

12. Socialministeriet. Initiativer for gamle med demens. København: Socialministeriets informations- og konsulentvirksomhed, 1991.
13. Kramp P. Tvangsforanstaltninger over for senilt demente patienter. Ugeskr Læger 1984; 146: 2631-4.
14. Gulman NC. Lægelig og almenmenneskelig behandling af senil demens. Etik? og rationel klinik? Agrippa Psykiatriske tekster 3; 1982: 302-25.
15. Ersbøll E, Pedersen IM, Andersen J, Gulmann NC, Mikkelsen LB, Hansen J et al. Gamle dementes menneskerettigheder. Publications from the Danish Center of human Rights No. 23. København: 1990.
16. Kastrup M. Senil Demens. Månedsskr Prakt Lægegern 1989; 67: 703-10.
17. Beck J. Dementia in the elderly. Ann Intern Med 1982; 97: 231-42.

Endotelderiveret relakserende faktor/nitrogenoxid

Farmakologiske og kliniske kardiovaskulære aspekter

OVERSIGTSARTIKEL

Jørn Bech Laursen, Søren Boesgaard,
Henrik Enghusen Poulsen & Jan Aldershvile

Resumé

De seneste års forskning har vist, at det vaskulære endotel syntetiserer og frigør talrige vasoaktive substanser. En af disse, endotel deriveret relakserende faktor (EDRF) spiller en vigtig rolle som vasodilator i organismens lokale autoregulatoriske kontrol af kartonus. EDRF er identisk med monooxidradikalet (NO) og dannes fra aminosyren L-arginin. Ud over en kontinuerlig basal frigørelse af EDRF (NO), som giver karrene en vasodilatorisk tonus, stimuleres dannelsen af NO også af flere endogene substanser (fx serotonin, acetylkolin og bradykinin) samt mekaniske kræfter, som lokalt påvirker karvæggen (fx pulserende flow og viskositet). Nedsat NO-produktion ses som et karakteristisk billede ved mange kardiovaskulære sygdomstilstande (fx hyperkolesterolemie, aterosklerose, hypertension og vasospasme), mens overproduktion af NO kan udløse patologisk kraftig vasodilatation (fx ved septisk shock). Den NO medierede lokale regulering af kartonus udgør formentlig et af de mest simple og fundamentale tilpasningssystemer i det kardiovaskulære system. Forståelsen af NO-syntese, regulering og virkningsmekanisme åbner for nye muligheder for forebyggelse og behandling af kardiovaskulære sygdomstilstande. □

Regulering af tonus i de enkelte blodkar er bestemt af et samspil mellem talrige vasoaktive substanser, som når blodkarrenes væg via blodet (fx adrenalin, angiotensin, vasopressin) eller via adrenerg, kolinerge eller anden nervøs stimulation. De senere års forskning har imidlertid vist, at også lokale mediatorer dannet i karrenes væg er vigtige modulatorer af den vaskulære tonus. Ansvarlig for produktionen af disse mediatorer er primært organismens ca. 1,5

kg endotel, som har vist sig at udføre en række væsentlige auto- og parakrine funktioner inden for antitrombotiske mekanismer, regulering af vaskulær vækst og vasomotorisk kontrol. En af de vasodilatoriske substanser, der produceres i dette »endokrine organ«, EDRF (endotel deriveret relakserende faktor) har vist sig at have stor indflydelse på bl.a. vævsperfusion (blodgennemstrømning) og blodtryksregulering, og erkendelsen heraf har revolutioneret den kardiovaskulære forskning.

EDRF

EDRF er identisk med nitrogen-monooxidradikalet (NO), som produceres og frigøres fra endotelet i mængder, der er tilstrækkelige til at forklare de biologiske vaskulære virkninger af EDRF. NO har imidlertid ikke alene kardiovaskulære virkninger, men kan også syntetiseres i andre væv bl.a. hjerne hvor det dels kan virke som neurotransmitter, dels kan frigøres fra aktiverede immunreaktive celler og fungere som et effektivt cytotoxikum i immunologiske processer (1). Generelt synes produktion af små mængder NO at medføre en transmitterfunktion, hvorimod produktion af store mængder NO medfører en toksisk effekt (1).

