

Therapeutische voor- en nadelen van lithium

Elementaire behandeling van bipolaire stoornis

Al sinds de jaren vijftig wordt lithium met succes toegepast bij manie. Bijwerkingen zijn er ook. In dit artikel zullen wij ingaan op de risico's van langdurig lithiumgebruik, met name op de smalle therapeutische breedte van lithium, op endogene en exogene invloeden op de lithiumspiegel en op polyurie en hypothyreoïdie.

I. Wilting, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, TweeSteden ziekenhuis en St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg; Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht
 E.R. Heerdink, Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht
 A.C.G. Egberts, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, TweeSteden ziekenhuis en St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg; Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht
 W.A. Nolen, Afdeling Psychiatrie, Academisch Ziekenhuis Groningen

Oud of nieuw: Lithium is een waardevol middel gebleven.

Lithium (als carbonaat of citraat) vormt bij de bipolaire stoornis al decennia lang de hoeksteen van de behandeling van acute manische en depressieve episoden alsmede de onderhoudsbehandeling daarvan [1]. In 1859 werd lithium voor het eerst als therapeuticum toegepast, namelijk bij jicht [2]. De introductie van lithium in de psychiatrie berust op een typisch geval van serendipiteit. In een onderzoek met cavia's naar de beschermende werking van lithium tegen de vorming van uraatkristallen kwamen de sedatieve eigenschappen naar voren. Deze bevinding

Kernpunten

- Zo'n 80% van de patiënten heeft een positieve respons op lithium.
- Lithium beschermt tegen suïcide bij patiënten met bipolaire stoornis.
- De smalle therapeutische breedte, de grote variabiliteit in farmacokinetiek alsmede de factoren die de lithiumspiegel beïnvloeden, maken monitoring van de lithiumspiegel essentieel.
- Bijwerkingen alsmede gebrek aan ziekte-inzicht kunnen aanleiding geven tot therapieontrouw.



vormde in 1949 voor de Australiër John Cade aanleiding lithium te testen bij patiënten met manie [3]. Het was vervolgens de Deen Mogens Schou die in 1954 op gecontroleerde wijze de werkzaamheid en de veiligheid (mits spiegelcontrole) van lithium vaststelde [4]. In 1970 werd lithium goedgekeurd door de FDA. In Nederland is lithium (als carbonaat onder de naam Priadel[®]) sinds 1971 geregistreerd voor de behandeling van manie en voor de profylaxe van bipolaire stoornis.

Effecten en effectiviteit

De effecten van lithium zijn in een groot aantal onderzoeken bestudeerd. In een Cochrane-meta-analyse wordt geconcludeerd dat het effect van lithium in de onderhoudsbehandeling van de bipolaire stoornis "robuust" is. Lithium bleek significant effectiever te zijn ter voorkoming van terugval dan placebo [odds-ratio 0,29 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,09-0,93)] [5]. In een andere recente meta-analyse is aangetoond dat lithium het risico op een suïcide(poging) verlaagt en dit effect lijkt zelfs deels onafhankelijk van het therapeutische effect [6]. Het risico op een geslaagde suïcide bij onbehandelde patiënten met een (ernstige) bipolaire stoornis is zo'n 20% [7]. Overigens is lithium met name in de Verenigde Staten niet meer het middel

Tabel 1

BIJWERKINGEN BIJ GEBRUIK VAN LITHIUM

Bijwerking	Incidentie	Mechanisme	Referentie
Gewichtstoename	11-65%	mogelijk via beïnvloeding van het koolhydraatmetabolisme inname koolhydraatrijke dranken	[10]
Vertraagde informatieverwerking en geheugenstoornissen	niet bekend		[11]
Polyurie	15-40%	mogelijk via direct effect op de nier	[12]
Nefrogene diabetes insipidus	12%	mogelijk via een direct effect op de nier	[12]
Hypothyreoïdie	8-9%	mogelijk via verstoring van de jodidekinetiek (lithiumspiegels in de schildklier zijn 2-4 maal zo hoog als die in plasma)	[13]
Huidaandoeningen: onder andere acne en psoriasis	casuïstiek	onbekend	[14]

van eerste keuze bij de bipolaire stoornis (veelgebruikte alternatieven zijn valproaat, lamotrigine en de atypische antipsychotica zoals olanzapine en quetiapine), een ontwikkeling die overigens wel wordt bekritiseerd [8].

