

Langdurige lithiuminname en dementie

door L. Renier

Samenvatting

Vanuit een klinische indruk stelden we de hypothese voorop dat langdurige lithiumtherapie kan aanleiding geven tot ernstige cognitieve deterioratie of zelfs tot dementie. Na literatuur- en dossierstudie besluiten we dat deze hypothese verkeerd was en berust op een interferentie met bekende oorzaken van dementering.

Inleiding

Getroffen door de cognitieve deterioratie van enkele patiënten met bipolaire stoornis die met lithium behandeld waren, stelden we ons de vraag of deze mentale achteruitgang kan te wijten zijn aan de langdurige lithiumbehandeling. Daartoe deden we een literatuuronderzoek en een exploratieve dossierstudie.

Literatuuroverzicht

Over lithium en cognitief functioneren werd reeds heel wat gepubliceerd. We delen deze publikaties in zes categorieën in.

1. *Psycho-organische syndromen.* Hierbij hoort de lithiumintoxicatie, die soms blijvende sequellen laat. Blijvende dementie na acute intoxicatie is zeldzaam (38). Een hersensyndroom kan ook optreden bij niet-toxische lithiumspiegels (47, 1, 48), en we vinden in de literatuur een vrij uitgebreide controverse rond de mogelijke toxiciteit van de combinatie lithium en neuroleptica (8, 17, 1). Meestal treedt het beeld dan acuut op en is reversibel (13, 22). Soms blijkt het irreversibel maar zelden treedt dementie op (11, 32, 22). Het onderwerp is belangrijk daar veel patiënten met bipolaire stoornis wel ooit de combinatie lithium en neuroleptica kregen. Deze combinatie is echter niet van toepassing op onze patiënten, bij wie het een progressief verlopend proces betrof.

2. *Proeven bij gezonde vrijwilligers.* Deze studies hebben het nadeel dat slechts weinig personen erin betrokken zijn en de duur van de lithium-

inname kort is (1 à 2 weken). Sommige onderzoekers vonden subjectieve klachten over geheugen (24, 27) terwijl anderen dit tegenspreken (23). Karniol (24) vond een deficit in het oproepen van gegevens uit het lange-termijngeheugen. Kropf en Müller-Oerlinghausen (27) vonden een 'lichte aantasting' van cognitieve prestaties bij psychometrisch onderzoek.

3. *Subjectieve klachten.* In de literatuur wordt vaak melding gemaakt dat lithiumgebruik tot klachten over geheugen en verminderd cognitief functioneren leidt (7, 23, 24, 27, 33, 34, 36, 46). Deze klachten leidden soms tot het stopzetten van de therapie (36). Eén enkele auteur stelt geen subjectieve klachten hierover vast (12).

4. *Vergelijkingen tussen bipolaire patiënten met en zonder lithiumtherapie.* In een vergelijking tussen twee kleine groepen vonden Marusarz e.a. (30) geen verschil in cognitief functioneren. Reus e.a. (35) vonden een gering verschil in het lange-termijngeheugen ten nadele van de lithiumpatiënten.

5. *Retrospectieve studies.* Deze studies gaan vaak over grotere groepen patiënten die jarenlang lithium gebruiken. De nadelen zijn het ontbreken van controlegroepen en de tekortkomingen eigen aan retrospectief onderzoek. Lund e.a. (29) vonden bij vijftig patiënten geen aantasting van cognitief functioneren, hoogstens argumenten dat de snelheid van 'information processing' vertraagd is. Friedman e.a. (15) vonden bij patiënten jonger dan 55 jaar geen aantasting. De auteurs stellen dat op latere leeftijd moeilijk een besluit te trekken is door interferentie met andere oorzaken. Nog andere onderzoekers vonden evenmin een achteruitgang van cognitief functioneren (17, 26, 28). De eerste en tweede groep auteurs wijzen op de invloed van persisterende depressieve periodes, die beoordeling van cognitieve functies bemoeilijken. Dit wordt ook besproken door Selten en Kuipers (39) en Ananth e.a. (3). Diametraal daartegenover staan de studies van Taylor en Abrams (42, 43). Zij vinden een duidelijke aantasting van cognitief functioneren, los van leeftijd en depressieve episodes. Ze evalueren wel geen medicatie-effecten (geen onderscheid lithium en niet-lithiumpatiënten). Tot eenzelfde besluit komen Savard e.a. (37).

