

A kilégzett nitrogén-monoxid jelentősége asthma bronchialében

Elkülönítő diagnosztika és követés

Horváth Ildikó

Bár az asthma bronchiale differenciáldiagnosztikája tipikus esetben egyszerű, előfordulhatnak problémát okozó esetek. A diagnosztikai nehézségeken túlmenően nagy szükség van a légutakban folyó gyulladási folyamatok intenzitásának követésére ahhoz, hogy az optimális kezelést beállíthassuk és a terápia hatékonyságát monitorozni tudjuk.

A klinikumban hagyományosan rendelkezésre álló vizsgálómódszerek közé az elmúlt években egy új került, a kilégzett levegő nitrogén-monoxid-koncentrációjának mérése. Ennek segítségével egyedülálló, a korábbi vizsgálómódszereket kiegészítő információhoz juthatunk az asthabetegségről. Segítségünkre van a diagnózis felállításában, a légúti gyulladás súlyosságának monitorozásában, és várhatólag klinikai rutinvizsgálattá válik az elkövetkező évtizedben. A kilégzett levegő nitrogén-monoxid-koncentrációja asthmás betegekben jelentősen emelkedett és ennek mértéke összefüggést mutat a légutak eozinofil sejtes gyulladásának mértékével, valamint a tünetekkel.

A módszert, mint az asthmás légúti gyulladás kezelésének monitorozására alkalmas mérési lehetőséget, elfogadták klinikai vizsgálómódszerként az Egyesült Államokban és az Európai Unióban egyaránt.

**kilégzett nitrogén-monoxid,
asthma bronchiale, diagnosztika,
légzésfunkció, szteroid**

**THE VALUE OF EXHALED NITRIC OXIDE
IN ASTHMA BRONCHIALE
– DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
AND MANAGEMENT**

Although the differential diagnosis of asthma is simple in most cases, there are cases causing difficulties. Beside as an aid in diagnosis, there is a growing need for new tests to monitor airway inflammation to optimize and monitor the effect of treatment.

Following the traditional methods used in everyday clinical practice a new method, the measurement of exhaled nitric oxide was introduced in the past decade. With this method, completely new information can be obtained about asthma supplementing other results in diagnosis making and disease monitoring. It is also expected to become the part of clinical practice in the next few years. The concentration of exhaled nitric oxide is elevated in asthmatic patients and its elevation is positively related to the degree of eosinophilic airway inflammation and symptoms.

This measurement is approved in the European Union and in the USA for clinical use to monitor the effectiveness of anti-inflammatory treatment in asthma.

**exhaled nitric oxide,
asthma bronchiale, diagnosis,
lung function, steroid**

dr. Horváth Ildikó (levelezési cím/correspondence):
Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Kórleletani Osztály/Department of Pathophysiology,
National Koranyi Institute for Tuberculosis and Pulmonology;
H-1529 Budapest, Pihenő u. 1. E-mail: hildiko@koranyi.hu

Érkezett: 2005. január 7. Elfogadva: 2005. március 8.

A lig több, mint 10 év telt el azóta, hogy *Gustafsson* és munkatársai leírták, hogy a kilégzett levegő nitrogén-monoxidot tartalmaz (1). A nitrogén-monoxid olyan molekula, amely azt követően, hogy az emberi szervezetben először leírták, „jelentős karriert futott be” az orvosi kutatásban: 1992-ben az Év Molekulájának nevezte a *Science*, majd 1998-ban az orvosi Nobel-díjat e molekulával kapcsolatos kutatásokért adták ki (2, 3). Azt követően, hogy a nitrogén-monoxidot a kilégzett levegőben először demonstrálták, három különböző munkacsoport is leírta, hogy koncentrációja asthma bronchialeban az egészségesekéhez képest emelkedett (4–6). Nem sokkal később azt is igazolták, hogy a kilégzett levegő nitrogén-monoxid-koncentrációja kortikoszteroidok adására csökken (7–9), s hogy az indukálható nitrogén-monoxid-szintáz (iNOS) gátlószereivel is ugyanez az eredmény érhető el (10). Ez utóbbi vizsgálat egyben azt is alátámasztotta, hogy asthmás betegeknél a kilégzett levegő nitrogén-monoxid-koncentrációjának emelkedéséhez az iNOS által képzett nitrogén-monoxid jelentős mértékben hozzájárul. Az iNOS számos sejtben expresszálódik, így az eozinofil sejtekben, a légutak epitheliumában és az alveolaris macrophagokban. E sejtek közül, asthmában az eozinofil sejteket tartják a legnagyobb részben felelősnek a kilégzett levegő megnövekedett nitrogén-monoxid-koncentrációjáért, bár ehhez a konstitutív izoenzim az asthma bronchialeban észlelt speciális polimorfizmusa miatti fokozott nitrogén-monoxid-képzés is hozzájárul (ez utóbbit azonban a gyulladáscsökkentő kezelés nem befolyásolja). Az eddig publikált, körülbelül 2000, a kilégzett levegő nitrogén-monoxid-koncentrációjának mérésével kapcsolatos vizsgálatnak több mint a fele asthma bronchiale kapcsán vizsgálta ezt a molekulát. E vizsgálatok sora vezetett oda, hogy a kutatólaboratóriumokban való alkalmazás mellett a mérés egyre inkább helyet kapott a klinikai munkában is (11, 12). E tényerés során az egyik mérföldkőnek a mérésre vonatkozó nemzetközi irányelvek megjelentetése tekinthető (13–15), a másik mérföldkőnek pedig az, hogy az Aerocrine NIOX kilégzett nitrogén-monoxidot mérő készüléket 2000-ben az Európai Unió, majd 2003-ban az egyesült államokbeli Federal Drug Administration (FDA) klinikai vizsgálóeszköznek minősítette (16). Az új mérőkészülék lehetővé teszi az asthma gyulladás ellenes kezelésének monitorozását, segítségével gyarapodnak az eddig alkalmazott eljárások, használata nem invazív jellegű, veszélyessége elhanyagolható, és a vele végzett vizsgálat a betegek és a személyzet által egyaránt jól elfogadható.

