

# Downbeatnystagmus als zeldzame bijwerking van lithiumcarbonaat

M.A.H. MONDEN, P.J. NEDERKOORN, M. TIJSSMA

**SAMENVATTING** Een 52-jarige vrouw kreeg nadat zij 10 jaar was behandeld met lithiumcarbonaat een downbeatnystagmus. Downbeatnystagmus wordt in de literatuur beschreven als zeldzame bijwerking van lithiumcarbonaat. Andere oorzaken werden bij patiënte uitgesloten. Staken van lithiumcarbonaat geeft meestal geen verbetering van de klachten, die erg invaliderend kunnen zijn. Een goede behandelstrategie is er tot op heden niet. Omdat bij een aantal patiënten de downbeatnystagmus in remissie gaat na staken van het lithium menen wij dat vroege herkenning van downbeatnystagmus bij patiënten die lithiumcarbonaat gebruiken van belang is.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)1, 49-53

**TREFWOORDEN** downbeatnystagmus, lithiumcarbonaat



Lithiumcarbonaat wordt al sinds de tweede helft van de negentiende eeuw gebruikt als geneesmiddel in de gezondheidszorg. In 1949 wordt het door Cade herontdekt voor de behandeling van de manische psychose (Cade 1949). Sindsdien wordt het in toenemende mate gebruikt als additie bij therapieresistente depressies en voor de profylaxe van zowel de manische als de depressieve fase van een bipolaire stoornis en ter preventie van een recidiverende unipolaire depressie. Het heeft bekende bijwerkingen zoals het risico van een teruglopende nierfunctie en ontregeling van de schildklierfunctie. Veel minder bekend is de downbeatnystagmus (DBN), die meestal laat in de behandeling optreedt bij normale serumlithiumconcentraties.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 52-jarige vrouw, was ongeveer 10 jaar in behandeling met een bipolaire stoornis en als comorbide diagnoses een borderlinepersoonlijkheidsstoornis en ADHD, overwegend onoplettende type. Er waren in het verleden periodes waarin ze haar alcoholgebruik niet onder controle had en diverse opnames in een psychiatrisch ziekenhuis waren noodzakelijk. Ze werd behandeld met lithiumcarbonaat sinds 4 jaar in een dosering van 800 mg met een plasmapijgel rond de 0,80 mmol/l. Daarnaast gebruikte ze venlafaxine 75 mg 2 dd.

Na in totaal 10 jaar behandeling met lithium kreeg zij klachten van dubbelzien en bewegende beelden, waarvan aanvankelijk geen duidelijke oorzaak gevonden kon wor-

den. Een verwijzing naar de neuroloog gaf als diagnose een DBN van de ogen, wat de visusklachten van patiënte goed kon verklaren.

Er werd onderzoek naar alternatieve oorzaken gedaan. Op de MRI werd een kleine pinealiscyste gezien. Hoewel deze zich anatomisch in de buurt van de vierheuvelpaat bevindt (een structuur in de hersenstam die betrokken is bij de oogbewegingen) kon deze pinealiscyste de DBN niet verklaren. Bij een dergelijke pinealiscyste wordt soms bijvoorbeeld het syndroom van Parinaud gezien. Hierbij kan de patiënt niet naar boven en naar beneden kijken en niet goed convergeren met de ogen. DBN wordt er echter niet bij gezien.

Andere somatische oorzaken werden volgens protocol uitgesloten. Daarbij werd gekeken naar structurele afwijkingen (multiple sclerose, neoplasma of cerebrovasculair accident), intern-geneeskundige afwijkingen (bijvoorbeeld vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie) of intoxicaties en afwijkingen op kno-gebied.

Het alcoholgebruik had patiënte inmiddels al geruime tijd goed onder controle. De behandeling met lithiumcarbonaat werd gestaakt en patiënte werd ingesteld op quetiapine 600 mg daags voor haar bipolaire stoornis. De DBN verbeterde niet. Met valproïnezuur in een dosering van 500 mg 2 dd werd geprobeerd de DBN te beïnvloeden, zonder succes. Ook clonazepam had geen invloed op de DBN.