Frigørelse af NO i det kardiovaskulære system stimuleres af flere endogene substanser som fx acetylkolin og bradykinin. Også stoffer produceret i forbindelse med trombocyttaggregation (serotonin, trombin, ADP) medfører endotelial produktion af NO. NO er et frit oxygenradikal og et lille lipofilt molekyle, som hurtigt diffunderer fra endotelcellen ind i underliggende glatte muskelceller eller ud i karrets lumen. Via aktivering af den opløselige guanylatcyklase og stigning i cyklisk guanodin monofosfat (cGMP) udløses lokal relaksation i karvæggens glatte muskelceller (vasodilatation) og/eller hæmning af trombocyttaggregationen på karrenes overflade (1). Det er bemærkelsesværdigt, at flere af de såkaldt endotelafhængige vasodilatorer (fx acetylkolin, serotonin) virker som vasokonstriktorer i fravær af intakt endotel. Også noradrenalins vasokonstriktive virkninger er markant øget (faktor 5-10) i kar uden fungerende endotel. Man må således forestille sig, at endotelet (bl.a. via syntese og frigørelse af NO) beskytter blodkarrene mod vasokonstriktoriske påvirkninger fra cirkulerende hormoner og aktiverede trombocytter. Ud over denne såkaldte receptormedierede NO-frigørelse vil også

Rigshospitalet, København, medicinsk afdeling B, og Københavns Universitet, Farmakologisk Institut.

en stigning i graden af mekaniske kræfter, som lokalt påvirker karvæggen (blodgennemstrømningens mekaniske forskydningspænding på blodkarrene (Shear Stress, pulsattil flow, viskositet) og fysiske påvirkninger (fx hypoksi) være stimuli for NO frigørelse fra det omkringliggende endotel. Denne receptorafhængige stimulation af NO er formentlig den væsentligste regulator af den basale produktion af NO, mens den receptormedierede NO produktion udgør en reserve ved forbigående og lokale behov for højere NO koncentrationer.

Øget strømning i et bestemt kargebet vil medføre NO-medieret vasodilatation. Dette helt lokale svar på ændringer i de enkelte blodkars fysiologiske miljø antages at være et af de mest simple og fundamentale tilpasningssystemer i det kardiovaskulære system.

Syntese af NO

NO syntetiseres i mange forskellige celletyper ud fra aminosyren L-arginin (Fig. 1). Via flere oxidationstrin fraspaltes L-arginins terminale guanidinnitrogenatom under dannelse af radikalet NO og citrullin. Reaktionen er specifik, idet et antal L-argininanaloger og D-enantiomeren (D-arginin) ikke er substrater (2). Det enzym, der er ansvarligt for reaktionen, er oxygenasen NO-syntase, som kan opdeles i tre undertyper: de konstitutive enzymer (type I og III; cNOS) og et inducerbart enzym (type II; iNOS). Den konstitutive NO-syntase (cNOS) er ansvarlig for den basale fysiologiske NO-produktion, er calcium- og kalmodulinafhængig, kortvirkende og frigør pikomolære koncentrationer af NO (i løbet af sekunder) som svar på mekaniske og/eller receptormedierede stimuli (3) (Fig. 2). Signalet for syntese af NO via cNOS er en calciuminflux over cellemembranen. En ændring fra 100 til 500 nM ændrer hastigheden af NO-syntese fra 5% til 95% af maksimum (4). Den dannede NO diffunderer som en gas over cellemembraner til nærliggende celler og konverterer på denne måde et signal i en endotelcelle (calcium) til produktion af en second messenger (cGMP) i en nabocelle. »Aktionsradius« er afhængig af hastigheden, hvormed NO nedbrydes. Hæmoglobin er en kraftig NO-inaktivator ligesom superoxid (O_2^-), og NO kan derfor ikke fungere som cirkulerende hormon. I fravær af hæmoglobin og superoxid har NO en estimeret halveringstid på 10-30s og dermed en estimeret diffusionsdistance på maksimalt 600 μ m, svarende til en virkning alene i den omkringliggende karvæg (4).

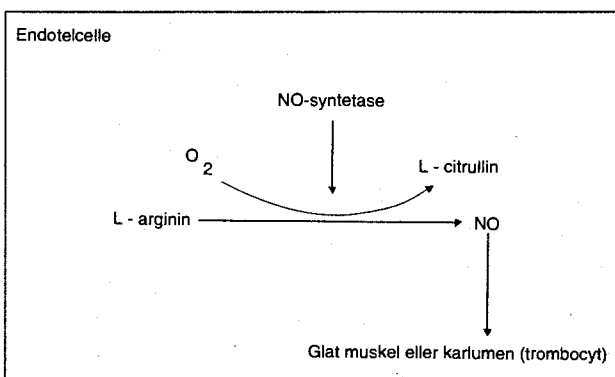


Fig. 1. Stileret oversigt over den endoteliale nitrogenoxid (NO-syntetase).