A kilégzett nitrogén-monoxid rövidítésére a nemzetközileg ajánlott kifejezés, illetve rövidítés: fractioned exhaled nitric oxide, FENO.

A kilégzett levegő nitrogén-monoxid-koncentrációjának mérési módszere

A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja rendkívül alacsony, ppb (részecske per billió) mértékegységben mérhető. A mérésre forgalomban lévő eszközök a kemi-

lumineszcencia elve alapján működnek: a nitrogén-monoxidot ózonnal reagáltatják, ennek eredményeként fotonok szabadulnak fel és kerülnek detektálásra. A felszabadított fotonok száma egyenes arányban áll a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációjával. Megemlítendő, hogy több műszerfejlesztés is történt, elsősorban a műszer költségeinek és méretének csökkentése érdekében, és várható, hogy 2005-ben már piacra kerül más mérési elvet alkalmazó nitrogén-monoxid-detektor. A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációjának méréséhez az American Thoracic Society (ATS) és a European Respiratory Society (ERS) közös útmutatót adott ki külön a felnőttek és külön a gyermekek esetében végzendő méréshez (13–15). A felnőttekkel kapcsolatos mérésekre vonatkozó, jelenleg érvényben levő, az ATS által 1999-ben kiadott irányelv egy-két ponton már kiegészítésre, módosításra szorult. Például kiegészítették az alveoláris és a légúti nitrogén-monoxid-képzés elkülönítésére szolgáló matematikai modellel, a beteg gépi lélegeztetése során kilégzett nitrogén-monoxid mérésével. E módosított változat elfogadása a két szakmai társaság által jelenleg folyamatban van, megjelenése 2005 első felére várható. (A szerző tagja az ATS/ERS, kilégzett nitrogén-monoxiddal kapcsolatos irányelvek megújítását előkészítő munkacsoportnak.) A jelenleg érvényben levő ajánlások hozzáférhetők az említett szakmai társaságok honlapján (www.ersnet.org, www.thoracic.org).

A kilégzett nitrogén-monoxid mérési módszerének kidolgozásánál az alább felsorolt, a nitrogén-monoxid-koncentrációt befolyásoló tényezőket kellett figyelembe venni:

- A nazális részekben (orrüreg, melléküregek) a nitrogén-monoxid-képzés nagyon intenzív, a felső légutakban a nitrogén-monoxid koncentrációja lényegesen magasabb, mint az alsó légutakban, ezért a felső légutakból származó eredményeket ki kell zárni ahhoz, hogy az alsó légutak nitrogén-monoxid-képzésére jellemző, kilégzett-nitrogén-monoxid-szignál jól reprodukálhatóan mérhető legyen (17).

- A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja áramlásfüggő (18). A nazális nitrogén-monoxid-képzés kizárására a vizsgált személynek egy 8–10 vízcm nyomással szemben kell kifújnia a levegőt, amivel a legtöbb esetben biztosítható a lágy szájpad záródása, ezáltal kizárható a sinonazális részekben képződő nitrogén-monoxid. Az áramlásfüggőség miatt a vizsgálat során konstans kilégzési sebességet kell tartani, amelynek értéke a jelen ajánlás szerint 50 ml/s.

A kilégzett nitrogén-monoxid nemzetközi ajánlásnak megfelelő mérése

Detektorral történő közvetlen (on-line) mérés

A mérést, amely a klinikusok által jól ismert légzésfunkciós vizsgálatához hasonlóan egy kilégzésből történik, röviden a következőképpen kell végezni: a vizsgált

személyt megkérjük, hogy a teljes tüdőkapacitását igénybe vevő, mély belégzést követően egy ellenállással szemben, állandó kilégzési áramlási sebességgel (50 ml/s) fújja ki a levegőt. A kilégzés során a kilégzett levegő nitrogén-monoxid-koncentrációjának görbéje folyamatosan követhető a mérőeszköz monitorján (1. ábra). Értékét a kilégzés során, az utolsó három másodperc alatt mért nitrogén-monoxid-görbe platója adja. A kilégzési áramlás sebességének állandó szinten tartásához a forgalomban levő eszközöknél úgynevezett bio-feed-back rendszert alkalmaznak, ami folyamatosan jelzi a kívánatos sebességet, illetve a vizsgált személy által fenntartottat. Az állandó áramlási sebesség fenntartása kisebb gyermekek esetében (négy-hat évesek), illetve néhány esetben felnőtteknél (különösen súlyos fokú obstruktív légúti megbetegedésben szenvedőkben) is problematikus. A vizsgálat akkor értékelhető, ha technikailag megfelelően kivitelezett és három mérés eredményét összehasonlítva 10%-nál kisebb az eltérés. Ez a legtöbb betegnél már az első alkalommal is három-öt mérésből elérhető. Azokban az esetekben, amikor nem sikerül az irányelveknek megfelelő kilégzési manővert végrehajtani, a kiértékelésnél ezt fel kell jegyezni. A technikailag megfelelően végzett mérésnek jó a reprodukálhatósága, az eltérések általában 5%-on belül vannak (19). Fontos megjegyezni, hogy bár a jelenlegi irányelvben a teljes tüdőkapacitást (total lung capacity – TLC) kihalozó belégzést követően indított kilégzés javasolt, a módosításban a szöveg a „TLC-ről vagy ahhoz közeli tüdőterefogatról indított kilégzés”-re változott, mivel a tapasztalatok azt mutatják, hogy ez nem befolyásolja a nitrogén-monoxid-koncentráció értékét. A mély belégzés ahhoz kell, hogy elégséges ideig lehessen a kilégzést fenntartani, s nem egy légzésfunkciós vizsgálat elvégzéséhez. Ez lényeges különbség a légzésfunkciós vizsgálatához képest, ahol a belégzés mélységének akár kis változása is lényegesen befolyásolja a mérési eredményt, s ezáltal a beteg súlyossági besorolását.

