

- ² Silva M, Mallinson C, Reynolds F. Sciatic nerve palsy following childbirth. *Anaesthesia* 1996;51:1144-8.
- ³ Gonik B, Stringer CA, Cotton DB, Held B. Intrapartum maternal lumbosacral plexopathy. *Obstet Gynecol* 1984;63(3 Suppl):45S-6S.
- ⁴ Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1998. p. 471-89.
- ⁵ Alsever JD. Lumbosacral plexopathy after gynecologic surgery: case report and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1769-78.
- ⁶ Staal A, Gijn J van, Spaans F. Mononeuropathies: examination, diagnosis and treatment. Londen: Harcourt Brace; 1999. p. 117-23, 133-41.

- ⁷ Katirji B, Wilbourn AJ. High sciatic lesion mimicking peroneal neuropathy at the fibular head. *J Neurol Sci* 1994;121:172-5.
- ⁸ Delarue MWG, Vles JSH, Hasaart THM. Lumbosacral plexopathy in the third trimester of pregnancy: a report of three cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;5:67-8.
- ⁹ Ismael SS, Amarenco G, Bayle B, Kerdraon J. Postpartum lumbosacral plexopathy limited to autonomic and perineal manifestations: clinical and electrophysiological study of 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:771-3.

Aanvaard op 30 juli 2001

Intoxicatie met organofosforverbindingen

E.M.A.W.VOS, J.J.H.HENS, H.S.LAU, E.S. BOON EN A.K.M. BARTELINK

Organofosforverbindingen zijn organische derivaten van fosforzuur. De eerste organofosforverbinding, tetraethylpyrofosfaat, werd reeds in 1854 gesynthetiseerd en beschreven.^{1,2} Zelfs de smaak van de stof wordt vermeld, hetgeen opmerkelijk is gezien de toxiciteit. Later bleek dat organofosfaten zeer krachtige remmers zijn van het enzym acetylcholinesterase. Inmiddels zijn meer dan 50.000 organofosfaten ontwikkeld. Deze verbindingen worden vooral toegepast als insecticide en zenuwgas.

Na opname van organofosfaat via huid, luchtwegen of maag-darmkanaal worden de serinehydroxygroepen van verschillende esterasen in het lichaam gefosforyleerd. Hierdoor wordt bijvoorbeeld het acetylcholinesterase onwerkzaam, met als gevolg accumulatie van acetylcholine in de synapsspleet en persisterende excitatie van neuronen.¹⁻⁴ Een normale impulsoverdracht is niet meer mogelijk en er ontstaat een cholinerg beeld, zoals de volgende ziektegeschiedenis illustreert.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 50-jarige man, werd met spoed naar ons ziekenhuis verwezen in verband met een tentamen suïcidii. Een halfuur tevoren had hij ongeveer 200 ml ingenomen van het insecticide Paraset (Luxan BV; Elst, Gelderland). Dit verdelmiddel is samengesteld uit de organofosforverbindingen dimethoaat (150 g/l) en fenitroton (150 g/l) met als solvens xyleen. De voorgeschiedenis vermeldde een periode van alcoholabusus en opname in een psychiatrisch centrum wegens depressie.

Bij aankomst gaf patiënt geen duidelijke klachten aan; hij was echter wat suf en traag. Daarnaast was er enige motorische onrust. De bloeddruk bedroeg 90/60 mmHg bij een polsfrequentie van 100/min. De lichaamstemperatuur was 36,7°C. Bij onderzoek van het gelaat werd miosis opgemerkt. Er was veel helder neussecreet. Oriënterend onderzoek van hart, longen en

