

Nitrogenoxid og sepsis

Lama El-Haj¹ & Morten Heiberg Bestle²

STATUSARTIKEL

1) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
2) Anæstesiologisk Afdeling, Intensivafsnit, Nordsjællands Hospital, Hillerød

Ugeskr Læger
2017;179:V01170086

Nitrogenoxid (NO) er et lille lipofilt molekyle, der blev opdaget i 1987 [1]. NO syntetiseres af enzymet nitrogensyntase (NOS) ud fra aminosyren L-arginin i bl.a. vaskulært endotel, makrofager og neutrofile granulocytter [2]. Mindst tre isoformer af NOS er beskrevet: *inducible* NOS, *neuronal* NOS og *endothelial* NOS. Ud over funktionelle forskelle adskiller de tre isoformer sig med hensyn til subcellulær lokalisering, opbygning og regulering [1, 2]. Ved septisk shock spiller manglende vaskulær konstriktion en central rolle for udviklingen af hypotension. Især NO-syntesen bidrager til vedligeholdelse af den hypotensive tilstand og udvikling af resistens over for behandling med vasopressorer, hvilket er karakteristisk for septisk shock [3].

NITROGENOXID I CIRKULATIONEN

NO-syntesen i blodkar stimuleres bl.a. af øget *shear stress* (stræk og spændinger i blodkar fremkaldt af blodtryk og blodgennemstrømning) på karvæggen og virker på nærliggende celler ved at diffundere over cellemembranen og stimulere cytosolisk guanylatcyklase, hvilket leder til syntese af cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP), der aktiverer mekanismer, som medfører vasodilation [4].

Sammen med øget karpermeabilitet og myokardie-depression synes nedsat hæmodynamisk modstand at spille en afgørende rolle for udviklingen af cirkulatorisk svigt og deraf følgende organhypoperfusion ved sepsis [3]. NO i plasma er forhøjet hos patienter med sepsis [5] og tilskrives en vigtig rolle i udviklingen af den vasodilatatoriske tilstand i kredsløbet [6]. Plasmakoncentrationerne af stabile NO-metabolitter, nitrit og nitrat (NO_x), er også forhøjede ved septisk shock hos mennesker [7, 8] og dyr [9, 10]. I et studie med fuldt bedøvede, endotrakealt intuberede, mekanisk ventilerede hunde (n = 6) inducerede man sepsis med intra-

venøs injektion af *Escherichia coli*-endotoksinet lipopolysakkarid (LPS) og målte 30 minutter senere signifikant forøgede NO-koncentrationer både arterielt og i ekspirationsluften. NO-koncentrationerne vedblev at være forhøjede sammenlignet med både *baseline* og en kontrolgruppen (n = 6), som havde uændrede koncentrationer [10]. Endvidere var der en direkte lineær korrelation mellem arteriel og ekspiratorisk NO (eNO)-koncentration (**Figur 1**) og en omvendt sammenhæng mellem arteriel NO/eNO og arterielt blodtryk samt minutvolumen. I en lignende model med LPS-induceret septisk shock i fuldt bedøvede, mekanisk ventilerede rotter var der imidlertid ikke sammenhæng mellem eNO-koncentration og graden af hypotension [11].

I et klinisk studie undersøgte man plasmakoncentrationerne af en række markører for inflammation i tre patientgrupper, der var indlagt på en intensivafdeling med: 1) septisk shock (n = 15), 2) kardiogent shock (n = 7) og 3) bakteriel pneumoni (n = 7) med henblik på at bestemme, om nogle af markørerne var specifikke for septisk shock [12]. Gruppen med bakteriel pneumoni og kardiogent shock havde tilstande med tilnærmevist isoleret hhv. inflammation og cirkulatorisk shock. NO_x (og prokalcitonin) fandtes kun i forhøjede koncentrationer i gruppen med septisk shock og var derfor, i dette studie, bedre markører for septisk shock end tumornekrosefaktor (TNF)-alfa, interleukin 6 og soluble TNF-receptorer.

NITROGENOXID I LUNGERNE

I lungerne spiller NO formentlig en rolle ved at regulere forholdet mellem perfusion og ventilation. I et studie af Hillman *et al* [13] har man undersøgt effekten af NO under *adult respiratory distress syndrome* (ARDS) i svin. Kendetegnet for ARDS er et ventilations-perfusions-*mismatch*, der fører til hypoxæmi. Man fandt, at indånding af NO under ARDS gav en signifikant forbedring i ventilations-perfusions-matchningen, hvilket resulterede i en øget arteriel iltpænding og derigennem en forbedret oxygenisering under ARDS.

