

การใช้แมกนีเซียมซัลเฟตในการรักษาดีลิเรียม ทรีเมนส : รายงานผู้ป่วย 4 ราย และบทฟื้นฟูวิชาการ

รววัฒน์ จันทรพัฒนะ*

Chanpattana W. Use of magnesium sulfate in delirium tremens : report of 4 cases and review of the literatures. Chula Med J 1989 Oct; 33(10) : 781-789

This paper reports therapeutic efficacy of parenteral magnesium sulfate in treatment of delirium tremens (DT). Four cases of DT diagnosed by DSM III-R criteria were treated with 8 gm. of magnesium sulfate perday intramuscularly in 4 divided doses for 3-4 days. All clinical symptoms were well controlled without serious side effects. The use of benzodiazepines which has many considerable side effects can be avoided and the length of hospital stay can also be reduced. This report supports the use of magnesium sulfate replacement therapy for DT.

Reprint request : Chanpattana W, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. May 22, 1989.

กลุ่มอาการหยุดสุรา (alcohol withdrawal syndrome, AWS) เกิดจากการหยุดหรือลดปริมาณการดื่มในผู้ที่ดื่มสุราติดต่อกันมานาน พบมีระดับความรุนแรงของอาการแตกต่างกันได้มาก ซึ่งขึ้นกับปริมาณสุราที่ใช้และระยะเวลาที่ดื่ม⁽¹⁻¹⁰⁾ ที่พบบ่อยเป็นกลุ่มที่มีอาการไม่รุนแรง ซึ่งมี coarse tremors เป็นอาการสำคัญ⁽¹¹⁾ กลุ่มที่มีอาการรุนแรงที่สุดคือ delirium tremens (DT.) ซึ่งพบได้ร้อยละ 5-8 ของ AWS⁽²⁻⁴⁾ มีอาการสำคัญคือ delirium และ marked autonomic hyperactivity⁽¹¹⁾ มีอัตราการตายร้อยละ 5-15 ซึ่งจะเพิ่มเป็นร้อยละ 25-30 ถ้ามีอาการเจ็บป่วยที่สำคัญอื่น ๆ ร่วมด้วย^(4,5,12) Flink⁽¹³⁾ และคณะรายงานผู้ป่วย DT 30 ราย ที่มีระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำซึ่งมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการด้วย และตอบสนองต่อการรักษาด้วยแมกนีเซียมซัลเฟต และยังได้รายงานผู้ป่วย 3 ราย ที่ไม่มีประวัติดื่มสุรา ซึ่งเกิดมีลักษณะอาการของ DT โดยมีระดับซีรัมแมกนีเซียมต่ำ Flink ได้สรุปว่าอาการทางคลินิกน่าจะเกิดจากภาวะขาดแมกนีเซียมภายในเซลล์และ total body magnesium pool ไม่ใช่เกิดจากการมีแมกนีเซียมในเลือดต่ำเท่านั้น ซึ่งการศึกษาในระยะต่อมาสนับสนุนรายงานนี้^(3,6,9,14,-26)

ยาที่ใช้ในการรักษา AWS มีหลายชนิด ที่ใช้บ่อยคือกลุ่มเบนโซไดอะเซพีนซึ่งมีข้อเสียหลายประการได้แก่อายุครึ่งชีวิตยาว ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับจึงอาจเกิดพิษจากการสะสมของยาได้ โดยเฉพาะในคนสูงอายุหรือในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับไม่ดี มีอาการขาดยาของตัวมันเอง มีอันตรายจากการติดยา ต้องใช้ขนาดยาสูงทำให้มีอาการสับสนมากและการลดยาต้องค่อย ๆ กระทำไปจึงใช้เวลาการอยู่โรงพยาบาลนาน นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิดภาวะกดการหายใจได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี chronic obstructive pulmonary disease ยากลุ่มเบนโซไดอะเซพีน จึงมีข้อเสียมากพอควร^(2,5,12,14,27-30)

การใช้แมกนีเซียมซัลเฟตทำให้หลีกเลี่ยงข้อเสียดังกล่าวได้ มีการศึกษาหลายรายงานที่แสดงถึงประสิทธิภาพของแมกนีเซียมซัลเฟตในการรักษา DT^(6,13-16,31-35)

