

# Neurologische klachten en diagnostiek bij lachgasgebruik

Eva Hendriks, Helma Kniest-de Jong

Het lachgasgebruik onder jongeren is de laatste jaren sterk toegenomen, en daarmee ook het aantal patiënten dat zich met gerelateerde klachten bij de huisarts meldt. Lachgas inactieveert vitamine B12, waardoor gebruik kan leiden tot neurologische schade. Voor een gunstige prognose zijn tijdige herkenning en behandeling van belang.

## LACHGAS EN VITAMINE B12

Lachgas ( $N_2O$ ) wordt reeds lange tijd als anestheticum gebruikt. Daarnaast wint het in Nederland aan populariteit als partydrug. De laatste jaren is er meer aandacht gekomen voor de gezondheidsproblemen die lachgasgebruik veroorzaakt.<sup>1</sup> Zie hierover ook het artikel 'Lachgas: een drug met vele gezichten' van Rani Punwasi, et al. Patiënten zullen lachgasgebruik zelden spontaan melden en daarom is het bij neurologische klachten verstandig alert te zijn op deze mogelijke achterliggende oorzaak. In dit artikel richten wij ons op de neurologische problemen die kunnen optreden bij een lachgasgerelateerd vitamine B12-tekort en de diagnostiek daarvan.

Lachgas inactieveert de werking van vitamine B12 (cobalamine) door het kobalt-ion in het molecuul te oxideren.<sup>2</sup> Door het functieverlies van vitamine B12 stapelen methylmalonzuur en homocysteïne. De tekorten kunnen leiden tot neurologische schade, verminderde DNA-synthese, met als mogelijk eindstadium megaloblastaire anemie en een verstoorde citroenzuurcyclus [figuur].<sup>2</sup>

### CASUS

Een 19-jarige man bezoekt zijn huisarts vanwege tintelingen en gevoelloosheid in handen en voeten. Daarnaast heeft hij het gevoel dat er een schok door zijn lichaam gaat als hij zijn nek buigt. Hij vertelt dat hij tot vorige week lachgas gebruikte, maar hiermee vanwege zijn klachten is gestopt. De huisarts laat een actief vitamine B12 (holo-transcobalamine) bepalen bij het lokale huisartsenlaboratorium. Dit is 54 pmol/L (referentie 21-117 pmol/L) en de bijgevoegde interpretatie stelt: 'vitamine B12-deficiëntie onwaarschijnlijk'. Vanwege een sterk vermoeden is contact gezocht met de klinisch chemicus, die adviseert alsnog een methylmalonzuurbepaling aan te vragen. Deze blijkt sterk verhoogd (5,1  $\mu\text{mol/L}$ , referentie < 0,34  $\mu\text{mol/L}$ ) waarmee het vermoeden van een lachgasgeïnduceerd vitamine B12-tekort alsnog wordt bevestigd.



Foto: iStock

## NEUROLOGISCHE KLACHTEN BIJ LACHGASGEBRUIK

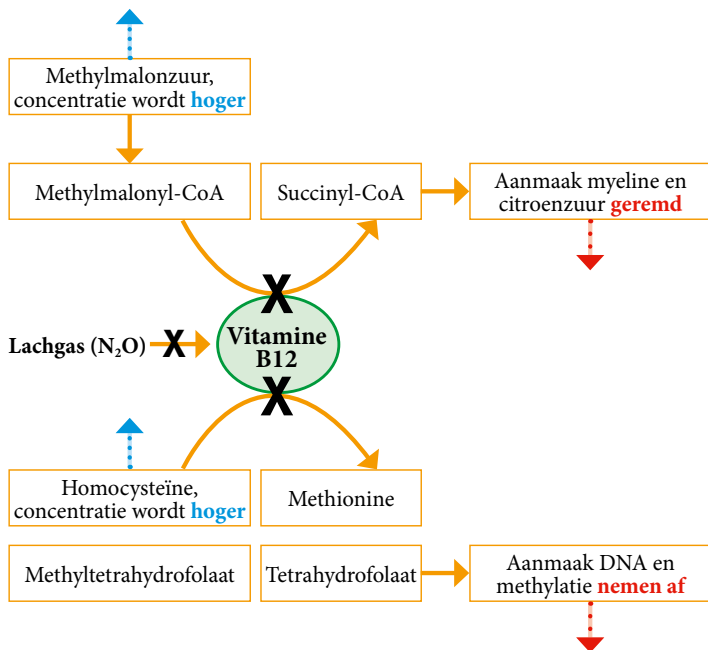
Neurologische klachten bij lachgasgebruik zijn voor het eerst in 1976 beschreven, toen gezondheidszorgmedewerkers met beroepsmatige toegang tot lachgas het zelf bleken te gebruiken.<sup>3</sup> Lachgasgebruik kan leiden tot allerlei neurologische klachten. Gevoelstoornissen (doofheid, tintelingen) en krachtsverlies komen het meest voor.<sup>4</sup> In de literatuur zijn verschillende patronen van uitval beschreven.

