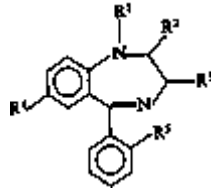


Benzodiazepinderivate

Vertreter und Synonyme:

Bromazepam:	7-Brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4 benzodiazepin-2(3H)-on
Chlordiazepoxid:	7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4- benzodiazepin-4-oxid
Clobazam:	7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1 H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion
Clonazepam:	5-(4-Chlorphenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)- on
Clotiazepam:	5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1 H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-on
Diazepam:	7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5phenyl-2H-1,4-benzodiazepin 2
Dikaliumchlorazepat:	7-Chlor-2,3-dihydro-2,2-dihydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbon-säure, Dikaliumsalz
Flunitrazepam:	5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1H-1,4- benzodiazepin-2(3H)-on
Flurazepam:	7-Chlor-1-2-(diethylamino)ethyl-5-(2-fluorphenyl)1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on
Lorazepam:	7-Chlor-5-(2-chlorphenyl-3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin- 2(3H)-on
Lormetazepam:	(RS)-7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1 H- 1,4-benzodiazepin-2(3H)-on
Medazepam:	7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin
Nitrazepam:	1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4 benzodiazepin-2-on
Opipramol:	2-{4-[3-(5H-Dibenz[b,f]azepin-5-yl)propyl]-1-piperazinyl} ethanol
Oxazepam:	7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4- benzodiazepin-2-on
Prazepam:	7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4- benzodiazepin-2(3H)-on
Temazepam:	7-Chlor-3-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-1 H- 1,4-benzodiazepin-2(3H)-on
Tetraazepam:	7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1 H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on
Triazolam:	8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

2-Keto-Abkömmlinge: Diazepam-Prototyp der Benzodiazepine der 2-Keto- Kategorie

3-Hydroxy-Abkömmlinge: Prototyp-Oxazepam

7-Nitro-Abkömmlinge: Prototyp-Clonazepam

Chlordiazepoxid: strukturell einzigartig, weist einen 2-Methyl-Amino- und einen 5-Nitro-Substituenten auf.

Vorkommen:

Bromazepam:

Bromaz 6-1A Pharma Tabletten, 1A Pharma

Bromazaniol® 3/6 Tabletten, Hexal/Neuro Hexal

bromazepam® 6 von ct Tabletten, ct-Arzneimittel

Bromazepam 6 Heumann Tabletten, Heumann

Bromazepam AL 6 Tabletten, Aliud Pharma

Bromazepam beta 6 Tabletten, betapharm

Bromazepam-neuraxpharm® 6 Tabletten, neuraxpharm

III—3.3 Benzodiazepinderivate

durazanyl® 6 Tabletten, Merck dura
Gityl® 6 Tabletten, Krewel Meuselbach
Lexostad® 6 Tabletten, Stada
Bromazepam-ratiopharm 6 mg Tabletten, ratiopharm
Lexotanil® 6 Tabletten, Roche
neo OPT® Tabletten, Optimed
Normoc® Tabletten, Merckle

Chlordiazepoxid:

Multum® 5/- 10/-25 Tabletten, Rosen Pharma
Radepur® 10 Dragees, Arzneimittelwerk Dresden
Librium Tabs Filmtabletten, ICN

Clobazam:

Frisium® 10/20 Tabs Tabletten, Aventis Pharma

Clonazepam:

Antelepsin® 0,25/-1 Tabletten, Desitin
Rivotril® Injektionslösung und Verdünnungsmittel, Roche
Rivotril® Lösung, Roche
Rivotril® Tabletten 0,5 mg/2 mg, Roche

Clotiazepam:

Diazep 5 mg/10 mg AbZ Tabletten, Ampullen Injektionslg., Tropfen, AbZ Pharma

Diazepam:

diazep 2/5/10 von ct Tabletten, ct-Arzneimittel
Diazepam 5 Stada® 7-10 Stada Tabletten, Stada
Diazepam Desitin® Injektionslösung 10 mg, Desitin
Diazepam Desitin® rectal tube 5 mg/10 mg Lösung, Desitin
Diazepam®-Lipuro Emulsion zur Injektion, B/Braun
Diazepam-ratiopharm® 5/-10 Zäpfchen, ratiopharm
Diazepam-ratiopharm® Injektionslösung, ratiopharm
Diazepam-ratiopharm® Tabletten, ratiopharm
Diazepam-ratiopharm® Tropfen, ratiopharm
diazep von ct Ampullen Injektionslösung, ct-Arzneimittel
Faustan® 5 Tabletten, Arzneimittelwerk Dresden/Temmler Pharma
Faustan® Injektionslösung, Arzneimittelwerk Dresden/Temmler Pharma
Faustan® Suppositorien, Arzneimittelwerk Dresden/Temmler Pharma
Lamra® 10 mg Tabletten, Merckle
Stesolid® Emulsion zur Injektion 5 mg/ml, DUMEX
Stesolid® Rectal Tube 5 mg/10 mg, DUMEX
Tranquase® 5/-10 Tabletten, Azupharma
Valiquid® 0,3 Tropfen, Roche
Valium® 2/5/10 Roche Tabletten, Roche
Valium® 10 Roche Injektionslösung, Roche
Valium® MM Roche Injektionslösung, Roche
Valocordin-Diazepam Tropfen, Krewel Meuselbach

Dikaliumclorazepat:

Tranxilium® 5/10/20 Kapsel, Sanofi Synthelabo
Tranxilium® 50 Filmtabletten, Sanofi Synthelabo

Tranxilium® Injizierbar 50 mg/100 mg Trockensubstanz und Lösungsmittel zur i.v. und i.m. Injektion, Sanofi Synthelabo
 Tranxilium® Tabs Filmtabletten, Sanofi Synthelabo

Flunitrazepam:

Fluni 1-1A Pharma Tabletten, 1A Pharma
 Flunimerck® 1 mg Tabletten, Merck dura
 Fluninoc® 1 Tabletten, Hexal/Neuro Hexal
 Flunitrazepam-neuraxpharm® 1 Tabletten, neuraxpharm
 Flunitrazepam-ratiopharm® 1 Tabletten, ratiopharm
 Flunitrazepam-TEVA Tabletten, TEVA Generics
 Rohypnol® 1 Filmtabletten, Roche
 Rohypnol® Lösung + Verdünnungsmittel, Roche

Flurazepam:

Dalmadorm® Lacktabletten, ICN
 Flurazepam® 15/30 Riker Kapseln, 3M Medica
 Staurodorm® Neu Tabletten, Dolorgiet

Lorazepam:

duralozam® 1,0/2,5 Tabletten, Merck dura
 Laubeel® 1,0/2,5 Tabletten, Desitin
 Lorazepam-neuraxpharm® 1/-2,5 Tabletten, neuraxpharm
 Lorazepam-ratiopharm 1/2,5 Tabletten, ratiopharm
 Somagerol® 1,0/2,5 Tabletten, Riemser
 Tavor® 0,5/1,0/2,5 Tabletten, Wyeth
 Tavor® 1,0/-2,5 Expidel lyophilisierte Plättchen, Wyeth
 Tavor® pro injectione 2 mg Lösung zur i.m. Injektion und i.v. Injektion/Infusion nach Verdünnung, Wyeth
 Tavor® Tabs 2,0 Tabletten, Wyeth
 Tolid® 1,0/2,5 Tabletten, Dolorgiet

Lormetazepam:

Ergocalm 1,0 Tabletten, Teofarma
 Ergocalm 2,0 Tabs Tabletten, Teofarma
 Loretam 0,5/-1,0/-2,0 Weichgelatine kapseln, ICN
 Lormetazepam AL 1/2 Tabletten, Aliud Pharma
 Lormetazepam-ratiopharm 0,5/1,0/2,0 Tabletten, ratiopharm
 Lormetazepam-TEVA 1/2 Tabletten, TEVA Generics
 Noctamid -0,5/-1/-2 Tabletten, Schering/Asche

Medazepam:

Medazepam AWD Tabletten, Arzneimittelwerk Dresden/Temmler Pharma
 Rudotel Tabletten, OPW

Nitrazepam:

Dormalon Nitrazepam Tabletten, Pharma Wernigerode
 Dormalon Nitrazepam Tropfen, Pharma Wernigerode
 DORMO-PUREN Tabletten, Alpharma-Isis
 Eatan N Tabletten, Desitin
 imeson Tabletten, Taurus Pharma
 Mogadan Tabletten, ICN
 nitrazep 5 von ct Tabletten, ct-Arzneimittel

III—3.3 Benzodiazepinderivate

Nitrazepam AL 5/-10 Tabletten, Aliud Pharma
Nitrazepam-neuraxpharm 5/-10 Tabletten, neuraxpharm
Novanox/-forte Tabletten, Pfleger
Radedorm 5 Tabletten, Arzneimittelwerk Dresden

Opipramol:

Insidon Dragees, Novartis Pharma

Oxazepam:

Adumbran forte Tabletten, Boehringer Ingelheim
Adumbran Tabletten, Boehringer Ingelheim
Azutranquil Tabletten, Azupharma
durazepam/forte Tabletten, Merck dura
Mirfudorm 10 Tabletten, Merckle
Noctazepam Tabletten, Hexal/Neuro Hexal
oxa 10/-50 von ct Tabletten, ct-Arzneimittel
Oxazepam 10 Stada Tabletten, Stada
Oxazepam AL 10 Tabletten, Aliud Pharma
Oxazepam-neuraxpharm 10 Tabletten, neuraxpharm
Oxazepam-neuraxpharm 50 Tabletten, neuraxpharm
Oxazepam-ratiopharm 10/50 Tabletten, ratiopharm
Oxazepam retard-ratiopharm 30 Retardkapsel, ratiopharm
Praxiten /-10/-forte Tabletten, Teofarma
Sigacalm forte Tabletten, Dumex
Sigacalm Tabletten, Dumex
Uskan 10/-20 Tabletten, Desitin

Prazepam:

Demetrin Tabletten, Parke-Davis
Mono Demetrin Tabletten, Parke-Davis

Temazepam:

Norkotral Tema Kapseln, Desitin
Planum/-mite Kapseln, Pharmacia
Pronervon T 10 / T 20 Kapseln, Scheffler
Remestan / -mite Kapseln, ICN
temazep 10/-20 von ct Kapseln, ct-Arzneimittel

Tetrazepam:

Mobiforton Filmtabletten, Sanofi Synthelabo
Musapam Tabletten, Krewel Meuselbach
Musaril Filmtabletten, Sanofi Synthelabo
Musaril primo Filmtabletten, Sanofi Synthelabo
Muskelat Tabletten, Azupharma
Myospasmal Tabletten, TAD Pharma
Rilex Tabletten, Lindopharm
Tethexal Filmtabletten, Hexal
Tetramdura Filmtabletten, Merck dura
Tetra-saar Tabletten, Chephasaar
Tetrazepam-ratiopharm Filmtabletten, ratiopharm
tetrazep von ct Tabletten, ct-Arzneimittel
Tetrazep-1A Pharma Tabletten, 1A Pharma

Tetrazepam 50 mg AbZ Filmtabletten, AbZ-Pharma
 Tetrazepam 50 Heumann Tabletten, Heumann
 Tetrazepam AL 50 Tabletten, Aliud Pharma
 Tetrazepam beta Tabletten, betapharm
 Tetrazepam-neuraxpharm Tabletten, neuraxpharm
 Tetrazepam Stada Filmtabletten, Stada
 Tetrazepam-TEVA Filmtabletten, TEVA Generics

Verwendung:

Therapeutische Anwendung:

Zur Therapie von Schlafstörungen

Zur anxiolytischen Therapie

Zur Therapie des Status epilepticus und akuter Enzugssyndrome

Zur Narkoseprämedikation

Mißbrauch:

Meist Schlucken in kleinen Dosen zur Beruhigung; Konsum zur Selbstbehandlung bei Mißbrauch von Stimulanzien und anderen Drogen, auch i.v., verschreibungsfähiges Betäubungsmittel

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Benzodiazepine werden gut und schnell resorbiert. Die höchste Serumkonzentration ist 1-2h (Diazepam 4 h) nach oraler Gabe erreicht. Eine Einteilung der Benzodiazepine nach dem pharmakokinetischen Parameter der Eliminationshalbwertszeit bietet sich an in

- langwirkende Benzodiazepine: Halbwertszeit 24 h, z.B. Chlordiazepoxid, Diazepam, Dikaliumchlorazepat, Prazepam
- mittellangwirkende Benzodiazepine: Halbwertszeit 6-24 h, z.B. Bromazepam, Lorazepam, Oxazepam, Nitrazepam, Flunitrazepam
- kurzwirkende Benzodiazepine: Halbwertszeit 2-5 h, z.B. Midazolam, Triazolam.

Das Ausmaß der Bindung an Plasmaalbumin variiert in Abhängigkeit von der Lipidlöslichkeit der Derivate. Je lipophiler das Benzodiazepin, desto größer das Verteilungsvolumen, desto umfangreicher wird die Substanz in das periphere Fettgewebe »wegdiffundieren«. Diazepam ist von allen Benzodiazepamderivaten die lipophilste Substanz und weist deshalb ein großes Verteilungsvolumen auf. Durch die raschen Verteilungsvorgänge mit entsprechendem Konzentrationsabfall am Rezeptor ließe sich möglicherweise das Diazepamparadoxon erklären: relativ kurze Wirkdauer nach Einmalgabe trotz längerer Halbwertszeit. Somit bestimmen überwiegend die Verteilungsvorgänge die Wirkdauer und nicht so sehr die Eliminationsvorgänge.

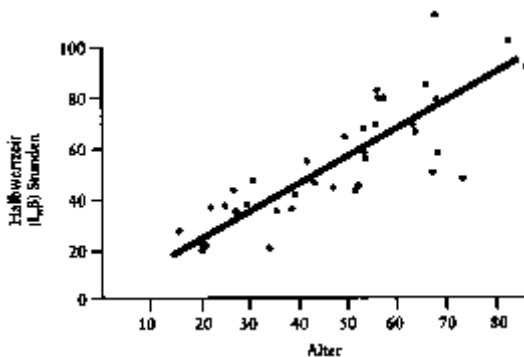


Abb. 1: Korrelation zwischen der Plasmahalbwertszeit und dem Lebensalter eines Patienten. Hier am Beispiel der Einnahme von Diazepam.

Die metabolische Inaktivierung erfolgt im endoplasmatischen Retikulum in der Leber.

