

**Diplomarbeit**

**Vergleich der Anwendung von Beruhigungsmitteln  
auf pharmakologischer Basis**

eingereicht von

**Elijah Goldberg**

Matrikel-Nr.: 0534234

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Heinemann, Akos**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am .....*

*Unterschrift*

## **Danksagungen und Hinweise**

An dieser Stelle möchte ich mich vom ganzen Herzen bei meinen Eltern Lev und Julia und Großeltern Roman und Tamara für ihren seelischen Beistand und finanzielle Unterstützung bedanken.

Ein besonderer Dank auch an meinen Betreuer Prof. Dr. med. univ. Heinemann, Akos für seine Unterstützung und Leitung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Um den Leserinnen und Lesern ein einfacheres Schriftbild präsentieren zu können wurde auf geschlechtsspezifische Formulierungen, wie Arzt/Ärztin sowie Patient/Patientin verzichtet. Es sind natürlich bis auf die im Text gekennzeichneten Ausnahmen beide Geschlechter gleichwertig gemeint.

Die zu den Wirkstoffen zusätzlich erwähnten registrierten Handelsnamen sind nur beispielhaft erwähnt, keinesfalls zu kommerziellen Werbezwecken etc.

Unter Berücksichtigung der klinischen Erscheinungen des einzelnen Patienten muss sich der Anwender vor dem Gebrauch aller hier erwähnten Medikamente selbständig über die richtige Indikationsstellung und Dosierung vergewissern.

## Zusammenfassung

Unruhe und Angst sind sehr häufige Symptome, welche für die meisten Patienten sehr belastend sind. Jedoch ist es oft schwer, eine wirkungsvolle und adäquate medikamentöse Therapie einzuleiten, da die Auswahl an tranquilisierenden und sedativen Substanzen heutzutage sehr breit ist; eine unkritische Anwendung dieser ist nicht selten mit schweren Nebenwirkungen, Vergiftungserscheinungen und Abhängigkeiten verbunden.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, durch systematische Literaturrecherche und -analyse des pharmakologischen Wissenshorizonts eine strukturierte Palette von klinisch relevanten Substanzen mit ihren aktuellen Therapieempfehlungen aufzuzeigen. Grundlegendes Verhalten der Medikamente, die zahlreichen Rezeptor-Transmitter-Wechselwirkungen und die häufigen Neben- und Wechselwirkungen werden analysiert und aufgezeigt.

Von der Geschichte bis zu den aktuellen Entwicklungen wird nicht nur auf die klassischen Stoffgruppen wie Benzodiazepine und ausgewählte Antidepressiva eingegangen, sondern auch die Anwendung anderer pharmakologischer Substanzen, wie Neuroleptika, Antiepileptika und Beta-Blocker erläutert.

Um dem Wunsch der heutigen Patienten nach natürlichen, schonenden und effektiven Beruhigungsmitteln gerecht zu werden, wird schließlich ein Augenmerk auch auf die Phytotherapeutika, wie Baldrian, Hopfen und andere gelegt.

Somit entsteht ein knappes, jedoch klinisch sehr relevantes Nachschlagewerk für den praktischen Mediziner.

## **Abstract**

Agitation and anxiety are very common conditions, which are most disturbing for the majority of patients. However, it is often difficult to initiate an efficient and appropriate drug therapy because of the huge variety of tranquilizing and sedative substances. Nevertheless, a careless administration may cause severe adverse effects, intoxication and dependence.

This thesis is meant to represent a structured overview showing important substances with their contemporary administration schemes through systematic analysis of literature sources revealing the horizon of pharmacological knowledge. Basic pharmacodynamics of the drugs, the numerous interactions between receptors and transmitters and common adverse effects will be presented and analyzed.

From historical aspects to the up-to-date research, not only common drugs like benzodiazepines and selected antidepressants will be shown; a closer look will be also taken at antipsychotics, anticonvulsants and beta-blockers.

To fulfill the wish of modern patients to receive a natural, gentle and effective tranquilizer also valerian, hop and other medicinal herbs will be finally discussed.

Altogether, this work should become a concise reference for medical practitioners.

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1.: Angst als psychovegetatives Phänomen S. 5

Tabelle 2.: Dyssomnien S. 7

Abbildung 1: Euthymie und Schlaf als Mittelpunkt vielfältiger Zusammenhänge S. 8

Abbildung 2a-b: Chlorid-Influx: Potential-Schema und Spannungsverlauf S. 13

Abbildung 3: Interaktion der Tranquillanzien mit den wichtigsten Rezeptoren S.17

Tabelle 3.: Beispiele für Dosis-Wirkungsbeziehungen S. 18

Tabelle 4.: Beispiele für Ursachen von Interaktionen S. 19

Abbildung 4: Wirkprofil von Diazepam mit Dosulepin S. 29

Abbildung 5: Benzodiazepin-Entzug mit Buspiron S. 37

Abbildung 6a: Rezeptor-Wirkprofil von Mirtazapin S. 43

Abbildung 6b: Serotonin-Syndrom als Folge von Mirtazapin und SSRI S. 44

Abbildung 7: Ursachen der Unruhe als Mittelpunkt der Differentialdiagnostik S. 59

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen und Hinweise .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vi
A. Einleitung .....	1
I. Tranquillanzien – eine kontroverse Medikamentenklasse .....	1
II. Historische Aspekte der Anwendung von Tranquillanzien .....	2
III. Moderne Definition und Eingrenzung der Stoffgruppen .....	3
B. Indikationen für eine Tranquillanzien-Therapie .....	4
I. Angsterkrankungen .....	4
Physiologie und klinisches Bild der Angst .....	4
II. Schlafstörungen .....	6
Physiologie und klinische Einteilung .....	6
III. Angstfreiheit und Schlaf als physiologische Drehscheibe .....	8
C. Ansätze pharmakologischer Interventionen .....	11
I. Pharmakodynamik .....	11
Signalübertragung über Neurotransmitter und Rezeptoren .....	11
II. Pharmakokinetik .....	18
D. Auswahl und Beschreibung einzelner Medikamente .....	20
I. Benzodiazepine .....	20
II. Nicht-Benzodiazepin-Tranquillanzien .....	34
III. Psychoanaleptika – Antidepressiva .....	40
IV. Neuroleptika - Antipsychotika .....	47
V. Antiepileptika .....	52
VI. $\beta$ -Blocker .....	52
VII. Medikamente auf pflanzlicher Basis .....	55
E. Ausschluss somatischer Differentialdiagnosen .....	59
F. Ergänzender Ausblick .....	64
Literaturverzeichnis .....	66
I. Buchquellen .....	66
II. Internetquellen (Fachzeitschriften, Broschüren, Leitlinien) .....	67



## **A. Einleitung**

### ***I. Tranquillanzien – eine kontroverse Medikamentenklasse***

Es wird niemand bestreiten, dass Angst, Unruhe und Schlafstörungen ein ernstes Problem für die Gesundheit unserer heutigen Gesellschaft darstellen. Umso interessanter ist es, dass diese Symptome zweifellos besser akzeptiert werden, als andere Erkrankungen aus dem psychiatrischen Formenkreis, wie beispielsweise schwere Depressionen, Psychosen, Paraphilien oder Abhängigkeitssyndrome; wahrscheinlich weil die zuerst genannten zu den häufigsten zählen und sie fast jeder erlebt hat oder zumindest nachempfinden kann. Angstpatienten erwecken oft ein ausgeprägtes Mitgefühl in ihrer Umgebung, wogegen man psychotischen oder drogenabhängigen Patienten selbst als Mediziner zugegebenermaßen oftmals mit einer gewissen Dosis Abstand begegnet.

Doch ganz anders schaut es aus, wenn man von einer Medikamentenklasse spricht, welche die Ruhe, Ausgeglichenheit, einen mehr oder minder erholsamen Schlaf oder zumindest eine akute psychische Abschirmung von schweren Ereignissen erzeugen können. Denn oft werden Tranquillanzien, selbst in Büchern und Filmen als Mittel zur Ruhigstellung, als Knock-out-Tropfen von Verbrechern oder als Beruhigungsspritze in psychiatrischen Anstalten dargestellt. Nicht zuletzt, obgleich früher auch zu Recht, versteht man Schlafmittel als Gift und leider werden Schlaftabletten oft als Suizidmittel missbraucht. Ein doch nicht zu unterschätzendes Abhängigkeitspotential mancher dieser Stoffgruppen und der Schwarzmarkthandel tragen auch nicht gerade zur Rufwiederherstellung bei. Schließlich gibt es selbst unter Medizinern landläufig die Vorstellung, Tranquilizer als Schmerzmittel einsetzen zu können, doch sind die bekanntesten Vertreter der Beruhigungsmittel dazu nicht geeignet, da sie nicht analgetisch wirken.

Aus dieser Situation heraus ist mein Wunsch entstanden, mithilfe von klassischen aber auch weniger bekannten Büchern und Publikationen, Internetrecherchen und auch persönlichen Erfahrungen aus dem Praktikum an der Klinik für Psychiatrie am LKH Graz einen knappen systematischen Überblick über diese sehr heterogene Medikamentenfamilie aufzuzeigen.

## ***II. Historische Aspekte der Anwendung von Tranquillanzien***

Seit Urzeiten sind den Menschen zahlreiche beruhigende und schlafherzeugende Heilpflanzen bekannt, welche als Auszüge, Trockenextrakte, o.Ä. verabreicht wurden. Die wichtigste Bedeutung hatte dabei der Schlafmohn<sup>1</sup> mit dem daraus gewonnenen Opium und den Wirkstoffen Morphin und Codein. Selbst noch 1893 erwähnt Krafft-Ebing ihre sedativen und anxiolytischen Wirkungen, behauptet jedoch *"Die Abgewöhnung ist leicht"*<sup>2</sup>. Nur drei Jahre später empfiehlt Kraepelin die Anwendung vor allem bei Angstzuständen, warnt jedoch vor paradoxen Reaktionen, schweren Intoxikationen und Abhängigkeitszuständen.<sup>3</sup>

Es wurde aber auch mit sogar noch viel giftigeren Pflanzen experimentiert, so auch Stramonium (Stechapfel), Conium (Gefleckter Schierling)<sup>4</sup>, Belladonna, Piscidia erythrina (Gemeiner Fischfänger)<sup>5</sup> und oftmals auch mit Scopolamin<sup>6</sup>. Die ausgeprägten anticholinergen Nebenwirkungen des letzten beschreibt Kraepelin 1896 als *„Eingenommenheit des Kopfes, Trockenheit im Halse, Schwere der Zunge, Unsicherheit beim Gehen und eine mehrere Tage, selbst Wochen andauernde hochgradige Pupillenerweiterung[...]"* doch führt er selbst schwere Vergiftungssymptome auf *„[...] vielleicht gelegentliche Verunreinigungen“* zurück<sup>7</sup>.

Als im 19. Jahrhundert Substanzen chemischen Ursprungs entdeckt wurden, spielten Bromsalze, Chloralhydrat, Paraldehyd und Derivate der Sulfonsäure (Sulfonal, Trional, Tetronal etc.) und außerdem das noch heute bekannte Chloroform eine wichtige Rolle als vor allem Schlaf-erzwingende Hypnotika.<sup>8</sup> Allerdings war sehr oft ein ausgiebiger Hang-over-Effekt mit einer (zu) starken ZNS-Dämpfung und gefährlicher Kumulation bei wiederholtem Gebrauch beobachtet worden<sup>9</sup> und nicht selten kam es zu tödlichen Vergiftungen.

---

<sup>1</sup> V, S. 21

<sup>2</sup> III, S. 277-278

<sup>3</sup> IV, S. 262-263

<sup>4</sup> III, S. 280; VI, S. 274, 157

<sup>5</sup> IV, S. 266; Internetquelle 100

<sup>6</sup> III, S. 281; Internetquelle 101

<sup>7</sup> III, S. 264

<sup>8</sup> V, S. 22-23; IV, S. 266-272

<sup>9</sup> IV, S. 269

Nicht zuletzt wurde auch Alkohol als Beruhigungsmittel empfohlen: „*Kräftiges Bier [...] Wein [...] Branntwein erzielen [...] oft sehr ausgiebige hypnotische Wirkung*“<sup>10</sup>. Doch bereits Krafft-Ebing weist daraufhin, dass „*Bevor man zu heroisch wirkenden Schlafmitteln seine Zuflucht nimmt, sollte man niemals versäumen, physikalische Beruhigungsmittel zu versuchen*“<sup>11</sup>.

### **III. Moderne Definition und Eingrenzung der Stoffgruppen**

Es ist nicht ganz einfach, eine genaue Definition zu postulieren, denn im englischen Sprachraum unterscheidet man zwischen „*major-*“ und „*minor tranquilizer*“, wobei das Erste so viel wie ein „*antipsychotisches Agens*“ bedeutet, was eher den Neuroleptika entspricht und das zweite ein „*angsthemmendes Agens*“<sup>12</sup> ist.

Die deutsche Bezeichnung ihrerseits ist ein Sammelbegriff von „*Substanzen, die psychische Einflüsse auf das Vegetativum hemmen (,psychovegetative Entkoppelung‘)*“; daneben gibt es noch ähnliche Termini, wie Anxiolytika, Ataraktika, Psychoplegika und Psychosedativa.<sup>13</sup>

Somit werde ich mich übergreifend mit Stoffklassen von Medikamenten befassen, die entweder als direkte Wirkung, oder im Rahmen von einer erwünschten Nebenwirkung eine *psychovegetative Beruhigung* mit oder ohne *Schläfrigkeit* bewirken. Da diese zwei Effekte miteinander in engem Zusammenhang stehen<sup>14</sup>, werde ich auch Hypnotika miterwähnen.

Dagegen werde ich bewusst auf die Beschreibung von Narkotika verzichten, obwohl man mit stark dosierten Beruhigungsmitteln eine Art Narkose, wenn auch als eine schwere Nebenwirkung erzeugen kann und Narkotika ihrerseits stark beruhigend und schlaf-*erzwingend* wirken. Denn eine sinngemäße Anwendung dieser Medikamente erfordert zwingend eine Überwachung der Vitalfunktionen, wie zumindest Atmung- und Herz-Kreislaufparameter, was in die Hände von Anästhesisten im stationären Setting und nicht zum Arsenal eines Allgemeinmediziners oder Psychiaters gehört.

---

<sup>10</sup> III, S. 283

<sup>11</sup> III, S. 286

<sup>12</sup> Internetquelle 102

<sup>13</sup> Internetquelle 103

<sup>14</sup> IX, S. 628

## **B. Indikationen für eine Tranquillanzien-Therapie**

### ***I. Angsterkrankungen***

#### **Physiologie und klinisches Bild der Angst**

Als physiologische Basis für die Entstehung von Angsterkrankungen wird heutzutage eine inadäquate Stressantwort auf einen ursprünglichen, auslösenden externen Reiz gesehen. Man geht dabei von einer Fehlregulation des limbischen Systems durch einen verstärkten Amygdala-Einfluss und eine hypothalamische Hemmung aus. Diese führt sekundär zur Sensibilisierung des sympathischen Systems und zu hormonellen Umstellungen mit erhöhter adrenergen und glucocorticoiden Antwortbereitschaft.<sup>15</sup>

Darüber hinaus stellen Angstzustände und Phobien ein sehr häufiges Phänomen unserer heutigen Gesellschaft dar, denn rund ein Fünftel der Bevölkerung ist zumindest zeitweise betroffen. Die Symptomintensität schraubt sich im Verlauf der Erkrankung nach oben, Angst entkoppelt sich von äußeren Stimuli, und nicht selten kommt es zu Verhaltensstörungen im Sinne von Vermeidungsverhalten, welches den Patienten zusehend in seinem täglichen Leben stark einschränkt und die Entstehung von Depressionen fördert.

Man kann unterscheiden:

- Phobie: Angststimuli sind reale Gegenstände oder Umstände (Spinnen, Schlangen, Lifte, große Menschenansammlungen); entsprechende Situationen werden gemieden.
- Panikstörung: anfallsartige, wiederkehrende Angstattacken ohne einen externen Stimulus, welche sehr oft sekundär eine Erwartungsangst auslösen.
- Generalisierte Angststörung: frei flottierende Angst ohne Auslöser, ohne Vermeidungsverhalten, oft mit einer ängstlich-depressiven Persönlichkeitsstruktur vergesellschaftet (Bsp.: Angst vor der Zukunft, vor dem Älterwerden...)<sup>16</sup>

---

<sup>15</sup> XI, S. 810

<sup>16</sup> VII, S. 688-692

Als auslösende Faktoren werden schwere Lebensereignisse, die sogenannten *life-events*, wie Tod eines nahestehenden Menschen oder Missbrauch; aber auch starke alltägliche Belastungen und Verantwortungen – der Alltagsstress. Erkrankungen nicht nur des Patienten selbst, sondern auch im nahen Umfeld können zu einem Auslöser von hypochondrischen Ängsten werden. Familiäre Umstände und Erziehung spielen sicherlich auch eine wichtige Rolle, besonders in der Entstehung eigener coping-Strategien und der Persönlichkeitsstruktur.<sup>17</sup>

Angst und Panik als psychovegetatives Phänomen spielen sich nicht nur auf der Bewusstseinssebene ab, sondern äußern sich vegetativ in folgenden klinischen Symptomen<sup>18</sup>:

Tabelle 1.: Angst als psychovegetatives Phänomen	
kognitiv	Vegetativ
Angst zu Sterben	Palpitationen, Tachykardie
Angst, die Selbstbeherrschung zu verlieren	Schwindelgefühl, Brustenge
Anspannung und starke Erregung	Frieren/Schwitzen
Angst vor der Angst (Phobophobie) mit der Erwartung neuer Attacken	Übelkeit, Unwohlsein, Globus-Gefühl
Distanzierung von der Situation (Derealisation) und der eigenen Person (Depersonalisation)	Hecheln, Hyperventilation, Parästhesien

Eine erhöhte Sympathikusantwort produziert somit viele körperliche Symptome, welche denen von akuten lebensbedrohlichen Erkrankungen (Herzinfarkt, Pulmonalarterienembolie und andere) entsprechen könnten; diese Erkrankungen müssen somit ärztlicherseits immer akut ausgeschlossen werden. Im psychosomatischen Formenkreis steht ausgerechnet das Herz oftmals im Mittelpunkt; man spricht dann vom sogenannten *Hyperkinetischen Herzsyndrom*<sup>19,20</sup>. Je nach betroffenen Organsystemen können sich diese *funktionellen Störungen* jedoch auch als Übelkeit, Verstopfung oder Durchfall, sowie Dyspnoe, Dysurie, Menstruationsbeschwerden u.A. Symptome präsentieren.<sup>21</sup>

<sup>17</sup> VIII, S. 375

<sup>18</sup> VIII, S. 375; Internetquelle 104

<sup>19</sup> Internetquelle 113

<sup>20</sup> Internetquelle 114

<sup>21</sup> Internetquelle 126; VIII, S. 398-399

## II. Schlafstörungen

*"Somnus est imago mortis."  
("Der Schlaf ist das Bild des Todes.")<sup>22</sup>*

### Physiologie und klinische Einteilung

Entgegen antiken Vorstellungen, dass der Schlaf ein Schritt in Richtung Tod wäre, ist man heute durch EEG- und PET-Untersuchungen der Meinung, dass das Phänomen Schlaf eine unentbehrliche Rolle einerseits bei der Rekonvaleszenz somatischer Körperfunktionen und andererseits bei der Verarbeitung der sensorischen Reize im Sinne von Gedächtnis und Lernprozessen<sup>23</sup> spielt; er ist außerdem *„ein schnell reversibler Zustand reduzierter Antwortbereitschaft auf Umgebungsreize und allgemein verminderter Interaktionen mit der Umwelt“<sup>24</sup>*.

Im Schlafverlauf findet man charakteristische Veränderungsmuster der Hirnaktivität, die sog. Schlafphasen. Diese sind durch spezifische Frequenzbänder des Oberflächen-EEG definiert<sup>25</sup>.

- $\beta$ -Wellen (14-30Hz): Wachheit mit offenen Augen, Vigilanz und Konzentration
- $\alpha$ -Wellen (8-13Hz): Ruhezustand mit geschlossenen Augen
- $\theta$ -Wellen (4-10Hz): Zunehmende Schlaftiefe
- $\delta$ -Delta-Wellen (0,5-3Hz): Tiefschlaf

Mit dem Beginn des Einschlafens senkt sich zunehmend die EEG-Frequenz, bis das Tiefschlafstadium erreicht ist, um dann wieder anzusteigen und in eine Phase überzugehen, welche vom EEG-Bild her gesehen einem Wachzustand ähnlich ist. Die Muskelaktivität und Vigilanz sind stets reduziert; typisch sind jedoch die schnellen Augenbewegungen des Schlafenden (Rapid Eye Movement - REM-Phase). Anschließend wiederholt sich der Zyklus mehrmals, wobei die Schlaftiefe immer mehr abnimmt und die REM-Phasen immer länger werden, bis man

---

<sup>22</sup> X, S. 820

<sup>23</sup> XI, S. 836

<sup>24</sup> XI, S. 840

<sup>25</sup> XI, S. 840

schließlich erwacht<sup>26</sup>. Die Gesamtschlafzeit verkürzt sich im Laufe des Lebens von 16h auf circa 6h, wobei sich der Anteil an REM- und der Tiefschlafphase ebenfalls verringern<sup>27</sup>.

Die umgangssprachlich als biologische Uhr bezeichnete *zirkadiane Rhythmik* hat ihren neurologischen Ursprung im Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus, welches im Wechselspiel zwischen Hirnstammaktivität und der Thalamus-Kortex-Verschaltung steht. Zwar entspricht der endogene Rhythmus nicht genau den 24h, er wird jedoch durch äußere sensorische Reize synchronisiert<sup>28</sup>. Entsprechend der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen unterscheidet man heute folgende Erscheinungsformen<sup>29</sup>:

1. Als Dyssomnien bezeichnet man einerseits Schwierigkeiten beim Einschlafen, andererseits Unmöglichkeit, den Schlaf über die gewünschte Zeit aufrechtzuerhalten; beide zeichnen sich durch starke Schläfrigkeit tagsüber aus.