SAMENVATTING

Een 50-jarige man had bij een tentamen suïcidii 200 ml gedronken van een insecticide samengesteld uit de organofosfaten dimethoaat en fenitroton. Bij opname werden tekenen gezien van een cholinerg syndroom: miosis, rinorroe en fasciculaties. Dit werd gevolgd door bradycardie met hypotensie en braken. Patiënt werd behandeld met de antidota atropine en obidoxim. Wegens een dalend bewustzijn werd overgegaan tot intubatie, beademing en andere ondersteunende maatregelen. Hoewel de serumconcentraties van de organofosfaten snel daalden, bleef de cholinesteraseactiviteit langdurig geremd. Het beloop werd gecompliceerd door hypotensie, 'acute respiratory distress'-syndroom, luchtweginfecties en een epileptisch insult. Daarna volgde een periode met spierzwakte en depressie. De casus is karakteristiek voor acute intoxicaties met irreversibele acetylcholinesteraseremmers, zoals organofosfaten. De behandeling van deze potentieel ernstige intoxicaties omvat snelle decontaminatie en toediening van hoge doses atropine, gevolgd door obidoxim. Daarnaast is ondersteuning van ventilatie en circulatie aangewezen.

abdomen leverde geen bijzonderheden op. Aan de extremiteiten waren fasciculaties zichtbaar, maar de peesreflexen waren niet afwijkend. De linker pols toonde een diepe snijwond. Bij het laboratoriumonderzoek werd een normocytair anemie vastgesteld, waarschijnlijk berustend op bloedverlies uit de snijwond. Tevens werden zeer lage waarden gemeten voor acetylcholinesterase in erytrocyten en pseudo-cholinesterase in serum (figuur 1). De röntgenopname van de thorax toonde een versterkte tekening in de onderkwab van de rechter long. Het ECG was niet afwijkend.

Kort na binnenkomst ontstond bradycardie (50/min). De bloeddruk daalde tot 60/30 mmHg. Behalve colloïden en kristalloïden werd nu ook atropine toegediend, telkens 0,5 mg intraveneus, en obidoxim 250 mg intraveneus. Hierop herstelde de bloeddruk. Patiënt begon echter te braken, waarbij hij 100-150 ml opgaf van een fel blauw gekleurde vloeistof met een sterk onaangename geur. Wegens verdere daling van het bewustzijn werd overgegaan tot intubatie en beademing. Hierna werd maaglavage toegepast met achterlating van geactiveerde kool en natriumsulfaat.

Na opname op de afdeling Intensive Care werd de beademing voortgezet. Patiënt werd gesedeerd met midazolam en morfine. Frequent werden atropine en obidoxim gegeven. Desondanks bleef een overvloedige productie van neus- en

Ziekenhuis Eemland, Postbus 1502, 3800 BM Amersfoort.
Afd. Intensive Care: mw.E.M.A.W.Vos, assistent-geneeskundige; E.S. Boon, longarts-intensivist; dr.A.K.M.Bartelink, internist-intensivist.
Afd. Klinische Chemie: dr.J.J.H.Hens, klinisch chemicus (thans: Hofpoort Ziekenhuis, Woerden).
Afd. Klinische Farmacie: dr.H.S.Lau, ziekenhuisapotheker (thans: Vlietland Ziekenhuis, Vlaardingen).
Correspondentieadres: dr.A.K.M.Bartelink (a.bartelink@zkh-eemland.nl).

bronchussecreet bestaan. Ook transpireerde patiënt overvloedig. De maagretentie was aanmerkelijk: 600-1200 ml per dag. Daarnaast werden veel dunne feces geproduceerd. Hoewel de serumconcentraties van de organofosfaten dimethoaat en fenitrotion snel daalden, bleef de activiteit van het serumcholinesterase nog langdurig geremd (zie figuur 1).

Leek er aanvankelijk enig herstel te zijn, op de derde opnamedag trad een verslechtering in van zowel gaswisseling als circulatie. Wegens de hernieuwde bloeddrukdaling werden kristalloïden, colloïden en inotrope middelen toegediend. Er ontstond een beeld van een 'acute respiratory distress'-syndroom. Het bronchussecreet toonde bij bacteriologisch onderzoek groei van *Haemophilus influenzae*. Deze infectie werd bestreden met cefuroxim intraveneus. Vanwege aanwijzingen voor aspiratie werd dit gecombineerd met clindamycine.