In de literatuur worden goede resultaten beschreven van dalfampridine (Claassen e.a. 2013), wat helaas niet op de

Nederlandse markt verkrijgbaar is. Een alternatief is fampridine met vertraagde afgifte, maar dat wordt niet vergoed. Op de schaal van Naranjo scoorde patiënte een 6 (een score van 5-8 betekent dat het waarschijnlijk is dat de geconstateerde bijwerking door het medicament veroorzaakt wordt) (TABEL 1). Deze schaal telt 10 items en meet de waarschijnlijkheid dat een bijwerking door een medicament veroorzaakt wordt (Naranjo e.a. 1981).

## BESPREKING

### Downbeatnystagmus; definitie en oorzaken

DBN wordt al in 1954 onderscheiden van andere vormen van nystagmus (Cogan & Barrows 1954). Nystagmus is een heen en weer gaande beweging van de ogen met een ritmisch karakter en vaak bestaande uit een snelle en een langzame fase. DBN is een specifieke vorm van nystagmus waarbij de snelle fase een neergaande beweging is. Symptomen van DBN zijn instabiele gang, duizeligheid, dubbelzien, wazig zien en bewegende beelden. DBN wordt gezien bij zowel aangeboren als verworven cerebellaire degeneratie en het arnold-chiarisyndroom. Verder wordt DBN gezien bij intracerebrale tumoren en multiple sclerose. Ook anticonvulsiva, zoals fenytoïne en

## AUTEURS

**MARCEL MONDEN**, psychiater GGZ Noord-Holland-Noord, Schagen.

**PAUL NEDERKOORN**, neuroloog en klinisch epidemioloog, afd. Neurologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

**MONIQUE TIJLSMA**, verpleegkundige GGZ Noord-Holland-Noord, Schagen.

## CORRESPONDENTIEADRES

M.A.H. Monden, GGZ Noord-Holland-Noord, Piet Ottstraat 2, 1741 NX Schagen.

E-mail: m.monden@ggz-nhn.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-7-2014.

carbamazepine, en acute lithiumintoxicatie kunnen DBN geven (Halmagyi e.a. 1983). Echter, ook langdurig gebruik van lithium bij een normale plasmaspiegel kan DBN veroorzaken (Coppeto e.a. 1983). Magnesiumdeficiëntie is ook in verband gebracht met DBN.

**TABEL 1** Score van beschreven patiënte op de schaal van Naranjo; deze schaal telt 10 items en meet de waarschijnlijkheid dat een bijwerking door een medicament veroorzaakt wordt

Beoordelingscriteria	Ja	Nee	Weet niet
1 Zijn er eerder overtuigende rapporten gepubliceerd over deze reactie?	+1	0	0
2 Trad de reactie op nadat het verdachte geneesmiddel was toegediend?	+2	-1	0
3 Verbeterde de reactie nadat het gebruik van het geneesmiddel was gestaakt of een specifieke antagonist was toegediend ( <i>dechallenge</i> )?	+1	0	0
4 Kwam de reactie weer terug nadat het geneesmiddel opnieuw was toegediend ( <i>rechallenge</i> )?	+2	-1	0
5 Zijn er andere oorzaken dan het geneesmiddel die op zichzelf de reactie kunnen hebben veroorzaakt?	-1	+2	0
6 Kwam de reactie weer terug nadat een placebo was toegediend?	-1	+1	0
7 Werd het geneesmiddel aangetoond in het bloed (of andere lichaamsvloeistoffen) in concentraties waarvan bekend is dat ze toxisch zijn?	+1	0	0
8 Was de reactie ernstiger als de dosis werd verhoogd of minder ernstig als de dosis werd verlaagd?	+1	0	0
9 Had de patiënt een overeenkomstige reactie op hetzelfde of gelijkende geneesmiddelen bij eerdere blootstellingen?	+1	0	0
10 Kon de reactie worden bevestigd door enig objectief bewijs?	+1	0	0

In rood de scores van beschreven patiënte; zeker dat bijwerking door geneesmiddel werd veroorzaakt:  $\geq 9$ ; waarschijnlijk: 5-8; mogelijk: 1-4; twijfelachtig:  $\leq 0$ .

