

Strychnine

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	2
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	3
Overige diagnostiek	3
Therapie.....	3
Auteurs	5
Literatuur.....	5
Bijlagen	6

Algemeen

Strychnine is een kleurloos of wit kristallen alkaloid met een bittere smaak dat van nature voorkomt in bomen en klimplanten van het geslacht *Strychnos*. *Strychnine wordt commercieel gewonnen uit o.a. Strychnos ignatii en Strychnos nux-vomica (de braaknoot)* en Strychnine is in het verleden veelvuldig toegepast bij de bestrijding van knaagdieren en mollen. Strychnine is een selectieve, competitieve glycine-antagonist en remt, door aan te grijpen op de glycine receptor, de activiteit van inhiberende interneuronen, waardoor overmatige excitatie optreedt op het niveau van de hersenstam en het ruggenmerg. Gegeneraliseerde, tetanische convulsies zijn hiervan het gevolg. Kenmerkend is het langdurig behoud van bewustzijn tijdens convulsies.

In 2006 zijn alle strychnine-bevattende middelen van de Europese markt verwijderd. Via internet is het middel echter nog te koop. Daarnaast komen (auto)intoxicaties op basis van particuliere voorraden nog steeds voor. Ook intoxicaties op basis van alternatieve (kruiden)geneesmiddelen zijn beschreven. Strychnine wordt o.a. gebruikt in Chinese traditionele geneeskunst. Tot slot is er enkele malen vervuiling van drugs met strychnine gemeld. Hierbij moet worden opgemerkt dat er in Nederland slechts eenmaal een met strychnine vervuilde XTC tablet is aangetroffen (Trimbos, 2000). Strychnine intoxicaties bij cocaïne-gebruikers lijken daarnaast met name te berusten op een verwisseling van beide stoffen.

Preparaten

Strychnine is buiten Europa onder vele merknamen te verkrijgen. De meeste merknamen bevatten termen als Gopher bait, Gopher-go of Mole bait. In de Chinese geneeskunst wordt 'maqianzi' gebruikt wat strychnine bevat.

Synoniemen

In Nederland is strychnine niet meer te verkrijgen. In het verleden veel gebruikte synoniemen zijn mollengif en mollendood.

Toxische dosis

Overlijden is gerapporteerd bij doses vanaf 5 mg voor zowel kinderen als volwassenen.

Kinetiek

Absorptie: Strychnine is vetoplosbaar en wordt na inname snel opgenomen in het maag-/darmkanaal. De eerste verschijnselen kunnen al binnen 10 tot 20 minuten na inname optreden.

Vd: Circa 13 l/kg, geschat op basis van casuïstiek.

Eiwitbinding: Gering.

Eliminatie: Grotendeels door de lever volgens eerste orde kinetiek. Een deel (1-30%) wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Hoge hepatobiliaire concentraties suggereren een enterohepatische kringloop.

Halfwaardetijd: 10-16 uur.

Klinisch beeld

Symptomen ontstaan over het algemeen snel na inname. De anamnese is dan ook zeer belangrijk en het uitblijven van symptomen 2 uur na inname maakt een strychnine intoxicatie minder waarschijnlijk. Het klinisch beeld wordt gedomineerd door gegeneraliseerde, tetanische convulsies die steeds langer aanhouden en steeds korter na elkaar optreden. Convulsies kunnen spontaan optreden, maar ook door zeer geringe sensorische prikkels worden uitgelokt. Met name respiratoire problemen zijn levensbedreigend.

Neurologisch: prodromale verschijnselen komen soms voor en bestaan uit mydriase, myoclonieën in het hoofd/hals gebied, (toenemende) spierkrampen en -trekkingen in de extremiteiten, rusteloosheid, hypervigilantie en hyperreflexie. Convulsies beginnen over het algemeen in het gelaat (risus sardonius), maar breiden zich uit over het gehele lichaam (opisthotonus). Ze houden 1 tot 2 minuten aan, zijn zeer pijnlijk en gaan aanvankelijk gepaard met een normaal bewustzijn. Uitputting en hypoxie kunnen het bewustzijn verlagen.

Pulmonaal: hypoxie en cyanose door spasmen van diafragma en thoracale spieren. Daarnaast respiratoire insufficiëntie door onder andere herhaaldelijke gegeneraliseerde tonische spierkrampen.

