

Astma og kols

– hva er egentlig forskjellen?

SAMMENDRAG

Astma og kols er to store folkesykdommer med betydelig morbiditet og mortalitet. Begge sykdommene karakteriseres av en kronisk betennelsestilstand (inflammasjon) i luftveiene og periodevis forverring (eksaserbasjoner) med økt luftstrømsmotstand. Resulterende tungpust er vanlig.

Astma rammer pasienter i alle aldre, men starter oftest i barnealder. Litt over halvparten av pasienter med astma har atopisk legning. Kols skyldes i stor grad inhalasjon av toksiske substanser som tobakksrøyk eller røyk i yrkeslivet, og debuterer oftest etter fylte 40 år. Likevel er det betydelig overlapp i symptomatologi, og til dels behandling; spesielt av akutte forverringer. Dette representerer en diagnostisk utfordring hos noen voksne pasienter.

Det er fortsatt store mangler i vår kunnskap om mekanismene som utløser kronisk inflammasjon i luftveiene for de to sykdommene. En bedre forståelse av mekanismene vil kunne åpne for forståelse av forskjellene i klinisk bilde og bedre behandling i fremtiden.

Tomas M.L. Eagan, dr.med er overlege og forsker ved lungeavdelingen, Haukeland universitetssykehus.

KONTAKTADRESSE:

Tomas Mikal Eagan
Lungeavdelingen,
Haukeland universitetssykehus
NO-5021 Bergen
Tomas.Eagan@med.uib.no

TOMAS M.L. EAGAN, Haukeland universitetssykehus, Bergen

Astma og kols er de to vanligste obstruktive lungesykdommene, og begge rammer store deler av befolkningen. Selv om de aller fleste i dag er enige om at dette er to forskjellige sykdommer, er det såpass mange kliniske fellestrekk at det fortsatt kan være vanskelig å skille de ad hos noen pasienter.

Professor Amund Gulsvik pleide å innlede foredrag om astma på denne måten: «Astma er som kjærlighet. Alle vet hva det er, men ingen klarer å definere det.» Slik er det i noen grad fortsatt.

I den siste oppdateringen fra Global Initiative for Asthma (GINA) (2011 (1)), finner vi følgende definisjon på astma

«Astma er en kronisk inflammatorisk tilstand i luftveiene der mange celler og cellulære elementer spiller en rolle. Den kroniske inflammasjonen er assosiert med hyperreaktivitet i luftveiene som fører til gjentatte episoder med piping, tungpust, tetthet i brystet og hoste; spesielt om natten eller tidlig om morgenen. Disse episodene er vanligvis forbundet med utbredt, men variabel, luftveisobstruksjon som ofte er reversibel enten spontant eller ved behandling.»

Definisjonen er deskriptiv, og mangler en klar referanse til årsaken(e) til astma. Dette gjenspeiler at vi fortsatt ikke helt vet årsaken til astma. Vi legger også merke til at ordet allergi ikke er nevnt i det hele tatt.

Situasjonen er ikke så mye klarere for sykdommen kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). I den siste oppdateringen av the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease

(GOLD) (2011) (2), finner vi denne definisjonen:

«Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols), en vanlig sykdom som både kan forebygges og behandles, er karakterisert av persisterende luftveisobstruksjon som vanligvis er progressiv, og assosiert med en økt inflammatorisk respons i luftveiene og lungene på eksponering for irriterende partikler og gasser. Forverringer og komorbiditet bidrar til graden av sykdom hos den enkelte pasient.»

Denne definisjonen på kols er kanskje vel så mye politisk som deskriptiv, og samlet gir de to definisjonene et bilde av at det fortsatt er store huller i vår kunnskap om astma og kols. Hovedforskjellen synes å være om luftveisobstruksjonen er reversibel eller ikke, men årsaken(e) og eventuelt forskjellen i den inflammatoriske prosessen kommer ikke klart frem.

Astma

Begrepet astma kommer fra gresk, og beskriver en form for tungpust. «Astma» har blitt brukt til å beskrive flere tilstander der tungpust har vært et symptom. For ca. hundre år siden ble astma først og fremst forstått som en psykisk sykdom. Dette endret seg gradvis etter hvert som resultatene fra obduksjonsstudier ble kjent.

