



John E. Kalachnik  
*University of South Carolina*

Thomas E. Hanzel  
*New Prague, Minnesota*

Robert Sevenich  
*Department of Psychiatry,  
St. Paul, Minnesota*

Stuart R. Harder  
*St. Croix River Education District  
Rush City, Minnesota*

## Effetti collaterali sul comportamento provocati dal clonazepam in un soggetto con ritardo mentale

### S O M M A R I O

**G**LI EFFETTI COLLATERALI SUL COMPORTAMENTO ASSOCIATI A CLONAZEPAM POSSONO INCLUDERE AGITAZIONE, COMPORTAMENTO AGGRESSIVO, IPERATTIVITÀ, IRRITABILITÀ, COMPORTAMENTO DISTRUTTIVO E CRISI COMPORTAMENTALI. QUESTI EFFETTI COLLATERALI POSSONO ESSERE CONFUSI CON ALTRE CONDIZIONI COMPORTAMENTALI O PSICHIATRICHE, SOPRATTUTTO SE SI PRESENTANO COME AGGRAVAMENTO DI COMPORTAMENTI PROBLEMA GIÀ ESISTENTI. QUESTO LAVORO DESCRIVE UN SOGGETTO CON RITARDO MENTALE CHE HA PRESENTATO PEGGIORAMENTO DEL COMPORTAMENTO PROBLEMA IN ASSOCIAZIONE ALLA SOMMINISTRAZIONE DI 2 MG DI CLONAZEPAM AL GIORNO (0,02 MG/KG/AL GIORNO) PER TRATTARE IL COMPORTAMENTO AGGRESSIVO, L'AUTOLESIONISMO, IL COMPORTAMENTO DISTRUTTIVO E IL COMPORTAMENTO DI URLARE, MISURATI ATTRAVERSO LA REGISTRAZIONE DI INTERVALLI PARZIALI DI 15 MINUTI. QUANDO IL CLONAZEPAM È STATO RIDOTTO E QUINDI SOSPESO, QUESTI COMPORTAMENTI SONO DIMINUITI IN MODO SIGNIFICATIVO DAL 3,1% DEGLI INTERVALLI ALLO 0,1% DEGLI INTERVALLI. PRESENTIAMO DATI CHE SUGGERISCONO L'INTERVENTO DI PERSONALE MEDICO SPECIALIZZATO IN CASO DI POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI SUL COMPORTAMENTO PROVOCATI DA CLONAZEPAM.

I farmaci a base di benzodiazepine come alprazolam (Xanax), clonazepam (Klonopin), diazepam (Valium), lorazepam (Ativan) e temazepam (Restoril) vengono prescritti per l'ansia, l'astinenza da alcol, spasmi muscolari, epilessia, acatisia, discinesia tardiva, sedazione in fase operatoria e insonnia (Asthon, 1994). Oltre a possibili reazioni di astinenza in seguito a utilizzo prolungato, peggioramento, sedazione, abilità cognitive danneggiate e mancanza di coordinazione motoria, le benzodiazepine sono associate, a livelli differenti, a effetti collaterali sul comportamento come agitazione, comportamento aggressivo, iperattività, irritabilità, comportamento distruttivo e crisi di comportamento (Bond, 1998; Werry, 1998). Anche se l'utilizzo delle benzodiazepine nella popolazione generale è diminuito drasticamente alla fine degli anni Settanta e agli inizi degli anni Ottanta, questi farmaci vengono ancora prescritti a

un numero notevole di persone (Golden et al., 1999; Pincus et al., 1998; Scher e Anwar, 1999). L'utilizzo delle benzodiazepine nella popolazione con ritardo mentale è generalmente del 5%, ma può variare tra il 2,8% e il 13%, in base a variabili come l'area geografica, il tipo specifico di benzodiazepine e l'uso diagnostico considerati (Aman et al., 1995; Pary, 1993; Schmidt et al., 2001; Spreat et al., 1997).