Eén week na opname werd de klinische situatie stabiel en werd patiënt geleidelijk ontwend van de beademing. Drie

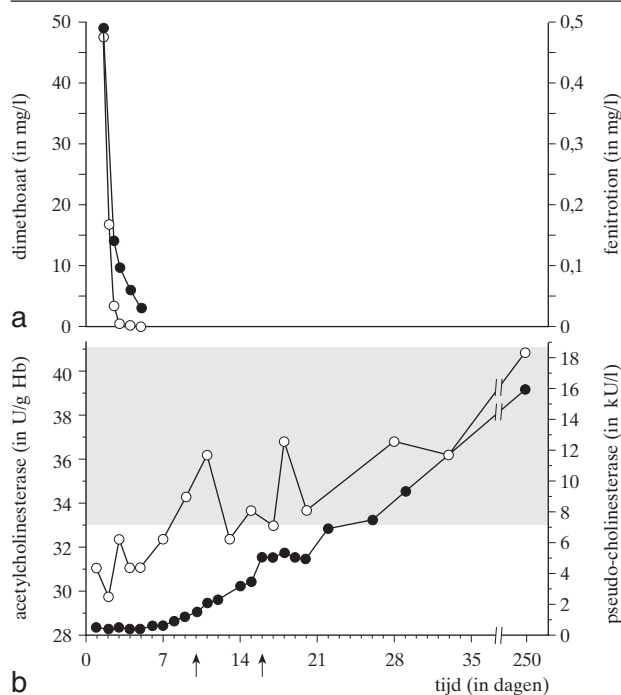
weken later volgde extubatie. Aan de extremiteiten werden nu atrofische spieren gezien. Daarnaast waren er rigiditeit, een tandradfenomeen en flexiehouding van de handen. Fasciculaties werden niet meer waargenomen; de peesreflexen waren symmetrisch en de sensibiliteit was intact. Het verdere beloop werd nog gecompliceerd door een epileptisch insult en een luchtweginfectie. Wegens een persisterende depressie werd patiënt uiteindelijk overgeplaatst naar een psychiatrisch ziekenhuis.

BESCHOUWING

Pathofysiologie. Cholinerge neurotransmitters worden na excitatie van het postsynaptische neuron snel geëlimineerd, zodat repolarisatie en nieuwe impulsoverdracht kunnen plaatsvinden. Zo wordt acetylcholine gebonden aan een serinehydroxylgroep van het enzym acetylcholinesterase en vervolgens gehydrolyseerd (figuur 2).⁵ Op deze wijze kunnen door één enkel enzymmolecuul per minuut 300.000 moleculen acetylcholine worden geïnactiveerd. Organofosfaten gaan eveneens een binding aan met deze serinehydroxylgroepen. Hierbij ontstaat een gefosforyleerd enzym dat onwerkzaam is.^{1 2 4-6} Het enzym kan weer worden geregenereerd door hydrolyse van het gefosforyleerde acetylcholinesterase; dit proces verloopt echter zeer langzaam. Het merendeel van het enzym wordt via dealkylering omgezet in een stabiele inactieve vorm, een proces dat ook wel met veroudering ('ageing') wordt aangeduid. Het gevolg van de onwerkzaamheid van het enzym is accumulatie van acetylcholine in synapspleten en persisterende excitatie.

Bij de beschreven patiënt werd de activiteit gemeten van zowel het acetylcholinesterase in erythrocyten als van het pseudo-cholinesterase in het serum (zie figuur 1). In het algemeen wordt aangenomen dat de esteraseactiviteit van erythrocyten het meest de situatie in de synapspleten weerspiegelt. Bekend is echter dat de mate van remming niet altijd overeenkomt met de ernst van de organofosfaatintoxicatie. Een ander probleem bij de interpretatie van de gemeten waarden van acetylcholinesterase wordt gevormd door de grote interindividuele variatie bij gezonde personen. Doorgaans kan bij een acute intoxicatie een remming van beide esterases worden waargenomen, met een langzaam herstel.⁵ Dit herstel komt tot stand door zowel regeneratie van het enzym als synthese de novo.