ยังไม่มีรายงานถึงผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย ในประเทศไทยไม่เคยมีรายงานเกี่ยวกับเรื่องนี้มาก่อน เพื่อเป็น clinical trial ของการใช้ยาแมกนีเซียมซัลเฟตในคนไทย โดยพิจารณาถึงผลดีและผลข้างเคียงของแมกนีเซียมซัลเฟตเพื่อจะได้รวบรวมเป็นแนวทางในการใช้ทดแทนยาในกลุ่มเบนโซไดอะเซพีนต่อไป ผู้รายงานจึงรายงานผู้ป่วย DT 4 รายที่ได้รับการรักษาด้วยแมกนีเซียมซัลเฟตในภาควิชาจิตเวชศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์

วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วยทั้ง 4 รายเป็นผู้ป่วยใน ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม DSM III-R criteria⁽¹¹⁾ ได้รับการตรวจสอบการวินิจฉัยจากอาจารย์ในภาควิชาอีก 2 ท่าน ไม่มีประวัติการชัก ประวัติโรคจิต ไม่มีประวัติหรือผลห้องปฏิบัติการที่แสดงถึง severe medical illness มีผู้ป่วยรายที่ 2 เพียงรายเดียวที่ได้รับ diazepam 10 mg เข้าเส้น 1 ครั้ง 7 ชม. ก่อนการศึกษา ผู้ป่วยที่เหลือไม่มีประวัติการใช้เบนโซไดอะเซพีนในระยะ 24 ชม. ก่อนการศึกษา ทุกรายได้รับการตรวจซีรัมแมกนีเซียมก่อนและหลังการให้แมกนีเซียมซัลเฟตครั้งสุดท้าย ใช้ 25% MgSo4 solution 8 cc. (2 gm) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 6 ชม. จนอาการ tremor หายไป และได้รับวิตามินบีรวมชนิดฉีดขนาด 100 mg ของ B1 เข้ากล้ามเนื้อวันละครั้ง ช่วงตลอดการรักษาไม่มีการใช้เบนโซไดอะเซพีน ผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินอาการทางคลินิกอย่างน้อยวันละครั้งทุกวันและได้รับการตรวจต่อไปอีก 24 ชม. หลังการรักษา นอกจากการตรวจร่างกายและตรวจสภาพจิตแล้ว ผู้ป่วยยังได้รับการประเมินภาวะความรู้สึกตัว โดยใช้ cognitive capacity screening examination (CCSE).⁽³⁶⁾ และประเมินความรุนแรงของอาการหยุดสุราโดยใช้ alcohol withdrawal scale (AWS).⁽³⁷⁾ ตามระยะเวลาดังกล่าวด้วย (ดู scales ในภาคผนวก)

ดูตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ภาคผนวก

I. ALCOHOL WITHDRAWAL SCALE (Cushman etal).

SCORE ITEMS	0	1	2	3
PR	< 80/min	80-100	101-120	> 120
BP (Systolic)	125-(18-30 yr) 135-(31-50 yr) 145-(50-60 yr)	Plus 10 mmHg	Plus 10-20	20
RR	< 16/min	16-25	26-35	> 35
TREMOR	none	palpable only	grossly visible in hands & fingers	generalized
DIAPHORESIS	absent	palm	palm & scalp	generalized
RESTLESSNESS	absent	+	pacing & agitated but calm when reassure	not calm by reassure

TOTAL SCORE 18

II. Cognitive Capacity Screening Examination

Examiner _____ Date _____

Instructions: Check items answered correctly. Write incorrect or unusual answers in space provided. If necessary, urge patient once to complete task.

Addressograph Plate

Introduction to patient: "I would like to ask you a few questions. Some you will find very easy and others may be very hard. Just do your best."

