

Suchtmittel in der AINS

Bearbeitet von
Dierk A Vagts

1. Auflage 2007. Taschenbuch. xii, 192 S. Paperback
ISBN 978 3 540 33733 1
Format (B x L): 17 x 24,2 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Sonstige Medizinische Fachgebiete > Anästhesiologie](#)

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

**beck-shop.de**
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

Benzodiazepine

M. Schmidt

- 5.1 Beschreibung des Suchtmittels – 79
- 5.2 Physiologische und pathophysiologische Wirkungen – 83
- 5.3 Bedeutung für die Notfallmedizin – 86
- 5.4 Bedeutung für die Anästhesie – 86
- 5.5 Bedeutung für die Intensivmedizin – 88
- 5.6 Bedeutung für die Schmerztherapie – 88

- Die 12-Monatsprävalenz von Angststörungen betrug im Jahr 2006 bei Männern ca. 10% und bei Frauen ca. 20% (Wittchen 2006). Diese oft übermächtigen Ängste haben die Medizin und die Pharmaindustrie schon frühzeitig dazu bewogen, die Entwicklung von anxiolytischen Pharmaka seit Anfang der 60er-Jahre voranzutreiben, angefangen mit Chlordiazepoxid 1960 bis Midazolam 1976. Benzodiazepine sind daher weit verbreitet und in fast jeder Hausapotheke in irgendeiner Form zu finden. Durch ihre einfache Zugänglichkeit besteht die große Gefahr des anhaltenden und vor allem unkontrollierten Gebrauchs dieser Substanzgruppe. Trotz der weit verbreiteten Anwendung ist allerdings weltweit kein illegaler Handel festzustellen. Eine Ausnahme hierfür bildet das Flunitrazepam (Rohypnol), das als »Rupies« zur Überbrückung bei i.v.-Drogenkonsum häufig benutzt wird. Aus diesem Grund stuft der Gesetzgeber in Deutschland die 2-mg-Darreichungsform als betäubungsmittelpflichtig ein.

5.1 Beschreibung des Suchtmittels

5.1.1 Überblick

Bezodiazepine gehören zu den tri- bzw. tetrazyklische Aromaten. Dabei ist die zentrale Einheit aller

Benzodiazepine ein Siebenering, der mit 2 oder 3 Benzol- oder Laktamringen ligiert ist. Deren Zusammensetzung ist für die Hydrophobie bzw. Lipophilie der einzelnen Vertreter dieser Stoffklassen verantwortlich.

Midazolam ist das erste wasserlösliche Benzodiazepin, das bei physiologischem pH-Wert jedoch auch gut lipidlöslich ist. Ursächlich dafür ist das Vorliegen als Base, die mit Säuren stabile Salze bildet. Damit war das Problem der schlechten Gewebeerträglichkeit älterer injizierbarer Benzodiazepine (z. B. Diazepam, Flunitrazepam) gelöst, und Benzodiazepine konnten auch intramuskulär verabreicht werden.

Benzodiazepine zeichnen sich durch eine allgemein beruhigende und dämpfende Wirkung aus. Therapeutisch werden dabei vor allem 4 Eigenschaften genutzt, die allen Benzodiazepinen gemeinsam sind, allerdings in unterschiedlicher Ausprägung:

1. Anxiolyse,
2. Sedierung/Hypnose,
3. zentrale Muskelrelaxation,
4. Antikonvulsion.

Die Auswahl bestimmter Benzodiazepine für bestimmte Indikationen folgt, abgesehen von pharmakokinetischen Überlegungen, in erster Linie nach empirischen Erwägungen.

Indikationen

Zu den hauptsächlich verordnenden klinischen Fächern zählen Psychiatrie, Allgemeinmedizin, Psychosomatik, Neurologie, Anästhesiologie, Innere Medizin und Geburtshilfe. Dabei nimmt die Anxiolyse eine Hauptindikation ein. So stehen Angststörungen generell und im Rahmen von Schizophrenien und Depressionen sowie Panikattacken bei der Psychiatrie im Vordergrund. Während in der Psychosomatik die affektiv entspannende Wirkung als adjuvant geschätzt wird, kommen in der Neurologie vor allem die antikonvulsiven Eigenschaften bei der Therapie der Epilepsien und die zentral muskelrelaxierenden Effekte im Rahmen der Therapie der Spasmen der Skelettmuskulatur zum Tragen. Ebenso werden Benzodiazepine beim Alkoholentzug und bei intoxikationsbedingten zerebralen Krämpfen erfolgreich eingesetzt.

Einen weiteren wichtigen, weil zahlenmäßig sehr großen Einsatzbereich stellt die Allgemeinmedizin dar. Hier werden Benzodiazepine bei allen Angst- und Erregungszuständen sowie bei Schlafstörungen verordnet. Hier liegt auch das größte Suchtpotenzial dieser Stoffklasse.

In der Inneren Medizin kommen Benzodiazepine wegen ihrer guten sedierenden Eigenschaften und großen therapeutischen Breite hauptsächlich bei für den Patienten unangenehmen diagnostischen Eingriffen vor (Bronchoskopien, Gastros- und Coloskopien). Sedierende und muskelrelaxierende Eigenschaften sind auch die Hauptindikation in der Geburtshilfe (hier vor allem Midazolam, aufgrund seiner schlechten Plazentagängigkeit).

In der Anästhesiologie spielen Benzodiazepine eine große Rolle, zum einen oral verabreicht in der Prämedikation zur Anxiolyse, zum anderen i.v. verabreicht zusammen mit Opioidanalgetika im Rahmen einer modifizierten Neuroleptanalgesie, beispielsweise in der Kardioanästhesie. Intensivmedizinisch gehören Benzodiazepine, insbesondere Midazolam, zum Grundkonzept der Analgosedierung.

