

## EFFETTI COGNITIVI DELL'USO CRONICO DI BENZODIAZEPINE IMPIEGATE COME IPNOINDUTTORI

*Paolo Caffarra, Sandra Copelli, Dario Salmasso\*, Liborio Parrino, Guido Di Giovanni, Mario Giovanni Terzano*  
*Istituto di Neurologia, Università di Parma*  
*\*Istituto di Psicologia del CNR - Roma*

### INTRODUZIONE

La letteratura è generalmente concorde nel ritenere che le benzodiazepine (BDZ) assunte in maniera occasionale abbiano un effetto deprimente sulle funzioni cognitive ed in particolare sulle capacità di apprendimento e di memoria in genere [1, 2], mentre non esiste concordanza sugli effetti neuropsicologici da uso cronico di BDZ.

In modo particolare, tra i vari studi comparsi nella letteratura recente, ci è parso significativo il lavoro della Golombok e coll. [3], eseguito in pazienti sottoposti a dosi elevate di BDZ per un lungo periodo di tempo. I risultati di questo lavoro indicano una compromissione selettiva per le prove di abilità visuo-spaziale e di attenzione sostenuta, suggerendo agli autori l'ipotesi di un interessamento delle aree corticali posteriori.

Per quanto riguarda invece l'evenienza o meno di un recupero delle funzioni cognitive in seguito alla sospensione dei farmaci, l'articolo della Golombok, completato da una revisione successiva [4], non sembra apportare dati chiarificatori per l'esistenza, in parte, di due problemi. Il primo, di natura metodologica, legato all'impossibilità di un confronto tra il gruppo di pazienti che assumeva BDZ e quello dei pazienti che avevano cessato il trattamento. Questi ultimi, in realtà, partivano da un regime terapeutico a dosi contenute e questo a causa della difficoltà a reperire soggetti che accettassero un programma di disassuefazione caratterizzato da dosi iniziali elevate di farmaci, senza incorrere nel fenomeno di un eccessivo drop-out. Il secondo problema invece si riferisce alla necessità di compiere uno studio longitudinale in grado di permettere una valutazione delle eventuali differenze di gruppo nel corso di un certo intervallo di tempo.

Un tentativo di superare questi inconvenienti, senza però rispondere esattamente alle problematiche esposte precedentemente, proviene dal recente articolo di Tata e coll. [5], in cui si è cercato di indagare se vi fossero modificazioni nelle prestazioni cognitive dei soggetti che avevano sospeso l'uso cronico di BDZ assunte in dosi terapeutiche. Nel protocollo sperimentale i soggetti venivano dapprima condotti verso un trattamento uniforme (diazepam) e quindi sottoposti ad un protocollo di disassuefazione standard. I risultati mostravano una compromissione più estesa delle funzioni cognitive rispetto a quanto osservato nello studio della Golombok, con l'aggiunta di un deficit di apprendimento verbale e di memoria verbale.

Il confronto dei risultati nelle prove neuropsicologiche a 6 mesi dalla sospensione del farmaco mostrava un certo miglioramento, ma con punteggi ancora significativamente inferiori a quelli dei controlli.

I dati fin qui conosciuti, riguardanti gli effetti delle BDZ sulle prestazioni cognitive si riferiscono in genere a pazienti ansiosi, in cui le BDZ venivano somministrate come ansiolitici. Senza dubbio meno conosciuti, ma prevedibilmente non dissimili, sono gli effetti neuropsicologici derivanti dall'assunzione cronica delle BDZ come ipnoinduttori.

Scopo del nostro lavoro è stato pertanto affrontare questo tema limitandoci a scegliere solo una popolazione di soggetti che abusassero di BDZ come ipnoinduttori.

## MATERIALE E METODI

La popolazione del nostro studio era inizialmente composta da 12 pazienti che avevano completato la valutazione iniziale, successivamente ridotti a 9, per scarsa compliance da parte di 3 soggetti.

