

알코올 금단 섬망 발생의 예측

연세대학교 의과대학 정신과학교실

이충현 · 이 은 · 박성혁 · 정승용 · 박상진 · 석정호 · 남궁기

Prediction of the Development of Alcohol Withdrawal Delirium

Choong Heon Lee, MD, Eun Lee, MD, Sung-Hyouk Park, MD, Seung-Yong Jung, MD,
Sang-Jin Park, MD, Jeong Ho Soek, MD and Kee Namkoong, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Objectives : Alcohol withdrawal delirium is a serious clinical condition with high mortality rate if not treated. This study was to examine whether readily available clinical variables can predict the development of alcohol withdrawal delirium.

Methods : The authors performed a retrospective study by reviewing charts of 566 patients who had been admitted for alcohol dependence. The cases were divided into two groups: delirium group ($n=40$) and control group ($n=40$). We compared baseline characteristics and serum analysis data at admission between two groups. We used logistic regression to predict risk factors for alcohol withdrawal delirium among potential risk factors.

Results : The delirium group had significantly lower hemoglobin, hematocrit, platelet counts, and potassium level than control group. Presence of previous withdrawal delirium history, AST, GGTP, and bilirubin level of delirium group were significantly higher than those of control group. Among potential risk factors, past history of withdrawal delirium, decreased hemoglobin, elevated bilirubin level, and number of previous detoxification were predictable factors of the development of alcohol withdrawal delirium by 72.5%.

Conclusion : Our results suggest that the information obtained at admission can be useful to predict the development of alcohol withdrawal delirium. Also, it makes the individualization of detoxification strategies possible. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2004;43(5):559-563)

KEY WORDS : Alcohol withdrawal delirium · Risk factor.

서 론

알코올 금단은 알코올의 섭취를 중단하였거나 줄였을 때 나타나는 행동 및 생리적, 인지적 상태의 변화이다. 대부분의 금단 증상은 경미한 정도이며, 손과 혀 등의 진전과 오심, 자율신경계의 항진 등이다.¹⁾ 심한 경우, 금단 섬망이나 금단 경련과 같은 중상이 발생할 수 있으며 피로, 영양 결핍, 신체 질환, 우울 등에 의해 악화될 수 있다.^{2,3)} 알코올 금단 섬망은 단주 후 1~4일 째에 나타나며 금단 경련과 더불어 가장 심각한 금단 증상이며 섬망 증상과 함께

접수일자 : 2004년 5월 20일 / 심사완료 : 2004년 7월 1일

Address for correspondence

Kee Namkoong, M.D. Department of Psychiatry, College of Medicine, Yonsei University, Dogok 1-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel : +82.2-3497-3342, Fax : +82.2-3462-4304

E-mail : keen@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문의 요지는 2001년 10월 대한신경정신의학회 제 44 차 추계학술대회에서 포스터 발표되었음.

자율신경계 항진, 지각 이상이 동반되는 것이 특징이다. 알코올 금단 섬망은 치명적인 질환으로 입원한 알코올 의존 환자의 약 5%에서 발생하고, 치료받지 않을 경우 20%의 높은 사망률을 보인다. 따라서, 알코올 금단 섬망은 반드시 입원 치료를 해야 하는 심각한 상태이다.

기존의 알코올 금단 섬망의 위험 인자에 대한 연구에서는 다양하고 상반된 결과들이 보고 되었다. 일반적으로 금단 섬망은 5년에서 15년 이상의 폭음형(binge type)의 음주형태를 가진 30~40대 이상에서 발생하며 동반된 신체 질환이 있는 경우 더 잘 발생한다.²⁾ 한편 혈청 전해질 농도의 감소, 혈중 Alanine aminotransferase(ALT) 및 gamma-glutamyl transpeptidase(GGTP) 농도의 증가, 운동실조(ataxia)와 다발신경병증(polyneuropathy)이 금단 섬망의 예측인자라는 보고가 있으며,⁴⁾ 또 다른 연구에서는⁵⁾ 금단 섭취의 횟수 및 일일 음주량을 위험인자로 보고하였다. 그밖에, 마지막 음주로부터의 경과 시간이 길

