

Einfluss von Diazepam auf die Leistungsfähigkeit
Metaanalyse experimenteller Studien an Patienten

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Michael Czaplik

aus
Köln

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Rolf Rossaint

Herr Universitätsprofessor
Dr. rer. nat. Stefan Uhlig

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juni 2008

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar

Inhaltsverzeichnis

1. EINFÜHRUNG	4
2. HINTERGRUND	5
2.1 Das Benzodiazepin Diazepam.....	5
2.2 Pharmakodynamik und Indikation.....	6
2.3 Pharmakokinetik	10
2.4 Diazepam und Leistungsfähigkeit.....	11
2.5 Zielsetzung der Arbeit.....	12
3. MATERIAL UND METHODEN	13
3.1 Literaturrecherche	13
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.3 Informationsextraktion	15
3.4 Datenverarbeitung	17
3.5 Exzerptbogen	18
4. ERGEBNIS	24
4.1 Exzerpierte Studien	24
4.1.1 Alle Medikamente	24
4.1.2 Diazepam als Wirkstoff	30
4.2 Ergänzung zum Gesamtdatenpool	33
4.2.1 Überblick über wesentliche Informationen	33
4.2.2 Qualitätskriterien.....	37
4.2.3 Zur Qualität der Studien.....	42
4.2.4 Zur Repräsentativität der Studien	42
4.3 Diazepam und Leistungsfähigkeit.....	42
4.3.1 Untherapierte Kranke vs. untherapierte Gesunde	46
4.3.2 Therapierte Kranke vs. untherapierte Kranke	47
4.3.3 Therapierte Kranke vs. untherapierte Gesunde	48
4.3.4 Therapierte Kranke vs. therapierte Gesunde	48
4.3.5 Metaanalytische Ergebnisse	48
4.3.5.1 Gesunde Probanden - Einmalapplikation	49
4.3.5.2 Gesunde Probanden – Mehrfachapplikation.....	56
4.3.5.3 Kranke Probanden - Einmalapplikation.....	59
4.3.5.4 Kranke Probanden - Mehrfachapplikation.....	61
5. DISKUSSION	63
5.1 Material und Methoden	63

5.2 Ergebnis	65
6. ZUSAMMENFASSUNG	69
7. LITERATUR	70
7.1 Nicht-experimentelle Veröffentlichungen	71
7.2 Exzerpierte Studien	73
7.3 Andere experimentelle Studien.....	77
8. DANKSAGUNG.....	90
LEBENS LAUF.....	91

1. Einführung

Sowohl aus epidemiologischen Studien als auch aus pharmakologischen Kenntnissen kennt man den Einfluss von Medikamenten auf verschiedene psychomotorische und kognitive Leistungen. Mit Hilfe der Summe verschiedener, unterschiedlich zu gewichtender Leistungstests kann man zum Beispiel Hinweise über die Fahrsicherheit erhalten. Auch wenn es bereits zahlreiche Studien in der Literatur gibt, die die Leistungsbeeinflussung durch Diazepam untersuchten, findet man kaum fundierte, konkrete Informationen zu Art, Intensität und vor allem Dauer der Leistungsminderung in Abhängigkeit verschiedener Parameter wie Dosis und Therapiedauer. Insbesondere zur Fragestellung der Fahrsicherheit eines mit Diazepam behandelten Patienten, der im Zentrum unseres Interesses steht, fehlen hier ausreichende gute Daten.

Es werden unterschiedliche Testverfahren, Untersuchungsdesigns, Studienqualitäten, Stichprobenumfänge, Dosierungen und sonstige Rahmenbedingungen in den verschiedenen publizierten Arbeiten verwendet, die jedoch überwiegend vergleichbare Leistungsbereiche untersuchen. Nicht nur aufgrund der jeweils geringen Stichprobenumfänge innerhalb der Experimente, sondern auch aufgrund der mitunter widersprüchlichen Ergebnisse, ist es zur Zeit nicht möglich, sich einen Überblick über die bestehenden Erkenntnisse zu verschaffen.

Ein Ziel dieser Arbeit soll es sein, Ärzten hilfreiche Informationen über das tatsächliche Risiko der Diazepam-Therapie zu geben. Ärzte sind nach deutscher Gesetzeslage dazu verpflichtet, den Patienten darüber aufzuklären, wenn seine Erkrankung oder seine Medikation seine Leistungsfähigkeit bzw. Fahrsicherheit beeinflussen.

