La Clinica Terapeutica

Estratto dal Vol. 137 Fasc. 3 - pagg. 191-197 15 Maggio 1991

A. Petracca - S. Michelini - G. Perugi - G. B. Cassano

La sindrome da astinenza da benzodiazepine

Problemi di diagnosi differenziale con depressione, attacchi di panico e ansia generalizzata

SOCIETA' EDITRICE UNIVERSO - VIA G.B. MORGAGNI, 1 - ROMA

La Clinica Terapeutica

ARTICOLI ORIGINALI

Alberto Petracca (*) - Stefano Michelini (**)
Giulio Perugi (**) - Giovanni Battista Cassano (**)
Servizio Salute Mentale, U.S.L. 19. La Spezia (*)
Responsabile: Dott. O. Valerio
Università degli Studi di Pisa (**)
Clinica Psichiatrica II
Direttore: Prof. G. B. Cassano

La sindrome da astinenza da benzodiazepine

Problemi di diagnosi differenziale con depressione, attacchi di panico e ansia generalizzata

Key words: Benzodiazepines - Benzodiazepine withdrawal syndrome - Depression - Panic disorder - Anxiety

L'astinenza da benzodiazepine (BDZ) è una sindrome ben definita, caratterizzata da una insorgenza, un decorso e una remissione prevedibili e da un quadro clinico in cui si riconoscono sintomi psichici, somatici e dispercettivi.

La sintomatologia compare entro 2-3 giorni dalla sospensione del farmaco, anche se a volte il periodo di latenza è più lungo in funzione della emivita della BDZ usata e dei suoi eventuali metaboliti (15).

Il decorso è caratterizzato da una fenomenica che raggiunge la sua gravità in breve tempo e che ha un apice a distanza di 7-15 giorni dalla sospensione (20). In seguito si assiste ad una remissione graduale dei sintomi, che si completa solitamente in 3-4 settimane, anche se disturbi del sonno o modificazioni EEGrafiche possono essere osservate per diverse settimane o mesi (2, 7).

Molte variabili possono modificare l'andamento di questo decorso: tra queste rivestono particolare importanza il tipo di BDZ usata, la durata del trattamento, le caratteristiche metaboliche soggettive, il disturbo psichiatrico preesistente, le modalità di sospensione (5, 14, 19, 24, 25, 26).

In particolare la patologia psichiatrica preesistente può modificare i sintomi della sospensione tanto da rendere difficile la diagnosi differenziale tra la sindrome di astinenza e la recrudescenza del disturbo precedente e per il quale gli ansiolitici erano stati prescritti.

Come nella sospensione da alcolici, anche in quella da BDZ si ha una sintomatologia

comprendente insonnia, tremori, astenia, sudorazione, tachicardia, ipertensione, irritabilità, nausea, convulsioni e stato confusionale (3, 4).

Nella Tabella 1 sono riportati i criteri del DSM-III-R per la diagnosi di Sindrome da Sospensione di Sedativi, Ansiolitici e Ipnotici (1). In letteratura (5, 9, 13, 18) vengono inoltre descritti come frequenti nella sospensione da ansiolitici anche fenomeni dispercettivi visivi, uditivi e olfattivi, depressione, ansia somatizzata ed episodi psicotici transitori (Tabella 2).

La presenza di crisi convulsive e di stati confusionali, osservabili nell'astinenza dopo prolungata assunzione di ansiolitici a dosi elevate, è fortemente indicativa di tale diagnosi, ma fortunatamente si tratta di evenienze che possono comparire solo nel 2% dei pazienti che sospendono il trattamento con ansiolitici (10, 22). L'insonnia, i tremori e l'ansia, seppure sintomi meno specifici, possono essere indicatori precoci di una sindrome da astinenza poiché compaiono in genere prima di altri sintomi (11).

