

Ksenon – Tulevaisuuden anesteetti?

Harry Scheinin

Artikkeli on luentolyhennelmä III Inhalaatiokurssilta.

Johdanto

Alkuaine ksenon "keksittiin" jo vuonna 1898. Se on raskain stabiili jalokaasu ja ainoa, joka on anesteettinen normaalipaineessa. Ilmakehässä on 0.000087 % ksenonia, mikä tarkoittaa sitä, että tavallisessa huoneessa (50 m³) sitä on noin 4 ml. Ksenonia tuotetaan tislamalla nestemäisestä ilmasta. Sitä käytetään mm. lasereissa, erikoislampuissa, tietokonenäytöissä, röntgenputkissa, avaruusteollisuudessa mutta myös lääketieteessä. "Perinteinen" medisiininen sovellus on ollut ksenonin ja sen isotooppien käyttö neuroradiologiassa. Ksenonin anesteologiset ominaisuudet on tunnettu 1950-luvulta lähtien, ja sitä on käytetty kliinisesti ainakin Venäjällä, Saksassa, Hollannissa ja Ruotsissa.

Ksenonin tuotantokustannukset ovat korkeat. Välittömiksi kustannuksiksi on arvioitu yli 10 euroa/litra. Käytännössä ksenonia pystytään eristämään ilmasta taloudellisesti kannattavasti vain laitoksissa, jotka tuottavat yli 1000 tonnia happea päivässä. Lähimmät tällaiset laitokset sijaitsevat Venäjällä. 1000 tonnista happea saadaan noin 4 m³ ksenonia "sivutuotteena". Maailmassa tuotetaan vuodessa noin 10.000 kuutiota ksenonia, josta suuri osa käytetään avaruusteknologiaan.

Ksenonilla on monia ideaalisen anestesia-aineen ominaisuuksia. Se on riittävän potentti, kemiallisesti inertti ja se vaikuttaa nopeasti, eikä sillä ole verenkiertoa lamaavia ominaisuuksia. Kiinnostus ksenonin käyttöön on voimakkaasti lisääntymässä myös ympäristösuojelullisista syistä, sillä anestesian ylläpitoon maailmanlaajuisesti eniten käytetty typpioksiduuli, mutta myös haihtuvat anesteetit (kuten isofluraani ja sevofluraani), ovat voimakkaita ilmakehän saastuttajia ja ne kuuluvat ns. kasvihuonekaasuihin. On arvioitu, että yksin ilokaasua käytetään Euroopassa yli 20 mil-

joonaa kuutiota vuosittain. UV-valo hajottaa ilokaasua, jolloin muodostuu ilmakehän otsonia tuhoavia radikaaleja. Haihtuvat anestesiakaasut ovat puolestaan ns. CFC-yhdisteitä, joiden myös tiedetään tuhoavan ilmakehän otsonikerrosta. Edellisistä poiketen ksenon ei hajota ilmakehän otsonia. Lääkkeen kerääminen suoraan ilmakehästä ja päästäminen käytön jälkeen muuttumattomana takaisin edustaakin ainutlaatuista mahdollisuutta nykylääketieteessä! Korkeiden tuotantokustannusten takia ksenonin anestesiologinen hyödyntäminen edellyttää suljetun anestesiakierroksen käyttämistä.

Fysikaaliset ominaisuudet

Ksenon on väritön, hajuton ja mauton kaasu. Ksenonin numero alkuaineiden jaksollisessa järjestelmässä on 54 ja sen molekyylipaino on 131.3. Ksenonilla on yhdeksän stabiilia isotooppia ja lisäksi tunnetaan lukuisia radioaktiivisia isotooppeja. Sen jäätymispiste on noin -112 °C ja kiehumispiste noin -108 °C. Ksenon on neljä kertaa tiheämpää kuin ilma. Ksenonin öljy/vesi -liukoisuusvakio on 20 ja sen veri/kaasu -jakautumisvakio on vain 0.14 (vrt. typpioksiduulin 0.47). Se läpäisee helpohkosti silikonin ja tavallisen kumin, ja hukka hengityssystemistä saattaa olla huomattava tavanomaisia välineitä ja laitteistoja käytettäessä. Ksenon ei ole räjähtävä eikä palamista ylläpitävä kaasu.