Un tipo di benzodiazepine di particolare interesse per gli effetti collaterali sul comportamento è il clonazepam. Dai primi studi relativi al clonazepam prescritto per l'epilessia a dosi elevate si è desunto che gli effetti collaterali sul comportamento si sono verificati per una percentuale di pazienti compresa tra il 2% e il 52%, con una mediana del 15% (Browne, 1978). La ditta farmaceutica che produce tale farmaco dichiara che i comportamenti problema sono possibili per circa il 25% dei pazienti ai quali il clonazepam viene prescritto per il trattamento dell'epilessia (Physicians' Desk Reference, 2000). Anche diversi studi riguardanti clonazepam prescritto a bassi dosaggi per diverse condizioni psichiatriche ed epilessia indicano che gli effetti collaterali sul comportamento possono verificarsi con incidenza elevata, perlomeno nei sottogruppi più vulnerabili come bambini o adulti con disturbi di personalità borderline (Graae et al., 1994; Rosenbaum et al., 1997; Rosenfeld et al., 1987).

Sono stati pubblicati pochi dati per quanto riguarda l'utilizzo di clonazepam in individui con ritardo mentale e autismo. In termini di incidenza sono stati pubblicati solamente due resoconti. Singh e Towle (1993) riferirono che il clonazepam veniva prescritto come farmaco per l'epilessia nell'1% di 1000 pazienti. Spreat et al. (1997; Spreat, comunicazione personale, 28 luglio 2000) riportarono che il clonazepam veniva prescritto per il 3,8% di 681 soggetti che vivevano in istituti e per l'1,7% di 1963 individui che vivevano nella comunità, compreso il 3,4% di 713 soggetti che vivevano usufruendo di sostegno o con la famiglia. In termini di effetto del trattamento, sono stati pubblicati tre studi e nove descrizioni di casi (Awaad et al., 1999; Commander et al., 1991; Eeg-Olofsson, 1973; Freinhar, 1985; Gillberg, 1991; Good e Howard, 1982; Hirvasniemi et al., 1995; Kalachnik et al., 1995; Khreim e Mikkelsen, 1997; Luiselli et al., 2000; Nakamura et al., 1998; Schenck, 1995). In questo quadro di riferimento, gli effetti collaterali sul comportamento sono stati riportati per 12 individui su 74 (16,2%). In tutti e 12 i casi il clonazepam veniva prescritto per l'epilessia. Le informazioni relative all'utilizzo di clonazepam per condizioni comportamentali o psichiatriche in questi studi si riferiscono solo a quattro descrizioni di casi. Il clonazepam ebbe un effetto positivo in due casi (Freinhar, 1985; Khreim e Mikkelsen, 1997), nessun tipo di effetto in un caso (Luiselli et al., 2000) e fu sospeso a causa di effetti sedativi eccessivi in un caso (Schenck, 1995).

A causa dei dati limitati relativi all'utilizzo del clonazepam con soggetti con ritardo mentale o autismo, lo scopo del nostro lavoro è descrivere un soggetto

## Effetti collaterali sul comportamento provocati dal clonazepam

con ritardo mentale che presentava peggioramenti nel comportamento problema in associazione all'utilizzo di clonazepam prescritto per trattare il comportamento problema stesso.

### Metodo

#### *Considerazioni etiche*

Fu ottenuto un consenso informato scritto per l'analisi e la pubblicazione dei dati da parte dei tutori legali; inoltre, un comitato di ricerca visionò e approvò questo resoconto. Nonostante le ipotesi e le decisioni si siano verificate in tempo reale, i dati furono analizzati in retrospettiva, in base alla cartella clinica e ai dati sul comportamento.

#### *Soggetto*

Il Signor A. era un uomo di 49 anni con ritardo mentale grave provocato da asfissia alla nascita e crisi tonico-cloniche. Le abilità di linguaggio ricettivo del soggetto erano buone, egli era in grado di seguire istruzioni verbali a due e a tre passaggi. Il Signor A. si vestiva autonomamente, mangiava utilizzando le posate senza aiuto e lavorava bene come giardiniere eseguendo lavori come tagliare l'erba, rastrellare e raccogliere l'immondizia. Prima di vivere in una piccola casa comunitaria, il Signor A. aveva vissuto in un istituto per circa 9 anni. Oltre alle crisi tonico-cloniche non erano presenti diagnosi rilevanti di altro tipo.