6. *Overblijvende categorieën.* We vermelden het uitgebreid overzichtsartikel van Ananth e.a. (3). Zij concludeerden dat langdurige lithiuminname geen disfunctioneren veroorzaakt. We vonden één prospectieve, double-blind cross-over studie terug, deze van Squire e.a. (41). De duur van de studie was kort (vier weken) en de auteurs besluiten dat de lithiumgroep enkel wat trager presteerde op perceptie-motortesten. Twee studies voerden psychomotorisch testonderzoek uit bij bipolaire patiënten onder lithiumtherapie en na twee weken therapie-stop: één vond geen verschil (44), de ander een beter presteren na lithiumonthouding (10). Eén auteur, ten slotte, vond een duidelijke dementering tijdens een lithiumproef bij patiënten met chorea van Huntington (2).

Dossierstudie

Dankzij gecomputeriseerde, medische registratie was het mogelijk alle patiënten op lijst te stellen die in de PAAZ-afdeling van de St. Lucas-kliniek in Ekeren (België) als bipolair werden gediagnosticeerd en/of lithium toegediend kregen. Voor de jaren 1983 tot 1985 kregen we aldus op een totaal van honderdneegenentwintig patiënten:

- bipolaire stoornis, met lithium behandeld: 98
- bipolaire stoornis, om diverse redenen niet met lithium behandeld: 18
- lithiumtherapie bij een andere diagnose (b.v. schizo-affectief, dysthyme of cyclothyme stoornis): 13
- totaal aantal lithiumpatiënten: 111

Bij veertien patiënten onder lithiumtherapie bestond in het team de indruk van dementering. Deze dossiers werden opnieuw geëvalueerd. Aandacht werd besteed aan het objectiveren van mentale achteruitgang, en aan de vraag naar de etiologie van deze achteruitgang (Godderis 1985; Kiloh 1986). Lichte cognitieve achteruitgang, klinisch onopvallend maar eventueel met psychometrisch onderzoek vast te stellen, werd dus buiten beschouwing gelaten. Niet alle honderdelf lithiumpatiënten werden psychometrisch onderzocht.

1. Objectiveren van cognitieve deterioratie.

Waar psychometrisch onderzoek in het verleden nog niet uitgevoerd was, werden de patiënten opnieuw gecontacteerd voor klinisch psychiatrisch onderzoek en afname van Mini Mental State (14) en Bender-Gestalt Test als objectieve meetinstrumenten.

2. Klinisch-somatisch onderzoek

Indien recent niet verricht, werden klinisch en neurologisch onderzoek, routine labo, EEG, RX thorax, EEG en CT-scan van de hersenen verzameld. We volgden daarbij de raadgevingen van Godderis (16) en Kiloh (25). Verder werd de hetero-anamnese uitgediept en werd een Hachinski-score (18) afgenomen.

Op grond van deze onderzoeken kwamen we tot de volgende conclusies bij onze veertien patiënten:

- Voor vier patiënten was er onvoldoende documentatie. Ze konden ook niet opnieuw gecontroleerd worden.
- Bij twee patiënten kon de mentale achteruitgang aan chronisch alcoholmisbruik worden toegeschreven.
- Eén patiënt leed tevens aan de ziekte van Parkinson. De geobjectiverde dementie dient dan ook binnen dit kader geplaatst.
- Bij één patiënt betrof het geen deterioratie, maar een zwakbegeefdheid.
- Bij nog twee patiënten besloten we na aanvullende onderzoeken tot multi-infarctdementie.

Aldus resten nog vier patiënten, met objectiveerbare psycho-organi-

sche achteruitgang. Alle vier voldoen aan de DSM-III-R-criteria voor dementie (dus meer dan enkel geheugenstoornissen). De vraag of lithium verantwoordelijk gesteld kon worden voor de dementering in deze vier gevallen is niet eenvoudig te beantwoorden.

