

Typpioksidin merkitys verenkierron patofysiologiassa

Eero Pesonen

Typpioksidia (nitric oxide, NO) esiintyy kaikkialla elimistössä. Se vaikuttaa moninlaisiin fysiologisiin toimintoihin, joista tärkeimpiä, vaikka ei ainoa, on verenkierron säätely. Sekä typpioksidin vähentyneellä että lisääntyneellä tuotannolla on merkitystä monien sairauksien synnyssä.

Tyyppioksidi on kaasumainen, sähköisesti neutraali, sekä vesi- että rasvaliukoinen molekyyli. Hyvän liukoisuutensa tähden se pääsee vaivatta lipidikalvojen läpi ja sillä on merkitystä sekä solunsisäisessä että solujen välisessä viestinnässä. Typpioksidi pystyy diffundoitumaan jopa yli senttimetrin pituisen matkan. Toisaalta molekyylin puoliintumisaika on korkeintaan muutamia sekunteja, joten hyvästä liukoisuudesta huolimatta sillä on lähinnä parakriinisiä vaikutuksia. Samasta syystä sen suora osoittaminen on vaikeaa. Typpioksiditutkimukset perustuvatkin valtaosaltaan sen metaboliatuotteiden, yleisimmin nitraatin ja nitriitin, mittaamiseen.

Endoteelidysfunktio

Typpioksidisyntaasi (nitric oxide synthase, NOS) katalysoi reaktiota, jossa L-arginiinista muodostuu L-sitrulliinia ja typpioksidia. Entsyymistä on kolme eri muotoa, joista kutakin koodaa eri geeni. Endoteliaalinen NOS (eNOS) ja neuronaalinen NOS (nNOS) ilmentyvät konstitutiivisesti ja ovat kalsiumista riippuvaisia. Ne vastaavat normaaliin fysiologiaan kuuluvasta pienestä ja jatkuvasta typpioksidituotannosta. Solua kohtaava stressi, kuten tulehdusreaktio, käynnistää indusoituvan NOS:n (iNOS) ilmentymisen. Se johtaa kalsiumista riippumattomaan, voimakkaaseen typpioksidituotantoon¹.

Typpioksidin vaikutukset elimistössä ovat huo-

miota herättävän laajat. Sen keskeisimmät tehtävät liittyvät mikrosirkulaation säätelyyn, neurotransmissioon ja immuunipuolustukseen. Tämän lisäksi sillä on sekä pro- että antiapoptoottisia vaikutuksia. Oksidatiivisen stressin kokonaismäärästä riippuen typpioksidi voi suojella soluja antioksidanttina tai lisätä solutuhoa pro-oksianttina. Typpioksidifysiologian kattava esittäminen ei ole mahdollista yhden artikkelin puitteissa. Tässä kirjoituksessa pyrin valottamaan tämän pienen ja yllättävän yksinkertaisen molekyylin patofysiologista merkitystä verenkierron säätelyn kannalta.

Endoteelisolut muodostavat suojaavan rajapinnan verenkierrosta verisuonen seinämää uhkaavia haitallisia tekijöitä, kuten veren korkeaa lipiditai glukoosipitoisuutta, tupakan toksineja ja korkeaa verenpainetta, vastaan. Endoteelisolusta intraluminaalisesti vapautuvalla typpioksidilla on antitromboottisia ja antiaterogeenisiä vaikutuksia. Typpioksidi inhiboi trombosyyttien aktivaatiota ja aggregaatiota, trombosyyttien ja leukosyyttien keskinäisiä interaktioita sekä endoteelin adheesio-molekyylien ekspressiota ja siten leukosyyttien ja trombosyyttien adheesiota. Lisäksi typpioksidi vähentää LDL:n oksidaatiota ja verisuonen sileälihasolujen proliferaatiota. Endoteelidysfunktiolla tarkoitetaan sitä, että endoteeliperäisen typpioksidin biologiset vaikutukset ovat vähentyneet. Endoteelidysfunktio voi johtua joko vähentyneestä typpioksidin tuotannosta tai molekyylin lisääntyneestä eliminaatiosta².

