

LITHIUM VE LITHIUMUN BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUĞA SEKONDER ALKOLİZM TEDAVİSİNDEKİ YERİ*

Dr. Aysen ÖZKAN**

Halen araştırma safhasında olan lithiumum alkolizm tedavisindeki yerine ışık tutmak amacı ile, bu çalışmada lithiumun bipolar affektif bozukluğa (Manik-Depresif hastalık) sekonder kronik alkolizmde etkisi araştırılmış ve bu özelliği gösteren 11 hasta, kontrol grubu olarak da bipolar affektif bozukluğu olmayan 20 kronik alkolik alınmıştır. Her iki gruba da bir yıl süre ile lithium carbonate, serum lithium seviyeleri 0.8-1.0 mEg/L arasında tutulacak dozlarda verilmiştir. Araştırma ve kontrol grubunda muayyen aralıklarla gerekli tetkik ve kontroller yapılmış, abstinans, detoksifikasyon için hastahaneye yatmayı gerektiren ciddi içki içme epizodları, yan tesir ve komplikasyonlar kaydedilmiş ve istatistiki değerlendirmeler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar lithiumun bipolar affektif bozukluğa sekonder kronik alkolizmde bariz olarak etkili olduğunu göstermiştir. Kontrol grubunda etkili olmayışı lithiumun primer affektif hastalığı tedavi yolu ile alkolizmi kontrol altına aldığını düşündürmektedir. Bu sonuçların ışığı altında alkolizm tanısı konurken hastadan çok dikkatli bir hikâye alınarak altta yatan affektif bozukluk aranmalıdır. Çalışmamız bu gibi vakaların ortaya çıkarılmasının, özellikle lithium ile başarılı tedavi açısından, gerektiğini göstermektedir.

Psikiyatrinin çok önemli ilaçlarından biri olan lithium, manik-depresif hastalığıdaki spesifik etkisi bilinmeden önce, çeşitli nedenlerle kullanılmıştır. Ondokuzuncu yüzyılda lithium ürate olarak gut hastalığında denenmiş, lithium bromide şeklinde de sedatif ve antikonvülan tedaviyi gerektiren durumlarda kullanılma sahası bulmuştur (2). Purin metabolizması ve davranış arasındaki ilişkiyi araştıran Cade, hayvanlarda ürik asidin nefrotoksisitesini azaltan amacı ile birlikte bir lithium tuzu vermiş, hayvanlarda sakinleşmenin ortaya çıktığını gözlemesi bu araştırmacıyı lithiumu klinik olarak da kullanmaya yöneltmiştir. 1970 lerden sonra lithium hakkındaki bilgilerin çok artması sonucu, bu ilaç manik-depresif hastalıktan başka hastalıklarda

* Bu çalışma ABD'nin Detroit kentindeki Lakeside ve St. Mary's Hospital da yapılmıştır.

** Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiatri bilim dalı öğretim görevlisi.

da kullanılmaya başlanmıştır. Kompleks bir hastalık olan alkolizmde alışlagelmiş tedaviler genellikle fazla başarı sağlamamaktadır. Bu bakımdan Kline (10, 11) ve arkadaşlarının kronik alkolizmde lithiumun iyi etki yaptığına dair raporundan sonra lithiuma büyük ümitler bağlanmıştır. Çalışmanın yapıldığı hastahanelerin alkolizm ünitelerinde; kronik alkolik olarak tanı konulmuş olan bazı hastaların öz geçmişlerinde bipolar affektif bozukluk (Manik-Depresif) hastalık) semptomları olduğu ve bu semptomların alkolizm teşekkülünden önce bulunduğu dikkati çekmiştir. Çalışmamızda bu hastaların daha önce manik-depresif hastalık olarak teşhis edilmemiş, ve de o andaki ruhsal muayenelerinde bu belirtilerin olmamasına rağmen hastaların remisyonda olabilecekleri veya içkinin bu semptomları maskeleymiş olabileceği düşüncesi ile lithiumu bu hastalarda denemek ve bu arada bipolar affektif bozukluğun lithium ile tedavisinin hastaların alkolizmlerine bir etkisi olup olmayacağı araştırılmak istenmiştir. Ayrıca affektif bozukluğu tedavi ederek alkolizmi indirek etkilemenin yanısıra, kontrol grubunu bu semptomları göstermemiş olan kronik alkoliklerden seçerek, lithiumun alkolizm üzerine direkt etkisi olup olmadığını da incelemek amacı güdülmüştür.