I 1991 påviste man ved hjælp af kemiluminescens, at endogen NO forekommer i ekspirationsluft hos mennesker [14]. Sidenhen er eNO blevet undersøgt ved inflammatoriske lungesygdomme, specielt astma, hvor NO-bade bruges i diagnostisk øjemed, men også til monitorering af sygdomsaktivitet [15].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Nitrogenoxid (NO) er et lipofilt molekyle, der syntetiseres ud fra enzymet nitrogensyntase.
- ▶ NO's fysiologiske funktioner udnyttes i behandling af blandt andet *adult respiratory distress syndrome*.
- ▶ NO spiller en væsentlig rolle i udvikling af cirkulatorisk kollaps, der ses ved septisk shock.

I nogle studier er der rapporteret om øgede niveauer af eNO hos patienter med infektiøs pneumoni og/eller sepsis [16, 17], mens man i andre studier har fundet nedsatte eller uændrede niveauer sammenlignet med en kontrolgruppe [18].

I en sepsisyremodel randomiserede man ti Sprague-Dawley-rotter til enten intravenøs injektion af LPS eller et tilsvarende volumen isotont saltvand for at undersøge, om LPS ville medføre øget eNO-udskillelse [19]. Forsøgsdyrene var fuldt bedøvede, trakeostomerede og blev ventileret mekanisk. Alle rotterne i LPS-gruppen havde koncentrationer af eNO, der var seks gange højere end koncentrationen i kontrolgruppen ($p < 0,0001$). Den øgede NO-koncentration blev tilskrevet en øget NO-produktion fra de nedre luftveje. I tilsvarende forsøg med sepsis induceret i hunde og svin fandt man ligeledes en signifikant stigning i eNO-koncentration sammenlignet med koncentrationen i kontrolgruppen [20].

I få publicerede studier med mennesker har man undersøgt sammenhængen mellem eNO-koncentration og septisk shock. I et hollandsk kohortestudie med patienter, der var indlagt på intensivafdeling under diagnosen septisk shock, undersøgte man sammenhængen mellem eNO-koncentration og det primære fokus for infektion [21]. Tyve patienter med septisk shock blev inddelt i to grupper: 1) patienter med septisk shock pga. pneumoni ($n = 8$) og 2) patienter med septisk shock af anden årsag ($n = 12$). Atten afebrile, intuberede patienter uden tegn på systemisk inflammation fungerede som kontrolgruppe.

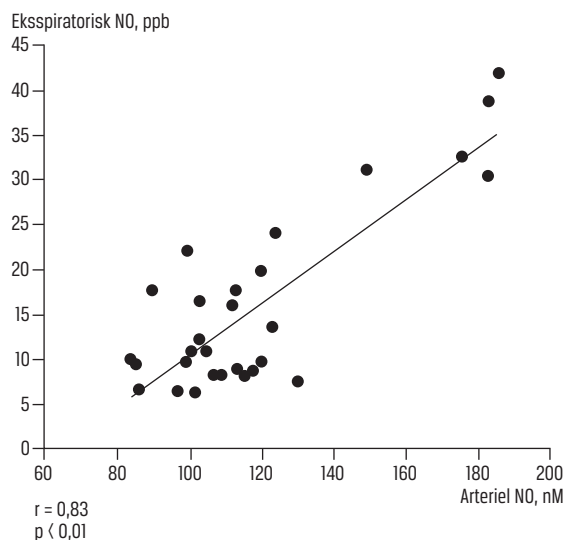
eNO- og NO_x-koncentrationen i blodet blev målt ved *baseline* og efter et, tre og fem døgn. Der var en signifikant højere eNO-koncentration hos patienter med septisk shock pga. pneumoni end hos patienter med ikke-respiratorisk septisk shock ($p < 0,05$), mens NO_x-koncentrationerne i blodet var sammenlignelige i de to grupper [21].

