

Allvarliga och mångfasetterade följder av användning av lustgas

INTRODUKTION TILL TRE FALLRAPPORTER OM LUSTGAS

För den som rör sig i Göteborgs stadsmiljö och ser kringslängda lustgastuber och klistermärken som uppmanar till dygnet runt-beställning av lustgas är det uppenbart att bruket av gasen i russyfte har accelererat kraftigt under senare år. Parallellt med detta följer ökad uppmärksamhet kring dess toxicitet. I detta nummer av Läkartidningen rapporterar Wekim et al, Lettström et al och Siddiqui et al om tre patienter som drabbats av svåra följder efter att ha använt lustgas.



Staffan Svensson, specialist i allmänmedicin och klinisk farmakologi, Närhälsan Hjällbo vårdcentral, Göteborg
 ● staffan.svensson@pharm.gu.se



Magnus Johansson, specialist i neurologi, Neurologen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

väcker frågan huruvida lagen om vård av missbrukare i vissa fall (LVM) borde kunna tillämpas även på lustgasbruk, något vi återkommer till nedan.

Symtombilden i de tre fallen överlappar betydligt, med psykiska och neurologiska symptom i samtliga och i Siddiqui et al även utbredd, livshotande trombotisering (Tabell 1). Andra gemensamma drag är långa inläggningar, kvarstående symptom och normala till lindrigt sänkta B₁₂-nivåer, i motsats till initialt skyhöga men sedan snabbt fallande homocysteinvärden, se Figur 1 i Wekim et al. Just detta att patienterna kan

ha galopperande funktionell B₁₂-brist trots synbarligen normala serumnivåer av B₁₂ utgör kanske den största diagnostiska fallgruppen vid utredning av lustgastoxicitet. Förklaringen ligger i att laboratorieanalysen även mäter inaktiverat B₁₂ [4].

Lustgas har flera toxiska effekter. Den mest välkända är att gasen irreversibelt oxiderar koboltjonen i vitamin B₁₂ [5, 6]. Detta leder till funktionell B₁₂-brist och bromsar metionin- och folsyracyklerna, där B₁₂ är en nödvändig kofaktor (Figur 1). Till följd av detta hämmas metylering av cellulärt RNA, DNA och en rad proteiner, vilket i sin tur stör bland annat myelinsyntesen [7-9]. Homocystein stiger kraftigt och fungerar därmed som biomarkör för lustgasbruk. Även metylmalonat stegas, men förefaller inte vara en lika tillförlitlig biomarkör, då nivån till skillnad från homocystein kan vara normal hos patienter som tar B₁₂-substitution under fortsatt användning av lustgas [9].

Den kliniska bilden är likartad den vid vitamin B₁₂-malabsorption, pernicios anemi, men vid lustgastoxicitet är de neurologiska/psykiska symtomen vanligen mer framträdande än de hematologiska [10], något som kan sammanhånga med relativt god tillgång på folsyra [4, 11]. Så var också fallet i de tre fallrapporterna, där det endast i Wekim et al förelåg nämnvärd påverkan på blodbilden (Tabell 1). Hyper-

homocysteinemi utgör en förmodad orsak till trombos (se referenser i Siddiqui et al). Det noteras också att patienter inte sällan drabbas av psykosymtom utan synbar neurologisk påverkan, se diskussion i Lettström et al.

I **inledningen** nämndes lustgasbrukets alltmer synliga avtryck i stadsmiljön, och Siddiqui et al åskådliggör den skarpa

»Fallen har mycket gemensamt med varandra och med det fall vi beskrev i fjol ...«

stegringen av ärenden hos Giftinformationscentralen.

