

Een 68-jarige psychiatrische patiënt met cognitieve stoornissen en een recidiverend delier

R. van Staveren, A.L. Krikke en R.S. Holscher

Dit artikel beschrijft een niet vaak voorkomende maar potentieel ernstig verlopende complicatie van lithiumtherapie. Een 68-jarige man met een bipolaire stoornis werd al ruim 25 jaar met lithium behandeld. Ondanks normale lithiumspiegels ontwikkelde hij langzaam progressieve geheugenstoornissen en een recidiverend delier.

Het EEG toonde trifasische golven en vertraging van het achtergrondpatroon wat zou kunnen passen bij een toxische encefalopathie, waardoor de diagnose neurotoxiciteit van lithium bij een normale spiegel waarschijnlijker werd. De lithiumtherapie werd gestaakt en de patiënt werd op carbamazepine ingesteld. Het delier herstelde binnen enkele dagen. Een controle-EEG na 20 dagen was duidelijk verbeterd en de geheugenstoornissen namen in de loop van 2 maanden geleidelijk af.

Lithium kan ondanks normale spiegels neurotoxische verschijnselen veroorzaken, met name bij oudere patiënten en bij langdurige lithiumtherapie.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:329-33)

Inleiding

Lithium is de enige stemmingsstabilisator waarvan de profylactische werkzaamheid met zekerheid is vastgesteld en is daarom bij een bipolaire stoornis het middel van eerste keus.¹ Lithium staat echter ook bekend om zijn smalle therapeutische breedte, talrijke interacties en vele potentiële bijwerkingen. Bij een behandeling van een acute manische episode wordt geadviseerd een spiegel van 0,8-1,2 mmol/l aan te houden en bij een onderhoudsbehandeling een spiegel van 0,6-0,8 mmol/l.¹ Een concentratie boven de 1,5 mmol/l wordt als toxisch beschouwd.

De neurologische bijwerkingen van lithium variëren van relatief onschuldig tot irreversibele, soms zelfs letale, neurotoxiciteit.² Bij 35-65% van de patiënten treedt een voorbijgaande en dosisafhankelijke fijne tremor op.³ Voorbijgaande spierzwakte, soms fasciculaties, kunnen in het begin van de behandeling voorkomen.³ Extrapiramidale symptomen treden voor-

al op bij gelijktijdig gebruik van lithium en neuroleptica.⁴ Lichte geheugen- en concentratiestoornissen worden gezien bij ongeveer 10-15% van de patiënten en zijn dosisafhankelijk.^{3,5} Ernstige vormen van lithium-neurotoxiciteit met cognitieve stoornissen, hersenstam- en cerebellaire verschijnselen worden minder vaak gezien en zijn meestal reversibel.^{4,5}

Predisponerende factoren voor lithiumtoxiciteit zijn (in willekeurige volgorde): een psychiatrische diagnose anders dan een stemmingsstoornis (bijvoorbeeld schizofrenie), epilepsie, een organisch cerebrale afwijking, medicatie-interactie (onder andere met neuroleptica en/of haldol, NSAID's, ACE-remmers), verminderde voedselinname, hyponatriëmie (onder andere door een Na⁺-beperkt dieet en/of diuretica), nierinsufficiëntie (onder andere door lithiumgebruik), dehydratie (intercurrente ziekten met koorts en transpireren, warm weer), hypothyreoïdie (onder andere door lithiumgebruik), het ondergaan van een

Auteurs: mw. drs. R. van Staveren en mw. drs. A.L. Krikke, Acute Opname Kliniek, GGZ Zuidwest-Friesland, en dhr. drs. R.S. Holscher, afdeling Neurologie, Antonius Ziekenhuis, Sneek.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. R. van Staveren, psychiater i.o., GGZ Zuidwest-Friesland, Bolswarderbaan 1, 8601 ZK Sneek, tel: +31 (0)515 48 80 00, e-mailadres: remke.van.staveren@ggzfriesland.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

Ontvangen 18 april 2007, geaccepteerd 19 september 2007.