Een zogenaamde 'gecombineerde strengziekte' ontstaat als zowel de achterstrengen als de zijstrengen (met de piramidebanen) van het myelum worden aangetast.<sup>5</sup> De achterstrengen zorgen voor de gnostische sensibiteit (onder andere vibratiezin, proprioëpsis). Typische klachten zijn tintelingen, het gevoel van een isolerende laag onder of op de huid en een kouggevoel zonder objectief temperatuurverschil. Bij cervicaal gelokaliseerde achterstrenglaesies kan het teken van Lhermitte optreden, een vreemd prikkelend gevoel dat langs de rug omlaag trekt bij het buigen van de nek, zoals ook bij de patiënt in de casus. De zijstrengen bevatten de tractus corticospinalis (beter bekend als de piramidebaan), waarvan laesies kunnen leiden tot centraal motorische klachten, zoals verhoogde spierrekkingsreflexen en motorische zwakte.

Naast het beeld van een gecombineerde strengziekte kan er

## Figuur

Invloed van lachgas op vitamine B12-metabolisme en -functie



ook sprake zijn van een sensomotorische polyneuropathie of van een mengbeeld met zowel polyneuropathie als myelumaantasting.<sup>1,4</sup> Bij een polyneuropathie worden perifere zenuwen vooral distaal aangetast, wat leidt tot zowel sensibele symptomen (veelal tintelingen en gevoelloosheid), als motorische zwakte en hypo- of areflexie.<sup>1</sup> De ernst van de klachten varieert van licht tot zeer ernstig.

We kunnen geen duidelijke drempelwaarde voor de hoeveelheden lachgas geven waarboven neurologische klachten kunnen ontstaan.<sup>6</sup> De klachten treden op bij zowel eenmalig excessief gebruik, als bij langdurig gebruik van kleine hoeveelheden.<sup>6</sup> In een grote review van gepubliceerde case reports met relatief ernstige casuïstiek liepen de gerapporteerde gebruikte hoeveel-

heden sterk uiteen.<sup>4</sup> De hoeveelheid waarbij symptomen kunnen optreden zal mede afhangen van de voorraad vitamine B12 voorafgaand aan het gebruik. Deze wisselt onder invloed van bijvoorbeeld dieet en genetische factoren. In een recent groot onderzoek waarin 16.124 deelnemers aangaven in de laatste 12 maanden lachgas te hebben gebruikt gaf daarvan 3,3% aan last te hebben van voortdurende doofheid en/of tintelingen in handen of voeten. Er was een duidelijke dosis-responsrelatie en de prevalentie nam toe tot 8,5% bij gebruikers die aangaven rond de 100 doses per sessie te gebruiken.<sup>7</sup>