- | | |
|--|---|
| 1) What day of the week is this? _____ | 26) The opposite of large is _____ |
| 2) What month? _____ | 17) The opposite of hard is _____ |
| 3) What day of month? _____ | 18) An orange and a banana are both fruits. _____ |
| 4) What year? _____ | Red and blue are both _____ |
| 5) What place is this? _____ | 19) A penny and a dime are both _____ |
| 6) Repeat the number 8 7 2. _____ | 20) What were those words I asked you to _____ |
| 7) Say them backwards. _____ | remember? (HAT) _____ |
| 8) Repeat these numbers 6 3 7 1. _____ | 21) (CAR) _____ |

- 9) listen to these numbers 6 9 4. Count 1 through 10 out loud, then repeat 6 9 4. (Help if needed. Then use numbers 5 7 3.) _____
- 10) Listen to these numbers 8 1 4 3. Count 1 through 10 out loud, then repeat 8 1 4 3. _____
- 11) Beginning with Sunday, say the days of the week backwards. _____
- 12) 9 + 3 is _____
- 13) Add 6 (to the previous answer or "to 12"). _____
- 14) Take away 5 ("from 18"). Repeat these words after me and remember them, I will ask for them later: HAT, CAR, TREE, TWENTY-SIX. _____
- 15) The opposite of fast is slow. The opposite of up is _____
- 22) (TREE) _____
- 23) (TWENTY-SIX) _____
- 24) Take away 7 from 100, then take away 7 from what is left and keep going: 100-7 is _____
- 25) Minus 7 _____
- 26) Minus 7 (write down answers; check correct subtraction of 7) _____
- 27) Minus 7 _____
- 28) Minus 7 _____
- 29) Minus 7 _____
- 30) Minus 7 _____
- TOTAL CORRECT (maximum score = 30) _____

Patient's occupation (previous, if not employed) _____ Education _____ Age _____

Estimated intelligence (based on education, occupation, and history, not on test score):
Below average, Average, Above average _____

Patient was: Cooperative _____ Uncooperative _____ Depressed _____ Lethargic _____ Other _____

Medical diagnosis: _____

IF PATIENT'S SCORE IS LESS THAN 20, THE EXISTENCE OF DIMINISHED COGNITIVE CAPACITY IS PRESENT. THEREFORE, AN ORGANIC MENTAL SYNDROME SHOULD BE SUSPECTED AND THE FOLLOWING INFORMATION OBTAINED.

Temp. _____ BUN _____ Endocrine dysfunction? _____

B.P. _____ Glu _____ T_3 , T_4 , Ca, P, etc. _____

Hct _____ Po_2 _____ History of previous psychiatric difficulty _____

Na _____ Pco_2 _____ Drugs : _____

K _____ Steroids ? L-Dopa ? Amphetamines ? Tranquilizers ?
Digitalis ?

Cl _____

CO_2 _____ Focal neurological signs : _____

EEG _____

ECG _____ DIAGNOSIS : _____

Table 1. Some basic informations of the patients

PATIENT No	1	2	3	4
Age	49	58	38	41
Sex	male	male	male	female
Status	←	married		→
Occupation	sailor	waiter	carpenter	none
Years of consumption	25	30	15	12

ผลการรักษา

ผู้ป่วยทั้ง 4 ราย มาด้วยอาการอะอะอาละวาด เห็นภาพหลอน หูแว่ว มือสั่นมาก เสียการรับรู้เวลาสถานที่ และบุคคล เสียความจำระยะสั้น และความจำเฉพาะหน้า ให้การวินิจฉัยเป็น delirium tremens ผู้ป่วยรายที่ 4 มีประวัติ หลงลืมบ่อย ๆ ทำงานไม่ได้มา 1 ปี ผู้ป่วยรายที่ 1 และ 3 มีชัก 1 ครั้ง ผล EEG ของผู้ป่วยรายที่ 1 ผิดปกติเข้าได้รับ convulsive disorder ผู้ป่วยรายที่ 3 EEG ปกติ พบความ ผิดปกติของคลื่นหัวใจในผู้ป่วยรายที่ 2 เพียงรายเดียวเป็น non-specific ST-T changes บ่งชี้ถึง myocardial ischemia ค่าซีรัมแมกนีเซียมของผู้ป่วยรายที่ 1 และ 2 ปกติ ส่วนรายที่ 3 ตัวอย่างเลือดถูกเก็บไว้นานกว่า 48 ชม. ค่าแมกนีเซียมที่