A kilégzett-nitrogén-monoxid-mérés külön csoportját jelentik a kisdedeknél, újszülötteknél végzett mérések. Ezekben az esetekben például arcmaszkon keresztül történhet a mintavétel, s több különböző technika alkalmazható arra, hogy minél megbízhatóbb mérési eredmény szülessen. A méréssel kapcsolatban a fő problémát az állandó áramlási sebesség biztosítása és a nazális nitrogén-monoxid-képzés kizárása jelenti.

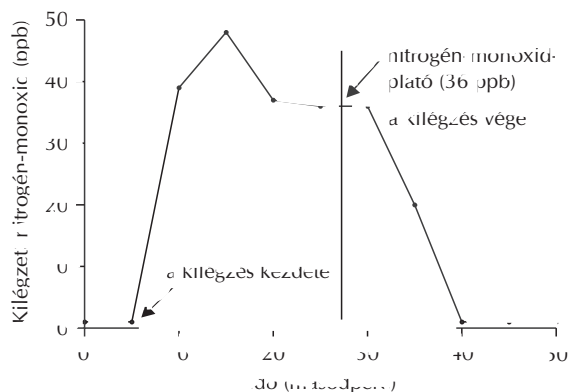
A nitrogén-monoxid-mérést általában – a légzésfunkciós vizsgálatokhoz hasonlóan – a módszerre megfelelően megtanított asszisztensek végezhetik.

Közvetett (off-line) nitrogén-monoxid-mérés – minta gyűjtése későbbi meghatározáshoz

Azokban az esetekben, amikor a mérőhelyen nitrogén-monoxid-detektor nem áll rendelkezésre, a kilégzett levegő zsákba gyűjthető későbbi mérésre. Több vizsgá-

1. ÁBRA

Az on-line mérés regisztrátumának vázlatja. A függőleges vonal mutatja azt a pontot, ahol a program leolvassa a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációját



ppb: részecske per billió

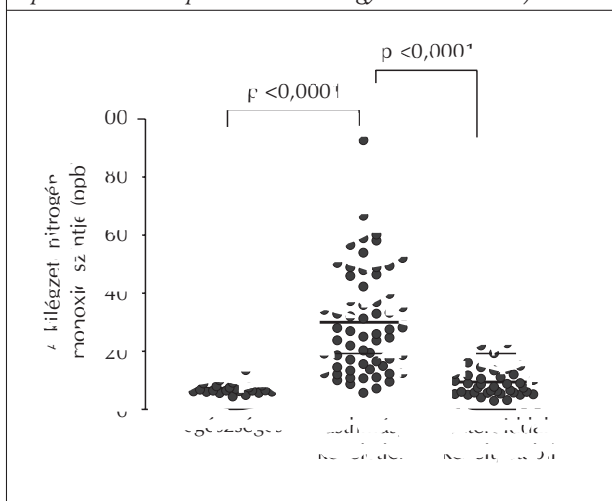
lattal is igazolták, hogy a közvetlen és közvetett módon vett levegőmintákban mért nitrogén-monoxid-koncentrációk eredményei akkor is pozitívan korrelálnak, ha a közvetett mintavétel áramláskontroll nélkül, a teljes kilégzett gázmennyiség gyűjtésével történik. Még szorosabb a korreláció akkor, ha a levegőminták zsákba gyűjtését nyomással szemben végeztetjük, adott áramlási sebességgel. Ez a mintavételi technika az irányelvben megjelölt módszer. A használható eszközök egy részénél biztosítva van, hogy a kilégzett levegő első három-öt másodperc alatti frakciója a környezetbe távozzék, s csak a kilégzés utolsó szakaszának levegője kerül gyűjtésre (így az oropharyngealis magas nitrogén-monoxid-koncentráció nem zavarja a mérést). Lényeges, hogy így sem ajánlott a mintát 24 óránál hosszabb ideig tárolni, mivel a mintában levő baktériumok nitrogén-monoxidot termelnek és ezzel a mérési eredményt megzavarják.

A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációját befolyásoló tényezők

A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációját számos tényező befolyásolja egészséges személyekben is. Így magasabb nitrogén-monoxid-koncentráció mérhető férfiakban, mint nőkben (20), gyermekkorban pedig, az életkor előrehaladtával, értéke emelkedik (21). Magas nitráttartalmú ételek (például 20 dkg saláta fogyasztása) hatására, a fogyasztást követő két órában detektálhatóan emelkedik a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja (22). Hasonlóan, a koffein- és alkoholtartalmú italok is átmenetileg befolyásolják a kilégzett nitrogén-monoxid szintjét. E megfigyelések miatt a mérés előtti 60 percben nem ajánlott enni, inni, és a beteget ki kell kérdezni arról, hogy fogyasztott-e valamit (14). Ismert a kilégzett-nitrogén-monoxid-szint diurnális változása, ezért javasolt, hogy longitudinális vizsgálatokban a nitrogén-monoxid-mérések kö-