Farmakologiset ominaisuudet

Alkuaineen hyödyntäminen lääkkeenä on varsin poikkeuksellista medisiinassa. Ksenonin tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tunneta, mutta todennäköisesti sen anestesiologiset vaikutukset eivät välity ainakaan GABA_A-reseptoreiden kautta. Elektrofysiologiset kokeet hippocampuksesta eristetyillä hermosoluilla viittaavat, että ksenon es-

tää non-kompetitiivisesti NMDA-reseptoreiden toimintaa eli vaimentaa eksitatorista glutamnergistä neurotransmissiota. On varsin mielenkiintoista, että myös ketamiinin ja typpioksiduulin vaikutusmekanismin ajatellaan liittyvän NMDA-reseptorin salpaukseen. Muistutettakoon tässä, että nykytietämyksen mukaan haihtuvat anesteesiakaasut, propofoli sekä bentsodiatsepiinit ja barbituraatit sitoutuvat GABA_A-reseptoriin aivoissa ja voimistavat inhibitorista gabaergistä neurotransmissiota.

Ksenonin MAC-arvo (71 %) on aikanaan tutkittu verraten huonosti, minkä takia japanilaiset tutkijat ovat hiljattain selvittäneet asiaa uudelleen. Uusi estimaatti on 63 %. Ksenonin MAC-arvo vaihtelee eri eläinlajeilla selvästi enemmän kuin muiden kaasuanesteettien. Tämän ilmiön syy on epäselvä. Ksenonin MAC-awake -arvoksi on esitetty 33 %, ja interaktio isofluraanin ja sevofluraanin kanssa MAC-awake -arvon suhteen näyttäisi olevan additiivinen. Alhaisen kudosisäilytyksen ja veriliukoisuuden takia ksenon on desfluraania ja typpioksiduulinkin nopeampi anesteetti. Niinpä F_A/F_I-suhde nousee selvästi nopeammin kuin millään muulla anestesia-aineella. Vastaavasti myös herääminen tapahtuu erittäin nopeasti, mikä täytyy luonnollisesti huomioida anestesian lopetuksessa. Ksenon ei metaboloitu ja se eliminoiduu elimistöä muuttumattomana keuhkojen kautta.

Ksenonin analgeettisia ominaisuuksia on toistaiseksi tutkittu varsin vähän. Kokeellisissa tutkimuksissa ksenonin on kuitenkin todettu vähentävän mm. iskeemistä ja mekaanista kipua, ja anestesiakäytön yhteydessä on raportoitu analgeettitarpeen vähentymistä perinteisiin anestesia-aineisiin verrattuna.

Ksenonin hengitysvaikutukset näyttävät poikkeavan muista (inhalaatio)anesteeteista selvästi. Päinvastoin kuin esim. isofluraani, ksenon vähentää hengitystaajuutta aiheuttaen kompensatorisen kertahengitysvolyymin nousun. Niinpä minuuttivolyymi säilyy ainakin subanesteettisina pitoisuuksina lähes ennallaan. Koe-eläintutkimuksissa yli yhden ilmakehän ksenonosapaine aiheutti kuitenkin selvän apnean. Ksenonin tiheys ja viskositeetti ovat suuremmat kuin esim. typpioksiduulilla. Tämä on herättänyt epäilyn aineen soveltuvuudesta tilanteissa, joissa hengitysteiden vastus on lisääntynyt kuten esim. bronkusiitin yhteydessä. Eläinkokeiden perusteella vaikutukset

hengitysmekaniikkaan ovat kuitenkin vähäiset. Periaatteessa diffuusiohypoksia on mahdollista myös ksenonilla, mutta sioilla tehtyjen kokeiden perusteella riski on selvästi pienempi kuin typpioksiduulilla. Selitykseksi on tarjottu ksenonin vähäisempää liukoisuutta vereen. Samasta syystä johtuen ksenonin kertyminen elimistön ilmaloiteroihin on todennäköisesti vähäisempää kuin typpioksiduulilla.

Ksenonin kardiovaskulaariset vaikutukset ovat vähäiset. Se ei aiheuta suuria verenpainemuutoksia eikä lamaa suoraan sydäntä. Näin se poikkeaa selvästi klassisista inhalaatio- ja laskimoanesteeteista. Joissakin humaan- ja eläinkokeissa on kuitenkin raportoitu sydämen syketaajuuden hidastumista ksenonanestesian aikana. Ilmiön mekanismi ja kliininen merkitys on vielä epäselvä. Toisin kuin esim. desfluraanilla, nopeaan ksenonin sisäänhengityspitoisuuden nostoon ei näytä liittyvän merkittävää sympatikusaktivaatiota.

