



VERSLAVINGSKUNDE
NEDERLAND

Handreiking problematisch gebruik van lachgas

Versie 1.0 januari 2024

Colofon

Deze handreiking is tot stand gekomen in samenwerking met Verslavingskunde Nederland en afvaardigingen van verschillende instellingen voor verslavingszorg. De werkgroep bestond uit de volgende leden:

Dr. Sebastiaan Verboeket, Jellinek

Gwen van Rooij MSc., Parnassia Groep Brijder Verslavingszorg

Drs. Mary Janssen van Raay, Antes

Yll Nushi MSc., Jellinek

Dr. Robert Hilse, Mondriaan

Dr. Harmen Beurmanjer, Novadic-Kentron (redactie)

Verwijzing:

Verslavingskunde Nederland (2023). Handreiking problematisch gebruik van lachgas.
Amersfoort: Verslavingskunde Nederland.

Inhoud

1 Inleiding	8
2 Bestaat er een “stoornis in het gebruik van lachgas”?.....	10
Verslavend potentieel van lachgas: introductie	10
DSM-5 criteria met oog op lachgasgebruik.....	11
3 Behandeling van problematisch lachgasgebruik	13
Gedragstherapeutische interventies	13
Medicamenteuze interventies	15
4 Somatische complicaties van lachgasgebruik	16
Introductie.....	16
Complicaties als gevolgen van ongevallen en cerebrale hypoxie.....	17
Somatische complicaties ten gevolge van de toedieningswijze.....	18
Neurologische complicaties	18
Cardiovasculaire complicaties	19
Hematologische complicaties	20
Preventie en behandeling van somatische complicaties van lachgasgebruik	20
Preventie en voorlichting	20
Medische Vitamine B12 suppletie	21
Bepaling van plasmaspiegels vitamine B12, homocysteïne en/of methylmalonzuur.....	21
Indicaties voor verwijzing naar de tweede lijn	22
Figuur 2. Stroomdiagram voor de suppletie van vitamine B12 bij een stoornis in het gebruik van lachgas.	24
Kader A. Rationale voor het vitamine B12 suppletie stroomdiagram.....	25
5 Psychiatrische complicaties door gebruik van lachgas	28
Klinische presentatie.....	28
Pathofysiologie van psychische / psychiatrische symptomen	29
Vitamine B12 deficiëntie	29
Celdood door apoptose via de NMDA receptor	30

Neurotransmissie: betrokkenheid van NMDA, GABA-A en opioïde receptoren	31
Hypoxie	32
Behandeling van lachgas geïnduceerde psychische stoornissen	33
Kader B. Aanbevelingen voor de behandeling van lachgas-geïnduceerde psychische stoornissen	35
Neurologisch onderzoek bij patiënten met overmatig lachgasgebruik	37
Referenties	40

Voorwoord en verantwoording

Voor u ligt de eerste handreiking problematisch gebruik van lachgas opgesteld in opdracht van Verslavingskunde Nederland. Deze handreiking is opgesteld naar aanleiding van vragen vanuit verschillende instellingen voor verslavingszorg in Nederland over hoe om te gaan met cliënten die zich bij hen melden wegens problematisch lachgasgebruik. Het doel van deze handreiking is om een overzicht te geven van beschikbare wetenschappelijke literatuur over de juiste behandeling, en hoe de somatische en psychiatrische co-morbiditeit ten gevolge van het lachgas gebruik te diagnosticeren en behandelen. Aangezien literatuur over problematisch lachgasgebruik beperkt is, is deze handreiking aangevuld met ervaringen van experts uit de praktijk. Hierbij zal in hoofdstuk 2 expliciet worden ingegaan op de vraag in hoeverre lachgas verslavend is. Voor eenduidigheid zal in deze handreiking in het geval van (het vermoeden van) een stoornis, gesproken worden over een stoornis in het gebruik van lachgas in lijn met de terminologie van DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

1 Inleiding

Lachgas (di-stikstofmonoxide, N₂O) is een kleurloos, niet-irriterend, iets zoet geurend en zoet smakend gas. Het gebruik ervan kent een lange geschiedenis binnen de medische wetenschap als narcosemiddel, maar lachgas wordt ook als roesmiddel gebruikt.

Het optreden van psychische symptomen na inhalatie van lachgas is al vanaf de ontdekking van het middel in de 18^e eeuw bekend, wat ook in de naamgeving “laughing gas” duidelijk wordt. Inhalatie van het geconcentreerd gas veroorzaakt als gewenst effect een snel optredende, zeer korte roes met duizeligheid, euforie, veranderde waarneming (verandering van de visuele en geluidswaarneming, hallucinaties), dissociatieve symptomen (derealisatie en depersonalisatie), desoriëntatie en / of opwindning (Fidalgo et al., 2019; Garakani et al., 2016; Irwin et al., 2009; Kaar et al., 2016).

De prevalentie van het ooit hebben gebruikt van lachgas in de algemene bevolking lag in 2022 op 7.3%, het gebruik lijkt zich echter vooral voor te doen bij jongvolwassenen. In 2021 had 6.4% van 18-19-jarigen, 8.1% 20-24-jarigen en 5.7% van de 25-29-jarigen in het afgelopen jaar lachgas gebruikt. Hierbij is sprake van een licht dalende trend in vergelijking met metingen in eerdere jaren. In de groep van jonge mensen in de leeftijdscategorie van 15-36 jaar die naar festivals of dance-events gaan (“uitgaanders”) is gebruik van lachgas uitbundig aanwezig. 35,2% hadden lachgas afgelopen jaar en 58.4% hadden lachgas ooit gebruikt (Monshouwer et al., 2021). Intensief gebruik van lachgas lijkt zich echter te beperken tot een zeer kleine groep; slechts 6,1% van de gebruikers meerdere keren per maand en 1.3% meerdere keren per week (*Nationale Drugs Monitor*, 2023).

Lachgas is lang beschreven als een middel met (vrijwel) geen potentie op het ontwikkelen van een stoornis in middelengebruik (Gillman, 1995; van Amsterdam et al., 2015). Recente reviews maken een andere inschatting en zien wel degelijk potentie voor de ontwikkeling van een stoornis in het gebruik van lachgas conform de DSM-5 criteria (Fidalgo et al., 2019; Garakani et al., 2016). Exacte cijfers ontbreken nog, maar in de verslavingsklinieken in m.n. de Randstad worden in toenemende mate cliënten aangemeld die problematisch lachgasgebruik vertonen. Bij deze cliënten worden soms ernstige problemen gemeld op somatisch, psychiatrisch en ook sociaal-maatschappelijk vlak.

Incidenteel gebruik van lachgas leidt in de regel niet tot gezondheidsklachten. Er zijn echter de laatste jaren verschillende signalen in Nederland die wijzen op een toename van gezondheidsklachten door lachgasgebruik, voornamelijk bij mensen die dit middel frequent of in grote hoeveelheden gebruiken. In 2020 werden er 144 meldingen bij het Nationaal Vergiftigingscentrum rond lachgasgebruik gedaan, in 2021 waren dit 98 meldingen. Bij ruim een derde van de meldingen was er sprake van neurologische klachten zoals tintelingen of een verdoofd gevoel in armen en/of benen (*Nationale Drugs Monitor*, 2023). Dit signaal kwam terug uit een enquête onder neurologen, zij gaven aan de laatste jaren een toename te zien in het aantal patiënten met neurologische problemen door lachgasgebruik (Bruijnes et al., 2021) (Dorresteijn et al., 2021). Lachgasgebruik gaat daarnaast gepaard met het risico op ongevallen, ernstige verbrandingen, psychotische klachten en een risico op cerebrale hypoxie.

Het toenemende aantal publicaties over niet-medisch gebruik van lachgas is vooral gekenmerkt door case-reports naast studies over de prevalentie, waarbij evidence-based richtlijnen over de behandeling van complicaties en de (stoornis in) lachgas zelf ontbreken. Deze handreiking is een document om handvatten te geven voor deze relatief nieuwe problematiek. Hierbij is gepoogd de laatste wetenschappelijke inzichten te combineren met vooral op de praktijk gerichte aanbevelingen.

2 Bestaat er een “stoornis in het gebruik van lachgas”?

Verslavingspotentieel van lachgas: introductie

Er bestaat in de wetenschappelijke literatuur geen consensus over de mogelijkheid van het bestaan van een stoornis in het gebruik van lachgas (Back et al., 2023). Dit lijkt vooral gedreven doordat lachgasgebruik al geruime tijd wijdverspreid is en er lange tijd zo goed als geen melding werd gedaan van stoornissen in het gebruik van lachgas. Daarnaast kent het staken van lachgas geen ontwenningssverschijnselen, een belangrijk kenmerk dat wel terug wordt gezien bij veel andere middelenstoornissen.

Er bestaat in de DSM-5 dan ook geen aparte diagnose “stoornis in het gebruik van lachgas”. Een eventuele stoornis valt wel te classificeren onder “stoornis in het gebruik van een ander middel”, indien aan voldoende criteria wordt voldaan. Vaak wordt in de praktijk problematisch gebruik van lachgas onterecht geclassificeerd als “stoornis in het gebruik van een inhalantium”, deze diagnose is echter specifiek gereserveerd voor waterkoolstof-gebaseerde stoffen (zoals in lijm of oplosmiddelen).

In een recente review uit 2022 (Brunt et al., 2022) wordt beschreven dat lachgas aangrijpt op verschillende neurobiologische routes in het brein die zouden kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van stoornis in het gebruik van lachgas. Het gebruik van lachgas heeft zowel effect op het opioïde systeem als GABA-neuronen, hetgeen leidt tot disinhibitie van dopamine in het beloningssysteem. Dit lijkt een plausibele verklaring voor het mogelijk ontstaan van de belonende effecten van lachgas, alsmede de bron van het ontstaan van craving naar lachgas. Een alternatieve verklaring is dat de belonende effecten optreden via de antagonistische werking op NMDA-receptoren. Ook dit zorgt voor het vrijkomen van dopamine in de nucleus accumbens. Een combinatie van beide verklaringen kunnen elkaar aanvullen en versterken. Voor een uitgebreid overzicht van de neurobiologische verklaringsmechanismen achter stoornissen in het gebruik van lachgas verwijzen de auteurs naar Brunt (2022). De receptorinteracties van lachgas worden daarnaast in het hoofdstuk over psychiatrische complicaties verder toegelicht.

DSM-5 criteria met oog op lachgasgebruik

In een review van case-reports uit 2019 van personen met problematisch lachgasgebruik is gekeken aan welke DSM-5 criteria voor een stoornis in het gebruik van middelen werd voldaan (Fidalgo et al., 2019). Het “vaker en in grotere hoeveelheden gebruiken dan gepland was” (criterium 1) en “veel tijd nodig hebben voor gebruik en herstel” (criterium 3) werden vrijwel altijd gemeld in de geïncludeerde case-reports. Andere DSM-5 criteria werden in de case-reports vrijwel niet beschreven of benoemd, dus kon er niet worden vastgesteld of deze aanwezig waren. Gezien de beperkte hoeveelheid van in de case-reports gerapporteerde symptomen zou er bij lachgas daarmee maximaal sprake kunnen zijn van een “milde stoornis in het gebruik van een middel” (Brunt et al., 2022). Back en collega’s (2023) hebben de literatuur op het gebied van lachgas uitgebreid bestudeerd en constateren dat er vooral nog veel vragen over lachgas en de mogelijkheid van een middelenstoornis zijn. Symptomen zijn volgens hen maar heel beperkt op adequate wijze onderzocht en beschreven in de literatuur (Back et al., 2023). Voor een uitgebreide beschrijving van bewijs van de symptomen bij een stoornis in het gebruik van lachgas kan dit artikel geraadpleegd worden.

