

Parkinsonisme bij lithiumgebruik

T.R.W.M. WALRAVE, C. BULENS

SAMENVATTING Twee patiënten met een bipolaire I-stoornis kregen na een jarenlange, ongecompliceerde behandeling met lithium klachten van stijfheid en een veranderd looppatroon, passend bij parkinsonisme met een actietremor. De serumspiegels lithium lagen bij beide patiënten binnen het therapeutisch venster. Medicamenteus parkinsonisme komt veelvuldig voor bij gebruik van antipsychotische medicatie, maar is een zeldzame complicatie van langer durend lithiumgebruik. Graduele verlaging van de lithiumdosering leidde, binnen enkele maanden, tot het verdwijnen van alle neurologische verschijnselen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)2, 123-127]

TREFWOORDEN lithium, parkinsonisme

In Nederland komen bipolaire stemmingsstoornissen voor bij 2-4% van de alghele bevolking (Kupka & Regeer 2007). Lithiumcarbonaat is een bewezen effectieve stemmingsstabilisator die gebruikt wordt bij de preventie van depressieve en manische episoden bij patiënten met een bipolaire stoornis (Severus e.a. 2008).

Een tremor is de frequentste bewegingsstoornis bij lithiumgebruik (Factor 2004). Parkinsonisme is een bewegingsstoornis die vooral gezien wordt bij neurolepticagebruik (Gershanik 1994) en slechts incidenteel bij lithiumgebruik.

Wij beschrijven de ziektegeschiedenissen van twee patiënten die, na langdurig lithiumgebruik, naast een actietremor tevens parkinsonisme kregen. Beide bewegingsstoornissen verdwenen na het verlagen van de lithiumdosering.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Patiënte A, een 69-jarige vrouw, had sinds 5 maanden last van bevende handen. Het beven trad op bij doelgerichte bewegingen, zoals het plaatsen van een kopje op een schotelkje. Patiënte merkte dat haar benen stijf waren geworden en dat zij

voorover was gaan lopen. Het schrijven ging steeds moeilijker en het vastmaken van knoopjes was moeizaam. De somatische voorgeschiedenis en de familieanamnese waren blanco.

De psychiatrische voorgeschiedenis vermeldde dat 22 jaar geleden, na een manische episode met psychotische kenmerken, de diagnose bipolaire I-stoornis was gesteld. Sedertdien gebruikte zij 1200 mg lithiumcarbonaat per dag. Patiënte bleef met deze dosering gedurende 20 jaar klachtenvrij. Naast de lithium gebruikte patiënte geen andere medicatie. Zij was de laatste jaren onder controle van de huisarts, die 2 maal per jaar de lithiumspiegel en de nierfunctie controleerde.

Bij neurologisch onderzoek werd een grofslagige actietremor gevonden, links meer dan rechts. Er was een duidelijk tandradfenomeen in elleboog- en polsgewricht, rechts meer dan links, bij passief bewegen. De vinger- en handvaardigheid waren beiderzijds normaal. Er was een geringe rigiditeit bij passief bewegen van het rechter been zonder tandradfenomeen. De reflexen waren levendig symmetrisch. Er was een masker-gelaat. Zij liep voorovergebogen met verminderd meebewegen van de rechter arm.

Bij psychiatrisch onderzoek werden geen afwijkingen gevonden en het laboratoriumonderzoek en de magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI-scan) van de hersenen toonden geen bijzonderheden. De serumspiegel lithium bedroeg 1,2 mmol/l.

De lithiummedicatie werd in de loop van 3 maanden geleidelijk verlaagd van 1200 tot 400 mg per dag, waarbij een serumspiegel lithium van 0,7 mmol/l werd bereikt. De stemming bleef onveranderd normofoor. Na de voorzichtige vermindering van de lithiummedicatie verdwenen de neurologische verschijnselen geleidelijk. Het looppatroon was normaal geworden met symmetrische, fysiologische meebewegingen van de armen; het tandradfenomeen aan de armen was verdwenen evenals de grofslagige actietremor. Patiënte werd poliklinisch gevolgd waarbij de afgelopen 2 jaar geen bewegingsstoornissen werden waargenomen. Als diagnose werd gesteld een actietremor en parkinsonisme bij lithiumgebruik met goed herstel na verlagen van de lithiumdosering.

Patiënte B, een 65-jarige vrouw, was sedert vele jaren onder psychiatrische behandeling bij een regionale ggz-instelling wegens een bipolaire I-stoornis. Zij gebruikte sedert 18 jaar 1000 mg lithiumcarbonaat per dag. Na 7 jaar werd de dosering verlaagd naar 800 mg per dag wegens tremoren van beide handen (lithiumspiegel 0,84 mmol/l). Sedertdien waren er geen aanpassingen meer in de dosering geweest. Het laatste jaar was zij trager geworden, zowel in bewegen als in het denken. Geleidelijk waren er ook weer klachten ontstaan over beven van de handen, waardoor het schrijven en het aankleden niet goed meer lukten.