Tabelle 2.: Dyssomnien	
Art	Ursachen und Beispiele
intrinsisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>psychisch oder somatisch bedingt z.B. durch Aufregung, Angst, Schmerz, Harndrang</li> </ul>
extrinsisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>durch störende äußere Umgebungsfaktoren, z.B. durch Straßenlärm, unbequemes Bett</li> </ul>
zirkadian	<ul style="list-style-type: none"> <li>verhaltensgesteuert (Schichtarbeit, jet-lag),</li> <li>durch eine Dysregulation hirneigener Zeitgeber</li> </ul>

2. Parasomnien sind ein Ausdruck einer Fehlregulation im Zusammenspiel zwischen zentralnervösen Aktivierungsprozessen, muskuloskeletalen Aktivitäten und autonom-vegetativen Mechanismen. Kennzeichnend sind:

- Aufwachstörungen
- Schlaf-Wach-Übergangsstörungen
- Mit REM-Schlaf assoziierte Parasomnien

<sup>26</sup> XI, S. 839; XII, S. 333-335

<sup>27</sup> XI, S. 842

<sup>28</sup> XI, S.845

<sup>29</sup> Internetquelle 109. S. 18-20

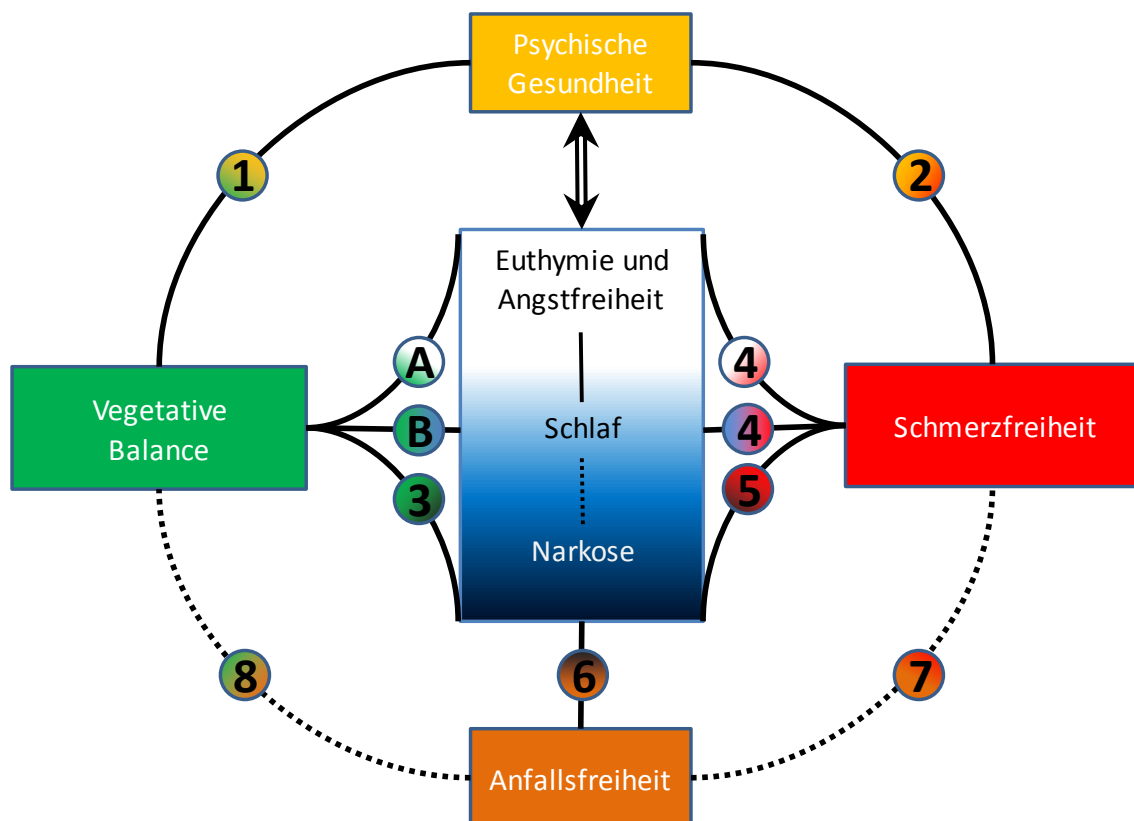
3. Zuletzt gibt es Schlafstörungen, welche mit eindeutigen

- psychiatrischen (Psychosen, Depressionen, Manien, Angsterkrankungen, akuter und chronischer Alkoholkonsum),
- neurologischen (Parkinsonismus, Demenz und andere degenerative ZNS-Erkrankungen; auch bei Epilepsie) sowie
- somatischen (Koronare Herzerkrankung, COPD, Asthma, gastrointestinaler Reflux) Erkrankungen assoziiert sind<sup>30</sup>.

4. Und schließlich die nicht-klassifizierten Schlafstörungen.

### III. Angstfreiheit und Schlaf als physiologische Drehscheibe

Abbildung 1. – Euthymie und Schlaf als Mittelpunkt vielfältiger Zusammenhänge.



Es ist sicher, dass eine für Patienten und seine Umwelt optimale Stimmungslage und zudem das Fehlen von Phobien, sonstigen Angstzuständen (Abb. 1: A und B)

<sup>30</sup> Internetquelle 109, S. 217-280

und zudem ein erholsamer Schlaf wichtige gesundheitspsychiatrische Aspekte sind. Betrachtet man also diesen Zustand als eine Drehscheibe der biopsychosozialen Umwelt, ergeben sich im Einzelnen weitere Zusammenhänge.

Abb.1-1. Psychische Gesundheit – Vegetative Balance:

Erregungszustände und Angst verursachen durch eine erhöhte sympathische Aktivität eine Herzfrequenz- und Blutdrucksteigerung, hemmen die Verdauung, versetzen den Körper in Zustand erhöhter Vigilanz und Alarmbereitschaft, und ermöglichen eine effizientere Fluchtreaktion. Jedoch auch seltene psychiatrische Zustandsbilder, wie Katatonie imponieren durch eine erhöhte Herzfrequenz und Temperatur bei wächsern erstarrter Motorik<sup>31</sup>. Im Gegenzug leisten vegetative Sensationen wie Palpitationen, vermehrtes Schwitzen, Erröten oder Magenknurren insbesondere in unpassenden Situationen bei hypochondrisch veranlagten Patienten einen Beitrag zur Verringerung der Lebensqualität und rufen nicht selten das Phänomen des „In-sich-hinein-Horchens“ hervor<sup>32</sup>. Beispielhaft dafür wäre das hyperkinetische Herzsyndrom.

Abb.1-2. Psychische Gesundheit- Schmerzfreiheit:

Akute und chronische Schmerzzustände spielen zweifelsfrei eine große Rolle bei somatisch bedingten Depressionen und anderen Störungen der Befindlichkeit. Wiederum können sich larvierte Depressionen als somatisierter Schmerz äußern. Bei psychotischen Zustandsbildern können auch sog. Zönästhesien auftreten, welche nicht selten als unangenehme bis schmerzhaft Sensationen vom Kranken beschrieben werden<sup>33</sup>.

Abb.1-3. Vegetative Balance –Narkose:

Speziell bei Narkose spielt die Überwachung vegetativer Funktionen, wie Atmung, Herzkreislauf, Blutdruck eine entscheidende Rolle, da oft lebenswichtige Regelkreise und Reflexe unterdrückt oder gar ausgeschaltet sind. Dies ist auch einer der bedeutenden Unterschiede zum physiologischen Schlaf, welcher naturgemäß keine apparative Überwachung erfordert. Somit ist bei einer zweckgemäßen Behandlung mit Tranquillanzien eine Narkose zwingend zu vermeiden, da dies sonst

---

<sup>31</sup> VIII, S. 54

<sup>32</sup> VIII, S. 396-398

<sup>33</sup> VII, S. 236

sehr gefährlich wäre (Herz-Kreislaufstillstand, Atemdepression, Aspiration, Kompartiment-Syndrom, Dekubitus, Harnverhalt...).

Abb.1-4. Schmerzfreiheit - Euthymie und Schlaf:

Es zeigt sich oft, dass optimistische und gut aufgeklärte Patienten, leichter durch die Therapie zu führen sind und gelegentlich Schmerzen besser tolerieren. Zudem zeigt die jahrhundertlange Anwendung von Placebo, dass Einbildung eine große Rolle bei der Schmerzwahrnehmung spielt. Auf der anderen Seite kann ein Schmerzreiz, welcher stark genug ist, den Patienten aus dem Schlaf reißen und das Schlafverhalten massiv beeinflussen. Dies kann auch anamnestisch genutzt werden, um die Schmerzstärke in der Nacht zu bestimmen und Somatisierungsfaktoren abzugrenzen.

Abb.1-5. Narkose – Schmerzfreiheit: Die Abschirmung von Schmerzreizen, vereint mit einer retrograden Amnesie, ist der Zweck der Narkose schlechthin, wobei Blutdruck- und Pulsanstiege auf eine zu niedere Narkosetiefe hinweisen können.

Abb.1-6. Narkose – Anfallsfreiheit: Eine ausreichende Sedierung bietet einen gewissen „Gehirn-Schutz“ bei einem Status epilepticus<sup>34</sup>; allerdings basiert die Intervalltherapie von epileptischen Anfällen heutzutage auf anderen Substanzklassen<sup>35</sup>. Epileptische Anfälle können jedoch intraoperativ durch eine Narkose „verschleiert“ werden.

Abb.1-7. Anfallsfreiheit – Schmerzfreiheit: Einige Antiepileptika eignen sich besonders bei neuropathischen Schmerzen als zusätzliche, quasi adjuvante Schmerzmittel.

Abb.1-8. Anfallsfreiheit – Vegetative Balance: Besonders bei Grand-Mal-Anfällen beobachtet man im sogenannten Terminalschlaf eine starke ZNS-Dämpfung. Im Gegensatz dazu können bestimmte Krampfgifte, z.B. Bicucullin oder Picrotoxin als Antagonisten am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor exzitatorisch auf das Nervensystem und das Vegetativum wirken und Anfälle verursachen<sup>36</sup>.

---

<sup>34</sup> XIX, S. 368

<sup>35</sup> XIX, S. 379-382

<sup>36</sup> XIII, S. 215, 273-274

## **C. Ansätze pharmakologischer Interventionen**

Ist die Indikation für eine Tranquilizer-Therapie gestellt, wird man sich über die konkrete Wahl eines Wirkstoffs unter den Aspekten entscheiden, wie die gegenseitige Interaktion zwischen Patient und Medikament zustande kommen soll.

Diese sind<sup>37</sup>:

1. Die eigentliche Wirkung des Medikaments auf den Organismus - Pharmakodynamik
2. Der Weg der Aufnahme, der Verteilung, des Umbaus und der Ausscheidung - Pharmakokinetik
3. Berücksichtigung der Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
4. Daraus entsprechend Dosis, Applikationsform und Einnahmeschema

### ***I. Pharmakodynamik***

#### **Signalübertragung über Neurotransmitter und Rezeptoren**

Wie die meisten anderen Medikamente wirken Tranquillanzien über zellmembranständige Rezeptoren, mit welchen sie eine ganz spezifische Bindung eingehen und nachfolgende Signaltransduktionskaskaden bewirken, welche einen wiederum Rezeptor-spezifischen Effekt haben. Die Wirkstoffe können hier entweder

- als Agonisten diesen Effekt stimulieren,  
(Diazepam wirkt an einer Untereinheit vom Gaba<sub>A</sub>-Rezeptor und hyperpolarisiert letztendlich die Zelle, wie sonst GABA selbst)
- als Antagonisten diesen Effekt verhindern,  
(Flumazenil verdrängt Diazepam von dieser Stelle, ist aber selbst unwirksam)
- als inverse Agonisten den entgegengesetzten Effekt erreichen.  
(Bicucullin ist ein krampfauslösender Gaba<sub>A</sub>-Blocker)
- als partielle Agonisten diesen in Abhängigkeit von der Rezeptordichte entweder aktivieren oder hemmen (manche  $\beta$ -Blocker haben eine intrinsisch-

---

<sup>37</sup> XIII, S. 2

sympathische Aktivität und zeigen dadurch  $\beta$ -blockende und  $\beta$ -mimetische Effekte<sup>38)</sup>

Die Dämpfung der psychomotorischen Aktivität sowie die Anxiolyse unterliegen einer komplexen Steuerung durch verschiedene Neurotransmitter; dabei gibt es mehrere Möglichkeiten:

1. Einerseits kann die hemmende Transmission verstärkt werden
2. Andererseits kann eine exzitatorische Transmission vermindert werden
3. Eleganterweise ist es auch möglich durch gleichzeitige Wirkung an verschiedenen Rezeptoren in unterschiedlichen Hirnarealen spezifische Verhaltensabläufe zu modifizieren – dies muss nicht (nur) zu einer Sedierung führen, sondern greift langfristig modulierend in Kognitionsprozesse ein. Essentiell ist dies vor allem bei depressiv-gefärbten Unruhezuständen und phobischen Störungen.

Zu 1: Verstärkung der GABA-Wirkung:

Gamma-Amino-Buttersäure ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn, lediglich im Rückenmark und Hirnstamm übt überwiegend Glyzin die hemmende Wirkung aus<sup>39)</sup>.

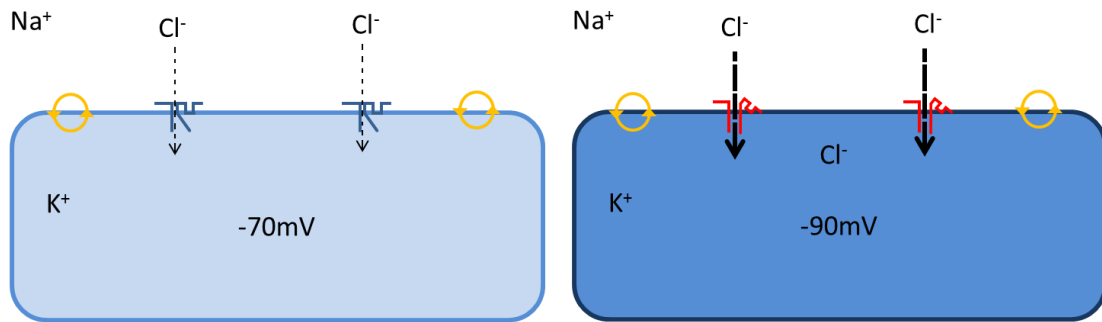
Für Anxiolyse spielen dabei die  $GABA_A$ -Rezeptoren eine wichtige Rolle: Sie sind von ihrer Struktur her transmembranäre Ionenkanäle. Benzodiazepine (siehe unten) wirken allerdings nicht selbst als Kanalöffner, sondern verändern den Kanal kurzfristig allosterisch an einer für sie spezifischen Bindungsstelle, so dass die Öffnungsfrequenz und somit die Menge des einströmenden  $Cl^-$  ansteigt<sup>40)</sup>. Somit sind sie keine Agonisten im eigentlichen Sinn, da das physiologische Vorhandensein von GABA immer erforderlich ist.

---

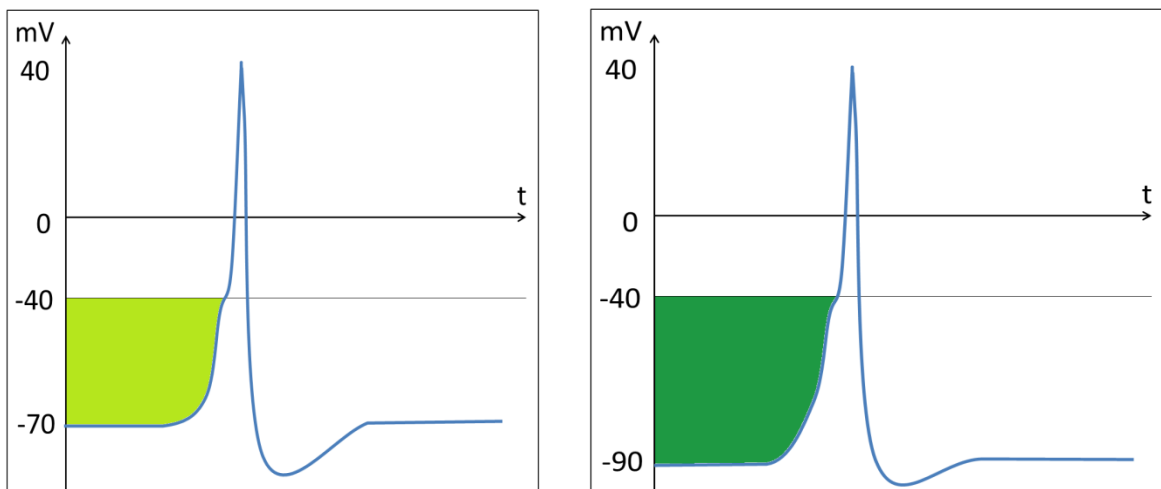
<sup>38)</sup> XIII, S. 4-5; XVI, S. 47

<sup>39)</sup> IX, S. 151

<sup>40)</sup> XIII, S. 205



**Abbildung 2a** zeigt vereinfacht die Beeinflussung des Ruhepotentials durch den Chlorid-Einstrom in die Zelle. In beiden Fällen wird der größte Anteil des Ruhepotentials durch  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase aufrechterhalten (🔄). Meist herrscht ein geringer Chlorid-Influx durch den physiologischen GABA-Level. Werden die Kanäle aktiviert, verändern sie ihre Form  $\text{TK} \rightarrow \text{TK}$  und lassen hierbei schlussendlich mehr Influx zu: die Zelle wird hyperpolarisiert.



**Abbildung 2b** stellt den Spannungsverlauf beider Zellen dar: Die hyperpolarisierte Zelle (rechts) ist schwerer erregbar, da der Abstand zur Schwelle (farbig verdeutlicht), welche das Aktionspotential auslöst, größer wird.

Der  $\text{GABA}_A$ -Rezeptor ist aus mind. 3 Struktureinheiten aufgebaut, wobei von jeder verschiedene Variationen vorhanden sein können ( $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_{1-3}$ )<sup>41</sup>. Daneben existieren noch 4 andere Untereinheiten<sup>42</sup>, dabei wird diskutiert, ob evtl. die ZNS-dämpfende Wirkung des Alkohols mit einer solchen Struktur in Verbindung ge-

<sup>41</sup> IX, S. 629

<sup>42</sup> IX, S. 158

bracht werden könnte<sup>43</sup>. Für eine effektive Wechselwirkung mit Benzodiazepinen muss der Rezeptor entweder  $\gamma_2$  oder  $\gamma_3$  aufweisen:  $\alpha_x\beta_y\gamma_{2/3}$ <sup>44</sup>. Benzodiazepin-ähnliche Substanzen wie Zaleplon, Zolpidem, und Zopiclon binden dabei spezifisch nur an  $\alpha_1\beta_y\gamma_2$ -Rezeptor<sup>45</sup> mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil aufgrund einer kurzen Halbwertszeit. Die hingegen nicht mehr als Tranquilizer verwendeten Barbiturate erhöhen die Öffnungsdauer und Affinität von GABA zum Rezeptor, in toxischer Dosierung entkoppelt sich die Öffnung der Ionenkanäle von der Anwesenheit von GABA<sup>46</sup>.

Zu 2. Das Unvermögen zu schlafen wird oft durch eine situativ inadäquate Vigilanzsteigerung verstärkt; hierbei sowie bei der Angstreaktion des Körpers hat die Aktivierung des sympathischen Teils des vegetativen Nervensystems eine wichtige Bedeutung im Sinne einer „fight or flight“ - Reaktion. Insbesondere die Stimulation des kardiovaskulären Systems kann für den Betroffenen selbst ohne einen adäquaten Stimulus unangenehm sein und sich im Sinne eines positiven Feedbacks steigern. Die Schweißdrüsen ausgenommen, erfolgt die sympathische Reizaufnahme der Organe über die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin<sup>47</sup>.

Adrenalin bindet spezifisch an  $\alpha_{1,2}$ - und  $\beta_{1,2,3}$  - Rezeptoren, wobei Noradrenalin nicht an  $\beta_2$ -Rezeptoren binden kann<sup>48</sup>. Eine Hemmung der  $\alpha_1$ -Rezeptoren kann zwar eine Müdigkeit verursachen<sup>49</sup>, jedoch wäre ein drastischer Blutdruckabfall mit reflektorischer Pulssteigung besonders bei Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom nicht sinnvoll. Eine negative Rückkopplung der Transmitter-Ausschüttung erfolgt präsynaptisch über  $\alpha_2$ -Rezeptoren. Ihre Stimulation ist ein möglicher Ansatzpunkt für Sedierung (z.B. mit Clonidin, einige Neuroleptika). Eine Hemmung der  $\beta_1$ -Rezeptoren ist ein klassisches Einsatzgebiet der Betablocker (siehe unten); wogegen eine Hemmung der  $\beta_2$ -Rezeptoren unerwünscht ist, da sie einen Bronchospasmus zur Folge haben kann. Eine Beeinflussung von  $\beta_3$ -Rezeptoren ist medizinisch nicht zur Beruhigung verwendbar.