ได้อาจเป็นผลรวมของไนซีรัมกับไนเม็ดเลือดแดงทำให้ค่าสูง ไปกว่าที่ควร ส่วนผลทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ แสดงไว้ใน ตารางที่ 2 พบว่า ผู้ป่วยรายที่ 1-3 มีการตอบสนองต่อการ รักษาดีและเร็วมาก (ตารางที่ 3) คือ delirium หายไปภายใน 24 ชม., อาการมือสั่น หายไปวันที่ 3, อาการอยู่ไม่ติด หายไปใน 1-2 วัน, CCSE score สูงขึ้นชัดเจน และ AWS score ลดลงภายใน 24 ชม. (ดูรูปที่ 1 และ 2) ผู้ป่วยรายที่ 4 มีประวัติ dementia ซึ่งอยู่ในกลุ่ม alcohol encephalopathy กลุ่มนี้มี magnesium pool ต่ำที่สุด, ตอบสนองต่อการรักษาช้าที่สุด^(16,25) โดยแม้ว่า delirium และอาการอยู่ไม่ติดถูกควบคุมได้ในวันที่ 3, อาการมือสั่น หายไปวันที่ 4 และ AWS score ลดลงอย่างสม่ำเสมอ แต่ CCSE score เพิ่มขึ้นช้ามากแม้ในวันที่ 9 score ก็ยังคงต่ำอยู่

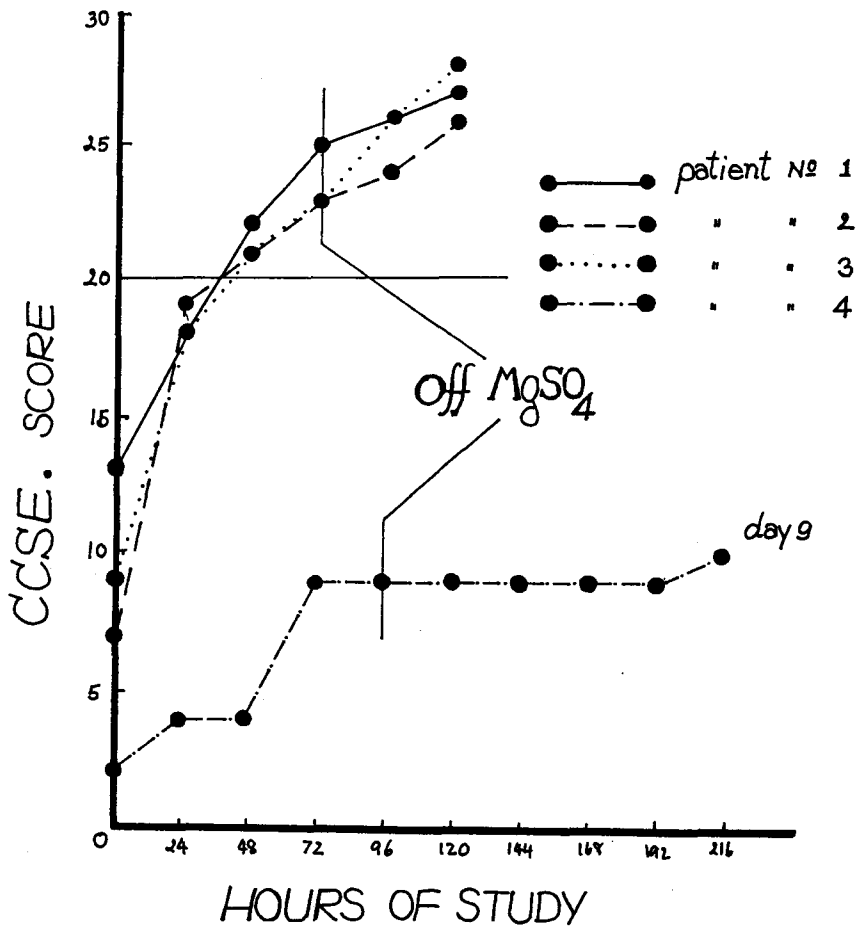


Figure 1. Change in CCSE. score (score 20 indicate diffuse cerebral dysfunction)³⁶