2. ÁBRA

A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja egészségesekben és nem kezelt, illetve szteroidkezelés mellett stabil állapotú asthmás betegekben. (A betegek között atópiás és nem atópiás asthmások egyaránt vannak.)



rülbelül azonos időpontban történjenek (14). Egészséges dohányzó személyek kilégzett-nitrogén-monoxid-szintje alacsonyabb, mint a nem dohányzóké (6), a környezetszennyezés pedig emelkedést okozhat (23, 24). Fontos kiemelni, hogy a gyógyszerek közül a hörgőtágítók (béta-mimetikumok, antikolinerg szerek), a teofillinszármazékok nem befolyásolják, a kortikoszteroidok és az antileukotriének csökkentik (25–32), a nitrogén-monoxid-donorok és az orális L-arginin adása emelik a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációját (14). Mivel elképzelhető, hogy más gyógyszerek is befolyásolhatják a kilégzett nitrogén-monoxid szintjét, ezért méréskor rögzíteni kell a beteg által szedett gyógyszereket (14).

A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja asthma bronchialisban

A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja egészséges emberekben, az ERS irányelvei alapján történt mérések szerint 3–10 ppb közötti, míg az 50 ml/s áramlási sebességgel (ATS ajánlása) végzett mérésekben 10–20 ppb. Rendkívül ritka esetekben fordul csak elő ennél magasabb érték anélkül, hogy a háttérben bármilyen kóros elváltozás igazolható lenne. Kezeletlen asthmás betegek kilégzett-nitrogén-monoxid-koncentrációja általában 20–90 ppb közötti, ritkán ennél magasabb is lehet (25). A 2. ábra az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet Asthmaambulanciáján vizsgált asthmás betegek közül 100, egymást követő beteg (62 nem szteroiddal kezelt és 38 szteroiddal kezelt, valamint 30 egészséges személy) kilégzett-nitrogén-monoxid-értékét mutatja. A különböző csoportok mérési eredményeinek statisztikai elemzése ANOVA vizsgálattal és azt követően végzett Bonferoni-teszttel történt.

A kilégzett nitrogén-monoxid az asthmás légúti gyulladás markere

Azokat a bizonyítékokat, amelyek azt igazolják, hogy a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja az asthmás légúti gyulladás markere, indirekt és direkt csoportba osztjuk. Indirekt bizonyítéknak tekinthetők azok a vizsgálati eredmények, amelyek szerint a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja emelkedett asthmában és csökken gyulladáscsökkentő szerek, így kortikoszteroidok, valamint leukotrién- (szintézis- vagy receptor-) antagonisták hatására, de nem mutat változást a bronchodilatációt okozó szerek hatására (26–32). A direkt bizonyítékok közé az adatokat lehet sorolni, amelyek alapján pozitív összefüggést mutattak ki a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja és a légúti gyulladás különböző markerei között, így a köpet vagy a biopszia eozinofilsejt-számával, a légúti hiperreaktivitás mértékével (25, 33–36). Ezen túlmenően volt olyan vizsgálat is, ami pozitív összefüggést talált a légutak újrastrukturálódása, az úgynevezett „remodeling” mértékét jelző bazálmembrán-megvastagodás és a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja között (37). Az allergiás gyulladás más jelei, így az IgE-szint, a perifériás vér eozinofilsejt-száma, az eozinofil, kationos protein szintje és a kilégzett nitrogén-monoxid szintje között is pozitív összefüggés mutatható ki. Szemben az eozinofil sejtgyulladással, a kilégzett-nitrogén-monoxid-koncentráció és a FEV₁-érték (1 másodperc alatt erőltetetten kifújt levegő mennyisége), más légzésfunkciós változó vagy az asthma súlyossági foka között nem mutatható ki összefüggés. Az asthma súlyossági fokát a klinikai tünetek és a FEV₁-érték együttesen szabják meg, s minden esetben a súlyosabb állapotot jelző jellemző alapján kell a beteget besorolni: tehát a betegség súlyosságát illetően a FEV₁-értékeknek van jelentőségük, ezért, mivel a FEV₁-érték és a nitrogén-monoxid-szint között nincs összefüggés, nem is várható szoros összefüggés a súlyosság mértéke és a nitrogén-monoxid-koncentráció között (38).

Ezzel szemben több munkacsoport is szoros összefüggést talált a tünetek és a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja között (39, 40). A kilégzett nitrogén-monoxid szintjének a kezelés előtt mért emelkedése jól jelezte a beteg tüneteinek, sőt, a FEV₁-értéknek a kortikoszteroidkezelésre várható javulását (41). Ezeket az eredményeket megerősítik saját hazai tapasztalataink is. Az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet Asthmaambulanciáján gondozás alatt álló betegek közül 40, egymást követően vizsgált betegnél néztük a tünetek súlyossága és a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja közötti összefüggést. A betegek valamennyien inhalációs szteroidkezelés alatt álltak, a klinikai súlyosságot a kezelőorvosuk állapította meg, aki nem ismerte a kilégzett nitrogén-monoxid-szintet. A kilégzett nitrogén-monoxid mérése az intézet kórélettani osztályán történt, ahol a mérést végző személy nem ismerte a beteg klinikai adatait. Ezeknél a betegeknél a FEV₁ és a kilégzett nitrogén-monoxid-szint között nem tudunk

összefüggést kimutatni, de szoros korrelációt ($r=0,801$; $p<0,001$) bizonyítottunk a tünetek súlyossága és a kilégtett-nitrogén-monoxid-koncentráció között.

Megjegyzendő, hogy az asthma nem egy egységes fenotípust jelentő betegségecsoport és valószínű, hogy a kilégtett nitrogén-monoxid koncentrációemelkedése nem – vagy legalábbis nem egyformán – jellemzi valamennyi altípusát.