Tiedot ksenonin vaikutuksista aivojen verenkiertoon ja metaboliaan ovat osin ristiriitaiset. Näyttää kuitenkin siltä, että ksenonin anesteettiset pitoisuudet lisäävät aivojen verenkiertoa. Niinkään transkraniaalisella Dopplerilla on todettu aivojen verenkierron vilkastuvan ksenonanestesian aikana. Aivovammapotilailla ksenonin on todettu nostavan aivopainetta ja vähentävän siten perfuusiopainetta. Toisaalta ksenonilla saattaisi NMDA-antagonistina olla jopa neuroprotektiivisiä ominaisuuksia. Tämänhetkisen tietämyksen perusteella ksenonia ei kuitenkaan vielä voi suositella neurokirurgisiin toimenpiteisiin. Mainittakoon tässä yhteydessä myös, että suunnitteleminen aloittavamme Turussa PET-tutkimuksen, jonka tavoitteena on selvittää ksenonin aivojen verenkierto- ja metaboliavaikutukset ihmisellä.

Ksenonin immunologisia tai renaalisia vaikutuksia on tutkittu toistaiseksi varsin vähän. Alustavien kokeellisten tutkimusten perusteella riskiä malignin hypertermian kehittymiselle pidetään epätodennäköisenä.

Anestesiologiset käyttökokemukset

Ensimmäinen ksenonanestesia raportoitiin vuonna 1951. Cullen ja Gross nukuttivat 81-vuotiaan potilaan, jolle tehtiin orkiektomia 80 % ksenonanestesian aikana. Toimenpiteen jälkeen potilas heräsi 2 minuutissa ja oli täysin orientoitunut jo 5 minuutissa. Ksenonia on tämän jälkeen tutkittu monissa eri leikkaustyypeissä varsin me-

nestyksellisesti. Yksittäiset tutkimukset ovat kuitenkin olleet varsin pieniä ja monet kontrolliomattomia, mikä vaikeuttaa lopullisten johtopäätösten tekemistä. Joka tapauksessa nukahtaminen ja herääminen tapahtuvat kliinisesti todella nopeasti, ja myös pitkän anestesian jälkeen toipuminen on nopeaa. Sekä välitön että täydellinen herääminen tapahtuvat selvästi nopeammin kuin esim. sevofluraanianestesian jälkeen. Tunnuksomaista eri tutkimuksissa on ollut olemattomat tai vähäiset hemodynaamiset vaikutukset. Kuten aikaisemmin jo todettiin, myös intraoperatiivisen analgeettitarpeen on raportoitu vähentyvän selvästi. Yllättäviä haittavaikutuksia ei tutkimuksissa ole esiintynyt. Julkaisujen perusteella on kuitenkin vaikea ottaa kantaa esim. ksenonanestesiaan liittyvään pahoinvointiriskiin. Ainakin yhdessä kokeellisessa kiputyössä sekä ksenonin että typpioksiduulin aiheuttivat pahoinvointia ja oksentelua suuressa osassa koehenkilöitä.

Britit ovat myös keksineet tutkia ksenonia tehohoitosedaatiossa käyttäen suljettua ventilatiosysteemiä. Keskimääräinen ksenonin tarve oli 27 % et ja siedettävyyden hyvä. Verenpaineen laskua näytti esiintyvän vähemmän kuin propofolilla sedatoidulla kontrolliryhmällä, mutta ryhmät olivat kuitenkin varsin pieniä.

Ksenonin korkean hinnan takia täysin suljettu anestesiakierto on taloudellisesti ainoa käypä vaihtoehto. Vaikka markkinoilla onkin tällaisia suljetun kaasukierron mahdollistavia laitteita jo saatavilla (esim. Drägerin Physioflex-respiraattori), edellyttää menetelmän hyödyntäminen erityistä perehtyneisyyttä "minimal flow" -anestesian sa-

loihin. Mikäli anestesia halutaan indusoida ksenonilla, edellyttää tämä ensin liuenneen typen vähentämistä elimistöstä. Tämä tapahtuu antamalla potilaan hengittää 100 % happea tiiviin maskin kautta noin 30 minuuttia. Tämän jälkeen happi vaihdetaan ad 100 % (sic!) ksenoniin ja potilaan nukahdettua lisätään happea ad 30 %. Ainakin pitkissä anestasioissa järjestelmää pitää lisäksi huuhdella (flushing) puhtaalla hapella säännöllisesti typen poistamiseksi, mikä luonnollisesti lisää ksenonin kulutusta merkittävästi. Käytännössä ksenonia kuluu ensimmäinen tunnin aikana noin 10 litraa ja seuraavien tuntien aikana noin 2-3 litraa tunnissa. Suurimmassa osassa ksenontutkimuksissa anestesia on indusoitu ensin jollakin toisella aineella ksenonin kulutuksen vähentämiseksi. Myös tällöin typen osapaine pitää käytännössä laskea happihuuhdelulla alle 10 %:n. Suljetusta anestesiasysteemistä huolimatta kustannukset nousevat korkealle. Niinpä mm. Saksassa on kehitteillä erityinen talteenottolaitteisto, joka keräisi ja erottaisi ksenonin poistokaasusta edelleen puhdistettavaksi ja uudelleen käytettäväksi.