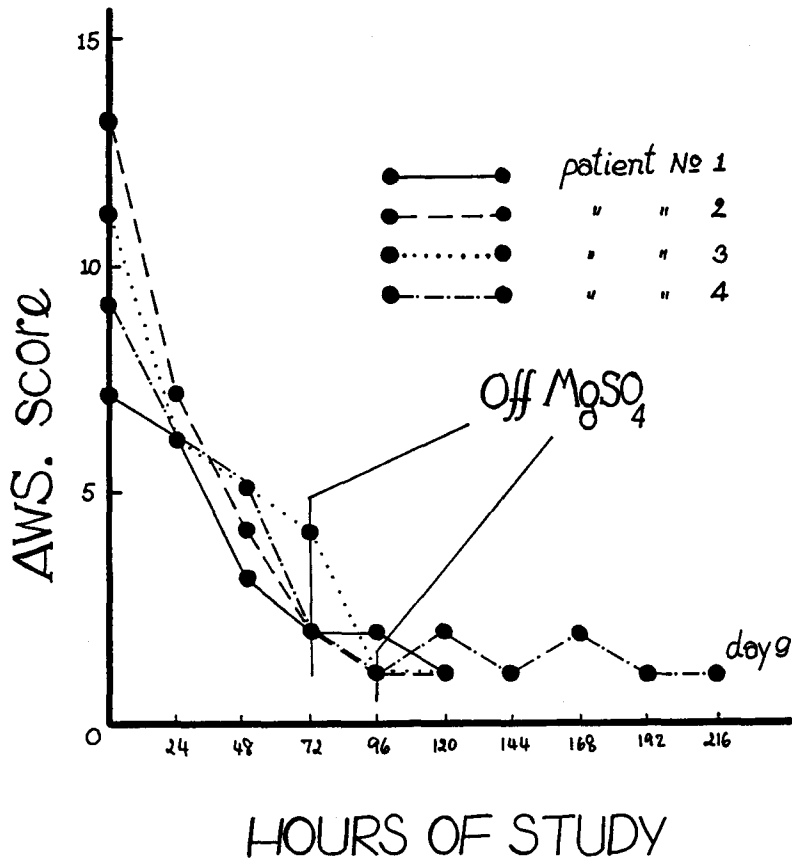


Figure 2. Change in AWS. score

Table 2. Laboratory findings

Patient No	Mg (meq/L)		K (meq/L)	Na (meq/L)	Cl (meq/L)	CO ₂ (meq/L)	BUN (meq/L)	Cr (meq/L)
	I	II						
1	0.8	1.5	4.1	140	98	29	11	0.8
2	0.7	1.8	3.4	143	94	30	37	2.0
3	1.4	1.5	4.7	138	96	11	7	-
4	-*	0.7	3.0	138	97	22	52	0.8

* - specimen was lost

serum Mg I - value before treatment

I - value after treatment

Table 3. Major clinical symptoms and response to treatment

PATIENT No.	DELIRIUM			TREMOR			RESTLESS			SEIZURE	
	ONSET (hr)	DURATION (days)	RESPONSE (days)	ONSET (hr)	DURATION (days)	RESPONSE (days)	ONSET (hr)	DURATION (days)	RESPONSE (days)	ONSET (hr)	NUMBER
1	32	3	1	24	5	3	24	5	2	28	1
2	48	3	1	24	6	3	24	5	2	-	-
3	36	2	1	30	4	3	36	2	1	28	1
4	48	4	3	12	7	4	12	4	3	-	-

วิจารณ์

การกระจายของแมกนีเซียมในร่างกายส่วนใหญ่ อยู่ภายในเซลล์โดยอยู่ในกระดูกถึง 2 ใน 3 ของปริมาณ แมกนีเซียมทั้งหมดในร่างกาย^(19,22-24) และเป็นส่วนที่คงที่ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง⁽²²⁾ อยู่ในกล้ามเนื้อลาย ประมาณ ร้อยละ 20^(16,22,24) ที่เหลืออยู่ในสมอง^(19,24) เม็ดเลือดแดง^(16,22,23) ตับและไต⁽¹⁹⁾ มีปริมาณน้อยมากที่อยู่ภายนอก เซลล์ ค่าซีรัมแมกนีเซียมจึงมีได้บอกปริมาณแมกนีเซียมทั้งหมดในร่างกาย และไม่พบความสัมพันธ์ของค่าแมกนีเซียมในซีรัมกับในกล้ามเนื้อลาย⁽²²⁾ และใน cerebrospinal