A gyulladás tekintetében fontos elkülöníteni azokat a betegeket, akiknél nem a tipikus eozinofil sejtes gyulladás áll fenn, hanem neutrofiledominancia van. Ezeknél a betegeknél a kilégtett-nitrogén-monoxid-szint alkalmazási lehetősége még nem ismert, a jelen ismeretek alapján azonban az emelkedett nitrogén-monoxid-koncentráció egyben jelzi az eozinofil sejtes gyulladást is a háttérben.

Speciális betegcsoportot képeznek a dohányzó asthmások is, akiknél a kilégtett nitrogén-monoxid koncentrációja a nem dohányzó asthmásokénál alacsonyabb, gyakran nem tér el a nem dohányzó egészségesek értékeitől. Ezeknél a betegeknél a kontrollérték a dohányzó egészségesek kilégtett-nitrogén-monoxid-koncentrációja kell hogy legyen, s ehhez az értékhez képest az asthmás dohányosokban is emelkedett nitrogén-monoxid-szint mérhető (42). Dohányos asthmás betegek esetében azonban a dohányzási szokás változása, a leszokás módosíthatja a kilégtett nitrogén-monoxid koncentrációját anélkül, hogy az asthmás légúti gyulladás intenzitásában változás állna be. Ez felveti, hogy a mérés használhatósága limitáltabb, de jelenleg nem állnak rendelkezésre követéses vizsgálatok eredményei ebben a betegcsoportban.

Nitrogén-monoxid az asthma bronchiale differenciáldiagnózisában

Több, nagy betegszámú vizsgálatot végeztek annak megállapítására, hogy a kilégtett levegőben a nitrogén-monoxid-koncentráció mérése mennyire alkalmazható az asthma bronchiale differenciáldiagnosztikájában. Ezek a vizsgálatok azt mutatták, hogy a kilégtett nitrogén-monoxid mérésének a diagnosztikai értéke jobb, mint a nyugalmi légzésfunkciónak (beleértve a FEV₁/FVC értéket) vagy a reverzibilitási tesztnek (akut farmakodinámiás teszt) a diagnosztikus értéke (43, 44). Ez egy rendkívül lényeges megállapítás, tekintve, hogy jelenleg a tünettől mellett a légzésfunkciós vizsgálómódszerek jelentik az asthma diagnosztikájának sarokpontjait.

Ez a módszer jól beilleszthető a diagnosztikus algoritmusba az atípusos tünettől, száraz köhögéssel járó asthma bronchiale differenciáldiagnózisában. Ennek alapja az a vizsgálat, amelyben kimutatták, hogy a kilégtett levegő nitrogén-monoxid-szintjének mérése szenzitív és specifikus módszer annak kimutatására, hogy a száraz köhögést asthma okozza-e (45).

Egy másik klinikai helyzet, amikor a nitrogén-monoxid-mérésnek fontos szerepe lehet, a „kinötte-e az asthmáját a gyermek?” kérdés megválaszolása. Is-

mert jelenség, hogy a kisgyermekkorban asthma bronchiale-tól szenvedő betegek közül soknál megszűnnek a tünetek tizenéves korukra, s normális légzésfunkciós értékek esetén a korábban beállított kezelést abbahagyják. Azonban több vizsgálat is arra utal, hogy ezekben az esetekben a légúti gyulladás nem minden esetben szűnik meg teljes mértékben, s kimutatható légúti hiperreaktivitás, és emelkedett a kilégtett nitrogén-monoxid koncentrációja (46–48). Ezek alapján felvetődik, hogy esetleg tünetmentes állapotban is szükség van kezelésre, de mindenképpen indokolt a beteg rendszeres kontrollja.

A nitrogén-monoxid-mérés szerepe az asthma bronchiale kezelésének követésében

Az asthma bronchiale kezelésének beállításakor a kitűzött cél a megfelelő légzésfunkció elérése; az asthmás tünetek csökkentése, illetve megszüntetése; az exacerbatiók, valamint a kórházi kezelések számának csökkentése; a sürgősségi ellátást igénylő állapotok kialakulásának megakadályozása; az életminőség javítása; s mindezek biztosításához a szükséges legkisebb gyógyszeradag meghatározása (költség-hatékonyság és a mellékhatások elkerülése miatt). E célok eléréséhez a beteg állapotának minél objektívebb értékelésére van szükség. Két vizsgálat igazolta, hogy a terápia pontosabban beállítható, ha a tünetek és a légzésfunkció alapján történő értékelés mellett, illetve helyette a légúti gyulladás mértékét veszik figyelembe. *Sont* és munkatársai methacholinnal mérték a légúti hiperreaktivitás mértékét és azt találták, hogy ha ennek alapján történik a kezelés beállítása, kevesebb volt az exacerbatiók száma (49). Hasonló eredménnyel járt *Green* és munkatársainak vizsgálata, akik betegeik egyik részénél az indukált köpet eozinofilsejt-száma, illetve – köpetminta hiányában – a kilégtett nitrogén-monoxid koncentrációja alapján állították be a kezelést, és az így nyert eredményeket hasonlították össze a hagyományos módon, az érvényes British Thoracic Society asthmakezelési irányelveinek alapján beállított kezelés eredményeivel. A gyulladásos biomarkerek alapján történő kezelés mellett az egy év alatt jelentkező exacerbatiók száma egyharmadára csökkent a hagyományosan beállított betegeknél megfigyelthez képest, a gyulladáscsökkentő szerek össz mennyiségében azonban nem volt különbség a két csoport között (50). A vizsgálatban a köpetvizsgálat alapján történő kezelés során a kilégtett nitrogén-monoxid szintje alacsonyabb volt, amit annak tudtak be, hogy ezeknél a betegeknél a légúti gyulladást jobban kontrollálták. Ezek alapján felmerül, hogy a kilégtett nitrogén-monoxid mérése hasonló módon jól szolgálhat az asthmás légúti gyulladás és a kezelés hatékonyságának monitorozására. Jelenleg folyamatban vannak azok a vizsgálatok, amelyekben a légúti gyulladás monitorozásához a kilégtett-nitrogén-monoxid-szintet használják, s ennek alapján történik a kezelés beállítása. Számos, nagyszámú beteggel végzett vizsgá-