Nebenwirkungen

Die Art und das Ausmaß der Nebenwirkungen der Benzodiazepine hängen in erster Linie von der Dosierung und von der Applikationsweise ab.

Aufgrund fehlender Selektivität bezüglich der Wirkqualitäten der Benzodiazepine treten bei den für die einzelnen Indikationen ausgewählten Präparaten die nicht präferierten Qualitäten zwangsläufig als Nebenwirkungen zutage.

Suchtgefahr

Bei regelmäßigem, vor allem länger anhaltendem Gebrauch von Benzodiazepinen, auch in therapeutischer Dosierung, besteht die Gefahr sowohl einer physischen als auch psychischen Abhängigkeit. Dabei scheinen vor allem Personen gefährdet zu sein, bei denen eine euphorisierende Wirkung der Benzodiazepine im Vordergrund steht oder die Gefahr einer Politoxikomanie besteht (v. a. Alkoholiker).

Ungeklärt ist allerdings bis heute die Schwelendosis und die Dauer der Anwendung bis zur Auslösung einer psychischen oder physischen Abhängigkeit. Ebenso ist unklar, ob auch die Pharmakokinetik der verwendeten Benzodiazepine eine auslösende Ursache ist. Die Entzugserscheinungen zeigen sich unterschiedlich, je nach dem, ob eine physische Abhängigkeit bereits vorliegt oder nicht.

5.1.2 Pharmakologie

Metabolismus

Die Biotransformation der Benzodiazepine erfolgt in der Leber und die anschließende Ausscheidung über die Niere. Intrahepatisch unterscheidet man 2 prinzipielle Abbauewege: einerseits die mikrosomale Oxidation mit N-Dealkylierung und Hydroxylierung, andererseits die Glukuronidierung. Dies ist bedeutsam, da aufgrund die beiden Abbauewege und damit die Elimination der Benzodiazepine unterschiedlich stark beeinflusst werden können. So ist beispielsweise die Konjugation weniger abhängig von äußeren Einflüssen als die Oxidation (z. B. Alter, Lebererkrankungen, Co-Medikation).

Zwar unterliegen Midazolam und Diazepam beide einer Phase-I-Reaktion in der Leber (Oxidation), aber aufgrund der schnelleren Oxidation des Midazolams und hier vor allem des Imidazolringes unterliegt Midazolam einer wesentlich schnelleren Clearance als Diazepam. Auch Lorazepam

unterliegt einer weitaus geringeren Beeinflussung durch Enzyminduktion und andere Co-Faktoren (z. B. Cimetidin). So führt auch regelmäßiger Alkoholkonsum zu einer Erhöhung der Clearance von Midazolam. Genetische Unterschiede in der Zusammensetzung der für die Hydroxylierung verantwortlichen Isoenzyme erklären einen reduzierten Metabolismus für Diazepam.

! Die zentralnervös dämpfende Wirkung der Benzodiazepine wird durch andere inhibitorisch wirkende Substanzen verstärkt, z. B. durch Barbiturate, volatile Anästhetika, Opiate, Psychopharmaka wie tri- und tetrazyklische Antidepressiva sowie Alkohol.

Auch Biperidin, MAO-Hemmer, orale Antikoagulantien, Fluoxetin (durch vermehrte Aufnahme aus dem Darm) und Valproat durch Verdrängung aus der Proteinbindung verstärken die Benzodiazepinwirkung.

Benzodiazepine können die Plasmaspiegel von hormonalen Kontrazeptiva, L-Dopa, Biperiden, MAO-Hemmern und Opiaten reduzieren. Reduziert werden kann die Wirksamkeit von Benzodiazepinen durch chronische Barbiturateinnahme (Enzyminduktion von P450), Phenytoin, Phenothiazine und Primidon.

Darüber hinaus ist beim Metabolismus von Benzodiazepinen zu beachten, dass diese oft über mehrere zum Teil aktive Metabolite abgebaut werden. So wird beispielsweise Midazolam in einem ersten Schritt zu Hydroxymidazolam mit einer Aktivität im Vgl. zu Midazolam von 20–30% abgebaut. Dieser Metabolit wird aufgrund seiner langsameren Metabolisierung im Vergleich zur Muttersubstanz für die mögliche Akkumulation von Midazolam und auch für eine verlängerte postoperative Sedierung verantwortlich gemacht. Auch Diazepam wird über 2 aktive langwirksame Metabolite (Oxazepam und Desmethyldiazepam) abgebaut.

Pharmakodynamik

Allen Benzodiazepinen gemeinsam sind ihre sedativ-hypnotischen, anxiolytischen, amnestischen, antikonvulsiven und zentral muskelrelaxierenden Eigenschaften. Erst seit relativer kurzer Zeit sind Benzodiazepinrezeptoren, insbesondere in den Be-

reichen des Kleinhirns, des Hippocampus sowie der frontalen und okzipitalen Hirnrinde, bekannt. Die Besetzung dieser Rezeptoren durch Benzodiazepine führt zu einer allosterischen Wechselwirkung mit dem benachbarten GABA_A-Rezeptor, der einen ligandgesteuerten Ionenkanal darstellt. Dabei ist die pharmakologische Aktivität der Benzodiazepine abhängig von der Bindungsaffinität zu den Rezeptoren.

Aus der Rezeptoraffinität ergibt sich auch die Tatsache, dass die Benzodiazepinwirkungen sättigbar sind. Benzodiazepine wirken somit als indirekte allosterische GABA-Agonisten, indem sie die Wirkungen des inhibitorischen Neurotransmitters GABA verstärken. Die anxiolytisch-sedierenden und hypnotischen Eigenschaften sind dabei vom Grad der Benzodiazepinrezeptorbesetzung abhängig:

- 20–30% Rezeptorbesetzung führt zu Anxiolyse,
- 30–50% Rezeptorbesetzung führt zu Sedierung (ante- und retrograde Amnesie),
- ≥60% Rezeptorbesetzung führt zu Hypnose.

