

DERLEME

Lityum ve Gebelik

Neşe KOCABAŞOĞLU, F. Nuray CANSUNAR, İbrahim BALCIOĞLU

İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı ve Adli Tıp Kurumu, Gözlem İhtisas Dairesi

ÖZET

Gebelik insanlarda anatomik, fizyolojik, biokimyasal ve psikolojik değişikliklere yol açar. Lityum gebelikte kullanılırsa dikkatli bir takip ister. Ciddi kalp problemleri olan çocuklar doğabileceğinden gebelikte lityum kullanan bir gebe en küçük etkin dozda tedavi edilmelidir. Bu yazıda lityum ve gebelik hakkındaki tıbbi yayınlar gözden geçirilmiş ve özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Lityum, Tedavi, Gebelik

Lithium and Pregnancy

In human beings there are anatomic, physiologic, biochemical and psychologic changes in pregnancy. Physician must be careful during a lithium treatment. Because lithium is a toxic drug in to cardiac system of fetus. So a pregnant woman is medicated with minimal potent dose. Because of this reason the medical literature on the lithium and pregnancy have been reviewed.

Key words: Lithium, Treatment, Pregnancy

GİRİŞ

Gebelik insanlarda anatomik, fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik değişikliklere yol açar. Bir gebenin takibini yapan doktor, gebelikteki normal olan fizyolojik değişiklikleri iyi bilmezse, bunları birer hastalık belirtisi olarak değerlendirebilir. Gebelikteki fizyolojik değişiklikler bir yandan doğum ve gebelikte oluşan risklerden anneyi korurken, bir yandan da fetusun beslenmesi ve gelişmesi için gerekli ortamı sağlamaya yöneliktir. Kan hacmindeki değişiklikler gebelik sırasında kullanılan ilaçlar açısından önemlidir. Serum ilaç seviyeleri, önemli miktardaki hemodilüzyon ve artan renal klirens yüzünden oldukça azalır.

İlaçların anne kanından plasentayı aşip, fetüs dolaşımına geçmesi çoğu zaman mümkündür. Geçiş prensibi, yağda eriyen ilaçlar için pasif diffüzyondur. Barbitüratlar, genel anestezikler, morfin v.b. gibi santral sinir sisteminde depresyon yapan ilaçlar bu şekilde fetüs dolaşımına geçerler. Doğum travayı sırasında bu tip depreyan ilaçların anneye verilmesi yüzünden, yeni doğanda solunum depresyonu ve siyanoz görülebilir. Fetüs dolaşımına geçen bu tip

ilaçlar ve bunların toksik parçalanma ürünleri bebekte bazı yapısal bozukluklar ve kalıcı toksik etkiler meydana getirirler. Bu tesire TERATOJENİK ETKİ denir.

Gebelikte kullanılan ilaç gruplarından biri de psikiyatri ile ilgili olanlardır. Bu ilaçlardan Lityum'un kullanılması dikkat gerektirir ve önem arz eder. Lityum, mani tedavisinde lityum karbonat ya da lityum sitrat şeklinde kullanılmaktadır.

Lityumun antimanik etkisinin hangi mekanizmaya dayandığı kesin olarak ortaya konamamıştır; bununla birlikte, bu etki sodyum ve potasyum gibi diğer hücre içi ve hücre dışı katyonlarının yerine kısmen geçmesine bağlı olabilir. Etkisinin, hücre membranına yerleşik olması da mümkündür. Lityumun presinaptik kavşakta katekolaminlerin katabolizmasını artırdığı ve postsinaptik katekolamin reseptörlerinin duyarlılığını azalttığı da düşünülmüştür. Bu etkilerin, mani döneminden sorumlu olduğu ileri sürülen aşırı katekolamin aktivitesini azalttığına inanılmaktadır.