Vooreerst is er de mogelijkheid van dementering als spontaan verloop bij bipolaire stoornissen. We verwezen reeds naar de studies van Savard e.a. (37) en Taylor e.a. (42, 43), die echter geen onderscheid konden maken tussen spontane evolutie en medicatie-invloeden. Angst (4, p. 241) neemt zo'n spontane evolutie als vanzelfsprekend aan: 'een groot deel van de bipolaire patiënten ontwikkelt een organisch hersenlijden'. Selten en Kuipers (39) argumenteren dat nooit een echte defecttoestand wordt beschreven (waarbij defect uiteraard nog iets anders is dan dementering). In een aantal klassieke overzichtswerken wordt zonder veel uitleg aangenomen dat cognitieve achteruitgang bij de ziekte hoort. Arieti (6, p. 462) stelt: 'Herhaalde aanvallen (van manie) resulteren gewoonlijk in een heel lichte intellectuele aantasting'. Bleuler (9, p. 481) schrijft: 'Manisch-depressieven hebben de neiging relatief vroeg aan arteriosclerose en seniele dementie te lijden'. Andere handboeken spreken zich helemaal niet uit over het verloop op lange termijn.

Op de tweede plaats kunnen niet alle bekende oorzaken van dementie met zekerheid worden uitgesloten bij onze patiënten. Daarbij denken we vooral aan de ziekte van Alzheimer. Alle vier patiënten voldoen aan de criteria van 'waarschijnlijk Alzheimer', zoals opgesteld door de NINCDS-ADRDA-werkgroep (31, 45), met als grote reserve echter dat deze werkgroep manisch-depressieve psychose als uitsluitingscriterium gebruikt (het is echter niet duidelijk waarom). Bij alle vier patiënten waren EEG-afwijkingen en CT-scan abnormaliteiten, zoals beschreven bij de ziekte van Alzheimer. Eén van de vier patiënten had een familiale belasting voor de ziekte van Alzheimer.

Deze vier patiënten betekenen 3,6% van de totale groep lithiumgebruikers. Dit cijfer is niet significant hoger dan de incidentie van de ziekte Alzheimer in de globale populatie, geschat rond de 1% (19, 5). Bij onze patiënten werd de dementie op vrij jonge leeftijd vastgesteld (respectievelijk 50, 54, 59 en 68 jaar; na respectievelijk 7, 9, 6 en 3 jaar lithiumtherapie).

Besluit

We stelden ons de vraag of langdurige lithiumtherapie aanleiding kan geven tot cognitieve deterioratie of zelfs volledige dementering. In de literatuur wordt deze vraag meestal geruststellend beantwoord. Belangrijke hindernissen bij deze onderzoeken zijn interferenties met bekende oorzaken van dementering, en het voorkomen van depressieve toestandbeelden die het interpreteren van cognitieve tests bemoeilijken.

Maar ook op basis van onze dossierstudies kunnen we de hypothese weerleggen. Alleen blijft een kleine groep patiënten over bij wie we de diagnose 'waarschijnlijk ziekte van Alzheimer' aanhouden. Bij deze groep werd dementie op vrij jonge leeftijd vastgesteld, en hun aantal ligt proportioneel hoger dan in de normale populatie, doch niet significant. Enkel anatomopathologisch onderzoek kan bij deze vier patiënten uitsluitsel geven. Een biologische marker is immers nog niet bekend (Small, 1988). We besluiten dat onze klinische indruk verkeerd was en berust op interferentie met andere stoornissen.