! Insgesamt haben die Benzodiazepine eine relativ flache Dosis-Wirkungs-Kurve, weshalb nur schwer bzw. nur unter sehr hohen Dosierungen lebensbedrohliche Intoxikationen zu erzielen sind. Dies ist insbesondere durch den nur indirekten Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine bedingt.

GABA (γ -Aminobuttersäure) stellt den inhibitorischen Hauptneurotransmitter des Gehirns dar. Es existieren 2 GABA-Rezeptoren, wobei der GABA_A-Rezeptor den Benzodiazepinrezeptor beinhaltet. GABA-Rezeptoren kommen sowohl prä- als auch postsynaptisch vor. Der GABA-Rezeptorkomplex besteht dabei aus 3 Proteinuntereinheiten (α , β , τ) als pentamerischem Glykoproteinkomplex. Der Benzodiazepinrezeptor befindet sich hierbei auf der τ_2 -Untereinheit, während die GABA-Bindungsstelle auf der β -Untereinheit lokalisiert ist.

Letztlich führt die allosterische Veränderung der GABA-Rezeptoren zu einer erhöhten Öffnungsfrequenz der Chloridkanäle und damit einem vermehrten Chlorideinstrom in die Zelle, wodurch es zu einer Hyperpolarisation und damit verminderten Erregbarkeit der Nervenzelle kommt.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik der Benzodiazepine ist in erster Linie durch ihre Lipophilie bestimmt. So beträgt die Bioverfügbarkeit der meisten Benzodiazepine nach oraler Aufnahme mehr als 80% (Ausnahme Midazolam: 50–60% aufgrund seines höheren First-pass-Effekts). Die höchsten Plasmakonzentrationen werden meistens 1–2 Stunden nach oraler Applikation gemessen (Ausnahme Diazepam: 4 Stunden). Die Plasmaeiweißbindung der meisten Benzodiazepine beträgt allerdings einschließlich ihrer Metaboliten häufig ebenfalls mehr als 80%. Die hypnotische Wirkung terminiert sich durch Umverteilung, während die Länge der anxiolytisch-sedierenden Wirkung in erster Linie von der Effektivität und Schnelligkeit der überwiegend hepatischen Elimination bestimmt wird.

Andere die Pharmakokinetik der Benzodiazepine beeinflussende Faktoren sind Alter, Geschlecht, Ethnologie, Enzyminduktion sowie Leber- und Nierenerkrankungen. So fällt die Clearance für Diazepam im Alter signifikant stärker ab als die für Midazolam, während sich Lorazepam zu Alter, Geschlecht und Nierenerkrankungen inert verhält.

Bei Adipositas ist ein größeres Verteilungsvolumen zu berücksichtigen und deshalb mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit zu rechnen. Auch ist eine vermehrte Sensitivität gerade älterer Menschen gegenüber Benzodiazepinen zu berücksichtigen.

Interaktionen

■■■ Alkohol

Benzodiazepine führen dosisabhängig zu einer Atem- und Kreislaufdepression in unterschiedlichem Ausmaß. Diese unerwünschten und potenziell lebensgefährlichen Nebenwirkungen dieser Stoffklasse werden bei der gleichzeitigen Einnahme von Alkohol noch wesentlich verstärkt. Ursächlich dafür ist eine synergistische Wirkung am GABA-Rezeptor, bei dem es zu einem vermehrten Chloridionenfluss kommt. Dieser gemeinsame Wirkort beider Substanzklassen ist auch dafür verantwortlich, dass es zu einer Cross-over-Toleranz zwischen beiden Stoffklassen kommt. Dieser Effekt wird therapeutisch genutzt und Benzodiazepine stellen daher bei der Therapie eines Alkoholentzugsdelir

Medikamente der ersten Wahl dar (► Kap. 1). Umgekehrt führt jedoch der Konsum von Alkohol auch zu einer vermehrten Absorption und gastrointestinalen Aufnahme der Benzodiazepine bei gleichzeitiger Verminderung des Alkoholmetabolismus.

■■■ H₂-Rezeptorantagonisten

Cimetidin, das als H₂-Rezeptorantagonist therapeutisch zum Einsatz kommt, führt im Stoffwechselprozess der Leber zu einer vorübergehenden Transaminaseerhöhung einerseits und zu einer Verzögerung der Clearance andererseits. Dadurch verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit von Diazepam und seinen Metaboliten Desmethyldiazepam. Als ursächlich dafür wird eine feste Verbindung des Cimetidin mit dem Cytocrom P450 angesehen.

Bei der Verwendung des alternativen H₂-Rezeptorantagonisten Ranitidin konnte dieser Effekt vermutlich aufgrund einer niedrigeren Dosierung nicht beobachtet werden.

! Eine Kombination von Cimetidin und Diazepam führt zu einer verstärkten und verlängerten sedativen Wirkung des Benzodiazepins. Im Gegensatz dazu wurde bei der Verwendung von Midazolam keine Beeinflussung durch die H₂-Blockade festgestellt.

■■■ Anästhetika

Bei der Wechselwirkung der Benzodiazepine, vor allem von Diazepam mit anderen Anästhetika, kommt es zu synergistischen Effekten im Sinne einer Dosisreduktion. So konnte gezeigt werden, dass bei gleichzeitiger Verwendung von Thiopental die Intubationsdosis des Barbiturates verringert werden konnte. Ebenso konnte eine Dosisreduktion von inhalativen Anästhetika registriert werden. Bei Verwendung von Diazepam führt die Gabe von Halothan zu einer Verringerung der Plasmaeliminationsrate des Benzodiazepins, wobei jedoch kein Einfluss auf die Plasmakonzentration der vom Diazepam gebildeten Metaboliten festgestellt werden konnte.