lattal igazolták, hogy a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja emelkedik asthmás rohamban, majd a kezelés hatására normalizálódik. Szteroidkezelésre a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja gyorsan csökken már a kezelés első napjaiban, és értéke egy-két hét után stabilizálódik. Fontos kiemelni, hogy egyre több meggyőző bizonyíték van annak, hogy súlyos asthmás betegekben, ha a beállított terápia mellett továbbra is fennáll a légutak perzisztens, eozinofil sejtes gyulladása, a kilégzett nitrogén-monoxid értéke magas marad. E tekintetben fontos *Payne* és munkatársai tanulmánya, amelyben a szerzők súlyos állapotú, nagy dózisu szteroidkezelés mellett is perzisztálóan tünetes asthmás gyermekekben mérték a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációját és bronchiális biopsziákban vizsgálták a légutak gyulladással összefüggését (34). Vizsgálatukban szoros összefüggést találtak a nitrogén-monoxid értéke és a légutak eozinofil sejtes beszűrődése között, ami megerősíti, hogy a súlyos, kezelt betegek esetében is alkalmazható a nitrogén-monoxid-mérés a gyulladás monitorozására.

Alkalmazható-e a kilégzett nitrogén-monoxid mérés arra, hogy előre jelezze az asthma kontrolljának romlását, milyen a prediktív értéke? *Jones* és munkatársai több száz, felnőttkorú asthmás beteg bevonásával végeztek vizsgálatot. Ezeknél a betegekben hirtelen abba hagyták a korábbi stabil állapotot fenntartó szteroidkezelést és azt vizsgálták, hogy a kilégzett nitrogén-monoxid szintjének emelkedése jelzi-e előre a klinikai állapot romlását (51). A vizsgálatban a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja azoknál a betegekben emelkedett, akiknél később a klinikai tünetek is romlottak, de nem változott azoknál, akik klinikailag stabil állapotban maradtak. Egy másik vizsgálatban asthmás gyermekekben hat hónapos tünetmentesség után a klinikusok elhagyták a szteroidkezelést (a mindennapi klinikai gyakorlat részeként hozott döntéssel) és mérték, hogy a kilégzett nitrogén-monoxid szintjének változása mennyiben jelzi a klinikai állapot romlását. A

nitrogén-monoxid-szint emelkedése 80–90%-os pozitív prediktív értékkel jelezte az asthmás állapot romlását még a klinikai tünetek jelentkezése előtt (52, 53). E megfigyelések alapján kezdeményeznek olyan klinikai vizsgálatokat, amelyekben azt figyelik, hogy a nitrogén-monoxid-érték emelkedésekor elkezdett vagy megemelt gyulladáscsökkentő kezeléssel megakadályozható-e az asthmabetegség már klinikai tüneteket is okozó további romlása.

Hogyan illeszthető be a klinikai munkába a kilégzett nitrogén-monoxid mérése?

Asthmás betegekben a kilégzett nitrogén-monoxid mérése elfogadott módszer a gyulladáscsökkentő kezelés monitorozására az Európai Unióban és az Egyesült Államokban. Hogy lehet ezt kivitelezni?

A klinikai vizsgálatok részeként a kilégzett nitrogén-monoxid mérést is el kell végezni az asthmás beteg első vizsgálatakor, a diagnózis felállításakor. Az állapot súlyosságának megfelelő kezelés beállítása után a kontrollvizsgálatok alkalmával a nitrogén-monoxid-szintet is mérni kell. A kezelés hatékonysága esetén a tünetek és a spirometriás értékek javulását a nitrogén-monoxid-szint csökkenése kíséri. A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja már a kezelés első napjaiban csökken, értéke körülbelül az első hét végére stabilizálódik. Nem megfelelően beállított kezelés esetén a nitrogén-monoxid-szint továbbra is emelkedett marad. Kontrollként a stabil asthmás betegek értékét kell használni, mivel még a stabil állapotú betegek kilégzett nitrogén-monoxid-szintje is magasabb maradhat az egészségesekénél. Ennek valószínűleg genetikai okai vannak (19, 39). E tekintetben az önkontrollos vizsgálatok fontosak (a beteg saját legjobb értékéhez kell viszonyítani a későbbi mérések eredményeit). Ha nem megfelelő a terápiás válasz, a kilégzett nitrogén-monoxid szintje emelkedett marad.