수록, 그리고 병발한 급성 내과 질환이 있는 경우가 금단 섬망의 위험인자라고 한 연구⁶⁾와 매일 음주 형태(daily drinking pattern), 금단 섬망 및 금단 경련의 과거력이 금단 섬망의 예측인자라고 보고하였다.⁷⁾ 이처럼 다양한 결과는 후향적 연구 설계로 인한 정보 수집의 한계, 연구 대상의 다양성, 자료 조사 방법의 차이 등에 기인한다. 이처럼 알코올 금단 섬망의 예측 인자에 대한 체계적인 연구는 아직 부족한 실정이다. 해독 치료 초기에 금단 섬망과 같은 심각한 금단 증상을 미리 예측할 수 있다면, 금단 섬망의 위험도가 높은 경우에는 적절한 치료로 금단 섬망의 발생을 예방할 수 있고, 위험도가 낮은 환자에게는 벤조다이아제핀의 불필요한 투여를 줄일 수 있을 것이다.

본 연구는 알코올 의존 치료를 위해 입원한 환자의 병록지를 바탕으로 후향적 연구로서 구성하였다. 알코올 금단 섬망의 발생 유무에 따라 연구 대상을 섬망군과 대조군으로 나누고 사회인구학적 변인, 음주 관련 변인, 입원 초 시 행한 임상병리 검사 결과를 비교하였다. 두 군 간의 차이를 보이는 독립 변수들이 금단 섬망의 발생을 얼마나 설명하는지를 알아보았다.

방 법

연구대상

1997년 5월부터 2001년 5월까지 일 정신병원에서 2인의 정신과 의사에 의해 정신 장애의 진단 및 통계편람 제4판⁸⁾의 진단 기준에 따라 알코올 의존으로 진단을 받고, 입원 치료를 받았던 환자 566명의 의무 기록을 대상으로 하였다. 기질성 정신장애, 주요 정신증, 정신 지체, 카페인과 니코틴을 제외한 다른 약물 남용의 진단이 동반된 환자는 제외하였다.

알코올 금단 섬망의 유무에 따라 알코올 금단 섬망군(이하 섬망군)과 대조군으로 나누었다. 독립 변수가 금단 섬망의 발생에 미치는 영향을 검증하기 위하여 입원 당시 이미 금단 섬망이 있었던 6명을 제외하여 섬망군은 총 40명이었다(남자 37명, 여자 3명). 이는 전체 알코올 의존 입원 환자의 7%에 해당하였다. 섬망이 발생하지 않은 환자 520명은 나이, 성별, 음주 기간, 음주 형태에 있어 섬망군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서, 520명 중 섬망군과 나이, 성별, 음주 기간, 음주 형태를 짹짓기 표본으로 40명의 환자를 무작위로 선택하여 대조군으로 삼았다.

연구방법

연구 대상의 사회인구학적 변인, 음주 관련 변인, 입원 당시의 일반 혈액 검사, 간기능 검사, 전해질 검사 소견을 조사하였다. 입원 환자 중 한 번의 입원으로 끝난 경우는 그 당시의 병록지를 조사하였고 한 환자가 조사 기간 중 2회 이상 입원한 경우는 첫 번째 입원 기간 동안의 병록지로 자료를 분석하였다.

자료분석

섬망군과 대조군 사이에 조사한 독립 변수들의 차이가 있는지 알아보기 위하여 t 검정 및 카이제곱 검정을 시행하였다. 각각의 변수들이 금단 섬망의 발생을 얼마나 잘 설명할 수 있는지를 알아보기 위해서 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 우선, 일변량 분석(univariate analysis)에서 두 군간에 유의한 차이를 보였던 변인 즉, 일반혈액 검사 중 혈색소(hemoglobin)와 간기능 지수중에서는 빌리루빈을 예측 변수에 포함시켰다. 또 금단 압화가 반복됨에 따라 금단 증상의 심각도가 악화되고 금단 섬망 및 경련의 발생이 증가한다는 이전 연구들을^{5,9~11)} 고려하여

Table 1. Clinical characteristics of subjects

	Delirium group (n=40)	Control group (n=40)	t/χ ²	p
Age (years)	46 ± 9.8	46 ± 9.8	0.000	1.000
Sex (M/F)	37/3	37/3	0.000	1.000
Duration of drinking (years)*	14.1±10.1	13.3±10.0	0.366	0.715
Duration of education (years)*	10.9± 4.2	11.2± 3.6	-0.375	0.709
Drinking pattern (%)				
Continuous	87.5	87.5	0.000	1.000
Binge	12.5	12.5		
Number of prior detoxification*	3.3± 7.0	1.6± 2.7	1.44	0.154
History of alcohol withdrawal delirium (%)	35	7.5	9.038	0.005
History of alcohol withdrawal seizure (%)	25	15	1.250	0.402
History of medical illness (%)	33	35	0.056	1.000
History of head trauma (%)	13	18	0.392	0.755

