

Intossicazione acuta alcolica

ANGELO AGNOLUCCI, MARIO MARIOTTINI, STEFANO GOZZI
U.O. Gastroenterologia, Azienda USL 8 – Arezzo

Qualunque persona, anche se non alcol dipendente può incorrere in una crisi di intossicazione acuta alcolica e ciò è causato dalla quantità di alcol assunto in un breve spazio di tempo necessario a raggiungere uno stato di ebbrezza detto anche ubriachezza.

In una Enciclopedia di Chirurgia del 1883 l'Autore provava a descrivere lo stato di ebbrezza come: "quello strano delirio acuto, che è il risultato di un grande abuso, il delirium ebriosorum, la vera mania a potu. Tutti gli stati sono rappresentati da questi pazienti, dal rimorso che piange alla rabbia che munge. Essi richiedono per lo più accurata sorveglianza onde non offendere sé stessi e gli altri, infine che gli effetti immediati delle dosi troppo forti di alcol siano passati, e allora si possono quasi sempre contenere senza difficoltà". Questo Autore antico concludeva dicendo: "Il Chirurgo incontra spesso di tali casi giacché sono frequenti le ferite di ogni sorta durante l'ebbrezza", questa affermazione ci risulta così attuale fino a pensare alle continue cronache delle stragi del sabato sera o dei tanti gravi infortuni sul lavoro dei nostri giorni.

La gravità delle manifestazioni cliniche della intossicazione acuta alcolica è dipendente dalle caratteristiche del soggetto e dalla qualità e quantità degli alcolici assunti. L'etanolo per la sua liposolubilità, solo dopo pochi minuti dalla assunzione penetra prontamente la barriera emato-encefalica fino a raggiungere nel cervello un tasso alcolico simile a quello ematico.

Nei soggetti non alcolisti e quindi poco tolleranti, i primi sintomi compaiono con livelli di alcolemia compresi tra 50 e 90 mg/dl. L'assunzione contemporanea di altre sostanze tipo psicofarmaci o altre droghe accentua i disturbi. L'assorbimento delle bevande alcoliche a livello dell'apparato gastrointestinale dipende da vari fattori quali, lo stato di ripienezza dello stomaco e la concentrazione alcolica delle bevande. Noi sappiamo che il 70% dell'alcol assunto è assorbito dallo stomaco, il 25% dal duodeno e solo un 5% raggiunge l'angolo di Treitz e si ritiene che il passaggio dell'alcol dal lume gastro-duodenale al sangue avvenga rapidamente per un meccanismo di diffusione passiva. Nel soggetto digiuno oltre il 90% di una dose di alcol assunto è assorbito dopo circa un'ora, il picco alcolemico si raggiunge entro 45 minuti dall'assunzione, l'ingestione contemporanea di cibo, soprattutto se ricco di grassi, rallenta notevolmente l'assorbimento dell'alcol (1).

Inizialmente l'effetto dell'etanolo (con livelli di alcolemia compresi tra 50 e 99 mg/dl) è caratteristicamente euforizzante poiché riduce l'attività inibitoria della sostanza reticolare sulla corteccia cerebrale (2): il soggetto risulta così logorroico, con eloquio caratteristicamente scoordinato, disinibito, ha una andatura barcollante, può essere tachicardico e tachipnoico, già a queste dosi i riflessi sono molto rallentati, con diminuita capacità percettiva con tendenza a distrarsi e con incapacità ad affrontare situazioni impreviste, tanto che la guida di veicoli in queste condizioni risulta estremamente pericolosa. Aumentando il livello alcolemico (100-199 mg/dl) si manifesta il reale effetto depressivo dell'etanolo sul SNC: da uno stato di ebbrezza si passa così ad uno stato di ubriachezza vera e propria, caratterizzata da un globale rallentamento delle capacità percettive e di comprensione del soggetto; questi può cadere con estrema facilità in un sonno profondo, dal quale è comunque facilmente risvegliabile, il tono dell'umore inizialmente euforico, può divenire francamente depresso, può presentare incontinenza degli sfinteri e segni di coinvolgimento del SNA quali pallore cutaneo e midriasi.

Con livelli ancora più elevati (200-300 mg/dl) l'intossicazione si fa veramente grave: il soggetto appare confuso, soporoso, a volte in preda ad allucinazioni e deliri a complicare il quadro possono sovrappiungere aritmie cardiache, alterazioni dell'equilibrio acido-base, disordini elettrolitici e crisi convulsive.