Ein interessantes Ergebnis einer Dänischen Studie von Steentoft A et al. (50) ist, dass in 9% der untersuchten Blutproben von Autofahrern ein positiver Diazepam-Spiegel festgestellt wurde. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass entweder die ärztliche Aufklärung insuffizient ist oder die Patienten die ärztlichen Hinweise nicht beachten. Die Einschätzung des Gefahrenpotential dieser, unter dem Einfluss von Diazepam stehenden Patienten, ist also wichtig für die Sicherheit im Straßenverkehr.

Im ersten Schritt erfolgt daher die systematische Recherche nach allen bisher zu diesem Thema publizierten Arbeiten, dann die Aufnahme in eine selbst erstellte elektronische Datenbank zur Vermeidung doppelter Einträge und Katalogisierung. Im dritten Schritt werden die Inhalte der Studien, Experimente und Wirkungsbefunde nach einem festen Schema, der auf dem von Berghaus in seiner Bast-Studie (235) verwandten Exzerptbogen basiert, extrahiert, um so eine möglichst große Strukturgleichheit zu schaffen. Schließlich werden die jeweils zur Beantwortung der Fragestellungen geeigneten Experimente selektiert, gefiltert und mit Hilfe von SPSS statistische Analysen durchgeführt.

2. Hintergrund

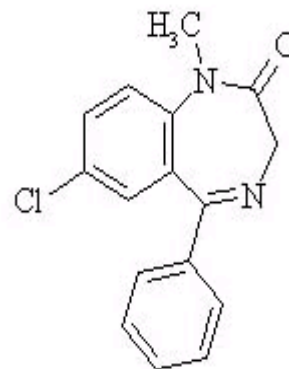
2.1 Das Benzodiazepin Diazepam

Diazepam ist ein 1,4-Benzodiazepin, das ein klassischer Vertreter der Anxiolytika (=Tranquillantien) ist.

Wie ein Faltblatt der Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren e.V. (8) (DHS) informiert, fänden sich Spuren von Benzodiazepinen und biochemisch verwandter Substanzen einerseits im tierischen und menschlichen Blut und andererseits auch in verschiedenen Pflanzen und Früchten, wie z.B. in Weizen und Kartoffeln. Das erkläre auch die Wirkung traditioneller Heilmittel, die schon lange vor der ersten Synthese des Wirkstoffes eingesetzt wurden. Seit es 1957 erstmals gelungen ist, Benzodiazepine zu synthetisieren, entwickelten sie sich im Laufe der Jahre zu den weltweit am häufigsten verordneten Arzneimitteln.

Im Informationsblatt wird weiter darüber berichtet, dass 10-17% der deutschen Bevölkerung im Verlauf eines Jahres mindestens einmal ein Benzodiazepinpräparat einnehmen und bei 1-2% der Erwachsenen sogar eine tägliche Einnahme über mindestens ein Jahr vorläge.

Abb 1: Diazepam



Der Preis für einen Behandlungstag mit Diazepam ist mit 6 Cent verhältnismäßig günstig. Laut Huber (11) sind Benzodiazepine die in Deutschland am häufigsten verordnete Arzneimittelgruppe. Ein zu dieser Aussage relevantes Ergebnis liefert eine dänische Studie von Steentoft A. et al. (50), in der festgestellt wurde, dass in 9% der untersuchten Blutproben von Autofahrern ein positiver Diazepam-Spiegel festgestellt wurde. Bemerkenswert ist ferner, so Huber (11), dass Benzodiazepine in weniger als 10% der Fälle von Psychiatern verordnet werden.

Gegliedert werden die Benzodiazepine beispielsweise nach ihrer Halbwertszeit (Estler (9)).

- Agonisten mit kurzer Halbwertszeit (2-9 Std), z.B.: Midazolam (Dormicum®)
- Agonisten mit mittellanger Halbwertszeit (8-20 Std), z.B. Tetrazepam (Musaril®)
- Agonisten mit langer Halbwertszeit (20 Std bis mehrere Tage), z.B. Diazepam (Valium®, u.a.)
- Antagonisten, z.B. Flumazenil (Anexate®)

Eine weitere Differenzierung kann nach dem Wirkeintritt erfolgen. Während beispielsweise Diazepam und Triazolam sehr rasch ihre Wirkung entfalten, tritt diese bei Oxazepam und Temazepam erst verzögert ein.