Tabel 1. Predisponerende factoren voor lithiumtoxiciteit.

psychiatrische diagnose anders dan stemmingsstoornis
epilepsie
organisch cerebrale afwijking
medicatie-interactie
verminderde voedselinname
hyponatriëmie
nierinsufficiëntie
dehydratie
hypothyreoïdie
grote chirurgische ingreep
oudere leeftijd
langdurige lithiumtherapie

grote chirurgische ingreep, oudere leeftijd en langdurige lithiumtherapie (zie *Tabel 1*).^{4,5}

Ziektegeschiedenis

Bij een 68-jarige Nederlandse man werd in 1980 een bipolaire stoornis vastgesteld, waarvoor hij werd ingesteld op lithium. Ondanks goede therapietrouw en regelmatige (spiegel)controles volgden enkele opnames wegens manische episoden. In 1993 werd hij na een klap van een giek enige dagen opgenomen op de afdeling Neurologie met een contusio cerebri. Zijn laatste opname dateert van 2004 toen hij werd opgenomen met een hypomane ontremming. Het ziektebeloop werd gecompliceerd door een onverklaard delier, waarbij destijds gedacht werd aan een postcontusioneel syndroom. Bij ontslag resteerden enige stoornissen van het korte- en langetermijngeheugen.

De patiënt is in het verleden afhankelijk geweest van alcohol, hetgeen hij volgens zijn echtgenote momenteel 'beperkt' tot ongeveer 6^E per dag. Er zijn geen somatische afwijkingen bekend. De patiënt gebruikt Camcolit® 800 mg (waarbij de spiegel al jaren rond de 0,70 mmol/l schommelt).

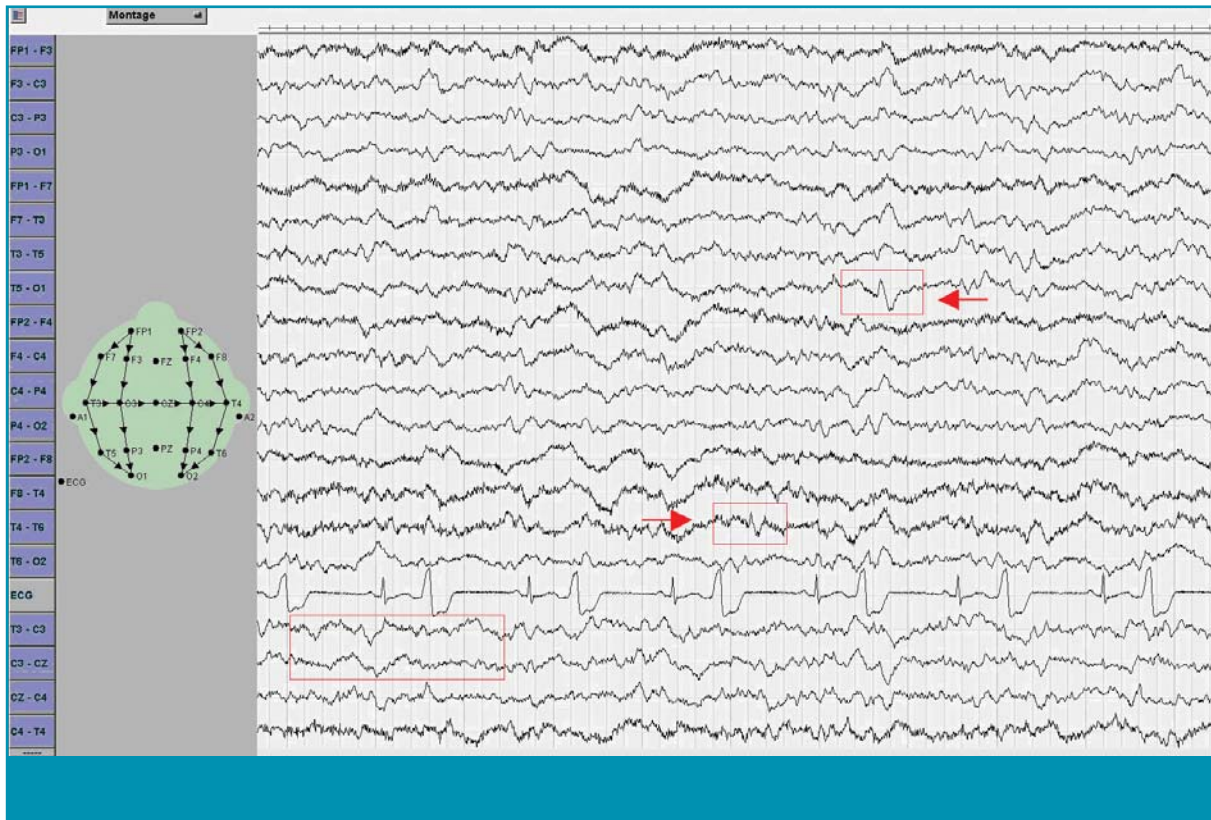
Bij opname op de besloten afdeling vertelde de echtgenote dat haar man de afgelopen maanden drukker was geworden en kortaangebonden was. Vanaf 2004 vond zij hem vergeetachtig, wat in de maanden voor opname sterk toenam. Ook zou hij 's nachts door het huis zwerven. De wijnkelder had zij moeten afsluiten.