Recente gepubliceerde Nederlandse data suggereren dat 8 van de 10 patiënten die zich bij een ziekenhuis meldden vanwege somatische complicaties tot gevolg van lachgasgebruik voldeden aan de criteria voor een *ernstige stoornis* in het gebruik van een middel (lachgas); kanttekening bij deze data is dat criteria voor de stoornis enkel via een vragenlijst werden bepaald en er mogelijk sprake was van een sterke selectiebias (slechts 10/75 deelnemers vulden de vragenlijst in) (Nugteren-Van Lonkhuyzen et al., 2023). Deze data komen echter meer overeen met de dagelijkse praktijk waar regelmatig patiënten met ernstige problematiek worden gezien.

Bij mensen die zich met problematisch lachgasgebruik melden bij verslavingszorginstellingen in Nederland worden door de opstellers van deze handreiking meerdere klassieke DSM-5 symptomen van middelenstoornissen geobserveerd (American Psychiatric Association, 2013). Cliënten die zich melden ervaren vaak beperkte controle op het gebruik, ze gebruiken meer dan ze van plan zijn, het lukt ze niet om zelf te stoppen, besteden er met name veel tijd aan en ervaren craving (criterium 1-4), ervaren sociale beperkingen, zoals schooluitval, sociale isolatie, wegvallen van alle andere activiteiten (criterium 5-7) en vertonen vaak risicogedrag, zoals voertuigen onder invloed besturen en doorgaan ondanks somatische uitvalsverschijnselen (criterium 8-9). Het is vaak lastig om te bepalen of cliënten voldoen aan het criterium van tolerantie (criterium 10), doordat er vaak sprake is van een continuerend

binge-patroon. Hierbij wordt dan bijvoorbeeld meerdere uren tot dagen vrijwel continue achtereen gebruikt. Dit zou kunnen duiden op tolerantie, maar is in de praktijk lastig vast te stellen. Onttrekkingssymptomen (criterium 11) worden niet waargenomen en ook niet duidelijk genoemd door cliënten zelf.

Concluderend kan er bij lachgasgebruik dus aan 10 van de 11 DSM-5 criteria voldaan worden, waardoor een stoornis in het gebruik van een ander middel (lachgas) van mild tot ernstig zou kunnen worden geclassificeerd.

Tabel 1.1. DSM V criteria stoornis in het gebruik van middelen

1. Vaker en in grotere hoeveelheden gebruiken dan het plan was.
2. Meerdere mislukte pogingen gedaan om te minderen of te stoppen.
3. Veel tijd nodig hebben voor het gebruik en herstel.
4. Sterk verlangen voelen om te gebruiken.
5. Door gebruik tekortschieten op werk, tijdens studie of thuis.
6. Blijven gebruiken ondanks dat het problemen meebrengt op het relationele vlak.
7. Hobby's, sociale activiteiten of werk opgeven door gebruik.
8. Voortdurend gebruiken, zelfs als iemand daardoor in gevaar komt.
9. Voortdurend gebruiken, ondanks dat iemand weet dat het gebruik lichamelijke of psychische problemen met zich meebrengt of verergert.
10. Grotere hoeveelheden nodig hebben om het effect nog te voelen (tolerantie).
11. Onthoudingsverschijnselen ervaren, die minder hevig worden door meer te gebruiken

3 Behandeling van problematisch lachgasgebruik

Gedragstherapeutische interventies

Er zijn geen studies uitgevoerd die zich specifiek gericht hebben op de behandeling van (stoornissen in het gebruik van) lachgas. Op basis van de literatuur (Brunt et al., 2022; Fidalgo et al., 2019) en de manier waarop cliënten zich presenteren bij hulpverlening lijkt de problematiek veel gemeen te hebben met andere stoornissen in het gebruik van middelen. Hierbij zijn nog wel veel vragen, maar op basis van de gerapporteerde symptomen adviseren de auteurs vooral naar interventies te kijken die ook bij andere stoornissen in het gebruik van middelen worden ingezet.

Hierbij dient opgemerkt te worden dat cliënten die zich melden met “nieuwe middelen” zich vaak onbegrepen voelen in zorg en snel uit zorg verdwijnen, dit is eerder onder meer gerapporteerd bij de opkomst van methamfetamine (Knoops et al., 2015) en GHB (Beurmanjer et al., 2019). Bij lachgas lijkt deels een zelfde patroon gezien te worden, wat blijkt uit het hoge percentage aan drop out in de behandelinstellingen (praktijkobservatie, geen gepubliceerde data). Dit onderstreept het belang van motiverende interventies om betrokkenheid (engagement) bij de behandeling te vergroten bij cliënten met lachgasproblematiek. Dit betreft vooral de initiële behandelfase. Motiverende gespreksvoering is hierbij als het gaat om de behandeling stoornissen in het gebruik van middelen de meest onderzochte en effectieve methode. Dit betreft zowel cliënten met een Nederlandse- als migrantenachtergrond (Bahafzallah et al., 2020; DiClemente et al., 2017). Het meenemen van culturele aspecten- en gevoeligheden is wel conditioneel voor de effectiviteit van motiverende gespreksvoering bij personen met mensen met een migratieachtergrond (Self et al., 2023). Bij het behandelen van stoornissen in het gebruik van middelen is het van belang dat cliënten zelf doelen stellen en dat deze niet te groot zijn. Het opleggen van behandeldoelen zoals abstinentie werkt hierbij in de regel contraproductief en dient vermeden te worden.

Naast het motiveren voor behandeling lijken, conform de aanbevelingen over behandeling van andere verslavingen, cognitief gedragstherapeutische (CGT) interventies de eerste keus als het gaat om de behandeling van stoornissen in het gebruik van lachgas. Gezien het gebruikspatroon van veel gebruikers die zich melden bij instellingen voor verslavingszorg adviseren de auteurs, na motiverende interventies enerzijds een klachtgerichte interventie aan te bieden, zoals CGT

voor middelenproblematiek. Deze interventie dient anderzijds in veel gevallen waarschijnlijk gecombineerd te worden met persoonsgerichte interventies. Deze laatste kunnen zich met name richten op het vinden van zinvolle alternatieve daginvulling, zingeving en maatschappelijk herstel. Zowel de klachtgerichte als de persoonsgerichte insteek komt onder meer terug in de Community Reinforcement Approach (CRA) (Meyers et al., 2011; Miller et al., 1999). Bij deze methode wordt niet enkel primair ingezet op verminderen van middelengebruik, maar vooral op inbouwen van alternatieve bekrachtigers en opzetten van alternatieve zinvolle dagbesteding. Bij lachgas zien we hierbij parallellen bij de groep cliënten met een stoornis in het gebruik van GHB. Deze groep, evenals de groep cliënten die lachgas gebruikt, gebruiken heel de dag door (Beurmanjer et al., 2019). Enkel met het middel stoppen is dan geen effectieve strategie, daar het middelengebruik tevens de primaire dagbesteding betrof. Behandeling dient zich zodoende vooral te richten op haalbare alternatieven voor het lachgas gebruik, die hen enerzijds belonen en anderzijds afleiden van de craving die zij naar lachgas kunnen ervaren. Naast CRA, kan natuurlijk ook gekozen worden voor een andere persoonsgerichte interventie waarbij stil gestaan wordt bij het vinden van een alternatieve en zinvolle daginvulling voor het lachgasgebruik, alsmede aandacht voor zingeving en maatschappelijk herstel.

Naast cognitief gedragstherapeutische interventies kan verder ook gedacht worden om, aanvullend, contingency management (CM) in te zetten. CM is bij vrijwel alle veelvoorkomende stoornissen in het gebruik van middelen (Dellazizzo et al., 2023; Rodas et al., 2022) een effectieve en/of effect verhogende interventie gebleken, ook wanneer er sprake is van andere comorbide stoornissen. Op basis van zeer brede effectieve toepassing van CM is het zeer aannemelijk dat vergelijkbare effecten ook gevonden zullen worden bij cliënten met een stoornis in het gebruik van middelen.

Tot slot kan net zoals bij de behandeling van andere stoornissen in middelengebruik ook overwogen worden om een ervaringsdeskundige te betrekken bij het traject. Veel cliënten in de verslavingszorg geven aan hier baad bij gehad te hebben. Dit is echter niet onderzocht voor de behandeling van stoornissen in het gebruik van lachgas.

Medicamenteuze interventies

Bij de behandeling stoornissen in het gebruik van lachgas is weinig bekend over de toepassing van medicamenteuze interventies. Uitzondering hierbij betreft vitaminesuppletie, zie hiervoor hoofdstuk somatische complicaties van lachgasgebruik (paragraaf 4).

Daar er geen onthoudingssymptomen beschreven zijn bij het acuut staken van langdurig lachgasgebruik lijkt medicamenteuze ondersteuning hierbij niet nodig. Na het stoppen van lachgas wordt geadviseerd in de terugvalpreventie vooral te werken met gedragsmatige interventies (zie paragraaf 3).

Wat betreft medicamenteuze terugvalpreventie zijn er in de literatuur twee case-reports beschreven waarbij naltrexon in een dosering van 50 mg per dag off-label is voorgeschreven ten behoeve van terugvalpreventie bij lachgas (Gravesteyn et al., 2023; Ickowicz et al., 2020). Het effect van de medicatie leek beperkt te zijn. Indien gekozen wordt voor off-label naltrexon gebruik dient cliënt goed ingelicht te worden over de afwezigheid van goed wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit ervan en moeten eventuele (bij)effecten goed geregistreerd worden. Gezien de minimale literatuur op dit gebied is terughoudendheid geadviseerd en is het aangewezen eerst de gedragsmatige interventies toe te passen.

4 Somatische complicaties van lachgasgebruik

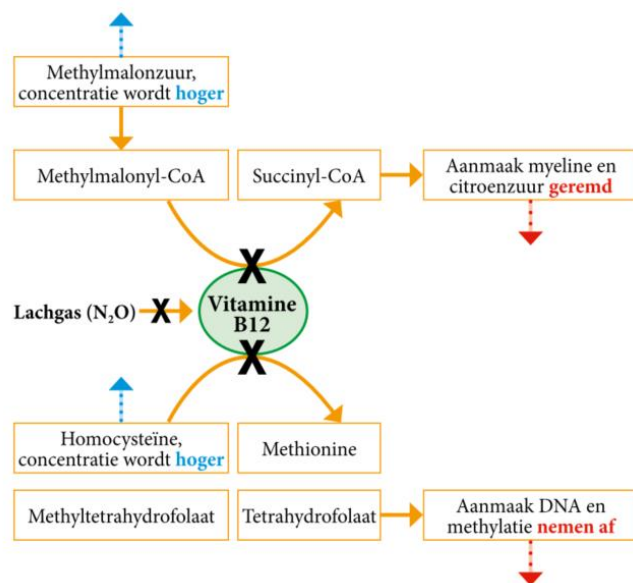
Introductie

Bij incidenteel gebruik van beperkte hoeveelheden lachgas (<50 ballonnen) worden zelden acute of ernstige somatische complicaties gemeld ten gevolgen van het lachgas zelf (*Risicobeoordeling Lachgas*, 2019).

De somatische gevaren van gebruik zijn gevolgen van ongevallen, cerebrale hypoxie, het risico op verbrandingen door contact met koud gas of bevroren containers, maar vooral de neurologische en hematologische complicaties door een lachgas geïnduceerd tekort aan functioneel actief vitamine B12.