#### *Comportamento problema e misurazione*

Il Signor A. presentava una lunga storia di comportamento problema sotto forma di comportamento aggressivo diretto verso altre persone, che consisteva nel picchiare, dare calci, dare testate, tirare i capelli e mordere. Egli manifestava anche comportamento aggressivo nei confronti di oggetti, il quale consisteva in sbattere le porte, rompere oggetti e calciare oggetti; autolesionismo, che consisteva nello schiaffeggiarsi la faccia e mordersi le braccia e le mani; urlare, che consisteva in emissioni vocali con voce stridula a tono elevato con pianto e faccia rossa. Questi comportamenti spesso si manifestavano contemporaneamente ed erano raggruppati in una categoria chiamata «crisi di comportamento». I comportamenti erano solitamente intensi, occasionalmente sfociavano in azioni come rompere occhiali o che rendevano necessario il trattamento medico per lo staff o gli altri residenti e non erano considerati parte di una condizione psichiatrica sottostante.

Le crisi di comportamento venivano misurate nel setting residenziale con un metodo di registrazione a intervalli parziali di 15 minuti dalle 5:00 alle 8:00 e dalle 14:30 alle 22:00 durante la settimana e dalle 5:00 alle 22:00 durante i giorni festivi. L'incidenza delle crisi comportamentali per ogni condizione farmaco e dose fu calcolata dividendo il numero di intervalli in cui le crisi di comportamento occorreivano per il numero totale degli intervalli durante la condizione farmaco e dose. In caso si verificasse un numero di comportamenti problema superiore a uno per un intervallo, l'intervallo veniva contato solamente una volta.

### *Storia del trattamento*

Al momento del trasferimento all'Istituto pubblico del Midwest da un servizio privato in un altro Stato, al Signor A. venivano somministrati 35 mg al giorno di Haldol, 480 mg al giorno di propranolol (Inderal), 150 mg al giorno di desipramine (Norpramin), 4 mg al giorno di benzotropine (Cogentin) (per gli effetti collaterali dell'Haloperidol), 575 mg al giorno di phenyton (Dilantin) e 2000 mg al giorno di valproate (Depakote) per le crisi epilettiche. Dato che le crisi comportamentali continuavano a verificarsi, i farmaci furono diminuiti in base all'ipotesi secondo cui alcuni farmaci erano superflui, prescritti a dosi superiori a quelle necessarie o causa del peggioramento delle crisi comportamentali. Questo determinò un miglioramento drastico nel comportamento e una semplificazione nella somministrazione dei farmaci, la quale prevedeva 3-4 mg al giorno di haloperidol per le crisi comportamentali e 2100 mg al giorno di gabapentin (Neurontin) per le crisi epilettiche.

In seguito alla dimissione dalla casa famiglia il Signor A. continuava a presentare livelli bassi di crisi comportamentali nell'1% degli intervalli. Nove mesi dopo l'haloperidol fu ridotto a 2,75 mg al giorno e le crisi comportamentali aumentarono fino al 2,3% degli intervalli. A causa dell'intensità delle crisi comportamentali il Signor A. fu ricoverato in ospedale in un reparto psichiatrico e fu dimesso con la seguente indicazione farmacologica: 200 mg al giorno di fluvoxamine (Luvox), 1 mg al giorno di lorazepam, 0,25 mg di haloperidol al bisogno e 1000 mg al giorno di valproate (per le crisi epilettiche e per sostituire il gabapentin a causa dell'aumento nei livelli di albumine). Le crisi comportamentali in seguito alla dimissione si verificavano nel 2,9% degli intervalli circa e il Signor A. fu ricoverato nuovamente nel reparto psichiatrico. Il Signor A. fu in seguito riammesso alla casa famiglia con la seguente indicazione farmacologica: 3,5 mg al giorno di haloperidol, 2 mg al giorno di clonazepam, 50 mg al giorno di diphenhydramine (Benadryl), 100 mg di trazodone (Desyrel) al bisogno e 1250 mg di valproate (per le crisi epilettiche). La dose di clonazepam corrispondeva a 0,02 mg per Kg al giorno in base al peso di 85,9 kg del Signor A.

## Effetti collaterali sul comportamento provocati dal clonazepam

Gli interventi di tipo non farmacologico, lo staff, il lavoro e il gruppo del servizio in cui il soggetto viveva non furono modificati durante l'analisi. Gli interventi di tipo non farmacologico includevano l'insegnamento di abilità quotidiane e lavorative, il rinforzo differenziale del comportamento diverso dalle crisi circa una volta all'ora, il cambiamento di direzione, rilassamento e, se necessario, trattenimento fisico.