Bij psychiatrisch onderzoek maakte de patiënt op een joviale manier contact, zag de onderzoekers aan voor oude bekenden en bestelde een biertje. Hij was georiënteerd in persoon, doch niet in tijd of plaats. Het bewustzijn was op dat moment helder (maar was op een later tijdstip verlaagd met aanwijzingen voor visuele hallucinaties). Op grond van zijn opleidingsniveau (academisch) en woordenschat werd zijn intelligentie op hoger dan gemiddeld geschat. Tijdens het gesprek vielen woordvindingsstoornissen en confabulaties op. Het korte- en langetermijngeheugen waren gestoord; de patiënt had moeite zich de namen van zijn (klein)kinderen te herinneren. De stemming was wisselend, doch over het algemeen eufor. Er waren op het moment van onderzoek geen waarnemingsstoornissen. Het denken verliep versneld en was incoherent.

Bij lichamelijk onderzoek werden geen afwijkingen gevonden. Het laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien. BSE, bloedbeeld, glucose, elektrolyten (inclusief ureum en Ca), nier-, lever- en schildklierfuncties waren goed. Het ammoniakgehalte bedroeg 13 µmol/l (normaalwaarde 0-50 µmol/l).



Figuur 1. CT-scan van het cerebrum met licht verwijde sulci wat past bij zeer lichte atrofie.



Figuur 2. EEG tijdens lithiumtherapie (lithiumspiegel 0,6 mmol/l). Zichtbaar zijn een pathologisch vertraagd achtergrondpatroon met trifasische golven, irritatieve activiteit (blokken met pijltjes) en focale trage activiteit (blok zonder pijl). Het ECG toont een bigemie.

De concentraties foliumzuur, vitamine B12, B1 en B6 waren normaal. De lithiumspiegel bedroeg 0,6 mmol/l. Het serologische onderzoek naar lues en hiv was negatief.

Concluderend was er sprake van langzaam progressieve stoornissen van het korte- en langetermijngeheugen, lichte hypomanie en een delier.

De consulterende neuroloog had de patiënt tevens in 2004 onderzocht en vond het beeld sterk gelijken op dat van toen. Bij neurologisch onderzoek werden behoudens de geheugenstoornissen geen evidente afwijkingen gevonden. Een CT-scan van de hersenen toonde minimale corticale atrofie (zie *Figuur 1*). Het routine liquoronderzoek was zonder afwijkingen. Het EEG toonde trifasische golven (zie *Figuur 2*), die passen bij een diffuse, ernstige encefalopathie.