Wanneer lachgas frequent en/of in grote hoeveelheden (bijv. >50 ballonnen per sessie) wordt gebruikt kunnen somatische complicaties optreden door zeer snelle en irreversibele inactivering van de in het lichaam aanwezige vitamine B12 (cobalamine) (*Risicobeoordeling Lachgas*, 2019).

Door oxidatie van het kobalt in de vitamine B12 verliest het zijn enzymatische co-factor functie (Xiang et al., 2021). Er treedt hierdoor verstoring op in de vitamine B12-afhankelijke omzetting van homocysteïne in methionine en van methylmalonyl-CoA in succinyl-CoA (Hendriks & Jong, 2020; Xiang et al., 2021) (zie figuur 1). Tekorten aan beide producten onder meer leiden tot verstoring van de myeline- en citroenzuur-aanmaak en er is tevens verstoring van de DNA- aanmaak en methylatie. Dit kan leiden tot met name neurologische en hematologische complicaties. Stapeling van homocysteïne (hyperhomocysteinemie), die al 4 uur na blootstelling aan lachgas



Figuur 1 Het effect van lachgas op vitamine B12

Bron: *Neurologische klachten en diagnostiek bij lachgasgebruik*. Hendriks E, Kniest de Jong H. Huisarts en Wetenschap. Oktober 2020.

kan optreden, kan met name leiden tot cardiovasculaire complicaties. (Nagele et al., 2008). In de volgende paragrafen worden de genoemde complicaties in detail beschreven.

Bij cliënten met een vegetarische of veganistische dieet zonder voldoende substitutie van vitamine B12 of bij andere (medische) redenen voor B12-tekort kunnen eventueel eerder klachten optreden dan bij de gemiddelde doelgroep van gebruikers. Vrouwen en kinderen zijn kwetsbaarder.

Complicaties als gevolg van ongevallen en cerebrale hypoxie

Lachgas voor medisch gebruik is steeds een mengsel met zuurstof om schade door hypoxie te voorkomen. Bij technisch lachgas voor andere doeleinden is dit niet het geval waardoor er tijdens het gebruik sprake kan zijn van kortdurende zuurstofverdringing in de hersenen met als gevolg dat gebruikers verschijnselen van hypoxie kunnen ervaren (bijv. hoofdpijn, duizeligheid, verwardheid en/of paresthesieën) die erg kunnen lijken op de effecten van lachgas zelf, zijnde een gevoel van euforie, dissociatie, analgesie en/of hallucinogene effecten (*Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, 2022; van Amsterdam et al., 2015; Xiang et al., 2021*).

Als gevolg van de roes zelf of in combinatie met kortdurende hypoxie kunnen deze effecten leiden tot lichamelijk letsel door bijvoorbeeld onder invloed te vallen of door een ongeluk te veroorzaken in het verkeer, ook wanneer de hoeveelheid lachgas die gebruikt wordt zeer beperkt is (bijv. 1 ballon achter het stuur). Gebruik van lachgas in het verkeer en daaraan gerelateerde ongevallen komen in toenemende mate voor in Nederland (van Hulzen, 2021).

Er zijn incidenten met fatale afloop door hypoxie gepubliceerd, waarbij lachgas zonder zuurstofbijmenging via een vast geïnstalleerd masker geïnhaleerd werd en het slachtoffer bewusteloos raakte (Garakani et al., 2016).

Somatische complicaties ten gevolge van de toedieningswijze

De wijze van lachgasgebruik kan ook leiden tot fysiek letsel. Karakteristiek zijn 2e- en 3e- graads bevrozings(brand)wonden aan de binnenzijde van bovenbenen t.g.v. het ertussen vastklemmen van een lachgastank tijdens het gebruik (Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, 2022). Door verdamping van het onder hoge druk aanwezige vloeibare lachgas in de tank koelt de tank extreem af. Dit letsel wordt vaak niet direct opgemerkt door de analgetische effecten van het lachgas. Indien lachgas direct uit de tank, in plaats van via een ballon, wordt geïnhaleerd kan tevens ernstig baro- en bevrozingstrauma van de luchtwegen en het longweefsel optreden. Deze vorm van letsel komt echter zelden voor (*Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, 2022; Risicobeoordeling Lachgas, 2019; van Amsterdam et al., 2015*).

Neurologische complicaties

Bij een functionele vitamine B12 deficiëntie door lachgasgebruik kunnen door de verstoring van de vitamine B12-afhankelijke myelineproductie zowel centrale als perifere neurologische symptomen optreden (Garakani et al., 2016; Hendriks & Jong, 2020; Lan et al., 2019; Marsden et al., 2022; Xiang et al., 2021). Deze kunnen zich voordoen als een polyneuropathie in de vorm van perifere sensibiliteitsstoornissen, krachtverlies en/ of verlaagde reflexen. Ook kan er een zogenaamde gecombineerde strengziekte optreden waarbij er zowel een achterstrengstoornis (stoornissen in de gnostische sensibilliteit [vibratiezin, proprioceptie/positiezin en tastzin]) als een pyramidebaansyndroom (stoornissen in motoriek [parese/paralyse] en levendige reflexen) optreedt. Diagnostisch uitdagend zijn gecombineerde vormen van achterstrengstoornis en polyneuropathie.

Klinisch is er vaak eerst sprake van een verminderd/veranderd gevoel (paresthesie) in de handen en voeten; deze klachten stijgen vervolgens van perifeer naar centraal op. Hierbij kan sprake zijn van neuropathische pijn. Ook kan er een veranderd looppatroon ontstaan. Hierna ontstaan krachtsverlies van benen/armen en ataxie (Marsden et al., 2022). Er kan tevens sprake zijn van autonome dysfunctie in de vorm van urineretentie/-incontinentie, obstipatie en erectiele dysfunctie (Garakani et al., 2016). Het teken van Lhermitte kan optreden waarbij een prikkelend gevoel langs de rug omlaag trekt bij het buigen van de nek (Hendriks & Jong, 2020). De Romberg test kan positief worden en de Babinski reflexen pathologisch. Polyneuropathie en

myelopathie kunnen gecombineerd voorkomen. Het risico op neurologische klachten bij lachgasgebruik is sterk dosis-afhankelijk en bij hogere doseringen hebben vrouwen en jongeren een verhoogde kans op neurologische klachten (Winstock & Ferris, 2020).

Vanaf gebruik van meer dan 50 ballonnen zijn neurologische klachten gemeld, echter ook bij gebruik van enkele ballonnen kan er sprake zijn van hoofdpijn, duizeligheid en tintelingen in handen/voeten (Risicobeoordeling lachgas, 2019). Alhoewel de neurologische klachten vaak reversibel zijn met staken van het lachgasgebruik en vitamine B12 suppletie kunnen neurologische klachten ook langdurig persisteren en/of (deels) irreversibel blijken (Vasconcelos et al., 2006).

Voorts bestaat er evidentie voor het optreden van neurocognitieve achteruitgang t.g.v. vitamine B12-tekort, m.n. bij ouderen (Selhub et al., 2000). Het is nog onbekend wat de effecten zijn van chronisch lachgasgebruik op de neurocognitieve functies. Bij twijfel over de neurocognitieve functie van gebruikers van lachgas kan laagdrempelig een MoCA (Montreal Cognitive Assessment) score worden afgenomen en eventueel worden doorverwezen voor een uitgebreider neuropsychologisch onderzoek.

Cardiovasculaire complicaties

Gebruikers van lachgas lopen een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire complicaties in de vorm van zowel arteriële als veneuze occlusies (Kuipers et al., 2022; Oomens, Fokkema, et al., 2021; Oomens, Riezebos, et al., 2021; Vollenbrock et al., 2021). Gedacht wordt dat de oorzaak van dit verhoogde risico een combinatie is van het door de functionele vitamine B12-deficiëntie veroorzaakte verstoring in het methyleringsproces van het cytosol van het endotheel en een stapeling van homocysteïne (Oomens, Fokkema, et al., 2021; Oomens, Riezebos, et al., 2021). Hyperhomocysteinemie leidt tot endotheel disfunctie, verstoorde trombocytenuitstrooming, verhoogde stollingsactivatie en verminderde fibrinolyse (Vollenbrock et al., 2021). Klinisch moeten zorgverleners bij lachgasgebruik beducht zijn op (eventueel in het recente verleden doorgemaakte) veneuze of arteriële accidenten. Denk hierbij aan een (sinus/diep veneuze) trombose, longembolie, myocard- of herseninfarct of een perifere arteriële occlusie.

Hematologische complicaties

Alhoewel vitamine B12-deficiëntie klassiek geassocieerd is met een (pernicieuze / megaloblastaire) macrocytaire anemie lijkt dit bij een functionele vitamine B12-deficiëntie door lachgasgebruik t.o.v. neurologische klachten relatief minder frequent voor te komen. In een review van case-series was er bij 33 van de 161 (20%) gerapporteerde hemoglobine-waarden sprake van een anemie (Marsden et al., 2022). 29 van de 97 (30%) gemeten MCV-waarden waren verhoogd (macrocytair). Mogelijk heeft de zeldzaamheid van anemie door lachgasgebruik te maken met het relatief snelle ontstaan van de vitamine B12-deficiëntie en de lange levensduur van erythrocyten. Het blijft desalniettemin bij elke cliënt met een stoornis in het gebruik van lachgas relevant een compleet bloedbeeld te bepalen, of minimaal een hemoglobine-waarde. Suppletie van vitamine B12 zou de anemie volledig moeten kunnen herstellen. Indien er sprake is van een macrocytaire anemie moet foliumzuur worden bepaald om een onafhankelijk bestaande foliumzuurdeficiëntie uit te sluiten of zo nodig additioneel te behandelen.

Preventie en behandeling van somatische complicaties van lachgas gebruik

Preventie en voorlichting

Onderdeel van de behandeling van een stoornis in het gebruik van lachgas is cliënten informeren over de potentiële somatische consequenties van (het continueren van) het lachgasgebruik. Belangrijk is hierbij om te bespreken dat de mate van bescherming door profylactische vitamine B12-suppletie tijdens lachgasgebruik onzeker is. Ondanks dat suppletie vanuit theoretische overwegingen verstandig lijkt en mogelijk kan bijdragen aan het voorkomen van schade, kunnen somatische klachten waarschijnlijk niet geheel of zelfs helemaal niet worden voorkómen. Het gesuppleerde vitamine B12 wordt immers bij elk excessief gebruik direct weer geïnactiveerd. Vitamine B12-suppletie, die in het gebruikerscircuit vaak samen met lachgas aangeboden wordt, kan onterecht een gevoel van veiligheid bieden voor de gebruiker.

Medische Vitamine B12-suppletie

Er bestaan geen vergelijkende studies die de effectiviteit van (de wijze van) vitamine B12-suppletie bij een stoornis in het gebruik van lachgas evalueren. Evidentie is beperkt tot case-reports en -series (GRADE level D) (Marsden et al., 2022). Dit betekent dat de wijze van suppletie moet worden bepaald op basis van het veronderstelde ziektemechanisme, klinische ervaring en vanuit gegevens bekend over suppletie van vitamine B12 bij door vitamine B12-deficiëntie veroorzaakte anemie en polyneuropathie. Uitgangspunt kan hierin zijn dat vitamine B12 beter te veel dan te weinig kan worden gesuppleerd gezien een vrijwel afwezige toxiciteit bij eventuele overdosering en de potentieel ernstige consequenties van onderdosering (*Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum*, 2022). Er moet daarbij wel rekening worden gehouden met het feit dat de meeste beschikbare vormen van orale (over-the-counter) vitamine B12 supplementen (1000 µg per dag) zo'n 400 keer de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine B12 bevatten.