Momenteel wordt ook onderzoek gedaan naar mogelijke neuroprotectieve en neuroproliferatieve effecten van lithium [9]. Zo lijken bepaalde neurodegeneratieve aandoeningen als de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson en ischemische hartziekten minder voor te komen bij patiënten die chronisch lithium gebruiken.

Naast de genoemde therapeutische effecten zijn aan de behandeling met lithium ook potentiële risico's verbonden. Het gebruik van lithium kan gepaard gaan met vele bijwerkingen, zoals hypothyreoïdie, polyurie/polydipsie en gewichtstoename (tabel 1).

*Het optreden en de ernst
van de bijwerkingen hangen
deels samen met de lithiumspiegel*

Zo'n 75% van de lithiumgebruikers krijgt te maken met bijwerkingen [15]. Het optreden alsmede de ernst van de bijwerkingen hangen deels samen met de hoogte van de lithiumspiegel. Sommige bijwerkingen ontstaan pas na langdurig gebruik.

Het optreden van bijwerkingen is net als het gebrek aan ziekte-inzicht geassocieerd met therapieontrouw [16, 17]. Coördinatiestoornissen en geheugenstoornissen zijn genoemd als de belangrijkste bijwerkingen die aanleiding geven tot therapieontrouw [17].

Lithium als elektrolyt in het lichaam

Lithium is als element in het periodiek systeem terug te vinden als het lichtste alkalimetaal. In het lichaam gaat lithium met natrium, kalium, magnesium en calcium op verschillende plaatsen de competitie aan om enzymbindingsplaatsen.

Hoe dit kleine, monovalente kation precies zijn therapeutische effecten bewerkstelligt, is nog

grotendeels onduidelijk. Wel is duidelijk dat lithiumgebruik leidt tot een groot aantal metabole en endocriene veranderingen in onder andere serotonerge en noradrenerge systemen. Beïnvloeding van cellulaire signaaltransductiesystemen via *second messenger*-systemen zoals het cAMP en het fosfoinositol signaaltransductiesysteem speelt mogelijk een rol. Tevens wordt gedacht dat de verstoringen in de signalering die optreden bij bipolaire stoornis, door langdurig lithiumgebruik worden beïnvloed via stimulatie van genexpressie.

Het lithiumion gedraagt zich in het lichaam vergelijkbaar met kalium: intracellulaire concentraties zijn vele malen hoger dan extracellulaire concentraties. Dit is met name belangrijk in geval van (chronische) intoxicatie. In de nier gedraagt lithium zich meer als natrium. Zo'n 70-80% van de in de glomerulus geklaarde hoeveelheid lithium wordt in de proximale tubulus en de opstijgende tak van de lus van Henle met natrium en water teruggeresorbeerd. In geval van natriumdepletie zal de nier meer natrium reabsorberen en derhalve ook meer lithium, hetgeen leidt tot toegenomen lithiumspiegels. Dit verklaart de verhoogde kans op lithiumintoxicaties bij excessief vochtverlies, zoals bij diarree en veel transpireren (koorts, duursporten en vakanties in warme landen) alsmede bij zoutdepletie door dieetmaatregelen of gebruik van geneesmiddelen.

De spiegel als leidraad

De lithiumdosis is geen goede voorspeller gebleken voor de positieve en negatieve effecten van lithium. Eenzelfde lithiumdosis kan bij verschillende patiënten tot een grote variatie aan plasmaspiegels leiden. Er bestaat wel een nauwe relatie tussen de lithiumspiegel en de effectiviteit alsmede het optreden van (toxische) bijwerkingen [2, 4, 18]. Voor de meeste patiënten is een spiegel tussen 0,6 en 0,8 mmol/l voldoende voor de profylaxe. De intoxicatieverschijnselen variëren van misselijkheid en braken tot convulsies, anurie en coma. Een (met name chronische) intoxicatie kan zelfs aanleiding geven tot irreversibele neurologische schade [2]. ➔

Lithium heeft een zeer smalle therapeutische breedte. De grote interindividuele variabiliteit in farmacokinetiek maakt de dosis als uitgangswaarde geen goede voorspeller van de effectiviteit. Daarnaast wordt de lithiumspiegel beïnvloed door vele endogene en exogene factoren. Frequentie spiegelcontrole is daarom onontbeerlijk.