fluid^(24,25) แมกนีเซียมเป็น essential intracellular cation มีหน้าที่สำคัญคือ เป็นตัวกระตุ้น thiamine containing enzymes เช่น transketolase ซึ่งเป็นเอนไซม์ใน hexose monophosphate shunt ถ้าขาดจะไม่สามารถใช้วิตามิน B complex ได้^(14,15,38) แมกนีเซียมยังทำหน้าที่ maintain membrane stabilizing capacity ภาวะขาดแมกนีเซียมจะไปเพิ่ม excitability ของเซลล์ประสาทและกล้ามเนื้อ^(3,9,13-21,23) และการให้แมกนีเซียมจะลดอาการต่างๆ จากภาวะนี้ได้ อาการและอาการแสดงของภาวะแมกนีเซียมต่ำเหมือนกับอาการที่พบใน AWS^(13,14,19,39)

Table 4. Review use of MgSO₄

AUTHORS	YEARS	RECOMMENDED DOSES
Flink	2497	2 gm.IM qid for 3 days then 1 gm.IM qid for 2-4 days
Greenblatt	2518	1-2 gm.IM q 8h at least 3 doses
Hoes	2522	0.75 gmIV q 8h for 3 days
Tomb	2524	1-2 gm.IM qid for 2 days
Kolb	2525	up to 2 gm.IM qid for 3 days. then 1 gm.IM OD for 2-3 days
Embry	2530	1-2 gm.IM qid "as needed"

สาเหตุของภาวะแมกนีเซียมต่ำอาจเกิดจากภาวะทุพโภชนาการ^(22,23) แอลกอฮอล์ทำให้แมกนีเซียมถูกขับออกทางไตเพิ่มขึ้น^(16,22) และมีการทำงานผิดปกติของไต⁽²⁰⁾ หรือจาก β -adrenergic stimulation ทำให้มีการ shift ของแมกนีเซียมเข้าสู่เซลล์^(3,17,20,40-42) ในผู้ป่วยพิษสุราเรื้อรังมีการลดลงของแมกนีเซียมที่อยู่ภายในเซลล์ และซีรัมแมกนีเซียมต่ำซึ่งค่าจะยิ่งต่ำมากไปอีกในผู้ป่วยที่เกิดอาการ AWS^(14-16,20,23,25) Flink และคณะ⁽¹³⁾ เสนอว่าในรายที่มีอาการรุนแรงควรใช้แมกนีเซียมซัลเฟตขนาด 2 กรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อละ 4 ครั้งติดต่อกัน 3 วัน และตามด้วยขนาด 1 กรัม ฉีดวันละ 4 ครั้งอีก 2-4 วัน (ตารางที่ 4) ส่วนรายงานอื่น ๆ ได้ผลการรักษาดีโดยใช้ขนาดและระยะเวลาการให้

แตกต่างกันไป มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี heart block และใน overt renal failure แมกนีเซียมถูกกำจัดโดยไตได้อย่างรวดเร็ว ถ้าการทำงานของไตปกติมักไม่เกิดปัญหา hypermagnesemia⁽¹⁴⁾ ในการศึกษาผู้ป่วยรายนี้ใช้อาการ tremor เป็นตัวกำหนดระยะเวลาการให้แมกนีเซียมซัลเฟต

จากรายงานนี้ที่ทุกรายไม่พบอาการข้างเคียงที่อันตรายของแมกนีเซียมซัลเฟต เพียงพบอาการปวดบริเวณที่ฉีดยาเท่านั้น จากการศึกษานี้เห็นได้ว่าการให้แมกนีเซียมซัลเฟตควบคุมอาการต่าง ๆ ได้อย่างดีและรวดเร็ว การหยุดยาสามารถกระทำได้ทันทีที่อาการหยุดสุราหายไปทำให้การจำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาลทำได้รวดเร็วและปลอดภัย