NITROGENOXID OG IMMUNSYSTEMET

I flere studier har man tilskrevet NO en vigtig rolle i immunsystemets funktion, især med hensyn til dets hæmmende effekt på immunsystemets fagocytiserende celler [22, 23]. Studier har vist, at NO har en hæmmende effekt på adhæsionen af leukocytter til endotelceller, en mekanisme, som er afgørende for vedligeholdelse af den mikrovaskulære integritet under fysiologiske og patofysiologiske tilstande, herunder sepsis og septisk shock [22, 23].

I studier med mennesker har man påvist, at NO stimulerer produktionen af TNF-alfa fra neutrofile granulocytter, der er stimuleret med LPS og cytokiner. Der er dog evidens for, at hæmning af NO-syntesen reducerer frigivelsen af cytokiner under sepsis/endotoksæmi [24].

FIGUR 1



Sammenhængen mellem arteriel og ekspiratorisk nitrogenoxid (NO)-koncentration hos hunde med lipopolysakkaridinduceret sepsis. Efter [10].

NITROGENOXID SOM BEHANDLING

I over 100 år har man benyttet nitroglycerin til behandling af angina pectoris-symptomer. I glatmuskulceller nedbrydes nitroglycerin af glutathion-S-transferase til frit nitrit, som omdannes til NO. Gennem en cGMP-koblet signaleringsvej hindres interaktionen mellem myosin og aktin, hvilket resulterer i vasodilatation af de kardiale arterier og dermed bedret blodgennemstrømning [25].

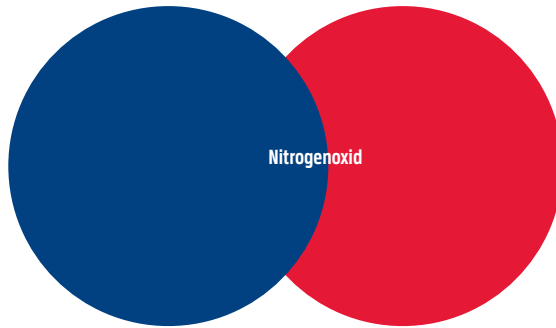
Siden 1990'erne har den biologiske effekt af NO været anvendt i behandlingsøjemed [26].

I pulmonale kar fungerer NO som modulator af den vasomotoriske tonus [27], hvilket især er vigtigt under hypoksiske tilstande. Flere studier har vist, at NO virker som en potent vasodilator i lungerne [28, 29]. Dette førte til, at man indførte NO som et farmakologisk middel til behandling af bl.a. persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte [28, 29].

NO som inhalationspræparat har desuden vist sig at være gavnligt til behandling af patienter med ARDS. Hos denne patientgruppe virker NO ved at reducere det pulmonale arterietryk og samtidig øge den arterielle oxygenering [14].

KONKLUSION

NO har vigtige fysiologiske egenskaber. Molekylet er centralt for regulering af kationus og derigennem blodtrykket. I flere studier har man påvist, at der under sepsis og septisk shock er en øget koncentration af NO i såvel plasma som ekspirationsluft hos både mennesker og dyr, hvilket menes at spille en vigtig rolle for udviklingen af hypotension, multiorgansvigt og manglende respons på pressorstoffer under sepsis og septisk shock.



I lungerne spiller NO en rolle i forbedring af perfusions-ventilations-matchningen, hvilket fører til forbedret oxygenenering under ARDS.

NO i udåndingsluften bruges som markør for sygdomsaktivitet ved visse inflammatoriske lungelidelser, herunder astma, men den eksisterende evidens giver ikke et sikkert grundlag for at anvende den som markør for sværhedsgraden af sepsis eller septisk shock.

I immunsystemet fungerer NO som cytostatisk agent med inhiberende effekt på immunsystemets fagocytterende celler.

NO's egenskaber benyttes i klinisk behandlingsøjemed. I mange år har man udnyttet NO's vasodilaterende effekt til behandling af pulmonal hypertension (især hos nyfødte). Derudover indgår NO som en vigtig komponent i behandlingen af angina pectoris, ved at man udnytter, at nitroglycerin nedbrydes til NO, hvilket fører til relaksation af glatmuskelcellerne med øget koronar blodflow til følge.