■■■ Interaktionen durch Cytochrom CYP3A-Beeinflussung

Medikamente, die wie Midazolam über das Cytochrom CYP3A metabolisiert werden, können

ebenfalls zu einer deutlichen Wirkungsverlängerung des Midazolams führen. Hierzu gehören die Antipilzmittel Ketokonazol, Itrakonazol und Flucanazol, die Antidepressiva Fluoxitine und Norfluoxetine, der Kalziumantagonist Diltiazem sowie über einen längeren Zeitraum regelmäßig konsumierter Grapefruitsaft. Medikamente, die dieses Enzym induzieren, können zu einer Wirkungsverkürzung beitragen.

■■■ Rifampicin

Benzodiazepine stellen eine bemerkenswert sichere Stoffklasse dar, die nach heutigem Erkenntnisstand frei von Allergenen ist. Darüber hinaus konnte auch keine Unterdrückung der Nebennierenfunktionen festgestellt werden. Das Hauptproblem bei der Verwendung von Midazolam stellt die Atemdepression dar. Bei den übrigen Vertretern dieser Stoffklasse ist die Hautreizung und eine auftretende Thrombophlebitis aufgrund der Wasserunlöslichkeit der Medikamente ein häufig anzutreffendes Phänomen.

Aufgrund interindividueller pharmakologischer Unterschiede findet man bei dieser Stoffklasse auch unterschiedlich lange, ausgeprägte postoperative Amnesiezustände, die jedoch mit dem benzodiazepinspezifischen Antagonisten Flumazenil reversibel und gut beherrschbar sind.

5.1.3 Rechtliche Einordnung

Benzodiazepine unterliegen in Deutschland dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG). Sie sind in Anlage 3 als verkehrsfähige und verschreibungsfähige Betäubungsmittel klassifiziert. Jedoch gibt es Höchstmengen pro »abgeteilter Form« (z. B. pro Tablette oder pro Ampulle). Diese Ausnahmen sind für jeden einzelnen Wirkstoff gesondert festgelegt. Beispielsweise beträgt die zulässige Höchstdosis einer abgeteilten Form für Midazolam 15 mg, für Diazepam 10 mg und für Flunitrazepam 1 mg. Diese Präparate sind bis zur festgelegten Höchstdosis lediglich rezeptpflichtig und damit auch apothekenpflichtig. Höhere Dosierungen sind betäubungsmittelrezeptpflichtig. Eine Ausnahme ist die in der Intensivmedizin verwendete Ampulle mit 50 mg Midazolam.

Nach der 10. BtMÄndV vom 1.2.1998 gilt dies allerdings auch für geringere Verschreibungen von Flunitrazepam, sodass sie bei der Behandlung Heroinabhängiger nur mit BTM-Rezept verordnet werden dürfen. Von diesem Gesetz sind damit im Wesentlichen Ärzte in der Suchttherapie mit Substitutionsbehandlung betroffen.

Die Regierung erweiterte den Geltungsbereich der BtMVV auch auf nicht dem BtMG unterstehende Arzneimittel, wenn damit betäubungsmittelabhängige Patienten behandelt werden. Das galt also nur für – oder gegen – substituierende Ärzte, alle anderen Ärzte sind von dieser Regelung nicht betroffen. Die Flunitrazepam-Tablette mit 2 mg wurde danach aus dem Handel gezogen, die Höchstdosis pro Tablette ist jetzt 1 mg.

5.2 Physiologische und pathophysiologische Wirkungen

5.2.1 Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem

Benzodiazepine führen dosisabhängig zu einem Abfall des zerebralen Blutflusses und der zerebralen Sauerstoffmetabolisierungsrate. Dies konnte bei Menschen in mehreren Versuchen gezeigt werden. So führte eine Dosierung von 15 mg Midazolam bei Schädelhirntraumapatienten zu einem Abfall von 25% des zerebralen Blutflusses und der zerebralen Sauerstoffmetabolisierungsrate. Ferner konnte gezeigt werden, dass Lorazepam in Sedierungsdosierungen bei Affen zu einem zerebralen Blutflussabfall von 24% und zu einem Abfall der zerebralen Sauerstoffmetabolisierungsrate von 21% führte.

Vergleichbar dazu konnte bei wachen, gesunden Freiwilligen gezeigt werden, dass es nach einer Initialdosis Midazolam von 0,15 mg/kg Körpergewicht zu einem Abfall von 30% des zerebralen Blutflusses bei einem gleichzeitigen moderaten Anstieg des CO₂-Partialdrucks auf 34–39 mmHg kommt. Dieser Abfall des globalen zerebralen Blutflusses von 12% stellte sich in PET-Untersuchungen in ähnlicher Weise dar. Dabei wurden Areale bevorzugt, die in erster Linie mit der Aufmerksamkeit und Gedächtnisverarbeitung assoziiert sind.

iert sind. Ferner konnte die CO_2 -Reagibilität der zerebralen Blutversorgung aufrecht erhalten werden, was ebenfalls nur zu einem moderaten Abfall des zerebralen Blutflusses beigetragen hat.

Benzodiazepine tragen damit im Gegensatz zu anderen Narkotika, vor allem Barbituraten, zu einem relativ normalen Verhältnis von zerebralem Blutfluss zu zerebraler Sauerstoffmetabolisierungsrate bei. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Benzodiazepinen bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck bei erhaltener suffizienter Respiration als sicher angesehen.