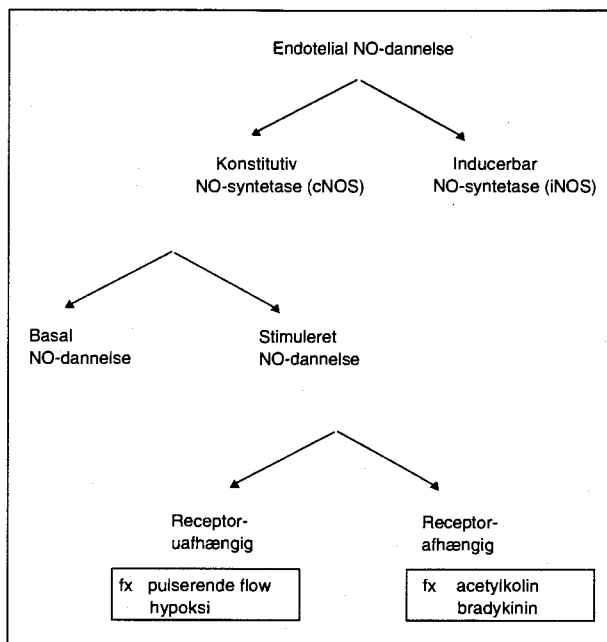


Fig. 2. Nitrogenoxid dannes via forskellige NO-syntetaser. Under normale fysiologiske forhold er den konstitutive form (cNOS) ansvarlig for en kontinuerlig basal NO-dannelse, som yderligere kan stimuleres via receptorafhængige og uafhængige mekanismer. I modsætning hertil syntetiseres den inducerbare NO-syntetase (iNOS) at udløse vasodilatation under patofysiologiske forhold.

I modsætning til forholdene omkring cNOS udtrykkes den inducerbare form (iNOS) ikke under normalfysiologiske omstændigheder. Specifikke immunologiske faktorer som fx cytokiner kan imidlertid under patologiske forhold stimulere til dannelse af iNOS i løbet af timer (4-18 timer) og dermed frigørelse af NO i nanomolære koncentrationer (hvor cNOS medfører pikomolære mængder). Dette enzym, som er calciumafhængigt og hæmmes af glukokortikosteroider, syntetiserer store mængder NO med konstant hastighed igennem længere perioder (5-36 timer) og spiller formentlig en rolle for udviklingen af den patologiske vasodilatation, som ses i relation til fx septisk shock (3).

De seneste års karakterisering af substrat (L-arginin) og enzymer involveret i NO-syntesen har vist, at syntesevejen er tilgængelig for farmakologisk manipulation. NO-frigørelse stimuleres af såkaldt endotelafhængige vasodilatorer (acetylkolin, bradykinin, serotonin), og NO-syntetase hæmmes af flere specifikke L-argininanaloger (fx N^G -methyl-L-arginin (L-NMMA), nitro-arginin-metylester (L-NAME) og N-imino-ætyl-ornitin (L-NIO)). Hæmningen er kompetitiv og fuldt reversibel ved L-argininindgift (5). Selektive hæmmere af de forskellige NO-syntetaseundertyper er endnu ikke udviklet, men aminoguanidin er 40 gange mere potent over for iNOS ved sammenligning med cNOS (6).

De parakrine virkninger af EDRF (fx vasodilatation) kræver som nævnt en transport fra endotelcellen til den glatte muskelcelle. NO's kemiske egenskaber som frit radikal med få sekunders halveringstid og hurtig inaktivering i oxygenerede opløsninger har ført til spekulationer om, hvorvidt NO som sådan er tilstrækkeligt stabilt i det fysiolo-

giske miljø til at kunne være ansvarlig for EDRF's funktion som signal mellem celler. Dette spørgsmål er ikke afklaret, men det har været foreslået at NO stabiliseres i jern-tiol-komplekser eller som nitrosothioler (R-S-NO), der kunne virke som opbevarings- eller intracellulære transportformer af NO (7).