För att få en uppfattning om konsumtionen i Sverige vände vi oss till Statistikmyndigheten SCB, som hänvisade till sökning på koden för kväveoxider i sin databas [12]. Inhemsk framställning anges där vara noll under senare år, medan importen sedan 2015 har ökat kraftigt (Figur 2). Under perioden 1995-2014 var medelimporten 5,7 ton per månad (standardavvikelse [SD] 5,1), medan den sedan 2015 varit i genomsnitt 46,5 (SD 29,3) ton per månad. Under en 12-månadersperiod, till och med mars 2023, importerades i genomsnitt 99,8 (SD 21,9) ton lustgas per månad, vilket skulle räcka till drygt 12 miljoner 4-litersballonger [3]. Nu används knappast hela volymen i russyfte, men det finns oss veterligen ingen uppenbar förklaring till importökningen i vare sig industri eller restaurangnäring. Läsare med försäkningsar i dessa branscher uppmanas bidra med upplysningar!

Just att lustgas har flera legitima tillämpningar försvårar åtgärder mot dess användning som rusmedel [13]. Gasen är än så länge fritt tillgänglig att inhandla och använda, men i takt med att allt fler unga människor skadas frågar man sig i

Fallen har mycket gemensamt med varandra och med det fall vi beskrev i fjol [1] - patienterna är i 20-årsåldern och har under längre tid intagit kopiösa mängder lustgas (Tabell 1). Hur mycket det rör sig om poängteras av Siddiqui et al, vars patient konsumerade upp till 12 600-gramstuber per dygn, motsvarande 20 timmars lustgasanestesi. Detta motsvarar 3 700 liter eller drygt 900 ballonger à 4 liter [2], och som jämförelse kan nämnas att den nederländska giftinformationscentralen definierar bruk av >50 sådana ballonger per tillfälle som »heavy use» [3].

Vad som driver unga människor till sådan extrem användning är oklart. Lettström et al framhåller att den kliniska bilden ur ett missbruksperspektiv är snarlik den vid andra beroendetillstånd. Detta

HUVUDBUDSKAP

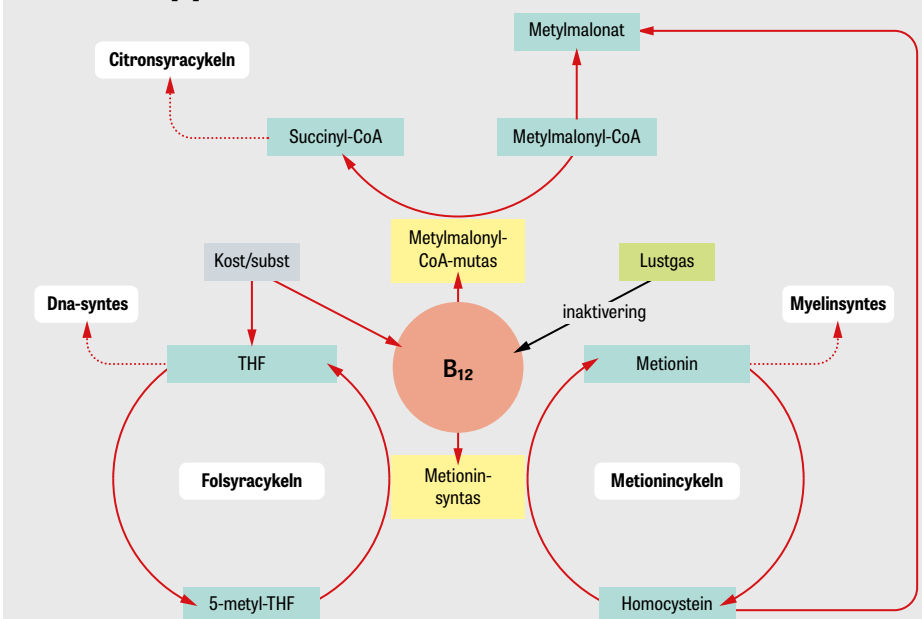
- Tre fallbeskrivningar illustrerar lustgasanvändningens allvarliga och mångfasetterade följder - neurologiska, psykiatriska, hematologiska och tromboemboliska.
- Import av lustgas till Sverige har ökat från i genomsnitt <10 ton per månad före 2015 till omkring 100 ton per månad sistlidna året.
- Socialdepartementet utreder hur användningen av lustgas i berusningssyfte ska motverkas.