MATERYEL, METOD

Bu çalışma ABD lerinin Detroit kentindeki Lakeside ve St. Mary's hastahanelerinin alkolizm ünitelerinde gerek yatan gerekse ayaktan tedavi gören hastalarından faydalanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmada araştırma ve kontrol grubu olmak üzere iki grup hasta seçilmiş olup aşağıda bahsedilecek seçim kriterlerine uyan 11 hasta araştırma grubunu teşkil etmiştir. Araştırma grubunun seçim kriterleri; 1) Alkolizm tanı kriterlerine uyularak kronik alkolik olarak tanı konmuş olması (1). 2) Alkolizmin en az 5 yıl süreli ve bir veya birden fazla hastahaneye yatışı gerektirmiş olması (Detoksifikasyon için). 3) Alkolizm tanısına ilaveten hastanın öz geçmişinde bipolar affektif hastalığın belirtilerinin olması (7) (Hastaların hiçbiri daha önce bipolar affektif «Manik-Depresif» hastalık olarak teşhis edilmemiştir). 4) Hastaların yaşlarının 25-65 arasında bulunması. 5) Hastanın içkiyi bırakmaya karar vermiş olması. 6) Yukarıdaki kriterlere uymalarına rağmen karaciğer, böbrek, tiroid, organik beyin hastalığı olanlar ile diabetli, hamile veya düşük sodyum diyetindeki hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Araştırma grubunun seçim kriterlerinden üçüncüsü olan bipolar affektif hastalığın, hastaların öz geçmişlerinde bulunuşu kanaatine şu şekilde ulaşılmıştır; Gerek hasta yakınları

ile yapılan görüşmelerden gerekse dosyalarının incelenmesinden edinilen bilgiler bu hastaların alkolizm semptomları görülmeden önce tekrarlıyan şekilde hipomani ve depresyon geçirmiş olduklarını göstermiş ve bipolar affektif bozukluk teşhisini düşündürmüştür. Hipomani teşhisi Carrol ve arkadaşlarının (3) sınıflandırılmasındaki kriterlere uyularak konulmuştur. Hastaların hiçbiri hipomani için tedavi görmemiş, fakat 5 tanesi depresif nöroz adı altında 3-6 ay süre ile tedavi edilmiş, 4 tanesine reaktif depresyon teşhisi ile 4-6 ay süreli psikoterapi yapılmıştır. İki hasta ise psikotik depresyon olarak rapor edilmiştir. Konulmuş bu tanılara rağmen bu gruptaki 11 hasta, hipomani ve depresyon belirtilerini tekrarlayan bir şekilde göstermiş olmaları nedeni ile bipolar affektif bozukluk olarak kabul edilmişlerdir.

Aşağıda bahsedilecek kontroi grubu kriterlerine uyan çok daha fazla hasta bulunduğundan, bunların arasından rastgele (random) usulü ile 30 hasta seçilmiştir. Ancak çeşitli nedenlerle ayrılmalar olmuş, araştırma 20 hasta ile tamamlanmıştır. Kontrol grubunun seçim kriterleri; 1) Alkolizm tanı kriterlerine uyularak kronik alkolik olarak tanı konmuş olması. 2) Alkolizmin en az 5 yıl süreli olması ve detoksifikasyon için bir veya birden fazla hastahaneye yatışı gerektirmiş olması. 3) Bipolar affektif (Manik-Depressif) hastalığın belirtilerini halen ve öz geçmişlerinde göstermemiş olması. 4) Hastaların yaşlarının 25-65 arasında bulunması. 5) Araştırma grubunda olduğu gibi, yukarıdaki kriterlere uymalarına rağmen, karaciğer, böbrek, tiroid, organik beyin hastalığı olanlar ile diabetli, hamile veya düşük sodyum diyetindeki hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Alkolün ve diğer ilaçların tesirinin mümkün olduğu kadar eliminasyonu açısından araştırma ve kontrol grubuna bir ay süre ile herhangi bir ilaç verilmemiştir. Ön çalışma süresi olarak adlandırılan bu süre içinde hastalar tekrar fizik ve ruhsal muayeneden geçirilmiş, laboratuvar tetkikleri tamamlanmıştır. Her iki gruba da uygulanan bu laboratuvar tetkikleri kan sayımı, idrar tahlili, BUN, AKŞ, serum kreatinin, KFT leri, T₃ ve T₄, EKG dir. Araştırmanın süresi lithium başlanmasından itibaren 12 aydır. Bu süre içinde hastalar ilk ay haftada bir, sonra iki ay süre ile 15 günde bir, takip eden aylarda ise ayda bir kontrol edilmiştir. Araştırmada 300 mg lık Lithium Carbonate tabletleri kullanılmıştır. Bütün hastalarda verilen doz başlangıçta 3x300 mg/Gündür. Sonra dozlar serum lithium seviyeleri 0.8-1.0 m Eg/L arasında tutulacak şekilde ayarlanmıştır. Serum lithium seviyeleri son dozdan 12 saat sonra alınan kan numunelerinde tayin edilmiştir. Ön çalışma ve araştırma süresince hangi tetkik ve kontrollerin