In uno studio recente (23) è stata valutata la sindrome di astinenza in pazienti che assumevano BDZ da circa un anno a dosi terapeutiche, e la cui assunzione era stata sospesa gradualmente. I sintomi specifici (Tabella 3), molto importanti ai fini di una diagnosi differenziale corretta, quali i sintomi dispercettivi, soprattutto l'ipersensibilità alla luce e ai rumori, ma anche parestesie, formicolii o sensazione di « bucature di aghi », sono stati riscontrati in una percentuale alta di pazienti in sindrome d'astinenza.

L'umore depresso è risultato il sintomo più frequente e con una comparsa molto precoce, entro le due settimane dalla sospensione, anche se questo sintomo deve essere considerato meno specifico dei disturbi della percezione (Tabella 4).

Le malattie psichiche che più favoriscono una prolungata assunzione di BDZ sono i disturbi d'ansia e i disturbi dell'umore (Tabella 5) ed è anche per questo che i problemi relativi alla diagnosi differenziale con questi disturbi rappresentano un frequente ed importante quesito per il medico. Il 44% dei pazienti affetti da Disturbo d'Ansia Generaliz-

TABELLA 1. — *Astinenza non complicata da sedativi, ipnotici o ansiolitici. Criteri diagnostici del DSM-III-R.*

A) Cessazione dell'uso prolungato (parecchie settimane o più) di dosi moderate o pesanti di un sedativo, ipnotico o ansiolitico, o riduzione della quantità di sostanza usata, seguita dal almeno tre dei seguenti sintomi:
1) nausea o vomito
2) malessere o debolezza
3) iperattività del sistema nervoso autonomo, per esempio tachicardia e sudorazione.
4) ansietà o irritabilità
5) ipotensione ortostatica
6) tremone grossolano alle mani, della lingua e delle palpebre
7) insonnia marcata
8) crisi di grande male

B) Esclusione di ogni altro disturbo fisico, come Delirium da Astinenza da Sedativi, Ipnotici o Ansiolitici

NOTA: quando la diagnosi differenziale deve essere fatta in assenza di una chiara e dettagliata anamnesi, o di analisi tossicologiche sui liquidi organici, essa può essere qualificata come « Provvisoria ».

TABELLA 2. — *Sintomatologia dell'astinenza da BDZ.*

ansia	
insonnia	
irritabilità	
nausea	
palpitazioni	
cefalea	
tensione muscolare	
tremori	
disforia	
agitazione	Lader, 1983
tachicardia	
diaforesi	
anoressia	Hollister, 1961
depersonalizzazione	
sintomi gastrici	Fontaine, 1984
gusto metallico	Petursson, 1981
fotofobia	
iperacusia	
crisi convulsive	
stati confusionali	
percezione abnorme dei movimenti	
contratture muscolari	
riduzione della soglia percettiva agli stimoli sensoriali	
psicosi	

TABELLA 3. — *Sintomi specifici e non di astinenza da BDZ.*

Non specifici	Specifici
Depressione	Ipersensibilità ai rumori
Tremito	Formicolio
Vertigini	Ipersensibilità alla luce
Dolori muscolari	Occhi irritati
Nausea	Contrazioni muscolari involontarie
Senso di irrealtà	Sapore strano in bocca
Senso di debolezza	Ipersensibilità agli odori
Perdita della memoria	Ipersensibilità tattile
Inappetenza	Allucinazioni
Compromissione della funzione motoria	

Da Tyrer e coll., 1990

TABELLA 4. — *Frequenza e tempo di massimo punteggio dei fenomeni elencati nel questionario BWS durante sospensione delle benzodiazepine.*

Depressione	90%	2 settimane
Tremito	74%	6
Ipersensibilità acustica	63%	6
Vertigine	62%	2
Dolori muscolari	59%	8
Formicolio	57%	2
Nausea	54%	12
Senso di irrealtà	47%	2
Ipersensibilità alla luce	46%	10
Senso di debolezza	46%	12
Perdita della memoria	44%	12
Inappetenza	43%	10
Occhi irritati	40%	8
Contrazioni muscolari involontarie	40%	4
Strano sapore in bocca	40%	4
Ipersensibilità agli odori	25%	6
Ipersensibilità tattile	24%	12
Allucinazioni	24%	6
Compromissione della funzione motoria	16%	12