* : All values except for sex are mean±standard deviation. t : independent sample t-test, χ² : chi-square test

금단 섬망의 과거력과 이전 해독횟수를 예측변수에 포함 시켰다. 유의 수준은 0.05로 하였고, 모든 통계분석은 윈도우용 SPSS 10.0을 사용하여 수행하였다.

결 과

사회인구학적 변인, 음주관련 변인, 임상병리 검사 결과 비교

연구 대상의 평균 연령은 46세였고, 남자가 74명, 여자가 6명이었다. 섬망군이 대조군보다 섬망의 과거력의 존재 비율이 더 높았다. 해독 치료 횟수, 금단 경련의 과거력, 신체 질환의 과거력, 두부 외상의 과거력에는 차이가 없었다(Table 1). 일반혈액검사 결과, 섬망군은 대조군에 비해 혈색소, 적혈구 용적율, 혈소판 수치가 유의하게 낮았다. 간 기능검사 결과 중에서는 aspartate aminotransferase(A-ST), GGTP, 빌리루빈 농도가 섬망군에서 유의하게 높았으며, 전해질 중에서는 포타슘(potassium) 농도가 유의

하게 낮았다(Table 2).

로지스틱 회귀분석 모델에서의 위험인자

금단 섬망의 과거력, 혈색소, 빌리루빈, 해독 횟수가 포함된 모델이 얼마나 적합한지를 측정한 지표인 $-2 \log likelihood$ 는 85.546이었고 통계적으로 유의한 수준이었다 ($\chi^2=25.358$, $df=4$, $p=0.000$). 추정 모델의 평균 예측치는 72.5%로 금단 섬망 발생 환자 40명 중 32명(80%)을 금단 섬망이 발생하는 것으로 예측하였고, 금단 섬망이 발생하지 않은 40명 중 26명(65%)을 금단 섬망이 발생하지 않는 것으로 예측했다. 로지스틱 회귀 분석 모델 내에서 예측 요인들 중 금단 섬망의 과거력, 혈색소, 빌리루빈 농도가 금단 섬망의 발생에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 혈색소와 빌리루빈이 일정할 때 금단 섬망의 과거력이 있으면 없을 때보다 금단 섬망이 발생할 위험도가 5.86배나 높아졌다. 금단 섬망의 과거력과 빌리루빈이 일정할 때 혈색소가 1단위만큼 감소하면 금단

Table 2. Comparison of the hematology, the blood chemistry, and the electrolytes

	Delirium group (n=40)	Control group (n=40)	t	p
Hemoglobin (g/dl)	12.9±1.36	14.0±1.62	3.221	0.002
Hematocrit (%)	38.6±4.42	42.3±5.13	3.521	0.001
MCV (μ l ³ /dl)	95.4±4.64	94.1±5.02	-1.161	0.249
Platlet (10^3 /dl)	183±102	230±85	2.198	0.031
AST (IU/L)	107±79	74±63	-2.074	0.042
ALT (IU/L)	55±50	49±41	-0.560	0.577
GGTP (IU/L)	328±343	185±198	-2.231	0.029
Bilirubin (g/dl)	1.7±1.1	1.1±0.6	-2.654	0.010
NH ₃ (μ g/dl)	149±58	128±40	-1.825	0.072
Albumin (g/dl)	3.9±0.4	4.1±0.5	1.824	0.072
BUN (mg/dl)	10.2±5.5	11.7±4.9	1.336	0.185
Creatinine (mg/dl)	0.95±0.68	0.87±0.19	-0.712	0.478
Amylase (U/dl)	150±133	97±68	-1.660	0.107
Sodium (mmol/L)	142±5	144±3	1.805	0.075
Potassium (mmol/L)	3.57±0.57	3.82±0.41	2.234	0.028

MCV : mean corpuscular volume, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, GGTP : gamma-glutamyl transpeptidase, BUN : blood urea nitrogen, t : independent sample t-test