Bij neurologisch onderzoek waren er een gegeneraliseerde hypokinesie en een hypofone dysartrie. De volgbewegingen van de ogen waren gesaccadeerd en de glabellareflex doofde niet uit. Er was een grofslagige actietremor van beide armen. De vingervaardigheid was beiderzijds verminderd en er was een tandradfenomeen bij passief bewegen van beide armen. De reflexen waren

levendig symmetrisch. Aan de benen werd een verhoogde tonus zonder tandradfenomeen gevonden. Patiënte liep in voorovergebogen houding met verminderde fysiologische meebewegingen van de rechter arm.

Bij psychiatrisch onderzoek was het bewustzijn helder, de concentratie en de aandachtsfuncties waren licht verminderd en de inprentingsfuncties waren gestoord.

De computertomografie(CT)-scan van de hersenen en het laboratoriumonderzoek toonden geen bijzonderheden. De lithiumspiegel was 0,84 mmol/l.

Gezien het vermoeden van door lithium geïnduceerd parkinsonisme, werd de dosering van de lithiummedicatie geleidelijk verlaagd van 800 tot 500 mg/dag, waarbij de spiegel daalde naar 0,64 mmol/l.

Vervolgens trad er in de loop van enkele maanden een geleidelijk herstel op, het lopen werd weer vlotter en de tremoren namen af. Toen zij 4 maanden na de verlaging van de dosering opnieuw neurologisch beoordeeld werd, meldde patiënte geen last meer van het beven te hebben; zij kon weer normaal schrijven en zij voelde zich niet meer traag.

Bij neurologisch onderzoek werden geen afwijkingen meer gevonden. Bij psychiatrisch onderzoek waren de aandachts-, de concentratie- en de inprentingsfuncties verbeterd.

Als diagnose werd gesteld: door lithium geïnduceerd parkinsonisme met een actietremor en volledig herstel na verlagen van de lithiumdosering. Bij follow-uponderzoek twee jaar later was patiënte klachtenvrij.

BESPREKING

De meest voorkomende neurologische bijwerking van lithium is een tremor. Het betreft een versterkte fysiologische tremor van de handen en heeft meestal het karakter van een symmetrische actietremor (Factor 2004; LeWitt 1995). Het is de frequentste medicijngeïnduceerde tremor in de medische praktijk. In de literatuur wordt een sterk

wisselend percentage vermeld van het optreden van een tremor bij het gebruik van lithium, variërend van 4 tot 65% (Gelenberg & Jefferson 1995).

Gewoonlijk is de tremor minder ernstig, maar soms is de tremor uitgesproken en belemmerend. De tremor kan zowel binnen het therapeutische venster van lithium als bij te hoge lithiumspiegels optreden (Morgan & Sethi 2005). Het mechanisme van door medicijngebruik geïnduceerde tremoren is grotendeels onbekend.

Hypokinesie en andere verschijnselen van parkinsonisme zijn vooral gecorreleerd met gebruik van klassieke antipsychotica (Moleman 2005). Door lithium geïnduceerd parkinsonisme treedt sporadisch op. In de literatuur zijn slechts incidentele gevallen beschreven (Arya 1997; Fallgatter & Strik 1997; Ghadirian e.a. 1994; Holroyd & Smith 1995; Lecamwasam e.a. 1994).

Het therapeutische venster voor de onderhoudsbehandeling met lithium ter preventie van manische en depressieve episoden is bij volwassenen 0,6–1,2 mmol/l. Bij ouderen streeft men naar een serumspiegel van lithium van 0,4–0,8 mmol/l. Bij lithiumspiegels onder de 0,4 mmol/l bestaat er geen preventief effect. Bijwerkingen kunnen in het hele bereik tussen 0,4 en 1,2 mmol/l toenemen bij stijgende lithiumspiegels (Severus e.a. 2008).

Bij patiënten wordt meestal een verbetering van het parkinsonisme vermeld bij verlaging van de lithiumdosis (Dallochio & Mazzarello 2002). De pathofysiologie van door lithium geïnduceerd parkinsonisme is niet bekend.

De neurologische verschijnselen bij medicamenteus parkinsonisme zijn meestal symmetrisch en het begin is subacuut. Bij de ziekte van Parkinson is het begin sluipend en de neurologische symptomen zijn meestal asymmetrisch. Het belangrijkste verschil is overigens dat bij medicamenteus parkinsonisme de symptomen vrijwel altijd reversibel zijn (Van Harten 2000).

Bij de behandeling van parkinsonisme is het allereerst van belang om de volledige medicatie van de patiënt in kaart te brengen; daarbij moet men vooral letten op neuroleptica-gebruik. Vervolgens moet men streven naar een dosisverlaging

van het medicijn dat parkinsonisme induceert. De door ons beschreven patiënten gebruikten alleen lithiumcarbonaat en zij hadden naast een actietremor ook verschijnselen van parkinsonisme zoals bradykinesie, rigiditeit en een gestoord looppatroon en voldeden aan de criteria voor de diagnose parkinsonisme (Horstink & Van der Linden 2002).