SUMMARY

Lama El-Haj & Morten Heiberg Bestle:

Nitric oxide and sepsis

Ugeskr Læger 2017;179:V01170086

The main purpose of this study is to review the function of nitric oxide during sepsis and septic shock. Furthermore, the study reviews the various physiological functions of nitric oxide in the human body, and how these functions can and have been used in clinically. Nitric oxide plays an important role during septic shock in contributing to development of hypotension, multiorgan failure and lack of response to pressor therapy. Elevated concentrations of nitric oxide in both circulation and expiratory air have been found in humans and animals during sepsis and septic shock. Furthermore, studies show that nitric oxide plays an important role in the immune system. The physiological effect of nitric oxide has been used in various treatments.

KORRESPONDANCE: Lama El-Haj, E-mail: lama_el-haj@hotmail.com

ANTAGET: 7. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. oktober 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem* 1993;268:12231-4.
2. Ignarro LJ. Nitric oxide. *Hypertension* 1990;16:477-83.
3. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-95.
4. Murad F, Waldman S, Molina C et al. Regulation and role of guanylate cyclase-cyclic GMP in vascular relaxation. *Prog Clin Biol Res* 1987;249:65-76.
5. Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR et al. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg* 1991;214:621-6.
6. Rees DD. Role of nitric oxide in the vascular dysfunction of septic shock. *Biochem Soc Trans* 1995;23:1025-9.
7. Gómez-Jiménez J, Salgado A, Mourelle M et al. L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:253-8.
8. Endo S, Inada K, Nakae H et al. Nitrite/nitrate oxide (NOx) and cytokine levels in patients with septic shock. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996;91:347-56.
9. Nava E, Palmer RM, Moncada S. The role of nitric oxide in endotoxic shock: effects of NG-monomethyl-L-arginine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(suppl 1):S132-S134.
10. Hussain SN, Abdul-Hussain MN, el-Dwairi Q. Exhaled nitric oxide as a marker for serum nitric oxide concentration in acute endotoxemia. *J Crit Care* 1996;11:167-75.
11. Pedoto A, Wang J, Tassiopoulos AK et al. Hypotension during septic shock does not correlate with exhaled nitric oxide in anesthetized rat. *Shock* 2002;17:427-32.
12. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607-13.
13. Hillman ND, Meliones JN, Black DR et al. In acute lung injury, inhaled nitric oxide improves ventilation-perfusion matching, pulmonary vascular mechanics, and transpulmonary vascular efficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:593-9; discussion 599-600.
14. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181:852-7.
15. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
16. Adrie C, Monchi M, Dinh-Xuan AT et al. Exhaled and nasal nitric oxide as a marker of pneumonia in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1143-9.
17. Antus B, Csiszer E, Czebe K et al. Pulmonary infections increase exhaled nitric oxide in lung transplant recipients: a longitudinal study. *Clin Transplant* 2005;19:377-82.
18. Westman A, Elias D, Moges F et al. Nitric oxide production in the exhaled air of patients with pulmonary tuberculosis in relation to HIV co-infection. *BMC Infect Dis* 2008;8:146.
19. Stewart TE, Valenza F, Ribeiro SP et al. Increased nitric oxide in exhaled gas as an early marker of lung inflammation in a model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:713-8.
20. Fujii Y, Goldberg P, Hussain SN. Intrathoracic and extrathoracic sources of exhaled nitric oxide in porcine endotoxemic shock. *Chest* 1998;114:569-76.
21. ten Oever J, Mandon J, Netea MG et al. Pulmonary infection, and not systemic inflammation, accounts for increased concentrations of exhaled nitric oxide in patients with septic shock. *J Breath Res* 2013;7:036003.
22. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:4651-5.
23. Niu XF, Smith CW, Kubes P. Intracellular oxidative stress induced by nitric oxide synthesis inhibition increases endothelial cell adhesion to neutrophils. *Circ Res* 1994;74:1133-40.
24. van Dervort AL, Yan L, Madara PJ et al. Nitric oxide regulates endotoxin-induced TNF-alpha production by human neutrophils. *J Immunol* 1994;152:4102-9.
25. Ignarro LJ, Napoli C, Loscalzo J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide. *Circulation* 2002;90:21-8.
26. Ichinose F, Roberts JD, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation* 2004;109:3106-11.
27. Fineman JR, Crowley MR, Heymann MA et al. In vivo attenuation of endothelium-dependent pulmonary vasodilation by methylene blue. *J Appl Physiol* 1991;71:735-41.
28. Porta NFM, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol* 2012;39:149-64.
29. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics* 1998;101:325-34.