Symptomen. Na een intoxicatie met organofosfaten kunnen in de regel 3 fasen worden onderscheiden: de cholinerge fase, het 'intermediaire syndroom' en de late fase van polyneuropathie.^{1 3 4-8} De eerste effecten zijn soms al enkele minuten na expositie waarneembaar. In deze fase speelt de accumulatie van acetylcholine een cruciale rol. De neurotransmitter is immers betrokken bij de impulsoverdracht zowel in de basale kernen van de hersenen als in het autonome zenuwstelsel en het motorische systeem. De cholinerge receptoren op de betrokken neuronen worden afhankelijk van hun affiniteit onderscheiden in muscarine- en nicotinereceptoren. De effecten na stimulatie van deze receptoren zijn weergegeven in de tabel. Bij de cholinerge crisis door een intoxicatie kunnen zowel de effecten van de muscarinereceptoren op de voorgrond staan als die van de nico-



FIGUUR 1. Serumconcentraties van organofosfaten en activiteit van 2 cholinesterasen bij patiënt A: (a) concentraties dimethoaat (-○-; af te lezen op de linker verticale as) en fenitrotion (-●-; af te lezen op de rechter verticale as) (Voor de bepaling van de organofosfaten werden serumextracten gescheiden door middel van hogedrukvlloeistofchromatografie met een LiChrospher-100-RP-18-kolom (E.Merck Nederland BV, Amsterdam); de feitelijke detectie geschiedde bij 207 nm met een 'diode array detector' (type 996; Waters Chromatography BV, Etten-Leur).); (b) activiteiten van acetylcholinesterase (acetylcholineacetylhydrolase; EC 3.1.1.7) in de erythrocyten (-○-; af te lezen op de linker verticale as) en pseudo-cholinesterase (acetylcholineacetylhydrolase; EC 3.1.1.8) in het serum (-●-; af te lezen op de rechter verticale as). (De activiteiten werden spectrofotometrisch bepaald bij 410 nm en 37°C; hierbij werd gebruikgemaakt van butyrylthiocholine als substraat en Ellman-reagens als chromogeen.); het grijze gedeelte representeert het referentiegebied voor serumpseudo-cholinesterase (7-19 kU/l) en acetylcholinesterase in gezuiverde erythrocyten (33-41 U/g hemoglobine). De pijlen geven de tijdstippen van transfusie met erythrocytenconcentraat aan.

Effecten van acetylcholine na binding aan verschillende typen receptoren (gemodificeerd) ⁵	
receptor; orgaan(systeem)	symptomen
<i>muscarine</i>	
cardiovasculair systeem	bradycardie, hypotensie
respiratoir systeem	dyspneu, bronchorroe, hoest, longoedeem
gastro-intestinaal systeem	misselijkheid, braken, buikkrampen, diarree, incontinentie
zweetklieren	transpireren
speekselklieren	speekselvloed
blaas	toename contractiliteit, incontinentie
oog	miosis, wazig zien
<i>nicotine</i>	
skelet- en ademhalingsspieren	fasciculaties, krampen, spierzwakte
sympathische ganglia	tachycardie, hypertensie, bleekheid
<i>muscarine en nicotine</i>	
centraal zenuwstelsel	duizeligheid, angst, onrust, hoofdpijn, verwardheid, concentratiestoornissen, slapeloosheid, apathie, convulsies, ademhalingsdepressie, coma

petitief het acetylcholine op de muscarinereceptoren en vormt dan ook de hoeksteen van de therapie. Iedere 15-30 min wordt intraveneus 2-5 mg toegediend. Bij kinderen is de dosis telkens 0,02-0,05 mg/kg lichaamsgewicht.⁶ De behandeling wordt voortgezet tot de muscarinesymptomen (bronchorroe, speekselvloed) wijken en verschijnselen van lichte atropinisatie, zoals tachycardie (100-110/min), ontstaan. Op deze wijze kan na enkele dagen de totaal toegediende dosis atropine 40-50 mg bedragen.