Verlaging van de lithiumdoserings (serumspiegels onder 0,8 mmol/l) leidde bij beide patiënten tot een volledig neurologisch herstel zonder psychiatrische ontregeling. Indien parkinsonisme veroorzaakt wordt door lithium, dan zal dosisverlaging van de lithiumdoserings frequent tot klachtenreductie leiden. Bij laagtherapeutische lithiumspiegels (0,4–0,8 mmol/l) zullen parkinsonisme en actietremor meestal verdwijnen. Bij persistente neurologische symptomen moet men overwegen om de lithiummedicatie te vervangen door een andere stemmingsstabilisator. Indien het parkinsonisme dan onveranderd blijft, moet men rekening houden met een voorheen subklinische idiopathische vorm van de ziekte van Parkinson.

CONCLUSIE

Bij patiënten die lithium gebruiken, dient men zich bewust te zijn van het mogelijk optreden van lithiumgeïnduceerd parkinsonisme en een actietremor, ook wanneer de serumspiegels van lithium zich binnen het therapeutische venster bevinden. Hoogtherapeutische lithiumspiegels en een hogere leeftijd vormen een risico voor het optreden van neurologische bijwerkingen bij langdurig lithiumgebruik. Door medicatie geïnduceerd parkinsonisme kan een ernstig beloop hebben met een sterk invaliderend karakter. Vroegtijdige herkenning en geleidelijke aanpassing van de lithiumdoserings kunnen leiden tot volledig herstel.

LITERATUUR

- Arya, D.K. (1997). Lithium-induced neurotoxicity at serum lithium levels within the therapeutic range. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 30, 871-873.
- Dalocchio, C., & Mazzeo, P. (2002). A case of Parkinsonism due to lithium intoxication: treatment with Pramipexole. *Journal of Clinical Neuroscience*, 9, 310-311.
- Factor, S.A. (2004). Lithium-induced movement disorders. In K.D. Sethi (Red.), *Drug-induced movement disorders*. (pp. 209-231). New York: Marcel Dekker.
- Fallgatter, A.J., & Strik, W.K. (1997). Reversible neuropsychiatric side effects of lithium with normal serum levels. *Nervenarzt*, 68, 586-590.
- Gelenberg, A.J., & Jefferson, J.W. (1995). Lithium tremor. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 283-287.
- Gershanik, O.S. (1994). Drug-induced parkinsonism in the aged. Recognition and prevention. *Drugs Aging*, 5, 127-132.
- Ghadrarian, A.M., Annable, L., Bélanger, M.C., e.a. (1994). A cross-sectional study of parkinsonism and tardive dyskinesia in lithium-treated affective disordered patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 22-28.
- Harten, P.N. van (2000). *Bewegingsstoornissen door antipsychotica: diagnostiek en behandeling*. (pp. 11-56). Amsterdam: Boom.
- Holroyd, S., & Smith, D. (1995). Disabling parkinsonism due to lithium: a case report. *Journal of Geriatrics Psychiatry and Neurology*, 8, 118-119.
- Horstink, M.W.I.M., & van der Linden, Ch. (2002). In E. Wolters & T. van Laar (Red.), *Bewegingsstoornissen*. (pp. 251-253). Amsterdam: VU Uitgeverij.
- Kupka, R.W., & Regeer, E.J. (2007). Bipolaire stemmingsstoornissen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 151, 2256-2260.
- Lecamwasam, D., Synek, B., Moyles, K., e.a. (1994). Chronic lithium neurotoxicity presenting as Parkinson's disease. *International Journal of Clinical Psychopharmacology*, 9, 127-129.
- LeWitt, P.A. (1995). Tremor induced or enhanced by pharmacological means. In L.F. Findley & W.C. Koller (Red.), *Handbook of tremor disorders*. (pp. 442-454). New York: Marcel Dekker.
- Moleman, P. (2005). *Praktische psychopharmacologie*. (pp. 111-163). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Morgan, J.C., & Sethi, K.D. (2005). Drug-induced tremors. *Lancet Neurology*, 4, 866-476.
- Severus, W.E., Kleindienst, N., Seemüller, F. e.a. (2008). What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder – a review? *Bipolar Disorders*, 10, 231-237.

AUTEURS

T.R.W.M. WALRAVE was als psychiater werkzaam in het Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam en is thans werkzaam als psychiater van de Ziekenhuisgroep Twente, locatie Almelo.

C. BULENS is als neuroloog werkzaam in Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam.

Correspondentieadres: T.R.W.M. Walrave, Polikliniek PAAZ, Twenteborg Ziekenhuis, Postbus 7600, 7600 SZ Almelo.

E-mail: t.walrave@zgt.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-6-2008.

SUMMARY

Parkinsonism during lithium use – T.R.W.M. Walrave, C. Bulens –

Two patients with bipolar disorder had been treated for years with lithium without any complications but began to develop symptoms of rigidity and an altered gait, namely symptoms compatible with a diagnosis of Parkinsonism with an action tremor. In both patients lithium levels were within the therapeutic range. Medication-induced Parkinsonism occurs frequently in patients using antipsychotic medication, but is a rare complication in patients receiving long term treatment with lithium. The lithium dosage was reduced gradually and within a few months all neurological symptoms subsided completely.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)2, 123-127]

KEY WORDS lithium, Parkinsonism