Zahlreiche Benzodiazepine werden oxidativ (insbesondere N-Demethylierung oder Hydroxylierung) abgebaut. Häufig führt der Oxidationsprozeß zu pharmakologisch aktiven Substanzen. Dies wird besonders deutlich beim Chlordiazepoxid, das wenigstens zwei, und beim Diazepam, das im wesentlichen einen aktiven Metaboliten (Desmethyldiazepam) aufweist. Zwei Benzodiazepine – Chlorazepat und Prazepam – sind »Vorläufer« der eigentlich wirksamen Substanz: Sie werden überwiegend, wenn nicht gar vollständig, zu Desmethyldiazepam umgewandelt, bevor sie den großen Kreislauf erreichen. Ebenso ist Flurazepam ein »Vorläufer« der eigentlich wirksamen Substanz Alkylflurazepam. Innerhalb dieser Gruppe schwanken die Eliminationshalbwertszeiten erheblich. Außerdem ist zu beachten, daß die oxidativen Abbauewege durch Faktoren wie Alter, Lebererkrankungen und Gabe von oxidationsfördernden und -hemmenden Arzneimitteln beeinflusst werden.

Benzodiazepine, deren metabolischer Abbau durch Konjugation erfolgt, weisen keine aktiven Metabolite auf. Die klinische Wirkung ist also an die Ausgangssubstanz gebunden. Die Eliminationshalbwertszeiten liegen im kurzen bis mittellangen Bereich.

7-Nitro-Derivate (z.B. Nitrazepam, Clonazepam) werden zu 7-Amino-Abkömmlingen abgebaut. Anschließend erfolgt eine Acetylierung zu 7-Acetamido-Analogen. Beide Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Die Elimination von Flunitrazepam ist komplizierter, da diese Substanz gleichzeitig durch oxidative Stickstoff-Demethylierung zu Desmethyl-Flunitrazepam und durch Nitro-Reduktion metabolisiert wird. Alle pharmakologischen und klinischen Wirkungen der Benzodiazepinderivate werden an einem für diese Substanzen spezifischen Rezeptorkomplex ausgelöst. Eine Aktivierung des Rezeptors durch Benzodiazepine hat nun keinen eigenen Effekt auf die neuronale Aktivität, sondern bewirkt nur eine Verstärkung GABAerger inhibitorischer Impulse, ausgelöst durch eine Freisetzung des inhibitorischen Transmitters GABA-Rezeptor des gehemmten Neurons. Die molekularbiologischen Verhältnisse ähneln denen der Opiatrezeptoren; es sind zwar noch keine endogenen Liganden identifiziert, es gibt aber bereits kompetitive Benzodiazepin-Antagonisten.

Die Benzodiazepine unterscheiden sich deutlich in ihrer Affinität zu dem Rezeptor, was für die jeweilige Dosis der einzelnen Substanzen eine Rolle spielt, für die klinische Anwendung ist ein Vor- oder Nachteil hoher oder niedriger Rezeptoraffinität nicht bekannt.

Die neuropharmakologischen Eigenschaften der Benzodiazepine sind sehr ähnlich. Sie wirken grundsätzlich in steigender Dosierung angstlösend, sedativ-schlaffördernd, antikonvulsiv und muskelrelaxierend. Für die entsprechenden sedativen und anxiolytischen Effekte während der Applikation und für das Anhalten der Wirkung nach Beendigung der Therapie ist das Ausmaß der Benzodiazepinakkumulation verantwortlich. Bei Benzodiazepinen kurzer Halbwertszeit ist die Akkumulation gering, es dürfen keine kumulativen Sedierungseffekte auftreten; es kann aber durch die rasche Elimination der aktiv wirksamen Substanzen nach der letzten Dosis ein Rebound-Phänomen ausgelöst werden, das von folgenden Symptomen begleitet wird: Angstzustände, Schwindel, Schwächegefühl, vorübergehende Schlafstörungen. Bei Benzodiazepinen mit langer Halbwertszeit erfolgt die Akkumulation langsamer und ausgiebig. Es kann zu kumulativ sedativen Wirkungen kommen, zu »Hang over«-Effekten, die sich in Schläfrigkeit, Verschlechterung von intellektuellen und motorischen Leistungen sowie verlängerter Reaktionszeit äußern. Es ist aber zu bedenken, daß partielle oder vollständige Adaptations- und Toleranzphänomene zum Tragen kommen, die eine eventuelle Übersedation ausgleichen können.

Sowohl bei der akuten wie auch bei der Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen sind die Übergänge von medizinisch indiziert hin bis zum iatrogenen Mißbrauch fließend. Nicht nur die angeblich »zu Mißbrauch und Suchtverhalten disponierte Risikopersonlichkeit«, sondern auch der eigentlich ungefährdete »Entlastungskonsument« kann ganz unauffällig in eine psychophysische Gewöhnung geraten.

Der klassische Mißbrauch von Benzodiazepinen, also die Einnahme von Benzodiazepinen wegen zusätzlicher psychotroper Effekte, z.B. im Sinne von Euphorisierung, kommt zwar vor, ist aber nicht sehr häufig. Dies gilt allerdings nur für den isolierten Benzodiazepinmißbrauch (primärer Benzodiazepinmißbrauch). Beim kombinierten Medikamentenabusus oder bei Alkoholikern treten solche zusätzlichen Wirkungen offensichtlich häufiger auf, und die Kombination von Benzodiazepinen mit anderen Medikamenten und vor allen Dingen mit Alkohol ist relativ häufig (sekundärer Benzodiazepinmißbrauch). Diese Patienten sind primär meist nicht benzodiazepinabhängig, sondern abhängig von Alkohol oder anderen Medikamenten, z.B. Barbituraten.



Abb. 2: Vorteile und Nachteile der Wahl von Benzodiazepinen kurzer Eliminationshalbwertszeit für die Indikation Schlafstörungen und deren Verschiebung beim Ausweichen auf Benzodiazepine mit längerer Verweildauer im Organismus

Große Eliminationshalbwertszeit – Entzugssymptome erst nach einigen Tagen*

Auch Patienten, die über längere Zeit nur mit therapeutischen Dosen von Benzodiazepinen behandelt wurden, können beim abrupten Absetzen der Therapie mit somatischen Entzugssymptomen reagieren. Da das Auftreten solcher Entzugssymptome mit dem Absinken der jeweiligen Plasmaspiegel korreliert ist, können solche Entzugssymptome bei Benzodiazepinderivaten mit sehr langen Eliminationshalbwertszeiten (z.B. Diazepam) mit einer Latenz von einigen Tagen auftreten, woran im Einzelfall bei der diagnostischen Abklärung einer solchen Symptomatik gedacht werden muß.

Während die Eliminationshalbwertszeit sonst für die meisten Indikationen der Benzodiazepine keine direkte Bedeutung hat und sich, wie schon erwähnt, nur in unterschiedlichen Tagesdosen und unterschiedlichen Dosierungsintervallen niederschlägt, wissen wir heute, daß die Eliminationshalbwertszeit bei der Auswahl einzelner Benzodiazepinderivate als Hypnotika eine wichtige Rolle spielen kann. Es gibt heute viele Hinweise dafür, daß bei einem Teil der Patienten die hypnotische Wirkung der Benzodiazepine nach einiger Zeit so weit nachgelassen hat, daß der Patient Benzodiazepine eigentlich nur noch deshalb nimmt, um die durch ein Absetzen der Substanzen bedingte Rebound-Schlaflosigkeit zu bekämpfen.

Darüber hinaus gibt es Hinweise, daß es unter langfristiger Therapie mit Benzodiazepinhypnotika sogar zu einer Verschlechterung der Schlaflosigkeit unter den Ausgangszustand kommen kann.