Tidlige beskrivelser og funn

I 1922 publiserte Huber og Koessler i Archives of Medicine histologiske funn hos 21 pasienter som var døde av astmaanfall (3). Hovedfunnene var økt veggtykkelse i luftveiene, hypertrofi av glatt muskulatur, ødem i submukosa og en opphopning av



Patologiske og epidemiologiske studier av astma og kols går i retning av at det er to forskjellige sykdommer, men siden begge sykdommene er karakterisert ved kronisk inflammasjon i luftveiene, er det i noen tilfeller vanskelig å skille dem. FOTO: COLOURBOX.COM

eosinofile, nøytrofile og lymfoide celler i luftveiene. Lignende studier ble gjort senere, blant annet på ni voksne pasienter presentert i 1953 i Thorax av Houston et al (4), hvor slimplugging av større luftveier ble presentert, i tillegg til lignende funn som Huber og Koessler fant (TABELL 1). Blant de ni pasientene var fire funnet å ha kjent allergi, og hos seks var det en «psykologisk faktor».

Det metodologiske hovedproblemet var selvsagt at man ved obduksjonsstudier kun studerte de alvorligste tilfellene, og ikke sykdommen i tidlig fase. Med tilgang på fleksibel bronkoskopi endret dette seg. I 1985 presenterte Laitinen og medarbeidere den første studien på åtte astmapasienter med biopsier innhentet bronkoskopisk (5). Etter hvert ble det foretatt flere biopsistudier på pasienter med astma, og utover 80- og 90-tallet ble begrepet remodelering etablert. I motsetning til hos friske individer, fant man hos astmapasienter typiske forandringer i luftveiene. Typiske funn

er en generell fortykkelse av hele luftveisveggen, med markert fortykket basalmembran, hypertrofi av glatt muskulatur, ødem og økt vaskularitet i submukosa, hypertrofi av begercellene og kjertelceller i submukosa, og infiltrasjon av immunceller som eosinofile, nøytrofile og lymfocytter (FIGUR 1, SE S. 8).

Bronkoskopiske studier ga forståelse av hvordan luftveiene hos pasienter med astma var endret. Endringene var forenlig med trangere luftveier og økt slimproduksjon, og samstemmer derfor godt med det kliniske bildet. Et hovedproblem med disse studiene er at de viser hvordan luftveiene ser ut hos pasienter som har hatt astma en god stund, og ikke luftveier ved nyoppstått astma. Dette fordi store studier på pasienter med fersk astma er vanskelig å utføre. Astma hos flertallet starter i barndommen, og det er vanskelig å forsvare invasive studier på barn.

For mange sykdommer har medikamentenes effekt ført til teorier

om sykdomsmekanisme heller enn i motsatt rekkefølge. Så også i noen grad for astma, der vår forståelse er blitt formet av hvilke medisiner som har hjulpet, etter hvert som de har blitt brukt. På 50–60-tallet var hovedfokus i forståelsen av astma at astma var en sykdom med episodisk bronkospasme. Dette samstemte bra med reversibel natur, episoder med forverringer og hypertrofi av glatt muskulatur. Adrenalin og Isoprenalin hadde effekt på anfall, og utover 70-tallet kom teofyllin og inhalerte beta2-agonister, som virket relakserende på glatt muskulatur og avhjalp akutte anfall. Samtidig forklarte ikke dette influks av immunceller og hypertrofi av kjertelceller.

Utover 70-tallet skiftet fokuset til å betrakte astma som en allergisk sykdom, der spesielt de eosinofile cellene ble sett på som effektceller i senfase-reaksjonen ved akutt allergi. Forståelsen utover 80-tallet av astma som en inflammatorisk sykdom må ses i lys av inhalasjonssteroidenes gode effekt.

TABELL 1. Histologiske funn hos ni voksne pasienter som døde av astmaanfall. Fire av pasientene ble funnet å ha kjent allergi, hos seks fant man «psykologisk faktorer». (FRA HOUSTON ET AL. THORAX 1953 – GJENGITT MED TILLATELSE. (4))