Vanwege de onduidelijkheid over de optimale wijze (hoeveelheid, toedieningswijze, duur) van vitamine B12-suppletie is er een grote variatie in adviezen in de internationale en nationale literatuur (Bouma et al., 2021; Marsden et al., 2022; *Richtlijn Polyneuropathie*, 2019). De auteurs van deze handreiking hebben gepoogd van bestaande evidentie één samenvattend behandeladvies te vormen, zie hiervoor figuur 2. In kader A worden enkele gemaakte keuzes onderbouwd zodat waar nodig gewogen kan worden afgeweken van dit advies.

Bepaling van plasmaspiegels vitamine B12, homocysteïne en/of methylmalonzuur

Bij de methode voor het bepalen van plasma vitamine B12 wordt geen onderscheid gemaakt tussen actief en (door lachgas) inactief vitamine B12 (Hendriks & Jong, 2020). Dit maakt een vitamine B12-plasmaspiegelbepaling niet zinvol in het kader van lachgasgebruik, omdat normale spiegels vitamine B12 een functionele deficiëntie niet uitsluiten.

Een functionele vitamine B12 deficiëntie kan het meest betrouwbaar worden aangetoond met een bepaling van het plasma homocysteïne of methylmalonzuur (Hendriks & Jong, 2020). Deze stoffen accumuleren door een gebrek aan functioneel vitamine B12 (figuur 1). De referentiewaarde van (nuchter) homocysteïne is <15 µmol/l en van methylmalonzuur <0,35-0,45 µmol/L (afhankelijk van het laboratorium) (Vitamine B12-deficiëntie NHG, 2018; van

Binsbergen et al., 2002). In een review van case-reports van lachgasgebruikers waren gemiddelde homocysteïne- en methylmalonzuurwaardes respectievelijk 66.9 $\mu\text{mol/l}$ en 13.2 $\mu\text{mol/l}$, dus duidelijk verhoogd (Marsden et al., 2022). Methylmalonzuur is specifiek dan homocysteïne in het aantonen van een functioneel vitamine B12-tekort (Ouweland & Daal, 2011). De homocysteïne spiegel geeft echter predictieve informatie over het optreden van een mogelijk cardiovasculair incident (van Binsbergen et al., 2002). bij een ernstige hyperhomocysteinemie ($>100 \mu\text{mol/L}$) is er sprake van een sterk verhoogd risico. Belangrijk om te beseffen is dat in de normale populatie 14.4% van de mannen en 8.9% van de vrouwen van nature een verhoogde ($>15 \mu\text{mol/L}$) homocysteïne plasmaspiegel hebben, welke mogelijk ook in dit geval predictief is voor het optreden van cardiovasculaire incidenten (van Binsbergen et al., 2002).

Zowel de methylmalonzuur als de homocysteïnespiegel-bepalingen zijn relatief kostbaar (ongeveer 30 euro per bepaling, variërend per laboratorium). Aangezien suppletie van vitamine B12 bij excessief lachgas gebruik altijd wordt geadviseerd (figuur 2) en dergelijke bepalingen daarom op dat moment geen therapeutische consequenties hebben, worden ze bij aanvang van de suppletie niet geadviseerd. Indien er sprake is (geweest) van somatische klachten tot gevolg van vitamine B12-deficiëntie, en er dus sprake is geweest van een ernstig functioneel vitamine B12 tekort, adviseren we wel het therapie-effect van de vitamine B12-suppletie te evalueren, met name als suppletie oraal heeft plaatsgevonden. Klinische verbetering van bijvoorbeeld neurologische klachten sluit immers niet uit dat een persisterend hoog homocysteïne alsnog tot ernstige (cardiovasculaire) complicaties zou kunnen leiden.

Indicaties voor verwijzing naar de tweede lijn

Aangezien er beperkte ervaring is in de verslavingszorg met de (soms ernstige) somatische complicaties van lachgasgebruik is het aan te bevelen laagdrempelig met de tweedelijnspecialist te overleggen over eventuele aanvullende diagnostiek en behandeling. In de volgende gevallen adviseren wij in ieder geval verwijzing naar de tweede lijn.

Insturen/verwijzen naar de neuroloog:

- bij ernstige uitvalsverschijnselen (zoals loopstoornissen) en/of alarmsymptomen wijzend op een caudasyndroom (anurie/incontinentie, sensibiliteitsverlies rijbroekgebied);
- Indien neurologische symptomen niet binnen enkele dagen verbeteren onder vitamine B12-suppletie.

Insturen/verwijzen naar de cardioloog

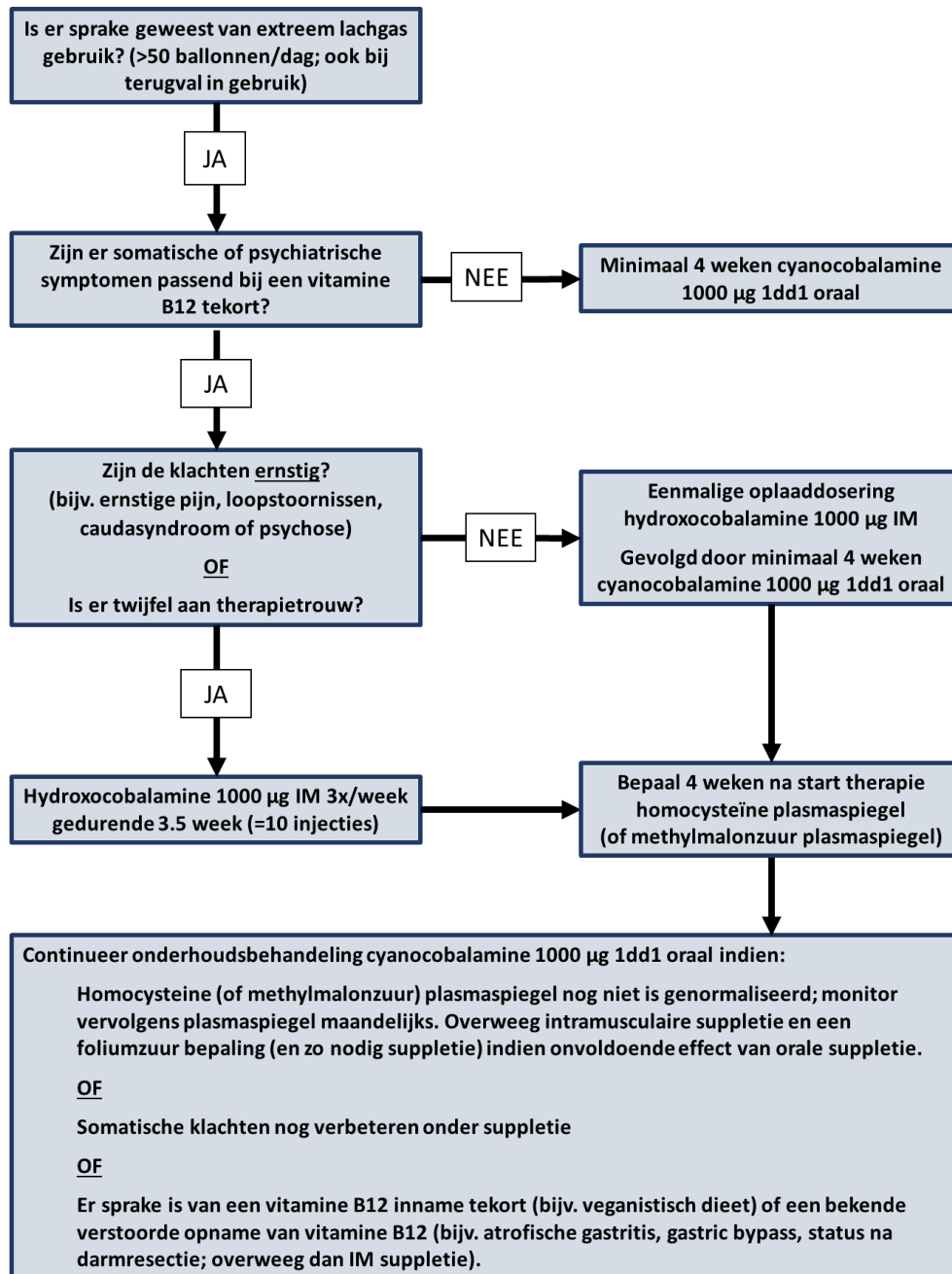
- Direct insturen bij een vermoeden van een acuut infarct of trombose.
- Verwijzen voor poliklinische controle indien bij de anamnese klachten worden beschreven die passend zijn bij een eerder doorgemaakt veneuze of arteriële occlusie.

Insturen/verwijzen naar de internist

- Indien homocysteïnespiegels sterk verhoogd (bijv. $>100 \mu\text{mol/l}$) blijven ondanks adequate suppletie.

Figuur 2.

Stroomdiagram voor de suppletie van vitamine B12 bij een stoornis in het gebruik van lachgas.



Kader A.

Rationale voor het vitamine B12-suppletie stroomdiagram

Wanneer suppleren

Onder normale omstandigheden heeft het menselijk lichaam een opgeslagen voorraad vitamine B12 voor 2 jaar en leidt een tekort aan vitamine B12 in de voeding pas na lange tijd tot (neurologische) symptomen (Bouma et al., 2021). Opmerkelijk genoeg kunnen na eenmalig hevig gebruik (>50 ballonnen) van lachgas er al neurologische symptomen optreden, waarbij kan worden aangenomen dat de volledige voorraad vitamine B12 in één keer wordt geïnactiveerd (*Risicobeoordeling Lachgas*, 2019). Elke keer wanneer dit gebeurt is zal de vitamine B12 lichaamsvoorraad dus opnieuw moeten worden aangevuld, ook wanneer er sprake is van een terugval in gebruik.

Orale vs. intramusculaire suppletie

De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine B12 in een gezond voedingspatroon is 2.5 microgram per dag. Vitamine B12 wordt opgenomen in het terminale ileum door middel van zowel actief (99%) als passief (1%) transport. Voor actief transport is intrinsic factor (IF) nodig dat door het maagslijmvlies wordt aangemaakt. Bij een atrofische gastritis kan er een tekort aan IF ontstaan waardoor er geen actief transport meer plaatsvindt. Passief transport bij een normaal dieet is onvoldoende om dit gebrek op te vangen waardoor een absolute vitamine B12-deficiëntie ontstaat, met een macrocytaire anemie en neurologische verschijnselen tot gevolg.

Gedacht wordt dat bij zeer hoge doseringen oraal ingenomen vitamine B12 (1000 µg per dag) er voldoende passief transport (diffusie) plaatsvindt om het tekort aan actief transport op te kunnen vangen en tevens de in het lichaam opgeslagen voorraad vitamine B12 aan te vullen. In een Cochrane review uit 2018 wordt orale vs. intramusculaire suppletie van vitamine B12 bij vitamine B12-deficiëntie vergeleken (H. Wang et al., 2018). Er wordt “lage kwaliteit evidentie” (GRADE level C) gevonden dat hoog gedoseerde orale suppletie inderdaad voldoende zou moeten zijn om de deficiënte te behandelen. De NHG-standaard anemie en de richtlijn polyneuropathie van de Nederlandse Vereniging van Neurologie (NVN) adviseren op basis van deze evidentie dat orale suppletie voldoende is voor herstel van een resp. anemie en polyneuropathie, waarbij in het geval van ernstige neurologische klachten wel gekozen

kan worden voor intramusculaire suppletie om een snelle correctie te bewerkstelligen (Bouma et al., 2021; *Richtlijn Polyneuropathie*, 2019). Theoretisch is orale suppletie bij een functioneel vitamine B12 tekort t.g.v. lachgas effectiever omdat nog wel sprake is van een normaal actief transport.