2.2 Pharmakodynamik und Indikation

Laut aktueller Roter Liste (7) findet Diazepam Anwendung bei folgenden Krankheitsbildern bzw. Symptomen:

„Akute und chronische Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände, Status epilepticus, Prämedikation vor chirurgischen und diagnostischen Eingriffen, Muskelverspannungen, Tetanus, Fieberkrämpfe.“

Durch die Verringerung der psychischen Wertung exogener und endogener Stimuli kommt es zu einer allgemeinen Dämpfung und einer Abnahme der Motivation sowie der geistigen Leistungsfähigkeit. In therapeutischen Dosierungen ist allerdings die hypnotische Wirkung der Anxiolytika geringer ausgeprägt als bei Sedativa und Hypnotika.

Die Reduzierung des Einflusses der exogenen und endogenen Stimuli auf höhere psychische Zentren bzw. ihre Verarbeitung erklärt sich durch die Abnahme der elektrischen Aktivität in den Gebieten der *Formatio reticularis* und des limbischen Systems in niedriger Dosierung. Durch die damit verbundene Distanzierung des Bewusstseins von äußeren und inneren Erlebnissen und die Erschwerung des Überspringens psychischer Alterationen auf das vegetative Nervensystem, die Lüllmann (1) als „psychovegetative Entkopplung“ bezeichnet, kommt es zu einer subjektiven Steigerung der Wohlbefindens. Eine antipsychotische Wirkung besitzen die Benzodiazepine im Gegensatz zu den Neuroleptika und Thymoleptika jedoch nicht, wie Fülgraff (10) schreibt.

In Hirnabschnitten, in denen GABA (γ -Aminobuttersäure) als wichtiger hemmender Transmitter fungiert, befinden sich Benzodiazepin-Bindungsstellen („Benzodiazepin-Rezeptor“) am GABA_A-Rezeptor, einem Subtyp des GABA-Rezeptors. Diese kommen besonders zahlreich im limbischen System vor, so dass dort der Hauptwirkort der Benzodiazepine zu finden ist. Die spezifische Bindungsstelle für Benzodiazepine, ein ligandengesteuerter Ionenkanal, besteht aus den Peptiduntereinheiten α , β , γ und δ und bildet einen Kanal für Chloridionen. Die Peptiduntereinheit β dient als Erkennungsstelle für GABA, die Untereinheit α ist eine modulatorische Bindungsstelle für die Benzodiazepine. Die GABA_A-Benzodiazepin-Bindungsstellen (α -Untereinheiten) weisen eine hohe Affinität zu den Benzodiazepinen auf. Nach der Besetzung einer Bindungsstelle erhöht sich allosterisch die Wirksamkeit von GABA. Die Bindung von GABA an den GABA-Rezeptor (β -Untereinheit) führt zu einer Steigerung der Öffnungswahrscheinlichkeit des Cl⁻-Kanals am GABA-Rezeptor, die zu einem vermehrten Einstrom von Chloridionen in die betroffene Nervenzelle führt. Durch den Anstieg des Membranpotentials der betroffenen Zelle kommt es folglich zur Hyperpolarisation. Aus diesem Wirkungsmechanismus wird deutlich, dass für die Wirkung der Benzodiazepine das Vorliegen von GABA vorausgesetzt wird und somit durch Gabe von GABA_A-Antagonisten oder durch eine Hemmung der GABA-Synthese die Benzodiazepin-Wirkung aufgehoben wird. Benzodiazepine haben keinen Einfluss auf die Freisetzung von GABA oder die Blockierung ihrer Wiederaufnahme. Während die bisher besprochenen Benzodiazepine als Agonisten am GABA_A-Rezeptor wirken, also die Wirkung von GABA fördern, gibt es darüber hinaus auch Antagonisten,

die praktisch keine intrinsische Aktivität aufweisen, z.B. Flumazenil. Zusätzlich gibt es Substanzen, die eine intermediäre Stellung einnehmen, wie beispielsweise Bretazenil und sogar sogenannte „inverse Agonisten“, die gegensätzlich zu den Agonisten wirken, indem sie die Wirkung von GABA hemmen, so dass die Öffnungswahrscheinlichkeit der Chloridkanäle eher abnimmt und die Zelle erregt wird (Depolarisation). Dies führt erwartungsgemäß zur Auslösung von Angst; als Beispiel für eine Substanz wäre hier Methyl-6,7-dimethyl-4-ethyl- β -carbolin-3-carboxysäure (DMCM) zu nennen.

