

Irreversibele neurologische schade na een lithiumintoxicatie bij therapeutische concentraties

I.M. VAN DER STEENSTRATEN, R.A. ACHILLES

SAMENVATTING Irreversibele neurologische schade is een zeldzame, ernstige bijwerking van behandeling met lithium en kan ook optreden bij therapeutische serumconcentraties (< 1.2 mmol per liter). Onbekendheid met dit fenomeen kan aanleiding geven tot een verkeerde diagnose zoals conversie, wat aan de hand van een casus wordt geïllustreerd.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 4, 271-275]

TREFWOORDEN lithium, neurotoxiciteit

Lithium is sinds lange tijd de stemmingsstabilisator van eerste keuze bij de preventie en behandeling van een manie in het kader van een bipolaire stoornis. Hierbij moet rekening gehouden worden met de geringe therapeutische breedte van lithium. Volgens de 'Richtlijn Farmacotherapie Bipolaire Stoornissen' van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (Nolen e.a. 1998) en de richtlijn van de Lithiumpluswerkgroep (1996), worden bij preventieve onderhoudsbehandeling serumwaarden tussen 0.6 en 0.8 mmol per liter geadviseerd. Tijdens een acute manische periode wordt verhoging van de dosering tot serumconcentraties van 0.8 tot 1.2 mmol per liter aanbevolen. Een concentratie boven de 1.5 mmol per liter wordt als toxisch beschouwd.

Verschuiven van een lithiumintoxicatie zijn misselijkheid, braken, diarree, ataxie, dysartrie, spierschokken, spierzwakte of spierstijfheid, slaperigheid of sufheid en bewusteloosheid. Deze acute neurotoxiciteit treedt vooral op bij hogere serumconcentraties (> 1.5 mmol per liter), maar kan ook bij een 'normale' therapeutische concentratie voorkomen (Nolen e.a. 1998; Lithiumplus-

werkgroep 1996) en blijkt vaak reversibel te zijn door verlagen of staken van het lithium. Neurologische schade die ontstaat bij normale tot verhoogde lithiumconcentraties en langer dan twee maanden na het staken van de lithium nog aanwezig is, wordt minder vaak gerapporteerd (Shou 1984). Aan de hand van deze gevalsbeschrijving willen wij de aandacht vestigen op deze zeldzame en ernstige bijwerking van lithium.

METHODE

Voor relevante achtergrondinformatie werd literatuuronderzoek betreffende de periode 1966 tot april 2000 verricht met behulp van Medline, met als trefwoorden 'lithium' en 'neurotoxicity'. Hieruit werden de Nederlands- en Engelstalige publicaties geselecteerd. Deze betroffen voornamelijk gevalsbeschrijvingen. Een gecontroleerd onderzoek naar het optreden van cerebellaire schade bij lithiumgebruik, al of niet gecombineerd met antipsychoticagebruik, werd ook gevonden (Goldman 1996).

GEVALSBESCHRIJVING

Een 36-jarige man, geboren in Suriname en met een creoolse en Hindoestaanse achtergrond, was sinds tien jaar bekend met een bipolaire I-stoornis. In verband met manische decompensaties was hij meerdere malen opgenomen geweest; depressieve episodes waren niet waargenomen. Sinds anderhalf jaar werd hij met goed effect behandeld met eenmaal daags 1200 mg lithium en 2 mg pimozone. Hij had stabiele lithiumconcentraties rond 0.85 mmol per liter. Daaraan voorafgaand was hij enige jaren met wisselend effect intermitterend behandeld met verschillende antipsychotica. Hij had geen voorgeschiedenis van neurologische aandoeningen.

In september 1995 ontwikkelde hij, waarschijnlijk als gevolg van griep, gedurende drie dagen koorts (tot 41°C), met diarree en verschijnselen die leken te passen bij een lithiumintoxicatie zoals dysartrie, evenwichtsstoornissen, proximale spierzwakte en accommodatiestoornissen.

De lithiumserumconcentratie werd op de afdeling Spoedeisende Hulp van een algemeen ziekenhuis bepaald en bleek 1.2 mmol per liter te zijn. Het is onbekend hoe lang na inname deze waarde gemeten werd, waarschijnlijk had hij geen non-steroidal anti-inflammatoire drugs (NSAID's) gebruikt. De koorts was inmiddels afgenomen. Patiënt was voorgelicht over de richtlijn voor lithiumgebruik bij koorts.

