



Lachgas (N₂O)

Algemeen

Lachgas (N₂O) heeft verdoovende (pijnverlichtende) en bedwelmende (hypnotiserende) effecten. Het onderliggende mechanisme dat verantwoordelijk is voor het verdoovende effect van lachgas (N₂O) is goed bekend aangezien deze in de gezondheidszorg veelvuldig gebruikt wordt voor narcose en pijnbestrijding. N₂O inhalatie leidt tot opioïde-peptide uitstoot in de hersenstam die zorgt voor activatie van afdalende zenuwbanen die pijnsignalen in het ruggenmerg remmen [1]. Het werkingsmechanisme van bedwelmende effect van lachgas (N₂O) is minder goed bekend. De meest gangbare theorie is dat N₂O de hersenactiviteit verlaagt door NMDA glutamaat-receptoren te inhiberen [2].

Preparaten:

N₂O is een kleurloos, geurloos gas. Het wordt gebruikt als narcosemiddel, brandstof voor verbrandingsmotoren en als drijfgas voor slagroomsputten. Een slagroompatroon bevat 8 gram N₂O.

Synoniemen:

Distikstof(mono)oxide, stikstofoxide

Toxische dosis

In medische setting wordt lachgas voor toediening met zuurstof gemengd tot concentraties van 30% tot 75%. Lachgas tot concentraties van 50% leidt met name tot analgesie, anxiolyse en een lichte sedatie waarbij de patiënt bij bewustzijn blijft en de luchtwegreflexen intact blijven. Tussen 50% en 70% ontstaat een diepere vorm van sedatie tot bewustzijnsverlies. Concentraties >79% leiden tot hypoxie [3].

Bij overmatig (recreatief) gebruik kunnen toxische effecten van N₂O ontstaan door onomkeerbare inactivatie van Vitamine B12. Hierdoor wordt er minder homocysteïne in methionine omgezet waardoor de methylatiecyclus van myeline in de neuronen niet goed meer functioneert. Dit resulteert uiteindelijk in demyelinisatie van neuronen in het centraal en perifere zenuwstelsel. Megaloblastaire anemie, myelopsuppressie en neurologische effecten zijn waarschijnlijk secundair aan een tekort aan biologisch actief vitamine B12. Er zijn echter ook gevallen gerapporteerd waarbij normale vitamine B12 niveaus werden gemeten in patiënten met neurologische symptomen. Het ontstaansmechanisme van lachgas gerelateerde myeloneuropathie is dus nog niet geheel opgehelderd [5]. Ook zijn er aanwijzingen dat het zuurstoftekort dat gepaard gaat met inhalatie van N₂O kan leiden tot ischemische neuropathie [4].

Bij recreatief gebruik wordt lachgas in pure vorm gebruikt via een ballon (direct via de cilinder leidt tot bevrozing van de longen). Met minder dan tien lachgasballonnen (80 gram N₂O) per gebeurtenis, maandelijks of minder vaak, worden geen gezondheidsnadelen op korte termijn verwacht. Neurologische toxiciteit en megaloblastaire veranderingen in het beenmerg kunnen optreden na langdurige inhalatie (meer dan 6 uur achter elkaar) en na chronisch intensief gebruik. Neurotoxiciteit treedt op, vooral bij chronisch excessief gebruik van 50 of meer ballonnen maar incidenteel ook acuut na eenmalig excessief gebruik [5].

Kinetiek

Lachgas wordt door middel van inhalatie toegediend. Lachgas is een snel- en kortwerkend medicijn, doordat het een lage bloed-gas verdelingscoëfficiënt heeft.



Toxicologie behandelinformatie

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Absorptie

Snelle diffusie uit de alveoli naar bloed; na inhalatie ontstaat het effect binnen 3-4 minuten.

Eiwitbinding

Niet bekend, waarschijnlijk geen eiwitbinding.

Eliminatie

Lachgas wordt niet gemetaboliseerd, maar wordt onveranderd geëlimineerd door middel van uitademing. De eliminatie is afhankelijk van de longbloedstroom en alveolaire ventilatie en net zoals de opname is eliminatie snel. Minieme hoeveelheden distikstofoxide worden door de huid en het darmkanaal geëlimineerd [6].

Halfwaardetijd

Zeer kort; lachgas is uitgewerkt binnen 4 minuten na stopzetting van de toediening [6].