Lityum iyonu mide-barsak kanalından hızlı ve tam olarak emilir ve doğrudan kana ve dokulara geçer. Proteine bağlanmaz. Emilim ve dağılımdan sonra dokulardaki lityumla plazmadaki arasında bir denge

Yazışma adresi: Uz. Dr. Neşe Kocabaşoğlu, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

kurulur. En yüksek plazma düzeyi 1-2 saat içinde oluşmaktadır. Lityum öncelikle idrarla atılır; küçük miktarlarda ter ve dışkıda çıkar. Serumdaki lityum konsantrasyonu bedendeki lityum miktarını yansıtmaktadır. Plazma tedavi konsantrasyonları 0.5-1.5 MEq/Lt. arasında yer almaktadır. Lityum hemen tümü ile böbreklerden atılarak elimine olur.

Gebelikte lityumun böbrekler aracılığı ile atılımını etkileyebilen birçok fizyolojik değişiklikler oluşur. Gebelik sırasında hem glomerüler filtrasyon oranı, hem de efektif böbrek plazma akımı gebelik öncesi değerlere göre % 30-50 oranında artar ⁽¹⁾. Ayrıca, plazma hacmi gebelikte % 50 oranında artar ve takriben 950 µEq/lık bir sodyum birikimi oluşur. Glomerüler filtrasyon oranındaki artış nedeniyle süzülen sodyum yükü de 5000-10000 pEq olacak kadar artar. Buna tubuler sodyum geri-emilimindeki benzer bir artış eşlik etmektedir. Gebelik sırasında sıvı ve sodyum dengesini etkileyebilen diğer etkenler renin, aldosteron ve anti-diüretik hormon yapımındaki artıştır ⁽²⁾.

Gebelik sırasında lityum kullanan bir kadın hasta en küçük etkin dozla tedavi edilmeli ve lityumun güvenilir ve etkin bir şekilde kullanılabilmesi için sık laboratuvar değerlendirmeleri yapılmalıdır. Bir kadında preeklampsi (ödem, hipertansiyon ve proteinüri) gibi komplikasyon geliştiği takdirde, tedavisi sıvı-elektrolit dengesini daha fazla bozabileceği için, gebelik sırasında lityum kullanımı daha güç olabilir ⁽³⁾.

Genel olarak gebe ve yeni doğanda intoksikasyon riskini azaltmak için lityumun doğumdan önce, geçici olarak kesilmesi tavsiye edilmektedir ⁽⁴⁾. Kaplan, doğumdan önceki hafta lityum dozunun azaltılmasını ve daha sonra doğumun başlangıcında lityumun kesilmesi gerektiğini iddia etmiştir ⁽⁵⁾.

Yeni doğanda göbek kordonu kanı incelenirse, elde edilen veriler, lityumun plasentadan serbestçe geçebildiğini gösterir. Fetus ve anne kanının benzer konsantrasyon da lityum ihtiva ettiğini gösterilmiştir ⁽⁶⁾. Koyun fetuslarında plazma lityum düzeylerinin direkt olarak ölçülmesi ile benzer sonuçlar elde edilmiştir ⁽⁷⁾. Kısıtlı sayıdaki verilerde amnion sıvısının, muhtemelen fetusun idrar yapmasından dolayı daha yüksek lityum düzeyleri kapsadığı belirtilmiştir ⁽⁸⁾.

Gebelik sırasında içme sulan içinde lityum verilmiş dişi sıçanların yavrularında hayatta kalma oranının anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir ⁽⁹⁾. Sıçanlara ilişkin diğer çalışmalarda gebelikleri sırasında, kronik olarak lityum uygulanan sıçanların yaşayabilen yavru sayılarında bir azalma görüldüğü kaydedilmiştir ⁽¹⁰⁾.

Yader ve arkadaşları lityum kütüğüne bildirilmiş 241 bebeğin kayıtlarını yeniden incelemiş ve % 39 prematüre doğum, % 36 makrosomi, % 8.3 perinatal mortalite (8 ölü doğum) tespit etmişlerdir ⁽¹¹⁾. İlk üç ayda, daha yüksek dozda lityum kullanımı prematüre doğum ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur.