Valori superiori a 300 mg/dl causano un progressivo obnubilamento del sensorio con ipotermia, ipotensione e depressione respiratoria fino al coma etilico. Nella realtà il coma etilico è infrequente e può essere facilitato dalla contemporanea assunzione di psicofarmaci o altre droghe e spesso richiede una

diagnosi differenziale con altri quadri nosologici quali il coma epatico, il coma ipoglicemico o quello post-traumatico o da intossicazione da altre sostanze.

Il quadro più classico della intossicazione acuta alcolica è l'ubriachezza cosiddetta semplice, caratterizzata da uno stato di euforia con perdita delle inibizioni fino ad arrivare ad uno stato di depressione con vari gradi di alterazione dello stato di coscienza, l'individuo riduce le sue capacità percettive sia visive che uditive fino a perdere il senso delle misure, si riduce la sua capacità di comprensione e di elaborazione mentale, appare molto rallentata la sua capacità di risposta con riflessi rallentati, è incapace di reagire agli imprevisti, presenta una disarticolazione del linguaggio e disturbi dell'equilibrio con andatura insicura fino alla incapacità di mantenere la stazione eretta; dal punto di vista clinico il paziente si presenta tachicardico con tachipnea, vasodilatazione periferica con ipotensione, aumentata soglia del dolore, iporeflessia, sonnolenza e confusione, tremori, nausea e vomito con alito alcolemico.

La terapia nei gradi lievi moderati di alcolemia prevede solo di attendere la completa metabolizzazione dell'alcol da parte dei tessuti senza adottare altre misure ad eccezione di quei casi ove sussistano altre malattie concomitanti. Il ricorso ad ipnotici e sedativi, deve essere attentamente valutata per il rischio di depressione respiratoria che ne può derivare.

Nei casi invece più gravi, in cui è presente sopore e vomito, sia per rimuovere alcol residuo dallo stomaco, sia per allontanare residui alimentari che potrebbero essere responsabili di polmoniti ab ingestis, è indicato praticare una lavanda gastrica; inoltre poiché l'etanolo può determinare una disidratazione secondaria a poliuria da riduzione della secrezione di ADH è utile infondere soluzioni saline per ristabilire l'equilibrio idro-salino.

In alcuni soggetti predisposti, portatori di patologie complesse di tipo psichiatrico o degenerativo del SNC l'ubriachezza assume toni patologici caratterizzata da importanti alterazioni dello stato di coscienza con disorientamento temporo-spaziale e gravi reazioni ansiose associate spesso a crisi convulsive o reazioni psicotiche con agitazione e confusione mentale, deliri ed allucinazioni.

L'etilista cronico, pur maggiormente resistente alla azione dell'alcol rispetto al forte bevitore occasionale, può comunque presentare più facilmente gravi emergenze cliniche quali: disidratazione isotonica con acidosi se concomita diarrea o con alcalosi in relazione al vomito, shock ipovolemico da emorragie del tratto digestivo, coma iperosmolare per azione diretta dell'alcol.

In questi casi la terapia deve essere mirata a superare le emergenze che si vengono a creare monitorizzando attentamente i parametri vitali dei pazienti presso strutture ospedaliere ad elevata specializzazione.

Sindromi astinenziali

È noto che le sostanze di abuso come gli oppiacei, tabacco ed etanolo, inducono un aumento del rilascio di alcuni neurotrasmettitori (dopamina) in determinate aree cerebrali (sistema limbico ed in particolare il nucleo accumbens), responsabili del senso di benessere e di gratificazione che si accompagna al loro uso (4).

L'uso cronico di alcol è responsabile di una condizione di tolleranza cellulare grazie a meccanismi che determinano uno stato di ipereccitabilità neuronale latente attraverso:

- a) un aumento del numero e dell'attività dei recettori dell'acido glutammico sensibili al N- METIL D ASPARTATO, a livello del cervelletto e dell'ippocampo;
- b) un aumento del numero e dell'attività dei canali del Ca²⁺ voltaggio dipendenti;
- c) una diminuzione dell'azione del sistema GABAergico, il maggiore sistema ad azione inibitoria del SNC (5).

Una improvvisa riduzione dei livelli di alcolemia dopo un abuso cronico, può essere seguito da una brusca caduta degli effetti depressivi esercitati dall'alcol sui neuroni cerebrali, cui consegue uno stato di ipereccitabilità del SNC.