Da Tyrer e coll., 1990

zata sembrano essere «abusers» di BDZ; percentuali minori sono riscontrabili nel Disturbo da Attacchi di Panico, e ancora minori nei Disturbi Fobici e nel Disturbo Ossessivo-Compulsivo (21); in queste ultime condizioni

TABELLA 5. — *Diagnosi psichiatriche in 119 pazienti con dipendenza da BDZ a bassi dosaggi.*

Disturbo d'Ansia Generalizzata	44%
Disturbo da Attacchi di Panico	27%
Disturbi dell'Umore	15%
Altre diagnosi	6%
Nessuna diagnosi	8%

Da Rickels, 1986

la ridotta efficacia terapeutica delle BDZ non facilita nei pazienti una prosecuzione dell'assunzione tale da condurre alla dipendenza.

Altri disturbi associati all'abuso di BDZ sono i disturbi Somatoformi e il Disturbo dell'Adattamento soprattutto se con umore ansioso.

Per quanto riguarda i *Disturbi dell'Umore* ed in particolare la depressione, pochi sono i sintomi che possiamo riconoscere come esclusivi di una sindrome di astinenza e non appartenenti all'ampio spettro della sintomatologia depressiva; forse solo le crisi convulsive e i sintomi dispercettivi, come il gusto metallico, sono espressione chiara di astinenza. Anche di fronte a reazioni paranoidi ed allucinazioni occorre sempre chiedersi se siamo di fronte a problemi derivati dalla sospensione delle BDZ o ad una evoluzione in senso psicotico della depressione preesistente.

L'uso continuativo e la dipendenza da BDZ sembrano comunque favorire la cronicizzazione della sintomatologia depressiva, con manifestazioni attenuate quali ansia, irritabilità, difficoltà di concentrazione, disturbi della memoria.

Frequente è anche l'osservazione clinica di stati misti in rapporto all'uso prolungato di BDZ, comprendenti agitazione, umore depresso, irritabilità ed aggressività, e che sembrano porre una relazione tra abuso di ansiolitici e cicli maniaco depressivi. L'astinenza da BDZ, infine, favorendo un aumento dell'impulsività, può precipitare l'instaurazione di condotte suicidiarie in quadri di tipo melanconico (8).

Queste osservazioni necessitano ancora di ulteriori ricerche controllate su ampie casistiche, ma è certo che la sospensione dei trattamenti cronici con BDZ, nei pazienti con disturbi dell'umore, deve essere fatta in modo graduale e che il problema di un corretto inquadramento diagnostico di sintomi riferibili a tale sospensione è quanto mai importante.

Gli elementi che possono facilitare la diagnosi differenziale sono alcune particolari caratteristiche del tono dell'umore, più tipiche della sindrome di astinenza, quali l'irritabilità e la disforia; a volte nel « withdrawal » da BDZ mancano i sintomi nucleari della depressione ed in primo piano è presente una aggressività etero- ed autodiretta, con vere e proprie tematiche autolesive. Questo è uno dei motivi per cui nel piano terapeutico della sospensione del trattamento con BDZ può essere opportuno il ricovero ospedaliero.

La diagnosi differenziale tra la sospensione da BDZ ed il *Disturbo da Attacchi di Panico* (DAP) è sicuramente complessa. Esiste infatti una sostanziale sovrapposizione sintomatologica tra i due quadri clinici, poiché la sindrome da sospensione di BDZ assume caratteristiche peculiari nei pazienti con DAP. Gli attacchi di panico, durante l'astinenza da BDZ, ricompaiono spesso con maggior gravità ed in tal modo il « rebound » del quadro psicopatologico originario favorisce il proseguire della dipendenza. Fyer e coll. (6), in uno studio condotto su 17 pazienti con DAP trattati per circa 30 settimane con dosi medie di alprazolam di 5-6 mg/die, seguito da una riduzione graduale del farmaco in ragione del 10% della dose raggiunta ogni 3 giorni, osservarono una ripresa di attacchi di panico con frequenza e gravità maggiori rispetto al basale in 15 pazienti. In 14 dei soggetti valutati furono riscontrati almeno 2 nuovi sintomi quali insonnia, tachicardia, vertigini, sensazione di testa vuota, malessere e debolezza, 6 pazienti infine non riuscirono a completare la sospensione e furono trattati con imipramina.