Normalfysiologiske aspekter

De kompetitive hæmmere af NO-syntesen har været et uvurderligt stykke værktøj i forsøget på at klarlægge NO's rolle i forskellige kargebeter. I dyreeksperimentelle undersøgelser udløser kontinuerlig indgift af L-NMMA en hurtigt indsættende og vedvarende stigning i blodtrykket og refleksbradykardi (5). Det er bemærkelsesværdigt, at denne effekt selv under langvarig behandling ikke kan kompenseres af vasodilatoriske modreguleringsmekanismer (8). Lignende resultater er fundet i undersøgelser på mennesker, hvor hæmning af NO-syntesen (L-NMMA intraarterielt i en arm) øger den perifere modstand og reducerer hvile gennemblødningen i armen med ca. 50% (9). Uden modregulering ville en lignende stigning i den totale perifere modstand svare til en fordobling af det systemiske blodtryk. Disse markante cirkulatoriske ændringer, der er udløst af hæmning af NO-syntesen, tyder på, at NO produceres og frigøres kontinuerligt i den arterielle karseng, og at denne proces er en vigtig komponent i den arterielle vasomotoriske regulering samt giver karret en basal vasodilatorisk tonus.

NO-produktion er påvist i modstandskar, arterier og vener og er mest udtalt i modstandskarreene (omkring 150 µm), der er ansvarlige for distribuering af strømmingen og autoreguleringen (10), og mindst i det venøse kargebet (11). Modsat forholdene i det venøse kredsløb er modstandskarreene udsat for stærke mekaniske kræfter (tryk, pulserende flow, shear stress etc.), faktorer, som er kendte stimulatorer af NO-medieret vasodilatation (12). Også metaboliske ændringer (hypoksi, inflammation (via histamin, serotonin)) stimulerer til NO-medieret vasodilatation og dermed reaktiv hyperæmi. Strømningsændringer bør imidlertid betragtes som et resultat af samtidige ændringer i flere forskellige karteryper og autoregulatoriske mekanismer og dermed som en integreret proces. Distal vasodilatation vil øge shear stress (blodgennemstrømningens mekaniske forskydningsspænding på blodkarrene) i karsegmenter proksimalt for dilatationen og dermed kunne udløse en proksimal NO-medieret vasodilatation. Dette er fx eksemplificeret i menneske koronararterier, hvor farmakologisk medieret distal vasodilatation medfører en strømningsbetinget proksimal koronar dilatation (13). Et sådant fund indikerer ligeledes, at NO er en væsentlig fysiologisk mediator for den ascenderende vasodilatation, der ses som dilatation af store arterier som følge af hyperæmi i mikrocirkulationen. Dette respons må imidlertid ses i relation til bl.a. det klassiske myogene autoregulatoriske respons. Man må derfor antage, at en interaktion mellem (og den relative styrke af) endoteliale og myogene mekanismer i en given situation (sammen med neurogene mekanismer) udgør karsengens »funktionelle autoregulator«.

I modsætning til forholdene i den arterielle cirkulation udløser L-NMMA (hæmmer dannelsen af NO) ingen vasokonstriktion i menneske vener (11). Denne karakteristiske forskel tyder på, at NO ikke har væsentlig betydning for

hveletonus i den venøse cirkulation. Yderligere er receptor-medieret vasodilatation (efter fx acetylkolin) generelt mindre udtalt end på den arterielle side af cirkulationen (11). Omvendt udviser vener en højere sensitivitet over for eksogent tilført NO sammenlignet med virkningen heraf på den arterielle side (11, 14). Årsagen hertil er ukendt, men fænomenet kan tænkes at have praktiske konsekvenser for forståelsen af den primært venøse dilatation, som ses efter behandling med organiske nitrater (nitroglycerin, isosorbiddinitrat og isosorbidmononitrat). Disse farmaka har nemlig fælles virkningsmekanisme (metaboliseres til NO) og kan betragtes som farmakologiske eksogene NO-donorer (1).

Patofysiologiske aspekter

Funktionelle og/eller morfologiske ændringer i endotelet ses som en del af sygdomsbilledet ved mange kardiovaskulære sygdomstilstande. Det dysfunktionelle endotel medfører ændringer i den lokale NO-aktivitet, og patofysiologisk kan der principielt skelnes mellem tilstande med reduceret NO-medieret vasodilatation og tilstande med excessiv NO-produktion.

Tilstande med reduceret NO-medieret vasodilatation

Arteriel hypertension

Hos mennesket gennemløber endotelet en serie af morfologiske ændringer (permeabilitet, form, øget mitoseaktivitet etc.) i forbindelse med udvikling af arteriel hypertension. Som hovedregel gælder det, at virkningen af vasokonstriktorsubstanser er øget i hypertensive blodkar, hvorimod den NO-medierede vasorelaksation er nedsat (15-17), et tegn på at også funktionelle endoteliale ændringer er et led i »hypertensionsbilledet«. I dyreeksperimentelle arbejder er der ligeledes vist tæt korrelation mellem hypertensionsvarighed (og sværhedsgrad) og graden af reduceret NO-medieret vasodilatation (18).