La sindrome da astinenza alcolica (SAA) è osservabile in soggetti dediti all'abuso cronico di alcol e differisce dall'intossicazione acuta (IAA) che può invece presentarsi tanto in etilisti cronici, quanto nei forti bevitori occasionali. Secondo il DSM III-r se ne distinguono tre forme:

- Astinenza alcolica non complicata;
- allucinosi alcolica;
- delirio da astinenza alcolica o delirium tremens.

Astinenza alcolica non complicata

È l'evenienza clinica più frequente. Il sintomo iniziale è rappresentato dal tremore che compare dopo circa 8 ore di astinenza o di semplice riduzione della dose abitualmente assunta, spesso è mattutino ed il più delle volte si risolve dopo l'ingestione di una dose di alcol "per calmare i nervi".

Il tremore è grossolano ed ha le caratteristiche del tremore fisiologico interessando cioè in sincrono i muscoli agonisti ed antagonisti; può colpire solo alcuni distretti (mani, palpebre, lingua), ma può essere generalizzato tanto da impedire, perdurando l'astinenza, la deambulazione, l'articolazione della parola e la possibilità di alimentarsi.

A questo spesso si accompagna un'iperattività del SNA caratterizzata da tachicardia, tachipnea, ipertensione arteriosa e diaforesi.

Il soggetto è ansioso, insonne, facilmente irritabile, il tono dell'umore è depresso, può avere allucinazioni visive, tattili ed uditive. I sintomi come detto, esordiscono rapidamente dopo la cessazione (o la semplice riduzione) del bere e quasi sempre scompaiono nel corso della settimana, ad eccezione dello stato ansioso e dell'insonnia che possono invece persistere per tempi maggiori.

La complicanza più frequente anche in queste forme è rappresentata dalla crisi comiziale, soprattutto in quei pazienti con storia pregressa di epilessia.

Allucinosis alcolica

Rappresenta un disturbo della percezione visiva, oppure visiva ed uditiva, tattile od olfattiva.

Tra queste la più frequente è senza dubbio quella uditiva, che caratteristicamente insorge a distanza di circa 48 ore dall'ultima ingestione di potus, il più delle volte nel corso della notte in soggetti che peraltro mantengono integrità del sensorio, memoria intatta e soprattutto adeguatezza della risposta ai contenuti dell'allucinazione stessa.

Spesso si tratta di suoni non strutturati (ronzii, click o scampanellii), ma il più delle volte sono voci di amici o dei familiari stessi, che si rivolgono al soggetto con frasi accusatorie, diffamatorie e minacciose.

Questa forma di delirio persecutorio può essere momentanea, intermittente o protrarsi, in una piccola percentuale di pazienti, per settimane o mesi (allucinosis uditiva cronica).

Delirio da astinenza alcolica

Il delirio da astinenza alcolica o delirium tremens è senza dubbio la manifestazione clinica più grave tra le forme di alcol privazione.

Può insorgere in seconda o terza giornata dalla cessazione o riduzione del potus, raramente anche dopo una settimana di astinenza, in soggetti dediti all'abuso da non meno di cinque anni.

Le prime avvisaglie dell'avvicinarsi della crisi sono rappresentate dalla difficoltà di concentrazione, dalla facile irritabilità, dallo scarso appetito e dall'insonnia; il soggetto può avere improvvisi episodi di disorientamento temporo-spaziale, nonché momentanee allucinazioni.

La sindrome è scatenata da un'iperattività corticale che provoca uno stato di agitazione psicomotoria: il paziente appare iperreattivo, logorroico (può parlare incessantemente per ore), eccitato, insonne spesso completamente, talvolta pur riuscendo ad addormentarsi per brevi periodi, viene drammaticamente svegliato dagli incubi, sconvolto da tremori grossolani (spesso ripete i gesti abituali del suo lavoro) e da allucinazioni vivide fino a perdere completamente la cognizione del tempo e dello spazio.

Perdurando la crisi compaiono segni di un coinvolgimento del SNA caratterizzati da ipertermia, elevazione dei valori pressori, midriasi con iniezione congiuntivale, tachicardia, tachipnea, vomito, diaforesi, enuresi ed encopresi.

I sintomi regrediscono gradualmente, a volte anche in modo improvviso, dopo 2 o 3 giorni e sono caratterizzati da una variabilità molto ampia non solo da paziente a paziente, ma anche nello stesso soggetto, da un giorno all'altro o da un'ora all'altra nell'arco della stessa giornata.