Een Werkgroep Lachgas van de NVN heeft tevens een behandelprotocol voor neurologische klachten bij lachgas gebruik geschreven (Heijting et al., 2021). Hierin wordt twee weken orale suppletie geadviseerd, waarbij wel gekozen is voor een eenmalige oplaaddosering van 1000 µg intramusculair. Suppletie wordt na twee weken gecontinueerd afhankelijk van gemeten vitamine B12-spiegels (die bij lachgasgebruik doorgaans niet afwijkend zijn) en homocysteïnespiegels. Bij normalisering van beide waarden kan volgende deze richtlijn suppletie gestaakt worden.

Vitamine B12 supplementen zijn vrij goedkoop (zowel oraal als intramusculair), echter intramusculaire suppletie zorgt wel voor hogere zorgkosten doordat een zorgverlener deze moet toedienen. Daarnaast zijn er aan intramusculaire injecties intrinsieke risico's en bezwaren verbonden (bloeding, infecties, prikangst, etc.). Waar mogelijk zou dus gekozen moeten worden voor orale suppletie boven intramusculaire suppletie.

Duur van suppletie

Adviezen in de duur van suppletie bij een vitamine B12-tekort, variëren sterk per onderzoek en richtlijn, ook buiten het kader van lachgasgebruik (Bouma et al., 2021; Heijting et al., 2021; *Richtlijn Polyneuropathie*, 2019). Aangezien er bij lachgasgebruik geen stoornis is in de actieve opname van vitamine B12 en er meestal geen tekort aan inname is hoeft er alleen suppletie plaats te vinden totdat de vitamine B12-voorraad weer volledig is hersteld. Kuzminski en collega's (1998) laten in een vergelijkende RCT zien dat na 30 dagen zowel bij orale suppletie (2000µg 1dd1) als bij intramusculaire suppletie (6x 1000µg) plasma vitamine B12-spiegels bij alle studiedeelnemers waren genormaliseerd. Ook de plasmaspiegels homocysteïne en methylmalonzuur waren reeds sterk afgenomen, maar nog niet in alle gevallen genormaliseerd. Deze studie includeerde ook deelnemers met opnamestoornissen van vitamine B12, verwacht kan worden dat bij gebruikers van lachgas herstel van zowel actief vitamine B12 als homocysteïne sneller plaats zal vinden. Voorts hebben meerdere studies aangetoond dat dagelijkse orale suppletie met 1000µg/dag

voldoende is om herstel te verkrijgen (Duyvendak & Veldhuis, 2009). Het gekozen 10-malige intramusculaire toedieningsschema (figuur 2) volgt dat van de richtlijn polyneuropathie bij ernstige neurologische klachten. Belangrijk is dat wanneer er sprake is van andere oorzaken van een vitamine B12-tekort (veganistisch dieet, gastric bypass, etc.) suppletie wel gecontinueerd moet worden.

Suppletie van andere stoffen dan vitamine B12 (foliumzuur, methione)

Het wordt aangenomen dat lachgas alleen vitamine B12 inactieveert en er geen andere stoffen direct betrokken zijn, alleen indirect. Tevens zijn er geen vergelijkende onderzoeken gedaan naar aanvullende behandelingen bij somatische klachten t.g.v. lachgasgebruik, zoals aanvullende suppletie van foliumzuur of methione (waaraan een tekort ontstaat, zie figuur 1). Er is daarom momenteel geen wetenschappelijke grond om deze stoffen te suppleren bij lachgasgebruik. Wanneer er sprake is van een macrocytaire anemie of als homocysteïnespiegels niet goed dalen onder suppletie is er wel een plaats voor diagnostiek naar een (bij toeval comorbide) foliumzuurdeficiëntie.

5 Psychiatrische complicaties door gebruik van lachgas

Klinische presentatie

Psychiatrische complicaties met noodzaak voor behandelinterventies zijn niet gemeld bij laag gedoseerd intermitterend gebruik. Bij alle case-reports die lachgasgerelateerde ernstige en/of aanhoudende psychische stoornissen vermelden was er sprake van chronisch gebruik van enkele weken tot meerdere jaren in hoge dosis met vrijwel dagelijks meerdere gascontainers per dag.

Publicaties over psychiatrische complicaties als gevolg van lachgasgebruik zijn schaars, maar consistent wat het klachtenpatroon betreft. Helaas zijn de case-reports van zeer uiteenlopende kwaliteit. Vaak worden vooral de meest prominente klachten vermeld, met wisselende details over voorgeschiedenis, laboratoriumonderzoek, behandeling en beloop. Garakani en collega's (2016) hebben in hun systematische review een uitgebreide overzicht over somatische en psychiatrische complicaties gegeven, waarbij de auteurs 11 case-reports met psychiatrische symptomen analyseren. De meest frequent voorkomende symptomen waren wanen (7) en verward gedrag (7), verder worden benoemd: paniekaanval (1), depressie (1), manie (2), agressie (1), angst (1), chronische stoornis in aandacht en geheugenklachten (1) (Garakani et al., 2016).

Uit recent onderzoek, uitgevoerd in China, blijkt dat Wang en collega's (2022) een cohort van 16 patiënten met psychische klachten na lachgasgebruik onderzocht. Ook hier domineerden psychotische symptomen (hallucinaties (13) en wanen (11)), naast instabiele stemming (16), manie (1), angsten (12) en verwardheid (7). Verder werden persoonlijkheidsveranderingen, impulsiviteit en agressief gedrag gemeld. Vijftien van de 16 patiënten rapporteerden geheugenklachten, 7 lieten meetbare aanwijzingen voor een cognitieve achteruitgang zien met een MoCA score van <26. In deze cohort werd ook cerebraal SPECT onderzoek uitgevoerd, die hypoperfusion in frontaal- en temporaalkwab aantoonde, passend bij de klachten (Wang et al., 2022).

Gravesteyn en collega's (2023) publiceerden recent een casus in Nederland met een hypomaan psychotisch toestandbeeld met religieuze wanen na gebruik van lachgas die na behandeling opklaarde maar na terugval in gebruik meerdere keer recidiveerde.

Kaar en collega's (2016) hebben in hun review twee verdere case-reports met hetzelfde spectrum van psychiatrische complicaties benoemd (Kaar et al., 2016), naast één speciale casus met een acute toxische leukencephalopathie bij een 23 jarige man (Assaf et al., 2020). Deze patiënt ontwikkelde na chronisch gebruik van lachgas een complex beeld met geagiteerd gedrag, concentratiestoornis, akoestische en visuele hallucinaties, paranoïde wanen en een loopstoornis. Het craniale MRI toonde subcorticale afwijkingen passend bij toxische myelineschade.

Pathofysiologie van psychische / psychiatrische symptomen

Het gewenst psychisch effect van lachgas en de ongewenste psychiatrische klachten kunnen via verschillende mechanismen bemiddeld worden: een direct effect op de neurotransmissie, indirect door de verstoring van vitamine B12-afhankelijke processen, door hypoxie of door een combinatie hiervan. Het acuut drugseffect direct na inhalatie kan gezien de snelle werking alleen toegewezen worden aan receptorinteracties en/ of hypoxie, waarbij de klachten bij chronisch gebruik door alle drie processen beïnvloed kunnen worden.

Vitamine B12-deficiëntie

Lachgas inactieveert vitamine B12 (zie boven). In de medische historie is het optreden van diverse neuro-psychiatrische klachten bij een ernstig B12-tekort door andere redenen goed bekend. Er wordt gesproken over een “megaloblastic madness”, met de referentie naar een verhoogd MCV bij langdurig vitamine B12-deficit. Dat is een divers symptomencomplex waarbij verwardheid, geïrriteerdheid, paranoïde betrekkingsideeën/-wanen, achterdocht, optische (vervormingen) en akoestische (geluiden) hallucinaties, katatonie, affectlabiliteit met depressieve en/of manische symptomen, angst, paniek, gewelddadig en/of suïcidaal gedrag kunnen optreden (Burvill et al., 1969; Hutto, 1997; Lindenbaum et al., 1988; Masalha et al., 2001). Er bestaat een groot overlap tussen de symptomen door vitamine B12-tekort met het in de case-reports na lachgasgebruik genoemde klachtenspectrum.

Meer dan de helft van 11 recente case-reports over psychiatrische complicaties bij lachgasgebruik rapporteerde verlaagde B12-spiegels, waarbij normale resultaten geen uitspraak mogelijk maken over de mate van inactivering (Garakani et al., 2016). Vijf van de patiënten hadden een lage en twee een laag normale Vitamine B12-spiegel, bij 4 werd de waarde niet

bepaald. Homocysteïne en MMA-levels als indicator voor verlaagde spiegels aan actieve vitamine B12 werden niet altijd gemeten maar waren bij vier patiënten verhoogd. MCV werd alleen bij vier patiënten bepaald en was normaal. Het is reeds genoemd dat MCV geen betrouwbare parameter is voor het bepalen van een Vitamine B12-tekort (Garakani et al., 2014; Lindenbaum et al., 1988)

Er zijn voldoende aanwijzingen voor een causale samenhang tussen lachgasgebruik, vitamine B12-tekort en psychische klachten, zoals de ruime historische evidentie voor gelijkaardige neuropsychiatrische klachten in combinatie met vitamine B12-tekort door andere oorzaken en aanwijzingen voor een positief effect van vitamine B12-suppletie (zie paragraaf 3 en 4).

De exacte pathofysiologische connectie tussen beide factoren is echter nog niet bewezen. Zoals in het hoofdstuk over de neurologische schade benoemd kan overmatig lachgasgebruik via vitamine B12-tekort leiden tot schade met name in de witte stof van hersenen en ruggenmerg door onvoldoende aanmaak en/ of afbraak van myeline. Gezien in de witte stof de meeste verbindingen tussen de neuronen gelokaliseerd zijn speelt een verstoring van cruciale netwerken door gestoorde connectiviteit mogelijk een belangrijke rol in het ontstaan van langer aanhoudende psychische klachten. Mogelijk zijn de onderaan genoemde factoren echter even belangrijk of zelfs belangrijker.

Celdood door apoptose via de NMDA-receptor

Het is bekend dat hoge doseringen van of langdurige blootstelling aan NMDM-receptor antagonistens hersenschade via apoptose kunnen bemiddelen. Dit is voor alcohol, phencyclidine en lachgas aangetoond. Hersencellen van ratten laten na 3 uur inhalatie van lachgas reversibele veranderingen zien, na 8 uur blootstelling wordt celdood geobserveerd (Jevtovic-Todorovic et al., 2003; Savage & Ma, 2014). In hoeverre dit mechanisme relevant is voor de soms opgemerkte cognitieve achteruitgang en cerebrale schade na lachgasgebruik is nog onduidelijk.

Via de NMDA-receptor kan neurotoxiciteit ook indirect door verhoogde spiegels van homocysteïne veroorzaakt worden, gezien homocysteïne een NMDA-receptor agonist is en via deze route door verhoogde calciuminstroom in de cel oxidatieve stress, schade aan mitochondria en apoptose kan veroorzaken (Poddar & Paul, 2009).