---

<sup>43</sup> IX, S. 633

<sup>44</sup> IX, S. 631

<sup>45</sup> IX, S. 637; XV, S. 396-399

<sup>46</sup> IX, S. 633

<sup>47</sup> XIII, S. 52

<sup>48</sup> IX, S. 170

<sup>49</sup> II, S. 55

Dopamin-Blockade:

Neuroleptika, welche sich durch eine Hemmung der Dopamin-Rezeptoren definieren, haben die Eigenschaft oft noch zusätzlich  $H_1$ -blockend,  $\alpha_1$ -adrenolytisch und teilweise antiserotonerg wirksam zu sein. Die Inhibition der Dopaminwirkung spielt jedoch eine entscheidende Rolle in ihrem Nebenwirkungsprofil. Heute sind 5 Dopaminrezeptoren bekannt, sie alle sind keine direkten Ionenkanäle, sondern metabotrope G-Protein gekoppelte Rezeptoren, d.h. sie aktivieren ( $D_1, D_5$ ) oder hemmen ( $D_2, D_3, D_4$ ) die Adenylzyklase. Letztendlich öffnen  $D_2, D_3, D_4$  - Rezeptoren zusätzliche transmembranäre  $K^+$ -Kanäle, was zu einer verstärkten Inhibition durch Hyperpolarisation führt<sup>50</sup>. Wie andere Katecholamine hat Dopamin präsynaptisch, d.h. an der ausschüttenden Synapse selbst-hemmende  $D_2$ -Rezeptoren und ermöglicht somit ein negatives Feedback<sup>51</sup>.

Die anatomische Verteilung der Dopaminrezeptoren im Gehirn ist unterschiedlich und Dopamin als Transmitter hat als physiologisches Korrelat folgende Achsen: Nigrostriatale Achse, welche über die Wirkungsbalance in den Basalganglien für unwillkürliche Motorik zuständig ist; die tuberoinfundibuläre Achse, welche für eine Ausschüttung und Regulation von (Releasing-) Hormonen steht; die Wirkung im Hypothalamus steuert die Körpertemperaturregulation und die Dopamin-Rezeptoren in der Area postrema sind neben den  $5HT_3$ -Rezeptoren eine Schaltstelle für den Brechreiz<sup>52</sup>. Am bedeutendsten ist jedoch das mesolimbische und mesokortikale Zusammenspiel, welches eine Schaltstelle zwischen Emotionswahrnehmung und ihrer Verarbeitung im Kortex ist.

Wie bereits angesprochen, spiegelt sich die chemische Vielfalt der Neuroleptika teilweise in unterschiedlicher Rezeptoraffinität. Als Tranquilizer angewandt, nutzt man vor allem die sogenannten niedrig-bis mittelpotenten Neuroleptika, d.h. welche die Dopaminrezeptoren nicht im vollen Ausmaß blockieren, dafür eher adrenolytisch und antihistaminerg sind. Für die Therapie psychotischer Zustandsbilder wären solche Medikamente schlecht geeignet, dort finden eher die stark wirksa-

---

<sup>50</sup> Internetquellen 127, 128, 129

<sup>51</sup> XIV, S. 126-128

<sup>52</sup> XIV, S. 318-319, 132-133

men Neuroleptika ihre Anwendung, diese sind aber kaum sedativ und ihre Anwendung wäre mit starken Nebenwirkungen (siehe unten) verbunden.<sup>53</sup>

Histamin-Blockade:

Bei den Tranquilizern spielt praktisch nur der Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor eine Rolle. ZNS-gängige H<sub>1</sub>-Blocker rufen eine zentrale Sedierung hervor, eine Zunahme des Körpergewichts und eine erhöhte Krampfneigung sind jedoch von Nachteil<sup>54</sup>.

Zu 3. Im Gegensatz zu den bisher genannten Neurotransmittern hat Serotonin eine Vielzahl verschiedener Rezeptoren und viele unterschiedliche an diesen Bindungsstellen wirkenden Medikamente.

Aktuell sind viele unterschiedliche 5-Hydroxytryptamin=HT=Serotonin-Rezeptoren bekannt, welche sich in 7 Typen 5HT<sub>1-7</sub> zusammenfassen lassen. Die oben kurz erwähnten 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren sind die einzigen ionotropen Rezeptoren, alle anderen Typen sind G-Protein-gekoppelt, welches die Reizleitung entweder fördert (5HT<sub>2,3,4,6,7</sub>) oder hemmt (5HT<sub>1,5</sub>). Für die Tranquillanzien aus verschiedenen Medikamentenklassen gibt es offensichtlich sehr viele Möglichkeiten über 5HT-Rezeptoren zu interagieren, wo noch sicherlich viel Raum für Forschung offen ist. Allerdings ist heute schon sicher bewiesen, dass über Stimulation von 5HT<sub>1A</sub> mit Buspiron eine langfristige Anxiolyse und Stimmungsaufhellung möglich ist. Über 5HT<sub>2A</sub> werden durch Aktivierung mit Halluzinogenen wie Psilocybin, Bufotenin und LSD Psychosen ausgelöst, durch eine Hemmung wird eine antipsychotische, stimmungsaufhellende und sedierende Wirkung vermittelt. 5HT<sub>2B</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>5A</sub> und 5HT<sub>7</sub> scheinen eine Rolle in der Schlafregulation zu spielen. Der 5HT<sub>4</sub>-Rezeptor könnte womöglich im Zusammenhang mit enterochromaffinen Zellen im Dünndarm an Vorgängen im enterischen Nervensystem beteiligt sein, 5HT<sub>6</sub> ist evtl. an höheren kognitiven Leistungen mitbeteiligt<sup>55,56</sup>.

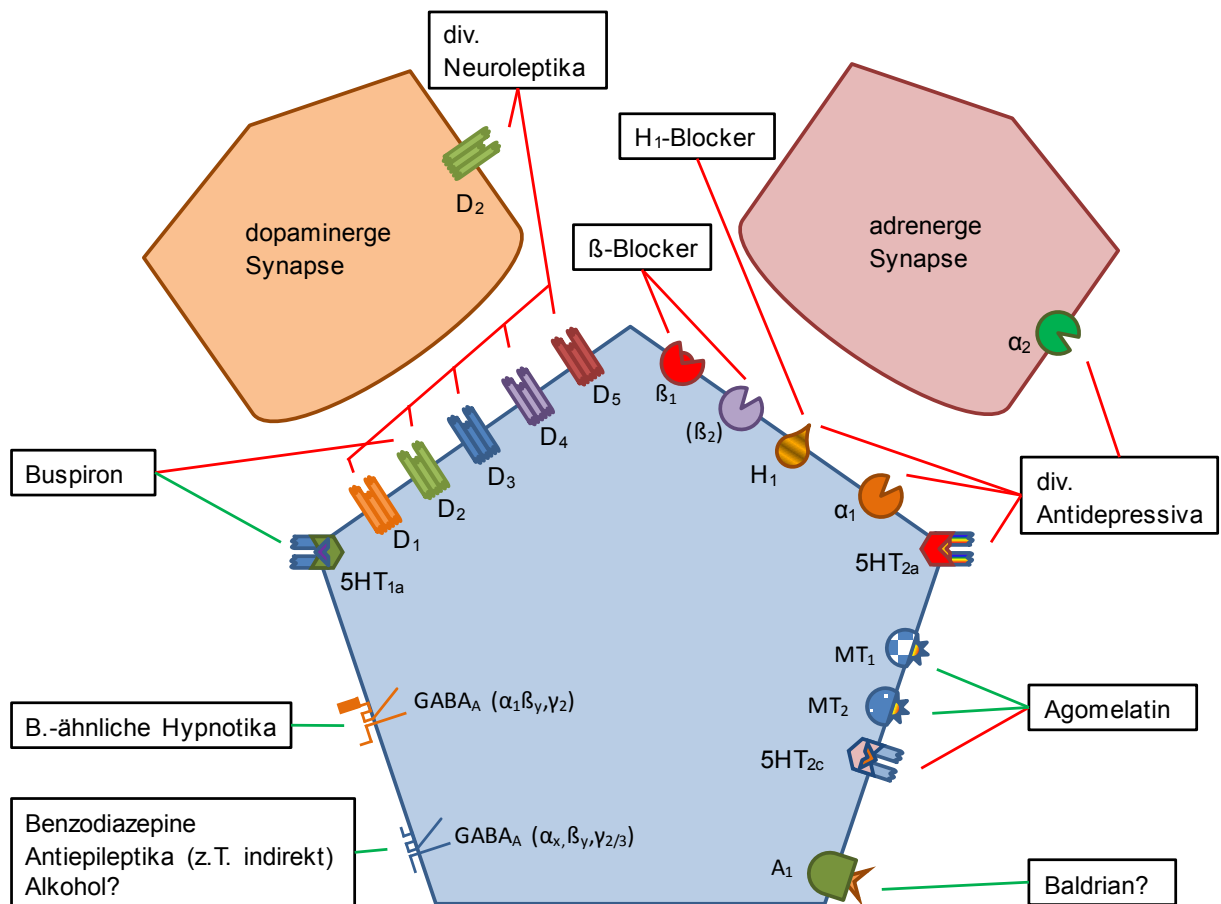
---

<sup>53</sup> VIII, S. 112-113

<sup>54</sup> XIV, S. 319

<sup>55</sup> Internetquelle 105

<sup>56</sup> Internetquelle 106

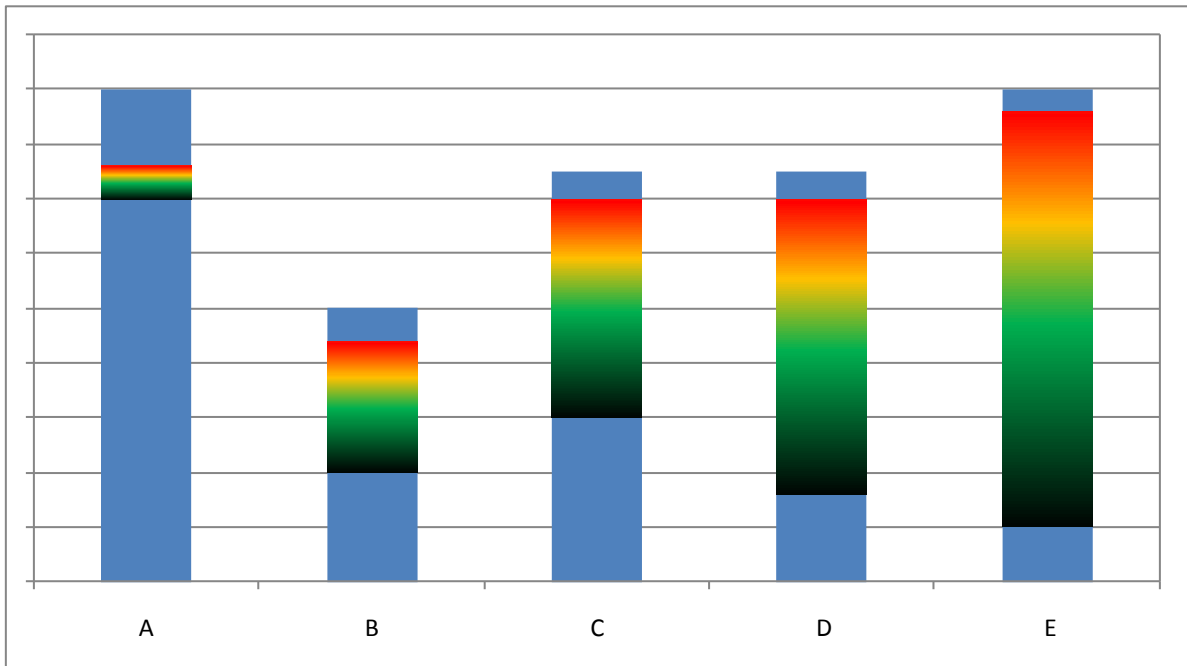


**Abbildung 3** fasst die Interaktion der im Weiteren beschriebenen Tranquillanzien mit den häufigsten Rezeptoren (aktivierende - grün, hemmende - rot) zusammen. Innerhalb einer Stoffgruppe spielt es eine Rolle, wie viel von einem Wirkstoff für einen therapeutischen Effekt gebraucht wird, und wie unterschiedlich wirksam die einzelnen Stoffe zueinander sind. Tabelle 3. vergleicht im Folgenden fünf hypothetische Medikamente miteinander in Bezug auf

- die qualitative Wirkstärke des Medikaments
- minimale Wirkdosis, bei welcher ein therapeutischer Effekt erreicht wird
- Höchstdosis, ab welcher die Nebenwirkungen nicht mehr toleriert werden.

Das Medikament **A** besitzt zwar eine sehr ausgeprägte Wirkung, ist jedoch in der Praxis kaum anwendbar - durch die geringe therapeutische Breite würde es wahrscheinlich entweder kaum sedieren und bei einer Überdosierung (eben durch die starke Wirksamkeit) höchst giftig sein (Bsp. historische Tranquillizer, s. dort, Barbi-

**Tabelle 3.: Beispiele für Dosis-Wirkungsbeziehungen (s. Text)**



turate im weiteren Sinne). Das Medikament **B** hingegen wäre zwar leichter zu dosieren, ist jedoch relativ schwach wirksam (Bsp. Pflanzliche Heilmittel). Die Stoffe **C** und **D** sind einander bis auf die Therapeutische Breite (vgl. auch Resorptionsunterschiede, s. weiter) ähnlich (Bsp.: verschiedene Benzodiazepine untereinander). Letztendlich ist **E** von der Effizienz und Dosierungsmöglichkeiten her ein hypothetischer Ideal-Tranquilizer.<sup>57</sup>

## ***II. Pharmakokinetik***

In Abhängigkeit von der Zubereitungsform des Tranquilizers kann er direkt intravenös injiziert werden, jedoch wird er meist oral (seltener rektal) verabreicht und muss erst von der Dünndarm- bzw. Rektumschleimhaut mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung resorbiert werden. Dann erfolgt die Verteilung in Körperkompartimenten, wobei der Übertritt durch die Blut-Hirn-Schranke eine entscheidende Rolle spielt, damit sich die beruhigende Wirkung im Gehirn entfalten kann. Dies hängt in erster Linie von der Lipophilie des Stoffs ab. Anschließend muss der Wirkstoff durch metabolische Prozesse umgewandelt werden, um dann ausgeschieden zu werden. Dies läuft meist in 2 Stufen ab:

<sup>57</sup> XIII, S. 2-6

- Phase I: Oxidation an CYP450-Enzymen, v.A. in der Leber, dieser Schritt kann von verschiedenen Medikamenten induktiv oder inhibierend mitbeeinflusst werden
- Phase II: Konjugation mit hydrophilen Molekülen

Die Exkretion kann renal oder biliär erfolgen und beeinflusst oft die Wirkdauer, da einige Zwischenmetaboliten eine Restaktivität besitzen können.<sup>58</sup>

Jeder der Schritte des Wirkstoffs im Körper kann eine Quelle für Wechselwirkungen mit anderen Substanzen sein.<sup>59</sup>

**Tabelle 4.: Beispiele für Ursachen von Interaktionen**

Resorption	Einnahme während der Mahlzeit, Gestörte Magen-Darm-Passage (Bei Diarrhoe ↑, Bei M. Parkinson↓)
Verteilung	Verminderter Gehalt an Plasmaproteinen (Leberinsuffizienz, maligne Erkrankungen) Gewebespezifisch unterschiedliche Durchblutung
Metabolismus	Inhibition von CYP450-Enzymen: (Benzodiazepine + Alkohol!) → Abbau↓ mit Kumulation → Dosisreduktion Enzyminduktion durch z.B. Johanniskraut: → Abbau↑ → evtl. Dosissteigerung
Exkretion	Leber- / Niereninsuffizienz → Abbau↓, evtl. Kumulation → Dosisreduktion

Bei langfristiger Anwendung kommt es oft zu Veränderungen von Stoffwechselwegen durch verstärkte Enzymsynthese oder Internalisierung von Oberflächenrezeptoren ins Zellinnere. Dieses Phänomen kann eine Toleranz mit einer verminderten Wirkung und dadurch einer erforderlichen Dosissteigerung einerseits und ein Rebound-Phänomen, d.h. verstärkte Ursprungssymptomatik beim plötzlichen Absetzen hervorrufen. Dies stellt ein großes Problem für langfristige Anwendung vieler Medikamente, insbesondere von Benzodiazepinen dar.

<sup>58</sup> XX, S. 67-76

<sup>59</sup> XIII, S. 14

## **D. Auswahl und Beschreibung einzelner Medikamente**

Alle nachfolgenden Informationen dieses Abschnitts (Zulassungsindikationen, Therapieschemata, Anwendungsbeschränkungen, Kontraindikationen und Wechselwirkungen) beziehen sich, soweit nicht anders vermerkt auf die ATC-Fachinformation Austria-Codex-Online-Ausgabe zum letztaktuellen Stand. Auf die in Österreich nicht (mehr) zugelassenen Wirkstoffe wurde verzichtet.

Zur besseren Lesbarkeit lauten die Indikationskürzel:

**A** – Agitation und Angsterkrankungen, **D** – Depressionen,

**H** – funktionelle Herzbeschwerden, **S** – Schlafstörungen

### ***I. Benzodiazepine***

Folgende gemeinsame Eigenschaften der Substanzen dieser Stoffklasse kann man zusammenfassen:

Wie nahezu alle Medikamente dürfen die Benzodiazepine nicht verabreicht werden, wenn anamnestisch eine allergische oder paradoxe Reaktion auf einen Wirkstoff dieser Gruppe zu erheben war. Eine Kombinationstherapie mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen ist wegen möglicher Potenzierung der Sedierung bis hin zur Narkose und Ateminsuffizienz risikobehaftet. Besonders gefährlich ist der Beigenuß von Alkohol, wiederum durch einen verringerten Atemantrieb und nicht zuletzt dadurch, dass das Abhängigkeitspotential von beiden Substanzen zu „Kreuzreaktionen“ im Sinne einer Ersatzdroge führen kann. Nicht nur bei den alkoholkranken Patienten muss man bei einer signifikanten Leberinsuffizienz eine unkontrollierte Verlängerung der Elimination in Kauf nehmen.

Da Benzodiazepine den Atemantrieb reduzieren können, verbietet sich ihre Verschreibung an die Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe; die Schwelle zur Auslösung des Atemreizes in der Nacht ist bei diesen Patienten von Haus aus erhöht – in der Nacht droht somit eine insuffiziente Atmung mit Hypoxämie und Hyperkapnie. Ähnliches gilt auch für Patienten mit Asthma bronchiale. Außerdem kann

es im Fall von anticholinergen Nebenwirkungen, besonders von Mydriasis, kann es zu einer Einengung des Kammerwinkels mit einem akuten Glaukom-Anfall kommen.

Bei vielen Vertretern dieser Stoffgruppe tritt eine zentrale Muskelrelaxation als eine zumeist positive Nebenwirkung auf. Allerdings ist sie sehr unerwünscht bei Patienten mit Myasthenia gravis, wo sich die Schwäche der Muskulatur verstärken würde. Bei zerebellärer und spinaler Ataxie muss man mit Koordinationsstörungen, Gangunsicherheit und erhöhter Sturzgefahr rechnen.

Die Wechselwirkungen bei der Therapie mit Benzodiazepinen beruhen wie schon bei den Kontraindikationen erwähnt, einerseits auf einer Verstärkung klinischer Nebenwirkungen, jedoch andererseits auch aufgrund der mit anderen Medikamenten auftretender Stoffwechselbeziehungen. Benzodiazepine werden zum größten Teil über die CYP3A4-Enzymkaskade metabolisiert. Somit können Inhibitoren dieses Systems, wie etwa Antiinfektiva (Erythromycin, Itra- und Fluconazol) sowie Cimetidin, Valproinsäure, Verapamil, Diltiazem und einige SSRI wie Fluoxetin und Fluvoxamin u.A. ihre Blutspiegel und Wirkung erheblich steigern. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut hingegen beschleunigen den Abbau der Benzodiazepine durch die Induktion von CYP3A4. Benzodiazepine selbst können die Blutspiegel von Digoxin durch die Hemmung seiner Elimination erhöhen und damit zu gefährlichen Rhythmusstörungen führen<sup>60</sup>.

Neben den zuvor genannten Effekten, wie einer Verminderung der ZNS-Aktivität und verstärkter Muskelrelaxation bleibt noch das Phänomen zu erwähnen, dass obwohl Benzodiazepine per se keine Euphorie bewirken, bei einer Kombinationstherapie mit Opioiden eine starke Euphorie auftreten kann, welche die Patienten sehr schnell abhängig macht.

---

<sup>60</sup> XV, S. 337-339, 663-665; Internetquelle 130, S. 37

Folgende unerwünschte Nebeneffekte sollte man im Hinterkopf behalten:

Schläfrigkeit: bei der Behandlung von Schlafstörungen zwar ein gewünschtes Ziel, doch tritt es in Abhängigkeit vom jeweiligen Medikament mit einem unterschiedlichen Abstand zur Einnahme auf. Man sollte den Patienten einerseits aufklären, ob er das Medikament bereits kurz vor dem Schlafengehen nehmen soll, oder es eine gewisse Zeit dauern wird. Denn falls die Müdigkeit nicht sofort eintritt, läuft der Patient Gefahr, aus Ungeduld eine zweite Dosis einzunehmen, „weil die erste nicht wirkt“ oder er kommt beispielsweise auf die Idee, noch schnell etwas zu Kochen und nickt dann ein.

Nach der Einnahme besteht außerdem eine erhebliche Sturzgefahr, besonders bei älteren Patienten, welche unter nächtlichem Harndrang leiden. Wenn man dabei noch die benigne Prostatahyperplasie im Blickwinkel hat, sollte man an die Möglichkeit anticholinergischer Nebenwirkungen mit einer Harnsperrung denken, welche dann schlimmstenfalls bis zum Morgen verschlafen wird.

Bei zu später Einnahme, d.h. wenn der Patient erst im Bett gelegen war und gewartet hatte, ob er nicht evtl. von selbst einschlafen könnte, kann es am nächsten Tag zu einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit durch die andauernde Wirkung (Überhang, hang-over) kommen. Oft geht diese mit Schwindel und Doppelsichtigkeit durch eine Koordinationsschwäche der Augenmuskulatur einher. Daher sollte man den Patienten darauf hinweisen, sich dann nicht hinter das Steuer zu setzen, oder gefährliche Arbeiten zu verrichten.

Bei den internistischen Patienten spielt die bereits erwähnte Atemdepression eine wichtige Rolle, manchmal kommt es aber auch zu einer Kreislaufdepression mit Blutdruckabfall in der Nacht. Durch den hepatischen Metabolismus sind außerdem Leberfermentanstiege und Ikterus bei vorgeschädigten Patienten möglich.