Retrospectivamente il paziente può avere un ricordo molto frammentario della crisi superata o non ricordarla affatto.

La presentazione clinica di questa grave forma astinenziale è spesso complicata dall'uso (più spesso abuso) contemporaneo di altre sostanze potenzialmente tossiche, da uno stato di malnutrizione grave, dalla presenza di gravi disturbi elettrolitici e nel 30% dei casi può essere preceduta se non addirittura esordire con una o più convulsioni generalizzate (6).

Più del 90% degli accessi convulsivi da astinenza (whisky fits) insorge tra le 7 e le 48 ore successive all'interruzione del potus, con massima incidenza tra le 13 e le 24 ore.

Durante il periodo delle crisi comiziali l'EEG può risultare temporaneamente anormale per brevi periodi di disritmia caratterizzati da onde aguzze e scariche parossistiche ed il soggetto può inoltre presentare una particolare sensibilità alla stimolazione luminosa intermittente a cui risponde con mioclonie generalizzate (fotomioclonie) o attacchi convulsivi (fotoconvulsioni).

L'attacco può essere singolo ma nella maggioranza dei casi avviene in serie, da due a sei crisi consecutive le quali presentano caratteri a tipo "grande male" con scosse generalizzate inizialmente di tipo tonico accompagnate ad apnea, cianosi del volto, pupille non reagenti alla luce, lingua protrusa e serrata tra i denti e seguite poi da una fase di tipo clonico caratterizzata da contrazioni ritmiche e violente della testa e del corpo che, dopo brevi inspirazioni rumorose, culmina nella perdita di coscienza.

Una particolare attenzione deve essere riservata alle crisi epilettiche di tipo focale che possono rappresentare un segno della presenza di lesioni occupanti spazio la cui origine spesso va ricercata in recenti traumi. È consigliabile una rigorosa vigilanza del paziente nel periodo successivo alla crisi convulsiva, in quanto lo stato confusionale che lo caratterizza, può impercettibilmente confondersi con la fase iniziale del delirium.

Circa la correlazione alcol-epilettogenesi, l'effetto tossico dell'alcol può essere diretto sulla corteccia cerebellare o su altre strutture coinvolte nell'epilettogenesi stessa (l'uso cronico dell'alcol può scatenare forme latenti di epilessia?), o indiretto attraverso cioè alterazioni dell'equilibrio elettrolitico (iponatremia ed ipomagnesemia), disordini metabolici, quali ad esempio l'ipoglicemia, fino all'alcalosi respiratoria indotta dalla tachipnea.

Terapia

La scarsa attenzione rivolta all'etilista in quanto malato, la poca considerazione data alle patologie alcol correlate, assolutamente non considerate e l'onnipresenza delle bevande alcoliche nel costume delle società occidentali, giustificano in parte gli scarsi risultati ottenuti fino a circa 25 anni fa, nell'affrontare le problematiche legate all'alcol dipendenza.

Come precedentemente detto le sindromi da alcol privazione, nelle loro varie manifestazioni, esprimono dei quadri clinici determinati dalla brusca riduzione del potus in individui alcol dipendenti ed associandosi ad un'ampia varietà di sintomi e segni clinici, richiedono interventi farmacologici per così dire "mirati".

Un aiuto importante nel valutare la possibilità di ricorrere all'uso di farmaci è fornito dalla "Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol" nella sua versione corretta (CIWA-Ar) (7).

Questa si basa sui seguenti parametri:

- nausea e/o vomito;
- tremori;
- sudorazione profusa;
- ansietà;
- agitazione;
- allucinazioni (tattili, visive, uditive);
- cefalea;
- stato di vigilanza.

In base al punteggio ottenuto ed al livello di alcolemia che deve comunque essere inferiore a 100 mg/dl, distinguiamo:

- SAA lieve (< 0 = 9) che non necessita di trattamento farmacologico;
- SAA moderata (10 - 19);
- SAA grave (20 o >) dove invece il supporto farmacologico deve essere immediato.

Questo sistema rappresenta uno strumento sensibile per determinare la necessità all'uso dei farmaci, per prevenire gravi forme da alcol privazione e per seguire l'evoluzione dei sintomi a fronte della terapia applicata.

I farmaci per trattare l'alcolismo sono stati raggruppati in sei diverse classi (Liskow e Goodwin):

agenti ametistici, agenti per trattare concomitanti problematiche (psichiatriche o legate all'associazione alcol-droga), agenti avversivanti, anticraving ed infine farmaci per le forme da alcol privazione, delle quali in particolare ci occuperemo, non prima però di alcune brevi raccomandazioni.