Het neurotoxisch effect door lachgas via de NMDA-receptor kan door verhoging van GABA-erge inhibitie deels opgeheven worden, hetgeen tot een gunstig bijwerkingenprofiel van lachgas in de anesthesiologie zou bijdragen gezien dit middel voor deze toepassing vaak samen met GABA-agonisten gebruikt wordt (Jevtović-Todorović et al., 1998). Al in 1968 werd in een kleine patiëntengroep na keizersnede met een lachgas anesthesie opgemerkt, dat alle patiënten psychotische symptomen rapporteerden die alleen lachgas toegediend kregen, maar geen patiënt in de groep na premedicatie met barbituraten als GABA-agonist (Bergstrom & Bernstein, 1968). Dit heeft mogelijk implicaties voor de keuze van benzodiazepines voor de behandeling van psychische klachten in samenhang met gebruik van lachgas.

Neurotransmissie: betrokkenheid van NMDA, GABA-A en opioïde receptoren

Het is aannemelijk dat de zeer snel optredende acute psychische symptomen na gebruik van lachgas veroorzaakt worden door directe receptorinteracties. Een samenhang van de receptorinteracties van lachgas met de in de case-reports gerapporteerde langzaam optredende en aanhoudende psychotische klachten is niet bewezen, echter gezien de onderaan genoemde experimentele psychosemodellen niet uit te sluiten. Eventueel speelt ook een combinatie samen met de andere factoren een rol.

Lachgas is op receptorniveau een niet competitieve antagonist van de glutamaat NMDA- en AMPA-receptoren en een zwakke agonist op de GABA-A-receptor (Emmanouil & Quock, 2007; Jevtović-Todorović et al., 1998; Mennerick et al., 1998). Tevens zijn er interacties met kappa-opiaatreceptoren en alpha-1 adrenoreceptoren (Branda et al., 2000). In één studie wordt een directe interactie met “D2-like” receptoren in de nucleus accumbens genoemd en een link gelegd met het verslavend potentieel via het beloningssysteem (Koyanagi et al., 2008)

Het verdovende en hallucinatoire effect wordt waarschijnlijk via de NMDA-antagonisme verklaard, de analgetische effecten en de aangename psychotrope werking door de interacties met het opioïd-systeem, en de anxiolytische effecten via de GABA-A-receptor (Emmanouil & Quock, 2007; Gravesteyn et al., 2023). Er wordt echter gepostuleerd dat er mogelijk nog andere receptorsystemen belangrijker of mee betrokken zijn bij het bemiddelen van psychische symptomen (Richardson & Shelton, 2015).

Als antagonist van de glutamaat NMDA-receptor werkt lachgas vergelijkbaar met andere hallucinogene NMDA-R antagonisten zoals ketamine en phencyclidine, hoewel het mechanisme van de receptorblokkade en de werkduur verschilt (Mennerick et al., 1998; Piazza et al., 2022).

Lachgas en ketamine zijn bij gezonde vrijwilligers onderzocht voor hun toepasbaarheid in experimentele modellen voor dissociatieve stoornissen en psychose. Recent is aangetoond dat dezelfde kortdurende dissociatieve en psychotische symptomen uitgelokt kunnen worden door inhalatie van lachgas als door injectie van ketamine, waarbij de mate van het effect vergelijkbaar was. De auteurs concluderen dat toediening van lachgas mogelijk een valide alternatief voor het model van NMDA-disfunctie bij psychotische stoornissen vormt (Piazza et al., 2022). In één case-report werd via interacties met de NMDA-receptor een (speculatieve) connectie van de lachgas gerelateerde psychose met de pathofysiologie van schizofrenie gelegd (Kim et al., 2019).

In één studie werd de hypothese opgesteld dat lachgas psychoses via een effect op de synthese van monoamine neurotransmitters door een verhoogde synthese van tetrahydrobioptin (BH4) uitlokt, met verhoging van dopaminespiegels tot gevolg (Hutto, 1997). Deze hypothese werd echter geformuleerd voordat er kennis was over andere receptorinteracties, die een meer evidente connectie hebben met psychose.

Hypoxie

De auteurs van een oudere case-report uit 1975 leggen een hypothetische link tussen psychotische klachten en cerebrale hypoxie, methemoglobinemie en acidosis (Brodsky & Zuniga, 1975). Dit is echter niet bewezen.

Vanuit de anesthesiologie is bekend dat lachgas in hoge concentraties anoxie kan veroorzaken, waardoor voor de medische toepassingen steeds een lachgas / zuurstof mengsel toegepast wordt. Ook na inhalatie van deze combinatie worden echter in de case-reports neuropsychiatrische symptomen geobserveerd waardoor de oorzakelijke link met een hypoxie minder waarschijnlijk is.

Hypoxie heeft zeer waarschijnlijk bij de gedocumenteerde fatale gevallen na toediening van lachgas zonder zuurstofbijmenging middels een masker een cruciale rol gehad. Vier gevallen zijn door Garakani et al. (2016) samengevat.

Het is verder mogelijk dat hypoxie een belangrijke rol heeft gespeeld bij de ontwikkeling van een lachgas geïnduceerde ernstige toxische leuko-encefalopathie (Assaf et al., 2020).

Hypoxie alleen lijkt echter geen waarschijnlijke oorzaak te zijn voor de uiteenlopende aanhoudende psychische klachten na chronisch gebruik van lachgas.

Behandeling van lachgas geïnduceerde psychische stoornissen

Er zijn geen behandelrichtlijnen of systematische studies beschikbaar voor de behandeling van lachgas-geïnduceerde psychische stoornissen. In de literatuur zijn er alleen enkele case-reports te vinden die gedeeltelijk informatie geven over de toegepaste behandeling en het effect hiervan.

Suppletie van vitamine B12 wordt bij bijna alle publicaties aanbevolen. Indien er sprake is van psychotische klachten werd vaak bijkomend gekozen voor antipsychotische medicatie. Op basis van de literatuur, de case-reports, de bovengenoemde receptorinteracties van lachgas en het farmacologisch profiel van antipsychotica kan er geen voorkeur gegeven worden voor één specifiek antipsychoticum. Uiteenlopende middelen leken effectief te zijn geweest waarbij rekening gehouden moet worden dat er meestal gelijktijdig vitamine B12 gesubstitueerd werd waardoor niet bepaald kan worden welke interventie tot succes heeft geleid.

De meest complete analyse geven Garakani en collega's (2016) met een samenvatting van 11 case-reports na een systematische review van 91 publicaties met somatische en/of psychiatrische complicaties i.v.m. gebruik van lachgas. Van de 11 patiënten werden er twee alleen met vitamine B12 behandeld, vier met een combinatie uit vitamine B12 en antipsychotica, en vier met antipsychotica alleen. Eén patiënt is korte tijd na opnameoverleden. Vitamine B12-suppletie werd, indien aangegeven, meestal in een dosis van 1000 µg per dag toegepast, grotendeels i.m. maar deels ook p.o. De duur was meestal 1 week, soms 2 weken en bij één case-report werd het advies gegeven nog 1 maand wekelijks 1000 µg te substitueren. De gebruikte antipsychotica waren trifluoroperazin (in een casereport van 1975) (Brodsky & Zuniga, 1975), risperidon (1mg dd), quetiapine (25 mg dd) en olanzapine (2,5 mg dd). De laatste twee middelen werden in een zeer lage dosis toegepast waarbij in het algemeen geen acuut antipsychotisch effect te verwachten is waardoor het hoofdeffect van de succesvolle behandeling waarschijnlijk aan de toegediende Vitamine B12 suppletie toegeschreven kan

worden.

In twee casussen werd er gekozen voor een comedatie met een benzodiazepine (chloordiazepoxide, lorazepam), naast vitamine B12-suppletie en antipsychotica.

Van 11 patiënten die in deze review genoemd werden was er bij vijf binnen één tot ‘enkele’ weken sprake van volledig herstel, bij twee verbeterde de situatie voor ontslag en zij werden niet verder opgevolgd, één casus toonde na enkele weken alleen gedeeltelijk herstel. Van 3 patiënten was er geen informatie over behandelingsucces aangegeven (Garakani et al., 2016).

In een recent casereport wordt vermeld dat een hypomaan psychotisch toestandbeeld met religieuze waan dat door lachgasgebruik geluxeerd werd en verbleek na opstarten van haloperidol 1dd 2 mg plus vitamine B12 substitutie. Patiënt recidiveerde herhaaldelijk in gebruik en psychose, waarbij niet aangegeven is of de medicatie doorlopend ingenomen werd. Na een recidief werd haloperidol i.v.m. wijziging van het intern protocol naar olanzapine 5 mg per dag omgezet. Dit bleek (opnieuw in combinatie met vitamine B12-suppletie) succesvol voor deze en een verdere psychotische episode na recidief in gebruik van lachgas (Gravesteijn et al., 2023).

Ook meerdere patiënten met psychische klachten die alleen hoog gedoseerde Vitamine B12-injecties toegediend kregen, herstelden volgens andere case-reports volledig (Cousaert et al., 2013; Lundin et al., 2019; Masalha et al., 2001; Sethi et al., 2006; Sood & Parent, 2022).

In de oudere literatuur wordt genoemd dat van 141 patiënten met vitamine B12-tekort gerelateerde neuro-psychiatrische klachten, 140 na substitutie (zonder antipsychotische medicatie) verbeterden, waarbij bij 36 van 38 patiënten psychische klachten gunstig reageerden (Lindenbaum et al., 1988).

Een complexe casus van Assaf met een toxische leuko-encefalopathie werd behandeld met vitamine B12, 1000 mcg per dag, lorazepam en zopiclon. Bijkomend was antipsychotische behandeling nodig, gestart met quetiapine, vervolgens haloperidol zo nodig en uiteindelijk olanzapine tot 15 mg dagelijks. De psychiatrische symptomen herstelden binnen 9 weken, de neurologische klachten binnen 4 maanden (Assaf et al., 2020).

Kader B.

Aanbevelingen voor de behandeling van lachgas-geïnduceerde psychische stoornissen

- Bij patiënten met nieuwe psychische klachten wordt steeds een specifieke anamnese gericht op gebruik van lachgas aanbevolen. Dit is vooral van toepassing bij jonge patiënten, bij een voorgeschiedenis van middelengebruik, bij een atypische presentatie of bijkomende neurologische symptomen.
- Abstinentie van lachgas is cruciaal om verdere achteruitgang en potentieel blijvende schade te voorkomen.
- Een consultatie door een psychiater wordt aanbevolen indien er sprake is van psychische klachten, met name van psychotische symptomen, in combinatie met chronisch gebruik van lachgas. Het betreft hierbij vooral aanhoudende klachten die niet alleen gedurende de kortdurende roes in de minuten direct rondom de inhalatie optreden en zelf limiterend zijn.
- Suppletie van Vitamine B 12 conform het stroomdiagram wordt aanbevolen indien er aanwijzingen zijn voor overmatig gebruik van lachgas.
- Bij psychische (inclusieve psychotische) klachten met agitatie, onrust en/of angst in combinatie met lachgasgebruik wordt kortdurende toediening van een benzodiazepine aanbevolen, bv. lorazepam 2,5 mg z.n. bij duidelijke agitatie of 0,5 – 1 mg bij mildere klachten.

Theoretische onderbouwing:

Observaties van Jevtović-Todorović en collega's (1998) en Bergstrom and Bernstein (1968) dat de negatieve gevolgen van lachgas als NMDA antagonist deels door GABA-A agonisme geantagoneerd kunnen worden.

Praktische onderbouwing:

kortdurende toediening van benzodiazepinen is best-practice bij acute onrust, primaire psychose met angst en middelen-geïnduceerde psychotische stoornissen.