Im psychiatrischen Kreis der unerwünschten Wirkungen spielt Amnesie eine gewisse Rolle, da der Patient selbst komplexe Handlungen (von kurzer Desorientiertheit bis hin zur Teilnahme am Straßenverkehr) ausführen kann, ohne sich später daran erinnern zu können. Daher sollten die ersten Medikamenteneinnahmen in vertrauter Umgebung, am besten unter Überwachung erfolgen; nicht zuletzt weil manche Personengruppen, unter Anderem ältere Patienten zu paradoxen Reaktionen, wie Erregung und Delir neigen können. Durch die vom Patienten erlebte „Abschirmung“ von äußeren und inneren Reizen kann den Weg in eine Abhängigkeit bahnen. Außerdem können subklinisch erkrankte Patienten durch eine Antriebsverminderung durch die Depression einerseits („Seit der Tablette habe ich keine Kraft mehr“) und andererseits durch Distanzierung auch von positiven Lebens-Inputs („seelisch alleingelassen“) eine manifeste Depression entwickeln.

Toxikologie:

Kann man sicherstellen, dass es sich um eine nur geringe Überdosierung handelt, kann man den Patienten ausschlafen lassen, jedoch müssen zumindest die Sauerstoffsättigung, EKG und Blutdruck überwacht werden. Ansonsten müssen eine Intubation und eine Magenspülung erfolgen. Eine spezifische Antidot-Therapie besteht in einer Flumazenil-Infusion von 0,3-1mg/min, allerdings muss berücksichtigt werden, dass die meisten Benzodiazepine eine längere Halbwertszeit haben und der Patient nach dem Wirkungsende dieser Therapie sich wieder verschlechtern kann. Eine forcierte Diurese bringt keinen Vorteil, da die hepatische Metabolisierung der „reaktionsbestimmende Schritt“ ist.

Es folgt nun die Beschreibung spezifischer Eigenschaften:

---

**1. Alprazolam (XANOR® Tabletten):** **A**, als Zusatztherapie bei ängstlicher **D**

Die Gesamttagesdosis von Alprazolam beträgt 0,5-3mg/d, empfohlen wird ein Schema von 3x 0,25-0,5mg bei Erwachsenen und 2-3x 0,25mg bei älteren Patienten, wobei die Resorption weitgehend unabhängig von den Mahlzeiten ist. Höchstdauer der am Schluss auszuschleichenden Therapie beträgt 8-12 Wochen.

Patienten sollten etwa 7 bis 8 Stunden schlafen können, damit es zu keinem Hang-over kommt. Bei längerer Anwendungsdauer ist mit einer Toleranz in Hinsicht auf die sedativen Wirkungen zu rechnen; bzgl. der Anxiolyse scheint sich keine Toleranz auszubilden.

Für Kinder unter 18Lj., außerdem in der Schwangerschaft und insbesondere peripartal ist Alprazolam kontraindiziert, wegen der Gefahr eines Floppy-Infant-Syndroms (niedriger Muskeltonus, geringer APGAR-Score mit respiratorischer Insuffizienz und Passivität) und kindlicher Entzugssymptomatik<sup>61</sup>. In der Stillzeit geht Alprazolam in die Muttermilch über.

---

## 2. Bromazepam (LEXOTANIL<sup>®</sup> Tabletten): A, D, funktionelle Störungen<sup>62</sup>

Bromazepam wird einmalig in der Höhe von 3mg 1h vor dem Schlaf eingenommen, bei einer Einnahme von 6mg ist mit einer nachfolgenden Amnesie zu rechnen. Bei Angsterkrankungen wird zur konstanten Anxiolyse eine Tagesdosis von 3mg/d als 1,5-3mg empfohlen, bei chronischen organischen Erkrankungen sollte die Dosis halbiert werden. Bromazepam wird vor oder während der Mahlzeit eingenommen, damit durch eine geringe Hemmung der Resorption kurzfristige Spitzen der Blutkonzentration des Wirkstoffs mit folgender Konzentrationsminderung gedämpft werden.

Dauert die Einnahme länger als eine Woche, muss die Dosis am Therapieende ausgeschlichen werden. Besonders bei einer Suchtanamnese ist mit einer ausgeprägten Toleranzentwicklung zu rechnen.

Die Wirkung von Bromazepam bei Kindern ist noch nicht ausreichend evaluiert, vorsichtshalber wird von einer Verschreibung abgeraten. In der Schwangerschaft

---

<sup>61</sup> XIV, S. 337

<sup>62</sup> siehe S. 5

ist Bromazepam kontraindiziert, da es im Verdacht steht, evtl. mit vermehrtem Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten assoziiert zu sein. Ebenso ist die Einnahme für stillende Frauen kontraindiziert. Eine Ausnahme stellt eine einmalige Einnahme dar, dann darf nach mind. 20h wieder gestillt werden, da dann kaum pharmakologisch aktive Metaboliten nachgewiesen wurden.

---

### 3. *Brotizolam (LENDORM® Tabletten): S*

Brotizolam wird in einer einmaligen Höchstdosis von 0,25mg verabreicht, diese kann halbiert werden; sie muss aufgrund des raschen Wirkungseintritts direkt vor dem Schlafengehen – nicht auf vollen Magen eingenommen werden; bei Schluckstörungen ist auch eine sublinguale Gabe möglich. Im Gegensatz zu anderen Benzodiazepinen soll Brotizolam keinen Einfluss auf die Schlafarchitektur haben.

Häufige Nebenwirkungen sind wirkungsspezifisch: Tagesschläfrigkeit, Alpträume; ZNS-assoziiert: Kopfschmerzen, Schwindel, Doppelsehen; schließlich GIT-Störungen

Die Halbwertszeit schwankt stark (3-9h); sie verlängert sich sehr stark durch Alkohol, außerdem wird bei Lebererkrankungen eine Dosisreduktion empfohlen. Für Kinder, Schwangere und Stillende ist Brotizolam kontraindiziert!

---

### 4. *Chlordiazepoxid 5mg + Amitriptylin 12,5 mg (LIMBITROL® Kapseln): D*

(mittlere bis schwere)

Eine im Handel noch erhältliche fixe Kombination aus dem historisch ersten Benzodiazepin und einem trizyklischen Antidepressivum (s. später), allerdings wird dieses Therapieschema nicht mehr bei neuen Patienten fortgesetzt, da hier die Empfehlung der kurzfristigen Gabe von Benzodiazepinen mit der langfristigen Anwendungserfordernis von Antidepressiva kollidiert. Bei Patienten mit einer solchen Kombination ist mit einer bestehenden Benzodiazepin-Abhängigkeit zu rechnen (vgl. Abb. 4).

---

---

**5. Clobazam (FRISIUM® Tabletten): A, S**, adjuvant bei Anfallsleiden

Clobazam wirkt aufgrund seiner etwas anderen chemischen Struktur (1,5-Benzodiazepin<sup>63</sup>) weniger ataktisch, dafür stärker antikonvulsiv, es wirkt im Gegensatz zu anderen Benzodiazepinen analgetisch und verstärkt Narkose.

Die empfohlene Dosierung beträgt bei Erwachsenen: 20-30mg/d, bei Älteren und Jugendlichen 16-18Lj: 10-15mg/d.

Clobazam zeichnet sich aus praktischer Sicht insbesondere durch die Möglichkeit einer pädiatrischen Anwendung aus; allerdings ist diese auf eine antikonvulsive Therapie beschränkt und beträgt bei Säuglingen ab 6 Monaten und Kindern: 5-10mg/d, wobei die Abenddosis höher sein sollte. Im Gegensatz dazu ist die Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert und peripartal tritt besonders oft das „Floppy Infant Syndrome“ auf.

Neben den typischen Nebenwirkungen der Benzodiazepine berichten die Patienten gehäuft über anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Verstopfung, Appetitminderung, Übelkeit, Tremor. Im Rahmen einer längeren Anwendung traten selten Atem- und Bewusstseinsstörungen auf. Einer der Gründe ist einerseits die lange Halbwertszeit von 18h, andererseits sind Metabolite länger als 2 Tage (!) im Blut nachweisbar. Als Widerspruch dazu wird über eine bis zu 10fache Überdosierung mit einer ausgeprägten Benommenheit und Sopor jedoch ohne sonstige Vergiftungserscheinungen berichtet.

---

**6. Diazepam (VALIUM® Tabletten, GEWACALM® Ampullen und Tabletten, STESOLID® Rektaltuben, PSYCHOPAX® Tropfen): A, S**, akuter Alkoholentzug, Antispastikum zur Muskelrelaxation, Status epilepticus

Die übliche Gesamttagesdosis von Diazepam ist 2,5-5mg/d – eine Steigerung bis zu 10mg/d ist möglich. Die anxiolytische und schlaffördernde zwei-gipflige Blut-

---

<sup>63</sup> Internetquelle 110, 111

konzentrationskurve wird erreicht wenn die Tablette geteilt wird: 1/3 morgens, 2/3 abends – 30min. vor dem Schlafengehen. Eine parenterale Therapie mit bis zu 10-10-10mg Höchstdosis ist nur stationären Bedingungen erlaubt. Eine rektale Gabe ist auch als 5-10mg-Rektallösung möglich.

Bei Angsterkrankungen beträgt die Therapiehöchstdauer 2-3 Monate, bei Schlafstörungen 4 Wochen. Die Dosierung muss stets angepasst und darf nicht abrupt beendet werden, da es ansonsten zur Entzugssymptomatik kommen kann. Diese geht typischerweise mit Angst, Spannung, Reizbarkeit, Unruhe, Verwirrung, Schwitzen, Tremor, Palpitationen, Übelkeit, Erbrechen und Magenkrämpfen einher.

Sollte Diazepam im Notfall oder unter stationären Bedingungen gegeben werden, kann die Injektion schmerzhaft sein und zu einer Phlebitis führen, außerdem zeigen sich anticholinerge Erscheinungen– Mundtrockenheit, Hypersalivation, Appetitsteigerung, Nausea, Obstipation und Harnretention mit Überlaufinkontinenz.

Selten beobachtete man Leberfermentanstiege sowie Hautrötungen mit Exanthem. In einzelnen Fällen sollen schwere Blutbild- und Hormonstörungen vorgekommen sein. Diazepam scheint auf den ersten Blick eine breitere Nebenwirkungspalette als andere Benzodiazepine zu haben, wahrscheinlich ist dies jedoch durch seinen extrem häufigen klinischen Gebrauch (auch Pädiatrie, Notfallmedizin...) zum Teil mitbedingt.

Diazepam wird über Methyldiazepam zu Temazepam und Oxazepam verstoffwechselt. All diese Stoffe passieren die Blut-Hirn-Schranke und sind biologisch aktiv, somit muss mit Kumulationseffekten gerechnet werden. Andererseits kann sich dadurch ein schwerer Entzug auch erst nach 4-8 Tagen nach dem plötzlichen Absetzen manifestieren. Zusätzlich zu den obengenannten Symptomen geht dieser mit Derealisation, Depersonalisation, Taubheitsgefühlen und Parästhesien in

den Extremitäten, (vgl. Symptome S. 5!), Licht-, Geräusch-, Kontaktempfindlichkeit, Halluzinationen und epileptischen Krämpfen einher.

Bei Kindern über 6Lj.: beträgt die Dosis 0,1-0,3mg /kg Körpergewicht, unter 6Lj. ist Diazepam kontraindiziert. Auch in der Schwangerschaft und während der Stillperiode muss von der Anwendung von Diazepam Abstand genommen werden, da der fetale Spiegel das Dreifache von der mütterlichen Konzentration aufweisen kann. Eine fetale Elimination kann bis zu 10 Tagen dauern und führt bei Neugeborenen zu einem stark reduzierten APGAR-Score, Hyperbilirubinämie, Ödeme und Muskelhypotonie im Rahmen von „floppy infant syndrome“. In Tierversuchen hat sich Diazepam als fraglich mutagen erwiesen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion muss aufgrund der bis zu 100h lang nachweisbaren Stoffwechselabbauprodukte die Dosis vorsichtig angepasst werden.

Der Patient darf selbst bei einmaliger Anwendung von Diazepam 24h lang nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen.

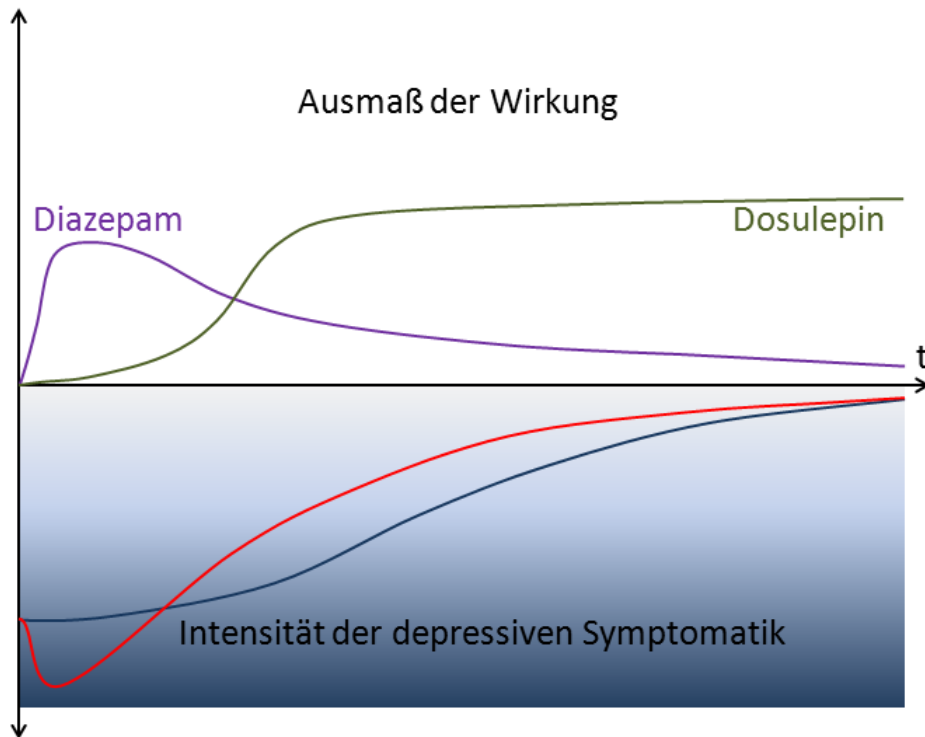
Bei überschießender vegetativer Reaktion oder bei begleitenden Depressionen kann Diazepam mit einem trizyklischen Antidepressivum kombiniert werden.

---

### **7. Diazepam 2,5mg + Dosulepin 14mg (HARMOMED® Dragees, bzw. „forte“ in jeweils 2x Dosierung): A, D**

Dosierung: 2-4x täglich, z. B. 1-(1)-1 bis 2; Höchstdosis 3x täglich 2 Tabletten. Dosulepin ist ein Trizyklikum mit anxiolytischen und antidepressiven Eigenschaften durch die Wiederaufnahmehemmung von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin.

Durch die trizyklische Komponente erfolgt im Gegensatz zu reinem Diazepam keine Behandlung von Krämpfen, Alkohol-Entzugsdelirien und insbesondere von Herzrhythmusstörungen; ebenfalls kontraindiziert ist eine Kombinationstherapie mit MAO-Hemmern (Diese müssen mindestens 14 Tage vorher abgesetzt worden sein; Ausnahme Moclobemid), keine Anwendung erfolgt bei Kindern unter 14.Lj.



**Abbildung 4: Wirkprofil von Diazepam mit Dosulepin**

Eine Langzeitanwendung ist wie bei der oben genannten Kombination aus Chlordiazepoxid + Amitriptylin nicht unbedenklich<sup>64</sup>, einerseits wegen der Abhängigkeitsgefahr, andererseits kann es durch die rasche Wirkung von Diazepam (Abb. 4 - violette Kurve) zu einer ausgeprägten Verschlechterung der depressiven Symptomatik durch die ZNS-Dämpfung kommen, bevor ein therapeutisch sichtbarer Effekt der antidepressiven Dosulepin-Komponente erreicht wird (grüne Kurve). Folglich wird der Patient zunächst eine Verschlechterung der depressiven Symptomatik erleben und gerade am Beginn der Therapie „in ein Loch versinken“ (roter Kurvenverlauf). Eine moderne antidepressive Therapie sieht eine allmähliche Symptomlinderung vor (blauer Kurvenverlauf). Die Idee dahinter ist, dass eine Depression ihrerseits zumeist auch nicht abrupt beginnt; außerdem braucht der Patient während der Behandlung Zeit, um sich mit seinen seelischen Veränderungen kognitiv auseinandersetzen zu können.

<sup>64</sup> XV, S. 61, 85-86

### **8. Dikaliumclorazepat (TRANXILIUM® Kapseln, Tabletten, Trockenstechapullen): A**

Die aktuell empfohlene Dosierung beträgt 10-20mg abends, oder 2-3x/d, ambulant sind bis zu 50-50-50mg möglich. Die Tablette wird 30min vor dem gewünschten Schlafzeitpunkt eingenommen, jedoch eher nicht auf vollen Magen. Die orale Bioverfügbarkeit hängt vom pH-Wert des Magens ab: je höher, desto schlechter ist die Resorption und die Zeit bis sich die Wirkung entfalten kann. Daraus ergeben sich Wechselwirkungen mit Antazida, Protonenpumpen-Hemmern und H<sub>2</sub>-Blockern wie Cimetidin. Die Behandlung darf höchstens 4 Wochen erfolgen, wobei bereits bei einer Einnahmedauer von über einer Woche mit Absetzerscheinungen gerechnet werden muss.

Eine Halbierung der Dosis wird bei älteren, geschwächten Personen, sowie Patienten mit hornorganischen Veränderungen, Atem-Herz-Kreislaufinsuffizienz und insbesondere bei Menschen mit ausgeprägter Leber- und Niereninsuffizienz angestrebt. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist Dikaliumclorazepat kontraindiziert.

---

### **9. Flunitrazepam (ROHYPNOL® Tabletten, GUTTANOTTE® Tropfen): S**

Die Einnahme muss unmittelbar vor dem Schlaf erfolgen, die Dosis beträgt 0,5-1mg, höchstens 2mg, bei älteren Patienten 0,25mg. Die Behandlungsdauer muss kürzer als 2 Wochen sein, nur in Ausnahmefällen darf sie 4 Wochen betragen. Flunitrazepam wird hepatisch zu 7-Amino-Flunitrazepam und anschließend zu N-Desmethyl-Flunitrazepam metabolisiert; die Elimination ist sehr langsam mit einer Halbwertszeit von 35h. Die Kinetik ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz und leichter Leberinsuffizienz weitgehend normal. Bei Schwangeren und Stillenden ist eine Einnahme von Flunitrazepam nicht indiziert, da besonders wiederholte Gaben zur Kumulation führen. Bei Kindern steht Flunitrazepam unter Verdacht, Verhaltensstörungen auslösen zu können.

**10. Lorazepam (TEMESTA® Tabletten und Ampullen): A, S** (adj. bei psychosomatischen, **D**, schizophrenen Patienten)

Dosierung: bei Einschlafstörungen beträgt die übliche Dosis 1mg zur Nacht, die gleiche Dosis bis zu dreimal am Tag eingenommen wird bei Angst und Agitiertheit psychiatrischer Patienten empfohlen, außer bei schweren Persönlichkeitsstörungen. Seine anxiolytische Potenz wird höher als die sedative eingeschätzt, die Folge der Therapie ist eher eine psychische Distanzierung. Aus diesem Grund sollten Kinder eine andere Medikation bekommen, um kognitiven Defiziten vorzubeugen.

Bei den Neugeborenen bis zum 30. Lebensjahr ist Lorazepam aufgrund der noch unreifen hepatischen Konjugationsmechanismen wegen der Gefahr einer Hyperbilirubinämie kontraindiziert. Wie bei anderen Benzodiazepinen müssen die Patienten auf Alkohol verzichten, denn atemdepressive Wirkungen wurden selbst nach einem Zeitabstand von mehr als 10h beobachtet. Bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva kommt es meistens zu einer schnelleren Elimination und Abschwächung der sedierenden Wirkung von Lorazepam<sup>65</sup>.

Die Halbwertszeit von Lorazepam schwankt zwischen 10 und 20h, der Metabolismus bei Älteren oder Patienten mit Organinsuffizienzen ist weitgehend gleich. Der Wirkstoff bildet ein wasserlösliches und somit nicht mehr im ZNS-wirksames Glukuronid. Im Gegensatz zu vielen anderen Medikamenten scheint Lorazepam keinen Einfluss auf CYP450 auszuüben und geht mit entsprechenden Enzyminduktoren, wie z.B. Cimetidin keine Wechselwirkungen ein. Mit Buprenorphin in der Schmerztherapie sowie Haloperidol bei psychotischen Begleiterkrankungen sind keine Interaktionen bekannt. Jedoch wird eine Kombination mit Clozapin (siehe später) wird wegen verstärkter Sedierung, Koordinationsstörungen und Delir nicht empfohlen; Methylxanthine (somit auch Coffein) heben die dämpfende Wirkung zum Teil auf.

---

<sup>65</sup> XXV, S. 169; XX, S. 77-78, Tabelle 16

### **11. Lormetazepam (NOCTAMID® Tabletten): S**

Die empfohlene Dosis von 1mg, welche niemals mehr als verdoppelt werden darf, muss unmittelbar im Bett eingenommen werden, da die Wirkung sehr schnell eintritt. Die Dosis sollte bei Älteren, und Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz halbiert werden, sowie auch bei Patienten mit COPD zur Vermeidung einer ausgeprägten Atemdepression. Kinder und Frauen in Schwangerschaft oder Stillzeit dürfen Lormetazepam nicht einnehmen. Kopfschmerzen nach dem Erwachen sind bei mehr als 10% der Patienten zu verzeichnen.