Con l'ospedalizzazione, soprattutto di fronte a gravi forme astinenziali, il trattamento iniziale dovrebbe essere teso all'esclusione di eventuali lesioni associate, in particolare traumi cranici (con ematomi subdurali), infezioni (meningiti o polmoniti), patologie a carico del pancreas ed epatopatie.

Per l'alta frequenza di queste complicazioni è pertanto necessario sottoporre il paziente ad una serie di indagini strumentali (RX torace, ecografia dell'addome superiore, TC cranio e puntura lombare). È consigliato inoltre monitorare ogni 30 minuti la temperatura corporea, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca al fine di prevenire la comparsa di un collasso cardiaco o l'ipertermia che con gli effetti legati ai traumi ed alle infezioni, rappresentano gravissime complicanze, a volte persino letali.

Sempre secondo linee guida generali, un punto fermo della terapia è rappresentato dalla somministrazione di vitamine (B1, B6 ed acido folico) di cui gli etilisti cronici sono spesso carenti, associato ad un'eventuale correzione del bilancio elettrolitico in base ai valori desunti dagli esami di laboratorio (8).

Il farmaco ideale per le Sindromi da Astinenza Alcolica dovrebbe avere un effetto sedativo, ansiolitico ed anticonvulsivante, si dovrebbe caratterizzare per un inizio di attività rapido e duraturo, avere ampi margini di sicurezza, non dovrebbe richiedere un metabolismo epatico e soprattutto non dovrebbe indurre farmacodipendenza.

Le *Benzodiazepine* sebbene non rispondano completamente ai requisiti suddetti, rappresentano la classe di farmaci maggiormente in uso nel trattamento delle forme da alcol privazione grazie anche alla loro sicurezza, ai bassi costi ed alla pronta accettazione da parte del paziente.

Pur non essendo riconosciuta una netta superiorità di una sostanza rispetto ad un'altra tra quelle appartenenti a questa categoria, l'oxazepam ed il lorazepam. (somministrati per os o per ev) per la minore emivita e per la mancanza di metabolismo epatico, rappresentano una classe di BZD ampiamente in uso.

Gli effetti collaterali tra le diverse BDZ sono simili e senza dubbio quello più comune è rappresentato dalla depressione respiratoria e cardiocircolatoria con alte dosi e soprattutto in pazienti con età superiore a 65 anni. Da notare inoltre il rischio di indebolimento della memoria che soprattutto nei primi giorni di trattamento può interferire con il tentativo di disassuefazione (9, 10).

L'uso della *Carbamazepina* è raccomandato da alcuni studi dove autori americani ne hanno constatato una sicurezza ed efficacia pari a quelle note dell'oxazepam (11).

La *Carbamazepina* ha una specifica azione antiepilettogena a carico delle strutture limbiche ed offre quindi specifici vantaggi in quei pazienti con numerose crisi astinenziali, rappresenta inoltre un indiscutibile supporto farmacologico in pazienti con storia di dipendenza doppia (alcol e barbiturici), non induce dipendenza, ma non può essere somministrata per via parenterale.

I *Barbiturici* rappresentavano i farmaci di scelta prima dell'avvento delle BZD. Attualmente il loro uso routinario e prolungato nel tempo non è più consigliato per lo scarso livello di sicurezza, per l'induzione degli enzimi epatici ed infine per il potenziale rischio elevato di abuso. Tuttavia nelle forme da alcolprivazione in donne gravide la sicurezza del fenobarbital è maggiore nei confronti delle BZD e della carbamazepina (12).

I *Neurolettici* non sono consigliabili poiché in grado di determinare un abbassamento della soglia convulsiva, ma in associazione alle BZD possono rivestire una qualche utilità in pazienti con agitazione psicomotoria, in preda ad allucinazioni o delirio (9).

I β *Bloccanti* e gli $\alpha 2$ *Adrenergici* (rispettivamente atenololo e clonidina) possono avere un ruolo coadiuvante nell'attenuare i segni di iperattività del sistema nervoso autonomo quali la sudorazione, la tachicardia e l'ipertensione arteriosa, ma il loro uso senza opportune associazioni, non offre alcun beneficio di fronte a gravi quadri di astinenza caratterizzati da allucinosi, deliri e crisi comiziali (13).