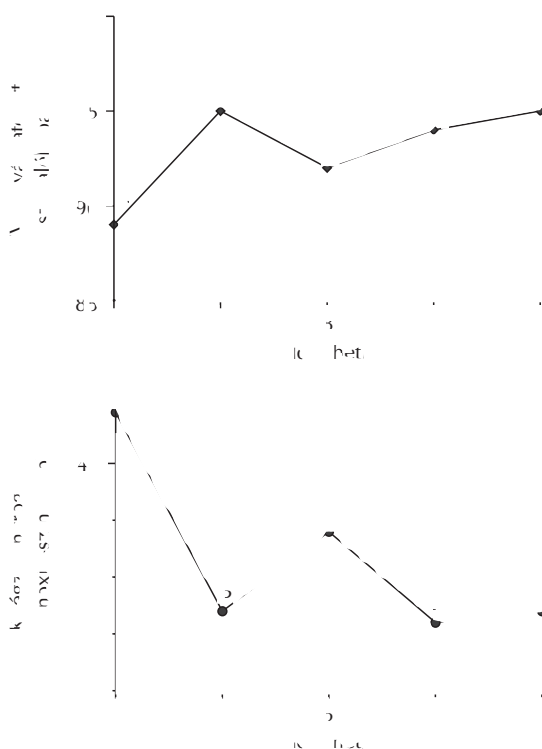
1. TÁBLÁZAT

A kilégzett levegő nitrogén-monoxid-koncentrációjának értelmezése. (Nem minden betegnek van tünete, akinél magas a kilégzett-nitrogén-monoxid-koncentráció!)

FENO ₅₀ (ppb)	Alacsony	Normális	Magas
Felnőtt	<5	5–20	20–30/35 >30/35
Gyermek	<5	5–10	10–20 >20
		nagy valószínűséggel nincs eozinofil sejtes légúti gyulladás	nagy valószínűséggel eozinofil sejtes gyulladás zajlik, valószínűleg jól reagál szteroidkezelésre
	kivizsgálás ajánlott lehetséges okok: – primer ciliaris dyskinesia – cisztás fibrosis		kivizsgálás javasolt lehetséges okok: – allergiás légúti gyulladás, de nem zárható ki más elváltozás, például légúti infekció – ha szteroidkezelés mellett észlelt, lehetséges okok: – allergénexpozíció – elégtelen szteroiddózis – nem megfelelő compliance – szteroidrezisztencia
<i>FENO₅₀: a frakcionált, kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja 50 ml/s áramlási sebességgel végzett kilégzés alatt mérve; ppb: részecske per billió.</i>			

3. ÁBRA

A kilégzett nitrogén-monoxid szintjének változásai és annak értelmezése egy beteg esete kapcsán



A A beteg fulladás miatt kerül kivizsgálásra. Normális légzésfunkciós eredmények és fizikális státus. A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja kórosan magas és az egyéb vizsgálatok (farmakodinámiás teszt, allergiás bőrpróba, terheléses légzésfunkció, methacholinreakció) alapján is asthma bronchiale a diagnózis. B Első kontrollvizsgálat: a beteg tünetmentes, a nitrogén-monoxid- és a FEV₁-érték normális, a kezelést folytatását javasoljuk. C Második kontrollvizsgálat: a nitrogén-monoxid-érték magas, FEV₁ normális, ritkán nehézlégzés jelentkezik. A beteg a tünetmentesség miatt abbahagyta a gyógyszeresedést (rossz compliance). Javasoljuk, hogy a beállított kezelést kezdje újra. D-E Kontrollvizsgálatok: a beteg szedi a gyógyszereket, stabil állapotban van, tünetmentes.

Ennek oka lehet, hogy nem megfelelő adagban alkalmaztuk a gyulladáscsökkentő kezelést, vagy a beteg nem az előírt adagban szedte a gyógyszert (nem megfelelő compliance). A már stabil állapotú betegben a kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációja előbb kezd el emelkedni, semhogy a klinikai állapot romlani kezdene, tehát a módszer alkalmas a kezelés korai módosítására (39, 54–57). Az 1. táblázat nemzetközi szakértők által ajánlott „akciótervet” mutat be, különböző nitrogén-monoxid-értékek figyelembevételével. A 3. ábra segítségével a kilégzett nitrogén-monoxid szintjének változásait, annak értelmezhetőségét szemléltetjük egy betegünk esete kapcsán.

Összegzés

A kilégzett nitrogén-monoxid mérése az első olyan módszer, ami a légúti megbetegedések újabb, nem invazív vizsgálómódszerei közül (58) bekerült a klinikai gyakorlatba egy krónikus gyulladással járó légúti megbetegedés, az asthma bronchiale kezelésében. Bár a klinikumban még nem elfogadott eljárás más légúti megbetegedés monitorozására, de számos tanulmány foglalkozik e mérési módszernek ilyen irányú alkalmazásával. Így saját munkacsoportunk is vizsgálta, vajon a mérés alkalmas-e például a tüdőtranszplantátumok infekciójának, az akut és krónikus rejecciónak a követésére (59), illetve primer ciliaris dyskinesia diagnózisa esetén a nazális nitrogén-monoxid-mérés differenciáldiagnosztikai értékének javítására (60).

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni valamennyi, a kilégzett biomarker vizsgálatában együttműködő klinikus kollégának, valamint a kórleltani osztály asszisztenseinek a nitrogén-monoxid-mérések elvégzéséért, amellyel hozzájárultak az OTKA (T0 43396, F046526) támogatásával végzett, a kilégzett nitrogén-monoxid vizsgálatával foglalkozó kutatómunkához.

IRODALOM

- Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181:852-7.
- Koshland DE Jr. The molecule of the year. *Science* 1992;258:1861.
- Smith O. Nobel prize for NO research. *Nat Med* 1998;4:1215.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-70.
- Kharitonov SA, Yates DH, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133-5.
- Persson MG, Zetterstrom O, Agrenius V, Ihre E, Gustafsson LE. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* 1994;343:146-7.
- Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticosteroid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:892-6.
- Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:800-3.
- Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:454-7.
- Yates DH, Kharitonov SA, Thomas PS, Barnes PJ. Endogenous nitric oxide is decreased in asthmatic patients by an inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:247-50.
- Silkoff PE, Robbins RA, Gaston B, Lundberg JO, Townley RG. Endogenous nitric oxide in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:438-48.
- Bates CA, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide in asthma: from bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:256-62.
- Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997;10:1683-93.
- American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children – 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2104-17.