---

### **12. Midazolam (DORMICUM® Injektionslösung): S**, (s. unten)

Midazolam, ein weitverbreitetes und sehr potentes Hypnotikum welches hier nur aus Vollständigkeitsgründen erwähnt wird, findet seine Verwendung vorwiegend in der Anästhesie zur Prämedikation, im Rahmen einer Narkoseeinleitung oder als Begleitsedativum während einer Analgosedierung.

Vorteilhaft ist seine kurze Wirksamkeit bei schnellem Wirkungseintritt innerhalb von nur weniger Minuten. Bei der intravenösen Applikation äußert sich diese klinisch, Barbituraten-ähnlich in einer schlaferzwingenden Wirkung mit einer ausgeprägten Benommenheit, Anxiolyse und aber auch in einer bedeutsamen Atemdepression; eine Atem- und Kreislaufunterstützung ist erforderlich.

Bei der Prämedikation vor einem geplanten Eingriff wird die Anfangsdosis von 0,5mg langsam einschleichend bis zum Wirkungseintritt (etwa bei 2mg, abhängig vom Körpergewicht und Alter) intravenös titriert. Wegen der Möglichkeit ausgeprägter Wechselwirkungen über CYP3A4, Kumulation bei wiederholter Gabe an Niereninsuffiziente und einer vorsichtigen Dosisanpassung bei der intravenösen Gabe ist Midazolam für eine unkontrollierte stationäre, hausärztliche oder gar häusliche Anwendung nicht zugelassen; Ampullen größer als 50mg gelten als Suchtgift/Betäubungsmittel.<sup>66</sup>

---

<sup>66</sup> II, S. 214

### **13. Nitrazepam (MOGADON® Tabletten): S**

Nitrazepam sollte bei der Therapie von Schlafstörungen etwa 20-30 min. vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Dosis beträgt normalerweise 5mg und darf bei Bedarf verdoppelt werden, unter stationären Bedingungen sind auch 20mg als Höchstdosis noch vertretbar. Ältere und Patienten mit Leber-/Nierenerkrankungen sollten die Dosis halbieren, für Kinder, Schwangere und Stillende ist Nitrazepam nicht zugelassen. Der Einnahme hat einen 6-8stündigen Schlaf zur Folge, worauf der Patient unbedingt Rücksicht nehmen muss.

---

### **14. Oxazepam (ANXIOLIT® Dragees, Retardkapseln, Tabletten): A, S**

Zur Therapie von Angststörungen beträgt die Dosis für Erwachsene 20-30 mg (Tagesdosis!), diese kann bei Bedarf verdoppelt werden; für ältere Patienten wird eine Gabe von 5mg zweimal täglich empfohlen. Für Kinder ist Oxazepam nicht zugelassen.

Zur Therapie von Schlafstörungen beträgt die Erwachsenenendosis 10-15mg, (höchstens 30mg); bei über 65.-Jährigen – 5mg, (höchstens 15mg). Wegen einer Resorptionsverzögerung aber auch ganz im Sinne einer optimalen Schlafhygiene sollte die Einnahme nicht auf einen vollen Magen erfolgen; der Patient sollte mit einem Wirkungseintritt nach einer halben bis ganzen Stunde rechnen.

---

### **15. Prazepam (DEMETRIN® Tabletten): A<sup>67</sup>**

Prazepam kann insbesondere bei Patienten mit begleitenden Stimmungsschwankungen zur psychischen Stabilisierung eingesetzt werden. Ähnlich dem Tetrazepam wirkt es zudem verstärkt zentral-muskelrelaxierend bei Spastik und Verspannungen.

---

<sup>67</sup> II, S. 214

Die Behandlung erfolgt normalerweise mit 20mg (Tagesdosis) auf zwei oder dreimal verteilt (z.B. 10-10mg oder 5-5-10mg). Als hierbei gewünschter Nebeneffekt tritt eine Müdigkeit und Schläfrigkeit in einem Viertel der Fälle auf. Für Kinder, Schwangere ist Prazepam kontraindiziert, sowie auch für Patienten mit einem eingeschränkten kardialen Auswurf aufgrund eines relevanten Blutdruckabfalls. Schließlich wird eine relevante Zunahme des Körpergewichts beschrieben.

---

#### **16. Triazolam (HALCION® Tabletten): S**

Triazolam wirkt stark sedativ nach bereits 20min. und darf ausschließlich zur kurzfristigen Therapie von Schlafstörungen eingesetzt werden. Die Dosierung beträgt 0,125 bis 0,25mg, welche nur im Ausnahmefall verdoppelt werden darf. Ältere Patienten hingegen sollten die Minimaldosierung nicht überschreiten. Es hat sich gezeigt, dass Triazolam die Schlafarchitektur nicht wesentlich beeinflusst, allerdings wird die 1. REM-Phase später erreicht. Wegen der kurzen Wirkdauer von nur wenigen Stunden sollte man die Patienten über die relativ häufige Wahrscheinlichkeit des Somnambulismus mit ausgeprägter Amnesie aufklären; außerdem wurden vereinzelt anaphylaktische Reaktionen mit Angioödem beschrieben.

### **II. Nicht-Benzodiazepin-Tranquillanzien**

Im Folgenden werden die Arzneimittel erläutert, welche einen gleich hohen Stellenwert wie Benzodiazepine haben; aufgrund ihres abweichenden chemischen Aufbaus sind sie jedoch nicht mit ihnen verwandt.

An erster Stelle aufgrund ihrer Ähnlichkeit in der klinischen Anwendung werden Zopiclon, Zolpidem und Zaleplon beschrieben. Diese Stoffe sind als Hypnotika für eine kurzfristige Therapie von Einschlafstörungen zugelassen, aufgrund des schnellen Wirkungseintritts müssen sie alle unmittelbar vor dem Schlaf eingenommen werden. Wie bei Benzodiazepinen besteht auch hier ein Potential zur Resistenzentwicklung und Abhängigkeit mit Rebound-Phänomen beim plötzlichen Absetzen.

Obwohl wegen der kurzen Halbwertszeit (besonders bei Zolpidem und Zaleplon mit ca. 1h, länger jedoch bei Zopiclon mit 5h) keine übermäßige Kumulation zu erwarten ist, sollte die Dosis bei Älteren und Patienten mit eingeschränkter Lungen-, Leber- und Nierenfunktion halbiert werden. Für Schwangere, Stillende und Kinder sind sie kontraindiziert.

Ähnlich wie bei Benzodiazepinen ist eine Wirkungsverstärkung bei zusätzlicher Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Grapefruit-Saft, Makrolidantibiotika und Erythromycin, Anti-HIV-Therapeutika... (s. auch S. 21) möglich. Eine wiederum abgeschwächte Wirkung ist bei Enzym-induzierenden Substanzen zu erwarten wie beispielsweise Phenytoin und Carbamazepin, Rifampicin, Johanneskraut-Präparaten und schließlich Barbituraten, wobei die letzten wegen des erheblichen Risikos einer Atemlähmung überhaupt nicht zusammen eingenommen werden dürfen. Als Antidot steht wie bei den Benzodiazepinen Flumazenil zur Verfügung.

---

### **17. Zopiclon (SOMNAL® Filmtabletten): S**

Die Dosierung von Zopiclon beträgt bei Erwachsenen 7,5mg, die Einnahme muss unmittelbar vor dem Schlaf erfolgen. Manche Patienten beklagen sich über Diplopie, welche jedoch bald zu vergehen scheint und welcher möglicherweise eine zentrale Fusionsschwäche zugrunde liegt. Bitterer Geschmack im Mund, saures Aufstoßen und transients Anstieg der Leberparameter wurden beobachtet.

---

### **18. Zolpidem (IVADAL® Filmtabletten): S**

Die Therapie mit Zolpidem besteht aus einer einmaligen Gabe von 10mg unmittelbar vor dem Schlafengehen. Als Nebenwirkung wurden Kopfschmerzen, Schwindel und Halluzinationen berichtet, möglicherweise aufgrund der schnellen Elimination wurden keine Wechselwirkungen mit SSRI und H<sub>2</sub>-Hemmern beobachtet; davon unberührt bleiben jedoch die obengenannten Interaktionen mit den Induktoren und Inhibitoren von CYP3A4.

### **19. Zaleplon (SONATA® Hartkapseln) S**

Die aktuell empfohlene Dosis von 10mg Zaleplon soll nur höchstens 14 Tage lang genommen werden; die Einnahme muss unbedingt direkt vor dem Schlafengehen erfolgen, allerdings ist die Resorption sehr stark variabel und verzögert sich bei vollem Magen erheblich. Somnambulismus soll öfters vorkommen, selten wiederum wurde über anaphylaktische Unverträglichkeitsreaktionen berichtet.

Eine spezielle galenische Zubereitung bewirkt eine Trübung und einen Farbumschlag jener Flüssigkeit, sollte die Tablette aus krimineller Absicht in einem Getränk aufgelöst werden.

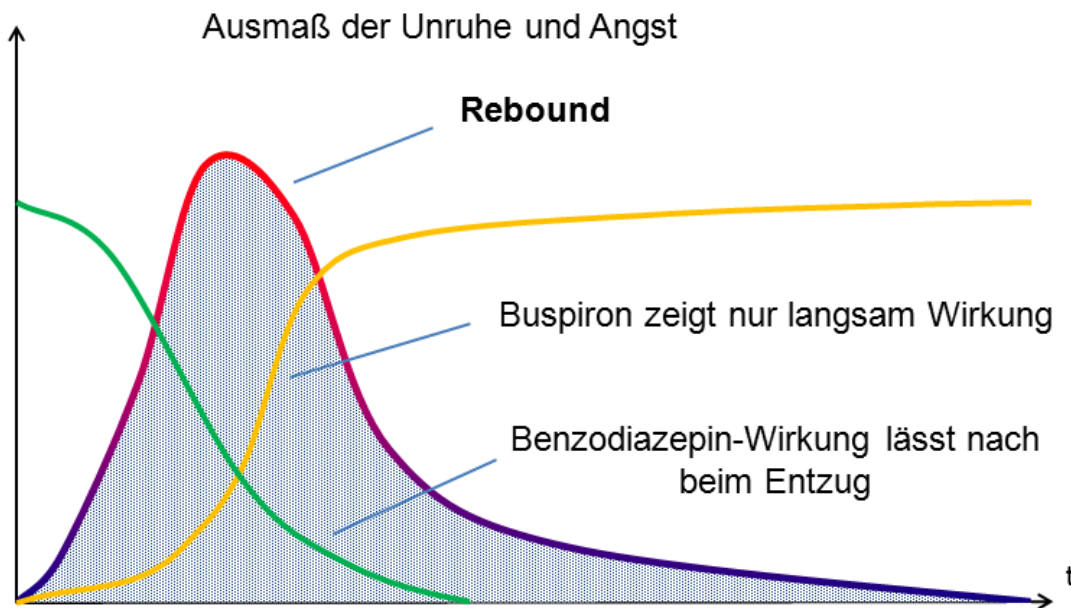
---

Die nachfolgenden Medikamente aus der Klasse der Nicht-Benzodiazepin-Tranquillanzien (Buspiron und ferner die H<sub>1</sub>-Antagonisten) unterscheiden sich von allen zuvor genannten insbesondere durch ein wesentlich niedrigeres Suchtpotential und durch ein anderes Nebenwirkungsprofil; sie sind somit eine mögliche therapeutische Alternative.

### **20. Buspiron (BUSPAR® Tabletten): A, D**

Im Zentralnervensystem zeigt Buspiron eine ausgeprägte Affinität zu 5HT<sub>1A</sub> und D<sub>2</sub>-Rezeptoren und übt im Gegensatz zu Benzodiazepinen keinen direkten Einfluss auf den GABA-Stoffwechsel aus, scheint jedoch aus klinischen Überlegungen heraus zu einer längerfristigen Umstellung der Neurotransmitter-Homöostase zu führen. Insbesondere bei langfristiger Therapie von Angststörungen zeigt Buspiron im Gegensatz zu den bisher genannten Wirkstoffen entscheidende Vorteile, da es nur marginal sedierend wirkt, dafür dämpft es Angstsymptome, vegetative Erregung und kann bei emotionaler Ambivalenz und depressiver Symptomatik eingesetzt werden. Allerdings fehlen Buspiron somit auch antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkungen und zur Behandlung akuter Angst und Agitation ist Buspiron überhaupt nicht geeignet, da es weder dämpfend noch psychisch abschirmend wirkt. Ebenso darf es nicht zur akuten Entzugsbehandlung allein gegeben werden, es käme bald zu einer ausgeprägten Angst- und Agitationssymptomatik bis hin zum Krampf, noch bevor die Wirkung von Buspiron einsetzen würde. (vgl. Abb.5).

**Abbildung 5 - Benzodiazepin-Entzug mit Buspiron**



Empfohlenes Therapieschema am Behandlungsbeginn besteht aus 5 - 5 - 5mg, bei Bedarf erfolgt die Erhöhung der Dosis in 5mg-Schritten, wobei der klinische Therapieverlauf mehrmals pro Woche neu evaluiert werden muss; die Tageshöchstdosis von insgesamt 60mg sollte nicht überschritten werden. Die Einnahmezeit und das Verhältnis zur Nahrungsaufnahme sollten über die Therapiedauer gleichbleiben, da die Ausmaße der Resorption und der Metabolisierung von dem Füllungszustand des Magens abhängig sind und stark variieren können.

Kontraindikationen und Wechselwirkungen bei der Anwendung von Buspiron sind im Vergleich mit den Benzodiazepinen weitgehend ähnlich, es besteht eine erhöhte Krampfbereitschaft besonders in Kombination mit SSRI; bei gleichzeitiger Gabe mit MAO-Hemmern käme es zu einem insgesamt zu hohen Level an exzitatorischen Neurotransmittern und einem krisenhaften Blutdruckanstieg. Was allerdings Dopamin angeht, würde die Wirkung von antipsychotischen Substanzen verstärkt werden.

Obwohl durch einen Dopaminmangel ausgelöste Nebenwirkungen wie extrapyramidale Störungen und Parkinsonoid eher selten sind, kommt es gehäuft zu unangenehmen Symptomen im ZNS wie Affekt- und Schlafunregelmäßigkeiten, ver-

schwommenem Sehen, Verwirrtheit, Tinnitus, und unspezifisch zur Nasenverstopfung, Halsschmerzen, und Ekzem. Serotonerg vermittelte Nebenwirkungen, wie GIT-Beschwerden mit Wallungen sind häufig, hingegen ein Serotoninsyndrom oder Krämpfe selten.

Bei Schwangeren darf Buspiron nur nach Einschätzung eines therapeutischen Nutzens eingesetzt werden, für stillende Mütter ist es kontraindiziert. Die Fahrtüchtigkeit kann u.U. eingeschränkt sein, Alkohol sollte gemieden werden.

---

Die folgenden zwei Medikamente gehören zur Gruppe der unspezifischen Histamin H<sub>1</sub>-Antagonisten; dadurch dass sie die Blut-Hirn-Schranke passieren können, führen sie zu einer zentralen Sedierung und Anxiolyse. Bei einer rein antiallergischen Therapie unerwünscht, erweisen sich jedoch diese Effekte bei der Therapie von Angst und Schlafstörungen als besonders vorteilhaft.

Histamin-Antagonisten zeigen jedoch eine Reihe anticholinerg – d.h. parasympatholytischer Effekte – wie Mundtrockenheit, paradoxe Erregung im ZNS mit Verwirrheitszuständen oder Krämpfen, ein akuter Harnverhalt ist möglich sowie Akkomodationsschwierigkeiten, Mydriasis und eventuell Glaukom. Oft kommt es zu einer Magen-Darm-Atonie, diese kann sowohl positive antiemetische und spasmolytische als auch negative Effekte wie Völlegefühl und Verstopfung nach sich ziehen. Durch eine Vagus-Hemmung kann es zur Tachykardie bis hin zur Arrhythmie kommen, daher sind Antihistaminika bei Phäochromozytom oder Hyperthyreose kontraindiziert; außerdem sind sie in der Lage die QT-Zeit zu verlängern mit der erhöhten Gefahr kreisender Erregungen im Herzen.

Die Wirkstoffe gehen durch die Plazenta sowie in die Muttermilch über und sind somit bei Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert. Die Verkehrsfähigkeit ist ebenfalls beträchtlich eingeschränkt.

Falls Patienten sich einer Allergietestung unterziehen lassen möchten, müssen sie diese Medikamente einige Tage zuvor absetzen, da sonst eine evtl. Sensibilisierung verschleiert werden kann (falsch negatives Ergebnis).

**21. Hydroxyzin (ATARAX® Filmtabletten): A**, Prämedikation, Pruritus)

Die empfohlene Dosierung beträgt 12,5-12,5-25mg, bei Leber und Niereninsuffizienz sollte die Dosis reduziert werden. Bei Hydroxyzin in flüssiger Form als Saft tritt innerhalb von 5-10min. eine Sedierung ein, bei Einnahme in Tablettenform wird der Effekt nach 30-45min spürbar. Oft kommt zur Beruhigung eine leichte Analgesie hinzu.

Hydroxyzin wirkt durch seine parasympholytische Aktivität zusätzlich bronchodilatatorisch, es hemmt über die H<sub>2</sub>-Rezeptoren außerdem die Magensekretion. Entzugssymptome wurden bei der Anwendung nicht beobachtet. Hydroxyzin wird zu Cetirizin verstoffwechselt, welcher nur mehr peripher wirksam ist und dann renal ausgeschieden wird; Cetirizin selbst wird als Antiallergikum angewandt.

Für Kinder und 6.Lj. ist Hydroxyzin nicht indiziert, ebenso bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Schlaf-/Schmerzmitteln, Antiarrhythmika, Enzyminduktoren/-hemmern, sowie bei der Porphyrie und bekannter Unverträglichkeit.

Bei Vergiftungen gibt es kein spezifisches Antidot, die Therapie erfolgt symptomatisch durch Kreislaufunterstützung; diskutiert wird eine Anwendung von Cholinesterasehemmern.

---

**22. Diphenhydramin (DIBONDRIN® Dragees, DIBONDRIN® Liquid<sup>68</sup> 2mg/ml Lsg.): S**, besonders bei Juckreiz

Die Einnahme bei Erwachsenen und Kindern >12Lj. beträgt höchstens 50-100mg höchstens und erfolgt 15-30min. vor dem Schlaf. Das Einschlafen wird beschleunigt und das Durchschlafen verlängert - damit es am nächsten Tag nicht zu einem

---

<sup>68</sup> Internetquelle 112

Hang-Over kommt, darf man Diphenhydramin nicht nach Mitternacht einnehmen. Die Halbwertszeit schwankt altersabhängig zwischen 4 und 13h.

Für Kinder <12Lj. steht es als Lösung zu Verfügung, die altersabhängige Dosierung beträgt: 10Lj. 20mg, 5-10Lj. 15mg, 2-5Lj. 10mg, <2Lj. 5mg, allerdings ist bei Kindern mit gehäuften Auftreten paradoxer psychomotorischer Erregung zu rechnen.

Bei Patienten mit Leber-/Niereninsuffizienz sollte die Dosis reduziert werden, bei dyspeptischen Erkrankungen zeigt Diphenhydramin keinen Antagonismus am H<sub>2</sub>-Rezeptor und ist somit nicht säurehemmend wirksam. Mit blutdrucksenkenden und zentralsedierenden Mitteln sowie Alkohol darf es nicht kombiniert werden, da es zur starken Kreislaufdepression kommen kann.

### ***III. Psychoanaleptika - Antidepressiva***

Einige Vertreter der folgenden Medikamentengruppe der Psychoanaleptika bzw. Antidepressiva besitzen beruhigende und sedierende Eigenschaften, wodurch sie bei der Therapie depressiver und ängstlicher Patienten gleichzeitig als Tranquilizer eingesetzt werden können. Trotz häufiger Antriebslosigkeit besteht bei depressiven Zustandsbildern oft eine innere Unruhe und Ambivalenz, welche zu Schlafstörungen führen kann. Ihre Einteilung folgt dem spezifischen pharmakologischen Wirkprinzip.<sup>69</sup>

---

**23. Amitriptylin (TRYPTIZOL<sup>®</sup> und SAROTEN<sup>®</sup> Filmtabletten):** **A**, **D**, **S** und zur adjuvanten Schmerztherapie

Amitriptylin wird abends 2h vor dem Schlaf eingenommen, die Dosierung beträgt 25 bis 50mg; bei Schlafstörungen reicht auch eine geringere Dosis von 10-30mg. Die Therapiedauer beträgt Wochen bis Monate, wobei sich die Wirkung relativ schnell zeigt. Dabei kann im Laufe der Zeit die Tageshöchstdosis bei Bedarf auf über 100mg/d angehoben werden.

---

<sup>69</sup> XVI, S. 214-218

Dieses klassische, aufgrund seiner typischen molekularen Struktur als trizyklisch bezeichnete Antidepressivum hat seinen Angriffspunkt an einer Vielzahl verschiedener Rezeptoren. Die Noradrenalin- und Serotoninaufnahme-hemmende Komponente bewirkt eine Stimmungsaufhellung, die Anxiolyse und Sedierung entstehen vor Allem durch die antiadrenerge und H<sub>1</sub>-blockierende Komponente<sup>70</sup>.

Die Nebenwirkungen sind u.A. anticholinerger Natur, oft berichten Patienten über Akkomodations- und Miktionsstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Blutdruckschwankungen, Tremor; zudem wurden Delirien und eine spürbare Zunahme des Körpergewichts beobachtet<sup>71</sup>.

Amitriptylin verstärkt die Wirkung von Antihistaminika und Anticholinergika, und ist aus diesem Grund auch nicht bei benigner Prostatahyperplasie, Glaukom und zur Behandlung von Delir indiziert, eine Verlängerung der QT-Zeit verbietet den Einsatz bei akuten Herzgeschehen, eine Kombination mit MAO-Hemmer wurde zu Blutdruckkrisen führen.

Im 1. Schwangerschaftstrimenon sowie bei Stillenden ist das Medikament kontraindiziert; aufgrund der langen Halbwertszeit von 17h darf der Patient außerdem nicht am aktiven Straßenverkehr teilnehmen.