Doğum sırasında gerek toksik gerekse toksik olmayan serum lityum düzeylerine sahip olan kadınların çocuklarında "neonatal lityum intoksikasyonunun geliştiği" tespit edilmiştir. Hipotoni, bradikardi ve siyanoz gibi belirtiler ile düşük Apgar puanı şeklinde bulgular, doğum sonrası distres yaratan diğer bozukluklara bağlı olarak gelişen klinik tablodaki belirti ve bulgulara benzerler. Neonatal lityum intoksikasyonunda kardiyovasküler, endokrin ve böbrek anormallikleri geliştiği bildirilmiştir ^(12,13,14).

Anne sütündeki lityum konsantrasyonu, maternal serumdaki lityum konsantrasyonunun % 30-100'ü arasında değişir. Buna karşılık anne sütü ile beslenen bebeklerin serum konsantrasyonları, maternal serumdakinin % 10-50'si kadardır ⁽¹⁵⁾.

Diğer yandan lityum kullanan bir anne tarafından emzirilmesinin gelişimsel riskler taşıdığı düşüncesine ilişkin destekler için sıçan çalışmalarından elde edilmiş kanıtlar yetersizdir. Maternal diyet ile lityum alınması nedeniyle, doğum öncesi devrede, lityuma maruz kalmış sıçanlarda hasarın daha hafif olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁶⁾.

Diğer bir araştırmada, doğumdan sonra birkaç farklı yaş grubundaki sıçanlarda subkütan yolla lityum uygulamasının böbrek işlevinde hafif anormallikler oluşturduğu tespit edilmiş olup, en büyük etki en genç sıçanların bulunduğu grupta çıkmıştır ^(17,18).

Lityum kullanan bir hasta yakın gelecekte gebe kalmayı düşünmüşse, bu planlarını hekimi ile temasa geçerek görüşmelidir. Çalışmalar gebeliğin ilk üç

ayında lityum kullanımının, ciddi kalp problemleri olan çocuk doğurma şansını arttırabildiğini göstermiştir.

Gebeliğin son altı ayında, hastanın lityum kullanması gerektiğine karar verildiğinde, lityum dozunun gebeliğin söz konusu olmadığı dönemlerdeki göre farklı olabileceğini unutmamak gerekir. Lityumun gebelik sırasında daha hızlı emüldiğine ilişkin bazı deliller vardır. Gebeliğin son altı ayında, lityum kullanıldığı takdirde, en önemli amaç, intoksikasyondan kaçınmak için lityumun olabildiğince en küçük miktarlarda alınması olmalıdır. Hasta, ödem ve sıvı birikimini azaltan diüretikler veya düşük miktarlarda sodyum içeren bir diyet alıyorsa veya aşın terleme, ateş, kusma ve ishal gibi sebeplerle, sıvı ve sodyum kaybediyorsa, lityum intoksikasyonu yönünden kendisi dikkatle izlenmelidir^(19,20,21,22).

Lityumun organları etkilemesi:

Lityum tiroid bezini etkileyebildiği için, hastanın tiroid işlevide izlenmeyi gerektirecektir. Bir problem ortaya çıkarsa, hastanın, muhtemelen tiroid ilacı kullanmasını gerektirecektir.

Çocuğun doğumundan sonra hastanın, hastanede her zamankinden biraz daha uzun süre kalması gerekebilir. Doğumu takiben vücudun fizik yönden daha dengeli bir konuma gelebilmesi için birkaç günlük bir süreye ihtiyaç vardır. Hasta doğumu takiben lityum kullanacak ise lityum dozunun doğru şekilde belirlenebilmesi amacı ile belirli bir süre beklemek gerekir^(21,22).

Hamilelikte lityum kullanımı, anne ve fetus için ciddi sorun oluşturur. İlk üç ayda lityum kullanımı ile özellikle kardiyovasküler anomali ihtimali artar. Lityum plasentadan serbestçe geçer. Anne ve kord serumunda denge oluşur. Amniotik sıvıdaki yoğunluğu kord serumdan fazladır. Lityumla fetal anomali ihtimali % 12 olarak verilmektedir. Araştırmaların çoğu benzer sonuçlar vermiştir⁽²³⁾. İzlenen kardiyovasküler anomaliler şunlardır: Ebstein anomalisi, aort koarktasyonu, yüksek ventriküler septal defekt (VSD), akua duktus stenozu (hidrosefali ile), sakral meningomyelosel, spina bifida, iki yanlı talipes ekimovarus (paralizi ile), atonik kese, rektal sfinkter anomalisi tek yanlı mikrotia, mitral atrezi, giriş ve