TABELL 1. Sammanfattning av de tre fallbeskrivningarna, urval av uppgifter

	Wekim et al	Letström et al	Siddiqui et al
● Ålder (år)	Kring 20	18	21
● Debutsymtom	Uttalad trötthet	Akut psykos	Dyspné
● N ₂ O-konsumtion* (omräknat g/dygn)	5 år dagligen; 1 år 10–15 små, 1–2 stora tuber/dygn (680–1320)	1 år 1–2, upp till 12 stora tuber/dygn (600–7200)	4 månader 6–12 stora tuber/dygn (3600–7200)
● Symtom			
– Psykiska	Konfusion, psykostillstånd	Paranoida/grandiosa vanföreställningar	Intermittent förvirring, konfabulering
– Neurologiska	Falltendens, distal polyneuropati, ataxi	Ofrivilliga huvud- och handryckningar	Bilaterala parestesier i ben, yrsel, svaghet, sedan dysfasi, motorikbortfall
– Övriga	Lindrig pancytopeni	–	Hypoxi, takykardi, lungemboli och stroke
● Radiologi	Ospecifika fynd MR hjärna	Normal DT hjärna	Lungemboli, hjärttrombos, basilaristrombos, cerebrala infarkter (MR/DT/UCG)
● P-homocystein (µmol/l, ref <15)	205 (debut) → 11 (dag 15)	106 (debut) → 46 (1 vecka)	78 (debut) → snabb normalisering
● S-kobalamin (pmol/l, ref 150–600)	110	203	500
● S-metylmalonat (µmol/l, ref <0,37)	9,0	1,66	–
● Inläggning	7 veckor	2 veckor + vid återfall 5 dagar	>3,5 månader
● Sekvele	Kvarstående minnespåverkan, mental uttrötthet (ett halvår)	Återställd	Kvarstående motorisk påverkan (ett kvartal)

* Data om konsumtion är mycket ungefärliga. En stor lustgasub innehåller drygt 600 gram N₂O (305 liter) och en liten tub/patron cirka 8 gram (4,1 liter) [5].

FIGUR 1. Effekten av lustgas (N₂O) på metabolism involverande vitamin B₁₂ (kobalamin), förenklad från [9].