Klinisch beeld

De toxiciteit van lachgas is grotendeels terug te leiden naar twee onderliggende mechanismes; de verdringing van zuurstof en het veroorzaken van een vitamine B12 tekort. Zuurstofverdringing geeft tot hypoxie en asfyxie. Symptomen van hypoxie zijn onder andere hoofdpijn, duizeligheid, verwardheid, desoriëntatie, opwinding, verminderd bewustzijn, benauwdheid, pijn op de borst, hartkloppingen, paresthesie/tintelingen, verminderde motoriek, verlies van evenwicht, transpireren, bleke huid, wazig zicht, pijn in de mond of keel, misselijkheid, braken en diarree. Cardiovasculaire effecten van (overmatig) lachgastoediening zijn toename in hartslag, slagvolume, hartminuutvolume en bloeddruk. Bij asfyxie kan echter aritmie en hypotensie optreden [7].

Tekort aan vitamine B12 bij langdurig gebruik kan leiden tot bloedziekten (megaloblastaire anemie) en neurologische effecten. Typische klachten die de patiënten ondervinden zijn tintelingen in handen en voeten en zwakte van de voeten. Meestal zijn deze symptomen reversibel, echter kan zeer intensief gebruik irreversibele myelopathie (dwarslaesie) veroorzaken. Anemie kan onder andere aanleiding geven tot vermoeidheid en kortademigheid bij inspanning.

Differentiaaldiagnose

Differentiaaldiagnose van acute intoxicatie met bewustzijnsverlies[8]:

1. Coma met respiratoire depressie
 - a. GHB-intoxicatie
 - b. (overige oorzaken van coma zijn minder waarschijnlijk gezien de korte duur van het coma bij lachgas intoxicatie)
2. Ventriculaire tachy-aritmieën
 - a. Cardiogeen (congenitale ritmestoornis, idiopathisch, anders)
 - b. Intoxicatie met sympathicomimetica (cocaïne, amfetamine), anticholinergica (antihistaminica, antipsychotica, tricyclische antidepressiva)

Differentiaaldiagnose van (poly)neuro-/myelopathie[9]:

Metabool:

1. Vitamine B12-deficientie
2. Denk ook aan andere vormen van neuropathie



Bloedspiegelbepaling

Bloedspiegelbepaling biedt geen meerwaarde in verband met de zeer snelle eliminatie van lachgas; behandeling vindt plaats op geleide van het klinisch beeld.

Therapie

Bij overdosering bij medisch gebruik: stop de toediening van lachgas. Laat het masker op het gezicht van de patiënt en laat deze gedurende 5 minuten 15l O₂ inademen. Het uitgeademde lachgas wordt dan via het afzuigstelsel afgevoerd.

Bij recreatief gebruik wordt het gas meestal door een ballon geïnhaleerd. Zodra de gebruiker dreigt het bewustzijn te verliezen, zal de ballon wegvliegen en krijgt de gebruiker weer zuurstof waardoor spontaan herstel van bewustzijn optreedt.

Bij vermoedelijk of bevestigd vitamine B12-tekort bij lachgas-misbruik, dient laagdrempelig substitutie van vitamine B12 te worden gegeven om het risico op megaloblastaire anemie, myelopathie of neuropathie te beperken. Overweeg een consult van een neuroloog. Zie ook https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/polyneuropathie/behandeling_bij_polyneuropathie/behandeling_van_oorzaken_van_polyneuropathie.html.

Auteurs

W.S. Aalders, MD, Klinisch farmacoloog in opleiding

C.E. Romeijn, MD, Klinisch farmacoloog in opleiding

T. van Es, MSc, AIOS ziekenhuisfarmacie

Dr. A.M. Harmsze, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog

Prof. dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog/toxicoloog ERT

Literatuur

1. Fujinaga M, Maze M: Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Mol Neurobiol* 2002; 25:167-89
2. Sanders, R. D., Weimann, J., & Maze, M. (2008). Biologic Effects of Nitrous Oxide. *Anesthesiology*, 109(4), 707-722. doi:10.1097/aln.0b013e3181870a17
3. <https://www.nvsha.nl/files/11/Richtlijn%20Lachgas.pdf>
4. Thompson AG, Leite MI, Lunn MP, et al. Whippits, nitrous oxide and the dangers of legal highs. *Pract Neurol* 2015;15:207-9.
5. <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2019-12/risicobeoordelingsrapport%20lachgas%2020191209%20beveiligd.pdf>
6. Kinetiek: Messer. Samenvatting van de productkenmerken. Lachgas Messer 100% v/v medicinaal gas, vloeibaar gemaakt. Zwijndrecht 2018.
7. Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Stofmonografie: 459 - Lachgas. Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum; 2019. p. 21.
8. https://www.uptodate-com.proxy-ub.rug.nl/contents/inhalant-abuse-in-children-and-adolescents?search=nitrous%20oxide&source=search_result&selectedTitle=3-145&usage_type=default&display_rank=2#H14
9. <https://www.mlds.nl/ziekten/vitamine-b12-tekort/>