---

**24. Maprotilin (LUDIOMIL<sup>®</sup> Filmtabletten und Ampullen):** **A, D**, auch funktioneller Natur

Die Dosierung beträgt 10-10-10mg oder 1x 25mg/d und kann weitgehend unabhängig vom Patientenalter zu bis 25-25-25mg oder 1x 75/d gesteigert werden, für Kinder jedoch ist Maprotilin nicht zugelassen.

Der Wirkstoff ist ein tetrazyklisches Antidepressivum<sup>72</sup> mit einer ausgesprochen selektiven Noradrenalin-Reuptake-hemmender Wirkung und einer H<sub>1</sub>-Blockade. Auf die Wiederaufnahme von Serotonin scheint es keine direkte Wirkung zu haben, allerdings wird vermutet, dass der Wirkstoff den gesamten Neurotransmitter-

---

<sup>70</sup> XV, S. 74

<sup>71</sup> XV, S. 75

<sup>72</sup> XV, S. 2

Haushalt erregend wie hemmend beeinflusst; aus diesem Grund wird vorsichtshalber empfohlen, eine Therapie mit Maprotilin ausschleichend zu beenden.

Das Nebenwirkungsprofil ist ähnlich wie bei Amitriptylin bestimmt durch anticholinerge Mechanismen, insbesondere Herzrhythmusstörungen mit QT-Zeitverlängerungen; es scheint eine höhere Krampfbereitschaft zu bestehen<sup>73</sup>. Es wird auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Karies durch eine anticholinerg bedingte Mundtrockenheit, sowie auf die Möglichkeit der Entstehung von Hornhautulzera durch eine verringerte Produktion der Tränenflüssigkeit bei Kontaktlinsen-tragenden Patienten hingewiesen. In der Schwangerschaft wird Maprotilin nicht empfohlen, bei Stillenden ist es kontraindiziert; ebenfalls sollte man sich unter der Therapie nicht hinter das Steuer setzen.

---

### 25. Mianserin (TOLVON® Filmtabletten): **D**, **S**, **A**, **H**

Die Dosierung beträgt 30mg vor dem Schlaf und kann bis auf 60-90mg gesteigert werden. Die Therapie sollte ein halbes Jahr lang fortgeführt werden, wird allerdings keine klinische Verbesserung beobachtet, sollte Mianserin bereits nach 1, spätestens nach 2 Monaten abgesetzt werden, ein Rebound wird dann auch als unwahrscheinlich eingestuft. Für Kinder ist Mianserin kontraindiziert.

Mianserin unterscheidet sich von anderen trizyklischen Antidepressiva durch sein Rezeptor-Wirkungsspektrum: es wirkt vor allem als Noradrenalin-Reuptake-Hemmer, interagiert mit Serotonin-Rezeptoren, seine sedativ-anxiolytische Wirkung entfaltet es jedoch durch H<sub>1</sub>- und  $\alpha_1$ -Blockade. Vorteilhaft hierbei ist das Fehlen von anticholinergen Nebenwirkungen, vor allem keine Reizleitungsstörungen. Besonders hervorzuheben ist jedoch die Möglichkeit einer Agranulozytose, diese ist zwischen der 4. und 6. Anwendungswoche am wahrscheinlichsten und muss zum sofortigen Absetzen des Medikaments führen<sup>74</sup>. Bedeutend außerdem ist eine Möglichkeit der Gewichtszunahme mit Glukoseintoleranz.

---

<sup>73</sup> XV, S. 101

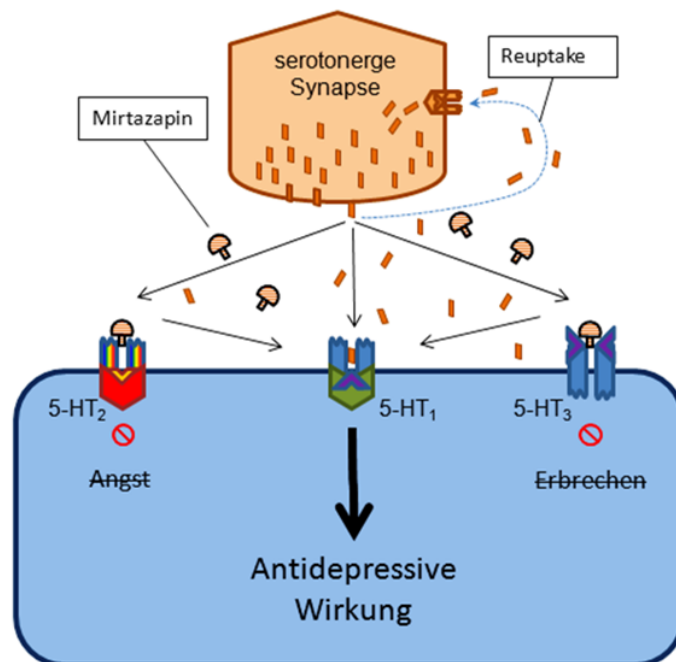
<sup>74</sup> XV, S. 102

## 26. Mirtazapin (MIRTABENE® Tabletten und zahlreiche weitere Generika): S, D

Die DosisEinstellung von Mirtazapin erfolgt schrittweise im Sinne einer Erhöhung von 15mg über 30mg bis zu 45mg 1x/d, jeweils für 10 Tage, der therapeutische Effekt tritt nach 2-4Wochen ein. Ist nach weiteren 2 Wochen kein Therapieerfolg zu beobachten, muss wieder schrittweise reduziert werden, ansonsten ist eine Dauertherapie von mindestens 6 Monaten Dauer anzustreben. Teilweise wird aufgrund der ähnlich effektiven Wirkung bei geringeren Nebenwirkungen Mirtazapin als eine bessere Alternative zu Mianserin gesehen<sup>75</sup>.

Mirtazapin führt als ein noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum<sup>76</sup> zentral zur Hemmung des negativen Feedbacks durch Blockade präsynaptischer  $\alpha_2$ -Rezeptoren und verbessert damit die Ansprechbarkeit postsynaptischer Zellen für Serotonin ( ) und Noradrenalin. Die Anxiolyse kommt v.A. durch die 5HT<sub>2</sub>-Blockade zustande, zusätzlich wirkt das Medikament antiemetisch durch einen Antagonismus an 5HT<sub>3</sub>-Rezeptor. Somit steht vermehrt der 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptor für die antidepressive Serotonin-Wirkung zu Verfügung<sup>77</sup>.

**Abbildung 6a**



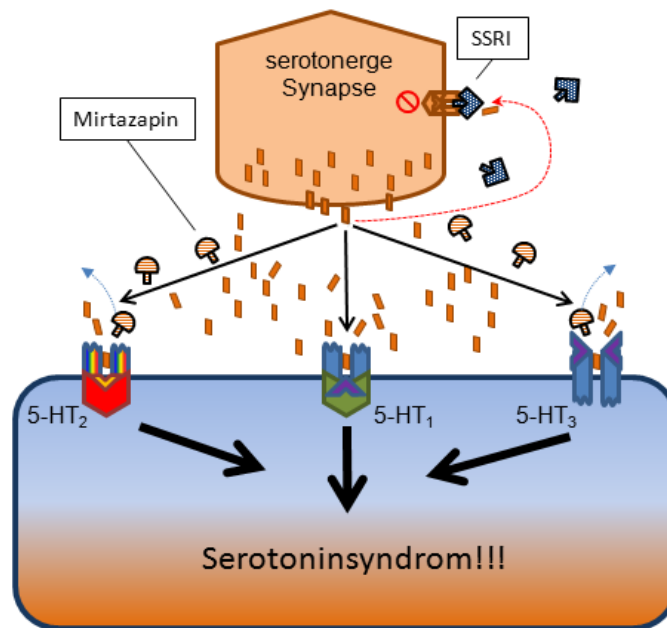
<sup>75</sup> XV, S.101

<sup>76</sup> XVI, S. 218

<sup>77</sup> XV, S. 103

Somit kann eine Kombination von Mirtazapin mit SSRI zum absoluten Wirküberschuss an diesem Rezeptor mit kompetitiver Verdrängung von Mirtazapin führen – der Patient kann ein Serotonin-Syndrom mit Fieber, Erregung bis hin zur Verwirrtheit, Nausea, Tremor und Herzrhythmusstörungen entwickeln<sup>78</sup>.

**Abbildung 6b**



Die sedative Komponente wird durch ausgeprägte H<sub>1</sub>-Hemmung vermittelt. Daneben scheint Mirtazapin kaum anticholinerge Nebenwirkungen zu besitzen.<sup>79</sup>

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit erfordert dennoch eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung; aufgrund der Sedierung dürfen keine Kraftfahrzeuge gelenkt werden. Die gleichzeitige Einnahme anderer ZNS-dämpfender Medikamente, Alkohol aber auch MAO-Hemmer ist untersagt.

<sup>78</sup> IX, S. 1057

<sup>79</sup> Internetquelle 107; XV, S. 103

## 27. *Opipramol (INSIDON® Dragees)*: **A**

Die Dosierung von Opipramol beträgt 50-50-100mg 3x/d, bei geringer Symptomausprägung auch nur einmalig 50-100mg abends; die Höchstdosis wiederum ist 100-100-100mg. Sinnvoll ist eine Therapiedauer von 2-8 Wochen.

Seine sedierende und angstlösende Wirkung entfaltet Opipramol vor allem über die H<sub>1</sub>- und 5-HT<sub>2a</sub>-Blockade, geringfügig antagonistisch wirkt es an Dopamin- und  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren. Anticholinerge Nebenwirkungen sind nur wenig ausgeprägt, die sonstigen Nebeneffekte sind aufgrund der chemischen Struktur den trizyklischen Antidepressiva ähnlich, auch hier sind Kombinationen mit MAO-Hemmern kontraindiziert.

Die Anwendung in der Schwangerschaft darf nur nach strenger Indikation erfolgen; vom Stillen und der Therapie von Kindern muss allerdings Abstand genommen werden.

---

## 28. *Trazodon (TRITTICO® Tabletten und Ampullen)*: u.A. **S, D**

Die Gabe von Trazodon muss stufenweise erhöht werden, in der ersten Woche werden 50-100mg vor dem Schlaf empfohlen, diese wird in der zweiten Woche bei Bedarf verdoppelt und kann in weiterer Folge bis zu 400mg betragen, jedoch nicht bei älteren Patienten. Liegt ein depressives Zustandsbild zugrunde, sollte die Therapie mindestens ein halbes Jahr fortgesetzt werden.

Trazodon wirkt vorwiegend anxiolytisch durch 5HT<sub>2</sub>-Blockade, die antidepressive Wirkung basiert auf der Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme. Obwohl mit Serotonin-vermittelten Nebenwirkungen wie Schwindel und Übelkeit zu rechnen ist, zeigt sich im Gegensatz zu den gängigen SSRI eine Verbesserung der Erektion bis hin zum Priapismus<sup>80</sup>; allerdings manchmal vergesellschaftet mit einem Blutdruckabfall durch eine unselektive  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -antagonistische Wirkung. Somit sollte keine Anwendung bei kardial vorgeschädigten Patienten erfolgen.

---

<sup>80</sup> IX, S. 525

Die Gabe von Trazodon in der Schwangerschaft bedarf einer strengen Nutzen-Risiko-Abwägung, die Verschreibung an stillende Patientinnen sowie Kinder ist nicht erlaubt; Kraftfahrzeuge dürfen auch nicht geführt werden.

---

### **29. Agomelatin (THYMANAX® Filmtabletten): Major D**

Die Standarddosis von Agomelatin beträgt 25mg einmalig beim Schlafengehen, diese kann verdoppelt werden, sollte nach 14 Tagen kein therapeutischer Effekt ersichtlich sein. Eine Beendigung der Therapie darf abrupt erfolgen – es wurden weder ein hang-over-Effekt noch ein Rebound-Phänomen beobachtet.

Agomelatin ist ein spezifischer Agonist an Melatonin-Rezeptoren (MT<sub>1</sub>+MT<sub>2</sub>), außerdem blockiert es 5HT<sub>2c</sub>-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass der Wirkstoff zu einem erhöhten Umsatz an Katecholaminen im frontalen Kortex führt und dadurch eine synchronisierende Wirkung auf zirkadiane Rhythmen aufweisen soll. Die Patienten scheinen schneller einschlafen zu können, außerdem wurde ein schnellerer Eintritt des Tiefschlafs beobachtet. REM-Schlaf hingegen scheint kaum beeinflusst zu werden.

Der Metabolismus erfolgt vorwiegend über CYP1A2 mit einer kurzen Halbwertszeit von nur wenigen Stunden. Da vereinzelt Anstiege der Leberenzyme beobachtet wurden, darf das Medikament nicht bei leberinsuffizienten Patienten und Alkoholabhängigen angewendet werden, regelmäßige Kontrollen der Leberwerte scheinen sinnvoll zu sein. Aufgrund mangelnder Erfahrungen ist eine Anwendung bei Kindern nicht empfohlen; eine eindeutige Stellungnahme bzgl. aktiver Teilnahme am Straßenverkehr liegt auch noch nicht vor. Bei Schwangeren und Stillenden ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit eine vorsichtige Gabe möglich. Bis auf gelegentlichen Kopfschmerz, Schwindel und vermehrtes Schwitzen zeigten sich bisher keine ernsthaften Nebenwirkungen.

#### ***IV. Neuroleptika - Antipsychotika***

Die antipsychotische Potenz der Neuroleptika korreliert meist invers mit ihrer sedierenden Wirkung, d.h. schwache Neuroleptika sind eher zur Sedierung geeignet und die starken Neuroleptika (welche zur Behandlung von Psychosen eingesetzt werden) sind nur selten sedierend. Im Bezug auf die Nebenwirkungen wird zwischen typischen und atypischen Neuroleptika unterschieden.

#### ***30. Levomepromazin (NOZINAN® Filmtabletten, Ampullen, Tropfen): A, S, D,*** reaktive Psychosen; Schmerztherapie

Levomepromazin zeigt eine Reihe verschiedener zentraler Wirkungen, durch die Blockade dopaminerger Rezeptoren wirkt es antipsychotisch und antiemetisch, jedoch für die alleinige Behandlung der Erkrankungen mit produktiver Symptomatik zu schwach. Dafür zeigt es dosisabhängig ausgeprägte sedierende und in hoher Dosis analgetische Wirkungen, durch die Histamin-Blockade wirkt es zusätzlich antiallergisch.

Bei Erwachsenen beträgt die Dosierung 6-12mg einmalig vor dem Schlaf, Kinder sollten 1mg/kg KG bekommen, jedoch niemals mehr als Erwachsene. Durch die lange Halbwertszeit von 28h kann die Sedierung bis in den nächsten Tag hinein reichen.

Die Nebenwirkungen imponieren vor allem durch die unselektive Dopamin-Blockade als parkinsonoides Krankheitsbild mit extrapyramidal-motorischen Störungen wie Tremor und Akathisie. Eine bestehende Parkinson-Symptomatik könnte verschlechtert werden und die Wirkung an der tuberoinfundibulären Achse könnte endokrine Störungen und zentrale Temperaturdysregulation verursachen. Selten kann das maligne neuroleptische Syndrom<sup>81</sup> mit einer massiven Muskeltonuserhöhung, Fieber und Kreislaufzusammenbruch entstehen. Erregungsleitungsstörungen am Herzen, sowie Miktions- und Glaukom-Anfälle können Folge der anticholinergen Nebenwirkungen sein. Oft zeigt sich eine ausgeprägte orthostatische Dysregulation. Sehr selten hingegen wurden Störungen der Blutbildung im Sinne einer Agranulozytose beobachtet.

---

<sup>81</sup> VII, S. 141

Levomepromazin steht unter Verdacht, teratogen zu sein und intrauterin zur Entstehung von Ventrikelseptumdefekten zu führen; somit ist die Anwendung bei Schwangeren aber auch bei Stillenden wegen eines wahrscheinlichen Übertritts in die Muttermilch kontraindiziert.

---

**31. Chlorprothixen (TRUXAL® Filmtabletten):** **A** bei akuten psychotischen Syndromen

Die Dosierung bei leichten bis mittelschweren Symptomen beträgt 15-100mg/d; bei schweren Unruhezuständen werden von bis zu 200mg empfohlen, höchstens jedoch bis 400mg/d toleriert. Die Therapie sollte ab 150mg/d stationär durchgeführt werden. Vorteilhaft ist die sofort einsetzende Beruhigung.

Für Kinder und 3 Lj. Ist Chlorprothixen nicht zugelassen, ältere Kinder können mit 0,5-1mg/kg KG als Tagesdosis behandelt werden, welche allerdings auf zwei Einnahmen geteilt werden sollte. Bei Älteren sollte vorsichtig mit 15mg auf 2-3 Mal über den Tag verteilt begonnen werden; die Tageshöchstdosis beträgt bei senilen Patienten 90mg. Bei plötzlichem Absetzen ist mit Entzugserscheinungen zu rechnen, außerdem sollte die erste Gabe am Abend erfolgen.

Wie Levomepromazin wirkt Chlorprothixen nur schwach antipsychotisch, dafür zeigt es ausgeprägte sedierende sowie antiemetische Eigenschaften. Dieses Wirkungsspektrum lässt sich durch die Blockade von D<sub>1</sub> und D<sub>2</sub>, sowie H<sub>1</sub>-Rezeptoren erklären, sowie teilweise durch die Hemmung der Wirkung von Serotonin.

Da mit der Zeit die Zahl der Dopaminrezeptoren durch adaptative Vorgänge zunimmt, sinkt auch die antipsychotische Wirkung, somit ist auch Chlorprothixen nicht für eine Behandlung schizophreniformer Erkrankungen alleine geeignet. Auch die Nebenwirkungen gleichen denen von anderen schwachen Neuroleptika.

Für Schwangere und Stillende ist Chlorprothixen kontraindiziert, wegen der ausgeprägten Sedierung (besonders zusammen mit Alkohol) ist auch Autofahren nicht möglich.

**32. Prothipendyl (DOMINAL® Filmtabletten und Ampullen):** A, schwere S

Bei Schlafstörungen sollten die Patienten 40-80mg am Abend einnehmen, bei Erregung tagsüber ist eine Gabe von 80mg 3-4x/d möglich (die Halbwertszeit beträgt nur wenige Stunden); die Tageshöchstdosis ist 320mg/d. Nicht festgelegt ist die Therapiedauer, diese richtet sich nach dem klinischen Erfolg.

Wegen einer relativ ausgeprägten Kreislaufdepression sollten ältere Patienten, insbesondere mit Vorerkrankungen nur nach ausreichendem Abwägen auf Prothipendyl eingestellt werden, dann auch nur unter Dosisreduktion. Für Kinder, schwangere und stillende Frauen ist Prothipendyl kontraindiziert; die Reaktionsfähigkeit im Straßenverkehr wird durch die Sedierung stark eingeschränkt.

---

**33. Zuclopenthixol (CISORDINOL® Filmtabletten und Ampullen):** A geistig retardierter oder Demenz-Patienten

Die Dosierung beträgt 6-20mg/d; retardierte Patienten, welche meist jünger sind, sollten 25-40mg/d erhalten. War eine längerfristige Einstellung indiziert, muss der Wirkstoff bei einer Beendigung der Therapie ausschleichend dosiert werden.

Zuclopenthixol hemmt spezifisch D<sub>2</sub>-Rezeptoren, teilweise auch D<sub>1</sub> und 5HT<sub>2</sub>. Die sedierende Komponente durch Histamin-Blockade hingegen ist nicht besonders stark ausgeprägt und die Beruhigung ist eher antipsychotischer Natur. Ein Teil der Nebenwirkungen, wie ein Blutdruckabfall ist durch eine α<sub>1</sub>-Blockade bedingt und somit sollte man das Medikament bei kardial vorgeschädigten Patienten meiden; sonstige Eigenschaften entsprechen im Wesentlichen anderen typischen Neuroleptika.

Die Anwendung von Zuclopenthixol bei Schwangeren und Stillenden ist prinzipiell möglich, wenn der Nutzen der Therapie ausreichend belegt werden kann. Teilnahme am Straßenverkehr ist nach der Aufdosierungsphase zwar denkbar, jedoch aufgrund der geistigen Spannweite der Patienten nicht vertretbar. Für Kinder ist Zuclopenthixol ausdrücklich nicht zugelassen.

**34. Melperon (BURONIL® Dragees): A** bei älteren, dementen Patienten, Entzug- und Psychose-Patienten

Die Tagesdosis von Melperon schwankt je nach Ansprechen zwischen 25mg bis 300mg/d, wobei die größere Dosis abends gegeben werden sollte. Der Wirkstoff wird hepatisch über CYP2D6 mit einer Halbwertszeit von zirka 6h metabolisiert und wirkt durch die Hemmung der Dopamin-Wirkung im limbischen System beruhigend und sedierend.

Nachteilig ist jedoch das vermehrte Auftreten von Spätdyskinesien mit unwillkürlichen Bewegungen und Störungen der Schluckmotorik sowie von anticholinergen Effekten wie Mundtrockenheit und Senkung der Krampfschwelle; Vorsicht ist auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion geboten. Die Anwendung für Kinder unter 12Lj, sowie Schwangere und Stillende ist nicht ausreichend evaluiert und deshalb nicht erlaubt.

---

Die im Folgenden nur kurz erwähnten zwei Medikamente Haloperidol und Clozapin sind nicht als Tranquilizer entsprechend ihrer Indikation zugelassen (ihre Anwendung bei Angst- und Schlafstörungen würde als offlabel-use unter die ärztliche Eigenverantwortung fallen). Nichtsdestotrotz werden sie häufig (v.A. bei Erregung im Zusammenhang mit psychotischen Grundleiden wie Schizophrenie) in der psychiatrischen Praxis eingesetzt.