Den endoteliale dysfunktion (Fig. 3) ændrer virkningen af fx serotonin fra vasodilatation (under normale omstændigheder) til vasokonstriktion. Den nedsatte endoteliale NO-produktion favoriserer også en ændring i den normale ligevægt mellem vasokonstriktor- og vasodilatator kræfter i retning af øget vasokonstriktion og dermed den øgede vaskulære modstand, der patofysiologisk kendetegner arteriel hypertension. Dyreeksperimentelle undersøgelser tyder også på, at hypertensive kar er mere følsomme over for den vasokonstriktoriske effekt af aggregerende trombocytter (19), og at den nedsatte NO-funktion (NO

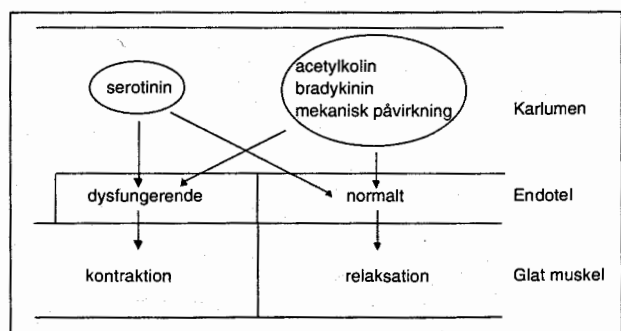


Fig. 3. Endotelets betydning for det normale vasodilatoriske respons. I områder med dysfunktionelle endotel udløser endotelafhængige vasodilatorer en paradoks vasokonstriktion.

hæmmer trombocyttaggregation) derfor måske kan spille en rolle i forbindelse med udvikling af hypertensionsbetingede vaskulære komplikationer (fx slagtilfælde). Det er i denne forbindelse bemærkelsesværdigt, at flere (forskelligt virkende) antihypertensiva synes at være i stand til at normalisere NO-medieret vasodilatation i løbet af få dages (8-14 dage) behandling (18). En sådan effekt kunne tyde på at de beskrevne hypertensionsbetingede ændringer i endotelmedierede funktioner er afhængige af trykforholdene og således næppe er en primær årsag til udvikling af hypertension. Omvendt er det uafklaret, hvorvidt en gradvis normalisering af NO-medieret vasodilatation i virkeligheden er ansvarlig for den velkendte, langsomt indsættende virkning af flere antihypertensive farmaka (fx tiaziddiuretika).

Hyperkolesterolemie og aterosklerose

I kaniner er reduktionen af endotelafhængig vasodilatation proportional med mængden af kolesterol i kosten og antallet af »fatty streaks«, svarende til at endotelfunktionen er mest medtaget i de aterosklerotiske områder (1). I aterosklerotiske koronarkar hos mennesker ses tilsvarende en acetylkolinudløst paradoks vasokonstriktion i modsætning til vasodilatationen i ikke-aterosklerotiske koronarkar (1). Dette ændrede respons ses ret tidligt i den aterosklerotiske proces og er til stede i koronarkar inden udviklingen af angiografisk påviselige aterosklerotiske forandringer (20). Da den glatte muskelcelle reagerer normalt på eksogent tilført NO, antages årsagen til den abnorme vasokonstriktion at være nedsat NO-produktion og/eller øget nedbrydning i den aterosklerotiske karvæg. I dyreforsøg hæmmer lav densitet lipoprotein i fysiologiske koncentrationer irreversibelt den vasodilatoriske effekt af acetylkolin (21). Også en øget dannelse af frie oxygenradikaler og lipidperoxider i den aterosklerotiske karvæg hæmmer effekten af NO. Omvendt har resultater fra dyreeksperimentelle undersøgelser vist, at en forbedring af lipidprofilen i plasma resulterer i en normalisering af den NO-medierede vasodilatation. Indgift af L-arginin kan også påvirke endotelets NO-produktion i retning af en normalisering (22).

Det er sandsynligt, at administration af endotelafhængige vasodilatorer (fx acetylkolin) i fremtiden vil kunne anvendes som test af koronarkarrenes funktionelle tilstand og dermed til diagnostik af fx tidlig aterosklerose (hvor denne endnu ikke er radiologisk påviselig). Ligeledes vil en vurdering af den endotelafhængige vasodilatation formentlig være værdifuld i forbindelse med monitorering af effekten af kliniske interventionsstudier.