L'inclusione prevedeva l'assenza di qualsiasi segno o sintomo di interessamento neurologico, internistico e di deterioramento cognitivo e la presenza di almeno una prova neuropsicologica al di sotto della normalità [6]. L'analisi preliminare si riferisce attualmente ai 6 pazienti che hanno completato il protocollo, di età media di 42 anni, che assumevano una dose di BDZ da due a dodici volte superiore alla dose terapeutica, per un intervallo di tempo variabile da uno a dieci anni.

I pazienti venivano sottoposti ad un programma di disassuefazione personalizzato con lenta e progressiva diminuzione della terapia.

Il protocollo prevedeva una valutazione neuropsicologica all'inizio del programma di disassuefazione, una in coincidenza con il dimezzamento della dose iniziale ed una alla completa sospensione del farmaco.

In tutti i soggetti le valutazioni neuropsicologiche sono state effettuate a circa dodici ore dall'assunzione del farmaco.

Nella scelta delle misure cognitive ci siamo orientati verso una batteria neuropsicologica che comprendesse sia test per una valutazione quantitativa e qualitativa dei processi di memorizzazione, sia test specifici per le funzioni attentive e prassiche costruttive.

Nelle prove di attenzione sostenuta (tempi di reazione semplici e complessi), il paziente veniva posto con il mento su un apposito appoggiamento collocato a 57 cm da un monitor (EIZO 8050S) collegato ad un computer IBM compatibile. I soggetti dovevano rispondere premendo un pulsante con l'indice della mano dominante nel caso di un solo stimolo, oppure con l'indice o il medio nella condizione di due stimoli. L'insieme dei rimanenti test, per la cui descrizione si rimanda agli articoli indicati dal numero bibliografico corrispondente, è la seguente: the Hospital Anxiety and Depression Scale [7]; Mini Mental State (MMS) [8]; span di cifre [9]; span verbale [6]; span visuo-spaziale [6]; memoria di prosa [10]; curva di posizione

seriale [6]; apprendimento di coppie di parole; apprendimento supraspan spaziale [6]; figura di Rey [11]; apprendimento verbale seriale [12]; tempi di reazione semplici e complessi [13].

Nella prova di apprendimento verbale seriale, ai soggetti veniva richiesto di ripetere nello stesso ordine di presentazione una lista di 7 parole bisillabiche scelte fra quelle ad alta frequenza nel lessico italiano. L'esaminatore rileggeva la sequenza di parole finché il soggetto non era in grado di ripeterle nello stesso ordine almeno due volte o per un massimo di 12 tentativi.

Per l'analisi dei risultati sono stati presi in considerazione diversi parametri, alcuni ricavati dalla letteratura [14], altri elaborati direttamente dagli autori [12]. Nel complesso, gli indici di valutazione su cui è stata effettuata l'analisi statistica sono i seguenti: A = numero degli elementi ripetuti; C = posizioni temporali relative; B = posizioni temporali assolute, cioè esattamente corrispondenti all'input; D = distanza fra gli elementi riportati; E = *overlapping words*; ITR = valore corrispondente alle coppie di elementi riportati nello stesso ordine, corretto con un valore atteso; ITR2 = *pair frequency*. La figura 1 mostra l'andamento della prestazione dei soggetti all'inizio dello studio e nella fase di dimezzamento della dose di benzodiazepine.

Come indicato nel grafico, questa tecnica di valutazione permette di conoscere diversi aspetti del processo di memorizzazione in fasi diverse nello stesso soggetto o in gruppi di soggetti in cui l'apprendimento appare quantitativamente uguale. Per la procedura statistica è stata eseguita un'analisi della varianza per misure ripetute e dove possibile il t-test per dati appaiati. Le tabelle 1, 2, 3, 4 indicano le variabili prese in esame con le medie e le deviazioni standard nella condizione di *baseline* ed al momento del dimezzamento della dose.

L'analisi della varianza non mette in evidenza alcuna interazione significativa per le misure adottate raggruppate per aree funzionali. Pur non autorizzati dai risultati dell'ANOVA, sono stati effettuati anche confronti per dati appaiati, al solo scopo di

Figura 1 - Memoria seriale.