Voor de klinische praktijk is door de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie een richtlijn opgesteld voor de diagnostiek en de behandeling van bipolaire stoornissen, met onder meer een aanbeveling voor de frequentie van de spiegelcontrole van lithium zowel voor de start als tijdens behandeling [19]. De bloedafname voor het bepalen van de lithiumspiegel dient in verband met de initiële distributiefase van lithium over de weefsels ten minste 10 uur en bij voorkeur 12 uur (1 uur) na inname te gebeuren. Het therapeutische venster van lithium voor de acute behandeling is 0,8-1,2 mmol/l, terwijl deze voor de onderhoudsbehandeling lager ligt: normaal-therapeutisch 0,6-0,8 mmol/l. Overigens dient op geleide van effectiviteit en bijwerkingen de optimale spiegel te worden gekozen: bij bijwerkingen eventueel laag-therapeutisch (0,4-0,6 mmol/l) en bij onvoldoende effect hoog-therapeutisch (0,8-1,0 mmol/l) [19].

Invloeden op de lithiumspiegel

Lithium wordt voornamelijk renaal geklaard, hetgeen verklaart dat endogene en exogene beïnvloeding van nierfunctie en water-zoutheomostase kan leiden tot fluctuaties van de lithiumspiegel. Somatische comorbiditeit met afgenomen nierfunctie, afgenomen natriuminname of excessief zoutverlies zoals bij braken, diarree en transpireren, kan door verhoging van de proximale terugresorptie leiden tot toxische lithiumspiegels. Daarnaast kunnen geneesmiddelen die de water-zoutheomostase beïnvloeden invloed hebben op de lithiumspiegel [20].

Het stoppen of starten van interacterende comedicatie maakt frequentere spiegelcontrole noodzakelijk. De literatuur over geneesmiddeleninteracties met lithium omvat diverse gevalbeschrijvingen en kleine gecontroleerde onderzoeken. Deze literatuur dient als basis voor de diverse geneesmiddeleninteractiehandboeken en medicatiebewakingsystemen. In de Nederlandse apotheek wordt bewaakt op interacties tussen lithium en diuretica, RAS-remmers, NSAID's en metronidazol [21]. Veel hard bewijs over het aandeel van geneesmiddeleninteracties in lithiumintoxicaties in de dagelijkse praktijk is echter niet voorhanden.

Dit gegeven vormde voor ons aanleiding een onderzoek te doen naar factoren (waaronder gebruik van diuretica, RAS-remmers, NSAID's en antibiotica) die aanleiding kunnen geven tot het optreden van sterk verhoogde lithiumspiegels. Uit dit onderzoek bleken met name variabel gebruik en recent gebruik van antibiotica risicofactoren te zijn. Het gebruik van andere middelen speelde een veel kleinere rol. Het gebruik van antibiotica is een aanwijzing voor een bestaande infectie. Bekend is dat infectie gepaard kan gaan met verminderde vocht- en voedselinname, koorts en

toename van transpiratie. Net als vakanties naar warme landen en duursporten, vormt een infectie reden de patiënt te adviseren voldoende vocht én zout (bijvoorbeeld bouillon) in te nemen. Extra monitoring van patiënten met een infectie lijkt op basis van onze resultaten gewenst.