CASE NR	ALDER (ÅR)	KJØNN	ALDER VED SYKDOMSDEBUT	FAMILIEHISTORIE	ALLERGI	PSYKOLOGISK FAKTOR	CYANOSE	EOSINOFIE	RESPIRATORISKE DEPRESSIVA
1	48	K	46	+	-	+	Ikke registrert	1450 per c mm	Paraldehyd dagen før dødsfall
2	33	K	16 (alvorlig fra 32)	Ikke registrert	-	-	+	-	Paraldehyd (28 ml i m) siste 24 timer
3	47	M	40	+	-	-	Litt	-	-
4	53	K	49	Ikke registrert	+	+	+	990 per c mm	Paraldehyd (5 ml i m) fem timer før dødsfall
5	53	K	52	-	-	+	Ikke registrert	651 per c mm	Paraldehyd (7 ml) oralt rett før dødsfall
6	64	K	42	-	+	+	..	896 per c mm	Sodium amytal, 3 korn (0,2 g) 1 time før dødsfall
7	26	K	22	+	-	+	+	-	Morfin, ½ korn (15 mg), 24 timer, og paraldehyd (5 ml i m) 2, timer før dødsfall
8	46	K	43	-	+	-	Ikke registrert	Ikke registrert	Morfin, ½ korn (10 mg), 35 timer før dødsfall
9	47	K	39	-	+	+	+	2,375 per c mm	-

Inhalasjonssteroider gir en generell demping av betennelsesreaksjonen i luftveiene, og reduserer sjansen for alvorlige anfall betraktelig (6).

Omtrent samtidig kom epidemiologiske studier som viste en markant økning i forekomsten av både allergi og astma, spesielt i engelskspråklige land (7, 8), noe som ga opphav til mange forskningsseminarer om årsaker til økningen i astmaprevalens utover 90-tallet. I dag synes dette fokuset å ha endret seg, noe som kan skyldes at forekomsten av astma muligens er lett fallende (9, 10), og at kolsepidemien har tatt over noe av forskningsfokuset.

Årsakssammenhenger og teorier

Selv om mange pasienter med astma har økt mengde av eosinofile celler i sputum eller celleveggen, er det mange pasienter som ikke har det, og overlapp med allergi er dårlig. I 1989 kom en viktig oppdagelse, som var med å forandre forskningsfokuset for astma fra de eosinofile

cellene til lymfocytene, og da spesielt T-hjelper (Th), eller CD4-cellene. Th-cellene utskiller små molekyler, kalt cytokiner, som signaliserer hvilken immunrespons andre celler skal bidra med.

I 1989 skjønnte man at det fantes forskjellige undergrupper av Th-celler, basert på hvilken cytokinprofil Th-cellene utskilte (11). Th-celler som utskilte i hovedsak cytokiner som interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-2 og IL-12 ble kalt Th1-celler, mens celler som skiller ut hovedsakelig IL-4, IL-5 og IL-13 ble kalt Th2-celler. Cytokinene som utskilles av Th1-celler, er viktige i mobiliseringen mot infeksjoner med bakterier og virus, mens cytokinene som skilles ut av Th2-celler, er viktige i mobiliseringen mot parasittinfeksjoner.

Samtidig hadde flere epidemiologiske studier vist at eldstefødte barn, enebarn og barn som vokste opp i byer, hadde større tendens til å få allergi (12, 13). I 1989 foreslo epide-

miologen David Strachan i en tosiders artikkel i British Medical Journal (14) at fraværet av infeksjoner i svært tidlig barndom kunne være en årsaksfaktor for allergi.

Etter hvert er denne teorien utviklet av både epidemiologer og immunologer, og kalles ofte hygienehypotesen. Selv om den først ble utviklet for å forklare allergi, er den utvidet til å gjelde en del andre sykdommer etter hvert. Relativt tidlig etter oppdagelsen av Th1- og Th2-polariseringen begynte immunologer å se på betydningen av polariseringen i fosterlivet.

Hygienehypotesen kan noe forenklet fremstilles slik: Det å være gravid innebærer å ha en stor mengde fremmede antigener i kroppen under svangerskapet. Flere mekanismer beskytter placenta og fosteret fra mors immunsystem; en slik mekanisme er at maternale Th-celler stimuleres i retning av en Th2-respons under graviditeten for å hindre stimulering av typiske Th1 effektorceller som CD8- og naturlige dreperceller (NK-celler). Placentas cytokiner påvirker fosterets Th-celler, og nyfødte har en iboende tendens til Th2-overvekt. Etter hvert som små barn blir utsatt for infeksjoner med virus og bakterier, blir barnets immunsystem stimulert til bedre utvikling av Th1-responser. Barn som lever i et overdrevent rent («hygienisk») miljø blir ikke stimulert til Th1-responser, og beholder en tendens til en Th2-overvekt som disponerer for allergisk respons ved senere eksponering for allergener.