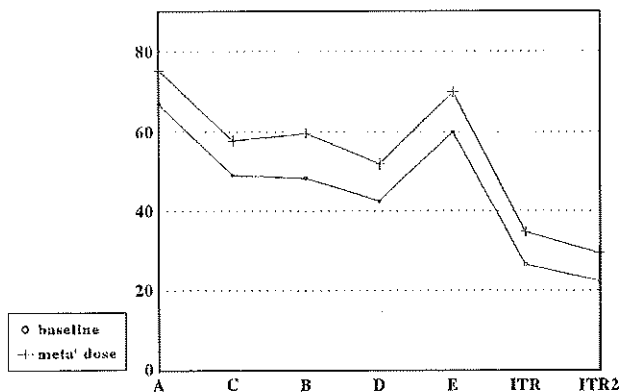


Tabella 1 - Medie e deviazioni standard (in parentesi) relative alla condizione *baseline* e *dimezzamento dose* dei pazienti per le variabili neuropsicologiche considerate.

	Digit Span	Corsi	Racconto	Coppie parole
Pazienti <i>baseline</i>	5.5(1.0)	4.8(1.7)	10.5(3.7)	11.1(5.0)
Pazienti <i>dimezzamento</i>	5.1(0.7)	5.0(1.0)	14.1(3.9)	12.3(5.9)

Tabella 2 - Media e deviazioni standard (in parentesi) relative alla condizione *baseline* e *dimezzamento dose* dei pazienti per i parametri considerati.

	Span verbale	Primacy	Recency	Corsi supraspan
Pazienti <i>baseline</i>	4.1(0.4)	16(5.9)	16.5 (8.6)	16.1(6.2)
Pazienti <i>dimezzamento</i>	4.0(0.6)	13.5(12.5)	19.3(4.5)	22.3(8.0)

Tabella 3 - Media e deviazione standard relative alla condizione *baseline* e *dimezzamento dose* dei pazienti per le variabili considerate.

	Rey Copia	Rey differita	A	C
Pazienti <i>baseline</i>	33.2(1.9)	11.1(6.9)	67.0(10.9)	49.0(13.7)
Pazienti <i>dimezzamento</i>	33.6(1.5)	22.8(9.2)	75.3(6.8)	57.8(11.1)

Tabella 4 - Media e deviazione standard dei valori di *baseline* e *dimezzamento dose* nelle restanti componenti dei parametri della memoria seriale.

	B	D	E	ITR	ITR2
Pazienti <i>baseline</i>	48.4(21.9)	42.4(17.7)	60(14.2)	26.4(19.2)	22.4(16.3)
Pazienti <i>dimezzamento</i>	59.6(20.0)	51.9(15.7)	70(10.8)	34.6(16.3)	29.3(14.3)

accertare se vi fossero tendenze verso la significatività. Queste sono emerse nel test della memoria di prosa ( $t = -2.543$ ;  $p = 0.052$ ) e nella rievocazione differita della figura di Rey ( $t = -2.535$ ;  $p = 0.052$ ). L'assenza di risultati significativi non dovrebbe sorprendere, in quanto l'analisi risulta condizionata essenzialmente da due fattori: la presenza di un campione preliminare limitato e soprattutto l'elevata variabilità delle prestazioni dei soggetti esaminati.

Il gruppo di controllo, attualmente composto da 3 soggetti, paragonabile per età, scolarità e livello socioculturale non è stato incluso nei confronti per scarsa numerosità. Comunque, i dati preliminari di questi ultimi sembrano indicare una totale assenza di qualsiasi "effetto pratica" fra i due tempi di valutazione e migliori prestazioni nelle prove mnestiche rispetto ai pazienti.

## CONCLUSIONI

I risultati preliminari sembrano confermare l'azione deprimente, su parte delle funzioni cognitive, delle BDZ usate come ipnoinduttori a dosi superiori a quelle prescritte.