Bijwerkingen

Over het farmacologische mechanisme van bijwerkingen die zijn geassocieerd met lithiumgebruik is nog opmerkelijk weinig bekend. Het optreden van de meeste bijwerkingen is gerelateerd aan de hoogte van de

Geneesmiddelen die de water-zoutheomostase beïnvloeden, kunnen invloed hebben op de lithiumspiegel

lithiumspiegel; daarnaast speelt uiteraard de gevoeligheid van de individuele patiënt een rol. Tevens vergroot het gebruik van bepaalde comedicatie – zoals haloperidol en carbamazepine – het risico op (neurologische) bijwerkingen.

Sommige bijwerkingen kunnen al vanaf het begin van de behandeling optreden en zijn veelal ook dosisafhankelijk zoals fijne tremor, spierzwakte, misselijkheid, diarree en concentratie- of geheugenstoornissen. Gastro-intestinale klachten kunnen worden verminderd door inname tegelijk met voedsel. Indien de tremor persisteert kan behandeling daarvan met propranolol helpen.

Andere bijwerkingen treden meestal pas later op (na maanden of jaren). Hieronder vallen bijvoorbeeld hypothyroïdie, gewichtstoename, polyurie en polydipsie, nierschade en ontstaan of verergering van acne en psoriasis. Vanwege het risico op hypothyroïdie en de invloed van lithium op nierfunctie en lithiumklaring dient regelmatige controle van de schildklierfunctie en de nierfunctie plaats te vinden [19]. Overigens vormen schildklierstoornissen en nierfunctiestoornissen geen absolute contra-indicaties voor lithiumgebruik, mits de behandeling gebeurt onder nauwkeurige controle.

Hypothyroïdie

Chronisch gebruik van lithium gaat gepaard met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een hypothyroïdie. Interferentie met de productie van schildklierhormonen en immunologische factoren lijken hieraan ten grondslag te liggen [22]. Het risico op een door lithium geïnduceerde hypothyroïdie lijkt het grootste te zijn bij vrouwen en met name bij vrouwen ouder dan 45 jaar. Gewichtstoename en moeheid blijken vaak de eerste klinische symptomen te zijn van een zich ontwikkelende hypothyroïdie. Tevens kan een hypothyroïdie aanleiding geven tot depressieve symptomen, hetgeen niet verward moet worden met depressie ten gevolge van bipolaire stoornis [13, 23].

Frekwente controle van de schildklierfunctie leidt tot tijdige herkenning. De Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie beveelt controle van het gehalte van het thyroïdestimulerende hormoon (en het creatininegehalte)

aan bij starten van lithium, na 3 maanden en vervolgens met een frequentie van ten minste tweemaal per jaar [19]. Een door lithium geïnduceerde hypothyreoïdie is veelal goed te behandelen met levothyroxine. Het ontwikkelen van een hypothyreoïdie hoeft derhalve geen reden te zijn een effectieve behandeling met lithium te staken.

Polyurie en polydipsie

Polyurie is – hoewel lastig – op zich geen gevaarlijke bijwerking maar kan dit wel worden indien adequate compensatoire vochtinname in het geding komt. Polyurie wordt veelal gedefinieerd als het plassen van meer dan 3 liter per dag. Polyurie en polydipsie (overmatige dorst) treden op bij 15-40% van de patiënten die langdurig met lithium worden behandeld [12]. Deze verschijnselen worden meestal veroorzaakt door een door lithium geïnduceerde nefrogene diabetes insipidus [24]. Het risico op polyurie bij lithium lijkt verhoogd te zijn wanneer tevens SSRI's worden gebruikt [25].

Het optreden van door lithium geïnduceerde nefrogene diabetes insipidus is in verscheidene gevalbeschrijvingen gepubliceerd. In geval van nefrogene diabetes insipidus is de nier niet langer in staat tot adequate antidiurese, ondanks adequate secretie van antidiuretisch hormoon (ADH). In de gezonde nier leidt stimulatie van de in het basolaterale membraan gelegen V₂-ADH-receptor door ADH via een stimulerende G-proteïne tot activatie van de cAMP-productie, wat in enkele stappen leidt tot vrijzetting en insertie van zogenaamde waterkanalen-aquaporinen

*Het risico op
polyurie lijkt verhoogd te zijn
wanneer tevens SSRI's worden gebruikt*

(AQP-2) in de apicale membraan van de distale tubulus. De distale tubulus wordt hierdoor meer permeabel voor water, wat de nier in staat stelt tot adequate waterterugresorptie [26].