Literatuur

1. Agulnik, P., A. Dimascio en P. Moore (1972), Acute Brain Syndrome Associated with Lithium Therapy. *Am. J. Psychiatry* 129, 621-623.
2. Aminoff, M.J., J. Marshall, E. Smith en M. Wyke (1974), Cognitive function in patients on lithium therapy. *Br. J. Psychiatry* 125, 109.
3. Ananth, J., A.M. Ghadirian en F. Engelsmann (1987), Lithium and Memory: a review. *Can. J. Psychiatry* 32, 312.
4. Angst, J. (1981), Course of Affective Disorders. *Handbook of Biological Psychiatry part IV, Brain Mechanism and Abnormal Behaviour-Chemistry*. Marcel Dekker Inc., New York.
5. Andersen, B. (1981), Statistics. *Handbook of Biological Psychiatry, part I, Disciplines relevant to Biological Psychiatry*. Marcel Dekker Inc., New York.
6. Arieti, S. (1974), Affective Disorders: Manic Depressive Psychoses and Psychotic Depression. *American Handbook of Psychiatry, vol. III, Adult Clinical Psychiatry*. Basic Books Inc., New York.
7. Bajor, G. (1977), Memory loss with lithium?, letter to the editor. *Am. J. Psychiatry* 134, 588.
8. Baptista, T. (1986), Lithium-neuroleptics combination and irreversible brain damage, letter to the editor. *Acta Psychiatr. Scand.* 73, 111.
9. Bleuler Eugene (1983), Lehrbuch der Psychiatrie. *Fünfzehnte Auflage, neubearbeitet von Manfred Bleuler*. Springer-Verlag, New York.
10. Christodoulou, G., A. Kokkevi, E. Lykouras, C. Stefanis en G. Papadimitriou (1981), Effects of Lithium on Memory. *Am. J. of Psychiatry* 138, 847.
11. Cohen, W., en N. Cohen (1974), Lithium Carbonate, Haloperidol and Irreversible Brain Damage. *JAMA* 230, 1283.
12. Coppen, A., J. Bailey en R. Rao (1978), Lithium and Memory Impairment. *The Lancet* 1978, 448.
13. Fetzer, J., G. Kader en S. Danamy (1981), Lithium encephalopathy: a clinical, psychiatric and EEG evaluation. *Am. J. Psychiatry* 138, 1622.
14. Folstein, M.F., S.E. Polstein en P. McHugh (1975), 'Mini-Mental State, A practical Method for grading the cognitive state of Patient for the Clinician. *J. Psychiat. Res.* 13, 189.
15. Friedeman, M., C. Culver en R. Ferrell (1977), On the Safety of Long-Term Treatment with Lithium. *Am. J. Psychiatry* 134, 1123.
16. Godderis, Jan (1985), *Gerontopsychiatrie*, Acco, Leuven.
17. Goldney, R.D., en N. Spence (1985), Safety of the Combination Lithium and Neuroleptic Drugs. *Am. J. Psychiatry* 143, 882.

18. Hachinski, V. (1983), Multi-Infarct Dementia. *Neurologic Clinics* 1, 27.
19. Henderson, A.S. (1988), The epidemiology of Alzheimer's disease. *Br. Med. Bull.* 42, 3.
20. Henry, G., H. Weingartner en D. Murphy (1973), Influence of Affective States and Psychoactive Drugs on Verbal Learning and Memory. *Am. J. Psychiatry* 130, 986.
21. Heston, L., en J. White (1983), *Dementia, a practical guide to Alzheimer's disease and related diseases*. New York.
22. Jeffries, J., G. Remington en J. Wilkins (1984), The Question of Lithium/Neuroleptic Toxicity. *Can. J. Psychiatry* 29, 601.
23. Judd, L. (1979), Effect of Lithium on Mood, Cognition, and Personality Function in Normal Subjects. *Arch. General Psychiatry* 36, 860.
24. Karniol, I.G., T. Dalton en M.H. Lader (1978), Acute and Chronic Effects of Lithium chloride on Physiological and Psychological Measures in Normals. *Psychopharmacology* 57, 289.
25. Kiloh, I.G. (1986), The secondary dementia of middle and later life. *Br. Med. Bull.* 42, 106.
26. Kjellman, B.F., B.E. Karlberg en L.H. Thorell (1980), Cognitive and affective functions in patients with affective disorders treated with lithium. *Acta Psychiat. Scand.* 62, 32.
27. Kropf, D., en B. Müller-Oerlinghausen (1979), Changes in learning, memory, and mood during lithium treatment. *Acta Psychiat. Scand.* 59, 97.
28. Kusumo, K.S., en M. Vaughan (1977), Effects of Lithium Salts on Memory. *Br. J. Psychiatry* 131, 453.
29. Lund, Y., M. Nissen en O.T. Rafaelsen (1982.), Long-term lithium treatment and psychological functions. *Acta psychiat. Scand.* 65, 233.
30. Marusarz, T., E. Wolpert en S.D. Koh (1981), Memory processing with Lithium Carbonate. *J. Clin. Psychiat.* 42, 190.
31. McKhann, G., D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price en E. Stadlan (1984), Clinical diagnosis of Alzheimer's disease; report of the NINCDS-ADRDA Work Group. *Neurology* 34, 939.
32. Nagaraja, D., B. Taly, R.N. Samu, S.M. Channabasavanna en M.S. Narayanan (1987), Permanent neurological sequelae due to lithium toxicity. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 89, 31.
33. Page, G., S. Benaïm en F. Lappin (1987), A long-term Retrospective Follow-up Study of Patients Treated with Prophylactic Lithium Carbonate. *Br. J. Psychiatry* 150, 175.
34. Preodor, D., G. Wolpert, D. Ostrow, P. Hollinger, E. Wolpert (1977), Memory Lost with Lithium Treatment. *Am. J. Psychiatry* 134, 1047.
35. Reus, V., S. Targum, H. Weingartner en R. Post (1979), Effect of Lithium Carbonate on Memory Process of Bipolar Affectivity Ill Patients. *Psychopharmacology* 63, 39.
36. Runions, J.E., D. Siu en F. Loomer (1978), Lithium and memory loss, Correspondence. *Br. J. Psychiatry* 133, 478.
37. Savard, R., A. Rey en R. Post (1980), Halstead-Reitan Category Test in Bipolar and Unipolar affective Disorders. Relationship to Age and Phase of Illness. *J. Nerv. Ment. Dis.* 168, 297.
38. Schou, M. (1984), Long-lasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta Psychiat. Scand.* 70, 594.