Die zehn Gebote der Benzodiazepin-Verordnung*

- 1) sorgfältige Indikationsstellung (nur in Ausnahmesituationen bzw. wenn das ärztliche Gespräch nicht ausreicht)
- 2) keine Verschreibung bei Abhängigkeitsanamnese
- 3) kleinste Packungseinheit verordnen
- 4) möglichst niedrige Dosis verordnen
- 5) von Beginn an Therapieende festlegen
- 6) möglichst bald Dosis schrittweise reduzieren
- 7) Dosis- und Indikations-Richtlinien strikt beachten
- 8) Aufklärung des Patienten über Nichtweitergabe des Medikaments
- 9) Abhängigkeitsfälle an Arzneimittelkommission melden
- 10) Benzodiazepinrezepte eigenhändig ausfertigen

Oswald riet zu Substanzen mit einer HWZ von acht bis zehn Stunden. Noch längere Eliminationszeiten hätten wiederum ein zu großes Kumulationsrisiko und seien nur für wenige Indikationen sinnvoll.

* Quelle: Müller, W.G.; Dt. Apoth. Ztg., 18/1991, S. 885-889

* Quelle: Ärztl. Prax. Nr. 61 (1989), S. 2102

Neben diesen Begriffen der primären und sekundärer Abhängigkeit kann man hinsichtlich der Entstehungsbedingungen, der Erscheinungsformen, des Verlaufs und der Prognose zwei weitere Abhängigkeitsgruppen am Benzodiazepinbeispiel unterscheiden:

1. Die relativ seltene Hochdosis-Abhängigkeit, charakterisiert durch die mißbräuchliche Einnahme therapeutisch unüblicher, exzessiver Dosen bei meist bestehender Polytoxikomanie und primärer Abhängigkeitsdisposition, ausgeprägtem Neurotizismus, sozialer Desintegration und eher schlechter Prognose.
2. Die wesentlich häufigere Niedrigdosis-Abhängigkeit, charakterisiert durch Absetzschwierigkeiten infolge des Auftretens von Rebound-Phänomenen (es können auch Entzugssymptome wie Ohrensausen, unwillkürliche Bewegungen, Parästhesien und Wahrnehmungsstörungen vorkommen) nach Langzeittherapie und durchaus ambulanzüblichen Dosen, Symptomfreiheit bei Weiterführung der Therapie, daraus resultierende mangelnde spontane Bereitschaft des Patienten, auf die Einnahme zu verzichten, in aller Regel dennoch erhaltene Einsicht und Motivierbarkeit zu einer Beendigung der Therapie und gute Prognose.
Die Wirkung zahlreicher Pharmaka, speziell Alkohol, Hypnotika, aber auch Analgetika und Stimulanzien wird durch Benzodiazepine verstärkt.

Benzodiazepine verstärken den hemmenden Effekt von γ -aminobuttersäure auf Nervenzellen

Die Benzodiazepine wirken im zentralen Nervensystem (und nur dort wirken sie) über einen Angriff an für diese Substanzen spezifischen Haftstellen. Diese Benzodiazepinrezeptoren sind Teil einer multifunktionalen Einheit, die postsynaptisch innerhalb von Synapsen lokalisiert ist, an denen der inhibitorische Neurotransmitter 8-aminobuttersäure (GABA) freigesetzt wird.

Über eine Bindung an den Benzodiazepinrezeptor fascillieren Benzodiazepine den hemmenden Effekt von GABA auf Nervenzellen. Benzodiazepine verstärken damit die Effektivität des wichtigsten Bremsmechanismus unseres zentralen Nervensystems, nämlich die GABAerge Neurotransmission.

Rezeptoraffinität der Benzodiazepine unterschiedlich

Auf dieser Ebene wirken alle bis heute bei uns im Handel befindlichen Benzodiazepinderivate qualitativ gleich. Sie unterscheiden sich allerdings sehr deutlich im Hinblick auf die Affinität, mit der sie an den Benzodiazepinrezeptor binden. Das heißt, vom einen Derivat wird nur eine sehr geringe Konzentration benötigt, um ein gewisses Ausmaß an Rezeptorbesetzung zu erreichen, während man von der anderen Verbindung eine wesentlich höhere Konzentration benötigt, um das gleiche Ausmaß zu erreichen.

Diese unterschiedliche Affinität zum Benzodiazepinrezeptor schlägt sich sehr deutlich in der unterschiedlichen täglichen Dosis nieder, die man von den einzelnen Benzodiazepinderivaten zum Erreichen einer bestimmten Wirkung benötigt. Mit Ausnahme dieser direkten Korrelation zur benötigten Dosis ist es pharmakologisch irrelevant, ob ein bestimmtes Benzodiazepinderivat eine hohe oder eine niedrige Affinität zum Rezeptor aufweist. Werbestrategien, die entweder eine besonders hohe oder eine besonders niedrige Affinität zum Benzodiazepinrezeptor als besonders wertvoll herausstellen, entbehren jeder wissenschaftlichen Grundlage.

Hinweise auf eine Abhängigkeit können aus einem auffälligen Umgang der Patienten mit Benzodiazepinen gewonnen werden (z.B. Rezeptwiederholungen; telefonisches Erbitten von Rezepten; Schicken von Verwandten oder Bekannten; vage Beschwerden neuer Patienten, die auf der Verschreibung bestehen; gleichzeitiges Verschreiben durch mehrere Ärzte; ständige Mitführung der Tabletten, Vorratswirtschaft). Neben der psychischen Abhängigkeit in Form einer Fixierung auf oder sogar Gier nach dem gewünschten Mittel lassen sich vielfach Hinweise auf das Bestehen einer körperlichen Abhängigkeit finden. Darauf deuten chronische Intoxikationen (z.B. Stürze, Gang- oder Sprachstörungen, Wesensänderung), eine Toleranzentwicklung bezüglich der Dosis und Entzugserscheinungen hin. Milde Entzugserscheinungen z.B. Angst, Unruhe, Schlafstörungen, Tremor, Schwitzen, Tachykardie treten unter Bedingung abrupten Absetzens immerhin bei ca. 50 % der Patienten auf. Schwere Entzugserscheinungen wie charakteristische perzeptuelle Störungen bis hin zu Entzugspsychosen (Delir, Halluzinationen) und cerebralen Krampfanfällen sollen entsprechend bei ca. 10-20 % der Patienten vorkommen.

Tabelle 1: Die pharmakologischen Eigenschaften der Benzodiazepine als Grundlage ihrer therapeutischen Einsatzmöglichkeiten, aber auch als Grundlage der wichtigen unerwünschten Wirkungen. Alle hier beschriebenen Wirkungen und Nebenwirkungen werden über einen Angriff an zentralen Benzodiazepinrezeptoren ausgelöst und können daher durch einen Benzodiazepinrezeptorantagonisten (z.B. Flumazenil) terminiert werden.