Op de polikliniek van het St. Elisabeth ziekenhuis in Tilburg hebben wij recentelijk een onderzoek uitgevoerd met als doel de ontrafeling van het mechanisme achter de door lithium geïnduceerde polyurie. Bij een groep van 10 patiënten met polyurie en een groep van 10 patiënten zonder polyurie, allen ingesteld op chronisch lithiumgebruik, hebben wij de cAMP en AQP-2 gemeten in urine. Deze meting vond plaats na zowel waterbelasting als na toediening van het synthetische ADH, desmopressine (Minrin®). Onze gegevens laten zien dat de cascade tussen stimulatie van de V₂-receptor en insertie van AQP-2-kanalen bij patiënten met een door lithium geïnduceerde polyurie een verminderde respons vertoont op ADH, in vergelijking met patiënten zonder een door lithium geïnduceerde nefrogene diabetes insipidus (Wilting e.a., publicatie in voorbereiding). Verder onderzoek zal moeten uitwijzen waar in de cascade het defect precies optreedt. →

Manie en hypomanie

“Je bent niet de enige”

Buitenstaanders kunnen niet zien dat iemand de bipolaire stoornis heeft. Daarom is lotgenotencontact erg belangrijk. “Bij medepatiënten vind je begrip, erkenning en saamhorigheid. Je ontdekt dat je niet de enige bent met je ziekte.” Dit geldt ook voor contact tussen betrokkenen en tussen patiënten en betrokkenen.

John is zelf anderhalf jaar vrijwilliger bij de Vereniging voor Manisch Depressieven en Betrokkenen (VMDB). Deze organiseert tal van activiteiten. De lotgenotenlijn wordt jaarlijks door 7000 mensen gebeld. Op de discussieforums op



de website wisselen zo'n 500 mensen e-mails uit. Vijf keer per jaar zijn er landelijke bijeenkomsten met lezingen, workshops en gespreksgroepen. “Zoiets mee te maken geeft een goed gevoel,” vindt John, “alsof je in een warm bad stapt.” Patiënten in een depressieve episode zijn moeilijk te bereiken. “Ze zijn soms te bang om de deur uit te gaan”, weet John uit eigen ervaring. Deze mensen hebben veel aan de achtergrondinformatie die de VMDB op papier en op het internet beschikbaar stelt. Ook is een uitgebreide bibliotheek aanwezig. “Alles wat patiënten en betrokkenen uit teksten oppakken is mooi meegenomen. Ons kwartaalblad wordt op handen gedragen.”

John komt voor zijn medicatie regelmatig in de apotheek. Voor patiënten met de bipolaire stoornis en hun omgeving is privacy erg belangrijk. “Anderen hoeven niet te weten dat je manisch depressief bent.” Hij adviseert om de medicatie in een plastic tasje te laten overhandigen. “Verder zou de apotheker de behandelaar moeten inlichten over bijwerkingen. Bij de psychiater krijgt de patiënt weinig gelegenheid om over bijwerkingen te praten.” John benadrukt het belang van medicatietrouw. “Je kunt patiënten er niet vaak genoeg op wijzen dat ze geen doseringen mogen overslaan.” Ten slotte pleit hij voor een goede informatievoorziening in de apotheek en de huisartsenpraktijk. “Attendeer patiënten en hun betrokkenen bijvoorbeeld op het bestaan van de verenigingen. De VMDB kan mensen over hun ziektebeeld informeren. Dat kan zowel apothekers als artsen veel werk schelen.”



TENTOONSTELLING OVER APOTHEKERSFAMILIE

Museum Flehite te Amersfoort heeft t/m 2 mei 2004 een tentoonstelling: 'Geschonken Schatten, de verrassende verzameling van een apothekersfamilie'. De tentoongestelde schatten komen van de apothekersfamilie Kok.