La *Fenitoina* non riduce l'incidenza delle crisi epilettiche nel corso delle sindromi da astinenza alcolica: uno studio randomizzato a doppio cieco non ha evidenziato una maggiore efficacia della fenitoina nei confronti del placebo nelle forme da alcol privazione (14,15).

L'*Acido Gamma Idrossibutirrico (GHB)* è presente quale metabolita del GABA in tutte le regioni del cervello dei mammiferi, uomo compreso, in particolare a livello del talamo e dell'ipotalamo, ove sembra agire da neurotrasmettitore e neuromodulatore attraverso un'attività dopaminergica in grado di interferi-

re con il sistema degli oppioidi e di influenzare le attività del sistema GABAergico e glutammatergico, incrementando il primo ed antagonizzando il secondo.

Le caratteristiche farmacologiche del GHB giustificano il suo uso sia per la sua comprovata efficacia nel ridurre il consumo volontario di alcol (16), che per diminuire prontamente la sintomatologia astinenziale con efficacia simile a quelle delle BDZ (17).

Nei limiti di un corretto e controllato uso del farmaco, grazie all'affidamento ad un familiare del paziente che funga da referente, il potenziale rischio di abuso risulta facilmente evidenziabile, controllabile e di entità limitata.

Bibliografia

- 1) PERRANO F. *Intossicazione acuta da alcol etilico*. Federazione medica 39, 863 (1986).
- 2) BRANCATI A. *Effetti dell'alcole sulla trasmissione dell'impulso nervoso nell'animale e nell'uomo*. Da "Patologia da alcole" di M. Ceccanti e coll. pp 29-46. Ed. Aiello, Cosenza 1984.
- 3) KNOTT D. M. et al. *Intossicazione e Sindrome da Astinenza alcolica in Medicina d'Urgenza* di Schwartz G. ED. Piccin, Padova. PP. 1411-1417 (1987).
- 4) DAVIS V.E., WALSH M.J. *Alcohol, Amines and Alkaloids: a Possible Biochemical Basis for Alcohol Addiction*. Science, 167: 1749-1751 (1970).
- 5) NAKAHIRO M. et al. *Modulation of GABA A Receptor-Channel Complex by Alcohol*. J. Pharmacol. Exp. Ther 259: 235-259 (1991)
- 6) CZECHOWICZ, D. *Detoxification Treatment Manual USUA&AS*, National Institute of Drug Abuse, Washington, D.C. (U.S. government Printing Office).
- 7) SULLIVAN J.T., SYKORA K. et al. *Assessment of Alcohol Withdrawal: The Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWAAr)*. Br. J: Addiction 84: 1353- 1357 (1989).
- 8) CHAPEL, J.L. *Emergency room treatment of the drug - abusing patient*. Am. J. Psychiatry, 130: 257-259 (1973).
- 9) GUTHRIE, S.K. *The treatment of alcohol withdrawal*. Pharmacotherapy, 9: 131-143 (1989).
- 10) RALL, T. W. *Hypnotics and sedatives; ethanol*. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th. ed. Pegamon Press, New York 1990, pp 345 - 382.
- 11) MALCOM, R. BALLENGER, J. C., STURGIC et al. *Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal*. Am. Journ. Psychiatry, 146: 617-621 (1989).
- 12) AMINOFF, M. *Maternal neurologic disorders ' Maternal - Fetal Medicine* (R. Creasy and R. Resnik, eds.), Saunders, Philadelphia, 1984, pp 1005 - 1010.
- 13) ROBINSON, B. J., ROBINSON, G.M. MALING et al. *Is clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal?* Alcohol: Clin. Exp. Res, 13: 95 - 98 (1989).
- 14) SIMON, R. P. *Alcohol and seizures*. N. Engl. J. Med, 319: 715-716 (1988).
- 15) ALLDREDGE, B.K. LOWENSTEIN, D.H. et al. *A placebo-controlled trial of intravenous diphenylhydantoin for the short - term treatment of alcohol withdrawal seizures*. Am. J. Med. 87: 645-648 (1989).
- 16) GALLIMBERTI L., GENTILE N. et al. *Gamma-Hydroxybutyric Acid for Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome*. The Lancet, September 30, 1989.
- 17) CECCANTI M., ATTILIA M.L. et al. *Gamma-Hydroxybutyric Acid vs. Benzodiazepines: a Clinical Study in Chronic Alcoholics*. Acta Toxicol. Vol. XVI. n. 4 ottobre/dicembre 1995.