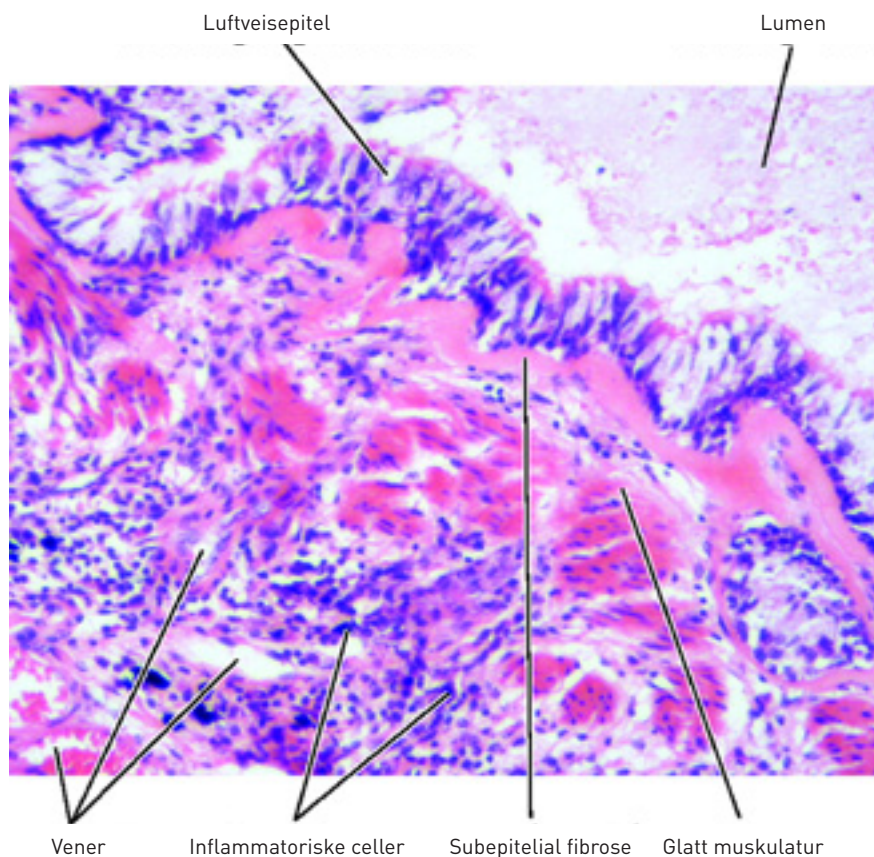
Studier på pasienter med astma viste at de hadde relativt flere Th2-celler enn Th1-celler i luftveiene, og hygienehypotesen er en populær forklaringsmodell også på årsak og fremvekst av astma (15).

Ubesvarte spørsmål

Hygienehypotesen er fortsatt kun en teori, og det er flere toneangivende dissenter og mange ubesvarte spørsmål (16). Den kanskje mest alvorlige mangel er hvordan ikke-allergisk astma skal forstås i et slikt paradigme. Pasienter med ikke-allergisk astma har en tilstand som ofte er klinisk identisk med allergisk astma, og f.eks. antall eosinofile celler i

FIGUR 1. Typiske funn i luftveiene hos astmapasienter som viser generell fortykkelse av hele luftveisveggen, med markert fortykket basalmembran, hypertrofi av glatt muskulatur, ødem og økt vaskularitet i submukosa, hypertrofi av begercellene og kjertelceller i submukosa, og infiltrasjon av immunceller som eosinofile, nøytrofile og lymfocytter.

[FRA HOMER R J, ELIAS J A PHYSIOLOGY 2005;20:28-35 - GJENGITT MED TILLATELSE]



sputum overlapper dårlig med om en astmatisk pasient har kjent allergi eller ikke. En betydelig andel astmatikere får astma i voksen alder, og ca. 15% av pasienter med astma har eksponeringer i yrkeslivet som årsak eller utløsende faktor (17). Selv om noen yrker innebærer eksponering for allergener (for eksempel matvareindustrien), så er mange eksponeringer vanskelig å klassifisere som allergiske. Det må med andre ord være patofysiologiske mekanismer som fører til et klinisk og sannsynligvis patologisk identisk bilde hos astmapasienter som har allergi og ikke har allergi.

Et annet ankepunkt er den usikre effekten av immunmodellerende behandling på remodelering (18). Dagens paradigme for astma sier at Th2-overvekt gir en feil immunrespons i luftveiene ved eksponering for allergener som kan gi en kronisk inflammasjon. Over tid fører kronisk inflammasjon til patologiske endringer i luftveiene som fortykket basalmembran, influks av immunceller, hypertrofi av kjertler, begerceller og glatt muskulatur; også kalt remodelering. Strukturelle endringer kunne forklare at astma er en kronisk sykdom. Teoretisk sett skulle immunmodulerende behandling som inhalasjonssteroider forebygge remodelering. Selv om effekten av inhalasjonssteroider på symptomer og som anfallsforebyggende behandling er uomtvistelige, er bevisene for steroider som remodeleringshemmende fortsatt relativt tynne.