Koronar spasma og akut myokardieinfarkt

Nedsat produktion/funktion af den endoteliale NO regnes for en af de ætiologiske faktorer, der er involveret i udviklingen af koronar vasospasme hos patienter med iskæmisk hjertesygdom. Endotelial dysfunktion over aterosklerotiske plaques resulterer i hyperresponsivitet til vasokonstriktoriske kræfter (fx noradrenalin). Også aggregerende trombocytter frigør flere endotelafhængige vasodilatorer (fx serotonin, trombin, ADP), men i områder med endotelial dysfunktion er det normale vasodilatoriske respons på aggregerende trombocytter afløst af en paradoks vasokonstriktion. Den normale NO-medierede inhibitoriske virkning på trombocyttaggregation og adhæsion er også reduceret (23).

Resultatet er en favorisering af vasokonstriktoriske kræfter og øget trombocyttaggregation. En eventuel ledsagende iskæmi fører til yderligere tab af NO-medierede virkninger og dermed en ond cirkel med yderligere vasokonstriktion, trombocyttaggregation og potentiel trombedannelse og udvikling af ustabil angina pectoris og/eller myokardieinfarkt.

Koronar vasospasme på baggrund af ændringer i endotelfunktionen (og dermed NO) ses også efter terapeutiske interventioner som ballondilatation af koronararterierne (PTCA) og efter præparation af vene- og arterietransplantationer i forbindelse med koronar bypass-kirurgi. Efter en ballondilatation er graden af vasospasme og trombocyttaflejring afhængig af graden af vægbeskadigelse og af, at læsionen oftest først reendotelialiseres 8-10 dage efter indgrebet. Det er bemærkelsesværdigt, at dette nye endotel i flere måneder efter indgrebet reagerer med nedsat receptormedieret NO-induceret vasodilatation og således abnormt på fx serotonin frigivet fra aktiverede trombocytter (23).

Længerevarende iskæmi og efterfølgende reperfusion nedsætter den NO-medierede vasodilatation. Denne ændring ser ud til at kunne vare i op til tre måneder, og ligesom ved følgerne af den mekaniske endotelbeskadigelse kan disse funktionelle ændringer tænkes at bidrage til den videre udvikling af komplikationer til den iskæmiske grundsygdom.

Andre tilstande med reduceret NO-medieret vasodilatation

NO bidrager væsentligt til regulering af kantonus og bibeholdelse af det karakteristisk lave blodtryk i det pulmonale kredsløb. Følgelig har nedsat NO-frigørelse været foreslået som én af flere ætiologiske faktorer ved udvikling af akut og kronisk pulmonal hypertension. En nedsat NO-funktion er således påvist ved kroniske lungesygdomme (24), inkl. cystisk fibrose, og hos patienter med Eisenmenger's syndrom, hvor der er alvorlig pulmonal hypertension (25).

Hos patienter med hjerteinsufficiens er den ventede acetylkolininducerede øgning i blodgennemstrømning i koronarkar og a. femoralis ophævet. Denne ændrede NO-medierede funktion ses uafhængigt af baggrunden for hjerteinsufficiens og tyder på, at i hvert fald den stimulerede NO-frigørelse er hæmmet hos patienter med hjerteinsufficiens (26).

De vaskulære ændringer ved diabetes mellitus kan måske også delvis tilskrives ændringer i den endoteliale NO-funktion ligesom vasospasmen som følger efter subaraknoidalblødning (hæmoglobin inaktiverer NO) (27).

Tilstande med accentueret NO-medieret vasodilatation

Septisk shock

Septisk shock er karakteriseret ved udtalt hypotension, hyporeaktivitet over for vasokonstriktoriske farmaka, inadækvat vævgennemblødning og evt. dissemineret intravaskulær koagulation, organskade og død. Nylige undersøgelser viser, at immunologiske stimuli som endotoksiner og cytokiner medfører dannelse af karbanens inducerbare NO-syntetase (som ikke er involveret i vasomotorisk regulering under normale omstændigheder). Dette resulterer i vedvarende og konstant høj NO-produktion og dermed en klinisk hæmodynamisk tilstand med hypotension og hyporesponsivitet over for vasokonstriktoriske farmaka, ganske

svarende til forholdene ved septisk shock (28). Denne patologiske NO-frigørelse er også vist i myokardiet (29) og er formentlig involveret i den karakteristiske kardiale dysfunktion med nedsat kontraktile funktion, som hyppigt ses ved septiske shock. Mekanismen bag denne effekt er usikker, men kan måske relateres til en direkte toksisk effekt på myocytære enzymer, idet NO i høje koncentrationer kan føre til celledød.