15. Baraldi E, de Jongste JC. Measurement of exhaled nitric oxide in children. *Eur Respir J* 2001;2002:223-37.
16. Silkoff PE, Carlson M, Bourke T, Katial R, O'gren E, Szeffler SJ. The AeroCrone exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by the US Food and Drug Administration for monitoring therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1245-56.
17. Hogman M, Stromberg S, Schedin U, Frostell C, Hedenstierna G, Gustafsson E. Nitric oxide from the human respiratory tract efficiently quantified by standardized single breath measurements. *Acta Physiol Scand* 1997;159:345-6.
18. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Furlott HG, Hoffstein E, Wakita S. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:260-7.
19. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J* 2003;21:433-8.
20. Tsang KW, Ip SK, Leung R, Tipoe GL, Chan SL, Shum IH. Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. *Lung* 2001;179:83-91.
21. Franklin PJ, Taplin R, Stick SM. A community study of exhaled nitric oxide in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:69-73.
22. Marteus H, Törnberg DC, Weitzberg E, Schedin U, Alving K. Origin of nitrite and nitrate in nasal and exhaled breath condensate, and the relation to nitric oxide formation. *Thorax* 2005. (In press).
23. Fischer PH, Steerenberg PA, Snelder JD, van Loveren H, van Amsterdam JG. Association between exhaled nitric oxide, ambient air pollution and respiratory health in school children. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:348-53.
24. Van Amsterdam JG, Verlaan BP, Van Loveren H, Elzakker BG, Vos SG, Opperhuizen A. Air pollution is associated with increased level of exhaled nitric oxide in nonsmoking healthy subjects. *Arch Environ Health* 1999;54:331-5.
25. Horváth I, Donnelly LE, Kiss A, Kharitonov SA, Lim S, Fan Chung K, et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1042-6.
26. Baraldi E, Dario C, Ongaro R, Scollo M, Azzolin NM, Panza N. Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1284-8.
27. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Caramori M, Chapman KR, Gutierrez C. Exhaled nitric oxide and bronchial reactivity during and after inhaled beclomethasone in mild asthma. *J Asthma* 1998;35:473-9.
28. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, Robinson DS, Durham SR, Chung KF. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Asthma and Allergy Group. Thorax* 1998;53:1030-4.
29. Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 2001;119:1322-8.
30. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227-31.
31. Buchvald F, Bisgaard H. Comparisons of the complementary effect on exhaled nitric oxide of salmeterol vs. montelukast in asthmatic children taking regular inhaled budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:309-13.
32. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short- and long-acting inhaled beta2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997;10:1483-8.
33. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91-5.
34. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1376-81.
35. Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naive patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:894-8.
36. Franklin PJ, Turner SW, Le Souef PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. *Thorax* 2003;58:1048-52.
37. Mahut B, Delclaux C, Tillie-Leblond I, Gosset P, Delacourt C, Zerah-Lancner F. Both inflammation and remodeling influence nitric oxide output in children with refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:252-6.
38. Steerenberg PA, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax* 2003;58:242-5.
39. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
40. Reid DW, Johns DP, Feltis B, Ward C, Walters EH. Exhaled nitric oxide continues to reflect airway hyperresponsiveness and disease activity in inhaled corticosteroid-treated adult asthmatic patients. *Respirology* 2003;8:479-86.
41. Little SA, Chalmers GW, MacLeod KJ, McSharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000;55:232-4.
42. Horváth I, Donnelly LE, Kiss A, Balint B, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide concentrations in asthmatic smokers. *Respiration* 2004;71:463-8.
43. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003;58:494-9.
44. Smith AD, Cowan JO, McLachlan C, Monti-Sheehan, Jackson P. Diagnosing asthma. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:473-8.
45. Nogami H, Shoji S, Nishima S. Exhaled nitric oxide as a simple assessment of airway hyperresponsiveness in bronchial asthma and chronic cough patients. *J Asthma* 2003;40:653-9.
46. van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2107-13.
47. van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeek SE, Hoogsteden HC, de Jongste JC. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:953-7.
48. Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003;142:469-75.
49. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043-51.
50. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.
51. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:738-43.
52. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005. In press.
53. Horváth I. The exhaled biomarker puzzle: bacteria play their card in the exhaled nitric oxide – exhaled breath condensate nitrite game (Editorial) *Thorax* 2005. In press.
54. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, O'Hollaren M, Cook J, Thukkani N. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:645-50.
55. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, Robinson DS, Durham SR, Chung KF, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Asthma and Allergy Group. Thorax* 1998;53:1030-4.
56. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Caramori M, Chapman KR, Gutierrez C, et al. Exhaled nitric oxide and bronchial reactivity during and after inhaled beclomethasone in mild asthma. *J Asthma* 1998;35:473-9.
57. Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 2001;119:1322-8.
58. Horváth I. A légúti megbetegedések újabb, nem invazív vizsgálómódszerei. *LAM* 2004;14:313-8.
59. Antus B, Csiszér E, Czebe K, Horvath I. Pulmonary infections increase exhaled nitric oxide in lung transplant recipients: A longitudinal study. *Clin Transplant* 2005. In press.
60. Horváth I, Loukides S, Wodehouse T, Csiszér E, Cole PJ, Kharitonov SA, et al. Comparison of exhaled and nasal nitric oxide and exhaled carbon monoxide levels in bronchiectatic patients with and without primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2003;58:68-72.