---

**35. Haloperidol (HALDOL® Tabletten, Injektionslösung und Tropfen): OFFLABEL!**

Haloperidol wirkt im Gegensatz zu den vorher genannten Neuroleptika stark Dopamin-antagonistisch. Vor allem entfaltet es seine Wirkung an D<sub>2</sub>-Rezeptoren und hemmt ausreichend die positive Symptomatik schizophreniformer Zustandsbilder. Außerdem wirkt es ausgeprägt antiemetisch. Die sedierende Wirkung ist jedoch erst in hoher Dosierung ausgeprägt.

Als typisches Antipsychotikum vorteilhaft, besitzt Haloperidol bei affektiv-betonten Störungen eine geringere Bedeutung. Nachteilig ist das vermehrte Auftreten von ausgeprägten Früh- und Spätdyskinesien.

Die allgemeine Dosierung beträgt 3-9mg p.o. pro Tag, die empfohlene Maximaldosis von 20mg kann vorsichtig auf 60mg erhöht werden. Generell sollten Dosisanpassungen allmählich über mehrere Tage erfolgen; die Therapie muss ausgeschlichen werden.

Für Schwangere ist die Gabe nach Abwägung des Nutzens möglich, für Stillende und Kinder unter 3Lj. ist Haloperidol nicht geeignet, gleiches gilt auch für die Teilnahme am Straßenverkehr. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Genussmittel die Wirkung von Haloperidol abschwächen.

---

### **36. Clozapin (LEPONEX® Tabletten): OFFLABEL!**

Wie oben bereits erwähnt wurde, können Neuroleptika unter dem Aspekt unterschieden werden, inwieweit ihre Anwendung das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen zu Folge hat. Clozapin zeichnet sich aufgrund einer starken Affinität zu D<sub>4</sub>-Rezeptoren und einer nur schwachen Wirkung an D<sub>1,2,3,5</sub>-Rezeptoren durch kaum ausgeprägte motorische oder hormonelle Störungen aus. Außerdem scheint es deutlich besser gegen die Negativ-Symptomatik der Schizophrenie, wie Affektverflachung und Distanzierung wirksam zu sein. Zusätzlich zeigt Clozapin ausgeprägte histaminerge und serotonerge Blockade und wirkt dadurch schnell beruhigend und sedierend.

Ein wesentlicher Nachteil dieses Wirkstoffes ist, dass er öfter als andere Neuroleptika ausgeprägte Agranulozytosen verursachen kann. Somit muss unter der Therapie ein regelmäßiges Blutbild-Monitoring möglich sein.

Die Dosierung erfolgt stufenweise: Am 1. Tag können 12,5mg 1-2mal täglich mit der höheren Dosis am Abend eingenommen werden. Ab dem Folgetag kann die Dosis verdoppelt werden, wobei die Tageshöchstdosis im Verlauf der Therapie bis zu 300mg betragen kann. Ältere und schwangere Patienten sollten Clozapin nur

einmal täglich bekommen. Für Kinder, stillende Mütter und Autofahrer ist es kontraindiziert.

## ***V. Antiepileptika***

### ***37. Pregabalin (LYRICA® Hartkapseln und Lösung zum Einnehmen): A***

Die aktuell empfohlene Dosierung von Pregabalin liegt bei 150-600mg/d, welche auf 2-3 Einzeldosen über den Tag verteilt werden. Der Wirkstoff wird hepatisch nicht metabolisiert, sondern unverändert renal ausgeschieden. Bei niereninsuffizienten Patienten hängt deshalb die Dosis von der Kreatinin-Clearance ab. Bei Kreatinin-Clearance =30-60ml/min wird die Dosis halbiert, Patienten mit Kreatinin-Clearance =15-30ml/min bekommen ein Viertel-, Patienten mit GFR<15ml/min ein Achtel der vollen Dosis; dies sollte auch unbedingt bei älteren Patienten berücksichtigt werden.

Bei der gleichzeitigen Einnahme mit Benzodiazepinen oder Alkohol wird die Wirkung potenziert und die ZNS-Dämpfung verstärkt. Ansonsten gibt es Berichte über Schläfrigkeit mit Doppelbildern, Schwindel und gastrointestinalen Störungen.

Für Kinder und stillende Mütter ist Pregabalin kontraindiziert, in der Schwangerschaft sollte die Anwendung nur als ultima ratio erfolgen. Pregabalin behindert die aktive Teilnahme am Straßenverkehr.

Zwar wirken auch einige andere Antiepileptika (Levetiracetam, Gabapentin, Vigabatrin, Tiagabin...) deutlich sedierend, doch besitzen sie noch keine Zulassung als Beruhigungsmittel<sup>82</sup>.

## ***VI. $\beta$ -Blocker***

Im Gegensatz zu allen bisher genannten Medikamenten wirken Beta-Blocker nicht im Zentralnervensystem, sondern entfalten ihre Wirkung an peripheren  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren und stellen damit eigentlich eine symptomatische Thera-

---

<sup>82</sup> II, S. 188-190; XIII, S. 163-166; XV, S. 323

pie dar. Allerdings sind die Patienten besonders bei Panikattacken oder phobischen Zuständen der Irrationalität ihrer Situation durchaus bewusst und empfinden eher die sympathische Aktivierung per se als unangenehm. Zwar liegt einer solchen Erkrankung ein pathopsychologischer Konflikt zugrunde, doch ist eine Kausaltherapie nicht immer möglich. Sie wird oft auch nicht vom Patienten akzeptiert und heruntergespielt.

Alle folgenden Medikamente sind zugelassen zur Behandlung des hyperkinetischen Herzsyndroms (siehe auch S. 5). Bei einer Beendigung der Therapie müssen sie ausgeschlichen werden, da sonst durch fehlende  $\beta$ -adrenerge-Blockade es zu einem ausgeprägten Rebound kommen kann. Sie können nach ihrer Selektivität zu  $\beta_1$  oder  $\beta_{1+2}$ -Rezeptor eingeteilt werden, und ob sie eine intrinsisch-sympathische Aktivität besitzen oder nicht.

$\beta$ -Blocker dürfen nicht eingesetzt werden, wenn der verminderte kardiale Auswurf nicht toleriert werden kann, wie bei schwerer Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie oder bradykarden Rhythmusstörungen ohne Schrittmacher. Bei einer Hypoglykämie im Rahmen von Diabetes Mellitus besteht die Gefahr einer Verschleierung der sympathischen Warnsymptome, wie Tachykardie und Zittern.  $\beta$ -Blocker würden einen Blutdruckabfall in Kombination mit anderen Blutdrucksenkern synergistisch verstärken; im besonderen Maße mit Reserpin aufgrund der Verarmung der Katecholaminreserven.

### **38. Propranolol (INDERAL® Tabletten): H**

Propranolol wirkt ohne eine intrinsische Aktivität unselektiv auf  $\beta_1$  und  $\beta_2$  Rezeptoren und hat die bereits zuvor genannten Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Die Dosis von 30-120mg/d wird aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit auf 3-4 Einzeldosen aufgeteilt, sie kann auf bis zu 160mg/d maximal gesteigert werden. In der Schwangerschaft nach strenger Indikationsstellung, darf es bei Stillenden nicht eingesetzt werden. Die Patienten dürfen sich auch nicht ans Steuer setzen.

### **39. Atenolol (TENORMIN® Filmtabletten und viele Generika): H**

Aufgrund seiner Hydrophilie ist die Dosierung von Atenolol strikt von der Nierenfunktion abhängig: Aktuell werden 25-50mg 1x/d empfohlen. Zum Ausschluss einer Kumulation wird bei der Kreatinin-Clearance =15-35ml/min die Dosis halbiert, Patienten mit Kreatinin-Clearance <15ml/min erhalten nur mehr 25%. Atenolol führt zu einer selektiven  $\beta_1$ -adrenergen Blockade, somit sich ein Bronchospasmus seltener zeigt. Manche Patienten klagen über Kreislaufbeschwerden durch verringerten cardiac output. Ferner scheint eine Kombination mit Ampicillin sowie mit PPI die Resorption von Atenolol zu hemmen.

---

### **40. Pindolol (VSKEN® Tabletten, Ampullen und Lösung): H**

Pindolol ist ein nicht selektiver  $\beta$ -Blocker, durch eine intrinsische sympathomimetische Aktivität kommt es zu keiner vollständigen Hemmung adrenerger Effekte.

Die Dosierung beträgt 5-10mg/d morgens unabhängig vom Alter, Leber- oder Niereninsuffizienz: die Wirkung hält mit 24h bis zur nächsten Einnahme, wobei in der Nacht dadurch der physiologische Rückgang der Kreislauffunktionen nicht verstärkt wird.

Für Kinder ist Pindolol aktuell nicht zugelassen, in der Schwangerschaft und Stillzeit müssen die Therapieziele überwiegen. Beim Autofahren wird nicht von einer Einschränkung ausgegangen.

---

### **41. Celiprolol (SELECTOL® Tabletten): H**

Celiprolol besitzt wie Pindolol eine intrinsisch-sympathische Aktivität, allerdings ist hier wie bei Atenolol die selektive  $\beta_1$ -hemmende Wirkung<sup>83</sup> von Vorteil, da eine Bronchokonstriktion weniger wahrscheinlich ist.

Die Dosierung beträgt 200mg 1x/morgens, auf eine möglicherweise Psoriasis-auslösende Nebenwirkung wird besonders hingewiesen; hingegen als vorteilhaft beschrieben ist eine fehlende Bradykardie bei körperlicher Ruhe. In der Schwan-

---

<sup>83</sup> II, S. 48

gerschaft und Stillzeit ist Celiprolol kontraindiziert, für aktive Teilnahme am Straßenverkehr bestehen keine Einwände.

## ***VII. Medikamente auf pflanzlicher Basis***

Im Wandel der heutigen Zeit scheint sich ein Trend für eine Vorliebe für pflanzliche Heilmittel abzuzeichnen. Nicht nur Psychopharmaka, auch andere Stoffgruppen, wie Antibiotika, Hormonpräparate, life-style drugs, aber auch kosmetische Produkte werden von so manchen Patienten, welche ihren Lebensstil als naturbewusst bezeichnen als eine Art chemische Keule betrachtet. Nicht zuletzt leidet oftmals die Patientencompliance darunter, obgleich man dem Wunsch nach einem schonenden, effektiven und „natürlichen“ (oft gleichgesetzt mit reinem) Heilmittel gerecht werden möchte. Jedoch aufgrund der immensen Vielfalt der medizinisch wirksamen Stoffe in der Natur, sind gerade die Naturheilmittel in der Zusammensetzung am wenigsten „rein“ und deswegen ihre Wirksamkeit und Nebenwirkungen (welche oft nicht unerheblich sind) viel schwieriger zu objektivieren und zu evaluieren.

Wie bei den synthetisch hergestellten Medikamenten werden zuerst jene Heilpflanzen erwähnt, welche bei Unruhe und Schlafstörungen zur Anwendung kommen; anschließend werden noch zwei Kräuter erwähnt, welche hauptsächlich zur Behandlung von nervösen Herzbeschwerden eingesetzt werden können.

### **42. Baldrian – Valeriana** (-officinalis, -edulis, -wallichii) <sup>84</sup> **A, S**

Verschiedenste auf dem Markt erhältliche Baldrianzubereitungen sind sowohl bei nervösen Unruhezuständen sowie auch bei Schlafstörungen zur Verbesserung der Schlafqualität indiziert; zusätzlich angezeigt ist es bei funktionellen Herz- und Magenbeschwerden. Ohne spezifisch bekannte Nebenwirkungen und Anwendungsbeschränkungen macht das Wirkprofil diese Pflanze zum *dem* „natürlichen Tranquilizer“ schlechthin. Die Wurzel enthält eine Reihe verschiedener wirksamer Substanzen wie Valepotriate, Lignan, Valerensäure u.A., wobei der Wirkmechanismus nicht exakt bekannt ist. Teilweise soll der Abbau von GABA gehemmt werden; außerdem wird über eine Aktivierung von Adenosin<sub>1</sub>-(A<sub>1</sub>)-Rezeptoren diskutiert, wel-

---

<sup>84</sup> XVIII, S. 67-70

che auch durch Coffein beeinflusst (hierbei jedoch gehemmt) werden<sup>85</sup> und antriebs- sowie vigilanzsteuernd agieren.

In der Gesamtheit wirkt Baldrian antriebs- und stimmungsausgleichend, sowie muskelrelaxierend und spasmolytisch.<sup>86</sup> Als Tee oder Tinktur beträgt die Einzeldosis 2-3g, welche 2-3x/d eingenommen werden kann. Als Trockenextrakt beträgt die Tageshöchstdosis 400-600mg. Nicht-europäische Baldrianarten, wie z.B. mexikanischer oder indischer Baldrian erfordern jedoch eine für sie spezifische Dosierung, da sie einerseits eine erheblich größere Menge an Wirkstoffen enthalten und andererseits durch die chemische Struktur dieser möglicherweise mutagen wirken könnten.<sup>87</sup>

---

#### 43. Hopfen - *Humulus lupulus*<sup>88</sup> **S, A**

Die Zapfen der aus der Bierherstellung bereits seit über tausend Jahren bekannten weiblichen Pflanze enthalten u.A. Humulon und Lupulon, welche nachweisbar sedative Effekte haben; diese äußern sich durch schnelleres Einschlafen, sowie durch Milderung von Angst- und neurotischen Zuständen.

Mit der empfohlenen Dosierung von 0,5 g Droge sind die Hopfenzapfen auch bei Kindern anwendbar (Schulkinder: ½ x 0,5g, Kleinkinder ¼ x 0,5g). Da die Pflanze auch gegen Blasenbeschwerden mit Harndrang wirkt, stellt sich die Frage ob dieser Effekt zusammen mit der anxiolytischen Komponente gegen kindliche Enuresis nocturna hilfreich sein könnte. Aktuell wird außerdem über eine antibakterielle, krebshemmende und blutfettsenkende Wirkung diskutiert.<sup>89</sup>

---

#### 44. Johanniskraut<sup>90</sup> **A, D**

Obwohl diese Heilpflanze hauptsächlich für ihre stimmungsaufhellende Wirkung bei Depressionen bekannt ist, ist es wie Baldrian als Beruhigungsmittel bei Angst- und Schlafstörungen gut einsetzbar, vor allem wenn diesen ein depressives Zu-

---

<sup>85</sup> XIII, S. 262

<sup>86</sup> XVII, S. 101

<sup>87</sup> XVIII, S. 838, 841

<sup>88</sup> VI, S. 132

<sup>89</sup> XVIII, S. 206-208

<sup>90</sup> VI, S. 146; XVII, S. 187-189

standsbild zugrunde liegt. Hypericin, neben anderen Wirkstoffen in Drogen oder Trockenextrakten enthalten, greift an vielen Stellen in die Neurotransmitter-Homöostase ein. Ähnlich den MAO-Inhibitoren erhöht es den Gehalt an Dopamin, Serotonin und Noradrenalin, wie SSRI oder SNRI wird ein Reuptake der Transmitter gehemmt<sup>91</sup>. Angeblich wird der Melatoninstoffwechsel stimuliert mit der Folge einer zirkadianen Resynchronisation (siehe oben); möglich sind außerdem auch GABA- und glutamaterge Wechselwirkungen.<sup>92</sup>

Bei depressiver Grunderkrankung werden 900mg/d empfohlen. Die verstärkte Lichtempfindlichkeit der Haut ist eine bekannte Nebenwirkung, außerdem muss die v.A. CYP3A4-induzierende Potenz bei zusätzlicher Medikation beachtet werden. Zur Vermeidung der Entstehung eines Serotoninsyndroms durch Verstärkung der Wirkung von SSRI wird von einer Kombination mit diesen abgeraten.

---

#### 45. Lavendel – *Lavandula angustifolia*<sup>93</sup> S, A

Die Blüten enthalten eine Reihe von Stoffen welche u.A. eine sedierende und entspannende Wirkung besitzen. Eingesetzt wird Lavendel v.A. bei Schlafstörungen, Unruhe- und Angstzuständen sowie bei funktionellen Herz- oder GIT-Beschwerden. Ohne bekannte Anwendungsbeschränkungen beträgt die Dosierung als Tee 1,5 g Droge auf 150ml Wasser mehrmals täglich für Erwachsene und Kinder ab 4 Lj. (<4Lj. – ½ Dosis).

---

#### 46. Melisse – *Melissa officinalis*<sup>94</sup> S, H

Vor allem die Blätter von 1,5-4,5g Droge als Tee oder Extrakt enthalten u.A. zahlreiche ätherische Öle, welche einen positiven Effekt auf funktionelle Herzbeschwerden zeigen; außerdem wirkt Melisse sedierend und beschleunigt das Einschlafen.

---

<sup>91</sup> XV, S. 97

<sup>92</sup> XVIII, S. 221-223; IX, S. 1132

<sup>93</sup> XVIII, S. 262-264

<sup>94</sup> XVIII, S. 295-296

#### **47. Passionsblumenkraut – *Passiflora incarnata***<sup>95</sup> **A, D, H**

Die Passionsblume findet ihre Anwendung bei Agitiertheit, Angst und nervösen Schlafstörungen, sowie bei funktionellen kardialen Sensationen durch eine Blutdruck- und Pulssenkung. Die Dosierung beträgt 4-8g Droge pro Tag, für Kinder und Kleinkinder - ½x bzw. ¼x. Die der Wirkung zugrundeliegenden Wirkstoffe und Mechanismen sind heutzutage umstritten; diskutiert wird eine verstärkte GABAerge Transmission, hinzukommend scheint die Droge entzugsmildernd zu wirken.

---

#### **48. Kava-Kava-Wurzelstock**<sup>96</sup> (nicht zugelassen!)

Kavain als Hauptbestandteil wurde evidenzbasiert zur mittelfristigen Anxiolyse und Spannungslösung, sowie zur Milderung des vegetativen Unwohlseins eingesetzt. Da mehrere Fälle von ausgeprägter Leberschädigung beschrieben wurden, steht man heutzutage dieser Heilpflanze kritisch gegenüber; im deutschsprachigen Raum gilt die Therapie als obsolet.<sup>97</sup>

---

#### **49. Adoniskraut- *Adonis vernalis***<sup>98</sup> **H**

Adoniskraut wird seit Jahrhunderten bei Herzbeschwerden sowohl funktioneller, wie organischer Ursachen eingesetzt. Die Dosierung als Pulver beträgt 0,6-1g und darf 3g pro Tag nicht überschreiten, da sich sonst schnell eine cardiotoxische Wirkung durch die mit Digitalis verwandten Glykoside einstellt, mit welchen es auch nicht kombiniert werden darf.

---

#### **50. Herzgespannkraut – *Leonurus cardiaca***<sup>99</sup> **H, A**

Seit zirka 600 Jahren wird diese Pflanze bei funktioneller Herzsymptomatik eingesetzt. Es zeigt sich ein leicht anxiolytischer Effekt, Puls und Blutdruck sinken. Ohne dass spezifische Einschränkungen bekannt sind, scheint sich langfristig eine cardiac-output-Optimierung einzustellen.

---

<sup>95</sup> XVIII, S. 316-318; VI, S. 218

<sup>96</sup> Internetquelle 108

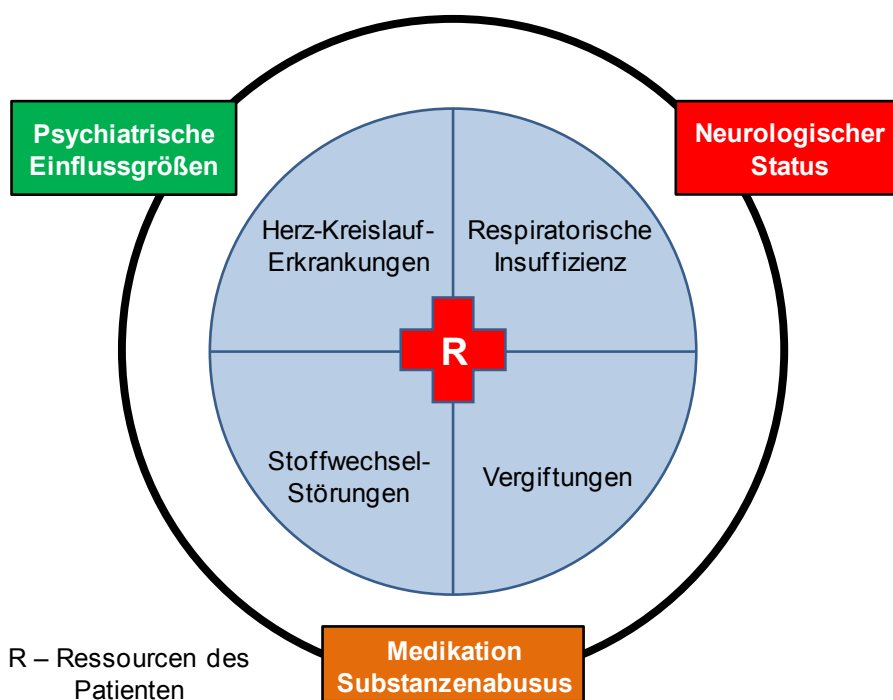
<sup>97</sup> XIV, S. 288; XVIII, S. 235-237

<sup>98</sup> XVIII, S. 51-52

<sup>99</sup> XVIII, S. 200-201

## E. Ausschluss somatischer Differentialdiagnosen

Wie man aus bisherigen Informationen unschwer erkennen kann, gibt es zwar ein ganzes Sammelsurium an Tranquilizern, jedoch nur wenige standfeste Indikationen für ihre fachgerechte Applikation. In dieser Situation ist es naheliegend, dass man als Arzt häufig in Versuchung geraten kann, dem Patienten ein Beruhigungsmittel angedeihen zu lassen, ohne auf die Ursachen der Symptomatik Rücksicht zu nehmen. Doch meist liegt der Schlüssel zur Erfolgstherapie in der Behebung einer somatischen Grunderkrankung, wobei natürlich die eigenen Ressourcen des Patienten eine zentrale Rolle spielen. Somit werden an dieser Stelle die häufigsten Ursachen von Unruhe und Schlafstörungen knapp erläutert, welche sekundäre Folgen manifester Organerkrankungen sind und nicht zum psychiatrischen Formenkreis gehören.