ne sıklıkla yapıldığı Tablo I de gösterilmiştir. Lithiumun yaşlılarda muhtemel yan tesirlerinden kaçınılmak için hasta seçiminde yaşın üst sınırı 65 olarak saptanmıştır. Tablo 2 de araştırma ve kontrol grubunun yaş dağılımı gösterilmiştir. Hastanın günlük hayatını aksatıp hastahaneye detoksifikasyon için yatmasını gerektiren içki içme epizodları açısından öz geçmişleri de karşılaştırılmıştır. Mukayese için alınan süre lithium tedavisi başlanmadan önceki bir yıllık süredir. Tablo III bu karşılaştırmayı göstermektedir.

Tablo I : Ön çalışma ve Lithium ile tedavi süresince yapılan tetkik ve kontroller.

Tetkik ve Kontroller	Ön çalışma süresi	Lithium tedavi süresi (ay olarak)												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Ruhsal Muayene	x													
Fizik Muayene	x			x			x			x				x
Psikiatrik Kontrol		xxxx	xx	xx	x		x	x	x	x	x	x	x	x
Kan sayımı	x			x			x			x				x
İdrar tahlili	x			x			x			x				x
EKG	x													x
Karaciğer fonk. testleri	x	x		x			x			x				x
Kan şekeri	x													
BUN	x													
Serum kreatinin	x													
T ₃ ve T ₄	x													x
Serum lithium seviyesi		xxxx	xx	xx	x		x	x	x	x	x	x	x	x

Tablo II : Kontrol ve Araştırma grubunun yaş dağılımı.

Kontrol Grubu (No : 20)			Araştırma Grubu (No : 11)		
Yaş	Hasta sayısı	%	Yaş	Hasta sayısı	%
25 — 34	2	10	25 — 34	0	0
35 — 44	10	50	35 — 44	6	55
45 — 54	7	35	45 — 54	4	36
55 — 64	1	3	55 — 64	1	9

Tablo III : Kontrol ve araştırma gruplarının öz geçmişlerindeki ciddi içki içme epizodları.

Epizod Sayısı	Kontrol Grubu (No : 20)	Araştırma Grubu (No : 11)
0 — 1	5	3
2 — 3	12	6
> 3	3	2

Khi kare : $p > 0.05$

Tablo IV : Ciddi içki içme epizodlarının analizi.

Kontrol Grubu (No : 20)				Araştırma Grubu (No : 11)			
Epizodlar		Epizodlar		Epizodlar		Epizodlar	
Bir veya birden fazla	Sıfır	Bir veya birden fazla	Sıfır	Bir veya birden fazla	Sıfır	Bir veya birden fazla	Sıfır
Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%
14	70	6	30	3	27	8	73

Khi kare : $p < 0.05$

Tablo V : Lithium tedavisi sırasında görülen ciddi içki içme epizodlarının bir önceki yıl ile karşılaştırılması.