Table 3. The prediction of alcohol withdrawal delirium using logistic regression analysis

	B	S.E.	Wald	df	p	Exp (B)* (C.I.†)
History of withdrawal delirium	1.768	0.745	5.630	1	0.018	5.859 (1.360–25.245)
Hemoglobin	-0.418	0.187	4.981	1	0.026	0.658 (0.456–0.950)
Bilirubin	0.783	0.343	5.222	1	0.022	2.188 (1.118–4.283)
Number of prior detoxification	0.105	0.074	1.992	1	0.158	1.110 (0.960–1.284)
Constant	3.978	2.600	2.341	1	0.126	53.428

* : odds ratio, † : confidence interval

섬망의 발생 확률이 1.52배 증가하였다. 그리고 금단 섬망의 과거력과 혈색소가 일정할 때 빌리루빈이 1 단위 증가하면 금단 섬망의 발생 확률이 2.1배 증가하였다(Table 3).

고 질

본 연구의 결과 입원 당시 시행한 병력 조사와 임상병리 검사 즉, 금단 섬망의 과거력, 혈색소 및 빌리루빈 농도와 해독치료의 횟수 등을 이용하여 알코올 금단 섬망의 발생을 72.5%정도 예측할 수 있었다. 금단 섬망의 과거력이 금단 섬망 발생의 예측인자라는 결과는 이전의 연구와도 일치하는 소견이다.^{7,12)} 연구대상 중 금단 섬망의 과거력이 있었던 환자는 17명이었는데 그중 14명에게서 금단 섬망이 발생하였다. 로지스틱 회귀 분석으로 추정한 모델에 의하면 금단 섬망의 과거력이 있는 환자는 없는 경우에 비해 섬망 발생의 위험도가 약 여섯 배나 높았다. 금단 섬망의 과거력이 위험인자라는 결과는 점화 이론(kindling theory)으로 설명될 수 있다. 점화 이론이란 금단 증상을 반복하여 겪으면서 뇌세포의 흥분성(neuronal excitability)의 변화가 일어나 점차 금단 증상이 심해진다는 것이다.¹³⁾ 점화 이론은 간질에 대한 연구에서 유래되었으며 금단 삽화의 반복에 따라 금단 증상의 심각도가 악화되고 금단 섬망 및 경련이 더 잘 발생한다는 결과가 여러 연구에서 밝혀졌다.^{5,11,14)} 본 연구에서 해독치료의 횟수는 섬망 발생 유무에 따라 차이가 없었는데, 아마도 해독치료의 횟수가 금단 삽화의 반복을 직접적으로 반영하지 못했기 때문인 것 같다.

많은 연구에서 간질환과 금단 섬망 발생의 높은 연관을 보고하고 있다.^{4,14~16)} 본 연구에서 섬망군의 혈중 AST, 빌리루빈, GGTP 수치가 대조군보다 유의하게 높았다. 로지스틱 회귀 분석 시행시 빌리루빈을 예측변수로 삼았는데 이는 ALT와 AST는 수치만으로는 예후 판정의 유용성이 없으며 프로트롬빈 시간이나 빌리루빈이 알코올성 간질환의 심각도를 잘 반영하고 예후에 중요하다는 이전의 연구 결과¹⁷⁾를 참조한 것이었다. 로지스틱 회귀 분석 결과, 혈중 빌리루빈 농도가 금단 섬망 발생을 예측하는 의미있는 변인으로 나타난 본 연구의 결과는 간질환이 심할수록 금단 섬망이 더 잘 발생한다는 이전의 연구 결과와 일치한다.

일반혈액검사 중 혈색소와 적혈구 용적율, 혈소판 수치가 유의한 위험인자로 밝혀졌다. 이중 혈색소와 적혈구 용적율($r=0.982$, $p<0.01$), 혈색소와 혈소판($r=0.274$, $p<0.05$), 적혈구 용적율과 혈소판($r=0.293$, $p<0.05$)은 서로 정적 상관을 보여 임상적으로 중요하고 혈액학적 검사를 대표