Kols

Begrepet kols har de siste årene festet seg i befolkningen som en svært alvorlig sykdom med dødelig utgang. (Undertegnede har opplevd et par ganger at pasienter etter å ha fått diagnosen lungekreft har uttrykt takknemlighet for at det ikke var kols de hadde.)

Sykdommen kols har en mye kortere historie enn astma. Dette er dels fordi kols er så sterkt knyttet til inhalerte toksiske substanser som vi har blitt utsatt for i post-industriell tid, og dels fordi spirometret kun ble oppfunnet for 165 år siden – og da kun med måling av vital kapasitet.



Kols skyldes i stor grad inhalasjon av toksiske substanser som tobakksrøyk eller røyk i yrkeslivet og debuterer gjerne i voksen alder, men kun et mindretall av røykere utvikler kols. FOTO: COLOURBOX.COM

Tidlige beskrivelser og funn

En av de tidligste beskrivelsene av emfysem ble gjort av Laennec (kliniker, patolog og oppfinneren av stetoskopet). Han merket seg at flere pasienter med antatt astma ved obduksjon hadde lunger med svært volum og flere bullae, og mistenkte at dette hadde sammenheng med pasientenes symptomer (19).

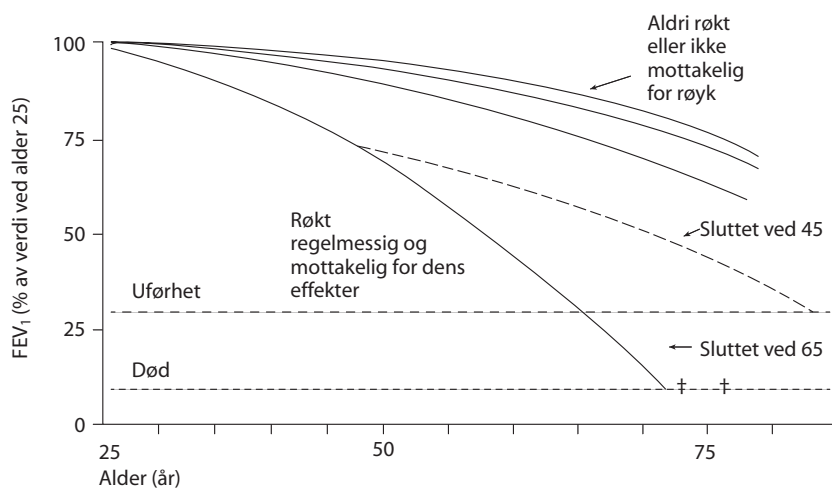
På 1940- og 50-tallet så man en økning i antall pasienter som fikk økende tungpust med alderen og økende tendens til hoste med oppspytt. Etter hvert som spirometrene ble mer sofistikerte og forsert ekspirasjon benyttet, ble det klart at en stor andel pasienter med disse symptomene hadde begrensninger i forsert ekspirasjon.

Komponentene i kols ble definert under en American Thoracic Society konferanse i 1962 (19), der kronisk bronkitt var en klinisk definert tilstand med daglig hoste med oppspytt i mer enn tre måneder i to år på rad. Emfysem ble definert anatomisk med tap av alveoli og økte alveolærvolum. Astma ble beskrevet som en tilstand med økt bronkial hyperreaktivitet til en rekke stimuli, altså en fysiologisk definisjon.

På slutten av 50-tallet hadde noen britiske forskere foreslått at luftforurensling, røyking og infeksjoner førte

til kronisk produksjon av sputum, og at dette over tid førte til tap av lungefunksjon. Dette ble etter hvert kjent som «The british hypothesis». Litt senere, i 1961, fremsatte en gruppe fra Nederland hypotesen om at emfysem, kronisk bronkitt og astma alle var forskjellige manifestasjoner av en felles underliggende sykdom eller sårbarhet, enten av genetisk karakter eller påvirket av miljøfaktorer. Denne hypotesen ble kjent som «The dutch hypothesis». Det fulgte en god del kontrovers omkring de to hypotesene; selv om de ikke utelukket hverandre, og ingen var komplette som årsaksteori eller patofysiologisk teori. Hovedkontroversen var om the dutch hypotesen innebar at astma og kols (kronisk bronkitt og emfysem) egentlig var en og samme sykdom.