- Bij psychotische klachten, waarvan het vermoeden bestaat dat ze samenhangen met het gebruik van lachgas, kan overwogen worden eerst het effect van de Vitamine B12-suppletie af te wachten, eventueel gecombineerd met een benzodiazepine. Er zijn diverse publicaties die volledig herstel alleen na substitutie rapporteren.
Gezien beperkte evidentie m.b.t. het voldoende effect van een Vitamine B12-suppletie wordt start van een antipsychoticum bij ernstige en/of aanhoudende psychotische klachten aanbevolen. Deze aanbeveling geldt zeker voor het geval dat de klachten enkele dagen na voldoende vitamine B12-substitutie niet verbeteren.
Er bestaat geen voorkeur voor een bepaald middel vanuit theoretische of praktische overwegingen.
In Nederland wordt olanzapine vaak gebruikt als middel van eerste keuze in de acute situatie, met name omwille van de lagere kans op EPS dan klassieke middelen en gezien de vaak gewenste initiële sedatie.
Dosisaanbeveling:
start met olanzapine 10 mg 1dd1, afhankelijk van effect aanpassen.
Opstarten met een zeer lage dosis (bv. 2,5 mg) wordt bij relevante psychotische klachten niet geadviseerd i.v.m. onvoldoende effect.

Indien psychische klachten na substitutie van vitamine B12 en / of toediening van een antipsychoticum binnen enkele dagen of uiterlijk enkele weken niet volledig verdwijnen moet de oorzakelijke samenhang met lachgasgebruik herzien worden. Waarschijnlijk is er dan meer sprake van een primaire psychiatrische stoornis.

Neurologisch onderzoek bij patiënten met overmatig lachgasgebruik

Door het gebruik van lachgas kunnen er allerlei lichamelijke/ neurologische klachten ontstaan. Om die reden is het belangrijk om het screenend neurologisch onderzoek uit te breiden. Per onderdeel wordt er benoemd waar de klachten op kunnen duiden en met een verwijzing naar het bijpassende hoofdstuk in de handleiding.

Anamnese:

Gecombineerde strengziekte:

- Tintelingen of doof gevoel in huid van de handen en voeten
- Koude gevoel zonder objectief temperatuurverschil
- Krachtsverlies in de armen of benen
- Moeite met opstaan uit een stoel / traplopen / sporten
- Moeite met traplopen
- Tintelend, prikkelend of pijnlijk gevoel in de rug
- Mogelijk mictieklachten of erectiele dysfunctie.

Polyneuropathie:

- Doofheid, tintelingen of prikkels in de voeten of handen
- Pijnlijk gevoel van de voeten bij aanraken
- Het gevoel om op watten te lopen of het gevoel van een isolerende laag onder de voeten
- Balansproblemen bij staan of lopen
- Proximaal naar distaal ontwikkelende klachten
- Aanwijzingen voor orthostase: duizelig, zwart voor de ogen of licht in het hoofd bij staan
- Nervus opticus: wazig zien

Neurologisch onderzoek:

- Bewustzijn, spraak

- Hersenzenuwen:
Pupillen, pupilreflex, gezichtsveld, oogvolgbewegingen, sensibiliteit en motoriek gelaat, symmetrie pharynxbogen, kracht, m. sternocleido en m. trapezius.
- Motoriek (MRC 0-5):
deltoideus , biceps, triceps, polsbuigers, polsstrekkers, knijpkracht, vingerspreiders, iliopsoas, hamstrings, quadriceps, voetheffers, voetbuigers.
- Testen van gnostische sensibiliteit:
 - Beweging: beweeg een vinger of teen naar boven of beneden met de ogen gesloten.
 - Positiezin: laat met de ogen dicht de armen strekken gedurende 30-60 seconden. Bij gestoorde positiezin beweegt de arm zonder dat de patiënt dit merkt rond de oorspronkelijke ingenomen positie in alle mogelijke richtingen
 - Vibratiezin: stemvork op benige structuur: vragen of patiënt de vork voelt trillen.
 - Discriminatiezin: cijfer tekenen met vinger op de huid en patiënt laten benoemen. Of muntstuk, paperclip of sleutel tegen de huid houden en patiënt het voorwerp laten benoemen
- Testen vitale sensibiliteit
 - Scherp/stomp differentiatie: gebruik hiervoor een wattenstaafje
- Testen van reflexen
 - Reflexen: BPR, TPR, KPR, APR, VZR
 - Pathologische voetzoolreflex volgens Babinski: strijk met een half-scherp voorwerp over de laterale voetzool. Bij normale voetzoolreflex treedt plantaire flexie op van de tenen. Bij een piramidebaanlaesie treedt extensie van de grote teen op, dit wordt voetzoolreflex volgens Babinski genoemd.
- Testen van coördinatie
 - Test van Romberg: is gestoord als de patiënt met open ogen wél en met gesloten ogen níet rechtop kan blijven staan.
 - TNP top-neusproef: wijsvinger met een rustige en gelijkmatige beweging op de punt van de neus laten landen.

- KHP knie-hakproef: liggend de hiel van één been op de knie van het andere been plaatsen en langzaam over de scheen in de richting van de grote teen bewegen
 - Gang: gangspoor normaal/verbreed, koortdancersgang, (kan hinkelen, hakken tenen lopen)
 - Diadochokinese (snelle tegengestelde bewegingen) vingertappen gestoord/ongestoord
- Aanvullende test
- Teken van Lhermitte: buigen van het hoofd voorover geeft een elektrische sensatie door de rug heen de benen in.

Referenties

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition). American Psychiatric Association.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Assaf, R., Michael, P. G., & Langford, N. (2020). Nitrous oxide–induced toxic leukoencephalopathy. *BMJ Case Reports CP*, *13*(12), e238315.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238315>
- Back, S., Kroon, E., Colyer-Patel, K., & Cousijn, J. (2023). Does nitrous oxide addiction exist? An evaluation of the evidence for the presence and prevalence of substance use disorder symptoms in recreational nitrous oxide users. *Addiction (Abingdon, England)*.
<https://doi.org/10.1111/add.16380>
- Bahafzallah, L., Hayden, K. A., Raffin Bouchal, S., Singh, P., & King-Shier, K. M. (2020). Motivational Interviewing in Ethnic Populations. *Journal of Immigrant and Minority Health*, *22*(4), 816–851. <https://doi.org/10.1007/s10903-019-00940-3>
- Bergstrom, H., & Bernstein, K. (1968). Psychic reactions after analgesia with nitrous oxide for caesarean section. *Lancet (London, England)*, *2*(7567), 541–542.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(68\)92410-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(68)92410-0)
- Beurmanjer, H., Asperslag, E. M., Oliemeulen, L., Goudriaan, A. E., De Jong, C. A. J., Schellekens, A. S. A., & Dijkstra, B. A. G. (2019). A Qualitative Approach in Understanding Illness Perception and Treatment Needs in Patients with Gamma Hydroxybutyrate Use Disorder. *European Addiction Research*, *25*(5), 248–255.
<https://doi.org/10.1159/000500807>
- Bouma, M., Burgers, J., Drost, B., den Elzen, W. P. J., Luchtman, T., Oosterhuis, W. P., Woutersen-Koch, H., & van Wijk, M. (2021). *Anemie / NHG-Richtlijnen* (2.1).
<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/anemie>
- Branda, E. M., Ramza, J. T., Cahill, F. J., Tseng, L. F., & Quock, R. M. (2000). Role of Brain Dynorphin in Nitrous Oxide Antinociception in Mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *65*(2), 217–221. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(99\)00202-6](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(99)00202-6)
- Brodsky, L., & Zuniga, J. (1975). Nitrous oxide: A psychotogenic agent. *Comprehensive Psychiatry*, *16*(2), 185–188. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(75\)90065-6](https://doi.org/10.1016/0010-440X(75)90065-6)
- Bruijnes, A., Ruijter, B., Titulaer, M., & Dorresteyn, L. (2021, October 22). *Lachgas is een schadelijke drug*. Medisch Contact. <https://www.medischcontact.nl/actueel/laatste-nieuws/artikel/lachgas-is-een-schadelijke-drug>

- Brunt, T. M., van den Brink, W., & van Amsterdam, J. (2022). Mechanisms Involved in the Neurotoxicity and Abuse Liability of Nitrous Oxide: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*, 14747. <https://doi.org/10.3390/ijms232314747>
- Burvill, P. W., Jackson, J. M., & Smith, W. G. (1969). Psychiatric Symptoms Due to Vitamin B12 Deficiency Without Anaemia. *Medical Journal of Australia*, *2*(8), 388–390. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1969.tb107154.x>
- Cousaert, C., Heylens, G., & Audenaert, K. (2013). Laughing gas abuse is no joke. An overview of the implications for psychiatric practice. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *115*(7), 859–862. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.04.004>
- Dellazizzo, L., Potvin, S., Giguère, S., Landry, C., Léveillé, N., & Dumais, A. (2023). Meta-review on the efficacy of psychological therapies for the treatment of substance use disorders. *Psychiatry Research*, *326*, 115318. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115318>
- DiClemente, C. C., Corno, C. M., Graydon, M. M., Wiprovnick, A. E., & Knoblach, D. J. (2017). Motivational interviewing, enhancement, and brief interventions over the last decade: A review of reviews of efficacy and effectiveness. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, *31*(8), 862–887. <https://doi.org/10.1037/adb0000318>
- Duyvendak, M., & Veldhuis, G. J. (2009). Vitamine B12-suppletie liever oraal dan parenteraal. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, *153*, B485.
- Emmanouil, D. E., & Quock, R. M. (2007). Advances in Understanding the Actions of Nitrous Oxide. *Anesthesia Progress*, *54*(1), 9–18. [https://doi.org/10.2344/0003-3006\(2007\)54\[9:AIUTAO\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2344/0003-3006(2007)54[9:AIUTAO]2.0.CO;2)
- Fidalgo, M., Prud'homme, T., Allio, A., Bronnec, M., Bulteau, S., Jolliet, P., & Victorri-Vigneau, C. (2019). Nitrous oxide: What do we know about its use disorder potential? Results of the French Monitoring Centre for Addiction network survey and literature review. *Substance Abuse*, *40*(1), 33–42. <https://doi.org/10.1080/08897077.2019.1573210>
- Garakani, A., Jaffe, R. J., Savla, D., Welch, A. K., Protin, C. A., Bryson, E. O., & McDowell, D. M. (2016). Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. *The American Journal on Addictions*, *25*(5), 358–369. <https://doi.org/10.1111/ajad.12372>