สรุปและข้อเสนอแนะ

ได้รายงานการใช้แมกนีเซียมซัลเฟตในการรักษาผู้ป่วย delirium tremens 4 ราย โดยใช้แมกนีเซียมซัลเฟตขนาด 8 กรัมต่อวัน แบ่งฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 6 ชม. ติดต่อกัน 3-4 วัน ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ ไม่พบผลข้างเคียงที่อันตราย ทำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มเบนโซไดอะเซปีน ซึ่งมีข้อเสียหลายประการได้และลดระยะเวลาการอยู่ในโรงพยาบาลซึ่งเป็นการลดค่าใช้จ่ายได้อย่างมาก การรักษา delirium

tremens ด้วยแมกนีเซียมซัลเฟตจึงน่าจะเป็นวิธีที่ค่อนข้างหนึ่งกิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบพระคุณ รศ.พญ.ภิรมย์ สุคนธาภิรมย์ฯ หัวหน้าภาควิชาจิตเวชศาสตร์ ที่ได้ให้โอกาสผู้รายงานทำการศึกษา และขอขอบพระคุณ รศ.นพ.อัมพล สุอำพัน และ อ.นพ.นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ ที่ได้ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่อผู้รายงานอย่างมาก

อ้างอิง

1. Isbell H. An experimental study of the etiology of "rum fits" and delirium tremens. *Quart J Stud Alcohol* 1955 Mar; 16 : 1-13
2. Kaplan HI, Sadock BJ. Alcoholism and alcohol psychoses. In : *Modern Synopsis of Comprehensive, Textbook of Psychiatry/IV*. 4th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1985. 414-27
3. Behnke RH. Recognition and management of alcohol withdrawal syndrome. *Hosp Pract* 1976 Nov; 11(1) : 79-84
4. Thompson WL. Management of alcohol withdrawal syndrome. *Arch Intern Med* 1978 Feb; 138(2) : 278-83
5. Brown CG. The alcohol withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med* 1982 May; 11(5) : 276-80
6. Kolb LC, Brodie HK. Alcoholic psychoses and alcoholism. In : *Modern Clinical Psychiatry*. 10th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1982. 616-42

7. Victor M. Neurological disorders due to alcoholism. Part 1 : Alcoholic intoxication and withdrawal. *Neurology Neurosurgery update series* 1982. 2-8
8. West LJ. UCLA conference. Alcoholism. *Ann Intern Med* 1984 Mar; 100(3) : 405-15
9. Victor M. The alcohol withdrawal syndrome : theory and practice. *Postgrad Med* 1970 Apr; 47(4) : 68-72
10. Linnoila M, Mefford I, Nutt D, Adinoff B. NIH conference. Alcohol withdrawal and noradrenergic function. *Ann Intern Med* 1987 Dec; 107(6) : 875-89
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, revised. 3rd ed., Washington DC : American Psychiatric Association, 1987.
12. Thompson WL, Johnson AD, Maddrey WL. Diazepam and paraldehyde for treatment of severe delirium tremens : controlled trial. *Ann Intern Med* 1975 Feb; 82(2) : 175-80