In due sedi del Cross-National Panic Study (12) è stata effettuata la sospensione in doppio cieco dell'alprazolam dopo otto settimane di trattamento (16). Durante la fase successiva di graduale sospensione, il 28% del gruppo trattato con alprazolam ed il 2% di quello trattato con placebo hanno presentato un « rebound » della sintomatologia ansiosa con una parziale ripresa degli attacchi di panico; in 21 pazienti che assumevano alprazolam (35%) è stata osservata una transitoria sindrome da sospensione, di entità lieve-moderata in 15 soggetti, mentre negli altri 6 (10%) la cessazione del farmaco era accompagnata dalla comparsa di sintomi quali tremori, disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione, crampi muscolari, alterazioni del gusto e dell'olfatto, nausea, incoordinazione, incremento delle percezioni sensoriali, depersonalizzazione, affaticabilità, parestesie, sensazione di caldo e di freddo e vista annebbiata. Per la gran parte questi sintomi sono stati transitori, scomparendo dopo circa una settimana.

Caratteristiche dell'astinenza da BDZ nei pazienti con DAP sono al solito le manifestazioni più gravi, ma anche più rare, quali convulsioni e delirium; anche i disturbi del sonno possono essere considerati abbastanza specifici di una sindrome d'astinenza, in quanto il paziente con DAP di solito non ha problemi di questo tipo.

Al contrario depersonalizzazione e derealizzazione compaiono in circa un terzo dei pazienti con DAP, per cui non forniscono un particolare aiuto nella diagnosi differenziale con la sospensione di BDZ.

Nella sindrome d'astinenza in pazienti con DAP, si assiste quindi ad una ricomparsa e ad un intensificarsi del numero degli attacchi, che presentano, inoltre, una sintomatologia più grave; questo è stato osservato soprattutto nell'astinenza da BDZ ad alta attività intrinseca, mentre la sospensione di BDZ meno potenti induce un incremento della fenomenica ansiosa collegata agli attacchi, come l'ansia anticipatoria e le condotte di evitamento.

Il *Disturbo d'Ansia Generalizzata* (GAD) nella accezione del DSM-III-R si caratterizza per la presenza di un'ansia persistente. L'intensità della sintomatologia è moderata, raramente grave, con un esordio insidioso e un decorso protratto, talora ad andamento cronico. Al

sintomo patognomonico, l'attesa apprensiva con anticipazione pessimistica di eventi negativi e maldefiniti, si accompagnano la tensione motoria, i segni di iperattività neurovegetativa e le manifestazioni a carico della vigilanza e dell'attenzione.

Questo disturbo è stato identificato in un primo momento quasi come una categoria residua del DAP, mentre oggi sappiamo che si tratta di un disturbo molto ben definito. Il GAD è molto frequente, di facile riscontro anche nella pratica del medico generico ed è una delle patologie psichiatriche ove più spesso vengono impiegate le BDZ. Ad una specifica efficacia degli ansiolitici fa riscontro una facile tendenza alle prescrizioni automatiche e protratte, costituendosi una ampia fascia di pazienti dipendenti con notevoli problemi relativi alla sospensione del trattamento.

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale tra GAD e astinenza da BDZ, i sintomi più specifici di « withdrawal » sono la depersonalizzazione, la derealizzazione, l'umore depresso ed i sintomi dispercettivi.

Il nostro gruppo di ricerca della 2° Clinica Psichiatrica dell'Università di Pisa ha esaminato, nell'ambito di uno studio clinico in doppio cieco sul trattamento del GAD, la sospensione della terapia in 25 pazienti trattati con lorazepam alle dosi flessibili di 3-6 mg al giorno, per un periodo di 8 settimane; dopo questo periodo il trattamento era stato gradualmente sospeso di 1 mg al dì; è da osservare che questi pazienti avevano in genere già assunto BDZ precedentemente (17).

