Pekka Meriläinen
TkT, tutkimusjohtaja, GE Healthcare Finland
Lääketieteellisen tekniikan professori, TKK

Uloshengitysilman typpioksidipitoisuuksista

Finnanest julkaisi tämän vuoden 2. numerossaan (s. 124–126) LT Eero Pesosen mielenkiintoisen katsauksen typpioksidin (NO) merkityksestä verenkierron patofysiologiassa. Minua jäi vaivaamaan keuhkoverenkierron säätelyä käsittelevässä kappaleessa esitetty väite, että NO-pitoisuus keuhkorakkuloissa voidaan mitata uloshengityksen loppuvaiheen ilmasta. Omat NO-kokemukseni liittyvät sen mittaustekniikkaan ja mallintamiseen astman ja muiden keuhkosairauksien tutkimuksessa [1]. Niiden perusteella Pesosen näkemys ei pidä paikkaansa.

Ilmateissä esiintyvä NO muistuttaa kaasukinetiikaltaan aika tavalla häkää (CO). Normaalissa sisäänhengityksessä NO:ta vapautuu sekä johtavista ilmateistä että nenäontelosta. NO siirtyy alveoleista keuhkoverenkiertoon hyvin nopeasti eli kirjaimellisesti kuin häkä. Siitä johtuen alveolikaasun NO-pitoisuus on erittäin pieni, tyypillisesti alle 2 ppb (parts per billion eli promillen miljoonasosaa). Hengitysteiden suurin NO-lähde on nenä, johon sitä siirtyy poskionteloista, joissa NO-pitoisuus on ppm-tasoa eli tuhatkertainen alveoleihin verrattuna. Keuhkojen johtavissa ilmateissä NO-pitoisuus hengityksen pidätyksen jälkeen on luokkaa 100 ppb. Äärimmäisen pienistä pitoisuuksista huolimatta NO:ta pystytään mittaamaan tarkasti nerokkaalla kemiluminesenssi-menetelmällä, jossa sekoittamalla otsonia mitattavaan kaasuun se reagoi NO:n kanssa, jolloin syntyy NO-pitoisuuteen verrannollisen määrä valoa, joka voidaan mitata valomonistinputkella.

Ruotsalainen Lars Gustafssonin ryhmä löysi NO:n uloshengitysilmasta vuonna 1991. Siihen kohdistui sittemmin suuria odotuksia astman indikaattorina, mutta NO:n lähteet ja kinetiikka ilmateissä on opittu tarkemmin tuntemaan kantapään kautta vasta vuoden 1997 jälkeen, kun uloshengityksestä kontrolloidusti mitatun NO-pitoisuuden ja tuotannon havaittiin riippuvan voimakkaasti uloshengitysvirtauksesta [2]. Pian tämän jälkeen esitettiin yksinkertainen ilmapallo-putki -malli kuvaamaan alveolien ja ilmateiden kontribuutiota NO:hon. Pallo edustaa siis kaikkia alveoleja ja putki koko niihin johtavaa keuhkoputkien haarautuvaa verkostoa.

Mallin mukaan uloshengityksen NO-pitoisuus (C_{ENO}) riippuu virtauksesta (Q) seuraavasti:

$$C_{ENO} = C_{awNO} + (C_{alvNO} - C_{awNO}) \times \exp(-D_{awNO} / Q)$$

Kaavassa C_{awNO} on ilmateiden seinämän keskimääräinen NO-pitoisuus, D_{awNO} seinämästä ilmatiehen siirtyvän NO:n diffuusiovakio ja C_{alvNO} alveolikaasun NO-pitoisuus. Mitattu NO pienenee siis voimakkaasti virtauksen funktiona ja mallin 3 parametria voidaan määrittää mittaamalla NO-pitoisuus vähintään uloshengityksen kolmella eri vakiovirtauksella mittausjärjestelyllä, jossa nenästä tulevan kaasun pääsy uloshengitysilmaan on estetty. Parametrien tyypilliset arvot ovat:

C_{awNO} = 50…100 ppb
C_{alvNO} = 1…3 ppb
D_{awNO} = 5…10 ml/s

Malli on voitu validoida sijoittamalla kolmesta virtauksesta määritetyt parametrit takaisin kaavaan ja tarkistamalla saadaanko kaikilla muilla relevanteilla virtauksilla kaavan ennustamat NO-ar-

vot [1]. Kaavasta nähdään, että mitattu NO-pitoisuus antaa alveolien NO-pitoisuuden virtauksen arvolla ääretön. Käytännössä sille saadaan kelpo likiarvo tekemällä mittaus, kun keuhkoja puhalletaan täysillä tyhjäksi. Intuitiivisesti virtausriippuvuus voidaan ymmärtää helposti siten, että mitä suurempi virtaus, sitä lyhyemmän ajan alveoleista tuleva kaasu viipyy ilmateissä ja sitä vähemmän siihen ehtii siirtyä seinämista NO:ta mukaan. Todettakoon, että NO on edelleen aktiivisen mielenkiinnon kohteena astmatutkimuksessa, mutta varsinaista läpimurtoa sen soveltamiseksi kliiniseen rutiinikäyttöön ei ole vielä tapahtunut.

Edelliseen perustuen palaan Pesosen referoimiin tutkimuksiin sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hengityksen typpioksidiarvoista. Tarkistettuani käytetyt NO:n mittausmenetelmät, on syytä lausua varoituksen sana noiden tuloksien todistusarvoa koskien. Astmatutkimuksessa hyväksytyn mallin perusteella kaikkiin mittauksiin, joissa tutkitaan ja tulkitaan NO:n pitoisuuksia tai tuotantoja syklisestä spontaanista hengityksessä levossa tai rasituksessa, on syytä suhtautua kriittisesti. Näkemykseni on, että silloin tulokset korreloivat ainakin yhden yksilön sisällä aina enemmän minuuttiventilaatioon ja/tai hengityksen virtausjakautumaan kuin mihinkään muuhun muuttujaan.

Yllä mainittu pätee yhtä lailla hengityskoneessa olevien intuboitujen potilaiden NO-mittauksiin. Silloinhan uloshengityksen loppuosa tulee eksponentiaalisesti laskevalla virtauksella, jolloin ajallisesti pitkä osa kaasusta jää kuolleeseen tilaan ja NO:n alveolaarista pitoisuutta kuvaisikin parhaiten välittömästi uloshengityksen alun huippuvirtauksen jälkeinen mittausarvo. Valitettavasti tällaisen mittauksen optimaalinen aikaikkuna on niin lyhyt, ettei parhaimmankaan NO-analysaattorin nopeus riitä luotettavan pitoisuusarvon vangitsemiseen. Intuboitujen potilaiden NO-mittausta helpottaa muutoin kyllä se, että putkella ohitetun nenän NO-tuotannosta ei tarvitse murehtia.

Tässä yhteydessä ei ole mahdollista käsitellä NO:n tällä hetkellä ehkä sittenkin tunnetuinta lääketieteellistä sovellusta eli vastasyntyneiden pulmonaarihypertension hoitoa, jossa lisätään NO:ta sisäänhengitysilmaan ppm-tason pitoisuuksina. Mainittakoon kuitenkin, että siihen liittyen on esitetty kiinnostava hypoteesi. Koska nenän tuottamalla NO:lla on ilmeisesti fysiologisesti merkittävä rooli keuhkoverenkierron säätelyssä, olisi terveellistä antaa hieman NO:ta hengityskaasuun kaikille hengityskoneessa oleville tehohoitopotilaille, koskapa intubointi sulkee tämän luontaisen NO-lähteen.

Palautettakoon lopuksi mieleen, että NO:n perustutkimus palkittiin lääketieteen Nobelilla jo vuonna 1998 vain runsaat 10 vuotta siitä, kun endoteelin tuottama verisuonten sileitä lihaksia relaksoiva faktori identifioitiin typpioksidiksi [3]. Palkinnon saivat ansaitusti amerikkalaiset Robert Furchott, Louis Ignarro ja Ferid Murad. Joitain jälkipuheita herätti aikanaan se, että heti samoihin aikoihin pulmonaalisen hypertension NO-hoidon keksineet ja demonstroineet tutkijat jäivät paitsi. ❐

Kirjallisuus:

1. Högman M, Holmkvist T, Wegener T, Emtner M, Andersson H, Hedenström H, and Meriläinen P. Extended NO analysis applied to patients with COPD, allergic asthma and allergic rhinitis. Respiratory Medicine 2002; 96: 24–30.
2. George SC, Hogman M, Perrmutt S, and Sillkof PE. Modeling pulmonary nitric oxide exchange. J. Appl.Physiol 2004; 96, 831–839.
3. Ignarro LJ, Byga GM, Wood KS, Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 9265–9269.