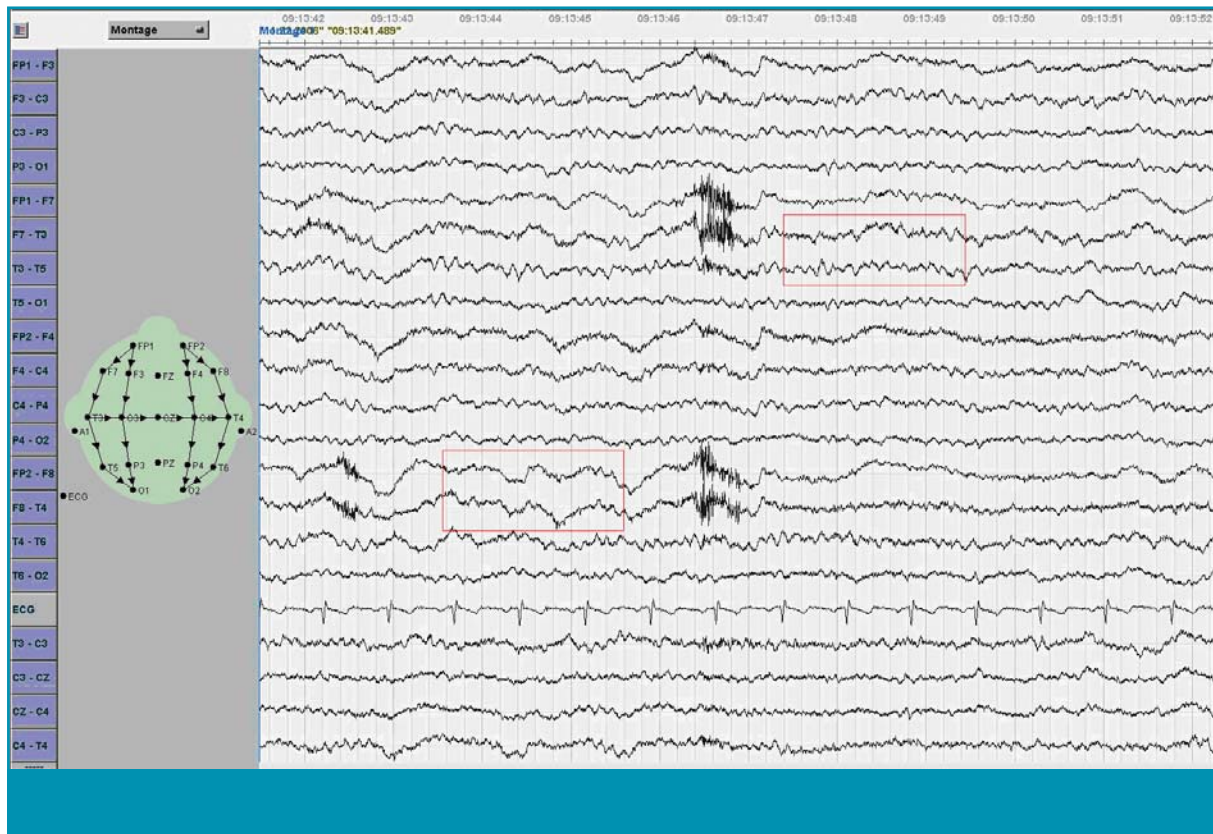
Lithium, ondanks de normale spiegel, leek bij deze oudere patiënt de meest waarschijnlijke oorzaak van de gevonden neurotoxiciteit, waardoor besloten werd dit te staken. In de daaropvolgende dagen verdween het delier. Toen de patiënt na een week eufor werd en seksueel ontremd raakte, werd in overleg met de neuroloog besloten hem op carbamazepine in te stellen

om zijn stemming te stabiliseren. Een controle-EEG (zie *Figuur 3*, pagina 332) dat na 20 dagen gemaakt werd, was duidelijk verbeterd.

De geheugenstoornissen namen in de loop van 2 maanden geleidelijk af. Bij een in dit stadium verricht neuropsychologisch onderzoek werden slechts een licht verhoogde afleidbaarheid en een zwak visueel geheugen gevonden. Bij follow-up (na 8 maanden) was het beeld onveranderd.