Valtimokovettumataudin varhaisuus

Keskeisin endoteelin vähentyneen typpioksidivaikutuksen syy lienee lisääntynyt oksidatiivinen stressi. Normaalisti superoksidiradikaalit eliminoidaan entsyymaattisesti. Superoksidiradikaalien tuotannon lisääntyessä tämän entsyymaattisen eliminaatiomekanismin kapasiteetti ylittyy, jolloin superoksidi pääsee reagoimaan typpioksidin kanssa. Reaktiolla on kahtalainen patofysiologinen merkitys. Ensinnäkin se johtaa typpioksidimolekyylien kulutukseen ja siten typpioksidivaikutuksen vähenemiseen. Mutta tämän lisäksi reaktiossa syntyy peroksinitriittiä, josta edelleen muodostuu reaktiivisia typpi- ja happiradikaaleja. Nämä puolestaan osaltaan lisäävät oksidatiivista stressiä ja solutuhoa.

Endoteelidysfunktioilla on keskeinen merkitys valtimokovettumataudin synnyssä. Typpioksidin endoteelivaikutus on alentunut valtimokovettumataudin riskipotilailla, kuten kohonneessa verenpaineessa, diabeteksessa ja hyperkolesterolemiaassa, jo ennen verisuonen seinämämuutosten syntyä. Endoteelidysfunktio edustaneekin arterioskleroosin esivaihetta. Yksi tapa osoittaa endoteelidysfunktio on verrata intra-arteriaalisesti infusoidun asetyylikoliinin ja typpioksidia vapauttavan lääkkeen aiheuttamaa vasodilataatiota valtimossa. Asetyylikoliini aiheuttaa vasodilataation stimuloimalla endoteelisolujen omaa typpioksidituotantoa, kun puolestaan typpioksidia vapauttava lääke saa sen aikaan endoteelisolun toiminnasta riippumatta. Endoteelidysfunktiossa asetyylikoliinin vaikutus on alentunut mutta typpioksidia vapauttavan lääkkeen vaikutus normaali. Tätä metodia käyttäen helsinkiläiset diabetologit ovat osoittaneet endoteelidysfunktion jo ennen diabeteksen diagnostisten kriteerien täyttymistä ja siten ennen varsinaisen hyperglykemian syntymistä. Löydös alleviivaa sitä, kuinka varhainen tapahtuma endoteelidysfunktio on myöhemmän arterioskleroosin synnyssä³. Sama tutkimusryhmä on myös osoittanut insuliinihoidon vähentävän endoteelidysfunktioita.

Typpioksidi keuhkoverenkierron säätelijänä

Paitsi perifeerisessä verenkierrossa, alentuneella typpioksidivaikutuksella on patofysiologista merkitystä myös keuhkoverenkierrossa. Primaarinen ja sekundaarinen pulmonaalihypertensio affisioi

verisuonen kaikkia kerroksia ja johtaa mm. mediahypertrofiaan ja verisuonen seinämän jäykistymiseen. Vaikka muut tekijät lienevät pulmonaalihypertension synnyssä typpioksidia tärkeämpiä, on typpioksidin antitromboottisella ja sileälihassolujen proliferaatiota hillitsevällä vaikutuksella merkitystä taudin progressiossa. Vaikka pulmonaalihypertensiossa endoteelisolujen NOS-ekspressio on alentunut, pulmonaaliverenkierron typpioksidituotanto saattaa pysyä normaalina tai jopa kohota. Toisaalta lisääntyneestä tuotannosta huolimatta myös typpioksidin oksidatiivinen inaktivointuminen on lisääntynyt johtaen lopulta vähentyneeseen typpioksidivaikutukseen eli endoteelidysfunktioon. Lisääntynyt typpioksidituotanto saattaa myös olla kompensatiomekanismi normaalin verisuonitonuksen palauttamiseksi lisäämällä vasodilatoivaa vaikutusta (typpioksidi ja prostasykliini) suhteessa vasokonstriktiota aiheuttaviin tekijöihin (tromboksaani A2 ja endoteeliini-1)⁴.