Midazolam und Diazepam zeigten in weiteren Untersuchungen dosisabhängig einen protektiven Effekt gegenüber einer zerebralen Hypoxie. Diese Protektion ist bei Midazolam jedoch weitaus weniger ausgeprägt als bei Pentobarbital. Ferner kann man feststellen, dass alle Benzodiazepine die Krampfschwelle von Lokalanästhetika erhöhen. Den antiemetischen Eigenschaften dieser Stoffklasse muss eher eine untergeordnete Bedeutung beigemessen werden.

Darüber hinaus haben Untersuchungen gezeigt, dass es nach Gabe von 10 mg Midazolam i.v. zu EEG-Veränderungen kommt, bei der rhythmische Betaaktivität bei 22 Hertz innerhalb von 15–30 Sekunden nachgewiesen werden konnte. Innerhalb von 60 Sekunden wurde dann ein Betarhythmus mit 15 Hertz nachgewiesen. Im Verlauf trat nach 30 Minuten ein Alpharhythmus wieder auf, wobei nach weiteren 60 Minuten immer noch nachwirkende Betaaktivität feststellbar war. Diese EEG-Veränderungen stellen einen nicht typischen Verlauf für einen leichten Schlaf dar, sodass man die Schlussfolgerung ziehen muss, dass eine Schlaftiefe bei mit Midazolam durchgeführter Anästhesie am besten in Form eines BIS-Index (Bispectral Index) monitorisiert werden sollte.

5.2.2 Auswirkungen auf das respiratorische System

Alle in der klinischen Praxis verwendeten Benzodiazepine führen dosisabhängig zu einer zentralen Atemdepression. Dabei sind jedoch zum Teil große interindividuelle Unterschiede bei den einzelnen Vertretern dieser Stoffklasse festzustel-

len. Der nachgewiesene Grad der Atemdepression äußert sich in einem Anstieg des arteriellen CO_2 -Partialdrucks bei einem gleichzeitigen Abfall des Tidalvolumens. Graphisch dargestellt erscheint die CO_2 -Antwortkurve flacher, aber nicht nach rechts verschoben im Gegensatz zur CO_2 -Antwortkurve bei Opiaten.

Bei der Verwendung von Midazolam ist ein schneller Wirkungseintritt von ca. 3 Minuten bei einer mittleren Dauer von 60–120 Minuten feststellbar. Die Applikationsgeschwindigkeit spielt dabei jedoch eine entscheidende Rolle.

So ist festzustellen, dass je schneller Midazolam i.v. gegeben wird, desto schneller ist mit einem Wirkungseintritt zu rechnen. Ebenso ist bei Komorbiditäten, wie beispielsweise COPD, ein ausgeprägter und längerer Verlauf zu beobachten.

! Bei der Applikation bzw. Kombination von Benzodiazepinen mit Opioiden ist bezüglich der zentralen Atemdepression und dem Auftreten von Apnoe in Folge einer additiven oder synergistischen Wirkung mit ausgeprägteren Reaktionen zu rechnen.

Ferner stellen auch das Alter des Patienten bzw. weitere atemdepressive Medikamente oder Alkoholeinnahme ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Apnoephasen dar. Ein Hinweis darauf, dass es sich beim Auftreten dieser Atemdepressionsphasen um eine zentrale Atemdepression handelt, ist die Tatsache, dass die Atemmuskulatur durch die Einnahme bzw. Verabreichung von Benzodiazepinen nicht beeinflusst wird. Ferner wurde festgestellt, dass die Atemdepression durch chirurgische Stimulation zumindest teilweise reversibel ist.

5.2.3 Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System

Bei der Verwendung von Benzodiazepinen zur Narkoseeinleitung ist ein geringer Abfall des Blutdrucks feststellbar. Dieser ist bedingt durch einen Abfall des Herzzeitvolumens und des systemischen vaskulären Gefäßwiderstandes. Insgesamt entspricht dieser Blutdruckabfall in der Größenordnung von 10–20% jedoch einem natürlichen Blutdruckabfall, wie er während des natürlichen

Schlafs auftritt. Auch hier zeigen sich innerhalb der Stoffklasse ausgeprägte interindividuelle Unterschiede: So ist der Blutdruckabfall unter der Gabe von Midazolam stärker ausgeprägt als unter der Gabe von Diazepam.

Des Weiteren ist unter der Medikation von Benzodiazepinen ein leichter Abfall der mittleren Herzfrequenz zu verzeichnen. Es konnte bereits in früheren Untersuchungen gezeigt werden, dass dieser Effekt barorezeptorvermittelt und weitaus weniger ausgeprägt ist als bei der Verwendung von volatilen Anästhetika.

Diese kardiovaskulären Auswirkungen bei der Verabreichung von Benzodiazepinen können jedoch bei Hinzukommen weiterer Co-Faktor ausgeprägter in Erscheinung treten: Beispielsweise führt eine gleichzeitig vorhandene Hypovolämie zu einem ausgeprägteren Blutdruckabfall als bei Normovolämie.

Die Ursache bzw. die Bedeutung eines erhöhten koronaren Blutflusses bei der Gabe von Diazepam konnte bis heute nicht eindeutig geklärt werden. Zudem sind Diazepam und Midazolam als die am besten untersuchten Vertreter der Benzodiazepine in der Lage, einen vorher erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck zu senken, wenn ebenfalls vorher ein erhöhtes Herzzeitvolumen bestanden hat.

Bei Diazepam konnte zudem gezeigt werden, dass es keine direkten Wirkungen auf das sympathische Nervensystem ausübt und dementsprechend keine orthostatischen Hypotensionen verursacht. Folglich kommt es aufgrund der Aufrechterhaltung des orthostatischen Reflexmechanismus auch unter Midazolamgabe nur zu einem moderaten Abfall des Blutdruckverhaltens vergleichbar mit demjenigen bei der Gabe von Thiopental. Wie die respiratorischen Effekte sind auch die hämodynamischen Effekte, die durch die Benzodiazepine verursacht werden, dosisabhängig. Hier gilt ebenfalls: Je höher der Plasmaspiegel, desto mehr ist eine Auswirkung auf den Blutdruckabfall zu verzeichnen.