### Risultati

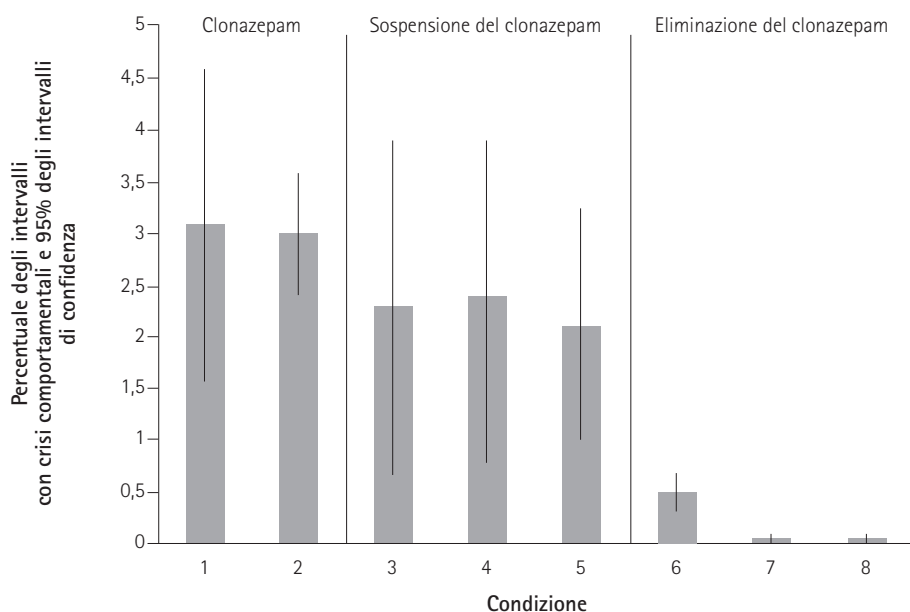
La figura 1 presenta la percentuale di intervalli con crisi comportamentali come funzione del numero totale di intervalli per ognuna delle 8 condizioni di farmaci e dosi. Gli errori nella figura sono basati sul 95% degli intervalli di confidenza derivati da un'approssimazione di tipo z alla distribuzione normale per i dati proporzionali.

Il Signor A. ritornò dal secondo ricovero all'inizio della condizione 1. Nella condizione 2 l'haloperidol fu aumentato da 3,5 a 4 mg al giorno in quanto le crisi comportamentali erano maggiori rispetto ai livelli precedenti al ricovero e l'efficacia dell'haloperidol era stata stabilita a 4 mg al giorno. All'inizio della condizione 3 fu ipotizzato che il clonazepam stesse peggiorando le crisi comportamentali e diminuendo l'efficacia dell'haloperidol perché le crisi comportamentali non erano migliorate dopo 80 giorni durante le condizioni 1 e 2 con le dosi, precedentemente efficaci, di 3-4 mg al giorno di haloperidol. Come risultato di questa ipotesi il clonazepam fu ridotto gradualmente nelle condizioni 3-6 con un'emivita di 20-40 ore (Alvarez, Besag e Irvanainen, 1998) e 5 emivite per raggiungere i livelli stabili. Le crisi comportamentali diminuirono drasticamente nella condizione 6 in seguito all'eliminazione di clonazepam. Il diphenhydramine fu ridotto ed eliminato nelle condizioni 7 e 8 per semplificare l'indicazione farmacologica e per eliminare la possibilità che agisse sulle crisi comportamentali.

Furono individuati cambiamenti statisticamente significativi nella percentuale degli intervalli totali con crisi comportamentali allo 0,05 di significatività. Nello specifico, i cambiamenti dalla condizione 2 alla 3, dalla condizione 5 alla 6 e dalla condizione 6 alla 7 erano significativi, dimostrando così il contributo del clonazepam all'incidenza elevata delle crisi comportamentali. Nonostante la riduzione di diphenhydramine nella condizione 7, la maggior parte delle crisi comportamentali nella condizione 6 si verificarono in seguito alla sospensione del clonazepam; ritenevamo che questo fosse più probabile per il cambiamento dalla condizione 6 alla 7.