Den kanskje mest betydningsfulle tidlige studien for kols ble utført i Vest-London på pasienter som ikke hadde kjent kols i utgangspunktet; mellom 1961 og 1969, av Fletcher og Peto (20). Planen var å følge over 1000 tilfeldig utvalgte arbeidsføre menn i åtte år med halvårlige kontroller; deriblant spirometri og spørreskjema om blant annet hoste med oppspytt. Målet var å se om personer med kronisk hoste med oppspytt hadde et større fall i forsert



FIGUR 2. Fletcher-diagrammet. En studie fra Vest-London blant tilfeldig utvalgte arbeidsføre menn viste ingen sammenheng mellom kronisk hoste med oppspytt og fall i lungefunksjon. Selv om røyking ikke var hovedutkomme i studien, fant man en betydelig forskjell i fall i lungefunksjon hos røykere og ikke-røykere. Eks-røykere hadde et fall omtrent på linje med ikke-røykere. (FRA FLETCHER OG PETO BMJ 1977 (REF. 21))

ekspirasjon i ett sekund (FEV_1), enn andre – noe som ville stemme med den britiske hypotesen. Til slutt klarte Fletcher og Peto å følge opp 792 menn i studien, men fant ikke en sammenheng mellom kronisk hoste med oppspytt og fall i lungefunksjon. I dag vil vi nok lure på om utvalgsstørrelsen var stor nok, men studien er mest kjent for et annet funn:

Selv om Fletcher og Peto ikke hadde røyking som hovedutkomme i studien, sammenlignet de fall i lungefunksjon hos røykere mot ikke-røykere, og fant en betydelig forskjell. De stipulerte at eks-røykere hadde et fall omtrent på linje med ikke-røykere, og publiserte i 1977 en idealisert figur over funnene i British Medical Journal (BMJ) (21). Figuren er i ettertid oftest betegnet som Fletcher-diagrammet (FIGUR 2).

Studien banet vei for det som i stor grad er dagens forståelse av utviklingen av kols; der de fleste mennesker har et «naturlig» tap av lungefunksjon med alderen, og pasienter som røyker eller blir utsatt for andre luftveisagens, har et akselerert tap, med utvikling av kols som resultat.

Patologiske funn

Mens de patologiske funnene ved astma stort sett går på remodellering av luftveiene, er tap av alveoli og volumendring av alveoli (emfysem-komponenten) typisk ved kols. Distribusjonen er flekkvis, selv om

tendensen til å få store bullae er størst i lungetoppene. Tap av alveoli gir samtidig tap av elastisk støttevev rundt spesielt de små luftveiene, som gjør at de kollapser lettere ved økt intratorakalt trykk, som under ekspirasjonen. Samtidig ses en inflammasjon i de små luftveiene hos kolspasienter, ofte litt mer perifer enn det som er typisk for astma. Hypertrofi av begerceller og noen kjertler med overproduksjon av mukos er vanlig, men det ses også infiltrasjon av betennelsesceller, spesielt nøytrofile og makrofager (22). Hos pasienter med svært langtkommet kols ses også infiltrasjon av B-cellelymfocytter omkring luftveiene. Basalmembranen er fortykket som ved astma, men i mindre grad, og det er mindre hypertrofi av glatt muskulatur (23).

Et problem ved biopsistudier på kols er at distribusjonen av patologiske endringer varierer en god del fra område til område i lungene. Sykdommen er svært heterogen, både med tanke på kliniske manifestasjoner, forløp, og anatomisk distribusjon av endringer, vist for eksempel ved radiologiske funn ved høyoppløsnings-CT (high-resolution computed tomography, HRCT) av thorax.

Retningslinjer for diagnose og behandling

Tap av lungefunksjon i form av nedsatt forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund (FEV_1) er et konsistent funn,

og fortsatt den viktigste prognostiske faktor kjent ved kols. I mange år var forskning på kols underprioritert sammenlignet med forskning på astma, og kols var underdiagnostisert i mange land. Dels for å bidra til økt oppmerksomhet på det alvorlige helseproblemet kols er, og dels for å forenkle og bedre diagnostikken, samlet en gruppe klinikere og forskere seg i det som kalles the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). GOLD-gruppen har regelmessige konsensussmøter og publiserer en svært toneangivende rapport, som tar for seg definisjon og årsak til kols, og gir retningslinjer for behandling (2). Helt toneangivende har klassifikasjonen av kols i forskjellige stadier, GOLD-stadium I-IV, vært.