- Garakani, A., Welch, A. K., Jaffe, R. J., Protin, C. A., & McDowell, D. M. (2014). Psychosis and low cyanocobalamin in a patient abusing nitrous oxide and cannabis. *Psychosomatics*, *55*(6), 715–719. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2013.11.001>
- Gillman, M. A. (1995). Nitrous oxide has a very low abuse potential. *Addiction*, *90*(3), 439–440. <https://doi.org/10.1080/09652149542418>
- Gravesteyn, M., Grundeken, V., Pols, P., & Bueno de Mesquite, J. M. (2023). Lachgasgebruik, behandeling en naltrexon. *Psyfar*, *18*(1), 41–44.
- Heijting, M., Bosboom, W. M. J., & Kwa, V. I. H. (2021). Richtlijn voor de behandeling van een functioneel vitamine B12-tekort als gevolg van lachgasgebruik. *Tijdschrift Voor Neurologie & Neurochirurgie*, *122*(5), 217–219.
- Hendriks, E., & Jong, H. K. (2020). Neurologische klachten en diagnostiek bij lachgasgebruik. *Huisarts en wetenschap*, *63*(11), 57–59. <https://doi.org/10.1007/s12445-020-0876-2>
- Hutto, B. R. (1997). Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Comprehensive Psychiatry*, *38*(6), 305–314. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(97\)90925-1](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(97)90925-1)
- Ickowicz, S., Brar, R., & Nolan, S. (2020). Case Study: Naltrexone for the Treatment of Nitrous Oxide Use. *Journal of Addiction Medicine*, *14*(5), 277–279. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000642>
- Irwin, M. G., Trinh, T., & Yao, C.-L. (2009). Occupational exposure to anaesthetic gases: A role for TIVA. *Expert Opinion on Drug Safety*, *8*(4), 473–483. <https://doi.org/10.1517/14740330903003778>
- Jevtovic-Todorovic, V., Beals, J., Benshoff, N., & Olney, J. W. (2003). Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain. *Neuroscience*, *122*(3), 609–616. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.07.012>
- Jevtović-Todorović, V., Todorović, S. M., Mennerick, S., Powell, S., Dikranian, K., Benshoff, N., Zorumski, C. F., & Olney, J. W. (1998). Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature Medicine*, *4*(4), 460–463. <https://doi.org/10.1038/nm0498-460>
- Kaar, S. J., Ferris, J., Waldron, J., Devaney, M., Ramsey, J., & Winstock, A. R. (2016). Up: The rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *30*(4), 395–401. <https://doi.org/10.1177/0269881116632375>
- Kim, S., Lee, S.-H., & Bang, M. (2019). Double-sidedness of ‘laughing gas’ on the N-methyl-d-aspartate receptor: A case report of acute psychosis associated with nitrous oxide-

- induced hyperhomocysteinemia. *Schizophrenia Research*, 208, 475–476.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.02.006>
- Knoops, L., Bakker, I., van Bodegrom, R., & Zantkuijl, P. (2015). *Tina en Slammen: MSM, chrystal meth-gebruik en het injecteren van drugs in een seksuele setting*. Mainline, Soa Aids Nederland.
- Koyanagi, S., Himukashi, S., Mukaida, K., Shichino, T., & Fukuda, K. (2008). Dopamine D2-like receptor in the nucleus accumbens is involved in the antinociceptive effect of nitrous oxide. *Anesthesia and Analgesia*, 106(6), 1904–1909.
<https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318172b15b>
- Kuipers, R. S., Paes, A. J., Amoroso, G., & Riezebos, R. K. (2022). Thrombosis within the left anterior descending coronary artery and left ventricle after high-dose nitrous oxide use. *BMJ Case Reports*, 15(5), e248281. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-248281>
- Kuzminski, A. M., Del Giacco, E. J., Allen, R. H., Stabler, S. P., & Lindenbaum, J. (1998). Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*, 92(4), 1191–1198.
- Lan, S.-Y., Kuo, C.-Y., Chou, C.-C., Kong, S.-S., Hung, P.-C., Tsai, H.-Y., Chen, Y.-C., Lin, J.-J., Chou, I.-J., Lin, K.-L., & PCHAN Study Group. (2019). Recreational nitrous oxide abuse related subacute combined degeneration of the spinal cord in adolescents—A case series and literature review. *Brain & Development*, 41(5), 428–435. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.12.003>
- Lindenbaum, J., Heaton, E. B., Savage, D. G., Brust, J. C., Garrett, T. J., Podell, E. R., Marcell, P. D., Stabler, S. P., & Allen, R. H. (1988). Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *The New England Journal of Medicine*, 318(26), 1720–1728.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198806303182604>
- Lundin, M. S., Cherian, J., Andrew, M. N., & Tikaria, R. (2019). One month of nitrous oxide abuse causing acute vitamin B 12 deficiency with severe neuropsychiatric symptoms. *BMJ Case Reports*, 12(2), e228001. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228001>
- Marsden, P., Sharma, A. A., & Rotella, J.-A. (2022). Review article: Clinical manifestations and outcomes of chronic nitrous oxide misuse: A systematic review. *Emergency Medicine Australasia: EMA*, 34(4), 492–503. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13997>

- Masalha, R., Chudakov, B., Morad, M., Rudoy, I., Volkov, I., & Wirguin, I. (2001). Cobalamin-responsive psychosis as the sole manifestation of vitamin B12 deficiency. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 3(9), 701–703.
- Mennerick, S., Jevtovic-Todorovic, V., Todorovic, S. M., Shen, W., Olney, J. W., & Zorumski, C. F. (1998). Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *The Journal of Neuroscience*, 18(23), 9716–9726. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-23-09716.1998>
- Meyers, R. J., Roozen, H. G., & Smith, J. E. (2011). The community reinforcement approach: An update of the evidence. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 33(4), 380–388.
- Miller, W. R., Meyers, R. J., & Hiller-Sturmhöfel, S. (1999). The community-reinforcement approach. *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 23(2), 116–121.
- Nagele, P., Zeugswetter, B., Wiener, C., Burger, H., Hüpfl, M., Mittlböck, M., & Födinger, M. (2008). Influence of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine concentrations after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 109(1), 36–43. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318178820b>
- Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. (2022, January 20). UMC Utrecht | Middeleninformatie Vitamine B12 Groep. <https://www.vergiftigingen.info>
- Nationale Drugs Monitor. (2023). Trimbos-instituut. <https://www.nationaledrugmonitor.nl/>
- Nugteren-Van Lonkhuyzen, J. J., van der Ben, L., van den Hengel-Koot, I. S., de Lange, D. W., van Riel, A. J. H. P., & Hondebrink, L. (2023). High Incidence of Signs of Neuropathy and Self-Reported Substance Use Disorder for Nitrous Oxide in Patients Intoxicated with Nitrous Oxide. *European Addiction Research*, 29(3), 202–212. <https://doi.org/10.1159/000530123>
- Oomens, T., Fokkema, T. M., van den Boogaard, B., de Metz, J., van Nieuwenhuizen, R., Riezebos, R. K., & Kuipers, R. S. (2021). Trombo-embolieën door recreatief lachgasgebruik. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 165, D5607.
- Oomens, T., Riezebos, R. K., Amoroso, G., & Kuipers, R. S. (2021). Case report of an acute myocardial infarction after high-dose recreational nitrous oxide use: A consequence of hyperhomocysteinaemia? *European Heart Journal. Case Reports*, 5(2), 557. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa557>
- Ouweland, J., & Daal, A. M. (2011). Diagnostische opbrengst van standaard reflexmeting op serum methylmalonzuur voor het vaststellen van een functioneel vitamine B12 tekort.

- Nederlands Tijdschrift Voor Klinische Chemie En Laboratoriumgeneeskunde*, 36, 263–264.
- Piazza, G. G., Iskandar, G., Hennessy, V., Zhao, H., Walsh, K., McDonnell, J., Terhune, D. B., Das, R. K., & Kamboj, S. K. (2022). Pharmacological modelling of dissociation and psychosis: An evaluation of the Clinician Administered Dissociative States Scale and Psychotomimetic States Inventory during nitrous oxide ('laughing gas')-induced anomalous states. *Psychopharmacology*, 239(7), 2317–2329. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06121-9>
- Poddar, R., & Paul, S. (2009). Homocysteine-NMDA receptor mediated activation of extracellular-signal regulated kinase leads to neuronal cell death. *Journal of Neurochemistry*, 110(3), 1095–1106. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06207.x>
- Richardson, K. J., & Shelton, K. L. (2015). N-methyl-D-aspartate receptor channel blocker-like discriminative stimulus effects of nitrous oxide gas. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 352(1), 156–165. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.218057>
- Richtlijn Polyneuropathie*. (2019). [Richtlijn]. Nederlandse vereniging voor Neurologie. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/polyneuropathie/startpagina_-_polyneuropathie.html
- Risicobeoordeling lachgas*. (2019). [Rapport]. Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs. <https://www.rivm.nl/documenten/cam-rapport-risicobeoordeling-lachgas>
- Rodas, J. D., Sorkhou, M., & George, T. P. (2022). Contingency Management for Treatment of Cannabis Use Disorder in Co-Occurring Mental Health Disorders: A Systematic Review. *Brain Sciences*, 13(1), 36. <https://doi.org/10.3390/brainsci13010036>
- Savage, S., & Ma, D. (2014). The Neurotoxicity of Nitrous Oxide: The Facts and “Putative” Mechanisms. *Brain Sciences*, 4(1), 73–90. <https://doi.org/10.3390/brainsci4010073>
- Self, K. J., Borsari, B., Ladd, B. O., Nicolas, G., Gibson, C. J., Jackson, K., & Manuel, J. K. (2023). Cultural adaptations of motivational interviewing: A systematic review. *Psychological Services*, 20(Suppl 1), 7–18. <https://doi.org/10.1037/ser0000619>
- Selhub, J., Bagley, L. C., Miller, J., & Rosenberg, I. H. (2000). B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), 614S–620S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.2.614s>

- Sethi, N. K., Mullin, P., Torgovnick, J., & Capasso, G. (2006). Nitrous oxide ‘whippit’ abuse presenting with cobalamin responsive psychosis. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 2(2), 71–74.
<https://doi.org/10.1007/BF03161175>
- Sood, R., & Parent, T. (2022). Peripheral polyneuropathy and acute psychosis from chronic nitrous oxide poisoning: A case report with literature review. *Medicine*, 101(31), e28611. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028611>
- van Amsterdam, J., Nabben, T., & van den Brink, W. (2015). Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 73(3), 790–796. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.10.017>
- van Binsbergen, J., Verschuren, W., & Blom, H. (2002). *Hyperhomocysteinemie: Opsporen en behandelen?*
- van Hulzen, D. (2021, December 2). *Lachgas afgelopen jaren gevonden bij 1800 ongelukken met tientallen doden*. NOS. <https://nos.nl/artikel/2407852-lachgas-afgelopen-jaren-gevonden-bij-1800-ongelukken-met-tientallen-doden>
- Vasconcelos, O. M., Poehm, E. H., McCarter, R. J., Campbell, W. W., & Quezado, Z. M. N. (2006). Potential outcome factors in subacute combined degeneration: Review of observational studies. *Journal of General Internal Medicine*, 21(10), 1063–1068.
<https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00525.x>
- Vollenbrock, S. E., Fokkema, T. M., Leijdekkers, V. J., Vahl, A. C., Konings, R., & van Nieuwenhuizen, R. C. (2021). Nitrous Oxide Abuse Associated with Severe Thromboembolic Complications. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, 62(4), 656–657. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.05.041>
- Wang, H., Li, L., Qin, L. L., Song, Y., Vidal-Alaball, J., & Liu, T. H. (2018). Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD004655.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3>
- Wang, L., Yin, L., Wang, Q., Wang, R., Liu, Z., Dong, M., Duan, X., Zheng, Y., Hong, W., Liu, F., & Tie, C. (2022). SPECT findings on neuropsychiatric symptoms caused by nitrous oxide abuse. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 980516.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.980516>

- Winstock, A. R., & Ferris, J. A. (2020). Nitrous oxide causes peripheral neuropathy in a dose dependent manner among recreational users. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *34*(2), 229–236. <https://doi.org/10.1177/0269881119882532>
- Xiang, Y., Li, L., Ma, X., Li, S., Xue, Y., Yan, P., Chen, M., & Wu, J. (2021). Recreational Nitrous Oxide Abuse: Prevalence, Neurotoxicity, and Treatment. *Neurotoxicity Research*, *39*(3), 975–985. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00352-y>