L'utilizzo di farmaci al bisogno diminuì in seguito alla sospensione di clonazepam. La proporzione delle somministrazioni al bisogno e giorni per ogni condizione era la seguente: condizione 1 = 1 ogni 6,5 giorni, condizione 2 = 1

ogni 4,6 giorni, condizione 3 = 1 ogni 5,0 giorni, condizione 4 = 1 ogni 5,0 giorni, condizione 5 = 1 ogni 7,5 giorni e condizione 6 = 1 ogni 44,3 giorni. Non si riverificò somministrazione al bisogno nella condizione 7 e fu sospesa nella condizione 8.



Giorni Totali	13	65	10	10	15	177	129	92
<b>Farmaco (mg/al giorno)</b>								
Haloperidol	3,5	4	4	4	4	4	4	4
Clonazepam	2	2	1,5	1	0,5	0	0	0
Diphenhydramine	50	50	50	50	50	50	25	0
Utilizzo al bisogno	2	14	2	2	2	4	0	0
Valproate	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250

Fig. 1 Incidenza delle crisi comportamentali per condizione farmaco e dose come funzione del clonazepam. Il numero degli intervalli con crisi comportamentali, gli intervalli totali, la percentuale degli intervalli e gli intervalli di confidenza del 95% erano: condizione 1 = 16; 509; 3,1% (1,6-4,6%); condizione 2 = 86; 2852; 3,0% (2,4-3,6%); condizione 3 = 8; 350; 2,3% (0,7-3,9%); condizione 4 = 9; 379; 2,4% (0,8-3,9%); condizione 5 = 13; 607; 2,1% (1,0-3,3%); condizione 6 = 38; 6998; 0,5% (0,4-0,7%); condizione 7 = 3; 5201; 0,1% (0-0,1%); condizione 8 = 2; 3714; 0,1% (0-0,1%). Gli intervalli furono eliminati dal numero totale degli intervalli in una condizione se i dati non erano disponibili perché il soggetto andava a casa per il fine settimana o per una vacanza e per attività al di fuori del servizio. I farmaci somministrati al bisogno erano 100 mg di trozodone (condizioni 1-5) o 0,5 mg di lorazepam (condizioni 6-7). La somministrazione al bisogno fu eliminata nella condizione 8.

### Effetti collaterali sul comportamento provocati dal clonazepam

Dato che l'incidenza delle crisi comportamentali in termini di percentuale di intervalli può essere sottostimata, l'incidenza settimanale fu calcolata per ogni condizione. Nonostante diverse crisi comportamentali si potessero verificare in un intervallo ed estendersi a un altro, mediamente, ogni intervallo di crisi rappresentava un episodio di crisi. Nelle condizioni 1 e 2, quando il clonazepam fu prescritto a 2,0 mg al giorno, si verificarono 8,6 e 9,3 crisi comportamentali alla settimana. Nelle condizioni 3-5, con la riduzione del clonazepam, continuarono a verificarsi incidenze elevate (5,6; 6,3 e 6,1 alla settimana). Nelle condizioni 6-8 in seguito alla sospensione del clonazepam le crisi diminuirono fino a 1,5; 0,2 e 0,2 alla settimana.

### Discussione

In seguito alla riduzione e alla successiva eliminazione di 2 mg al giorno (0,02 mg/kg/al giorno) di clonazepam in un soggetto con ritardo mentale, le crisi comportamentali diminuirono significativamente dal 3,1% allo 0,1% degli intervalli, gli episodi di crisi diminuirono da 8,6 alla settimana a 0,2 alla settimana e l'utilizzo al bisogno di psicofarmaci diminuì da una volta ogni 4,6-6,5 giorni a 1 ogni 44,3 giorni e all'eliminazione in seguito.