Klinisk farmakologiske aspekter

De biokemiske processer, som udløser NO-medieret vasodilatation (aktivering af guanylatcyklase og stigning i cGMP), er de samme, som medfører vasodilatation efter administration af organiske nitroestere (fx nitroglycerin) og natrium-nitroprussid (1). Det har da også vist sig, at NO er disse farmakas vasoaktive metabolit, og at disse stoffer – med forbehold for farmakokinetiske forskelle – har biologiske virkninger som NO. Da stofferne spontant eller efter metabolisering frigiver NO, er virkningen ikke afhængig af endotelets funktionelle status (1). I praksis vil der dog forventeligt være forskel på virkningen af den endogene NO's lokale regulering af kationus og de generaliserede systemiske virkninger af eksogent eller farmakologisk NO fra fx nitroglycerin. Ikke desto mindre er disse såkaldt endotelafhængige farmaka mulige at anvende som NO-substitueret i behandlingen af fx akutte hypertensive tilstande og iskæmisk hjertesygdom.

NO-inhalation medfører betydelig pulmonal vasodilatation og fald i den pulmonale vaskulære modstand. Til forskel fra de i dag tilgængelige farmaka giver NO-inhalation flere potentielle fordele. Der ses ingen systemisk effekt pga. stoffets korte halveringstid, og der ses kun vaskulær effekt i de lungesegmenter, hvor der både er ventilation og perfusion og dermed bedre iltmætning og reduktion af en evt. pulmonal shunting. Endelig synes NO at være den mest potente substans, for så vidt angår pulmonal vasodilatation. Nylige undersøgelser viser, at NO-inhalationsterapi formentlig vil kunne anvendes med fordel til behandling af akut og kronisk pulmonal hypertension, lungekarproblemer relateret til medfødte hjertesygdomme og respiratorisk distressyndrom (24, 25).

Glukokortikoider hæmmer dannelsen af den inducerbare NO-syntetase, men ikke dens aktivitet når den først er dannet. Dette kunne tale for behandling med steroid i den helt tidlige fase af septisk shock (28). I flere studier har man undersøgt om blokering af NO syntesen (L-arginin-analoger) kan anvendes i behandlingen af septisk shock (28, 30). Resultaterne er ikke entydige, og problemerne synes primært at være relateret til dels dosis størrelse, dels manglende selektivitet af de anvendte L-arginin-analoger. En fortsat funktion af cNOS og en samtidig hæmning af iNOS synes at være essentiel for en forbedret hæmodynamik og overlevelse. Udviklingen af specifikke hæmmere af den inducerbare syntase afventes med spænding og vil måske blive et uundværligt supplement til den nuværende sepsisbehandling.

Konklusion

NO er ansvarlig for aktivering af guanylatcyklase og produktion af cGMP og fungerer som regulator af cellefunktion og kommunikationsmekanisme mellem celler i talrige væv.

I det kardiovaskulære system frigøres NO fra det vaskulære endotel som svar på metaboliske og fysiske ændringer i omgivelserne og regulerer blod gennemstrømning, blodtryk og trombocyttaggregation (og adhæsion) via en effekt på den underliggende glatte muskelcelle og trombocytter på endotelets overflade. Hæmning af den NO-medierede vasodilatation resulterer i vasokonstriktion og trombocyttaggregation, hvorimod overproduktion af NO kan udløse livstruende hypotension. Nedsat NO-funktion ses som et karakteristisk billede ved tilstande med dysfunktionende endotel (fx arteriel hypertension, hyperkolesterolemie, aterosklerose) og disponerer til vasospasme, iskæmi og trombocytaktivering, som det ses ved bl.a. iskæmisk hjertesygdom. Kendskabet til NO's syntesevej og virkningsmåde har haft stor betydning for forståelsen af fysiologiske og patofysiologiske reguleringsmekanismer i det kardiovaskulære system og åbner potentielt for flere veje til forebyggelse og behandling af kardiovaskulære sygdomstilstande.

Summary

Jørn Bech Laursen, Søren Boesgaard, Henrik Enghusen Poulsen & Jan Aldershvile:
Endothelium derived relaxing factor/nitric oxide: pharmacological and clinical cardiovascular aspects.

Ugeskr Læger 1994; 156: 5661-6.