Typpioksidilla on merkitystä keuhkoverenkierron säätelyssä myös sydämen vajaatoiminnassa. Uloshengitysilman typpioksidista valtaosa on peräisin hengitysteistä ja sitä käytetäänkin astman aktiivisuuden mittarina. Uloshengityksen loppuvaiheen typpioksidi on kuitenkin peräisin keuhkorakkuloista, jonne keuhkoendoteelisolujen tuottama typpioksidi kulkeutuu diffundoitumalla. Oikein suoritettuna uloshengityksen typpioksidin mittausta kuvastaneekin keuhkoverenkierron typpioksidituotantoa. Kompensoidussa sydämen vajaatoiminnassa levossa mitattu uloshengityksen typpioksidipitoisuus on terveitä verroksia korkeampi ja korreloi kääntäen keuhkoverenpaineeseen. Löydös viittaa siihen, että kompensoidussa sydämen vajaatoiminnassa keuhkoverenkierto pystyy jarruttamaan keuhkoverenpaineen nousua typpioksidituotantoa lisäämällä. Samassa tutkimuksessa dekompensoitiossa olevilla potilailla uloshengityksen typpioksidipitoisuus oli vieläkin korkeampi kuin kompensoiduilla potilailla, mutta korrelaatiota keuhkoverenpaineeseen ei enää havaittu. Kun näiden potilaiden hoitoa tehostettiin, sekä uloshengitysilman typpioksidipitoisuus että keuhkoverenpaine laskivat ja niiden välillä havaittiin jälleen käänteinen korrelaatio. Typpioksidivälitteisen keuhkoverenkierron adaptaatiokapasiteetin ylittyminen näyttää olevan ainakin yksi syy vajaatoimintapotilaan ajautuessa dekompensoitioon⁵.

Terveelläkin ihmisellä uloshengitysilman typpioksidipitoisuus nousee raskuudessa heijastaen keuhkoverenkierron typpioksidivälitteistä adaptaatiota raskuuden myötä lisääntyneeseen keuh-

koverenkiertoon. Sydämen vajaatoimintapotilailla tämä keuhkojen typpioksidituotannon nousu on pienempi ja myös rasiuksensieto huonompi. Hiljattain julkaistussa prospektiivisessä tutkimuksessa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla submaksimaalisessa rasiuksessa mitattu uloshengitysilman matala typpioksidipitoisuus oli itsenäisen lisääntyntä kuolleisuutta ennustava riskitekijä⁶.

Räjähdysmäinen tuotanto sepsiksessä

Kaikille edellä kuvatuille tautitiloille on yhteistä typpioksidin vähentynyt biologinen vaikutus. Sekä sepsiksessä sokissa että fulminantissa hepatiitissa verenkierroksen perifeerinen vastus on alentunut ja potilas on hypotensiivinen. Molempia tiloja luonnehtii systeeminen inflammaatio. Proinflammatoriset sytokiinit saavat endoteelisoluissa aikaan induoituvan NOS:n lisääntyneen ekspresion, mikä johtaa erittäin voimakkaaseen typpioksidituotantoon ja vasodilataatioon. Lisääntyneen typpioksidituotannon merkinä plasman nitraatin ja nitriitin pitoisuudet ovat koholla. Typpioksidin vaikutukset välittyvät toisilähehtinä toimivan syklisen GMP:n (cGMP) kautta. Metyleenisini on guanylaattisyklaasin inhibiittori. Sitä infusoimalla voidaan suurentaa sepsispotilaiden perifeerisen verenkierroksen vastusta ja siten nostaa systeemiverenpainetta⁷.