Rispetto ai punteggi di alcune « rating scales » sintomatologiche somministrate al basale (Hamilton per l'Ansia ed Hamilton per la Depressione), abbiamo registrato, dopo 8 settimane di trattamento, un netto miglioramento della sintomatologia (Tabelle 6 e 7), con una notevole riduzione dei livelli di ansia, di tensione muscolare, dell'insonnia e dei sintomi neurovegetativi.

Durante la prima settimana di sospensione il quadro clinico si è modificato in modo significativo per quanto concerne la ricomparsa di insonnia, e l'aumento dei punteggi attribuiti alla sintomatologia muscolare, a quella genitourinaria e neurovegetativa ed al

TABELLA 6. — *25 pazienti con GAD trattati con lorazepam Hamilton rating scale for anxiety.*

	Basale	Finale	WD1	WD2
Ansia	2,8	1,5 *	1,9 *	1,5 *
Tensione	2,4	1,4 *	1,5 *	0,9*
Paure	0,2	0,2	0,2	0,1
Insonnia	1,4	0,4 *	1,4	1,2
Sfera intellettiva	0,9	0,3	0,4	0,4
Umore depresso	0,6	0,9	0,9	0,8
Sintomatologia				
Muscolare	1,8	1,0 *	1,2	1,4
Organi di senso	1,6	0,6 *	0,9	0,8
Cardio-vascolare	2,1	0,8 *	1,1 *	0,9 *
Respiratoria	1,2	0,5	1,0	0,9
Gastro-intestinale	2,0	1,3	1,2	0,9
Genito urinaria	1,2	0,5 *	0,6	0,4 *
S. N. Autonomo	1,6	0,7 *	0,9	0,9
Comportamento durante l'esame	1,1	0,3 *	0,9	0,6

WD1 e WD2: 1ª e 2ª settimana di sospensione del trattamento * < .001
Da Petracca e coll. 1990 (modificato)

TABELLA 7. — *25 pazienti con GAD trattati con lorazepam Hamilton rating scale for depression.*

	Basale	Finale	WD1	WD2
Umore depresso	0,6	0,9	1,0	0,8
Insonnia iniziale	0,8	0,2 *	1,1	0,7
Insonnia centrale	0,8	0,3	0,8	0,7
Insonnia ritardata	0,4	0,0	0,2	0,2
Lavoro e interessi	0,4	0,4	0,5	0,4
Agitazione	1,2	0,5 *	0,9	0,7
Ansia psichica	2,7	1,5 *	1,9 *	1,5 *
Ansia somatica	2,4	1,4 *	1,9	1,5 *
Sint. Gastro-Intest.	0,7	0,5	0,7	0,5
Sint. Somatici-Gener.	1,1	0,7	0,9	0,9
Sint. Genitali	0,8	0,6	0,6	0,4
Ipocondria	0,8	0,6	0,7	0,4

WD1 e WD2: 1ª e 2ª settimana di sospensione del trattamento * < .001
Da Petracca e coll. 1990 (modificato)

comportamento osservato durante la visita medica. L'insonnia è peggiorata bruscamente e non è migliorata durante la seconda settimana di sospensione. È stata inoltre registrata la comparsa ex novo di alcuni sintomi molto suggestivi di astinenza, quali contrazioni muscolari e visione offuscata.

Non è stato invece osservato un peggioramento della sintomatologia gastrointestinale, molto spesso presente del GAD; il miglioramento dei sintomi caratteristici del disturbo, registrati al termine delle 8 settimane di trattamento, non è stato significativamente modificato dopo le due settimane di sospensione del trattamento.

La brevità del trattamento impiegato, a dosi moderate, assieme alle caratteristiche del disturbo ansioso preesistente hanno senz'altro favorito in questi pazienti il riconoscimento di un «pattern» sintomatologico attribuibile alla sospensione di BDZ, sia per l'aspetto «rebound» di determinati sintomi già presenti al basale, sia per la comparsa di sintomi nuovi e caratteristici.