La metodica di disassuefazione personalizzata, con *end-point* attuale al dimezzamento della dose non sembra fornire significativi miglioramenti in ambito cognitivo, fatta eccezione per un modesto trend positivo per due misure inerenti la memoria episodica a lungo termine verbale e visuo-spaziale. Per le ragioni esposte, è ragionevole ritenere che l'aumento della numerosità del campione, insieme alla contrazione della variabilità dei suoi parametri, possa contribuire al raggiungimento di risultati statisticamente significativi.

Per ultimo, potrebbe anche esistere l'eventualità che l'uso delle BDZ come ipnoinduttori e le motivazioni che ne hanno sostenuto il loro impiego possano avere avuto effetti diversi e più contenuti sulle funzioni cognitive e quindi spiegare al di là della variabilità del campione una sostanziale immodificabilità delle prestazioni.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] LADER MH: *Benzodiazepines, Psychological functioning and dementia*. In: TRIMBLE MR (Ed) *Benzodiazepines Divided* pp 309-325. John Wiley: Chichester, 1983.
- [2] PETURSSON H, GUDJONSSON G, LADER MH: *Psychometric performance during withdrawal from long-term benzodiazepine treatment*. *Psychopharmacology* 81: 345-349, 1983.
- [3] GOLOMBOK S, MOODLEY P, LADER M: *Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users*. *Psychological Med* 18: 365-374, 1988.
- [4] GOLOMBOK S: *Causes, effects and treatment of long-term benzodiazepine use: a review of the psychological prospectives*. *Human Psychopharmacology* 4: 15-22, 1989.
- [5] TATA PR, ROLLINGS J, COLLINS M, PICKERING A, JACOBSON RR: *Lack of cognitive recovery following withdrawal from long-term benzodiazepine use*. *Psychological Med* 24: 203-213, 1984.

- [6] SPINNLER H, TOGNONI G: *Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici*. Ital J of Neurol Sci 6 (suppl 8): 1-120, 1987.
- [7] ZIGMOND AS, SNAITH RP: *The Hospital Anxiety and Depression Scale*. Acta Psychiatr Scand 67: 361-370, 1983.
- [8] MEASSO G, CAVARZERAN F, ZAPPALÀ G, LEBOWITZ BD, CROOK TH, PIROZZOLO FJ, AMADUCCI LA, MASSARI D, GRIGOLETTO F: *The Mini-Mental State Examination: Normative Study of an Italian Random Sample*. Dev Neuropsychology 9 (2): 77-85, 1993.
- [9] ORSINI A, GROSSI D, CAPITANI E, LAIACONA M, PAPAGNO C, VALLAR G: *Verbal and Spatial immediate memory span. Normative data from 1,355 adults and 1,112 children*. Ital J Neurol Sci 8: 539-548, 1987.
- [10] NOVELLI G, PAPAGNO C, CAPITANI E, LAIACONA M, CAPPÀ SF, VALLAR G: *Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine. Taratura su soggetti normali*. Archivio di Psicologia Neurologia e Psichiatria 2: 278-296, 1986.
- [11] OSTERRIETH PA: *Le test de copie d'une figure complexe*. Archives des Psychologie 30: 206-356, 1944.
- [12] CAFFARRA P, SCAGLIONI A, CHIUSA M, VENNERI A, MOLVEZZI L, SALMASO D: *Serial word learning test: its application in normal aging and dementia. Preliminary results*. In: FAZEKAS F, SCMUTZHARD E, ZEILER K (Eds) *Pan European Society of Neurology p 143. Abstracts' Book, Vienna, 7-12 dicembre 1991*.
- [13] SALMASO D, VIOLA G: *Quale rapporto tra età, livello cognitivo e processi di elaborazione?* In: SALMASO D, CAFFARRA P (Eds) *Normalità e patologia delle funzioni cognitive nell'invecchiamento* pp 15-26. Franco Angeli: Milano, 1990.
- [14] STERNBERG RJ, TULVING E: *The measurement of subject organization in free recall*. Psychol Bull 84: 539-566, 1977.