çıkışı olmayan rudimenter sol ventrikül, aort ve pulmoner arterin sağ ventrikülden çıkışı, patent duktus arteriozus (PDA), sol superior vena kava, tek umbilikal arter, bilateral maksilla hipoplazisi, triküs pit valv atrezisi, dektrokardi, situs kolitus, triküs pit rejürjitasyonu, atrial flutter, konjestif kalp yetmezliği izlenmiştir. Ebstein anomalisi gibi oldukça nadir görülen anomali sıklığının belirgin ölçüde artması anlamlıdır.

Lityum terotojenik etki mekanizması tam olarak bilinmiyor. Anneleri lityum alan çocuklarda fetal eritrosit kolin düzeyi yükselir. Asetil kolinin metabolik prekürsoru olan bu madde üzerindeki etkiler teratojeniteden sorumlu olabilir⁽²⁴⁾.

Anneleri lityum alan çocuklarda annede serum lityum düzeyi normal iken çocukta daha yüksek olabilir. Çocukta toksisite belirtileri ise siyanoz, letarji, hipotoni, sarılık, hipotermi, emme ve solunum güçlüğü, Apgar skoru düşüklüğü, Moro refleksi kaybı, tiroide işlevsel bozukluk, atrial flutter, hepatomegali, EKG bozukluğu (T dalgası inversiyonu), kardiomegali, GİS kanaması ve şoktur. Belirtilerin büyük bir bölümü 1-2 haftada normale döner. Yeni doğanda yarı ömür uzaması söz konusudur.

Anneleri lityum alan iki yeni doğanda orta-ağır düzeyde sarılık tespit edilmiştir. Özgül bir neden bulunamadığından lityumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Lityumla çocukta ödem ve guatr olabilir. Lityum alan annelerde ultrasonik kontroller daha sık yapılmalıdır. Genel olarak ödem 2 ay içinde kaybolur ve bebekler ötiroid hale gelirler.

Tedavide değilken, hamile kalan ve hamilelik sırasında akut manik belirtileri gösteren olgularda yüksek potensli antipsikotiklerin minimal etkin dozda kullanılması en uygun yoldur⁽²⁷⁾.

Duygu durumu stabil olan kadınlarda en azından geçici olarak lityumun kesilmesi düşünülmelidir. Ağır depresif durumlarda heterosiklik ilaçlar kullanılabilir. Zorunlu olarak lityum veriliyorsa, serum düzeylerine daha sık bakılmalıdır. Düşük tuz diyetinde olanlarda ve diüretik alanlarda lityum dik-katle kullanılmalıdır⁽²⁸⁻²⁹⁾.

Gebeliğin son aylarında lityum kullanımı:

Gebeliğin son altı ayında lityum kullanıldığı takdirde, gebelikteki fizyolojik değişikliklere bağlı olarak hastanın glomerüler filtrasyon oranındaki belirlenimin artışı dolayısıyla artmış lityum atılımını telafi etmek için dozun artırılması gerekebilir⁽³⁰⁾. Tedavi karan, bireye özgü olmalıdır. Serum lityum düzeyleri tüm gebelik boyunca sık olarak belirlenmelidir. Sodyum kaybı ve/veya dehidratasyona yol açan ilaç, egzersiz ve hastalıkların söz konusu olduğu şartlarda daha dikkatli olunmalıdır⁽³¹⁻³²⁾.

Gebelik sırasında ortaya çıkan bazı manik depresif atakların tedavisinde EKT tercih edilir. "Gereken en kısa sürede, muhtemel en küçük dozun kullanılması" genel bir kuraldır. Bir kadın-doğum ve çocuk hastalıkları uzmanı ile yakın işbirliği yapılması tavsiye edilmiştir^(33,34,35).