The potent vasodilator endothelium derived relaxing factor (EDRF) is released by the vascular endothelium both under basal conditions and upon stimulation by acetylcholine and other endothelium dependent vasodilators. EDRF has been identified as nitric oxide (NO) and provides communication between endothelial and smooth muscle cells in the vascular wall. Injured and/or dysfunctional endothelium as seen in a variety of cardiovascular diseases may result in decreased production of NO leading to unfavorable vasoconstriction and vasospasm whereas its overproduction may cause pathological vasodilation. Understanding the role of nitric oxide in regulation of vascular tone may facilitate novel strategies for prevention and treatment of cardiovascular disorders.

Reprints: Jørn Bech Laursen, medicinsk afdeling B 2142, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

Hjerteforeningen, Jørgen Møllers Fond og Alfred Benzons Fond takkes for økonomisk støtte.

Litteratur

1. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-41.
2. Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS, Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153: 1251-6.
3. Förstermann U, Schmidt HHHW, Pollock JS, Sheng H, Mitchell JA, Warner TD et al. Isoforms of nitric oxide synthase: characterization and purification from different cell types. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 1849-57.
4. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide as a signal in blood vessels. *TIPS* 1992; 17: 399-402.
5. Rees DD, Palmer RMJ, Schultz R, Hodson HF, Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 746-52.

6. Corbett JA, Tilton RG, Chang K, Hasan KS, Ido Y, Wang JL et al. Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction. *Diabetes* 1992; 41: 552-6
7. Busse R, Mülsch A, Fleming I, Hecker M. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 1993; 87 (suppl V): V18-V25.
8. Gardiner SM, Compton AM, Bennett T, Palmer RMJ, Moncada S. Persistent haemodynamic changes following prolonged infusions of NG-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) in conscious rats. I: Moncadas, Higgs EA, eds. *Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system*, Amsterdam: Elsevier, 1990: 489-91.
9. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arterial tone in man. *Lancet* 1989; II: 997-1000.
10. Rivers RJ, Loeb AL, Izzo NJ Jr, Peach MJ, Duling BR. Microcirculatory responses to exogenous endothelial cell-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1990; 258: H606-9.
11. Vallance P, Collier J, Moncada S. Nitric oxide synthesized from L-arginine mediates endothelium-dependent dilatation in human veins. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 1053-7.
12. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250: H1145-9.
13. Drexler H, Zeiher AM, Wollschlager H, Meinertz T, Just H, Bonzel T. Flow dependent coronary artery dilatation in humans. *Circulation* 1989; 80: 466-74.
14. Boesgaard S, Iversen H, Wroblewski H, Poulsen HE, Frandsen H, Kastrup J et al. Altered peripheral vasodilatory profile of nitroglycerin during long-term infusion of N-acetylcysteine. *Jam Coll Carodiol J Am Coll Cardiol* 1994; 23 (1): 163-9.
15. Vanhoutte PM, Lüscher TF. Serotonin and the blood vessel wall. *J hypertension* 1986; 4 (suppl 1): 29-36.
16. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Lüscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762-7.
17. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
18. Lüscher TF, Raji L, Vanhoutte PM. Effect on hypertension and its reversal on endothelium-dependent relaxations in the rat aorta. *J Hypertension* 1987; 9: 157-63.
19. Lüscher TF, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent responses to aggregating platelets and serotonin in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1986; 8(suppl II): 55-60.
20. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.
21. Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Lüscher TF. Oxidized low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1991; 83: 1057-62.
22. Girerd XJ, Hirsch AT, Cooke JP, Dzau VJ, Creager MA. L-arginine augments endothelium-dependent vasodilation in cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 1990; 67: 1301-8.
23. Lüscher TF. I: Lüscher TF, eds. *Endothelial vasoactive substances and cardiovascular disease*. Basel: Karger AG, 1988: 101-7.
24. Roberts Jr JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87: 447-53.
25. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
26. Lüscher TF, Noll G. Endothelium-dependent vasomotion in aging, hypertension, and heart failure. *Circulation* 1993; 87(suppl VII): 97-103.
27. Kanamaru K, Waga S, Kojima T, Fujimoto K, Niwa S. Endothelium-dependent relaxation of canine basilar arteries. Part 2. Inhibition by hemoglobin and cerebrospinal fluid from patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1987; 18: 938-43.
28. Wright CE, Rees DD, Moncada S. Protective and pathological roles of nitric oxide in endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 48-57.
29. Brady AJB, Poole-Wilson PA, Harding SE, Warren JB. Nitric oxide production within cardiac myocytes reduces their contractility in endotoxemia. *Am J Physiol* 1992; 263: H1963-6.
30. Petros A, Bennett D, Vallance P. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet* 1991; 338: 1557-8.