13. Flink EB, Stutzman FL, Anderson AR, Konig T, Fraser R. Magnesium deficiency after prolonged parenteral fluid administration and after chronic alcoholism complicated by delirium tremens. *J Lab Clin Med* 1954 Feb ; 43(2) : 169-83
14. Embry CK, Lippmann S. Use of magnesium sulfate in alcohol withdrawal. *AFP* 1987 May ; 35(5) : 167-70
15. Hoes MJ. The significance of the serum levels of vitamin B₁ and magnesium in delirium tremens and alcoholism. *J Clin Psychiatry* 1979 Nov; 40(11) : 476-9
16. Stendig-Lindberg G. Hypomagnesemia in alcohol encephalopathies. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50 : 465-80
17. Wolfe SM, Victor M. The relationship of hypomagnesemia and alkalosis to alcohol withdrawal symptoms. *Ann NY Acad Sci* 1969; 162 : 973-84
18. Victor M. The role of hypomagnesemia and respiratory alkalosis in the genesis of alcohol withdrawal Symptoms. *Ann NY Acad Sci* 1973; 215 : 235-48
19. Hall RC, Joffe JR. Hypomagnesemia : physical and psychiatric symptoms. *JAMA* 1973 Jun 25; 224(13) : 1749-51
20. De Marchi S, Cecchin E. Hypomagnesemia and increased sympathetic nervous system activity in the alcohol withdrawal syndrome. *Clin Sci* 1987 Oct; 73(4) : 447
21. Bogden JD, Troiano RA. Plasma calcium, copper, magnesium and zinc concentrations in patients with the alcohol withdrawal syndrome. *Clin Chem* 1978; 24(9) : 1553-66
22. Lim P, Jacob E. Magnesium status of alcoholics patients. *Metabolism* 1972 Nov; 21(11) : 1045-51
23. Wacker WE, Parisi AF. Magnesium metabolism. *N Engl J Med* 1968 Mar 28; 278(13) : 712-7
24. Kaysen G, Noth RH. The effects of alcohol on blood pressure and electrolytes. *Med Clin North Am* 1984 Jan; 68(1) : 221-46
25. Kramp P, Hemmingsen R, Rafaelsen OJ. Magnesium concentrations in blood and cerebrospinal fluid during delirium tremens. *Psychiatry Res* 1979; 1 : 161-71
26. Wadstein J, Skude G. Does hypokalemia precede delirium tremens. *Lancet* 1978 Sep 9; 2(8089) : 549-50
27. Harvey SC. Hypnotic and sedatives : Benzodiazepine. In : Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics. 6thed. Bristol; Macmillan Publishing, 1980. 339-75
28. Baumgartner GR, Rowen RC. Clonidine VS. Chlordiazepoxide in the management of acute alcohol withdrawal syndrome. *Arch Intern Med* 1987 Jul; 147(7) : 1223-6
29. Baumgartner GR. Clonidine VS. chlordiazepoxide in acute alcohol withdrawal. *South Med J* 1988 Jan; 81(1) : 56-60
30. Rosenbloom A. Emerging treatment option in the alcohol withdrawal syndrome. *J Clin Psychiatry* 1988 Dec; 49(12) Suppl : 28-31
31. Cline WB, Coleman JV. The treatment of delirium tremens. *JAMA* 1936 Aug 8; 107(6) : 404-9
32. Delmas-Marsalet, Lafon, Faure. Traitement du delirium tremens par le sulfate de magnesie intraveineux. *Rev Neurol* 1941; 73 : 598
33. Sullivan JF, Wolpert PW, Williams R, Egan JD. Serum magnesium in chronic alcoholism. *Ann NY Acad Sci* 1969; 162 : 947-62
34. Greenblatt D, Shader RI. Treatment of alcohol withdrawal Syndrome. In : Shader RI, ed. *Manual of Psychiatric Therapeutics : Practical Psychopharmacology and Psychiatry*. Boston : Little, Brown, 1975.
35. Tomb DA. *Psychiatry for the house officer*. Baltimore : Williams & Wilkins, 1981.
36. Jacobs JW, Bernhard MR, Delgado A, Strain JJ. Screening for organic mental syndromes in the medically ill. *Ann Intern Med* 1977 Jan; 86(1) : 40-46
37. Cushman P, Forbes R, Lerner W, Stewart M. Alcohol withdrawal syndrome : clinical management with Lofexidine. *Alcohol Clin Exp Res* 1985 Mar-Apr; 9(2) : 103-8
38. Traviesa DC. Magnesium deficiency : a possible cause of thiamine refractoriness in Wernicke-Korsakoff encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974 Aug; 37(8) : 959-62
39. Hirschfelder AD. Clinical manifestations of high and low plasma magnesium : dangers of epsom salt purgation in nephritis. *JAMA* 1934 Apr 7; 102(14) : 1138-41
40. Airaksinen, Peura P. Mechanisms of alcohol withdrawal syndrome. *Med Biol* 1987; 65(2-3) : 105-12
41. Manhem P, Nilsson LH, Moberg A, Wadstein J, Hokfelt B. Alcohol withdrawal : effects of clonidine treatment on sympathetic activity, the renin-aldosterone system, and clinical symptoms. *Alcoholism* 1985 May-Jun; 9(3) : 238-43
42. Richter D. Anomalies in the function of dopamine system in ethanol-withdrawn animals. In : *Addiction and Brain Damage*. Baltimore : University Park Press, 1980. 129-40