**TABEL 2** In de literatuur beschreven casussen van downbeatnystagmus (DBN)

Eerste auteur	jaar	aantal	DBN door lithium	Geslacht	Gem. leeftijd	diagnose	Duur gebruik lithium	Gemiddelde spiegel	beloop
Halmagyi	1983	62	1	1 ♀	60	Bipolaire stoornis	12 jaar	Binnen de therapeutische breedte	Niet in remissie
Coppetto	1983	1	1	1 ♀	67	Recidiverende depressie	5 jaar	0,70 mmol/l	Niet in remissie
Gracia	1985	1	1	1 ♀	58	Bipolaire stoornis	4 jaar	1,1 mmol/l	Niet in remissie
Corbett	1989	7	7	7 ♀	54	7 Bipolaire stoornis	8,3 jaar	Binnen de therapeutische breedte	1 overleden 6 niet in remissie
Williams	1988	2	2	2 ♀	42	2 Bipolaire stoornis	5 jaar	Binnen de therapeutische breedte	1 in remissie 1 niet in remissie
Rosenberg	1989	2	2	2 ♀	64	2 Bipolaire stoornis	onbekend	onbekend	Beiden niet in remissie
Lareb	2011	2	2	2 ♀	52	1 bipolaire stoornis 1 psychose NAO	8,5 jaar	onbekend	Beiden in remissie na stoppen lithium

Er is in toenemende mate bewijs dat DBN wordt veroorzaakt door een beperkte functie van cerebellaire purkinjecellen, wat weer leidt tot een overwicht van cellen met een *downward on direction* en een remming van neuronen in de nuclei vestibularis superior (Claassen e.a. 2013).

Onze patiënte heeft zeer waarschijnlijk een DBN gekregen op basis van haar lithiumgebruik bij normale plasmaspiegels.

### Voorkomen van downbeatnystagmus

In de literatuur zijn geen prevalentiecijfers te vinden van DBN veroorzaakt door lithium. In 1983 beschreven Halmagyi e.a. 62 patiënten met DBN, die bij één door lithiumgebruik werd veroorzaakt. In hetzelfde jaar beschreven Coppetto e.a. een patiënt met DBN door lithiumgebruik waarbij tevens sprake was van hypomagnesiëmie. Gracia e.a. (1985) beschreven één patiënt met DBN. Corbett e.a. (1989) geven een overzicht van zeven patiënten met DBN door lithiumgebruik. Van hen overleed er één die opgenomen was met een lithiumintoxicatie. Bij de andere zes patiënten is er bij twee sprake van een lithiumintoxicatie en bij vier ontstaat DBN bij een normale lithiumspiegel. Bij alle zes patiënten persisteerde de DBN na een follow-uppe-

riode van 3 maanden tot 4 jaar na de diagnose. Williams e.a. (1988) beschreven twee patiënten met DBN. Na staken van lithium verdween bij één patiënt de DBN. Rosenberg (1989) noemt in een letter to the editor nog twee patiënten met DBN in relatie tot gebruik van lithium. Bij beiden persisteren de klachten na respectievelijk 1 en 5 jaar na discontinuering van lithium.

In Nederland maakte Stichting Lareb melding van twee patiënten met DBN. Bij beide patiënten gaan de klachten in remissie na respectievelijk de lithium verlaagd te hebben en bij de ander de lithium gestaakt te hebben en over te gaan op een behandeling met valproïnezuur (Lareb 2011) (TABEL 2).

