

# Lustgas kan utlösa kobalaminbrist

Vitamin B<sub>12</sub> enkelt och billigt motmedel

**Lustgas kan ge neurologiska och hematologiska störningar på grund av dess benägenhet att komplexbindas till kobolt(I) i metioninsyntasets kofaktor metylkobalamin. Detta leder till irreversibel oxidation av kofaktorn och inaktivering av enzymet. Bildning av aktivt enzym kräver nysyntes av enzymprotein och tillgång till kobalaminer (vitamin B<sub>12</sub>).**

**Patienter som har låga eller marginella kobalamindepåer – vanligt hos äldre – löper risk för centralnervösa och perifera neurologiska symtom om de utsätts för lustgasanestesi. Detta skulle kunna motverkas genom behandling med vitamin B<sub>12</sub> i god tid före operationen. Behandlingen, som är enkel och billig, bör ges till patienter som löper stor risk att utveckla kobalaminbrist.**

I Läkartidningen 16/99 framhålls att risken för perifera nervskador i samband med anestesi och operation sannolikt är undervärderad [1]. Det finns anledning att även framhålla den påverkan som lustgas – vid anestesi eller missbruk – har på omsättningen av vitamin B<sub>12</sub>.

## **Megaloblastiska förändringar konstaterades för 40 år sedan**

År 1956 beskrevs från Blegdamhospitalet i Köpenhamn att långvarig lustgasanestesi, dvs under fem till sex dygn eller mer, kunde inducera en svår benmärgshämning hos patienter som behandlades för tetanus. Den laboratorie-

## **Författare**

GÖRAN LINDSTEDT

professor, överläkare, avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetsjukhuset, Göteborg.

mässiga bilden liknade den vid pernicios anemi [2].

Under de följande åren gjordes en rad djurexperimentella studier som bekräftade att lustgas kan påverka benmärgen.

Lustgasanestesi under koronar bypass-kirurgi visades i slutet av 1970-talet kunna leda till en megaloblastisk hematopoes och abnormt deoxyuridinsuppressionstest, talande för påverkan på vitamin B<sub>12</sub>-beroende system. Normalisering av tymidinsyntesen skedde när vitamin B<sub>12</sub> tillsattes mediet vid denna undersökning [3].

## **Neurologiska effekter kända sedan 20 år tillbaka**

Neurologisk påverkan av lustgas beskrevs samtidigt av två grupper i slutet av 1970-talet [4-6]. Det rörde sig här om sammanlagt 16 patienter, vilka missbrukat lustgas. Likheten i symptomatologi med kobalaminbrist framhölls; två patienter visade sig också ha låga koncentrationer av kobalaminer i serum.

Ytterligare fall av neurologisk påverkan efter missbruk av lustgas har beskrivits [7-11].

## **För tio år sedan fann man nervskador**

Schilling beskrev 1986 två fall av neurologiska symtom som debuterat efter lustgasanestesi [12]. Neurologiska skador, som ibland blir bestående trots behandling med vitamin B<sub>12</sub>, kan alltså ses hos lustgasexponerade patienter med låga kobalamindepåer även om exponeringstiden är kort, någon eller några timmar.

Tabell I redovisar beskrivna fall hos vilka kobalaminbrist kunde påvisas eller var sannolik [12-24].

En patient var vegetarian sedan tio år tillbaka. Av de övriga 14 patienterna hade nio sannolik eller säkerställd atrofisk gastrit, varav en hade vegetarisk kost som en sannolikt bidragande faktor. Två patienter hade Mb Crohn respektive hade genomgått ileumresektion, medan det i två fall inte fastställdes något sjukdomstillstånd med risk för kobalaminbrist. En ung patient hade exponerats dagligen för lustgas på grund

**Tillstånd förknippade med ökad risk för utveckling av brist på vitamin B<sub>12</sub>**

*Nedsatt födotillförsel*  
Vegandiet

*Nedsatt absorption från tarmkanalen*  
Kronisk atrofisk gastrit  
Långvarig behandling med syra-reducerande medel  
Inflammatorisk tarmsjukdom (celiak, dermatitis herpetiformis, Mb Crohn-ileit)  
Operativa ingrepp i mag-tarmkanalen (gastrektomi, tarmresektion)

*Ökad förbrukning i tarmen*  
Inälvsmask  
Bakteriell överväxt

av ortopediska åtgärder för multipla frakturer.