## DIAGNOSTIEK VAN VITAMINE B12-TEKORT BIJ LACHGASGEBRUIK

Het NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine B12-deficiëntie uit 2014 beschrijft de aanbevolen diagnostiek en behandeling van een vitamine B12-tekort in de huisartsenpraktijk. Volgens het standpunt is er geen ideale biomarker voor het vaststellen van een vitamine B12-tekort.<sup>8,9</sup> De bepaling van totaal vitamine B12 kent een grijs gebied van laag-normale waarden (ongeveer 148-260 pmol/L), waarin er mogelijk sprake is van een relevant vitamine B12-tekort, maar vaker van een verlaagde vitamine B12-spiegel met onduidelijke klinische betekenis.<sup>8,10</sup> Tegenwoordig is het in veel laboratoria mogelijk de actieve, aan transcobalamine gebonden fractie (holo-transcobalamine) van vitamine B12 te bepalen, wat ook wel wordt gerapporteerd als 'actief vitamine B12'. Hoewel kleiner, kent ook deze bepaling een grijs gebied (ongeveer 20-40 pmol/L). De methylmalonzuur- en homocysteïnebepalingen hebben de hoogste sensitiviteit voor het aantonen van een vitamine B12-tekort, omdat het functionele markers zijn.<sup>9,10</sup> Hun concentraties nemen toe wanneer er onvoldoende werkzaam vitamine B12 aanwezig is voor optimale enzymactiviteiten. Beide functionele markers zijn echter relatief duur en kennen een langere doorlooptijd dan (actief) vitamine B12, en zijn daarom niet standaard de eerst aanbevolen bepalingen bij het vaststellen van een vitamine B12-tekort. Methylmalonzuur heeft een hogere specificiteit dan homocysteïne.<sup>9</sup> Homocysteïne heeft daarnaast een lagere stabiliteit en moet op ijs worden afgenomen. Methylmalonzuur is daarom momenteel de beste beschikbare test, hoewel ook dit geen perfecte testeigenschappen heeft.<sup>9,10</sup> Wanneer er sprake is van een verminderde klaring bij nierfalen zijn homocysteïne en methylmalonzuur minder bruikbaar. Net als bij vitamine B12 kunnen mild afwijkende methylmalonzuurwaarden (in dit geval tot ongeveer anderhalf maal de bovengrens van de referentiewaarden) passen bij tekorten van onduidelijke betekenis.<sup>10</sup> Bij lachgasgebruik wordt het vitamine B12 echter zodanig inactief gemaakt dat er in het algemeen sterker verhoogde methylmalonzuurwaarden zullen worden gevonden bij meestal normale vitamine B12-waarden.

Het NHG-Standpunt adviseert om bij klinische verschijnselen van een vitamine B12-tekort in combinatie met een (actief) vitamine B12-uitslag in het grijze gebied een additionele methylmalonzuurbepaling te doen of te starten met een proefbehandeling met 1000 microgram vitamine B12, dagelijks oraal.<sup>8</sup> Wanneer een methylmalonzuurbepaling achterwege blijft

### DE KERN

- Lachgasgebruik kan, voornamelijk bij frequent gebruik of bij gebruik van grote hoeveelheden, tot neurologische schade leiden.
- Deze schade is met vitamine B12-suppletie meestal omkeerbaar. Start bij een sterke verdenking op lachgasgerelateerde neurologische symptomen direct na inzetten van het laboratoriumonderzoek met [zo nodig parenterale] suppletie.
- Voor de diagnostiek van een vitamine B12-tekort bij lachgasgebruik is een bepaling van het vitamine B12 [cobalamine] of het 'actief vitamine B12' [holo-transcobalamine] niet voldoende. Vraag direct een methylmalonzuurbepaling aan.

omdat het vitamine B12 in het ‘veilige gebied’ zit, kan dat bij lachgasgebruik tot verkeerde conclusies leiden. Bedenk dat de concentraties actief en totaal vitamine B12 niet verlaagd hoeven te zijn bij lachgasschade, terwijl het vitamine B12 door de oxidatie van het kobalt-ion niet langer als co-enzym funktioneert.<sup>2</sup> Dit zien we ook terug bij de patiënt uit de casus. Hoewel langdurig of zeer ernstig vitamine B12-gebrek kan leiden tot een megaloblastaire anemie zegt een normaal bloedbeeld niets over de kans dat lachgas tot een klinisch relevant acuut tekort aan actief vitamine B12 heeft geleid.<sup>11</sup>