Hem anne hem de yeni doğan lityum intoksikasyonu bulguları yönünden yakından izlenmelidir. Böyle durumlarda yenidoğanda uyuklama, hipotoni, siyanoz, Apgar puanlarında azalma, hipotermi, deri renginde esmerleşme, Moro refleksinin yokluğu, emme refleksinde bozukluk, yüzeysel solunum, aritmiler veya diğer anormal kalp bulguları tespit edilebilir. EKG ve ekokardiyografi, yenidoğandaki kardiyovasküler problemleri izlemekte kullanılabilir⁽³⁶⁾.

Bipolar teşhisli kadınların yaklaşık olarak % 40'ında post-partum devrede major bir affektif bozukluk görülebilir⁽³⁵⁾. Postpartum dönemde hem yenidoğan ve hem de hasta yakından izlenmelidir. Yenidoğandaki lityum intoksikasyonu, uygun destekleyici bakım, genellikle 2-10 gün içerisinde tamamen iyileşir. Bununla birlikte, aritmiler, bu dönem dışında ısrarla sürebilir⁽³⁷⁾.

Gebelik sırasında lityum tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler anomalileri tespit edebilmek için ekokardiyografiden yararlanılabilir⁽³³⁾. Tiroid anormallikleri olan hastanın fetusunda, doğum sürecini etkileyebilen ödem ve guatr bulunup bulunmadığını belirlemek için ultrasondan yararlanılabilir. İntrauterin aşırı büyüme ve erken doğum sancılarının yakından izlemek için de ultrason kullanılması önerilmiştir⁽²⁸⁾.

Gebeliğin bitimine yakın dönemde lityum kullanıldığı takdirde, lityum düzeyleri en azından haftada bir ve klinik olarak endike olduğu şartlarda ölçülmelidir⁽³⁷⁾. Renal lityum klirensinde doğumla ilgili olarak, ortaya çıkan azalışı telafi etmek ve yenidoğandaki lityum düzeylerini azaltabilmek için doğumdan önceki hafta lityumun kesilmesi tavsiye edilmiştir. Lityum klirensindeki bu azalma hemen oluşur ve hasta düşük miktarda sodyum içeren bir diyet veya diüretik kullanıldığı takdirde lityum intoksikasyonu riski artar⁽³³⁾.

KAYNAKLAR

1. Schou M, Weinstein MR: Problems of lithium maintenance treatment during pregnancy, delivery and lactation. *J Clin Psychiatry* 21:7-10, 1980.
2. Lindheimer MD, Katz AI: The renal response to pregnancy. In Brenner BM, Rector FC (ed): *The Kidney*. Philadelphia: Saunders 1762-1815, 1981.
3. Schou M, Vestergaard P: Lithium treatment problems and precautions. In Burrows GD, Norman TR, Davies B (ed): *Antidepressants (Volume I of Drugs in Psychiatry series)*. Amsterdam: Elsevier 269-276, 1983.
4. Kaplan CR: The use of psychotropic drugs during pregnancy and nursing. In Bassuk EL, Schonover SC, Gelenberg AJ (ed): *Psychopharmacology*. New York: The Practitioners Plenum Medical Book Company 353-372, 1983.
5. Nurnberg HG, Prudic J: Guidelines for treatment of psychosis during pregnancy. *Hosp community Psychiatry* 35:67-71, 1984.
6. Mallinger AG, Hanin I, Stumpf RL, et al: Lithium treatment during pregnancy: a case study of erythrocyte choline content and lithium transport. *J Clin Psychiatry* 44:381-384, 1983.
7. Smithberg M, Dixit PK, Singer L: Uptake and transfer of lithium in pregnancy and lactation in the mouse. *Proc Soc Exp Biol Med* 175:164-168, 1984.
8. Smithberg M, Dixit PK: Teratogenic effects of lithium in mice. *Teratology* 26:239-246, 1982.
9. Yoder MC, Belik J, Lannon RA, et al: Infants of mothers treated with lithium during pregnancy have an increased incidence of prematurity, macrosomia and perinatal mortality. *Pediatr Res* 18:163, 1984.
10. Abou-Saleh MT, Coppen A: Puerperal affective disorders and response to lithium. *Br J Psychiatry* 142:539, 1983.
11. Kavlock RJ, Rogers E, Rehnberg B: Developmental change in the susceptibility of the neonatal rats to the nephrotoxicity of lithium chloride. *Teratology*, 27:55a, 1983.
12. Weinstein MR: Lithium treatment of women during pregnancy and in the postdelivery period. In Johnson FN (ed): *Handbook of lithium therapy*. Lancaster: MTP Press Ltd 421-429, 1980.
13. Bohn J, Jefferson JW: Lithium and Manic Depression: A Guide Revised edition. Board of Regents of the University Wisconsin System (Lithium Information Center).
14. Linden S, Rich CL: The use of lithium during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 44:358-3261, 1983.
15. Nurnberg HG, Prudic J: Guidelines for treatment of psychosis during pregnancy. *Hosp community Psychotropic drugs and psychiatric disorders*. *Psychosomatics* 27:216-217, 1986.
16. Gelenberg AJ: Pregnancy. *Hosp Community Psychotropic drugs and psychiatric disorders*. *Psychosomatics* 27:201-215, 1986.
17. Wilson N, Forfor JC, Goduman MJ: Atrial flutter in the newborn resulting from maternal lithium ingestion. *Arch Dis Child* 58:538-539, 1983.
18. Long WA, Willis PW: Maternal lithium and neonatal Ebstein's anomaly: evaluation with cross-sectional echocardiography. *Am J of Perinatology* 1:182, 1984.
19. Linden S, Rich CL: The use of lithium during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 44:487-492, 1983.
20. Spielvogel A, Wille J: Treatment of the psychotic pregnant patient. *Psychosomatics* 27:412-421, 1986.
21. Gelenberg AJ: Pregnancy. *Hosp community Psychotropic drugs and psychiatric disorders*. *Psychosomatics* 27:217, 1986.