Naast atropine staan bij de behandeling ook oximen, zoals obidoxim en pralidoxim, ter beschikking. Deze antidota zijn door hun affiniteit voor fosfaat in staat het gefosforyleerde acetylcholinesterase te hydrolyseren en zo het enzym te reactiveren (zie figuur 2). Toediening is vooral zinvol in de acute cholinerge fase. Is eenmaal 'ageing' van het enzym opgetreden, dan kan geen noemenswaardig effect meer worden verwacht.^{1-3 5 8} In Nederland wordt met name obidoxim toegepast. De gebruikelijke dosering is 250 mg intraveneus. Voor kinderen geldt 4-8 mg/kg lichaamsgewicht. De toediening kan na 2 uur worden herhaald en verder op geleide van het klinisch beeld.

CONCLUSIE

Acute intoxicatie met organische fosforverbindingen kan leiden tot levensbedreigende ziektebeelden met een aanmerkelijke kans op overlijden. Door een vrijwel irreversibele blokkade van het acetylcholinesterase ontstaat in de synapsen een accumulatie van acetylcholine met een cholinerge crisis als gevolg. Karakteristieke symptomen zijn miosis, fasciculaties en overvloedige

productie van speeksel, bronchussecreet en transpiratievocht. Andere verschijnselen zijn misselijkheid, braken en diarree. Frequent ontstaat multiorgaanfalen. De patiënt dient na expositie zo snel mogelijk te worden gedecontamineerd. Tevens worden de antidota atropine en obidoxim toegediend. Ondersteuning van ventilatie en circulatie vereisen behandeling op een intensive-careafdeling. Het acute stadium kan worden gevolgd door een periode van spierzwakte en een lange fase van polyneuropathie.

ABSTRACT

Intoxication with organophosphate compounds. – A 50-year-old man swallowed 200 ml of an insecticide containing the organophosphates dimethoate and phenitroton in an attempted suicide. On admission, signs of a cholinergic syndrome were observed: miosis, rhinorrhoea, and fasciculations. This was followed by bradycardia with hypotension and vomiting. The patient was treated with the antidotes atropine and obidoxime. Decreasing consciousness necessitated intubation, mechanical ventilation and other supportive measures. Although the serum concentrations of both organophosphate compounds rapidly decreased, the activity of cholinesterase showed a prolonged inhibition. The clinical course was complicated by hypotension, acute respiratory distress syndrome, nosocomial pneumonia, and an epileptic seizure. A period with muscle weakness and a persisting depressive disorder then followed. This case is characteristic for acute intoxications with irreversible acetylcholinesterase inhibitors, such as organophosphate compounds. The treatment of these potentially severe intoxications includes rapid decontamination and the administration of high doses of atropine followed by obidoxime. Mechanical ventilation and circulatory support are also indicated.

LITERATUUR

- Karalliedde L, Senanayake N. Organophosphorus insecticide poisoning. *Br J Anaesth* 1980;63:736-50.
- Eyer P. Neuropsychopathological changes by organophosphorus compounds – a review. *Hum Exp Toxicol* 1995;14:857-64.
- Gutmann L, Besser R. Organophosphate intoxication: pharmacologic, neurophysiologic, clinical, and therapeutic considerations. *Semin Neurol* 1990;10:46-51.
- Meulenbelt J, Vries I de, Joore JCA. Behandeling van acute vergiftigingen. Praktische richtlijnen. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 1996.
- Galloway RJ, Smallridge RC. Nerve agents and anticholinesterase insecticides. In: Chernow B, editor. *The pharmacologic approach to the critically ill patient*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 935-56.
- Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. *Ellenhorn's Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
- Choi PTL, Quinonez LG, Cook DJ, Baxter F, Whitehead L. The use of glycopyrrolate in a case of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Can J Anaesth* 1998;45:337-40.
- Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Hardman JG, Goodman Gilman A, Lumbird LE, editors. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: Pergamon Press; 1996. p. 161-76.
- Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316:761-3.
- Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE, McConnell R, Claypoole K. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. *Lancet* 1991;338:223-7.

Aanvaard op 30 juli 2001