Die Gabe von Midazolam verhindert jedoch keine Blutdruck- bzw. Herzfrequenzantwort auf Manipulationen im Sinne einer Intubation oder einer chirurgischen Stimulation. Benzodiazepine und Opioide haben supraadditive Effekte. Der die-

ser Erscheinung zugrunde liegende Mechanismus ist bis heute jedoch nicht voll verstanden. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang der Abfall der Sympathikusaktivität bei gleichzeitiger Gabe der beiden Substanzgruppen, da Benzodiazepine ebenfalls zu einem Abfall der Katecholaminspiegel beitragen.

5.2.5 Auswirkungen auf das Skelettmuskelsystem

Neben den Eigenschaften Anxiolyse, Sedierung und der Beeinflussung der Krampfschwelle wird bei Benzodiazepinen auch ihr muskelrelaxierender Effekt geschätzt und genutzt. Der muskelrelaxierende Effekt der Benzodiazepine beeinflusst spinale Neurone und das Diaphragma. Er hat jedoch keinen Einfluss auf die neuromuskuläre Verbindung. Bei der Anwendung von Diazepam kommt es dazu, dass der tonisch faszikulatorische Einfluss auf spinale Gammaneurone abnimmt, was konsekutiv zu einer Abnahme des Skelettmuskeltonus führt. Diese Abnahme des Skelettmuskeltonus führt wiederum zu einer relaxierenden Wirkung, die jedoch keine adäquate Relaxation für chirurgische Interventionen erlaubt.

! Die Gabe von Benzodiazepinen hat keinen Einfluss auf die Menge der für eine chirurgische Intervention notwendigen Gabe von depolarisierenden und nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien.

Darüber hinaus unterliegt der durch Benzodiazepine hervorgerufene relaxierende Effekt einer gewissen Toleranzentwicklung.

5.2.5 Entzug bei physischer Abhängigkeit

Bei länger andauerndem Entzug zeigen sich häufig subjektiv stark beeinträchtigende, vor allem visuelle Wahrnehmungsstörungen. Die Dauer dieser Entzugsmerkmale richtet sich in erster Linie nach der Halbwertszeit der verwendeten Benzodiazepine und ihrer möglichen aktiven Metabolite. Sie kann 5–14 Tage betragen und erst mit einer Latenz von 2–10 Tagen nach Absetzen auftreten.

! Bei abruptem Absetzen vor allem kurzwirksamer Benzodiazepine kann es zu schweren Entzugerscheinungen mit Delir und Krämpfen kommen.

Davon zu unterscheiden sind die Entzugssymptome bei noch nicht physisch Abhängigen, die aufgrund von Gewohnheitsbildung entstehen. Als Beispiel ist hier der regelmäßige Gebrauch von Benzodiazepinen zum Einschlafen zu nennen. Hier stehen nach abruptem Absetzen Angst, Schlafstörungen und Ruhelosigkeit im Vordergrund (Rebound-Effekt), die jedoch nach einer kurzen Dauer von wenigen Tagen meist vollständig verschwinden. Die Häufigkeit und Schwere des Auftretens von Rebound-Effekten kann durch Ausschleichen der Benzodiazepine reduziert bis verhindert werden.

Ein weiteres Problem ist vor allem bei längerer Einnahme von Benzodiazepinen die Toleranzentwicklung. Als Ursache dafür werden Adaptationsvorgänge im Gehirn im Sinne einer pharmakodynamischen Toleranz, nicht jedoch Induktionsvorgänge im endoplasmatischen Retikulum in Form einer pharmakokinetischen Toleranz verantwortlich gemacht. Zu beachten ist dabei, dass aufgrund der unterschiedlichen Halbwertszeiten der zur Verfügung stehenden Benzodiazepine eine Toleranzentwicklung maskiert werden kann.

Ferner können aufgrund der ausgeprägten Lipophilie dieser Substanzgruppe durch Umverteilung auch lange nach Beendigung der Gabe von Benzodiazepinen noch therapeutisch wirksame Plasmaspiegel nachgewiesen werden. Die Toleranzentwicklung steigert sich in der Reihenfolge anxiolytisch, antikonvulsiv, sedierend.

5.3 Bedeutung für die Notfallmedizin

Benzodiazepine spielen die größte Rolle als Aufnahmegrund von intoxikierten Patienten auf die Intensivstation und somit auch in der Notfallmedizin. Da Benzodiazepinintoxikationen mit mehr als dem 100fachen der therapeutischen Plasmakonzentrationen ohne lebensbedrohliche Symptome beschrieben worden sind, gelten Benzodiazepine auch als sichere Medikamente.

Nach der akuten Intoxikationsphase, die durch aktive Metabolite über einige Tage andauern kann, bestehen die größten Probleme in der eingeschränkten Psychomotorik der Patienten. Besondere Gefahr geht in der Regel von Kombinationsvergiftungen mit anderen Substanzen wie beispielsweise Alkohol aus.

Die klinischen Zeichen einer Benzodiazepinintoxikation sind relativ unspezifisch: Übelkeit bis Erbrechen, Somnolenz bis Koma, Hyporeflexie, Ataxie, muskuläre Hypotonie, Hypotension und Tachykardie sowie in Extremfällen Ateminsuffizienz.

In der Regel kann bei Benzodiazepinen auf die Induktion von Erbrechen und Magenspülungen verzichtet werden, da die Aufnahme der Substanzen meist schon längere Zeit zurückliegt. Eine Applikation von Aktivkohle wird von manchen Autoren empfohlen.