Taulukkoon 1 on koottu yhteenveto ksenonin ominaisuuksista typpioksiduuliin verrattuna. Hintaa lukuun ottamatta, ksenonia voidaan todella pitää lähes ideaalisena anestesia-aineena!

Muu lääkkeellinen käyttö

Ksenonia on hyödynnetty erityisesti neuroradiologiassa. Sitä voidaan käyttää tehosteaineena (suuren molekyylipainonsa takia) tietokonetomografiassa ja sen radioaktiivista isotooppia (¹³³Xe) on

Taulukko 1. Vertailu ksenonin ja typpioksiduulin ominaisuuksista.

| | <i>Ksenon</i> | <i>Typpioksiduuli</i> |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| MAC-arvo | noin 60-70 % | >100 % |
| Metabolialu elimistössä | ei | ei |
| Nopeus | +++ | ++ |
| Lamaa sydäntä | ei | kyllä |
| Muut suorat verenkiertovaikutukset | ei | ei |
| Aiheuttaa pahoinvointia | ? | kyllä |
| Lamaa luuydintä | ei | kyllä |
| Diffuusiohypoksia | ei? | kyllä |
| Kertyminen elimistön ilmalokeroihin | vähäistä | kyllä |
| Haitallinen ympäristölle | ei | kyllä |
| Haitallinen henkilöstölle | ei? | kyllä |
| Räjähtävä | ei | ei |
| Ylläpitää palamista | ei | kyllä |
| Hinta | erittäin kallis | halpa |

käytetty aivojen verenkierron mittaamiseen. Kuten yllä jo todettiin, ksenonilla saattaa kuitenkin olla itsessään aivoverenkiertovaikutuksia, ja niinpä hyperventilaatiota on suositeltu tietokone-tomografiasovellutuksen yhteydessä mikäli on syytä epäillä aivopaineen olevan koholla. ¹³³Xe:n käyttö verenkierron mittaamisessa perustuu inertin ja vapaasti diffundoituvan kaasun puhdistuman mittaamiseen ekstrakraniaalisesti.

(Ksenonin käyttöä lääketieteellisissä laitteissa ei käsitellä tässä esityksessä)

Tulevaisuus

Ksenonia ei ole vielä rekisteröity lääkkeenä, mutta on todennäköistä, että se tulee markkinoille Euroopassa lähivuosina. Ksenon on teoreettisesti, mutta myös kliinisesti erittäin mielenkiintoinen ja lupaava "uusi" inhalaatioanesteetti, jonka käyttöä tulee kuitenkin rajoittamaan sen erittäin korkea hinta, tarvittava erityislaitteisto ja osaaminen, sekä mahdollisesti myös rajallinen saatavuus. Vaikka ksenonilla on kiistattomia lääketieteellisiä ja ympäristösuojellullisia etuja, on kuitenkin varsin epätodennäköistä, että se syrjäyttäisi typpi-

oksiduulin inhalaatioanestesian "pohja-aineena" ainakaan lähitulevaisuudessa.

Kirjallisuusviitteet

Dingley J, Ivanova-Soilova TM, Grundler S, Wall T. Xenon: recent developments. *Anesthesia* 1999; 54: 335-346.

Franks NP, Dickinson R, de Sousa SIM, Hall AC, Lieb WR. How does xenon produce anaesthesia? *Nature* 1998; 396: 324.

Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Suwa K, Morita S. Minimum alveolar concentration-awake of xenon alone and in combination with isoflurane or sevoflurane. *Anesthesiology* 2000; 93: 1188-1193.

Luttropp HH, Thomasson R, Dahm S, Persson J, Werner O. Clinical experience with minimal flow xenon anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 121-125.

Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Santo M, Niimi Y, Morita S. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 2001; 94: 611-614.

Petersen-Felix S, Luginbuhl M, Schnider TW, Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. *Br J Anaesth* 1998; 81: 742-747.

Harry Scheinin, Valtakunnallinen PET-keskus
TY/TYKS, PL 52, 20521 Turku
harry.scheinin@utu.fi



Kuva: "Betoniporsaita", Mika Mäenpää