

Samenvatting proefschrift: Nasal nitric oxide. Methodology, normal values and potential clinical application

Stikstofoxide (NO) is een gas dat in grote hoeveelheden in de bovenste luchtwegen wordt gevonden. In de lagere luchtwegen zijn de concentraties een honderdvoud lager. Het is niet duidelijk waarom de concentraties NO in de neus en neusbijholten zo veel hoger zijn. Onderzoekers veronderstellen dat de hoge concentratie NO in de neus (nNO) ervoor zorgt dat de bijholten steriel zijn, maar nNO zou ook een rol kunnen spelen in de trilhaar functie van het neusslijmvlies. Daarnaast wordt gesuggereerd dat nNO functioneert als een signaalmolecuul in de luchtwegen ter bevordering van de longfunctie.

De concentratie NO in de longen - c.q. de lage luchtwegen - wordt gebruikt als een aanduiding van eosinofiele ontsteking en ook als monitor van therapie. Zo is bijvoorbeeld de concentratie NO in de longen verhoogd bij iemand met astma en dalen in overeenstemming met de NO waarden tijdens behandeling met inhalatie corticosteroïden. Of nNO ook gebruikt kan worden als een indicator van infectie van bovenste luchtweg aandoeningen, zoals bijvoorbeeld allergische rhinitis, nasale poliepen of meer zeldzaam cystische fibrose (CF, ook wel taaislijmziekte of mucoviscidose genoemd) is nog niet duidelijk. Dat dit nog niet duidelijk is onder andere het gevolg van de verschillende technieken die er zijn om nNO te meten wat vervolgens leidt tot verschillende resultaten. In het algemeen wordt een nNO-meting gekenmerkt door een langzame stijging naar een stabiel plateau. Recent is ontdekt dat 'zoemen', fonatie van een 'm' of een 'n', tijdens een nNO-meting leidt tot een verandering van de karakteristieke nNO-curve zoals gezien tijdens een meting zonder zoemen. In plaats van een langzame stijging is er direct een stijging tot een piekwaarde waarna de nNO-concentratie weer geleidelijk afneemt tot een plateau waarde. Wetenschappers suggereren dat de piekwaarde een maat zou kunnen zijn voor de doorgankelijkheid van de neus naar de neusbijholten (het ostiomeetaalcomplex). Derhalve, zou 'zoemen' extra (diagnostische) waarde kunnen verstrekken over de doorgankelijkheid van de neus naar de neusbijholten. De werkelijke waarde van de meting tijdens zoemen is niet duidelijk.

In dit proefschrift hebben we onderzocht hoe nNO het best gemeten kan worden en hebben we normaalwaarden voor nNO vastgesteld in kinderen en volwassenen. We hebben het effect van zoemen op nNO in gezonde volwassenen onderzocht om vervolgens te onderzoeken of nNO-metingen meten zonder zoemen kunnen bijdragen in de diagnostiek van allergische rhinitis, nasale poliepen en CF.

In hoofdstuk 1.2 wordt in een overzichtsartikel ingegaan op de oorsprong, productie en meting van NO in de neus. Ook wordt het gevolg van allergische rhinitis, nasale provocatie en medicatie op de concentratie NO in de neus beschreven. We concluderen dat er overeenstemming over de meetmethode van nNO ontbreekt. De expressie van het NO-synthetase, een enzym dat de NO-productie induceert, is verhoogt in patiënten met allergische rhinitis en dat het seizoen geen evident effect heeft op de NO-concentraties in de neus. De oorsprong van nNO lijkt vooral de paranasale sinus te zijn, hoewel de discussie omtrent de exacte oorsprong van het gas blijft.

In hoofdstuk 2.1 wordt het meten van nNO nader onder de loep genomen. Er is gekozen voor een meetmethode die aanbevolen is door de American Thoracic Society, namelijk het meten van nNO tijdens het vasthouden van de adem na een diepe inademing. Er wordt een plastic olijftegen 1 neusgat geplaatst waarna de proefpersoon verzocht wordt de adem 10 seconden in te houden. Ondertussen wordt actief lucht uit de neus onttrokken welke directon-line wordt gemeten en weergegeven. De snelheid waarmee de lucht onttrokken wordt (aspiratie snelheid) is van essentieel belang voor de meting omdat de gemeten nNO-concentraties daarvan afhankelijk zijn ('flow dependent'); een hogere aspiratie snelheid geeft lagere nNO-concentraties. Een goede meting wordt gekenmerkt door een curve van oplopende nNO-concentraties tot een plateau. De nNO-waarde van een persoon is het gemiddelde van 3 nNO-metingen in de laatste 3 seconden (7 - 10 sec) van het plateau. Met deze methode onderzochten we het effect van 3 verschillende aspiratie snelheden (0,28; 0,7 en 1,2 L/min), de neuscycclus, het tijdstip van meting en de reproduceerbaarheid op nNO-concentraties. In overeenstemming met de literatuur vonden wij ook dat nNO-concentraties afhankelijk zijn van de aspiratie

snelheid. Het tijdstip en de neuscyclus hebben geen invloed op nNO-concentraties en meteen aspiratie snelheid van 0.7 L/min zijn de metingen snel, reproduceerbaar en gemakkelijk uitte voeren.