Mit Flumazenil als spezifischem Antagonisten steht ein suffizientes Antidot zur Verfügung (Dosierungsempfehlung: initial 0,2 mg i.v. (langsam), danach Titration von jeweils 0,1 mg i.v. bis zur Maximaldosis 2 mg).

Da Flumazenil eine deutlich kürzere Plasmahalbwertszeit als alle Benzodiazepine und ihre Metaboliten besitzt, ist stetig mit einer erneuten Verschlechterung der Bewusstseinslage zu rechnen, sodass sich im Falle schwerer Intoxikationen die kontinuierliche Gabe von Flumazenil anbietet: 0,1–0,5 mg/Stunden i.v.

! Da die Benzodiazepine hochgradig an Plasmaeiweiße gebunden sind und außerdem ein wirksamer Antagonist zur Verfügung steht, spielen extrakorporale Eliminationsverfahren wie Dialyse bei Intoxikationen oder eine forcierte Diurese in der Praxis keine Rolle.

5.4 Bedeutung für die Anästhesie

Benzodiazepine stellen auch aufgrund ihrer vielfältigen Applikationsmöglichkeiten seit Jahren die Medikamente der ersten Wahl im Rahmen einer präoperativen Prämedikation dar. Dies ist auch deshalb der Fall, da bei der Verwendung der Benzodiazepine die Ziele einer Prämedikation im Sinne

von Anxiolyse, Sedierung, Stressreduktion und der Anhebung der Krampfschwelle vor Verabreichung von Lokalanästhetika aufgrund der multimodalen Wirkungen dieser Stoffklasse am besten zu erreichen sind. Lange Zeit galt Diazepam als Hauptvertreter für diese Indikation. Heute ist es jedoch durch Midazolam abgelöst, da dieses Medikament die vielfältigsten Applikationsformen (oral, intramuskulär, nasal, rektal, intravenös) ermöglicht.

Somit ist auch eine für Kinder geeignete Form der Prämedikation realisierbar. Die Dosierung bei oraler Anwendung im Rahmen einer Kinderprämedikation beträgt üblicherweise 0,5 mg/kg Körpergewicht. Ebenso sind in diesem Zusammenhang auch Darreichungsformen mit Geschmacksverstärkern (Erdbeergeschmack und Aprikosengeschmack) möglich. Oral verabreicht ist bei Kindern innerhalb von 10 Minuten meist ein Amnesiebeginn zu verzeichnen, der ebenfalls zu einer meist ausreichenden Sedierung führt. Jedoch ist zu beachten, dass bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren auch nicht vorhersehbare paradoxe Reaktionen im Sinne von Unruhe und Aggittiertheit auftreten können.

Bei intravenöser Applikation ist der Wirkungsbeginn trotz äquipotenter Dosierungen bei den einzelnen Benzodiazepinen unterschiedlich. Er ist bei Midazolam, sowohl kontinuierlich verabreicht als auch nach Bolusgaben, schneller als bei Diazepam und Lorazepam. Bemerkenswert ist, dass bei allen Benzodiazepinen, aber je nach Substanz in unterschiedlichem Ausmaß, häufig eine Diskrepanz zwischen der Bewusstseinslage und der noch vorhandenen Amnesie der Patienten zu beobachten ist. So erscheint der Patient häufig normal kontaktfähig, hat aber im späteren Verlauf keinerlei Erinnerungen an stattgehabte Kontakte oder Kommunikation. In diesem Zusammenhang besitzt Lorazepam die ausgeprägteste Amnesiewirkung.

Aufgrund ihrer stabilen hämodynamischen und respiratorischen Funktion besitzen die Benzodiazepine jedoch eine bessere Balance als andere Sedativa. Beispielsweise verfügt Propofol zwar über eine schnellere Aufwachphase, aber auch über eine sehr viel stärker ausgeprägte Atemdepression, was eine engermaschigere Überwachung der respiratorischen Funktion (Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, evtl. endtidales CO_2) auch bei wachen Patienten als obligat erscheinen lässt.

Narkoseführung

Aufgrund der besseren Gewebeerträglichkeit stellt Midazolam heute das Benzodiazepin der ersten Wahl sowohl bei Narkoseeinleitung als auch bei Aufrechterhaltung einer Anästhesie dar. Bei der Einleitung mit Benzodiazepinen ist der Wirkungsbeginn nicht nur von den rein pharmakologischen Eigenschaften der einzelnen Substanzen abhängig, sondern auch von mehreren Faktoren wie der verabreichten Dosis, der Schnelligkeit der Injektion, der bereits zuvor verwendeten Prämedikation, dem ASA-Status sowie der Verwendung synergistischer Co-Medikationen (z. B. Opioiden). Die Berücksichtigung dieser Co-Faktoren führt dazu, dass bei Patienten ab ASA III und einem Lebensalter über 55 Jahren eine Dosisreduktion der Benzodiazepine von 20% und mehr zu berücksichtigen ist. Die üblicherweise verwendete Einleitungs-dosis von Midazolam beträgt 0,1–0,15 mg/kg Körpergewicht.

Kommt es zu einer gleichzeitigen Verabreichung von Opioiden, Thiopental oder Propofol, so ist aufgrund des Synergismus die Dosis auf ungefähr 0,05–0,1 mg/kg Körpergewicht zu reduzieren, was auch zu einem verzögerten Aufwachverhalten insbesondere bei der Kombination mit Opioiden führen kann. Da das Aufwachverhalten letztendlich durch die mengenmäßige Umverteilung der Benzodiazepine in bradytrophe Gewebe bestimmt wird, ist die Gesamtdosis der applizierten Menge an Benzodiazepinen und Co-Medikamenten für das Aufwachverhalten bestimmend. So konnte gezeigt werden, dass die Kombination Midazolam/Fentanyl ein sehr viel längeres Aufwachverhalten zeigt als die Kombination Propofol/Fentanyl, sodass man bei kurzen operativen Eingriffen Propofol den Vorzug geben sollte.