In generale comunque è sempre molto difficile fare una corretta distinzione tra quelli che sono gli aspetti relativi alle ricadute del disturbo preesistente e quelli dell'astinenza. Come abbiamo visto ci sono elementi di diagnosi differenziale, sui quali il clinico deve sapere porre attenzione. Il medico generico e lo specialista non devono mai trascurare l'importanza di un precedente trattamento con BDZ che sia stato sospeso in modo inappropriato. Il clinico deve acquisire la capacità di identificare quelle peculiarità della sintomatologia più tipiche della sospensione nel contesto del disturbo psichiatrico preesistente. Molto importante ci sembra la ricerca di nuovi sintomi, per cui si rendono necessari strumenti di valutazione accurata che non possono essere quelli tradizionali.

È opportuno quindi sottolineare l'importanza di una accurata valutazione prima del trattamento e «prewithdrawal», che possa evidenziare e comparare tra loro i sintomi iniziali, le modificazioni di questi nel corso del «management» terapeutico e la comparsa di nuovi sintomi.

RIASSUNTO

I disturbi d'ansia e i disturbi dell'umore sono alcune tra le malattie psichiche che più favoriscono una prolungata assunzione di BDZ ed è anche per questo che i problemi relativi alla diagnosi differenziale con la sindrome da sospensione da ansiolitici rappresentano un difficile impegno per il medico.

Poiché la patologia psichiatrica preesistente può modificare i sintomi della sospensione, tanto da rendere ancor più complessa la diagnosi differenziale tra la sindrome di astinenza e la recrudescenza del disturbo precedente, è opportuno valutare con attenzione la fenomenica clinica sia in rapporto al decorso che al variare di essa con la possibile comparsa di sintomi nuovi.

Oltre a focalizzare gli elementi diagnostici che più possono essere utili nel discriminare la sindrome da sospensione nei Disturbi dell'Umore e nel Disturbo da Attacchi di Panico, vengono presentati i dati di un contributo sperimentale relativo alla sospensione di BDZ in pazienti con Disturbo di Ansia Generalizzata.

SUMMARY

Anxiety and mood disorders are among the psychic afflictions which tend to lead to prolonged benzodiazepine intake. This is also one of the reasons why doctors are faced with a difficult task when having to differentiate between these phenomena and the anxiolytic withdrawal syndrome.

Since preexisting psychiatric pathology may modify withdrawal symptoms, thus making differential diagnosis between withdrawal syndrome and recrudescence of the previous disorder even more difficult, it is necessary carefully to assess clinical phenomenology both in relation to its course and to its variability with possible emergence of new symptoms.

In addition to drawing attention to the diagnostic elements that can be most useful for identifying the withdrawal syndrome in mood disturbances and panic attack disorder, the authors also report the data of an experimental study of benzo-