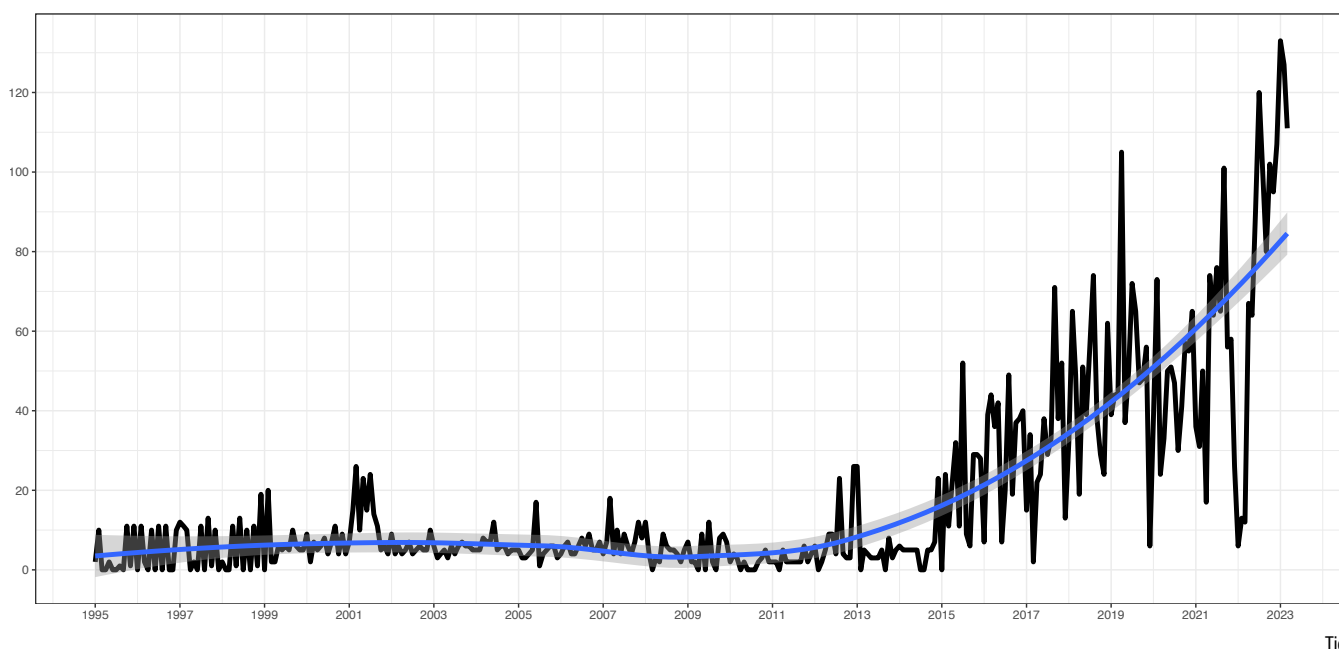
► B₁₂ är en nödvändig kofaktor för enzymerna metioninsyntas och metylmalonyl-CoA-mutas. Lustgas inaktiverar B₁₂ så att interaktionen med dessa enzymer inte fungerar normalt. Metioninsyntas inaktiveras irreversibelt, och nyproduktion av enzymet krävs för att återfå normal metioninproduktion. Metylmalonyl-CoA-mutas blir också inaktiverat, men tycks endast behöva nytt normalt B₁₂ för att återfå sin funktion. Följden av enzyrnas hämning blir att viktiga reaktioner inhiberas och att homocystein och metylmalonat ansamlas. I metionincykeln överför komplexet metioninsyntas-B₁₂ normalt en metylgrupp till homocystein, som då omvandlas till metionin. Detta är första steget i en kedja som bland annat försörjer myelinsyntesen med byggstenar i form av metylgrupper. När metionincykeln bromsas uppkommer demyeliniserings-skador. I folsyracykeln omvandlas tetrahydrofolat (THF) till 5-metyl-THF, som sedan via metioninsyntas-B₁₂ återgår till THF. 5-metyl-THF är källan till de metylgrupper som metionincykeln skickar vidare till myelinsyntesen. 5-metyl-THF kan till skillnad från THF inte användas vid DNA-syntes, vilket (såvida folsyra inte tillförs via kosten) bland annat leder till benmärgshämning. I mitokondrierna katalyserar metylmalonyl-CoA-mutas, i närvaro av B₁₂, omvandling av metylmalonyl-CoA till succinyl-CoA, vilket sedan matas vidare in i citronsyracykeln. Hämning av enzymet leder till ansamling av metylmalonat, vilket också ökar till följd av homocysteins metabolisering till detta via cystation och alfa-ketosmörnsyra.

många länder om detta är hållbart. Skärpningen av den nederländska lagstiftningen berörs i fallrapporterna; i Nederländerna har antalet förgiftningar ökat exponentiellt mellan 2010 och 2020 [3]. Lustgas anses dessutom ha varit en bidragande

»... industri eller restaurang-näring. Läsare med försänkningar i dessa branscher uppmanas bidra med upplysningar!«

faktor i 1800 trafikolyckor under de senaste tre åren [14]. I Danmark, Finland, Nya Zeeland samt delar av Storbritannien och USA finns restriktioner av lustgasförsäljning till allmänheten [13]. En nylig brittisk utredning förordar upplysningskampanjer, hälsovarningar på förpackningarna och åtgärder mot »non-legitimate supply«, till exempel stängning av webbplatser [2]. I Sverige tillsatte Socialdepartementet 2022 en utredning, som ska redovisas hösten 2023, om hur användningen av lustgas i berusningssyfte ska motverkas [13].

Ton importerade kväveoxider per månad



Figur 2. Månadsvis import (ton) av lustgas till Sverige under perioden 1995–2023 (svart linje), med utjämningsfunktion (blå linje med grått 95 procents konfidensintervall). Källa: SCB:s statistikdatabas, sökning på 8-siffrig KN-kod »28112930 Kväveoxider«.

Det ökande bruket väcker också frågor om hantering i sjukvården och tillämpning av LVM.