Bespreking

Differentiaaldiagnostisch dient men bij de beschreven patiënt, gezien de alcoholafhankelijkheid, allereerst aan het korsakovsyndroom te denken. Dit zou de amnestisch confabulatoire symptomen en de desoriëntatie in tijd en plaats kunnen verklaren. Het kon niet met zekerheid uitgesloten worden. Als oorzaak voor het fluctuerende bewustzijn en de visuele hallucinaties moest tevens aan een Lewy-body-dementie worden gedacht. Een fronto-temporale dementie komt ook differentiaaldiagnostisch in aanmerking, wegens de gedragsverandering, de hypomane ont-



Figuur 3. Controle-EEG 20 dagen na het staken van de lithiumtherapie. Zichtbaar is een duidelijke verbetering van het achtergrondpatroon met verdwijnen van trifasische activiteit en afname van de trage activiteit. Het hartritme is genormaliseerd.

remming en de woordvindingsstoornissen. Op de CT-scan van de hersenen werden echter onvoldoende aanwijzingen voor fronto-temporale atrofie gevonden. Voor het stellen van de diagnose ziekte van Alzheimer leken er onvoldoende aanvullende symptomen op het gebied van taal, motoriek en uitvoerende functies te zijn. Bovendien leek er klinisch toch geen sprake te zijn van een progressief, doch van een fluctuerend beloop, met mogelijk zelfs soortgelijke symptomen in 2004, alhoewel dit niet met zekerheid kon worden aangetoond. De ziekte van Creutzfeldt-Jakob kan het klinische beeld verklaren, maar is uiterst zeldzaam en bovendien snel progressief. Lithium werd aanvankelijk verworpen als oorzaak van de symptomen vanwege de adequate onderhoudsspiegel, maar het EEG maakte deze mogelijkheid waarschijnlijker. De diagnose lithiumtoxiciteit kon pas definitief gesteld worden toen de symptomen na staken van lithium aanzienlijk verbeterden, waarna de overige hypothesen verworpen konden worden.

Een EEG is een sensitief onderzoek bij verdenking op lithiumneurotoxiciteit en toont vaak trifasische

golven tegen een diffuus vertraagd achtergrondpatroon.^{6,7} Dit patroon is echter niet specifiek voor een toxische encefalopathie en kan ook gezien worden bij een hepatische of metabole encefalopathie, non-convulsieve status epilepticus, het maligne neurolepticum en serotoninesyndroom, en de bij ziekte van Creutzfeldt-Jakob.⁸ Het controle-EEG 14 dagen na het staken van de lithiumtherapie dient aanzienlijk verbeterd te zijn of kan zelfs genormaliseerd zijn.^{5,8}

Neurotoxiciteit bij een normale lithiumspiegel kan een potentieel ernstig verlopende, doch over het algemeen reversibele complicatie van lithiumtherapie zijn. De incidentie ervan is niet bekend. Gezien de bevinding dat lithium ook bij normale spiegels al bij zo'n 10-15% van de patiënten lichte geheugen- en concentratiestoornissen veroorzaakt, zou de incidentie ervan hoger kunnen liggen dan tot nu toe werd vermoed.^{4,5,9} Als predisponerende factoren voor neurotoxiciteit bij normale spiegels worden, zoals bij deze patiënt het geval was, een oudere leeftijd en langdurig gebruik van lithium genoemd.^{3,4} Dit kan te maken hebben met toegenomen receptorsensitiviteit of

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Lithium kan ook bij normale spiegels neurotoxiciteit veroorzaken.
2. Een EEG kan soms een sensitiever onderzoek voor lithiumtoxiciteit zijn dan het bepalen van de lithiumspiegel.
3. Bij een klinische verdenking op lithiumneurotoxiciteit kan de patiënt ingesteld worden op een van de andere stemmingsstabilisatoren, waarbij de voorkeur naar carbamazepine uitgaat.

volumeredistributie op oudere leeftijd, vaker voorkomende medicatie-interactie, of bijkomende ziekten die de lithiumklaring verminderen.^{4,6,10}