In hoofdstuk 2.2 en 2.3 worden de normaalwaarden voor nNO in 340 kinderen en 100 volwassenen vastgesteld. De gemiddelde NO concentratie in de neus van kinderen is 449 ppb (parts per billion). De concentratie wordt bij kinderen jonger dan 12 jaar beïnvloed door de leeftijd en een adenotomie (verwijdering neusamandel). Bij alle kinderen tot 18 jaar wordt nNO beïnvloed door NO in de omgeving (ambient-NO). De gemiddelde nNO-concentratie in volwassenen (> 18 jaar) is 455 ppb en is niet afhankelijk van NO in de omgeving. Voor alle leeftijden geldt dat de nNO-concentraties niet afhankelijk zijn van het geslacht, passiefroken en de 'body mass index'. In hoofdstuk 2.3 is nNO ook gemeten tijdens zoemen. Uit de groep van 100 volwassenen werden willekeurig 40 deelnemers gevraagd 2 keer achter elkaar te zoemen meteen pauze van 1 minuut tussen de metingen. De mediane piekwaarde was 1019 ppb na de eerste keer en 837 ppb na de tweede keer zoemen. Het verschil is significant en is waarschijnlijk het gevolg van een tijdelijk tekort aan NO uit de neusbijholten. De plateauwaarde na de piek tijdens zoemen blijkt gelijk aan de plateau waarde tijdens een 'stille' meting.

Hoofdstuk 3.1. beschrijft de bevindingen van de nNO-concentraties meten zonder zoemen in gezonde mensen en in mensen met allergische rhinitis of neuspoliepen. De gemiddelde nNO in patiënten met allergische rhinitis lijkt hoger te zijn dan in gezonde controles maar is niet significant. De gemiddelde nNO-concentratie is significant lager in mensen met neuspoliepen vergeleken met gezonde mensen. De mediaan van de nNO-uitkomsten tijdens zoemen waren significant lager in patiënten met neuspoliepen ten opzichte van mensen met allergische rhinitis en gezonde controles. Zoemen lijkt een toegevoegde waarde te hebben ten opzichte van 'stille' nNO-metingen, aangezien nNO-uitkomsten gemeten tijdens zoemen een beter onderscheid maken tussen gezonden en mensen met neuspoliepen dan 'stille' nNO-waarden.

In hoofdstuk 3.2 kijken we naar nNO-waarden meten zonder zoemen in patiënten met CF. CF wordt veroorzaakt door een defect gen wat in de luchtwegen leidt tot vorming van dik, taai slijm. Deels ontstaat dit ten gevolge door immobiliteit van de trilharen in de luchtwegen. Het is bekend dat nNO heel laag is in CF-patiënten, nNO-concentraties tijdens zoemen zijn echter niet eerder gerapporteerd. Wij vonden, in overeenstemming met de literatuur, significant lage 'stille' nNO-waarden in CF-patiënten ten opzichte van de nNO-concentraties in gezonde controles. Ook de nNO-uitkomsten tijdens zoemen waren significant lager in CF-patiënten. Even wel lijken ook hier de nNO-uitkomsten tijdens zoemen een beter onderscheid te kunnen maken tussen de gezonde controles en CF-patiënten dan stille nNO-metingen.

In deel 4 bediscussiëren we de gebruikte methodologie, onze resultaten en doen we suggesties voor toekomstig onderzoek op nNO-gebied. Dit proefschrift heeft als doel te onderzoeken of nNO een bijdrage kan leveren in de diagnostiek van bovenste luchtweg aandoeningen. De meting op zichzelf is eenvoudig, snel en makkelijk toepasbaar in de praktijk. Wij zijn van mening dat het nog niet duidelijk is of nNO, meten zonder zoemen, een bijdrage zal kunnen leveren in het diagnostische pad van allergische rhinitis. In tegenstelling tot nNO-metingen bij patiënten met neuspoliepen en CF. Hier zou nNO zouden weldegelijk een rol kunnen spelen bij het vast stellen van neuspoliepen en CF. Voor al nNO verkregen tijdens zoemen kan daaraan bijdragen. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat de nNO-waarden, meten zonder zoemen, van patiënten met neuspoliepen en CF vergelijkbaar (laag) zijn. In de toekomst zou nNO als een screening instrument gebruikt kunnen worden bij deze aandoeningen en in deze hoedanigheid wellicht ook bij allergische rhinitis. Nasaal nNO zou ook een rol kunnen spelen in het volgen (follow-up) van individuen als een therapie monitor. Dit laatste is niet onderzocht in dit proefschrift, maar zou onderzocht moeten worden in verder onderzoek. Aangezien zoemen een nieuw aspect is van nNO-metingen is er op dit vlak nog veel te onderzoeken. Uiteindelijk kunnen we zeggen dat er nog veel te leren valt over nNO en dat de huidige kennis suggereert dat nNO de potentie heeft een waardevolle rol te vervullen in de diagnostiek en/of het monitoren van bovenste luchtwegaandoeningen.