Här är det på sin plats att återknyta till den unga man med neurologiska symtom som vi rapporterade om 2022 [1]. Dessvärre återföll han senare samma år i lustgas-

»... beroendemottagning ... nekade remissen med hänvisning till ... att bruket av lustgas inte faller inom specialpsykiatriens uppdrag.«

missbruk med förvärrade symtom och blev föremål för den anmälan till socialnämnden om tvångsvård enligt LVM som beskrivs av Lettström et al. Dessa författare lyfter fram likheten mellan lustgasbrukande patienters beteende och det vid bruket av kända beroendeframkallande substanser. Vår patient kunde dock inte omhändertas enligt LVM, då det enligt två

domstolar saknades lagligt stöd – lustgas är varken alkohol, narkotika eller flyktigt lösningsmedel. Därefter remitterades han till beroendemottagning, som dock nekade remissen med hänvisning till ett verk-samhetsbeslut om att bruket av lustgas inte faller inom specialpsykiatriens uppdrag.

Patienten följs emellertid upp vid Hjällbo vårdcentral och rapporterar i skrivande stund att symtomen blivit bättre efter fysioterapeutisk rehab. Hans bedömning är att lustgas är en beroendeframkallande drog, både baserat på egen erfarenhet och på vad han sett i sin omgivning. Han beskriver att »tiden går fort« när man använder gasen, vilket kan göra det mycket svårt att sluta.

Förhoppningsvis kommer Socialdepartementet att reda ut hur samhället ska motverka skador av lustgas som rusmedel. I väntan på effektiva åtgärder är det viktigt att läkarkåren håller sig à jour om diagnosen och samlar underlag för opinionsbildning, något de tre fallrapporterna i detta nummer är utmärkta exempel på. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2023;120:23116

REFERENSER

1. Svensson S, Karbassi A, Johnsson M. Omfattande inhalationsbruk av lustgas gav ryggmärgsskada. *Läkartidningen*. 2022;119:21200.
2. ACMD (Advisory Council on the Misuse of Drugs). Nitrous oxide - updated harms assessment. 6 mar 2023 [uppdaterat 22 jun 2023]. *ACMD_Nitrous_Oxide_Report_06_March.pdf*
3. van Riel AJHP, Hunault CC, van den Hengel-Koot IS, et al. Alarming increase in poisonings from recreational nitrous oxide use after a change in EU-legislation, inquiries to the Dutch poisons information center. *Int J Drug Policy*. 2022;100:103519.
4. Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, et al. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency - clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021;58(6):399-429.
5. Chanarin I. Cobalamins and nitrous oxide: a review. *J Clin Pathol*. 1980;33(10):909-16.
6. Lindstedt G. Lustgas kan utlösa kobalaminbrist. Vitamin B12 enkelt och billigt motmedel. *Läkartidningen*. 1999;96(44):4801-5.
7. Hathout L, El-Saden S. Nitrous oxide-induced B12 deficiency myelopathy: perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B12. *J Neurol Sci*. 2011;301(1-2):1-8.
8. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-11.
9. Chevalier-Curt MJ, Grzych G, Tard C, et al. Nitrous oxide abuse in the emergency practice, and review of toxicity mechanisms and potential markers. *Food Chem Toxicol*. 2022;162:112894.
10. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):949-60.
11. Viña JR, Davis DW, Hawkins RA. The influence of nitrous oxide on methionine, S-adenosylmethionine, and other amino acids. *Anesthesiology*. 1986;64(4):490-5.
12. Statistiska centralbyrån. Sveriges officiella statistik. Varuimport från samtliga länder efter varugrupp KN 2,4,6,8-nivå och handelspartner, sekretessrensad, ej bortfallsjusterat. Månad 1995M01-2023M06. https://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START_HA_HA0201_HA0201B/ImpTotalKNMan/
13. Dir 2022:111. En trygg uppväxt utan alkohol, tobak och nikotinprodukter. Stockholm: Socialdepartementet; 2022.
14. Fowler S. Netherlands to ban laughing gas from January. *BBC News*. 15 nov 2022. <https://www.bbc.com/news/world-europe-63634557>