Kontrol Grubu* (No : 20)			Araştırma Grubu** (No : 11)		
Hasta Numarası	Lithium öncesi süre	Lithiumlu süre	Hasta Numarası	Lithium öncesi süre	Lithiumlu süre
1	2	3	21	1	1
2	3	3	22	2	0
3	3	2	23	4	0
4	3	3	24	3	0
5	1	0	25	3	0
6	4	4	26	2	0
7	1	0	27	4	2
8	1	2	28	2	1
9	4	4	29	1	0
10	2	0	30	1	0
11	2	0	31	2	0
12	3	3	Total	25	4
14	1	3	**Khi kare : $p < 0.05$		
15	3	0			
16	2	2			
17	3	3			
18	2	3			
19	4	4			
20	1	2			
Total	47	41			
*Khi kare : $p > 0.05$					

SONUÇLAR

Değerlendirmelerin ve sonuçların objektif olabilmesi açısından lithium tedavisinin etkisini araştırmada hastaların tedavi altında iken gösterdiği ciddi içki içme epizodlarının sayısı kriter olarak alınmıştır. Diğer üzerinde durulan nokta da hiç içki içmeme (Total abstinans) dır. Bu çalışmada ciddi içki içme epizodu ile hastanın günlük yaşamını bozarak hastahane de detoksifikasyonu gerektirecek şekilde içki içmek kastedilmiştir. Tablo IV de görüldüğü gibi 12 aylık lithium tedavisi sırasında kontrol grubundan % 70 hastada ciddi içki içme epizodu görülmüş olmasına karşılık araştırma grubunda % 27 hastada ciddi içki içme epizodu görülmüş olmasına karşılık araştırma grubunda % 27 hasta bu tip içki içmede bulunmuştur. İki grup arasındaki farklılık istatistiki olarak önemlidir. ($p < 0.05$) Tablo V de ise gerek kontrol gerekse araştırma grubundaki hastaların lithium tedavisi altında iken gösterdikleri ciddi içki içme epizodları ile bir yıl önceki epizodları karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda lithiumun ciddi içki içme epizodları üzerine önemli bir tesir yapmadığı görülmüştür ($p > 0.05$). Buna karşın araştırma grubunda lithium bariz bir etki yapmıştır ($p < 0.05$) Total abstinans açısından da bu iki grup karşılaştırılmıştır. Lithiumla tedavi süresi içinde kontrol grubundan iki, araştırma grubundan ise 1 hastada total abstinans görülmüştür. Bu kontrol grubu için % 10, araştırma grubu için % 9 olmaktadırki gruplar arasındaki farklılık önemli değildir. ($p > 0.05$) Görüldüğü gibi lithiumun total abstinans açısından bariz bir etkisi saptanamamıştır. Kontrol ve araştırma grubundaki hastaların beyaz küre değerleri incelendiğinde 4 hastada (% 13) lökositoz saptanmış, bunlardan sadece bir hastada lökositoz 12 ay devam etmiştir. Her iki grubun, ön çalışma ve lithium tedavisi süresince hemogloblin değerleri, idrar tetkikleri, ön çalışma süresince tayin edilmiş olan kan şekeri, BUN, serum kreatinin değerleri normal sınırlar içinde kalmıştır. Hastaların üçer ay aralıklarla yapılan fizik muayenelerinde de önemli bir bulgu yoktur. Hastaların ön çalışma süresinde ve lithiumla tedavinin 12 ci ayında çekilen EKG bulguları incelendiğinde; lithium başlamadan önce 2 hastada non-spesifik ST değişikliği saptanmış, tedavinin 12 ci ayında çekilen EKG lerde ise bir farklılık bulunamamıştır. Ön çalışma süresindeki EKG leri normal olan hastalardan üçünde, lithium tedavisinin 12 ci ayında T değişikliği (İnversiyon ve düzleşme) saptanmıştır. Lithiumun T_3 ve T_4 üzerine olan etkisi normal sınırlar içinde bulunmuştur. Beş numaralı hastada 3 cü ayda bulantı, kusma şikâyetleri ortaya çıkmış ve serum lithium seviyesi 1.6 mEq/L bulunmuştur. Bu hafif lithium intoksikasyonu kabul edi-

lerek lithium tedavisine bir gün ara verildikten sonra daha düşük dozda tedaviye tekrar başlanmıştır. Kusma ikinci gün tamamen ortadan kaybolmuş, bulantı ikinci gün kesilmiştir. Diğer hastalarda toksik herhangi bir belirti görülmemiş ve lithium genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir.