Bij lichamelijk onderzoek was de patiënt helder en goed georiënteerd in tijd, plaats en persoon. Er was geen sprake van manische of psychotische symptomen. Algemeen laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien. Er speelden wel ernstige relationele problemen en patiënt werd met een sociale indicatie opgenomen op een psychiatrische afdeling. Hoewel de lithiumconcentratie eerder niet toxisch was gebleken, werd toch besloten om de dosering lithium te halveren en de pimozone te staken. Na twee dagen was de lithiumserumconcentratie gedaald tot 0.57 mmol per liter. De neurologische klachten waren echter nog aanwezig, na twee

dagen volgde voor nadere diagnostiek hiervan een opname op een neurologische afdeling. Patiënt had geen koorts meer en alle medicatie was inmiddels gestaakt. Bij neurologisch onderzoek werd een evenwichtsstoornis met valneiging naar alle kanten gevonden, overigens zonder dat patiënt echt viel. De hersenzenuwen functioneerden zonder afwijkingen. De reflexen waren symmetrisch opwekbaar en er waren geen tekenen van parese of gestoorde sensibiliteit. Aanvullend onderzoek (x-thorax, CT-scan en elektro-encefalogram (EEG)) liet geen afwijkingen zien. De loopstoornis en de dysartrie werden geduid als 'psychogeen'.

Na drie dagen werden lithium en pimozone in lage dosering weer gestart in verband met het ontstaan van ontremmingsverschijnselen. De lithiumspiegel bleef <0.72 mmol per liter.

In verband met het psychiatrische beeld werd patiënt vervolgens overgeplaatst naar een psychiatrisch ziekenhuis. Hier werd op verzoek van patiënt na twee weken lithium omgezet in carbamazepine. Omdat de loop-, evenwichts- en spraakstoornissen bleven bestaan, werd besloten om een *second opinion* aan te vragen bij een psychiatrische afdeling van een algemeen ziekenhuis (PAAZ). Hier werd geconcludeerd dat patiënt inderdaad een lithiumintoxicatie had doorgemaakt; de persisterende neurologische klachten werden echter geduid als conversie.

Er werd gestart met een langdurig poliklinisch revalidatieprogramma. Hierna bleven de ataxie en de dysartrie in lichtere mate bestaan. Tijdens een volgende psychiatrische opname, anderhalf jaar later, in verband met een recidiefmanie, bleken de neurologische klachten nog steeds aanwezig. Er werd besloten een neurologische herevaluatie aan te vragen. Patiënt gebruikte inmiddels valproïnezuur 750 mg en clonazepam 2 mg per dag. Het neurologisch onderzoek werd uitgebreid met een neuropsychologisch onderzoek, een EEG- en een MRI-scan (magnetic resonance imaging).

Bij neuropsychologisch onderzoek werden stoornissen in de aandacht en van het korteter-

mijngeheugen gevonden zonder inprentingsstoornissen.

Het EEG vertoonde weer geen afwijkingen. Bij MRI-onderzoek werd een forse atrofie van het cerebellum gezien, zonder afwijkingen aan de hersenstam of aanwijzingen voor een doorgeemaakte ischemie.

Er werd geconcludeerd dat de cerebellaire atrofie mogelijk zou zijn ontstaan tijdens de behandeling met lithium, ondanks gemeten 'niet-toxische' serumconcentraties bij het ontstaan van de verschijnselen.

BESPREKING

Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT) Persisterende neurologische schade, waarbij de klachten langer dan twee maanden na het staken van het lithium blijven bestaan, is door Adityanjee (1989) SILENT genoemd. De eerste gevallen zijn beschreven door Cohen & Cohen (1974). Irreversibele schade blijkt op te treden bij zeer uiteenlopende lithiumconcentraties die meestal hoger waren dan 1.2 mmol per liter; de behandeling blijkt vaak in combinatie met verschillende antipsychotica te zijn. SILENT bij therapeutische lithiumconcentraties is onder andere beschreven door Nagaraja e.a. (1987), Kores & Lader (1997), Van den Broek e.a. (1988). De symptomen zijn vaak cerebellair van aard (ataxie, dysartrie, hyperreflexie, dysdiadochokinese, choreoathetose), zoals ook bij onze patiënt het geval was. Cerebellaire atrofie werd aangetoond met behulp van MRI-onderzoek of neuropathologisch onderzoek. Ook zijn afwijkingen aan de hersenstam beschreven.