Pharmakologische Eigenschaften	Therapeutischer Einsatz	Unerwünschte Wirkungen
Sedativ, hypnotisch	Schlafstörungen Prämedikation in der Anästhesie	- Tagessedation - Schläfrigkeit Eingeschränkte Aufmerksamkeit
Antikonvulsiv	Zentral ausgelöste Krampffzustände Epilepsie	
Amnestisch	Verschiedene Anwendungen in der Anästhesie	- Amnesie (anterograd), z.B. bei der Anwendung als Hypnotikum
Zentral muskelrelaxierend	Zentrale Spastik Muskelverspannungen Tetanus	- Muskelschwäche, Ataxie - Gangstörungen - Atemdepression
Anxiolytisch	Angst- und Spannungszustände verschiedene Genese	- Gleichgültigkeit - Realitätsflucht Affektabflachung

Wechselwirkungen:

Gegenseitige Wirkungsverstärkung mit zentralwirksamen Pharmaka und Alkohol. Wirkungsverstärkung von Muskelrelaxanzien, Analgetika und Lachgas.

Durch Cimetidin kann die Wirkung bestimmter Benzodiazepine durch verzögerten Abbau verstärkt und verlängert werden. Wechselwirkungen mit zentral wirkenden Antihypertonika, Betablockern und Antikoagulanzen möglich.

Toxizität:

Flunitrazepam (Rohypnol®) ist sehr toxisch (Todesfälle).

Potenzierung von Alkohol.

Entstehung einer Abhängigkeit weniger abhängig von der Halbwertszeit als von der persönlichen Disposition (Alkoholismus, endogene Dopaminkonzentration).

Benzodiazepine allein sind als Mittel zum Suizid extrem selten (Dosiserhöhung bewirkt i.d.R. nur eine Wirkungsverlängerung).

Bromazepam:

LD_{50} oral Ratte: 3 050 mg/kg

LD_{50} oral Maus: 2 350 mg/kg

LD_{50} intraperitoneal Maus: 550 mg/kg

Chlorazepat:

LD_{50} oral Maus: 700 mg/kg

LD_{50} intraperitoneal Maus: 290 mg/kg

Chlordiazepoxid:

TDL_0 oral Frau: 4 mg/kg

LD_{50} oral Ratte: 548 mg/kg

LD_{50} intravenös Ratte: 165 mg/kg

Clonazepam:

TDL_0 oral Maus: 3 300 µg/kg

*Diazepam:*TDL₀ intravenös Kind: 150 µg/kgTDL₀ oral Mann: 143 µg/kgLD₅₀ oral Ratte: 710 mg/kg*Flunitrazepam:*LD₅₀ oral Ratte: 485 mg/kg*Flurazepam:*TDL₀ oral Mensch: 430 g/kgLD₅₀ oral Ratte: 1 300 mg/kg*Lorazepam:*TDL₀ oral Kind: 71 µg/kgLD₅₀ oral Ratte: 4 500 mg/kgLD₅₀ oral Maus: 1 810 mg/kg*Nitrazepam:*LD₅₀ oral Ratte: 825 mg/kgLD₅₀ intraperitoneal Ratte: 733 mg/kgLD₅₀ oral Maus: 1 800 mg/kg*Oxazepam:*TDL₀ oral Kind: 8 mg/kgTDL₀ oral Maus: 16 mg/kgLD₅₀ oral Maus: 525 mg/kg*Prazepam:*LD₅₀ intraperitoneal Maus: 1 020 mg/kg**Symptome und klinische Befunde:***hang-over:*

Je nach den pharmakokinetischen Eigenschaften des gewählten Präparates und der Disposition des Patienten (z.B. Alter, Leberzirrhose) kann am Tag noch eine mehr oder weniger ausgeprägte sedierende oder anxiolytische Wirkung des Präparates bestehen. Diese kann therapeutisch nutzbar oder für den täglichen Ablauf des Patienten störend sein.

Rebound-Schlaflosigkeit:

Nach kurzfristiger, unter Umständen sogar nur einmaliger Behandlung, vor allem aber nach monatelanger oder jahrelanger Gabe von Benzodiazepinen sind nach Absetzen der Präparate nach Tagen bis Wochen sehr starke Schlafstörungen im Sinne von hyposomnischen Syndromen zu beobachten. Diese verführen den Patienten immer wieder zur Einnahme von Schlafmitteln.

Dosissteigerung:

Nach 3-6 Wochen ist auch bei Benzodiazepinen eine Wirkungsabnahme zu beobachten, die häufig zur Steigerung der Dosis führt.

Mißbrauch:

Von der Dosissteigerung bis zur mißbräuchlichen Verwendung bestehen fließende Übergänge.

Abhängigkeit:

Entzugssymptome körperlicher, vor allem psychischer Art werden beschrieben. Sie reichen von deliranten bis zu paranoid-halluzinatorischen Symptomen bzw. zu Entzugskrampfanfällen. Schon geringe Dosen können ohne Dosissteigerung zur Abhängigkeit führen (Niedrigdosis-Abhängigkeit).

Polytoxikomanie:

Benzodiazepine werden oft im Zusammenhang mit anderen Suchtmitteln, vor allem aber mit Alkohol angewandt, insbesondere bei allen Drogenabhängigen, Fixern.

Neurologische und psychische Symptome:

Hier ist vor allem auf die anterograde Amnesie hinzuweisen; die Patienten haben am nächsten Tag keine Erinnerung mehr an den Zeitraum zwischen Tabletteneinnahme und Einschlafen. Deswegen sollten Benzodiazepine nur unmittelbar vor dem Einschlafen eingenommen werden.

- Bei akuter Intoxikation: Schläfrigkeit, Muskelhypotonie (Zurückfallen des Zungengrundes kann zur Erstickung führen!), Schwindel, Ataxie, verwaschene Sprache, Schock, Atemdepression, Atemstillstand.
- Chronischer Gebrauch: Die Abhängigkeit äußert sich im Auftreten von Entzugserscheinungen: ca. 10 Tage nach dem Absetzen können folgende Symptome auftreten:
Rebound: Angst, Schlafstörungen
Leichte Syndrome: Tremor, Tachykardie, Schwitzen
Spezifische Syndrome: sensorische Perzeptionsstörungen, Depersonalisation, Derealisation, Fahrigkeit, Zerstretheit
Schwere Syndrome: Delir, Anfälle, Psychosen, epileptiforme Krämpfe. Sie dauern 2-4 Wochen an. Säuglinge hochgradig Benzodiazepin-abhängiger Mütter (Benzodiazepine) gehen in beträchtlichem Ausmaß in den fötalen Kreislauf und die Mutermilch über) können ein sogenanntes »floppy infant«-Syndrom (Muskelrelaxation und Hypotonie, Atem- und Saugstörungen, Hypothermie) entwickeln, ebenso sind ausgeprägte vegetative Entzugssymptome (Tremor, Hyperreflexie, Durchfall, Erbrechen, Tachypnoe) bei plötzlichem Absetzen beobachtet worden.

Im Vordergrund der somatischen Entzugsbeschwerden stehen Schlafstörungen (100 %), Schwitzen (95 %), Tremor (90 %), Kopfschmerzen und Herzklopfen (75 %) sowie Schwindelgefühle (60 %) und abdominale Beschwerden (ca. 50 %).

Bei den **psychischen Entzugssymptomen** fallen besonders die **Agitiertheit** (95 %), **depressive Verstimmung** (80 %), **Konzentrationsstörungen** (80 %), **Gedächtnisstörungen** (50 %) und **Angstgefühle** (70 %) bis hin zu **panikartigen Ängsten** (30 %) ins Gewicht.