## **Lustgas påverkar metylkobalaminberoende enzym**

År 1978 visade Deacon och medarbetare att enzymet metioninsyntas (N<sup>5</sup>-metyltetrahydrofolat – homocysteinmetyltransferas, EC 2.1.1.13) inaktiveras av lustgas [25]. Detta enzym har metylkobalamin som koenzym (Figur 1).

Allen-gruppen i Denver, Colorado, visade 1981 att lustgas har en rad effekter på leverenzymet, också i ett djurexperimentellt arbete. Snabb hämning sågs av metioninsyntas, liksom förträngning av dess koenzym, omvandling av koenzymet till inaktiva kobalaminanaloger, långsam utveckling av kobalaminbrist och långsamt uppträdande sänkning av aktiviteten av metylmalonyl koenzym A-mutas (EC 5.4.99.2) [26]. Den senare påverkan leder till förhöjd koncentration av metylmalonat i blodplasma och urin.

Hämningen av metioninsyntas (Figur 1) leder till förhöjda koncentrationer av homocystein i vävnad och blodplasma samt minskad tillgång till metionin.

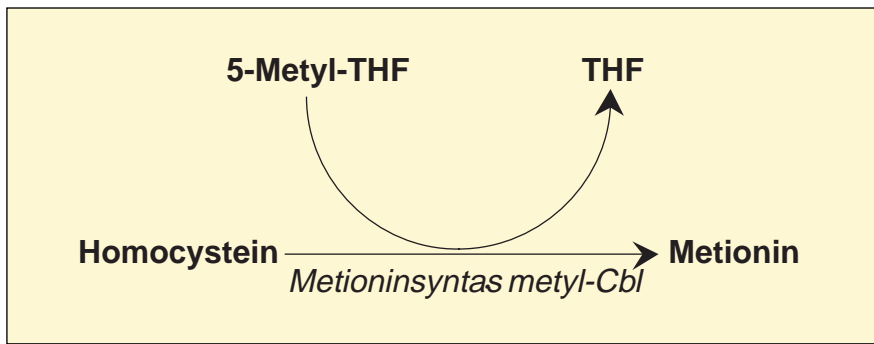
Mekanismerna för inaktivering av såväl kofaktor som enzymet metioninsyntas är sannolikt följande:

Lustgas, N<sub>2</sub>O, kan komplexbindas

**Tabell I.** Rapporterade fall av neurologisk störning efter operation med lustgasanestesi.

Patient, kön och ålder	Tid för exponering för lustgas	Neurologiska symtom och fynd efter operation: klinisk effekt av B <sub>12</sub> -behandling	Diagnos <sup>1</sup> och relevanta laboratorievärden
Kvinna 34 respektive 36 år [12] (2 exponeringstillfällen)	1 h 30 min resp ? min	Ca sju veckor efter andra operationen debut av känselnedsättning i armar och ben med gångsvårigheter samt nedsatt vibrationssinne. Klar förbättring under behandling.	Mb Crohn. Före operation B-EVF 38% B-MCV 92 fl, S-B <sub>12</sub> <70 pmol/l.
Kvinna 58 år [12]	1 h 30 min resp ? min	Sex veckor efter första operationen debut av parestesier i fötterna samt gångsvårigheter. Efter andra operationen tilltagande nedsättning av propriosensibiliteten samt oförmåga till koordination av handrörelser. Klar förbättring under behandling.	Sannolikt atrofisk gastrit (positivt Schillingtest). Före första operationen B-EVF 30%, B-MCV 76 fl.
Kvinna 76 år [13]	2 h 15 min	Efter operationen tilltagande trötthet, parestesier och svaghet i armarna.	Tidigare ileumresektion. B <sub>12</sub> -behandling hade insatts på grund av anemi, men nu utan behandling. Före operation B-MCV 114 fl.
Kvinna 54 år [14]	2 h 15 min	Två veckor efter operationen markant progress av myelopati med spastisk parapares, urinretention, fascikulationer i bukmuskulaturen och synstörningar. Kvarstående behov av uretrakateter samt gångstöd trots behandling.	Atrofisk gastrit med pernicios anemi. Före operation B-Hb 122 g/l, B-MCV 122 fl, S-B <sub>12</sub> <30 pmol/l.
Kvinna 46 år [14]	2 h	Efter operation bl a gångsvårigheter, yrsel och synstörningar. Klar förbättring under behandling.	Diagnos okänd. Under efterförloppet B-EVF 42%, B-MCV 105 fl och S-B <sub>12</sub> ca 70 pmol/l (liknande värden sågs före operation).
Man 59 år [15]	3,5 h	Tre veckor efter operation debut av kraftlöshet och yrsel samt kraftnedsättning i benen. Snabb progress, inom tio dygn oförmögen att gå med stöd. Måttlig konfusion. Normal under behandling.	Diagnos okänd. Före operation B-Hb 137 g/l och B-MCV 110 fl. S-B <sub>12</sub> <75 pmol/l under efterförloppet.
Man 69 år [16]	? (prostataktomi)	Två veckor efter operation tilltagande gångsvårigheter, kraftlöshet och parestesier i händer och fötter. Uttalad känselnedsättning i extremiteterna. Förbättring men ej normalisering första året efter insatt behandling.	Sannolikt atrofisk gastrit (positivt Schillingtest). Efter operation B-Hb 124 g/l, B-MCV 99 fl, S-B <sub>12</sub> <74 pmol/l.
Kvinna 47 år [17]	8 h	Sex veckor efter operation parestesier i extremiteterna, gångsvårigheter och falltendens. Tilltagande känselnedsättning och kraftlöshet i nedre kroppshalvan. Förbättring under behandling.	Sannolikt atrofisk gastrit (positivt Schillingtest). Före operation B-EVF 41% och B-MCV 99 fl. Under efterförloppet S-B <sub>12</sub> ca 5 pmol/l.
Man 18 år [18]	Daglig exponering under sju månader vid behandling av multipla frakturer	Intermittent konfusion, förvärrad av lustgas. Parestesier i benen, oförmåga att stå utan stöd. Neurologisk utredning visade bild som vid subakut baksträngsmyelopati. Återställd efter ett års behandling.	Inga hållpunkter för malabsorption, normalt Schillingtest. Uttalad neutropeni. S-B <sub>12</sub> <40 pmol/l. Megaloblastisk benmärg.
Man 70 år [19]	Tandextraktion under lustgasanestesi. Två veckor senare operation under 1,5 h	Tre veckor efter tandextraktionen debut av parestesier distalt i extremiteterna, nedsatt koordination av handrörelser, yrsel och kräkningar. Urininkontinens vid flera tillfällen under första månaderna. EMG efter två månader visade bilateral svår medianusneuropati och lumbosakral polyradikulopati. Förbättring under behandling.	Atrofisk gastrit, kanske också Mb Crohn. Före operation B-EVF 32% och B-MCV 99 fl. Postoperativt påvisades S-B <sub>12</sub> ca 20 pmol/l. Järnbrist påvisades efter B <sub>12</sub> -behandlingen.
Kvinna 31 år [20]	2 h 15 min	Efter flera veckor debut av parestesier i benen. Efter sex månader svaghet i höftflexorerna. Efter åtta månader spastisk parapares och gångsvårigheter. Förbättring men ej normalisering under behandling.	Atrofisk gastrit. Vegetarian sedan flera år. Före operation B-MCV 117 fl. Efter tio månader S-B <sub>12</sub> ca 70 pmol/l.
Kvinna 70 år [21]	1 h 45 min	Tio dagar efter operation debut av smärtor och muskelsvaghet i benen, progredierande gångsvårigheter och efter hand oförmåga att gå samt svåra smärtande parestesier. Nedsatt proprioception och vibrationssinne vid undersökning. Förbättring under behandling.	Pernicios anemi. Under utredningen B-Hb 114 g/l, B-MCV 95 fl och S-B <sub>12</sub> 35 pmol/l.
Kvinna 50 år [22]	2 h	Efter fyra veckor snabbt tilltagande gångsvårigheter och nedsättning av känseln i benen. Efter sex veckor oförmögen att gå; spastisk parapares, nedsatt proprioception och vibrationssinne upp till bålen. Förbättring under behandling.	Vegetarian under tio år före operation. Gastroskopi visade normala förhållanden. Före operation B-MCV 101 fl, B-EVF 34%. Efter operation B-MCV 108 fl, B-EVF 28%
Kvinna 73 år [23]	? (operation av femurfraktur)	Efter två veckor tilltagande gångsvårigheter, kraftlöshet i armar samt nedsatt känsel i extremiteterna. Utvecklade tetrapares och påverkan på blås- och tarmfunktion. Förbättring under behandling.	Kronisk atrofisk gastrit. Efter operation B-Hb 120 g/l, B-MCV 110 fl, S-Fe 3 µmol/l, S-B <sub>12</sub> <40 pmol/l.
Kvinna 60 år [24]	? (kolecystektomi)	Tilltagande gångsvårigheter efter operation. Oförmåga att stå eller gå, spastisk parapares och nedsatt vibrationssinne efter två månader. Förbättring under behandling.	Kronisk atrofisk gastrit. Två månader efter operation B-MCV 117 fl, S-B <sub>12</sub> <70 pmol/l.