Cardiovasculair: tachycardie en hypertensie.

Renaal: rhabdomyolyse kan leiden tot myoglobinurie. De urine kan groen verkleuren ten gevolge van de mehyleenblauw die aan strychnine bevattende bestrijdingsmiddelen wordt toegevoegd.

Maag/darm: misselijkheid.

Metabool: hyperthermie en gecombineerde acidose (respiratoir obv hypoventilatie en metabool obv lactaatvorming).

Differentiaal diagnose

Tetanus (ontstaat geleidelijk), hypocalciëmie, epilepsie, cerebrale afwijkingen, meningitis/encefalitis, dystonie bij medicatie, clenbuterol toxiciteit, serotonerg syndroom, maligne hyperthermie, maligne antipsychotica syndroom, gebruik van stimulerende middelen.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

De anamnese en bevindingen bij lichamelijk onderzoek zijn leidend bij het inzetten van de behandeling. Het is met het oog op de behandeling dan ook niet zinvol om een spiegel te bepalen. Desalniettemin is het vanuit forensisch oogpunt verstandig om spijtmateriaal op te slaan, zodat de diagnose achteraf kan worden bevestigd. Strychnine kan worden aangetoond in maagsap, bloed, urine en (post mortem) ook weefsel monsters.

Overige diagnostiek

Bloedgasanalyse, glucose, leukocytengetal, kreatinine, ureum, natrium, kalium, geïoniseerd calcium, leverenzymen en CK.

Overweeg ter differentiatie een EEG (focale afwijkingen bij epilepsie), CT (intracerebrale afwijkingen) en/of LP (infecties).

Therapie

1. Algemeen

Behandeling is primair gericht op het stoppen van de convulsies en stabiliseren van de patiënt. Pas wanneer de convulsies effectief zijn behandeld en de luchtweg is gezekerd, kan worden overgegaan tot absorptie verminderende maatregelen. Vang de patiënt op in een rustige, donkere kamer aangezien sensorische stimuli en manipulatie een convulsie kunnen uitlokken.

2. Absorptievermindering

Laten braken en maagspoelen kunnen zinvol zijn binnen 1 uur na inname, gezien het potentieel ernstige verloop bij reeds lage doseringen. Actieve kool bindt strychnine effectief, en kan vanwege een mogelijke enterohepatische kringloop ook herhaaldelijk toegediend worden, in combinatie met een laxerend middel. Echter, deze maatregelen dienen niet toegepast te worden bij een bedreigde ademweg of verminderd bewustzijn.

3. Eliminatieversnelling

Door het grote verdelingsvolume is hemodialyse niet zinvol

4. Symptoombestrijding

- Algemeen: voorkom blootstelling aan sensorische stimuli.
- Ademweg: overlijden komt vaak door respiratoire insufficiëntie en vroegtijdig veiligstellen van de ademweg is vaak noodzakelijk. Sedatie, verslapping en endotracheale intubatie zijn vaak nodig bij oncontroleerbare convulsies, ernstige acidose en hyperthermie. Suxamethonium (succinylcholine) dient hierbij vermeden te worden omdat het hyperkaliemie kan geven en hyperthermie en rhabdomyolyse kan verergeren.
- Convulsies: agressieve behandeling van spiercontracties en convulsies is essentieel. Benzodiazepinen (volgens lokaal protocol) zijn hierbij eerste keus. Indien na herhaaldelijke giften benzodiazepine geen verbetering optreedt, kan een barbituraat bijgegeven worden, wat synergistisch werkt met benzodiazepines. Ook bij oncontroleerbare convulsies, leidend tot hyperthermie en acidose, dient de patiënt geïntubeerd en verslapt te worden met een niet-depolariserende spierverslapper. Suxamethonium dient vermeden te worden (zie ademweg).
- De spiercontracties kunnen zeer pijnlijk zijn en dienen adequaat behandeld te worden met analgesie. Een kortwerkend opioïd, zoals fentanyl is het meest aangewezen, om hypoventilatie te voorkomen.
- Hyperthermie: behandel primair de convulsies. Bij ernstige hyperthermie zo nodig tevens actief koelen tot 38°C.
- Rhabdomyolyse: hydreren (diurese > 200 mL/uur) en urine alkaliseren door toediening van natriumbicarbonaat (na correctie evt hypokaliëmie) met streef pH 7.5-8.