*Benzodiazepin-Mißbrauch und -Abhängigkeit: Definition**

Auf der Grundlage des Klassifikationssystems DSM-III-R der American Psychiatric Association ist ein *Benzodiazepin-Mißbrauch* anzunehmen, wenn folgende Faktoren gegeben sind: – Unfähigkeit, die Dosis zu reduzieren oder abzusetzen; Intoxikation am Tage: häufige Anwendung eines Äquivalents von 60 mg Secobarbital oder mehr bzw. 60 mg Diazepam oder mehr: Amnesien für Ereignisse während der Intoxikation;

- Einschränkung der sozialen und beruflichen Anpassung durch die Substanzenanwendung (z.B. Streit, Verlust der Freunde, Fortbleiben von der Arbeit, Verlust der Anstellung) oder strafrechtliche Schwierigkeiten (außer einmaliger Haft wegen Besitz, Erwerb oder Verkauf der Substanz);
 - Dauer der Störung mindestens einen Monat.
- Von einer *Benzodiazepin-Abhängigkeit* darf laut DSM-III-R erst gesprochen werden, wenn es:
- zu einer Toleranzentwicklung gekommen ist, d. h. ein Bedürfnis nach wesentlich gesteigerten Substanzmengen besteht, um die gewünschte Wirkung zu erreichen, oder wenn diese Substanzen bei regelmäßigem Gebrauch der gleichen Menge vermindert wirken;
 - Entzugssymptome nach Absetzen oder Dosisreduktion aufgetreten sind.
- Ging man früher noch davon aus, daß nur hohe Benzodiazepin-Dosen zur Abhängigkeit führen können,

* Quelle: SOYKA M.; Nervenarzt, 59 (1988), S. 744-748

weiß man heute, daß eine derartige Entwicklung bereits in niedrigen oder therapeutischen Dosen möglich ist. PETURSSON u. LADER prägten den Begriff *low dose dependency* oder *normal dose dependency*. Die Niedrig- oder Normaldosisabhängigkeit verläuft oft bis zu mehreren Jahrzehnten lang ohne Progressionstendenz. Übergänge zu einer Hochdosisabhängigkeit sind möglich.

Nachweis:

GC, HPLC, Spektrofluorimetrie, RIA, Emit

Diagnostik einer Abhängigkeit mit dem spezifischen Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil (Anexate®, 0,3-1 mg i.v.)

Therapie:

Spricht ein schwer sedierter oder komatöser Patient mit einer Medikamentenvergiftung nicht innerhalb von etwa 40 Sekunden auf den Benzodiazepinantagonisten Flumazenil an, sind auch andere Drogen als Benzodiazepine an dem klinischen Bild beteiligt.

Schnellentzug

In unserer toxikologischen Praxis hat sich in über 200 Fällen eine Schnellentgiftung mit dem Benzodiazepin-antagonisten Flumazenil (Anexate®) bewährt.

Nach ausführlicher Aufklärung über die Symptome eines Benzodiazepinentzugs [Unruhe, Angst, Schlafstörungen] enthält der Patient 0,5 mg (1/4 Ampulle) Anexate® langsam intravenös. Die gleiche Dosis wird bei Bedarf am nächsten Tag, nach 8 Tagen und nach 3 Wochen wiederholt.

Außer Verhaltenstherapie (s. Alkoholentzug) wird keine Therapie, insbesondere kein Medikament erforderlich.

Abruptes Absetzen (nur in 5 % der schwersten Fälle Auftreten eines Entzugsdelirs).

Bei Entzugskrämpfen Phenytoin i.v. (2 x tgl. 3 Tage) oder besser Physostigmin i.v.

Bei Entzugsdelir Physostigmin (Anticholinium 2 mg, wiederholen) oder besser Flumazenil. Psychotherapie zur Entwöhnung wie beim chronischen Alkoholismus (Verhaltenstherapie in Gruppen, Autogenes Training, Sport)

Strikte Alkoholkarenz.

Schrittweiser Entzug für Ängstliche:

CLARK* ersetzt die Tabletten durch ein Diazepamelixier (5 ml enthalten 2 mg Diazepam). Dieses Elixier wird in eine 300 bis 500 ml große Flasche gefüllt. Aus dieser Flasche entnimmt der Patient seine Diazepamdosen. Jedesmal, wenn er seine Dosis entnommen hat, füllt er die gleiche Menge Wasser nach. Um Kristallisation zu vermeiden, muß anschließend die Flasche kräftig geschüttelt werden.

Auf diese Weise wird die Lösung immer stärker verdünnt. Da der Patient aber immer nur die gleiche Menge Lösung entnehmen darf, erhält er immer weniger Wirkstoff. Nach der Erfahrung von Dr. Clark hören die Patienten mit der Diazepameinnahme auf, sobald die Konzentration der Lösung bei 0,4 mg pro 5 ml angelangt ist. Bis zur Entwöhnung dauert es im Mittel 60 bis 90 Tage. Dr. Clark hat das Verfahren bisher bei 30 Patienten, die 25 bis 45 mg Tagesdosen Benzodiazepine 2 bis 7 Jahre genommen hatten, ausprobiert. In allen Fällen konnte er damit die Tablettensucht erfolgreich, d.h. ohne Nebenwirkungen, angehen.

Bei leichten Entzugssyndromen besteht die Möglichkeit, die Ausgangsdosis erneut zu verabreichen und die angestrebte Dosisreduktion langsamer vorzunehmen. In manchen Fällen kann die Dosis unverändert fortgeführt werden, da die Absetzerscheinungen für die Betroffenen erträglich sind. Eine weitere Dosisreduktion sollte dann erst später erfolgen. Hier sind aber verstärkte stützende Gespräche und unter Umständen Entspannungsverfahren sowie physikalische Maßnahmen hilfreich. Bei leichten Benzodiazepin-Entzugssyndromen können niederpotente Neuroleptika, das Antidepressivum Doxepin oder vereinzelt Beta-blocker, wie z.B. Propranolol, ebenfalls Absetzerscheinungen mildern. Bei schweren Benzodiazepin-Entzugssyndromen ist es sinnvoll, Clomethiazol zu verordnen, um es nach Abklingen der Entzugssymptomatik langsam abzusetzen. Eine längerfristige, die akute Entzugsbehandlung überdauernde Clomethiazol-Therapie ist wegen der substanz eigenen suchterzeugenden Wirkung kontraindiziert. In schwersten Delirien wird man neben den selbstverständlichen intensivmedizinischen Maßnahmen (Überwachen von Puls, Blutdruck, Elektrolyt-Haushalt und Nierenwerten, Flüssigkeitszufuhr etc.) intravenös mit Diazepam -

* Quelle: Clark, W.J.C.; Lancet, 8669/1989 986-987

ggf. in Kombination mit Haloperidol - behandeln. Später erfolgt wiederum die Umstellung auf orale Verabreichung und die sehr langsame Dosisminderung.

Häufigste Entzugssymptome sind: Schlafstörungen, Agitiertheit, Konzentrationsstörungen

Lange Zeit wurde das Abhängigkeitspotential der Tranquillanzien unterschätzt. Doch in den letzten Jahren häufen sich Berichte über teils schwere Entzugssymptome nach abruptem Absetzen von Benzodiazepinen, sofern diese über längere Zeit genommen wurden. Eine Untersuchung an der Psychiatrischen Klinik der Universität München zeigt: Auch bei schrittweisem Absetzen treten Entzugsscheinungen auf, wobei Patienten mit High-Dose-Dependence schwerere Symptome haben als Patienten mit Low-Dose-Dependence. Der Entzug kann aber Schritt für Schritt durchgehalten werden.