<sup>1</sup> Orsak(er) till risk för sänkta B<sub>12</sub>-depåer (frånsett lustgaspåverkan).



**Figur 1.** Bildningen av metionin från homocystein, katalyserad av metioninsyntas (EC 2.1.1.13) med koenzymet metylkobalamin (metyl-Cbl). Metyldonator är 5-metyltetrahydrofolat (5-Metyl-THF). Metionin kan efter aktivering till S-adenosylmetionin agera som metyldonator i en mångfald transmetyleringsreaktioner, bl a i nervsystemet.

I metylkobalamin föreligger kobolt som envärd positiv jon. Lustgas, N<sub>2</sub>O, kan komplexbindas till denna jon och oxidera den till tvåvärd jon. Härvid bildas en fri radikal som inaktiverar närliggande enzymprotein [27-31]. Resultatet blir förlust av metylkobalamin och av metioninsyntas, ledande till sänkt kapacitet för transmetylering via metioninberoende system.

till joner av övergångsmetaller och oxidera de reducerade formerna av dem. Exempel är komplex av kobolt(I)jon – som i metylkobalamin – vilka av lustgas kan oxideras till kobolt(II)jon [27-29]. I samband med denna reaktion anses reaktiva fria radikaler frisättas [30]. Dessa inaktiverar irreversibelt närliggande enzymprotein [31].

För att ny enzymaktivitet skall kunna erhållas krävs nysyntes av enzymprotein och tillgång till metylkobalamin. Effekten av lustgas blir således att en del av kobalamindepåerna destrueras och utvecklingen av kobalaminbrist accelereras hos individer med låga depåer. När metioninsyntasaktiviteten blir för låg minskar tillgången till S-adenosylmetionin, vilket möjligen ligger bakom nervskadorna (minskad myelinsyntes, defekta metyleringsreaktioner?). Skadorna i det centrala nervsystemet kan bli irreversibla.

### Vilka patienter utvecklar vitamin B<sub>12</sub>-brist genom lustgas?

Risken för uppkomst av biologiska effekter som följd av lustgasens påverkan på vitamin B<sub>12</sub> varierar med exponeringstidens längd [32, 33] och kobalamindepåernas storlek [34, 35]. Hos personer med normala depåer ses inga kliniska effekter efter bara enstaka timmars exponering. Kortvarig metabol påverkan kan emellertid ses på benmärgsceller tagna efter exponeringstider på mindre än två timmar [36].

Det förefaller rimligt att anta att risk för skada föreligger framför allt hos patienter med manifest kobalaminbrist, men att risk finns även hos patienter med marginellt låga depåer. I första hand rör det sig om kronisk atrofisk gastrit och celiaki, vilka är de vanligaste orsakerna till kobalaminbrist hos tidigare friska patienter med normal diet [37-39]. Man bör vara medveten om

den ökade risken för autoimmun atrofisk gastrit hos patienter med autoimmun endokrin sjukdom [40] eller *Helicobacter pylori*-infektion [41, 42].