Het ontstaan van neurologische schade wordt gezien bij therapeutische en toxische lithiumconcentraties, en zowel bij het gebruik van lithium alleen als bij het gebruik van lithium in combinatie met antipsychotica.

Risicofactoren Goldman (1996) heeft in een overzichtsartikel gevallen uit de literatuur gerangschikt in zes groepen naar medicatiege-

bruik. Hij vond dat de groep patiënten die lithium én haloperidol gebruikte meer irreversibele schade vertoonde en dat deze schade tevens optrad bij lagere lithiumserumconcentraties, dan de groepen die alléén lithium of lithium gecombineerd met een ander antipsychoticum gebruikten. Hiervoor is tot nu toe geen duidelijke verklaring. Hij vond geen voorspellende waarde in de hoogte van de comedatie. Onze patiënt gebruikte naast lithium ook het difenylbutylamine pimozone.

Voorafgaand aan de klachten had hij enige dagen koorts gehad, wat vaker in combinatie met blijvende cerebellaire schade beschreven is (Shou 1984; Goldman 1996). Hyperthermie kan ook cerebellaire atrofie geven (Goldman 1996). Mogelijk dat koorts in combinatie met lithiumgebruik de kans hierop vergroot.

Hypothesen oorzaak SILENT De oorzaak van het ontstaan van irreversibele cerebellaire schade bij lithiumgebruik is niet bekend. Mogelijk is in het geval van SILENT sprake van een relatieve verhoging van de intracellulaire lithiumconcentratie. Er zijn aanwijzingen dat de in erytrocyten gemeten lithiumconcentratie beter correleert met de intraneuronale lithiumconcentratie dan de serumconcentratie (Strayhorn & Nash 1977). Dit wordt echter ook weerlegd (Goldman 1996). Ook is gevonden dat na het staken van lithium de serumconcentratie weliswaar elke een tot twee dagen halveert, maar dat neurologische symptomen nog kunnen persisteren of verergeren. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de concentratie in het cerebrum langzamer daalt dan in het serum (Von Hartitzsch e.a. 1972; Jaeger e.a. 1985; Tyrer 1996).

Lithium zou ook een direct neurotoxisch effect kunnen hebben. Chang e.a. (1990) vonden in een gecontroleerd onderzoek een verlaging van de geleidingssnelheid van neuronen in de hersenstam en in het ruggenmerg die alleen gecorreleerd bleek met lithiumgebruik. Deze verandering werd ook gezien bij therapeutische lithiumconcentraties.

Bell e.a. (1993) zien een mogelijke verklaring voor SILENT in de elektrolytenpomp in de celmembranen, die de verhouding van lithiumconcentraties intracellulair versus extracellulair reguleert. Deze pomp zou een interpersoonlijke variatie van intracellulaire lithiumconcentraties veroorzaken, gebaseerd op de individuele genetische predispositie hiervoor.

Bij een intoxicatie met lithiumconcentraties > 2.5 mmol per liter wordt hemodialyse als behandeling aanbevolen (Lithiumpluswerkgroep 1996). Er zijn aanwijzingen dat bij hemodialyse op een later tijdstip toch een toxische lithiumconcentratie kan ontstaan met weer kans op neurotoxiciteit (Tyrer 1996). Lithium komt namelijk langzamer vrij uit bot-, spier- en hersenweefsel dan uit andere weefsels en de eliminatietijd kan bij langdurig gebruik verlengd zijn (Jaeger e.a. 1985). Door de verlate uitstoot uit het intracellulaire milieu kan een zogenaamde reboundpeak optreden (Von Hartitzsch e.a. 1972). Bij onze patiënt heeft geen hemodialyse plaatsgevonden. Wel is na het ontstaan van zijn klachten het lithium lager gedoseerd. Het is niet duidelijk of dit heeft bijgedragen aan de uiteindelijke cerebellaire schade. Het lijkt echter raadzaam om bij de verdenking op een intoxicatie het lithium volledig te stoppen tot de klachten verdwenen zijn.