! Benzodiazepine verursachen in erster Linie hypnotische und andere amnestische Eigenschaften, besitzen jedoch keinerlei analgetische Potenz, was die Kombination mit analgetischen Substanzen notwendig macht.

Verglichen im Bezug auf die hypnotische Komponente von Midazolam und Thiopental zeigt sich Midazolam aufgrund seiner besseren amnestischen Eigenschaften und seiner geringeren Kreislaufwirkungen überlegen. Ferner senkt Midazolam den

Opioidbedarf und bei einer Dosierung von 0,6 mg/kg führt es zu einer Reduktion des MAC-Werts von Halothan um 30%. Dies gilt ebenfalls für die übrigen volatilen Anästhetika.

Um eine ausreichende Narkosetiefe und Amnesie zu gewährleisten, hat sich gezeigt, dass ein Plasmaspiegel von über 50 ng/ml in Kombination mit der Gabe von Opioiden allein oder in Kombination mit volatilen Anästhetika ausreichend ist. Dies kann beispielsweise dadurch erreicht werden, indem eine Induktionsdosis von 0,05–0,15 mg/kg Midazolam verabreicht wird, gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 0,25–1 µg/kg pro Minute. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass wie bei den meisten intravenös verabreichten Anästhetika auch bei der Verwendung von Benzodiazepinen sowohl bei rezidivierender Bolusgabe als auch bei kontinuierlicher Verabreichung eine Akkumulationsgefahr besteht.

Einfluss einer akuten Intoxikation

Für Notfallindikationen gilt, dass unter Benzodiazepinintoxikation die Einleitungs- und die Erhaltungsdosis der verwendeten Hypnotika reduziert und nach Wirkung titriert werden müssen. Gleiches gilt für Analgetika (Opioide). Für Muskelrelaxantien gibt es keine klinisch relevante Interaktion, wenngleich die Verwendung von neuromuskulärem Monitoring dringend empfohlen wird.

! Unter akuter Benzodiazepinintoxikation ist eine rechtlich verbindliche Aufklärung und damit eine elektive Narkose und Operation nicht möglich.

Einfluss von chronischem Benzodiazepinabusus

Chronischer Benzodiazepinabusus führt zu Toleranzentwicklung, sodass bei Patienten mit bekannter Anamnese mit erhöhtem Bedarf an Hypnotika und Opiaten zu rechnen ist. Auch hier ist der Grad der Bedarfsveränderung aber nicht exakt vorhersehbar, sodass bei Narkoseeinleitung nach Wirkung titriert werden muss.

Sehr schwierig gestaltet sich bei diesen Patienten die rechtliche Einordnung einer Aufklärung,

da prinzipiell ein bestehender Einfluss von Benzodiazepinen – weil chronisch gebraucht und in seiner Wirkung noch nicht abgeklungen – dazu führen kann, dass eine Operations- oder Narkoseaufklärung nicht rechtswirksam ist. Hier gilt es, das operative und anästhesiologische Risiko gegen eine verminderte Aufklärungsfähigkeit des Patienten abzuwägen und gegebenenfalls auf eine Betreuung hinzuwirken.

5.5 Bedeutung für die Intensivmedizin

In der Intensivmedizin werden Benzodiazepine als Standardmedikamente zur Analgosedierung und zur Therapie des Delirs eingesetzt. Hier hat insbesondere das Midazolam seine Bedeutung. Wie bereits beschrieben kann es bei abrupter Beendigung einer Infusion zu Entzugerscheinungen kommen. Deshalb ist es zum einen wichtig, Benzodiazepininfusionen auszuschleichen. Zum anderen sollte – leitliniengerecht – täglich ein Aufwacher mit Reduktion der Benzodiazepininfusion durchgeführt werden, um damit auch die Akkumulation der Benzodiazepine und ihrer Metaboliten in den bradytrophen Geweben zu reduzieren.

Im Falle von Intoxikationen besteht die wesentliche therapeutische Aufgabe in der Sicherung der Atemwege sowie der Überwachung von Oxygenierung und systemischer Hämodynamik. Bei Bedarf kann mit dem Antidot Flumazenil gearbeitet werden. Weitere therapeutische Maßnahmen sind in der Regel nicht notwendig, es sei denn bei möglichen Co-Intoxikationen.

5.6 Bedeutung für die Schmerztherapie

Einzelne Benzodiazepine wie Clonazepam haben eine Bedeutung bei der Therapie von neuropathischen Schmerzen, wo sie einschleichend eingesetzt werden, um die positiven Effekte gegen die unerwünschten Nebenwirkungen wie Benommenheit abwägen zu können. Im Übrigen finden sich Benzodiazepine eher als eigenmächtige Begleitmedikation bei chronischen Schmerzpatienten mit dem Potenzial der Suchterzeugung.

Literatur

- Drummer OH, Syrjannen ML, Corder SM (1993) Death involving the benzodiazepine flunitrazepam. *Am J Forensic Med Pathol* 14: 238–243
- Höjer J, Baehrendtz S, Gustafsson L (1989) Benzodiazepin poisoning: experience of 702 admissions to an intensive care unit during a 14-year period. *J Intern Med* 226:117–122
- Kulka PJ, Lauen PM (1992) Benzodiazepine antagonists. An update of their role in the emergency care of overdose patients. *Drug Saf* 7: 381–386
- Wittchen H-U, Jacobi F (2006) Epidemiologische Beiträge zur Klinischen Psychologie. In: Wittchen H-U, Hoyer J (Hrsg.) *Lehrbuch Klinische Psychologie*. Springer: Berlin, Heidelberg, New York, 53–86