TARTIŞMA

Araştırma grubundan hiç bir hastaya daha önce bipolar affektif hastalık tanısı konmamasına karşın bu hastaların hepsinde, alkolizm tanısı konulması ve içkiye başlamalarından en az birkaç yıl önce, bipolar affektif hastalık belirtilerinin bulunduğu anlaşılmaktadır. Bu da araştırma grubunu kontrol grubundan ayıran esas farklılıktır. Araştırma grubundaki hastaların manik-depresif hastalık yerine alkolik olarak teşhis edilmiş olmalarının bir nedeni semptomların hafifliği olabilir. Bu gruptaki hastaların göstermiş olduğu, özellikle hipomani semptomları, tek tek gözden geçirilirse-ki bunlar enerjetik, efektif, hızlanmış konuşma, motor aktivitede artma, yüzeysel olarak cana yakınlık, ilgi dağınıklığı, sabırsızlık ve toleransda azalmadır bu semptomları gösteren bir kişinin neden hasta olarak adlandırılmadığını anlamak kolaydır. Hastalar bu semptomları, öz geçmişlerinde özellikle araştırılmazsa doktora bir şikayet olarak bildirmemektedirler. Araştırma grubundaki hastaların alkolik olarak teşhis edilip, primer affektif bozukluğun gözden kaçmış olmasının diğer muhtemel sebepleri, bu hastaların alkolizm tablolarının çok bariz semptomlar göstermesi, toplumda daha çok göze çarpması ve alkolizmin affektif bozukluğu maskeleymiş olması olabilir. Bu hastalıkta sekonder olarak alkolizm teşekkül etmese ve affektif bozukluğu maskeleyemese idi, belki affektif bozukluk daha bariz semptomlara doğru gelişecek ve tam bir manik-depresif hastalık tablosu ortaya çıkacaktı gibi bir spekulasyon yapılabilir.

Bilindiği gibi, alkoliklerde depresyon sıklıkla görülür. Depresyon şahsı içkiye yönelten bir neden olabileceği gibi alkolizmin hastanın aile, iş ve günlük hayatını bozucu etkisinden de olabilir. İçkinin sedasyon ve öfori vermesi nedenleri ile kişi tarafından bir ilaç gibi kullanılabilirdiği bilinen bir noktadır. Bu durumda affektif bozukluğun tedavisi ile alkolizmin de etkilenebilmesi düşüncesi ortaya çıkmaktadır. Anti-depresif ilaçlarla yapılmış araştırmalarda çeşitli sonuçlar rapor edilmiştir (4, 5, 8). Bu düşünceden hareket ederek alkolizm tedavisinde lithiumun kullanıldığı araştırma sayısı pek azdır (6, 11, 13). Bu konuda Klein ve arkadaşları (1) tarafından yapılan araştırma ümit

verici olup, lithiumun depresyonlu kronik alkoliklerde içki içme pat-terni üzerine bariz bir etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızda lithiumun araştırma grubuna bariz ve istatistiki olarak önemli iyi etkisi görülmüştür. Bu iyi etki ciddi içki içme epizodlarında azalma veya tamamen ortadan kalkma şeklindedir. Diğer bir deyimle hastaların günlük yaşantılarını bozacak ve detoksifikasyon için hastahaneye yatmalarını gerektirecek içki içişlere etkili olmuştur. Araştırmamızın sonuçları ile Kline 11'nin sonuçlarının tam bir karşılaştırmasını yapmak pek mümkün değildir. Çünkü hasta seçiminde farklı kriterler kullanılmıştır. Ayrıca Kline (11) araştırmasının sonucunda hastaların depresyonlarında bir farklılık bulmadığını söylemektedir. Bu nedenle lithiumun direkt alkolizm üzerine tesir ederek hastaların içki içme epizodlarının çok daha kontrollü olduğunu ve hastahaneye yatma oranının düştüğünü ifade etmektedir. Sinclair (12) tarafından da lithiumun alkolizme direkt etkisi üzerinde durulmaktadır. Araştırmamızda ise lithiumun alkolizm üzerine direkt etkisi saptanamamış, iyi etki sadece alkolizm sekonder olduğu araştırma grubunda görülmüştür. Young ve Keeler (13) in çalışmaları hastaların affektif bozuklukları olması nedeni ile araştırmamıza daha fazla benzemektedir. Bu yazarlar 15 hastadan beşinde iyi netice rapor etmekte ve Klein'in aksine lithiumun sadece affektif semptomları bulunan bir alkolik subgrubunda, alkolizm semptomlarına etkili olabileceğini öne sürmektedirler. Çalışmamızdaki sonuçlar da bu görüşü desteklemektedir.