### Behandeling

Het staken van het lithiumgebruik geeft in veel gevallen geen verbetering van DBN. Omdat DBN ernstig invaliderend kan zijn, zoals ook het geval was bij de door ons beschreven patiënt, zoeken de meeste patiënten behandeling. Het is aan te bevelen om het lithiumgebruik af te bouwen omdat in 3 van de 16 beschreven casussen de DBN in remissie ging. Vanzelfsprekend moet het risico op een psychiatrische ontregeling daarin meegewogen worden en moet zo

mogelijk een alternatieve stemmingsstabilisator voorgeschreven worden. Uit de beschreven casussen blijkt niet dat voortzetting van lithium de DBN verergert.

Als het afbouwen van lithium geen effect geeft, zijn er nog verschillende behandelopties. Zo geeft clonazepam, een GABA-A-agonist, verbetering in twee ongecontroleerde trials (Currie & Matsuo 1986; Young & Huang 2001). Van baclofen, een GABA-B-agonist, wordt gedacht dat het verbetering van DBN zou geven (Dieterich e.a. 1991), maar er werd geen consistent effect aangetoond in een dubbelblinde trial (Averbuch-Heller e.a. 1997). Dezelfde trial toont ook geen verbetering van DBN met gabapentine, een calciumkanaal-antagonist en een NMDA-receptorantagonist (Averbuch-Heller e.a. 1997). Met anticholinergica is ook wel geprobeerd om DBN te beïnvloeden, maar een prospectieve dubbelblinde trial met trihexyfenidyl gaf slechts een geringe verbetering met veel bijwerkingen (Leigh e.a. 1991).

Recente studies tonen aan dat aminopyridine, een middel dat de kaliumkanalen kan blokkeren, mogelijk effectief is voor de behandeling van DBN. Ook 3,4-diaminopyridine en 4-aminopyridine onderdrukken soms een DBN en zijn mogelijk effectiever bij cerebellaire degeneratie dan bij cerebellaire laesies (Kalla e.a. 2004; Strupp e.a. 2003). Beide middelen worden over het algemeen goed verdragen, maar kunnen wel insulten geven en cardiale ritmestoornissen door verlenging van de QT-tijd.

## LITERATUUR

- Averbuch-Heller L, Tusa RJ, Fuhry L, Rottach KG, Ganser GL, Heide W, e.a. A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 1997; 41: 818-25.
- Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Austr* 1949; 36: 349.
- Claassen J, Feil K, Bardins S, Teufel J, Spiegel R, Kalla R, e.a. Dalfampridine in patiënts with downbeat nystagmus - an observational study. *J Neurol* 2013; 260: 1992-6.
- Cogan DG, Barrows LJ. Platybasia and the Arnold-Chiari malformation. *AMA Arch Ophthalmol* 1954; 52: 13-29.
- Cogan DG. Downbeat nystagmus. *Arch Ophthalmol* 1968; 80: 757-68.
- Coppeto JR, Monteiro MLR, Lessell S, Bear L, Martinez-Maldonado M. Downbeat nystagmus. Long term therapy with moderate-dose lithium carbonate. *Arch Neurol* 1983; 40: 754-55.
- Corbett JJ, Jacobson DM, Thompson HS, Hart MN, Albert DW. Downbeating nystagmus and other ocular motor defects caused by lithium toxicity. *Neurology* 1989; 39: 481-7.
- Currie JN, Matsuo V. The use of clonazepam in the treatment of nystagmus-induced oscillopsia. *Ophthalmology* 1986; 93: 924-32.
- Dieterich M, Straube A, Brandt T, Paulus W, Büttner U. The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 627-32.
- Gracia F, Koch J, Aziz N. Downbeat nystagmus as a side effect of lithium carbonate: case report. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 292-3.
- Halmagyi GM, Rudge P, Gresty MA, Sanders MD. Downbeating nystagmus. A review of 62 cases. *Arch Neurol* 1983; 40: 777-84.
- Kalla R, Glasauer S, Schautzer F, Lehnen N, Büttner U, Strupp M, e.a. 4-aminopyridine improves downbeat nystagmus, smooth pursuit, and VOR gain. *Neurology* 2004; 62: 1228-9.
- Lareb. Lithium en downbeatnystagmus. *Geneesmiddelenbulletin* 2011; 45: 68-9.
- Leigh RJ, Burnstine TH, Ruff RL, Kasmer RJ. The effect of anticholinergic agents upon acquired nystagmus: a double-blind study of trihexyphenidyl and tridihexethyl chloride. *Neurology* 1991; 41: 1737-41.