Hänsyn bör också tas till en rad andra tillstånd behäftade med risk för kobalaminbrist (se separat ruta) [38, 39]. Patienter som får en adekvat kobalaminbehandling för pernicios anemi torde inte löpa större risk än friska för skada efter lustgas. Det är emellertid en öppen fråga huruvida den ökade mängden fritt vitamin B<sub>12</sub> ger upphov till skadliga mängder metabolt inaktiva, men toxiska, kobalaminanaloger [26]. Man bör därför sannolikt undvika överdosering.

Patienter med neutropeni löper en eventuell ökad risk för påverkan av lustgas [43].

### Nervskada efter lustgas bör utredas

Patienter som erhållit lustgasanestesi och som efter operationen företett symtom eller tecken förenliga med kobalaminbrist bör således utredas snarast med avseende på sådan brist. Det förefaller också vara lämpligt att utreda patienter som tidigare reagerat med psykosliknande syndrom, depression och/eller tecken till nervskada efter operation eller annan medicinsk åtgärd där lustgas använts som anestesimedel [Jørn Schneede, Bergen, pers medd, 1999].

Särskilt intresse i detta sammanhang ådrar sig de individer med låga eller marginella folatdepåer som har defekt metylentetrahydrofolatreduktas (EC 1.5.1.20), dvs det enzym som katalyserar biosyntesen av metyltetrahydrofolat, kosubstratet för metioninsyntas. Homozygoti för en genetisk variant med sänkt aktivitet och känslighet för värmeinaktivering förekommer nämligen hos ca 10 procent av befolkningen.

Hälsoriskerna för personal som ar-

betar med lustgas har påpekats, framför allt risken för fosterskador [32, 44-47].

### Kliniska studier

Både kliniska studier och experimentella undersökningar bedrivs, framför allt vid Bergens universitet [33, 45, 48-50; Riedel och medarbetare, opubl data]. Mätning av homocystein i plasma förefaller vara en adekvat metod för att följa effekten av lustgas på kobalaminomsättningen hos människa, vilket vi sats även från annat håll [51].

### Kan lustgasutlöst skada förhindras?

Två principiellt skilda möjligheter diskuteras i litteraturen:

1. Tillförsel av vitamin B<sub>12</sub>, antingen i god tid (dagar, veckor) före operationen eller omedelbart före operationen. I det senare fallet har man dock påpekat risken för bildning av kobalaminanaloger, vilka eventuellt hämmar kobalaminberoende system [26].

2. Temporär hämning av metioninsyntasets katalytiska aktivitet genom tillförsel av metionin före operationen [48, 49, 52]. Metionintillförsel kan också korrigera metioninbrist som följd av enzymhämmningen.

Det förefaller idag inte finnas andra rekommendationer än att ge äldre patienter vitamin B<sub>12</sub>-tabletter [53].

Förutom lustgas, N<sub>2</sub>O, kan även kväveoxid, NO, bilda komplex med kobalaminer, eventuellt resulterande i oxidation av koboltjonen. Det har spekulerats över möjligheten att vävnadernas kväveoxidhalt påverkas av komplexbildning till kobalaminer [54], liksom att även kväveoxid kan påverka metioninsyntas [55].

Det är också möjligt att lokalt höga halter av kväveoxid i immunmedierat inflammatorisk vävnad, exempelvis i tunntarmen vid celiaki, skulle kunna påverka kobalamin-tillgängligheten för resorption från tarmen. Detta vore i så fall en intressant hypotes rörande en uppkomstmekanism för kobalaminbrist vid denna tarmsjukdom.

### Sammanfattning

Lustgasanestesi kan utlösa neurologiska skador och hematologisk påverkan som följd av inaktivering av den metyltetrahydrofolatberoende transmetyleringen av homocystein till metionin. De neurologiska skadorna går som regel tillbaka under behandling med vitamin B<sub>12</sub>, dock inte alltid fullständigt.