39. Selten, J., en T. Kuipers (1988), Defecttoestanden bij bipolaire stoornissen? *Tijdschrift voor Psychiatrie* 30, 508.
40. Small, G., en D. Greenberg (1988), Biologic Markers, Genetics and Alzheimer's Disease. *Arch. Gen. Psychiat.* 45, 945.
41. Squire, L., L. Judd, D. Janowsky en L. Huey (1980), Effects of Lithium Carbonate on Memory and Other cognitive Functions. *Am. J. Psychiatry* 137, 1042.
42. Taylor, M., B. Greenspan en R. Abrams (1979), Lateralized Neuropsychological Dysfunction in Affective Disorder and Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 136, 1030.
43. Taylor, M., en R. Abrams (1986), Cognitive Dysfunction in Mania. *Compr. Psychiat.* 27, 186.
44. Telford, R., en E. Worrall (1978), Cognitive functions in Manic-Depressives: Effects of Lithium and Physotigmine. *Br. J. Psychiatry* 133, 424.
45. Tierney, M., R. Fisher, A. Lewis, M. Zorzitto, G. Snow, D. Reid en P. Nieuwstraten (1988), The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnoses of probable Alzheimer's disease: a clinicopathologic study of 57 cases. *Neurology* 36, 359.
46. Vestergaard, P., en M. Schou (1988), Prospective studies on a lithium cohort. *Acta Psychiatr. Scand.* 78, 434.
47. West, A.P., en H. Meltzer (1978), Paradoxical Lithium Neurotoxicity: A report of Five Cases and a Hypotheses About Risk for Neurotoxicity. *Am. J. Psychiatry* 136, 963.
48. Young, L., I. Taylor en V. Holmstrom (1977), Lithium treatment of Patients with Affective Illness Associated with Organic Brain Symptoms. *Am. J. of Psychiatry* 134, 1405.

Summary

Based upon clinical impression we hypothesized that prolonged lithium therapy might induce severe cognitive deterioration or even dementia. A literature survey and close examination of our case register showed that our hypothesis was wrong and based on interferences with other causes of progressive brain dysfunction and dementia.

L. Renier is arts-assistent, destijds in opleiding in de St. Lucaskliniek in Ekeren, momenteel in het Universitair Psychiatrisch Centrum, Leuvensesteenweg 517, B-3070 Kortenberg.

Het artikel werd geaccepteerd voor publikatie op 27-3-1990.