N-metyyli-L-arginiini on NOS:n kompetitiivinen inhibiittori. Se kilpailee entsyymien luonnollisen substraatin L-arginiinin kanssa sitoutumisesta sekä solukalvon kuljetusproteiiniin että itse typpioksidisyntaasiin. Kakkosfaasin kliinisisissä tutkimuksissa entsyymi-inhibiittori nosti systeemiverenpainetta ja vähensi konventionaalisten vasokonstriktorien tarvetta. Lisäksi se laski sydämen minuuttitilavuutta etupäässä sydämen lyöntitiheyttä vähentämällä ja vain ohimenevästi isku-tilavuuteen vaikuttamalla. Sydämen minuuttitilavuuden laskiessa myös hapentarjonta laski, mikä kompensoitui happiekstraktion lisääntymisenä. Hapenkulutus säilyikin muuttumattomana. Näiden tulosten pohjalta aloitettiin kolmosfaasin tutkimukset, jotka kuitenkin keskeytettiin ennenaikaisesti interventioryhmän lisääntyneen kuolleisuuden tähden⁸.

Kolmosfaasin tulokset korostavat typpioksidin laajaa merkitystä monissa fysiologisissa toiminnissa eri puolilla kehoa. N-metyyli-L-arginiini

on NOS:n epäselektiivinen inhibiittori: se inhiboi paitsi iNOS:ia, myös eNOS:ia ja nNOS:ia. Kakkosfaasin tutkimuksen edulliset verisuonivaikutukset varmastikin välittyivät iNOS:n aktiivisuuden estolla. Samalla jäi kuitenkin havaitsematta eNOS:n estosta seuranneet muutokset mikrosirkulaation säätelyssä eri puolilla kehoa. Entsyymi-inhibiittorihan ilmeisesti aiheutti edellä kuvatun endoteelidysfunktion. Kun vielä muistetaan NOS:n kaikki verenkierrotoelimistöön liittymättömätkin fysiologiset säätelytehtävät, jälkikäteen ajatellen epäselektiivisen inhibiittorin käyttö on kuin haulikolla ampuisi.

Tulevaisuudessa saamme varmastikin kuulla iNOS-spesifisillä inhibiittoreilla tehdyistä sepsis-interventioista. Niillä ehkä saadaan edullisia hemodynaamisia vaikutuksia ilman merkittäviä sivuvaikutuksia. Eri asia on, johtaako hoito sepsispotilaan parempaan ennusteeseen. Toinen tulevaisuuden haaste on oppia varhain tunnistamaan endoteelidysfunktio mutta myös tehokkaasti hoitamaan se. Näin voitaisiin esimerkiksi arterioskleroosin hoidossa päästä tautiin käsiksi jo varhaisemmassa vaiheessa ja estää sen etenemistä. □

Kirjallisuus

1. Levy RM, Prince JM, Billiar TR. Nitric oxide: A clinical primer. *Crit Care Med* 2005; 33: S492–5
2. Naseem KM. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 33–65
3. Vehkavaara S, Seppälä-Lindroos A, Westerbacka J, Groop PH, Yki-Järvinen H. In vivo endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; 22: 2055–2060
4. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: A vascular biology and translational research "work in progress". *Circulation* 2000; 102: 2781–91
5. Hare JM, Nguyen GC, Massaro AF, Drazen JM, Stevenson LW, Colucci WS, et al. Exhaled nitric oxide: A marker of pulmonary hemodynamics in heart failure. *J Am Col Cardiol* 2002; 40: 1114–9
6. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, Yasskiy A. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 310–4
7. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, Carlier E, De Backer D, Leeman M, et al. Methylene blue administration in septic shock: A clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 259–64
8. Watson D, Grover R, Anzueto A, Lorente J, Smithies M, Bellomo R, et al. Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor N-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med* 2004; 32: 13–20

Eero Pesonen

LT, Anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri
HYKS, Kirurginen sairaala