한다고 판단되는 혈색소를 로지스틱 회귀분석의 예측변수로 선택하였다. 빈혈과 금단 섬망과의 관계는 다른 연구자들에 의해서도 밝혀졌다.^{18,19)} Hemmingsen과 Kramp¹⁹⁾는 혈색소의 감소가 수액 공급 때문에 생긴 혈액 희석 현상이라고 하였다. 그러나, 본 연구에서는 섬망군과 대조군 모두 수액을 공급받은 상태에서 섬망군의 혈색소 농도가 대조군보다 낮을 뿐 아니라 정상 범위보다도 낮았다. 본 연구에서 금단 섬망군이 보인 빈혈은 혈액 희석 때문이라기보다는 지속된 알코올 섭취로 인한 골수의 혈액 생성 억제와 영양 섭취가 제대로 되지 않은 결과로 해석된다.²⁰⁾ 뇌 혈류량과 뇌의 산소 공급이 금단 섬망 발생의 중요한 인자라는 주장도 있었다.²¹⁾ 빈혈과 탈수가 동반된 경우 뇌의 산소 공급이 더욱 어려워지는데 이것이 알코올 금단 증상 발생과 관련되는 GABA, glutamate, 칼슘통로체계(calcium channel system)의 기능 이상에 영향을 줄 것이며 이것이 금단 섬망의 발생과 연관될 것이다.

본 연구에서 섬망군의 혈중 포타슘 농도가 대조군보다 유의하게 낮았는데 이는 몇몇 연구 결과에도 부합하는 소견이다.^{4,22)} 혈중 전해질 농도의 이상이 금단 섬망의 발생과 어떠한 기전으로 연관되는지에 대해서는 아직까지 밝혀져 있지 않다. 저삼투압, 바소프레신의 반동 상승, 포타슘의 과도한 세포내 이동 등의 가능성성이 제기된 바 있다. 저포타슘혈증(hypokalemia)으로 섬망이 발생했을 가능성도 있지만, 섬망군의 포타슘 농도는 직접적인 영향으로 섬망을 발생시킬 만큼 낮지 않았다. 소변내 포타슘 배출의 상승이나 산염기 상태의 불균형이 있는데도 유발된 포타슘 농도의 감소가 금단 섬망의 위험인자였다는 연구결과²²⁾로 볼 때, 낮은 포타슘 농도 자체가 금단 섬망의 위험인자로 여겨진다. 따라서, 낮은 포타슘 농도를 교정하는 것은 금단 섬망 예방에 중요할 것이다.

본 연구가 이전 연구와 다른 점은 대상군 사이에 신체 질환의 유무에 따른 금단 섬망 발생의 차이가 나타나지 않았다는 것이다. 금단 섬망과 관련된다고 알려진 신체 문제들로는 관상동맥질환, 감염, 외상, 수술 등이 있다.^{6,16)} 그러나, 이들 연구는 모두 종합병원 입원 환자들을 대상으로 하였으며, 따라서 신체 질환에 의해 섬망이 발생한 환자가 알코올 금단 섬망군에 포함되었을 수 있다. 이와는 대조적으로, 본 연구에서는 심각한 신체 질환을 가진 환자들을 연구 대상에서 배제함으로써, 알코올 금단에 의한 섬망 발생의 위험인자를 알아보는 데에, 좀더 신뢰할 수 있는 결과를 보고할 수 있었을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로 첫째, 후향적 설계 연구에서 자료 수집에 한계가 있었다. 이 때문에 신뢰할 수 있는 정보의

종류와 범위가 한정되었고, 이전 연구에서 보고된 위험 변인과의 비교가 불가능하였다. 둘째, 정신과 병동에서 입원 치료를 받는 알코올 의존 환자만을 대상으로 하였으므로 다양한 알코올 의존 환자를 대표하지 못하였을 수 있다. 그러나, 심각한 신체 질환을 동반한 환자가 연구 대상에서 배제되어 오히려 신체 질환으로 인한 섬망이 연구에 포함되었을 가능성이 줄었다. 추후의 연구에서는 다양한 집단에서 전향적 연구 설계를 통하여 금단 섬망 발생의 위험 인자와 맞춤 해독치료의 결과를 알아보는 연구가 필요하겠다.