## BEHANDELING VAN VITAMINE B12-TEKORT BIJ LACHGASGEBRUIK

De eerste stap in de behandeling bestaat uit het dringende advies om met het lachgasgebruik te stoppen. Bij ernstige neurologische klachten door lachgasgebruik is het in het algemeen aan te raden parenteraal te suppleren. In de literatuur zijn diverse behandelingschema's te vinden.<sup>5,12</sup> De richtlijn Polyneuropathie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie adviseert 10 injecties à 1000 microgram vitamine B12 met een interval van ten minste 3 dagen. Daarna voortzetten eens per 2 maanden tot een maximaal effect bereikt is.<sup>13</sup> ■

### VERVOLG VAN DE CASUS

In overleg met een neuroloog start de patiënt met intramusculaire suppletie, 2 keer per week 1000 microgram, gedurende 5 weken. De patiënt merkt dat de tintelingen afnemen. Achteraf zou het bij deze patiënt beter zijn geweest direct met suppletie te starten, ongeacht de laboratoriumresultaten, vanwege de hoge verdenking op lachgasgeïnduceerde neurologische klachten. Uit onderzoek blijkt dat de neurologische schade met suppletie in een deel van de gevallen geheel of gedeeltelijk herstelt. Sommige patiënten houden echter permanente schade, wat mogelijk samenhangt met de duur van het lachgasgebruik.<sup>4</sup>



Lees ook: 'Lachgas: een drug met vele gezichten' van Rani Punwasi, et al. Huisarts Wet 2020;63:DOI:10.1007/s12445-020-0877-1.

## LITERATUUR

1. Conjaerts SHP, Bruijnes JE, Beerhorst K, Beekman R. Lachgasgeïnduceerde polyneuropathie. Ned Tijdschr Geneesk 2017;161:D2044.
2. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen A-L, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. Front Mol Biosci 2016;3:27.
3. Layzer RB, Fishman RA, Schafer JA. Neuropathy following abuse of nitrous oxide. Neurology 1978;28:504-6.
4. Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, Welch AK, Protin CA, Bryson EO, et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: a systematic review of the case literature. Am J Addict 2016;25:358-69.
5. Onrust MR, Frequin ST. Subacute combined spinal cord degeneration by recreational laughing gas (N2O) use. J Cent Nerv Syst Dis 2019;11:117957351983827.
6. Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs. Risicobeoordeling lachgas. Bilthoven: Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs, 2019.
7. Winstock AR, Ferris JA. Nitrous oxide causes peripheral neuropathy in a dose dependent manner among recreational users. J Psychopharmacol 2020;34:229-36.
8. Wiersma T. NHG-Standpunt Diagnostiek van vitamine-B12-deficiëntie. Huisarts Wet 2014;57:472-5.
9. Carmel R. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiencies: why controversies persist in the age of sensitive metabolic testing. Biochimie 2013;95:1047-55.
10. Wolffenbittel BHR, Wouters HJCM, De Jong WHA, Huls G, Van der Klauw MM. Association of vitamin B12, methylmalonic acid, and functional parameters. Neth J Med 2020;78:10-24.
11. Lan SY, Kuo CY, Chou CC, Kong SS, Hung PC, Tsai HY, et al. Recreational nitrous oxide abuse related subacute combined degeneration of the spinal cord in adolescents – a case series and literature review. Brain Dev 2019;41:428-35.
12. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013;368:149-60.
13. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Polyneuropathie. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Neurologie, 2019.

Hendriks E, Kniest-de Jong H. Neurologische klachten en diagnostiek bij lachgasgebruik. Huisarts Wet 2020;63:DOI:10.1007/s12445-020-0876-2.  
Utrecht: E. Hendriks, huisarts, evahendriks@gmail.com. Saltro, Utrecht: H. Kniest-de Jong, klinisch chemicus.  
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.