GOLD-retningslinjene har gjennomgått flere revisjoner og debatteres fortsatt heftig. Styrken er at enkle og globalt samkjørte retningslinjer utvilsomt har økt klinisk og forskningsmessig fokus på kols. Svakheten er at kols defineres nesten utelukkende på grunnlag av spirometri, noe som nødvendigvis må bli en stor forenkling for en heterogen sykdom. Spesielt bruken av FEV_1 /FVC-ratio under 0.7 («fixed ratio») som eneste kriterium for å få diagnosen kols har vært kontroversiell. Flere studier har vist at FEV_1 /FVC-ratio faller med alderen, og en slik fixed ratio må nødvendigvis føre til overdiagnostisering av kols. Det er også usikkert om ratio under 0.7 har betydning når FEV_1 og FVC i prosent av forventet verdi er høye, for eksempel over 100%, som ved tidligere definisjons GOLD-stadium 0. Tanken var at denne gruppen representerte en gruppe med tidlig kols eller økt risiko for senere kols. Problemet er at det er lite evidens for at denne gruppen har økt risiko for kols. Kategorien kols-grad 0 er nå tatt ut, og det vurderes å erstatte fixed ratio på 0.7 med for eksempel «lower limit of normal» (en potensielt aldersjustert ratio mellom FEV_1 og FVC). Den viktigste endringen i siste GOLD-klassifikasjon av desember 2011 er imidlertid at behandlingen skal styres også etter symptomer og hyppigheten av forverringer («eksaserbasjoner») i tillegg til spirometri (2).

Astma og kols – hva nå?

Et annet problem med kols definert utelukkende på grunnlag av spirometri er at mange pasienter med astma vil oppfylle kriteriene for å ha kols. Dette har ført til en debatt om astma er en risikofaktor for kols, og i noen grad blåst liv i debatten om det er overlapp mellom de to sykdommene. Patologisk-anatomisk og epidemiologisk går de fleste studier i retning av at det er to forskjellige sykdommer, men siden begge er sykdommer med kronisk inflammasjon i luftveiene, er det i noen tilfeller vanskelig å skille dem. I en studie på 50 pasienter med kjent astma og 50 med kjent kols ble det tatt bronkoskopiske biopsier som ble blindet og fremlagt for tre erfarne lungepatologer (24). Overensstemmelsen mellom vurderingene fra de tre patologene på om det dreide seg om astma og kols var svært dårlig. Ingen av patologene klassifiserte spesielt riktig. Funn av eosinofili fikk patologene til å definere sykdommen som astma nesten alltid, men forekomsten av eosinofili viste seg å være lik hos pasienter med kjent astma og kjent kols. Andre studier på eosinofili i sputum har vist liten evne til å skille allergisk fra ikke-allergisk astma.

Problemer med å skille astma og kols kjenner vi fra klinikken også, der spesielt røykere som debuterer med obstruktivitet i voksen alder, kan være vanskelig å klassifisere som å ha astma eller kols.

Hovedårsaken til at sykdommene i noen grad ligner hverandre er inflammasjon i luftveiene, med tungpust og forekomst av infeksjonsutløste forverringer. Forskjellene i epidemiologi, årsaksfaktorer, effekt av behandling og patologi er så store at de fleste forskere fortsatt holder på at det er to forskjellige sykdommer. Men likhetene har fokusert forskningen på spørsmål omkring hva som er utløsende faktor for inflammasjonen, og om inflammasjonen er en årsaksfaktor eller konsekvens av sykdommen (25). Kun et mindretall av røykere utvikler kols, og mange astmatikere har ikke kjent allergi. Jakten er i gang på andre faktorer som kan stimulere til inflammasjon, og muligens remodellering. Økt oppmerksomhet fremover vil trolig rettes mot betydningen av epitel-funksjonen i luftveiene, og

oppdagelsen av luftveis-mikrobiomet. Sannsynligvis henger disse sammen. Epitelskade er typisk både ved astma og kols, og epitelcellene er aktive produsenter av flere signalsubstanser som kan påvirke inflammasjonen (26). En kan tenke seg at gjentatte infeksjoner og inhalerte toksiske substanser kan gi epitel-skade. Inflammasjonen kan ses på som reparasjon av skadd epitel, men det pleier ikke å gi varig vevsskade. Immunsystemet er utviklet for å håndtere fremmede agens som potensielt kan gi infeksjon. Inflammasjonen ved kols er til forveksling lik inflammasjonen ved en lavgradig pneumoni, og det har lenge vært kjent at luftveiene hos pasienter med alvorlig kols ofte er kolonisert med potensielt patogene mikrober. Det har vært, og er, usikkert om det er en konsekvens av strukturell skade på lungene eller en årsak. Sannsynligvis er det litt av begge deler.