Dobbiamo notare diversi limiti di quest'analisi. Primo, lo staff non era all'oscuro dei cambiamenti dei farmaci. Sebbene l'autore abbia cercato di controllare la sperimentazione con il suo continuo intervento e con la natura longitudinale dei dati, i risultati potrebbero comunque essere stati influenzati. Secondo, il miglioramento in seguito al clonazepam può essere una coincidenza ed essere il risultato dell'efficacia dell'haloperidol. Terzo, i livelli di clonazepam nel sangue non erano disponibili. Nonostante una bassa dose di 0,02 mg/kg/al giorno sia in genere associata a livelli bassi di clonazepam nel sangue (Dreifuss et al., 1975), potrebbero essere stati presenti livelli eccessivi di clonazepam e avere causato il peggioramento del comportamento. Quarto, anche se prescritto per l'epilessia e mantenuto costante, è possibile che il valproate abbia avuto un effetto stabilizzante sull'umore. Quinto, anche se non furono individuate nella letteratura farmaceutica interazioni tra il clonazepam e altri farmaci nelle condizioni 1-8 (o tra gli altri farmaci), è possibile che si sia verificata un'interazione. Sesto, l'etica clinica impedì la reintroduzione del farmaco al fine di stabilire con chiarezza l'esacerbazione del comportamento dovuta al clonazepam.

La possibilità degli effetti collaterali sui comportamenti dovuti al clonazepam è particolarmente rilevante per gli individui con autismo e ritardo mentale per diverse ragioni correlate. Le benzodiazepine riducono le proprietà di soppressione degli stimoli aversivi (Thompson e Symons, 1999) e danneggiano il riconoscimento di stimoli inibitori come espressioni facciali di rabbia (Blair e

Curran, 1999). Gli effetti collaterali sul comportamento dovuti alle benzodiazepine si manifestano con maggiori probabilità in un setting di gruppo (Salzman et al., 1974), in un ambiente frustrante (Edwards e Medicott, 1980) e in seguito a provocazione (Bond et al., 1995).

Secondo Bond (1998) i farmaci possono facilitare o attenuare la disinibizione a uno o più di quattro livelli. Il primo livello implica uno stato di motivazione e comportamenti diretti a uno scopo con apprendimento e attivazione motoria influenzati da trasmissione mesolimbica di dopamina. Il secondo livello implica la continuazione del comportamento diretto a uno scopo fino al verificarsi di un evento inaspettato o aversivo, con conseguente aumento di attivazione a causa della contraddizione delle aspettative. Il terzo livello implica una risposta comportamentale di coping in cui l'individuo compie un cambiamento adattivo dall'attivazione a una più passiva raccolta di informazioni per elaborare l'evento inaspettato. Si ritiene che la regolazione della serotonina giochi un ruolo importante in quest'attivazione. Il quarto livello implica una successiva riflessione e un'associazione causale tra il comportamento e le conseguenze. Si ritiene che le benzodiazepine riducano l'attività del sistema di inibizione del comportamento al secondo e al terzo livello e che possano interferire con le associazioni causali al quarto livello. Dato che le abilità sociali e le strategie apprese sono critiche al secondo e al terzo livello per diminuire il comportamento e diminuire la probabilità che si verifichi fino all'occorrenza di stimoli maggiormente provocatori, gli individui con ritardo mentale, così come i bambini, possono essere sottoposti a rischi maggiori per gli effetti collaterali sul comportamento delle benzodiazepine a causa del non apprendimento di abilità e strategie sociali.

Il caso illustra un dilemma clinico critico. Quando viene prescritto un farmaco come il clonazepam e una condizione psichiatrica o comportamentale peggiora o si verifica un nuovo comportamento problema (disinibizione comportamentale) e gli effetti positivi del trattamento di un altro farmaco (in questo caso l'haloperidol) sono indeboliti, dobbiamo formulare un'ipotesi di effetti collaterali sul comportamento e sviluppare un intervento per ridurre gradualmente e sospendere il farmaco? Oppure dobbiamo formulare un'ipotesi di ricaduta, non risposta al trattamento o comorbilità e sviluppare un intervento al fine di prescrivere un altro psicofarmaco?

Non esiste una soluzione facile per questa situazione e gli autori possono solamente offrire i seguenti suggerimenti clinici con i quali giungemmo alla decisione in questo caso: in letteratura erano presenti dati per ipotizzare che il peggioramento del comportamento fosse dovuto a un farmaco somministrato, un farmaco prescritto precedentemente a determinati dosaggi non presentava gli effetti desiderati in un periodo di tempo ragionevole, furono prescritti tre tipi di psicofarmaci, inoltre un altro psicofarmaco veniva somministrato al bisogno. Ciononostante, il comportamento problema continuava a verificarsi.