Risken för skada ökar med exponeringstidens längd och invers med kobalamindepåernas storlek. Normalisering kräver nysyntes av enzymprotein och tillgång till metylkobalamin.

Antalet publicerade fall är litet i för-

**ANNONS**

hållande till antal patienter som erhållit lustgasanestesi, men man kan inte utsluta möjligheten av ett stort mörkertal. Det finns alltså anledning att inför lustgasanestesi överväga profylaktisk B<sub>12</sub>-behandling av patienter som är i riskzonen för utveckling av kobalaminbrist.

### Referenser

1. Räf L, Netz P. Hur undvika att patienten skadas i samband med operationen? Perioperativa nervskador sannolikt underrapporterade. Läkartidningen 1999; 96: 1951-8.
2. Lassen HCA, Henriksen E, Neukirch F, Sund Kristensen H. Treatment of tetanus. Severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anesthesia. Lancet 1956; 1: 527-30.
12. Schilling RF. Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B<sub>12</sub>-deficient subjects? JAMA 1986; 255: 1605-6.
38. Lindgren A. On the diagnosis of cobalamin malabsorption. With special reference to the identification of patients in whom substitution treatment is warranted [dissertation]. Göteborg: Göteborgs universitet 1998: 1-71.
39. Lindstedt G, Burman P, Lindgren A, Persson L, Rasmussen K, Schneede J et al. Symposierapport "Hur ska vi utreda vitamin B<sub>12</sub>-brist?". Klinisk kemi i Norden 1998; 10(2): 54-8.
45. Guttormsen AB, Refsum H, Ueland PM. The interaction between nitrous oxide and cobalamin. Biochemical effects and clinical consequences. Acta Anaesthesiol Scand 1994; 38: 753-6.

*En fullständig referensförteckning kan erhållas från Göran Lindstedt, Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg (fax 031-41 8994).*

### Summary

**Nitrous oxide may cause cobalamin deficiency syndrome; vitamin B<sub>12</sub> a simple and inexpensive remedy**

Göran Lindstedt

*Läkartidningen 1999; 96: 4801-5.*

Nitrous oxide may cause neurological and haematological signs and symptoms, as a result of its tendency to form complex with cobalt(I) in methylcobalamin, the cofactor for methionine synthase (EC 2.1.1.13), resulting in irreversible oxidation of the cofactor and inactivation of the enzyme protein. Formation of active enzyme requires new protein synthesis, as well as cobalamin supply (vitamin B<sub>12</sub>). Patients with low or marginal cobalamin depots (commonly found in the elderly) are at risk. The risk may be avoided by giving vitamin B<sub>12</sub> to patients with confirmed or suspected cobalamin deficiency in good time before surgery involving nitrous oxide anaesthesia.

*Correspondence:* Professor Göran Lindstedt, Dept of Clinical Chemistry and Transfusion Medicine, Gothenburg University, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden.

*Se även medicinsk kommentar i detta nummer.*

## SÄRTRYCK ur LÄKARTIDNINGEN

### ■ TILLVÄXTFAKTORER

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen. De kallas tillväxtfaktorer. 12 artiklar speglar forskning och tillämpning. 56 sidor. **90 kr.**

### ■ MISSÖDEN, MISSTAG, MISSBRUK

Hur löser man konflikter vid missöden i vården? 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. 80 sidor. **75 kr.**

### ■ VÅLD OCH AGGRESSIVITET

Våldet möter läkare på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva. 26 artiklar ger ett brett perspektiv på våld och aggressivitet. 84 sidor. **95 kr.**

### ■ ENLIGT MIN ERFARENHET

32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag. Diagnostik, terapi, exempel på prevention och ledningsfrågor. 48 sidor. **55 kr.**

### ■ LUNGCANCER

Kunskaperna om lungcancers biologi har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter. Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder. 36 sidor. **60 kr.**

Härmed beställs

..... ex Tillväxtfaktorer  
 ..... ex Missöden, misstag, missbruk  
 ..... ex Våld och aggressivitet  
 ..... ex Lungcancer  
 ..... ex Enligt min erfarenhet

Namn .....

Adress .....

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm. Telefax 08 - 20 76 19