Bei den 20 untersuchten Patienten wurde die Medikation in jeweils fünftägigen Abständen auf 50 Prozent, 25 Prozent und 12 Prozent der Ausgangsdosis reduziert und schließlich ganz abgesetzt. Bei 7 der Patienten lag eine High- Dose-Dependence mit einer Einnahme von mehr als 30 mg Diazepam-Äquivalent vor (im Mittel 80 mg); die übrigen waren von therapeutischen Dosen abhängig (im Mittel 20 mg/d).

Alle Patienten beendeten die Entzugsbehandlung.

Wie bei anderen Suchterkrankungen ist auch hier eine weitere stationäre oder ambulante Betreuung der Patienten erforderlich.

Neben Patienten mit einer weiteren Suchterkrankung (Alkohol) handelt es sich vorwiegend um neurotische und psychosomatische, mit chronischen Schlafstörungen und Ängsten behaftete Patienten, die einen Medikamentenmißbrauch betreiben. Gerade bei diesen Patienten muß die Indikation zur Verordnung von Benzodiazepinen gut überdacht werden. Der wachsenden Anzahl von Patienten mit einer Benzodiazepin-abhängigkeit wurde an der Nervenlinik der Universität München mittlerweile durch die Einrichtung einer speziellen Suchtambulanz Rechnung getragen.*

*Frühere Benzodiazepin Ausschleich-Therapie***

Behandlungen mit Benzodiazepinen werden vielfach nicht rechtzeitig beendet. So ist nur wenig bekannt, daß bereits nach 4-6wöchiger Einnahme Abhängigkeitssymptome auftreten können. Andererseits sind häufig ältere Patienten betroffen, die langjährig Benzodiazepine in kleinen Dosen einnehmen, ohne daß es zu Dosissteigerung, anderen Nebenwirkungen oder einer Charakterveränderung kommt. Zwar erscheint es beim gegenwärtigen Kenntnisstand um die Risiken als nicht begründet, Langzeitpatienten in ein Entzugsprogramm zu zwingen, wenn diese nicht kooperieren wollen. In der Regel soll aber der Arzt die Motivation der Patienten fördern, bei bestehender Abhängigkeit einen Entzug durchzuführen.

Die Indikation zur stationären Entzugsbehandlung ist gegeben bei gescheiterten ambulanten Entzugsversuchen in der Vorgeschichte oder wenn diese vital bedrohlich verliefen. Ferner ist eine Krankenhausbehandlung von Vorteil, wenn hohe Dosierungen eingenommen wurden, die Einnahme über viele Jahre ging, eine Polytoxikomanie vorliegt oder das soziale Netz fehlt.

Vorgehensweise beim ambulanten Entzug:

a) Grundsätzlich sollte schrittweise ausgeschlichen werden, um zu erwartende Entzugsscheinungen abzuschwächen. Über die Art der Entzugsscheinungen soll der Patient informiert werden.

b) Die Zeitdauer der Entzugsbehandlung ist individuell zu wählen. Sie kann zwischen 10 Tagen bei einem jungen, hochmotivierten Mann und einem Jahr bei einer hochbetagten Patientin liegen.

c) Das Reduktionsschema ist ebenfalls individuell anzupassen, und zwar in der Weise, daß die jeweilige Dosis an den noch erträglichen Entzugsscheinungen »heruntertitriert« wird. Bei höheren Dosen kann man in der Regel mit größeren Reduktionsschritten beginnen (z.B. tägl. 1/2 Tabl. des eingenommenen Benzodiazepins weniger). Bei einer täglichen Einnahme von 2 Tabletten kann innerhalb von 4 Wochen auf 1 Tablette pro Tag reduziert werden. Der Schritt von 1 Tablette auf 1/2 Tablette kann ebenfalls 4 Wochen benötigen. Danach sollen Tage, an denen 1/2 Tabletten eingenommen werden, mit tablettenfreien Tagen abwechseln; schließlich sollen die tablettenfreien Tage immer häufiger werden. Erfahrungsgemäß fällt der Verzicht auf die letzte 1/2 oder 1/4 Tablette besonders schwer.

d) Eine Substitution mit langwirksamen Präparaten kann notwendig werden, um quälende Entzugsscheinungen weiter abzumildern. Dabei sind kurzwirksame oder hochpotente (Halcion®, Rohypnol®,

* Quelle: SOYKA M. et. al.: Entzugsphänomene bei schrittweisem Benzodiazepinentzug. Nervenarzt 59 (1988), 744-748

** Quelle: SCHMIDT L.G.: Arzneither. 7, 1988, 78-79.

Tavor®, Lexotanil®) durch langwirksame Präparate (z.B. Valium®, Demetrin®, Tranxilium®) auszutauschen. Dabei sind Äquivalenzdosen zu beachten (0,5 mg Halcion®, 1 mg Rohypnol®, 2 mg Tavor®, 6 mg Bromazepam® entsprechen ca. 10 mg Valium®). Nimmt ein Patient gleichzeitig mehrere Benzodiazepine, sollen zuerst die kurzwirksamen oder hochpotenten Präparate abgesetzt werden.

e) Die Begleittherapie besteht in der Gewährung besonderer ärztlicher Zuwendung in dieser Zeit. Es können tägliche Gespräche notwendig werden, in deren Rahmen auch die jeweilige Zuteilung der Medikation erfolgen kann. Überbrückend kann bei vegetativen Symptomen Dociton® (10-40 mg), bei Schlafstörungen Neurocil® (12,5-50 mg) und bei Angst-, Unruhe- oder Depressionszuständen Aponal® oder Sinquan® (25-75 mg) pro Tag eingesetzt werden.

Heutige Entzugstherapie:

Bei Benzodiazepinabhängigkeit sofortiger Expositionsstopp. Jeden zweiten Tag Gegengift Flumazenil (0,1 mg Anexate i.m.), danach Fortsetzung in kleinsten Dosen, wenn die Entzugserscheinungen wieder auftreten (Angst, Halluzinationen). Die quälende Schlaflosigkeit als Entzugssymptom kann bis zu 6 Monaten dauern; verhaltenstherapeutische Empfehlungen (Wasseranwendungen, aufstehen, ablenken, keinerlei Chemie), Amalgamentgiftung mit DMPS.

Besonderheiten:

In Zuhälterkreisen wird in Alkoholika aufgelöstes Lexotanil® als k.o.-Tropfen verwendet.

Statistik:

Zum Zeitpunkt* als sich Benzodiazepinverordnungen auf einem Höhepunkt befanden, wurde in einer repräsentativen Untersuchung, nämlich der Münchner Blutdruck-Studie I (1980/81), festgestellt, daß im Mittel 6,6 Prozent der 30- bis 69jährigen Befragten in der letzten Woche vor der Befragung zumindest einmal einen Tranquilizer eingenommen hatten. Etwa die Hälfte davon gab an, dies regelmäßig zu tun. Bei der Wiederholungsuntersuchung ein Jahr später hatten jedoch nur acht Prozent von dieser letzteren Gruppe eine regelmäßige Einnahme angegeben. Wie häufig bei diesen sechs von über 2 000 Probanden eine nichtinduzierte Verordnung oder Abhängigkeit bestand, ist nicht bekannt (Europ. J. Clin. Pharmacol. 32,1987,43).