### Effetti collaterali sul comportamento provocati dal clonazepam

Riassumendo, lo scopo di questo lavoro non è suggerire che il clonazepam non debba mai essere prescritto per l'epilessia, l'ansia o gli attacchi di panico, la discinesia tardiva, o l'acatisia in persone con ritardo mentale o autismo. Lo scopo di questo articolo è piuttosto quello di allertare i clinici riguardo agli effetti collaterali del clonazepam, soprattutto nei casi in cui siano presenti gli indicatori precedentemente descritti. Dato che il rischio di effetti collaterali sul comportamento in persone con ritardo mentale o autismo può essere alto, raccomandiamo di utilizzare il clonazepam con attenzione, se prescritto. Inoltre, raccomandiamo l'utilizzo di metodi empirici per la misurazione del comportamento.

---

#### TITOLO ORIGINALE

*Brief report: Clonazepam behavioral side effects with an individual with mental retardation.* Tratto da «Journal of Autism and Developmental Disorders», vol. 33, n. 3, 2003. © 2003 Plenum Publishing Corporation. Pubblicato con il permesso dell'editore. Traduzione italiana di Costanza Colombi.

## Bibliografia

- Alvarez, N., Besag, F., & Iivanainen, M. (1998). *Use of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability*, Journal of Intellectual Disability Research, 42, (Suppl. 1), 1-15.
- Aman, M. G., Sarphare, G., & Burrow, W. H. (1995). *Psychotropic drugs in group homes: Prevalence and relation to demographic/psychiatric variables*. American Journal on Mental Retardation, 99, 500-509.
- Ashton, H. (1994). *Guidelines for the rational use of benzodiazepines*. Drugs, 48, 25-40.
- Awaad, Y., Munoz, S., & Nigro, M. (1999). *Progressive dystonia in a child with chromosome 18p deletion, treated with intrathecal baclofen*. Journal of Child Neurology, 14, 75-77.
- Blair, R. J. R., & Curran, H. V. (1999). *Selective impairment in the recognition of anger induced by diazepam*. Psychopharmacology, 147, 335-338.
- Bond, A. J. (1998). *Drug-induced behavioural disinhibition. Incidence, mechanisms, and therapeutic implications*. CNS Drugs, 9, 41-57.
- Bond, A. J., Curran, H. V., Bruce, M. S., O'Sullivan, G., & Shine, P. (1995). *Behavioural aggression in panic disorder after 8 weeks' treatment with alprazolam*. Journal of Affective Disorders, 35, 117-123.
- Browne, T. R. (1978). *Clonazepam*. New England Journal of Medicine, 299, 812-816.
- Commander, M., Green, S. H., & Pendergast, M. (1991). *Behavioral disturbances in children treated with clonazepam*. Developmental Medicine and Child Neurology, 33, 362-363.
- Dreifuss, F. E., Penry, J. K., Rose, S. W., Kupferberg, H. J., Dyken, P., & Sato, S. (1975). *Serum clonazepam concentrations in children with absence seizures*. Neurology, 25, 255-258.
- Edwards, R. A., & Medlicott, R. W. (1980). *Advantages and disadvantages of benzodiazepines*. New Zealand Medical Journal, 92, 357-379.
- Eeg-Olofsson, O. (1973). *Experiences with Rivotril® in treatment of epilepsy particularly minor motor epilepsy in mentally retarded children*. Acta Neurologica Scandinavica, 49 (Suppl. 53), 29-31.
- Freinhar, J. P. (1985). *Clonazepam treatment of a mentally retarded woman*. American Journal of Psychiatry, 142, 1513.
- Gillberg, C. (1991). *The treatment of epilepsy in autism*. Journal of Autism and Developmental Disorders, 21, 61-77.
- Golden, A. G., Preston, R. A., Barnett, S. D., Llorente, M., Hamdan, K., & Silverman, M. A. (1999). *Inappropriate medication prescribing in homebound older adults*. Journal of the American Geriatrics Society, 47, 948-953.
- Good, D. C., & Howard, H. D. (1982). *Myoclonus in Down's Syndrome: Treatment with clonazepam*. Archives of Neurology, 39, 195.
- Graae, F., Milner, J., Rizzotto, L., & Klein, R. G. (1994). *Clonazepam in childhood anxiety disorders*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 33, 372-376.
- Hirvasniemi, A., Herrala, P., & Leisti, J. (1995). *Northern epilepsy syndrome: Clinical course and the effect of medication on seizures*. Epilepsia, 36, 792-797.
- Kalachnik, J. E., Hanzel, T. E., Harder, S. R., Bauernfeind, J. D., & Engstrom, E. A. (1995). *Antiepileptic drug behavioral side effects in individuals with mental retardation and the use of behavioral measurement techniques*. Mental Retardation, 33, 374-382.