Çalışmamızdan ortaya çıkan diğer bir sonuç da lithiumun total abstinans açısından bir etkisinin olmayaşadır. Lithium, total abstinans sağlamaktan ziyade, ciddi içki içme epizodlarının azalmasında etkili olmaktadır. Klasik olarak alkolizmin başarılı tedavisinde hedef ve kriter total abstinans sağlanmasıdır ve alkoliklerin kontrollü olarak içki içmelerinin mümkün olmadığı görüşü hakimdir. Bununla birlikte alkolizmde total abstinans olmadan da içki içmenin kontrol altına alınması ile hastanın sosyal yaşantısında ve iş hayatında daha iyi uyum göstermesinde tedavide başarı kriteri olarak sayılması gerekir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi lithium genellikle hasta tarafından iyi tolere edilen bir ilaçtır. Yan tesirler görülebilmekle beraber bunlar genellikle geçicidir veya hastaya çok az rahatsızlık vermektedir. Bu araştırmada yan tesirlerde gastro-intestinal şikâyetler, tremor, baş dönmesi, lökositoz ve EKG değişikliklerine rastlanmıştır. Bunlardan gastro-intestinal şikâyetlerin lithioma bağlı olup olmadığı şüphelidir. Çünkü bu tip semptomlar alkolik hastalarda sıklıkla görülebilmektedir. Bu yan tesirlerden hiçbiri lithium tedavisinin kesil-

mesini gerektirecek bir durum ortaya çıkarmamıştır. Yan tesirlerin çoğuna tedavinin ilk 3 hastasında rastlanmış olup lithiumla çalışmalarda zaman zaman rapor edilen tiroid fonksiyon bozuklukları gözlenmemiştir.

SUMMARY

The effect of lithium on chronic alcoholism secondary to bipolar affective disorder has been studied on a total of 31 alcoholic patients, 11 of them having bipolar affective illness. All the patients were treated with lithium carbonate for a years duration. The results of this study has showed that lithium is significantly effective on chronic alcoholism only when it is secondary to bipolar affective illness. In the control group where the primary illness was alcoholism lithium treatment has been ineffective in controlling the serious drinking episodes.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association, National Council on Alcoholism : Criteria for the diagnosis of Alcoholism, Amer. J. Psychiatry, 129 : 125-135, 1972.
2. Baldessarini, RJ, Lipinski, J.F. : Lithium salts, Ann. Intern Med., 83 : (4) 527-33, 1975.
3. Carrol, B.J., Greden, J.F.: Recognizing the bipolar patient, In Diagnosis and Management of Adult Psychiatric Syndromes, Published by Uni. of Michigan. Ann Arbor, Mich. pp: 32, 1976.
4. Chafetz, M.E.: Drugs in the treatment of alcoholism, Med. Clin. North Amer., 51 : 344, 1967.
5. Detre, T.P.: Modern Psychiatric treatment. .B. Lippincott, Co. Philadelphia, pp: 307, 1971.
6. Fries, H.: Experience with lithium carbonate treatment at a psychiatric department in the period 1964-1967, Munksgaard, Copenhagen. Acta Psychiatr. Scand., supp. 207, 1969.
7. Greden, J.F.: Clinical features and diagnosis of affective disorders, In Diagnosis and Management of Adult Psychitric Syndromes. Published by Uni. of Michigan. Ann Arbor, Mich. pp, 41, 1976.
8. Hoff, E.K.: Pharmacological methodological adjuncts in alcoholism, Charles C Thomas Springfield. Illinois, pp: 175-189, 1968.
9. Hullin, R.P.: Further report on prophylactic lithium in recurrent affective disorders, Brit. J. Psychiatry, 126: 281-4, 1975.
10. Kline, N.S., Wren, J.C.: Evaluation of lithium therapy in chronic and periodic alcoholism, Amer. J. Med. Sci., 268: 1, 15-22 1974.
11. Kline, N.S.: Lithium antidote to alcoholism? Medical World News, 45, 1973.
12. Sinclair, J.D.: Lithium-induced suppression of alcohol drinking by rats, Med. Biol. 52: 133-136, 1974.
13. Young, L.D., Keeler, M.H.: Sobering data on lithium in alcoholism, Lancet, 1: 144, 1977.