En potensielt revolusjonerende forståelse er funnet av et pulmonalt mikrobiom (27). En har lenge antatt at nedre luftveier hos friske mennesker var sterile. Ny teknikk med high-throughput-sekvensering av mikrobielt genom har vist at det ikke er tilfelle. Over 90% av mikrobielt DNA/RNA i luftveiene, kommer fra mikrober som ikke lar seg dyrke på tradisjonelle metoder. Funn fra pasienter med cystisk fibrose tyder på at man ved alvorlig sykdom ser en endring i det som er det normale mikrobiomet, i retning av at noen species får stor overvekt i forhold til normalfloraen. Dette synes knyttet nært til graden av inflammasjon og åpner helt nye muligheter for forskning på årsaker til alle lungesykdommer, inkludert astma og kols.

Konklusjon

Astma og kols er to forskjellige sykdommer, som av og til er vanskelig å skille klinisk. De har fellestrekk i form av kronisk inflammasjon i luftveiene, og de eksakte mekanismene som fører til inflammasjon og remodellering er fortsatt ikke fullstendig forstått. I de siste tre årene har man sett økt interesse omkring forskning på epitel-skade og sammensetningen av et eget luftveis-mikrobiom som mulige patogenetiske mekanismer for begge sykdommer.

REFERANSER

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2011.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. www.goldcopd.org 2011.
3. Huber HL, Koesler KK. The pathology of bronchial asthma. *Archives of Internal Medicine* 1922; 30, 689–760.
4. Houston JC, De Navasquez S, Trounce JR. A clinical and pathological study of fatal cases of status asthmaticus. *Thorax* 1953; 8, 207–13.
5. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131, 599–606.
6. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006; 148, 245–54.
7. Taylor B, Wadsworth J, Wadsworth M, Peckham C. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939–45 war. *Lancet* 1984; 2, 1255–7.
8. Infante-Rivard C, Esnaola Sukia S, Roberge D, Baumgarten M. The changing frequency of childhood asthma. *J Asthma* 1987; 24, 283–8.
9. Asher MI, Stewart AW, Clayton T et al. Has the prevalence and severity of symptoms of asthma changed among children in New Zealand? ISAAC Phase Three. *N Z Med J* 2008; 121, 52–63.
10. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010; 103, 98–106.
11. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7, 145–73.
12. Kaplan BA, Mascie-Taylor CG, Boldsen J. Birth order and health status in a British national sample. *J Biosoc Sci* 1992; 24, 25–33.
13. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149, 358–64.
14. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj* 1989; 299, 1259–60.
15. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002; 2, 132–8.
16. Weiss ST. Asthma in early life: is the hygiene hypothesis correct? *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84, 475–76.
17. Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS. Occupational airborne exposure and the incidence of respiratory symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166, 933–8.
18. Murray CS. Can inhaled corticosteroids influence the natural history of asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8, 77–81.
19. TL P. The history of COPD. *Journal of COPD* 2006; 1, 3–14.
20. Fletcher CM, Peto R, Tinker CM. A comparison of the assessment of simple bronchitis (chronic mucus hypersecretion) by measurements of sputum volume and by standardized questions on phlegm production. *Int J Epidemiol* 1974; 3, 315–19.
21. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1, 1645–8.
22. O'Donnell R, Breen D, Wilson S, Djukanovic R. Inflammatory cells in the airways in COPD. *Thorax* 2006; 61, 448–54.
23. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350, 2645–53.
24. Bourdin A, Serre I, Flamme H et al. Can endobronchial biopsy analysis be recommended to discriminate between asthma and COPD in routine practice? *Thorax* 2004; 59, 488–93.
25. Holgate ST. Has the time come to rethink the pathogenesis of asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10, 48–53.
26. Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev* 2011; 242, 205–19.
27. Han MK, Huang YJ, Lipuma JJ et al. Significance of the microbiome in obstructive lung disease. *Thorax* 2012; 67, 456–63.