결 론

알코올 의존 환자의 입원 첫날 시행한 혈색소, 적혈구용 적율, 혈소판, 포타슘 농도는 이후 섬망이 발생한 환자군에서 그렇지 않았던 환자군에 비하여 유의하게 낮았고, AST, GGTP, 빌리루빈은 유의미하게 높았다. 금단 섬망의 과거력, 혈색소, 혈중 빌리루빈 농도, 이전 해독치료의 횟수를 통해 금단 섬망의 발생을 72.5%로 예측할 수 있었다. 입원시 시행하는 병력 조사와 임상병리 검사를 통한 알코올 금단 섬망 발생의 예측은 고위험군에게는 맞춤 치료를 제공하여 섬망 발생을 예방하게 할 것이고 저위험군에게는 벤조다이아제핀의 불필요한 사용을 줄이고 해독 치료 기간을 줄여줄 수 있을 것이다. 이전 연구와 달리 신체질환의 존재가 위험요인으로 나타나지 않았던 것은 신체 문제 가 적은 환자들만을 대상으로 하였기 때문일 수 있다. 따라서, 다양한 표본을 대상으로 한 전향적 연구가 앞으로 필요하겠다.

중심 단어 : 알코올 금단 섬망 · 위험인자.

REFERENCES

- 1) Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal: A meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA* 1997;278:144-151.
- 2) Sadock BJ, Sadock JA, editors. *Synopsis of psychiatry: behavioral science/clinical psychiatry*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.403-406.
- 3) Mack AH, Franklin JE, Frances RJ. Substance use disorders. In: Hales RE, Yudofsky SC, editors. *Textbook of clinical psychiatry*. 4th ed. Washington: The American Psychiatric Press;2003. p.317, 347-348.
- 4) Wetterling T, Kanitz RD, Veltrup C, Drissen M. Clinical Predictors of Alcohol Withdrawal Delirium. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18: 1100-1102.
- 5) Schuckit MA, Tipp TE, Reich T, Hesselbrock VM, Bucholz KK. The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects. *Addiction* 1995;90:1335-1347.
- 6) Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, Zhou XH, Dittus RS. Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med* 1996;11: 410-414.
- 7) Cushman P. Delirium tremens: update on an old disorder. *Postgrad Med* 1987;82:117-122.
- 8) American Psychiatric Association. *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Association;1994.
- 9) Brown ME, Anton RF, Malcolm R, Ballenger JC. Alcohol detoxification and withdrawal seizures: clinical support for a kindling hypothesis. *Biol Psychiatry* 1988;23:507-514.
- 10) Lechtenberg R, Worner TM. Seizure risk with recurrent alcohol detoxification. *Arch Neurol* 1990;47:535-538.
- 11) Lechtenberg R, Worner TM. Relative kindling effect of detoxification and non-detoxification admissions in alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1991;26:221-225.
- 12) Fiellin DA, O'Connor PG, Holmboe ES, Horwitz RI. Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Subst Abus* 2002;23:83-94.
- 13) Ballenger JC, Post RM. Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Br J Psychiatry* 1978;133:1-14.
- 14) Essardas Daryanani H, Santolaria FJ, Gonzalez Reimers E, Jorge JA, Batista Lopez N, Martin Hernandez F, et al. Alcoholic withdrawal syndrome and seizures. *Alcohol Alcohol* 1994;29:323-328.
- 15) Hersh D, Kranzler HR, Meyer RE. Persistent delirium following cessation of heavy alcohol consumption: diagnostic and treatment implications. *Am J Psychiatry* 1997;154:846-851.
- 16) Wojnar M, Bizoń Z, Wasilewski D. Assessment of the role of kindling in the pathogenesis of alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:204-208.
- 17) Menon KVN, Gores GJ, Shah VH. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of alcoholic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1021-1029.
- 18) Nielsen J. Delirium tremens in Copenhagen. *Acta Psychiatr Scand* 1965;187(Suppl):1-92.
- 19) Hemmingsson R, Kramp R. Haematological changes and state of hydration during delirium tremens and related clinical states. *Acta Psychiatr Scand* 1980;62:511-518.
- 20) Ballard HS. The hematologic complications of alcoholism. *Alcohol Health Res World* 1997;21:42-52.
- 21) Naranjo CA, Sellers EM. Clinical assessment and pharmacotherapy of the alcohol withdrawal syndrome. In: Galanter. editor. *Recent Developments in Alcoholism*. Vol. 4. New York: Plenum Press;1986. p.265-281.
- 22) Wadstein J, Skude G. Does hypokalemia precede delirium tremens? *Lancet* 1978;8089:549-550.