Onafhankelijk van de leeftijd is er een aantal andere hypothesen die de neurotoxiciteit bij normale spiegels trachten te verklaren. Lithium zou, ook bij therapeutische concentraties, een direct neurotoxisch effect hebben met vertraging van de geleidingssnelheid van neuronen in de hersenstam en in het ruggenmerg.^{2,3} Op basis van ditzelfde mechanisme kan lithium aanleiding geven tot ventriculaire ritme stoornissen (zie ECG, *Figuur 2*, pagina 331). Interindividuele verschillen in de verhouding tussen intra- en extracellulaire lithiumconcentraties en tussen serum- en hersenconcentraties, zouden kunnen verklaren waarom bij sommigen neurotoxiciteit bij normale spiegels ontstaat en bij anderen niet.^{2,4}

De behandeling bestaat uit het staken van de lithiumtherapie en zo nodig het instellen op een van de andere stemmingsstabilisatoren. Bij gebruik van carbamazepine is in tegenstelling tot valproaat minder vaak een toxische encefalopathie beschreven. Om de kans op lithiumtoxiciteit op oudere leeftijd en bij langdurig gebruik te verkleinen, zou op geleide van het klinische beeld een onderhoudsspiegel van 0,4-0,6 mmol/l kunnen volstaan.⁵

Conclusie

Lithium kan ondanks normale spiegels neurotoxische verschijnselen veroorzaken, met name bij oudere patiënten en bij langdurig lithiumgebruik. De neurologische symptomen zijn over het algemeen reversibel en variëren van relatief onschuldig tot ernstig, soms zelfs letaal. Bij een klinische verdenking dient lithiumtherapie gestaakt te worden en zo nodig vervangen te worden door een andere stemmingsstabilisator, waarbij carbamazepine de voorkeur heeft.

Een EEG is een sensitief, doch weinig specifiek onderzoek dat de diagnose waarschijnlijker kan maken. De diagnose wordt pas gesteld indien de symptomen na het staken van lithiumtherapie aanzienlijk verbeteren dan wel verdwijnen. Lithiumneurotoxiciteit zou wel eens veel vaker voor kunnen komen dan tot nu toe werd aangenomen.

Referenties

1. Richtlijncommissie bipolaire stoornissen van de Commissie Kwaliteitszorg van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn 'Bipolaire stoornissen'. Amsterdam: Boom; 2001.
2. Van der Steenstraten IM, Achilles RA. Irreversibele neurologische schade na een lithiumintoxicatie bij therapeutische concentraties. *Tijdschr Psychiatrie* 2001;43:271-5.
3. Naarding P, Moleman P. Stemmingstabilisatoren. In: *Praktische psychofarmacologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2005. p. 101-61.
4. Miao YK. Lithium neurotoxicity within the therapeutic serum range. *Hong Kong J Psychiatry* 2002;12:19-22.
5. Kemperman CJ, Van Gent EM, De Rooij JA, Notermans SL. Neurotoxiciteit van lithium bij een normale lithiumspiegel. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132:2066-70.
6. Gallinat J, Boetsch T, Padberg F, Hampel H, Herrmann WM, Hegerl U. Is the EEG helpful in diagnosing and monitoring lithium intoxication? *Pharmacopsychiatry* 2000;33:169-73.
7. Kaplan PW, Birbeck G. Lithium-induced confusional states: nonconvulsive status epilepticus or triphasic encephalopathy? *Epilepsia* 2006;47:2071-4.
8. Casanova B, De Entrambasaguas M, Perla C, Gómez-Siurana E, Benetó A, Burguera JA. Lithium-induced Creutzfeldt Jakob syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:356-9.
9. Arts BM, Honig A, Riedel WJ, Ponds RW. Cognitieve bijwerkingen van lithium; een meta-analyse en aanbevelingen. *Tijdschr Psychiatrie* 1998;40:460-8.
10. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patient. *Drugs Aging* 2000; 16:165-77.