### Effetti collaterali sul comportamento provocati dal clonazepam

- Khreim, I., & Mikkelsen, E. (1997). *Anxiety disorders in adults with mental retardation*. *Psychiatric Annals*, 27, 175-181.
- Luiselli, J. K., Blew, P., Keane, J., Thibadeau, S., & Holzman, T. (2000). *Pharmacotherapy for severe aggression in a child with autism: «Open label» evaluation of multiple medications on response frequency and intensity of behavioral intervention*. *Journal of Behavior Therapy*, 31, 219-230.
- Nakamura, M., Yamagata, T., Momoi, M. Y., & Yamazaki, T. (1998). *Drop episodes in Coffin-Lowry syndrome: Exaggerated startle responses treated with clonazepam*. *Pediatric Neurology*, 19, 148-150.
- Pary, R. (1993). *Psychotropic drugs used with adults and elderly adults who have mental retardation*. *American Journal on Mental Retardation*, 98, 121-127.
- Physician's desk reference (54th ed.) (2000). Montvale, NY: Medical Economics.
- Pincus, H. A., Tanielian, T. L., Marcus, S. C., Olfson, M., Zarin, D. A., Thompson, J., & Zito, J. M. (1998). *Prescribing trends in psychotropic medications. Primary care, psychiatry, and other medical specialties*. *Journal of the American Medical Association*, 279, 526-531.
- Rosenbaum, J. F., Moroz, G., & Bowden, C. L. (1997). *Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: A dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 17, 390-400.
- Rosenfeld, W. E., Beniak, T. E., Lippmann, S. M., & Loewenson, R. B. (1987). *Adverse behavioral response to clonazepam as a function of verbal IQ-performance IQ discrepancy*. *Epilepsy Research*, 1, 347-356.
- Salzman, C., Kochansky, G. E., Shader, R. I., Porrino, L. J., Harmatz, J. S., & Swett, C. P. (1974). *Chlordiazepoxide-induced hostility in a small group setting*. *Archives of General Psychiatry*, 31, 401-405.
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (1995). *Two cases of premenstrual sleep terrors and injurious sleep-walking*. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 16, 79-84.
- Scher, C. S., & Anwar, M. (1999). *The self-reporting of psychiatric medications in patients scheduled for elective surgery*. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 11, 619-621.
- Schmidt, E. V., Byars, J. R., & Gruber, J. (2001). *Overview of psychotropic and nontraditional medication therapy in a mentally retarded/developmentally disabled population*. *Consultant Pharmacist*, 16, 365-370.
- Singh, B. K., & Towle, P. O. (1993). *Antiepileptic drug status in adult outpatients with mental retardation*. *American Journal on Mental Retardation*, 98 (Suppl.), 41-46.
- Spreat, S., Conroy, J. W., & Jones, J. C. (1997). *Use of psychotropic medication in Oklahoma: A statewide survey*. *American Journal on Mental Retardation*, 102, 80-85.
- Thompson, T., & Symons, F. J. (1999). *Psychotropic medication treatment for destructive behavior based on neurobehavioral mechanisms of drug action*. In N. A. Wieseler & R. H. Hanson (Eds.), *Challenging behavior of persons with mental health disorders and severe developmental disabilities* (pp. 125-150). Washington, DC: American Association on Mental Retardation.
- Werry, J. S. (1998). *Anxiolytics and sedatives*. In S. Reiss & M. G. Aman (Eds.), *Psychotropic medication and developmental disabilities. The international consensus handbook* (pp. 201-214). Columbus: Ohio State University Nisonger Center.