In 1830 trouwde Cornelis Bernardus Kok (zie de afbeelding) met Henrica de Wit en het echtpaar begon een apotheek aan 'het Hof' in Amersfoort. Zij waren liefhebbers van kunst en antiek. Hun kunstverzameling en de apotheek lieten zij na aan hun zoon Johan Kok. Ook dienst zoon Cornelis zette dit voort, maar door ziekte moest hij de apotheek verkopen en bij zijn overlijden in 1905 schonk hij de kunstcollectie aan het museum. Er zitten schitterende stukken bij, zoals een bloemstillevens op paneel van Balthasar van der Ast, gegraveerde glazen en Chinees porselein. Verder is er een installatie van foto's van apothekersattributen samengesteld rondom het inmiddels gerestaureerde portret van Henrica Kok-de Wit.

Het museum is geopend op dinsdag tot en met vrijdag van 11.00 tot 17.00 uur en op zaterdag en zondag van 13.00 tot 17.00 uur. De tentoonstelling duurt tot 2 mei 2004. Het adres is Westsingel 50 te Amersfoort en meer informatie is te vinden op www.museumflehite.nl.

Er is een aantal behandelingen van door lithium geïnduceerde nefrogene diabetes insipidus beschreven. Naast stoppen met lithium (wat uiteraard aanleiding kan geven tot een recidieve manie of depressie), het gebruik van een diureticum zoals amiloride, een thiazide-diureticum zoals chloorthiazide of desmopressine. Daarnaast is casuïstiek bekend over de effectiviteit van het inzetten van indometacine, in de tweede lijn, indien met spoed moet worden ingegrepen en andere therapieën falen [27].

Conclusie

Lithium is het best onderzochte en vooralsnog het effectiefste middel bij de behandeling van bipolaire stoornissen. De behandeling met lithium gaat gepaard met het risico op vele bijwerkingen. In tegenstelling tot de effectiviteit van lithium is nog opmerkelijk weinig bekend over het mechanisme achter en de risicofactoren voor het optreden van bijwerkingen van lithium. De behandeling met lithium dient gepaard te gaan met regelmatige controle van de lithiumbloedspiegel, de schildklier- en de nierfunctie, hetgeen frequente bloedafnamen noodzakelijk maakt ●

Correspondentie kan worden gericht aan Ingeborg Wilting, ziekenhuisapotheker i.o., ZiekenhuisApotheek Midden-Brabant, Postbus 90107, 5000 LA Tilburg.

LITERATUUR

- Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet*. 2002;359:241-7.
- Amdisen A. Serum concentration and clinical supervision in monitoring of lithium treatment. *Ther Drug Monit*. 1980;2(1):73-83.
- Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*. 1949;2:349-52.
- Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, et al. The treatment of manic psychosis by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1954;17:250-60.
- Burgess S, Geddes J, Hawton K, et al. Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane review). *Cochrane library* 2003;4.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 (suppl 5):44-52.
- Tondo L, Hennen J, Baldessarini J. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104:163-72.
- Dinan TG. Lithium in bipolar mood disorder. *Br Med J*. 2002;324:989-90.
- Manji HK, Moore GJ, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry*. 2000;48:740-54.
- Baptista T, Teneud L, Contreras Q, et al. Lithium and body weight gain. *Pharmacopsychiatry*. 1995;28(2):35-44.
- Arts BMG, Honig A, Riedel WJ, et al. Cognitieve bijwerkingen van lithium: een meta-analyse en aanbevelingen. *Tijdschr Psychiatrie*. 1998;40:460-8.
- Boton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis*. 1987;10:329-45.
- Myers DH, Carter RA, Burns BH, et al. A prospective study of the effects of lithium on thyroid function and on the prevalence of antithyroid antibodies. *Psychol Med*. 1985;1:55-61.
- Sarantidis D, Waters B. A review and controlled study of cutaneous conditions associated with lithium carbonate. *Br J Psychiatry*. 1983;143:42-50.
- Goodwin FK, Redfield Jamison K. *Manic depressive illness*. New York: Oxford University Press; 1990.
- Cookson J. Lithium: Balancing risks and benefits. *Br J Psychiatry*. 1997;171:120-4.