diazepine withdrawal in patients suffering from generalized anxiety.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association: *DSM-III-R, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Third edition, Revised. Washington DC, 1987.
2. Ashton H.: *Benzodiazepine withdrawal: unfinished story.* Br. Med. J. 288: 1135-1140, 1984.
3. Cowen P. J. e Nutt D. J.: *Abstinence symptoms after withdrawal of tranquillinsing drugs: is there a common neurochemical mechanism?* Lancet 1: 360-362, 1982.
4. Duncan J.: *Neuropsychiatric aspects of sedative drug withdrawal.* Hum. Psychopharmacol. 3: 171-180, 1988.
5. Fontaine R., Chouinard G. e Annable L.: *Rebound anxiety in anxious patients after abrupt withdrawal of benzodiazepines treatment.* Am. J. Psychiat. 141: 848-852, 1984.
6. Fyer A. J., Liebowitz M. R., Gorman J. M. e coll.: *Discontinuation of alprazolam treatment in panic patients.* Am. J. Psychiat. 144: 303-308, 1987.
7. Higgitt A. C., Lader M. H. e Fonagy P.: *Clinical management of benzodiazépine dependence.* Br. Med. J. 291: 688-690, 1985.
8. Himmeloch J. M.: *Lest treatment abet suicide.* J. Clin. Psychiatry 48 (Suppl 12): 44-54, 1987.
9. Hollister L. E., Motzenbecker F. P. e Degan R. O.: *Withdrawal reactions from chlordiazepoxide (Librium).* Psychopharmacology 2: 63-68, 1961.
10. Isbell H., Altshul S., Kornetsky C. H., Eisenmann A. J., Flanary H. G. e coll.: A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 64: 1-28, 1950.
11. Jaffe J. H.: *Drug dependence: opioids, nonnarcotics, nicotine and caffeine. In Kaplan H. I., Sadock B. J. (Eds): Comprehensive Textbook of Psychiatry/V.* Williams e Wilkins, Baltimore 1989; vol. 1 pagg. 664-668.
12. Klerman G. L., Coleman J. H. e Purpura R. P.: *The design and conduct of the Upjohn cross-national collaborative panic study.* Psychopharmacol. Bull. 22: 59-64, 1985.
13. Lader M.: *Benzodiazepines withdrawal states.* In Trimble M. R.: (Ed.): *Benzodiazepines Divided.* John Wiley, New York 1983; pagg. 17-31.
14. Murphy S. M., Ower R. T. e Tyrer P. J.: *Withdrawal symptoms after 6 weeks treatment with diazepam.* Lancet 2: 1389, 1984.
15. Owen R. T. e Tyrer P.: *Benzodiazepine dependence: a review of the evidence.* Drugs 25: 385-398, 1983.
16. Pecknold J. C., Swinson R. P., Kuch K. e Lewis C.: *Alprazolam in panic disorders and agoraphobia. Results from a multicenter trial discontinuation effects.* In corso di stampa Arch. Gen. Psychiat.
17. Petracca A., Nisita C., McNair D., Melis G., Guerani G. e Cassano G. B.: *Treatment of generalized anxiety disorder: preliminary clinical experience with buspirone.* J. Clin. Psychiat. 51 (suppl. 9): 31-39, 1990.
18. Petursson H. e Lader M. H.: *Withdrawal from long term benzodiazepine treatment.* Br. Med. J. 283: 643-645, 1981.
19. Power K. G., Jerrom D.W.A., Simpson R. J. e Mitchell M.: *Controlled study of withdrawal symptoms and rebound anxiety after six week course of diazepam for generalized anxiety.* Br. Med. J. 290: 1246-1248, 1985.
20. Rickels K., Case G., Downing R. W. e coll.: *Long term diazepam therapy and clinical outcome.* J. Am. Med. Assoc. 250: 767-770, 1983.
21. Rickels K., Case W. G., Schweizer E., Swenson C. e Fridman R. B.: *Low dose dependence in chronic benzodiazepine users: A preliminary report in 119 patients.* Psychopharmacol. Bull. 22: 407-415, 1986.
22. Schopf J.: *Withdrawal phenomena after long-term administration of benzodiazepines: A review of recent investigations.* Pharmacopsychiatry 16: 1-8, 1983.
23. Tyrer P., Murphy S. e Riley P.: *The benzodiazepine withdrawal Symptom Questionnaire.* J. Effect. Disord. 19: 53-61, 1990.
24. Tyrer P., Ower R. e Dawling S.: *Gradual withdrawal of diazepam after long term therapy.* Lancet 1: 1402-1406, 1983.
25. Tyrer P., Rutherford T. e Huggett T.: *Benzodiazepines withdrawal symptoms and propanolol.* Lancet 1: 520-522, 1981.
26. Tyrer P. J. e Seivewright N.: *Identification and management of benzodiazepine dependence.* Postgrad. Med. J. 60: 41-46, 1984.

Dott. Stefano Michelini. Via Ungaretti, 149/c - Lucca

Lavoro ricevuto il 18 dicembre 1990

Finito di stampare
a Città di Castello
dalla Tipo-Stampa STM
Allestimento - Legatoria Castello