Men denkt dat aminopyridine werkzaam is doordat het invloed heeft op excitatie van de purkinjecellen in het cerebellum. Van 4-aminopyridine is een langwerkend preparaat op de markt, te weten dalfampridine.

Als alle medicamenteuze interventies geen invloed hebben op DBN kan chirurgisch ingrijpen worden overwogen. Daarbij worden correcties gedaan op de M. rectus superior en M. rectus inferior van beide ogen (Tomsak e.a. 2008).

Bij de door ons beschreven patiënt hebben alle interventies tot op heden geen effect gehad op haar DBN. Het is niet gelukt om 3,4-diaminepyridine en 4-aminopyridine voor te schrijven omdat het middel niet geregistreerd is en de ziektekostenverzekeraar het, ondanks een direct verzoek van de neuroloog, niet wilde vergoeden.

## CONCLUSIE

Downbeatnystagmus kan een laat optredende en zeldzame bijwerking van behandeling met lithium zijn en wordt zowel bij intoxicaties als bij langdurig gebruik met normale plasmaspiegels gezien. Omdat in 3 van de 16 casussen de DBN in remissie gaat na afbouwen van lithium is vroege diagnostiek van belang. Als het afbouwen van lithium geen verbetering geeft van de symptomen is verdere behandeling moeizaam met meestal geen verbetering van de symptomen. Onze patiënt is daar helaas een voorbeeld van.

- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, e.a. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
- Rosenberg ML. Permanent lithium induced downbeating nystagmus. *Arch Neurol* 1989; 46: 839.
- Strupp M, Schuler O, Krafczyk S, Jahn K, Schautzer F, Büttner U, e.a. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 165-70.
- Tomsak RL, Dell'Osso LF, Jacobs JB, e.a. Eye muscle surgery for acquired forms of nystagmus. In: Leigh RJ, Devereaux MW, red. *Advances in understanding mechanisms and treatment of infantile forms of nystagmus*. New York: Oxford University Press; 2008. pp 112-6.
- Young YH, Huang TW. Role of clonazepam in the treatment of idiopathic downbeat nystagmus. *Laryngoscope* 2001; 111: 1490-3.
- Williams DP, Troost BT, Rodgers J. Lithium induced downbeat nystagmus. *Arch Neurol* 1988; 45: 1022-3.

## SUMMARY

# Downbeat nystagmus – a rare side-effect of lithium carbonate

M.A.H. MONDEN, P.J. NEDERKOORN, M. TIJSSMA

A 52-year-old woman who had been treated with lithium carbonate for 10 years developed a downbeat nystagmus. The literature describes downbeat nystagmus as a rare side-effect of lithium carbonate. In this patient other causes of downbeat nystagmus were ruled out. In most cases stopping lithium carbonate does not alleviate the symptoms, which are often debilitating. At the moment there is no adequate treatment for the condition. In some cases, however, the symptoms subside after the patient stops taking lithium. Therefore, we consider that early recognition of downbeat nystagmus in patients being treated with lithium carbonate is vitally important.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)1, 49-53

**KEY WORDS** downbeat nystagmus, lithium carbonate