CONCLUSIE

Het optreden van irreversibele neurologische schade bij lithiumgebruik met therapeutische serumconcentraties is een zeldzame complicatie (Goldman 1996). Er is gecontroleerd onderzoek nodig om mogelijke risicofactoren vast te stellen zoals eventuele comedicaatie als antipsychotica, de relatie tussen serumconcentraties en intracerebrale concentraties, en om het onderliggende pathofysiologische mechanisme van het ontstaan van de irreversibele neurologische schade te achterhalen.

Indien een patiënt bij gebruik van lithium plotseling klachten ontwikkelt die kunnen pas-

sen bij een lithiumintoxicatie wordt in het algemeen de lithiumconcentratie bepaald. De diagnose lithiumintoxicatie kan echter makkelijk gemist worden als er sprake blijkt te zijn van 'therapeutische' lithiumconcentraties (< 1.2 mmol per liter). Het is van belang om toch te overwegen het lithium te staken om verdere cerebrale schade te voorkomen.

✍ Met dank aan dr. R.C. van der Mast, psychiater, voor de opbouwende kritiek tijdens de totstandkoming van dit artikel.

LITERATUUR

- Adityanjee (1989). The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity (SILENT). *Pharmacopsychiatry*, 22, 81-83.
- Bell, A.J., Cole, A., Eccleston, D., e.a. (1993). Lithium neurotoxicity at normal therapeutic levels. *British Journal of Psychiatry*, 162, 689-692.
- Broek, W.W., van den Hulst, A.M., Klompenhouwer, J.L., e.a. (1988). Blijvende neurologische schade bij therapeutische lithiumconcentraties in het plasma. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 132, 2063-2066.
- Chang, Y.C., Lin, H.N., Deng, H.C. (1990). Subclinical lithium neurotoxicity. Correlation of neural conduction abnormalities and serum lithium level in manic-depressive patients with lithium treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 82, 82-86.
- Cohen, W.J., & Cohen, N.H. (1974). Lithium carbonate, haloperidol and irreversible brain damage. *Journal of the American Medical Association*, 230, 1283-1287.
- Goldman, S.A. (1996). Lithium and neuroleptics in combination: Is there enhancement of neurotoxicity leading to permanent sequelae? *Journal of Clinical Pharmacology*, 36, 951-962.
- Hartitzsch, B., von Hoenich, N.A., Leigh, R.J., e.a. (1972). Permanent neurological sequelae despite haemodialysis for lithium intoxication. *British Medical Journal*, 4, 757-759.
- Jaeger, A., Sauder, P., Kopferschmitt, J., e.a. (1985-1986). Toxicokinetics of lithium intoxication treated by hemodialysis. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 23, 501-517.
- Kores, B., & Lader, M.H. (1997). Irreversible lithium neurotoxicity. An overview. *Clinical Neuropharmacology*, 20, 283-299.
- Lithiumpluswerkgroep (1996). Richtlijn Lithiumpluswerkgroep.
- Nagaraja, D., Taly, A.B., Sahu, R.N., e.a. (1987). Permanent neurological sequelae due to lithium toxicity. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 89, 31-34.

- Nolen, W.A., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Bouvy, P.F., e.a. (1998). Richtlijn Farmacotherapie Bipolaire Stoornissen. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Amsterdam: Boom.
- Schou, M. (1984). Long-lasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 70, 594-602.
- Strayhorn, J.M., & Nash, J.L. (1977). Severe neurotoxicity despite 'therapeutic' serum lithium levels. *Diseases of the Nervous System*, 38, 107-111.
- Tyrer, S.P. (1996). Lithium intoxication. Appropriate treatment. *CNS Drugs*, 6, 426-439.

AUTEURS

I.M. VAN DER STEENSTRATEN is psychiater in opleiding bij MFO Psychiatrie AMC/de Meren te Amsterdam.

R.A. ACHILLES is psychiater bij MFO Volwassenen Oost, AMC/de Meren te Amsterdam.

Correspondentieadres: R.A. Achilles, SPDC-Oost, Domselaerstraat 126, 1093 MB Amsterdam.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-8-2000.

SUMMARY

Permanent cerebellar sequelae after intoxication at therapeutic lithium levels. A case report – I.M. van der Steenstraten, R.A. Achilles –
 Permanent cerebellar sequelae are infrequent severe side effects of treatment with lithium, even at therapeutic lithium levels (lower than 1.2 mmol/l). Unfamiliarity with this phenomenon can lead to a wrong diagnosis such as conversion, as will be illustrated by this case report.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 4, 271-275]

KEYWORDS lithium, neurotoxicity