tabel 1. doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	Volwassenen	50 g (1 flacon)	Evt. elke 2-4 uur 0.5 g/kg gedurende 12-24 uur
	Kinderen	1 g/kg (max 50 g)	
Natrium sulfaat	Volwassenen	30 g (bijv. in 100 ml water)	Alleen bij herhaalde toediening actieve kool
	Kinderen	0.5 g/kg	
Midazolam	Volwassenen	5-10 mg iv	Indien geen iv toegang: 2.5 mg nasaal in elk neusgat
	Kinderen	5-10 mg iv	
Diazepam	Volwassenen	iv 5-10 mg	Bij onvoldoende effect elke 15 min herhalen
	Kinderen	i.v. 0.1 mg/kg, verhogen ogv effect	
Lorazepam	Volwassenen	iv 2-4 mg	
	Kinderen	iv 0.04 mg/kg	
Fenobarbital	Volwassenen	iv 100 mg in langzame bolus (max 600 mg/dag)	
	Kinderen	oplaaddosering 10-20 mg/kg, gevolgd door 5-10 mg/kg elke 20 minuten	
Propofol	> 2 jaar	125-300 mcg/kg als continu infuus, titreren ogv effect	

TOXICOLOGIE.ORG

Fentanyl	≥ 12 jaar	iv: 50-200 mcg, zo nodig herhalen in doseringen van 50 mcg	
	2 -11 jaar	1-3 mcg/kg, zo nodig gevolgd door aanvullende doses van 1-1.25 mcg/kg.	
Natrium bicarbonaat	Volwassenen	bolusinjectie van 1-2 mmol/kg NaHCO ₃ , gevolgd door een infusie met een snelheid tot 1.5 mmol (= 126 mg) NaHCO ₃ /kg/uur (= 9 ml 1.4% NaHCO ₃ /kg/uur)	Streef-pH urine 7.5-8, maximaal 8.5.
	Kinderen > 1 maand	100-200 mL/m ² lichaamsoppervlak/dag 4.2% NaHCO ₃ , verdeeld in 3 tot 8 intraveneuze doses	

Auteurs

Auteurs

Drs. D. Dekker, internist-klinisch farmacoloog io, UMC St. Radboud, Nijmegen.

Dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, UMC St. Radboud, Nijmegen.

Auteurs herziening (mei 2022)

Drs. S. van der Hoek, internist-nefroloog, klinisch farmacoloog io, UMCG, Groningen

Drs. T. Sen, apotheker, klinisch farmacoloog io, UMCG, Groningen

Drs. J.D. Smeijer, arts, klinisch farmacoloog io, UMCG, Groningen

Literatuur

1. Nelson LS et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9 ed. McGraw-Hill, 2010: 1445-1449.
2. Ellenhorn MJ et al. Medical Toxicology. 2 ed. Baltimore: Williams & Willkins, 1997: 1660-1662.
3. Meulenbelt J et al. Behandeling van acute vergiftigingen. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1996: 369-71.
4. IPCS INCHEM database, geraadpleegd op 4-4-2022: (<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim507.htm>).
5. Wood DM et al. Case report: Survival after deliberate strychnine self-poisoning, with toxicokinetic data. Crit care 2002;6(5):456-9.
6. Scully RE et al. Case 12-2001. NEJM 2001;344(16):1232-1239.
7. Parker AJ et al. Strychnine poisoning: gone but not forgotten. Emerg Med J 2011;28:84.
8. Cantrell FL. Look what I found! Poison hunting on eBay. Clin Toxicol 2005;43:375-379.
9. Boyd RE et al. Strychnine poisoning; recovery from profound lactic acidosis, hyperthermia, and rhabdomyolysis. Am J Med 1983;74:507-512.
10. O'Callaghan WG et al. Unusual strychnine poisoning and its treatment: report of eight cases. BMJ 1982;285:478.
11. UpToDate "Strychnine poisoning", geraadpleegd op 4-4-2022.

12. Richtlijn Intoxicaties: eerste opvang in het ziekenhuis. Nederlandse Internisten Vereniging; 2017.
13. Winek CL et al. Fatal strychnine ingestion. *J Anal Toxicol.* 1986;10:120–121.
14. Gupta, R., 2020. *Handbook of toxicology of chemical warfare agents.* 3rd ed.

Bijlagen

Geen