, Franceschi F, Ojetti V et al. Raynaud's phenomenon and helicobacter pylori infection. *International Journal of Angio-*