**Abbildung 7:**

### ***Ursachen der Unruhe als Mittelpunkt der Differentialdiagnostik***

Viele internistische Erkrankungen, welche mit sympathischer Aktivierung einhergehen, können unter Umständen schwerwiegend sein und müssen ausgeschlossen werden. Aus dem internistischen Blickwinkel heraus kann man sagen, dass insbesondere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, respiratorische Störungen sowie schwere Stoffwechsellentgleisungen, welche oftmals im Endeffekt eine

Art „endogene Vergiftung“ hervorrufen können, einerseits relativ schnell therapeutisch beeinflussbar sind und andererseits die ausschließliche Gabe eines Tranquilizers schwere Folgen für den verkannten „hysterisch“-unruhigen Patienten haben kann.

Wohl eine der wichtigsten Ausschlussdiagnosen bei akuter Unruhe und Herzbeschwerden, sei es der Schmerz, ein Pochen in der Brust oder auch das thorakale Druck- oder Schweregefühl ist der akute Herzinfarkt bzw. eine instabile Angina Pectoris. Diagnostisch von großer Bedeutung ist hier zumindest das 12-Kanal-EKG zur Beurteilung von ST-Streckenveränderungen, sowie laborchemisch die Troponin- und CK-MB-Bestimmung aus dem Serum. Fairerweise muss gesagt werden, dass trotz einer kardiodepressiven Wirkung eine kleine Benzodiazepin-Gabe in diesem Fall die psychische Belastung und somit den erhöhten Sympathikotonus mildern und so den Sauerstoffverbrauch des Myokards verringern kann<sup>100</sup>. Andere strukturbedingte Herzerkrankungen wie eine Aorteninsuffizienz und ganz besonders die akute –dissektion gehen ihrerseits auch mit Palpitationen und im zweiten Fall mit stärksten Schmerzen einher, allerdings ist hier meist keine ausreichende Diagnostik und Therapie vor Ort möglich<sup>101</sup>.

Der Pulsschlag selbst spielt in allen seinen Qualitäten wie die Intensität, Geschwindigkeit und Rhythmik bei der Selbstwahrnehmung der Patienten eine extrem wichtige Rolle. Störungen werden hier oftmals als sehr bedrohlich empfunden. Sei es akut aufgetretenes Vorhofflattern durch sehr schnelle rhythmische Vorhof-Erregungen, welche durch den AV-Knoten zum Teil unterdrückt an die Kammern weitergeleitet werden oder durch eine zusätzliche elektrische Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel anfallsartig auftretende Tachykardien beim WPW-Syndrom – beides macht dem die Palpitationen spürenden Patienten große Angst, allerdings meist keine Schmerzen, solange durch die verkürzte Diastole keine koronare Insuffizienz entsteht<sup>102</sup>.

Das sog. Sick-Sinus-Syndrom zeigt in Bezug auf den Pulsschlag eine besonders gemeine klinische Ausprägung. Ältere Patienten, bei welchen die Funktion des

---

<sup>100</sup> XXII, S. 75-81, Internetquelle 116

<sup>101</sup> XXII, S. 160-161, Internetquelle 117

<sup>102</sup> XXII, S. 115-117, Internetquelle 118

Sinus-Knotens allmählich sistiert und somit die Herzfrequenz immer langsamer wird, empfinden durch die Adaptationsmechanismen des hypertrophierten Myokards (der cardiac-output kommt nun vermehrt über die Inotropie zustande) ihre Bradykardie nur kaum. Leider kommt es, am Anfang völlig unregelmäßig, zum paroxysmalen Auftreten von supraventrikulären Tachykardien, welche zumeist als Tachyarrhythmia absoluta in Erscheinung treten und am geschwächten Herzen eine ausgeprägt beeinträchtigende Symptomatik zeigen (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom). Gelingt es nicht durch (Langzeit-)EKG-Kontrollen diese Paroxysmen zu diagnostizieren, läuft man sehr schnell Gefahr, eine Panikattacke für die Ursache der Beschwerden zu halten. Doch gerade die chronische Gabe der obengenannten Beta-Blocker zur Therapie der vermeintlichen vegetativ-überschießenden „psychischen Überbelastungsreaktion“ wäre insbesondere beim bradykarden Patienten fatal. Zudem sollten Serum-Elektrolyte, ganz besonders Kalium und Magnesium regelmäßig kontrolliert werden<sup>103</sup>.

Wichtige Differentialdiagnosen insbesondere in der Notfallmedizin könnten eine akute allergische Reaktion, eine Hypothermie mit shivering und eine ausgeprägte Anämie beim chronischen Blutverlust darstellen. Besonders die Hypoglykämie kann mit einer (für den oft jungen Patienten jedoch weniger) sympathischen Warnreaktion mit Tachykardie, Angst, Delir bis hin zum epileptischen Anfall auf sich aufmerksam machen.

Das Gefühl keine Luft zu bekommen, ist eines der schlimmsten Symptome beim Menschen überhaupt. Dyspnoe, selbst wenn sie nicht immer objektiviert werden kann ruft fast immer Angst hervor. Manchmal können auch Schlafstörungen beim flachliegenden Patienten durch die Luftnot auftreten (Orthopnoe)<sup>104</sup>. Gerade da wäre die Gabe eines atemdepressiven Tranquilizers der Weg in eine manifeste Hypoxie. Auf der anderen Seite kann man sagen, dass wenn der Patient seiner Luftnot gegenüber völlig indifferent und distanziert erscheint, der Verdacht einer funktionellen Dyspnoe naheliegt. Nichtsdestotrotz muss diese mit einer Auskultation, arterieller Blutgasanalyse, Thorax-Röntgen, Lungenfunktionsprüfung etc. abgeklärt werden. Dieses therapeutische Vorgehen ist auch beim Pneumothorax oder einem Asthma-Anfall zielführend. Insbesondere darf eine Lungenembolie

---

<sup>103</sup> XXII, S. 105-106, 111-113; Internetquelle 119

<sup>104</sup> XXIII, S. 156

nicht übersehen werden, obwohl sie sich klinisch manchmal sehr unscheinbar mit nur leichter Dyspnoe und unspezifischen thorakalen Missempfindungen manifestieren kann<sup>105</sup>. Schließlich sollte man bei Kindern auch an eine Fremdkörperaspiration denken<sup>106</sup>.

Zwar nicht immer sofort behebbar, doch relativ häufig sind endokrine Störungen, welche sich mit überschießender Stoffwechsellage manifestieren. Häufig liegt in solchen Fällen eine Hyperthyreose vor; sei sie autoimmun (M. Basedow, frische Hashimoto-Thyreoiditis...<sup>107</sup>), entzündlich oder selten auch artifiziell bedingt, sollte sie mit TSH, fT<sub>3</sub> und fT<sub>4</sub> laborchemisch sowie sonographisch abgeklärt werden<sup>108</sup>. Selten tritt ein Phäochromozytom mit paroxysmaler Ausschüttung von Katecholaminen auf, diese könnten als Metanephrine im 24h-Harn nachweisbar sein<sup>109</sup>. Auch an ein Karzinoid sollte gedacht werden, dieser präsentiert sich zusätzlich mit einer dem Serotonin-Syndrom (Flush, siehe oben<sup>110</sup>) ähnlichen Symptomatik<sup>111</sup>.

Schließlich können es viele pharmakologisch wirksame Stoffe sein, welche der Patient sich oder sein Arzt ihm zugeführt haben könnte. Nicht immer sind es Amphetamine oder Halluzinogene, welche eine ausgeprägte Erregung, Angst und auch Psychose auslösen können. Alkoholgenuss spielt viel häufiger eine Rolle, da es anxiogen wirken und auf diese Weise einen Teufelskreis aus Angst und Trinken bedingen kann<sup>112</sup>, ein entsprechender Entzug präsentiert sich seinerseits auch mit der zuvor genannten Symptomatik<sup>113</sup>. Auch Koffein und andere Methylxanthine wie Theophyllin können bei empfindlichen Patienten zur ausgeprägten Erregung mit Schlafstörungen führen. Palpitationen können zusätzlich auch bei Verwendung von Beta<sub>2</sub>-Mimetika in der Therapie von Asthma auftreten<sup>114</sup>. Paradoxe Weise können Kinder und ältere Menschen auch auf manche Tranquilizer mit Erregung, Schlafstörungen und gesteigerter Aktivität bis zur Verwirrung reagieren.

---

<sup>105</sup> XXII, S. 487-488; Internetquelle 120

<sup>106</sup> XXIV, S. 500-501; Internetquelle 121

<sup>107</sup> XI, S. 551; Internetquelle 122

<sup>108</sup> VIII, S. 445-446

<sup>109</sup> Internetquelle 123

<sup>110</sup> Internetquelle 124

<sup>111</sup> VIII, S. 379; XXI, S. 121

<sup>112</sup> Internetquelle 115

<sup>113</sup> VIII, S. 255

<sup>114</sup> XIII, S. 80

Neurologisch kann sich Erregung und Unruhe im Rahmen von Enzephalopathien manifestieren, oftmals bei terminaler Leberinsuffizienz oder Urämie, seltener kann auch im Rahmen von M. Wilson eine Kupferanreicherung auftreten. Nach Schädelhirntrauma oder im Rahmen akuter Subarachnoidalblutungen können diese Symptome als hirnorganisches Psychosyndrom in Erscheinung treten; schließlich können durch Schlafstörungen epileptische Anfälle getriggert werden<sup>115</sup>.

---

<sup>115</sup> XIX, S. 586-590, 372

## **F. Ergänzender Ausblick**

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass die Anwendung von Tranquilizern auch im nicht-medizinischen Umfeld eine große Rolle für den Behandelnden und den Kranken spielt. Unter dem Einfluss von Beruhigungsmitteln stehend ist der Patient oft nicht geschäftsfähig, und selbst wenn er adäquat reagiert, könnte er durch die anterograde Amnesie Stunden später vieles vergessen haben. Dies sollte besonders bei Patientenaufklärungen berücksichtigt werden. Was die Teilnahme am Straßenverkehr anbelangt, muss der Patient über die eingeschränkte Reaktionsfähigkeit schriftlich nachweisbar aufgeklärt werden. Will der Patient nicht freiwillig auf die aktive Teilnahme am Straßenverkehr verzichten, etwa aus beruflichen oder sozialen Gründen (keine Einkaufsmöglichkeiten zu Fuß, eingeschränkte Verkehrsanbindung) wäre eine Anordnung zum Entzug des Führerscheins zum Schutz anderer zu überlegen und nach Kompromiss-Möglichkeiten Ausschau zu halten<sup>116</sup>. Auch sonstige Haftpflichtversicherungen stellen sich vor dem Betroffenen gerne leistungsfrei, falls die Einnahme von Psychopharmaka ans Licht kommen sollte. Leider ist dies eines der Gründe für die Stigmatisierung der Patienten und ihrer Medikation.

Es mag wohl in der Natur einiger Menschen liegen, dass Schlafmittel auch zu kriminellen Zwecken missbraucht und dem ahnungslosen Opfer über Getränke oder Speisen zugeführt werden. Waren es früher die als Mordwaffe verwendbaren Barbiturate, welche an behinderten Menschen in autoritären Systemen des letzten Jahrhunderts „ausgetestet“ wurden, so sind es heute meist die Benzodiazepin(-ähnlichen) Tranquilizer, sowie die der Gamma-Amino-Buttersäure sehr ähnliche GHB (Gamma-Hydroxy-Buttersäure), wobei letztere kaum forensisch nachweisbar ist<sup>117</sup>.

Die anterograde Amnesie sowie die leichte Suggestibilität des Unschuldigen (man vergleiche die Wirkung mit einem Alkoholrausch) gibt dem Täter Freiraum für Raub oder Vergewaltigung. Wie bereits oben erwähnt, wenden pharmazeutische Hersteller manchmal spezielle Tricks an, sodass das Medikament sich im nicht-sauren pH-Milieu außerhalb des Magens nicht auflösen lässt oder einen unange-

---

<sup>116</sup> V. S. 172-173

<sup>117</sup> Internetquelle 125

nehmen Eigengeschmack hat. Letzteres ist auch zum Schutz vor Kindern von großer Bedeutung.

Tranquilizer können schließlich für den Kranken zum Sprungbrett aus der Wirklichkeit (und bei ungünstigen Umständen sogar aus dem Leben) werden. Klarerweise bei akuter Suizidalität, aber selbst bei latenten Zeichen vom Lebensüberdruß muss die ambulante Verschreibung unterbleiben bevor man nicht zumindest eine ausgiebige Exploration durchgeführt hat. Denn kleine Packungsgrößen zu verschreiben wäre eine schlechte Option - oft können die Patienten die Medikamente horten, oder beschaffen sich bei den ärztlichen Kollegen oder bei „Freunden“ viele kleine Packungen. Aus diesem Grund ist es für uns Mediziner essentiell, biopsychosoziale Warnfaktoren, wie manifeste körperliche Erkrankungen, affektive und psychotische Auffälligkeiten aber auch ein zerrüttetes Familienleben, Überbelastung am Arbeitsplatz oder Alkoholanamnese abzuklären und die Therapie stets eigenständig zu reevaluieren<sup>118</sup>.

Denn selbst ein Fall einer Intoxikation oder einer low-dose-dependence ist einer zu viel. So lautet das Motto in diesem Sinne: Ruhe ohne Reue!

---

<sup>118</sup> XX, S. 117; XIII, S. 205

# Literaturverzeichnis

## *I. Buchquellen*

- I. Ruß, A.; Endres, S.; Arzneimittel pocket plus 2008, Böhm Bruckmeier, 4. Auflage
- II. Steger, B.; Ruß, A.; Austria Arzneimittel pocket 2009-2010, Böhm Bruckmeier, 1. Auflage
- III. Lehrbuch der Psychiatrie - auf Klinischer Grundlage für Praktische Ärzte und Studierende (5e Auflage) - von Dr. R. v. Krafft-Ebing,...- F. Enke (Stuttgart) – 1893 S. 277-286ff.
- IV. Psychiatrie - ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte (5e Auflage) - von Dr. Emil Kraepelin,...- J. A. Barth (Leipzig) – 1896 S. 262-274ff.
- V. Laux, G; Dietmaier, O.; Praktische Psychopharmakotherapie, Urban & Fischer, 5. Auflage, 2006
- VI. Pschyrembel Wörterbuch Naturheilkunde und alternative Heilverfahren – Gondrom – 1996
- VII. Klingelhöfer, J.; Rentrop, M.; Klinikleitfaden Neurologie Psychiatrie, Urban & Fischer, 3. Auflage, 2003 S. 688-692
- VIII. Rothenhäusler, H.B.; Täschner, K.L.; Kompendium Praktische Psychiatrie, Springer-Wien – 2007 S. 375
- IX. Holsboer, F.; Gründer, G; Benkert, O.; Handbuch der Psychopharmakotherapie, Springer 2008, S. 628
- X. Skupy, H-H.; Das große Handbuch der Zitate, Bassermann, 1993, S. 820 - nach Cicero, Tusculanae Disputationes I, 38
- XI. Klinker, R.; H-C.Pape, Silbernagl, St.: Physiologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005 S. 810, 836-846
- XII. Silbernagl, S.; Despopoulos A.; Taschenatlas der Physiologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2003, 6. Auflage S. 333-335
- XIII. Estler, C.-J.; Pharmakologie und Toxikologie, 5. Auflage; Schattauer – 2000
- XIV. Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, B.; Starke, K.; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Elsevier, 9. Auflage 2005

- XV. Benkert, O.; Hippus H.; Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, Springer, 7. Auflage 2009
- XVI. Ruß, A.; Endres, S.; Arzneimittel pocket plus 2011, Böhm Bruckmeier, 7. Auflage
- XVII. Steigerwald, P.-A.; Arzneimittel Phytotherapie pocket, Börm Bruckmeier, 2. Auflage
- XVIII. Bäuml, S.; Heilpflanzen Praxis Heute, Urban&Fischer München, 1. Auflage, 2007
- XIX. Poeck, K.; Hacke, W.; Neurologie, Springer, 12. Auflage 2006
- XX. Klotz, U, Laux, G.; Tranquillantien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mBH Stuttgart, 2. Auflage
- XXI. H.-J. Möller, G. Laux, A. Deister: Duale Reihe Psychiatrie u. Psychotherapie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005
- XXII. Renz-Polster H. et al. Basislehrbuch Innere Medizin, Elsevier, 3. Auflage 2004
- XXIII. Neurath, M., A. Lohse: Checkliste Anamnese , Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006
- XXIV: Mayatepek E.: Pädiatrie, Elsevier 2007
- XXV: Rohde, A., Schaefer, C.: Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2006, 2. Auflage

## ***II. Internetquellen (Fachzeitschriften, Broschüren, Leitlinien)***

100. Piscidia Erythrina. Gemeiner Fischfänger.

<http://www.henriettesherbal.com/eclectic/madaus/piscidia.html> am 27.08.2010

101. Scopolamin

<http://de.wikipedia.org/wiki/Scopolamin> am 27.08.2010

102. Tranquilizer

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/tranquilizer> am 23.02.11

103. Roche Lexikon Medizin Online 5. Auflage

<http://www.gesundheit.de/lexika/medizin-lexikon/tranquilizer> am 28.08.10

104. Criteria for Panic Attack

<http://www.behavenet.com/capsules/disorders/panicattk.htm> am 27.08.2010

105. 5-HT receptor

[http://en.wikipedia.org/wiki/5-HT\\_receptor](http://en.wikipedia.org/wiki/5-HT_receptor) an 07.01.10

106. 5-HT-Rezeptor

<http://de.wikipedia.org/wiki/Serotonin-Rezeptor> am 07.01.10

107. CliniCum April 2004 - Mirtazapin: Stellenwert in der Depressionsbehandlung

[http://www.medizin-medien.info/mm/Mirtazapin\\_04\\_04.pdf](http://www.medizin-medien.info/mm/Mirtazapin_04_04.pdf) am 18.01.10

108. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review.

<http://ukpmc.ac.uk/articles/PMC2959081> am 23.02.11

109. "The International Classification of Sleep Disorders, Revised - Diagnostic and Coding Manual". 2001 edition

<http://www.esst.org/adds/ICSD.pdf> S. 18-20 am 23.02.11

110. Clobazam

<http://en.wikipedia.org/wiki/Clobazam> am 23.02.11

111. A pharmacological profile of clobazam (Mystan®), a new antiepileptic drug

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11530681> am 23.02.11

112. Dibondrin® liquid

<http://www.pharmazie.com/graphic/A/61/0-11361.pdf> am 26.03.2011

113. Hyperkinetisches Herzsyndrom

[http://de.wikipedia.org/wiki/Hyperkinetisches\\_Herzsyndrom](http://de.wikipedia.org/wiki/Hyperkinetisches_Herzsyndrom) am 23.02.11

114. Das Hyperkinetische Herzsyndrom

[http://www.moestel.de/artikel/herz\\_hkh.pdf](http://www.moestel.de/artikel/herz_hkh.pdf) am 23.02.11

115. Alcohol and benzodiazepines generate anxiety, panic and phobias.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1295099/> am 24.02.2011
116. Buch XXII: <http://www.studentconsult.de/content/default.cfm?Resource=3-437-44460-3&ID=HC001173> S. 75-81 am 24.02.2011
- 117: Buch XXII: <http://www.studentconsult.de/content/default.cfm?Resource=3-437-44460-3&ID=HC001580> S.160-161 am 24.02.2011
118. Buch XXII: <http://www.studentconsult.de/content/default.cfm?Resource=3-437-44460-3&ID=HC001355> S.115-117 am 24.02.2011
119. Buch XXII: <http://www.studentconsult.de/content/default.cfm?Resource=3-437-44460-3&ID=HC001299> S.105-106, 111-113 am 24.02.2011
120. Buch XXII: <http://www.studentconsult.de/content/default.cfm?Resource=3-437-44460-3&ID=HC005292> S.487-488 am 24.02.2011
121. Buch XXIV: <http://www.studentconsult.de/content/default.cfm?Resource=3-437-43560-4&ID=HC017038> S. 500-501 am 24.02.2011
122. Hashitoxikose und Symptome der Überfunktion  
<http://www.hashimotothyreoiditis.de/index.php/symptome/ueberfunktion>
123. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?  
<http://jama.ama-assn.org/content/287/11/1427.full>
124. Carcinoid syndrome  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Carcinoid\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Carcinoid_syndrome)
125. K.-o.-Mittel: Häufigkeit, Wirkungsweise, Beweismittelsicherung  
<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=64656> am 24.02.2011

126. Somatoforme Störungen und Funktionsstörungen

<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=54039> S. 48 am 26.03.2011

127. IUPHAR-Database: D<sub>2</sub>-Rezeptor - Eigenschaften

<http://www.iuphar->

[db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?familyId=20&objectId=215](http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?familyId=20&objectId=215)

am 25.03.2011

128. IUPHAR-Database: D<sub>3</sub>-Rezeptor - Eigenschaften

<http://www.iuphar->

[db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?familyId=20&objectId=216](http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?familyId=20&objectId=216)

am 25.03.2011

129. IUPHAR-Database: D<sub>4</sub>-Rezeptor - Eigenschaften

<http://www.iuphar->

[db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?familyId=20&objectId=217](http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ObjectDisplayForward?familyId=20&objectId=217)

am 25.03.2011

130. Benzodiazepines in anxiety disorders: managing therapeutics and dependence

<http://www.mja.com.au/public/mentalhealth/course/06norman.pdf>. am 25.03.2011

Austria-Codex-Online Zugang bereitgestellt nach kostenloser Registrierung bei [www.univadis.at](http://www.univadis.at)

Zugriff auf folgende Bücher bereitgestellt von Ebook-Library-Service der Medizinischen Universität Graz: XI, XII, XXI, XXIII

Zugriff auf zuvor erworbene Bücher über die Datenbank [Studentconsult.de](http://Studentconsult.de) des Verlags Elsevier: XIV, XXII, XXIV