22. **Cordero JF, Oakley GP:** Drug exposure during pregnancy: some epidemiologic consideration. *Clin Obstet Gynecol* 26:418-428,1983.
23. **Cefalo RC:** Drugs in Pregnancy: Which to use and which to avoid. *Drug Therapy* 13:55-63, 1983.
24. **Gershon ES:** The genetics of affective disorders. In Grinspoon L (ed): *Psychiatry Update: American Psychiatric Association Annual Review* (Volum 2). Washington DC: American Psychiatric Press 434-457, 1983.
25. **Long WA, Willis PW:** Maternal lithium and neonatal Ebstein's anomaly: evaluation with cross-sectional echocardiography. *Am J of Perinatology* 1:184, 1984.
26. **Sneddon J, Kerry RJ:** Puerperal psychosis. *Br J Psychiatry* 136:520, 1980.
27. **Katona CLE:** Puerperal mental illness: Comparisons with nonpuerperal controls. *Br J Psychiatry* 141:447-452, 1982.
28. **Robert M, Gabriele S, Leverich MSW, Altschuler L, Mikalaukos K:** Lithium-Discontinuation-Induced Refractoriness: Preliminary Observation. *Am J Psychiatry* 149:1727-1729,1992.
29. **Baastrop PC, Poulsen IC, Schou M, Thomson K, Amidsen A:** Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive disorders. *Lancet* 2:326-330,1970.
30. **Goodwin FK, Jamison KR:** *Manic Depressive Illness*. New York: Oxford University Press 63-99, 1990.
31. **Kramlinger KG, Post RM:** Adding lithium carbonate to carbamazepine: Antimanic efficacy in treatment resistant mania. *Acta Psychiatr Scand* 79:378-385,1989.
32. **Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al:** Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 321:1489-1493, 1989.
33. **Kramlinger KG, Post RM:** Adding lithium carbonate to carbamazepine: Hematological and thyroid effects. *Am J Psychiatry* 147:615-620,1990.
34. **Mander AJ, Laudon JB:** Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium. *Lancet* 2:15-17, 1988.
35. **Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M:** Rise of recurrences following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 48:1082-1088, 1991.
36. **Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al:** Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 321:1492-1493, 1989.
37. **O'Connell RA, Mayo J A, Flatow L, Cuthberston B, O'Brien BE:** Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 159:123-129, 1991.