Kasuistik:

Erst heute bin ich wieder im Besitz meiner geistigen Kräfte, ich schreibe Ihnen, Herr Rechtsanwalt, folgendes:

1973 überwies mich mein damaliger Hausarzt A. zu einer nervenärztlichen Behandlung zu Frau Dr. X. Frau Dr. X verschrieb mir während der Behandlungsdauer von 1 1/2 Jahren in Folge das Präparat Valium. Anschließend überwies sie mich zurück an Herrn Dr. A. Mein nervlicher Zustand hatte sich nicht gebessert.

Mein Hausarzt Herr A. verschrieb mir Valium weiter. Ca. 1976 Beginn mit Tavor, Librium, Lexotanil, dann zusätzlich Psyton. Von 1976 an war ich Psychopharmaka-abhängig, 1978 nahm ich eine Geschäftsführung an. Die erste Zeit konnte ich der Verantwortung dieser Tätigkeit gerecht werden. Nach ca. 1 Jahr, es stellte sich starke Vergeblichkeit, großer Persönlichkeitsverlust, starke Ängste, Desinteresse und teilweise Verwirtheit ein, entließ man mich als Geschäftsführer. Ich arbeitete als Verkäufer weiter. Mein Chef schloß am Anfang meiner Tätigkeit eine Lebensversicherung in Höhe von DM 200 000,- ab, er war in der Hoffnung und dem Glauben, endlich die richtige Kraft gefunden zu haben.

Nur unter größter körperlicher und geistiger Anstrengung konnte ich meine Arbeit verrichten, 1982 drängte er mich, doch endlich zu kündigen.

In dieser Zeit konnte ich weder eine Zeitung lesen noch fernsehen. Ich war in einem ständigen Tablettenrausch. Ich bewegte mich immer am Rande einer Ohnmacht. Mein Tablettenkonsum hatte wöchentlich die 100 überschritten. Ich bekam von Herrn Dr. A. Tavor 2,5 und Psyton verschrieben.

Oft mußte ich meine Fahrt von der Arbeit nach Hause auf einem Waldweg unterbrechen. Ich schlief dann 4 Stunden im Wagen. Ich hatte keine Kraft, in einem Stück die 35 km durchzufahren. Mein Gewicht betrug damals ca. 67 kg bei einer Körpergröße von 1,87 m.

* Müller-Oerlinghausen, B.; Deut. Ärztebl., 10/1989, 52

Wahnsinnige Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und offene Unterschenkel plagten mich. Nach langem fand ich einen Beinspezialisten, der mir die Beine heilen konnte. Privatkosten DM 3 000,-. Vorher überwies mich Dr. A. zu einer Venenoperation. Von dort wurde ich wieder nach Hause geschickt. Man konnte die offenen Beine ja nicht operieren.

1981/82 konnte man beide Beine dann operieren. Vor der Operation erlitt ich in der Klinik einen Herzstillstand.

In der Zeit konnte ich Gut und Böse nicht mehr unterscheiden. Meine liebe Frau und meine beiden Kinder litten stark. Ich gab viel Geld mit vollen Händen aus, machte hohe Schulden. Ich hatte jegliches Maß verloren. Ich war total hilflos in allem geworden. Ich war hochgradig süchtig.

Ich bin seit 1960 verheiratet. Ich konnte all die Jahre meine Kinder erziehen und sah sie wachsen. Ab 1980 war ich impotent.

Herr Dr. A. unterschrieb weiter meine Rezepte, ein Anruf bei der Sprechstundenhilfe genügte.

1979 1. schwerer Autounfall. Ich zeigte keine Reaktion bei glatter Straße. 1981 2. Autounfall, beide mit Totalschaden. Ich blieb unverletzt. 1982 wechselte ich dann die Arbeitsstelle. Ich war damals froh, überhaupt eine Anstellung gefunden zu haben. Ich hatte schon früher mal dort gearbeitet. Er war damals sehr zufrieden mit mir und hoffte abermals auf gute Zusammenarbeit. Gehalt DM 4 500,-. Nach kurzer Zeit strich er mir meine Umsatzprovision von DM 500,- sowie die vereinbarten 2 % vom Mehrumsatz. Außerdem stellte er einen neuen Geschäftsführer ein. Ich fristete dann mein Dasein als Verkäufer bis 1985. Ich war nicht mehr in der Lage, ein vernünftiges Verkaufsgespräch zu führen, geschweige denn etwas zu verkaufen.

1983 bei einer Verkehrskontrolle hätte ich beinahe einen Verkehrspolizisten überfahren. 3 950,- DM Geldstrafe und 11 Monate Führerscheinentzug waren die Folge.

Als ich dann 1985 im Frühjahr vor dem Selbstmord stand, geistig total verwirrt, Körpergewicht nur noch 61 kg, seelisch total am Ende, erkannte Dr. B., der als Kunde bei mir war, sofort meinen Zustand.

Und er half mir. Ich ging auf Entzug zu ihm. Mein Tablettenkonsum hatte ca. 600 Tabletten im Monat erreicht.

Nach 4wöchiger Entgiftung (während meines Jahresurlaubs) setzten starke Entzugserscheinungen ein. Nach fast 6monatiger Behandlung, die Behandlung war praktisch schon abgeschlossen, bekam ich wieder starke Ängste, Ängste vor meiner Frau. Auch verliebte ich mich in eine Mitpatientin. Verkehr war bei einem Versuch unmöglich. Man überwies mich in die Nervenheilstation, zwangsweise. Am 2. 4.86 wurde ich entlassen. Ich kehrte nach Hause zurück.

Mein Arbeitgeber stellte mich als Verkäufer mit einem Gehalt von DM 3 000,- brutto wieder ein in dem Glauben und der Hoffnung, ich sei wieder gesund. Ich war zwar körperlich wieder gesund, aber mein Geist und meine Seele waren noch schwer krank. Mein Arbeitgeber sah, daß ich gedankenverloren im Raum stand und schwer verkaufen konnte. Er strich wiederum mein Gehalt um DM 500,-. Ich durfte schließlich bis zum 1.12.86 bei ihm bleiben, danach lösten wir unser Arbeitsverhältnis aus gesundheitlichen Gründen beidseits. Nun war ich arbeitslos! Seit meiner Entlassung aus der Klinik bin ich in ständiger nervenärztlicher Behandlung.

1987 hatte ich eine schwere Psychose. Mein derzeit behandelnder Arzt ist Dr. B. Nach wie vor leide ich heute unter einem starken Summton im Kopf, Nervenkopfschmerz. Bei leichten Streßzuständen leichte Verkrampfung des Gehirns. Behandelt wurde ich mit Neurocil, Lithium wurde jetzt abgesetzt, Akineton. Es ist heute nicht abzusehen, bis wann ich wieder völlig gesund bin. Seit 1 1/4 Jahren arbeite ich als Verkäufer und befinde mich noch in der Probezeit. Gehalt DM 3 500,-.

Ich komme nicht umhin, Herrn Dr. A. der schweren fahrlässigen Körperverletzung zu beschuldigen. Mein Forderung: DM 50 000,- für Verdienstaustausch und Schmerzensgeld für mich sowie für meine liebe Frau, da ich seit Jahren keinen ehelichen Verkehr mehr haben kann.

P.S. Auf meine Frage, ob dieses Tavor abhängig machte, versicherte mir Herr Dr. A. »auf keinen Fall«.

Als ich Herrn Dr. A. 1985 um eine Überweisung in das Krankenhaus T. bat, bekam er einen Wutanfall und schrie mich an, es könne ihn seine Praxis kosten. Erst da bemerkte ich meine Abhängigkeit.