Aus dem pharmakologischen Wirkprofil von Diazepam, einem der wichtigsten Vertreter der Benzodiazepine, ergeben sich verschiedene klinische Indikationen in der Neurologie, Inneren Medizin, Anästhesiologie, Notfallmedizin, Psychosomatik, Pädiatrie und vor allem der Psychiatrie. Aber auch andere klinische Fächer profitieren vom großen Wirkspektrum, so dass eine Vielzahl an Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen mit Diazepam - zumindest symptomatisch - therapiert werden.

In der Psychiatrie finden Benzodiazepine Anwendung bei der Behandlung von psychoreaktiven oder psychogenen Störungen. Dabei ersetzen diese Arzneimittel, keinesfalls psychotherapeutische Maßnahmen, sondern helfen nur, eine Distanzierung in akuten psychischen Belastungssituationen zu erreichen. Eine Behandlung von psychotischen Störungen ist wegen des Fehlens antipsychotischer Wirkungen auch nur in Kombinationstherapie mit Neuroleptika möglich.

Man sollte beachten, dass Benzodiazepine einen therapeutischen Stellenwert bei der Akuttherapie, weniger bei der chronischen Behandlung von Angstzuständen haben und dass man mit ihnen zwar symptomatisch, nicht aber kausal, psychische Störungen therapieren kann.

Eine Alkoholentzugstherapie kann durch Benzodiazepine unterstützt werden.

In der Anästhesie bzw. Chirurgie (oder auch Gastroenterologie) dienen Benzodiazepine der Prämedikation bei Narkose oder Sedierung vor diagnostischen Eingriffen (Endoskopien). In der Neurologie stellen Epilepsien eine Indikation für den Einsatz von Benzodiazepinen dar. Im allgemeinen lassen sich Benzodiazepine außerdem gegen Erregungszustände einsetzen, wie sie im Rahmen eines Herzinfarktes, eines Traumas oder anderer akuter Erkrankungen auftreten können. Unter strenger Indikationsstellung lassen sich durch den Einsatz von Diazepam auch schwere Schlafstörungen unterschiedlicher Ätiologie, sowie Muskelverspannungen positiv beeinflussen.

Unbehandelte Schlafstörungen beispielsweise bergen durchaus Gefahren. Immerhin geht aus einer Befragung von LKW-Fahrern durch H. Klein (12) hervor, dass 41,6% der Befragten von ermüdungsbedingten Beinaheunfällen, 20% von Sinnestäuschungen und 13% von Gedächtnisstörungen durch Ermüdung berichteten.

Erwartungsgemäß stehen den erwünschten Wirkungen auch einige unerwünschte Wirkungen gegenüber, die man sich überwiegend mit Hilfe der Wirkungsweise von Diazepam erklären kann.

Die Einmalgabe von Diazepam, bzw. die initiale Therapie mit diesem Arzneimittel bedarf einer gesonderten Diskussion. Anders als bei der Dosis- und damit Wirkungserhaltung des Medikamentes, wird der Diazepam-Spiegel im Blut des Patienten bzw. Probanden bei der Erstgabe abrupt angehoben, ohne dass sich die erwünschten Wirkungen sofort manifestieren. Damit treten hier, ähnlich wie bei der Applikation an gesunden Probanden, am Anfang lediglich unerwünschte Wirkungen auf. Auf ein anderes Problem weist die Packungsbeilage von Diazepam hin: „Am Morgen nach der abendlichen Anwendung können Überhangeffekte die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen“.

Estler (9) nennt Benommenheit, Müdigkeit, verlängerte Reaktionszeit, motorische Inkoordination und Ataxie als Nebenwirkungen. Darüber hinaus werden durch diese Effekte die geistigen und psychomotorischen Funktionen negativ beeinflusst, die Wirkung anderer Hypnotika und von Alkohol wird verstärkt, die Anzahl der Apnoephasen erhöht. Gelegentlich treten auch paradoxe Effekte wie Alpträume, Angst, Tachykardien, Schwitzen, Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit und Halluzinationen auf. Interessant ist, dass es durch Diazepameinnahme zu Gedächtnisstörungen kommen kann, die nicht ausschließlich mit der sedierenden Wirkung von Diazepam zu erklären ist, wie Gorissen ME, Eling PA (106) in einer experimentellen Studie feststellte. Eine längere Einnahmedauer birgt die Gefahr der Gewöhnung und Toleranzbildung, die schließlich in eine Abhängigkeitsentwicklung münden kann. Das Absetzen der Substanz sollte ebenso wie die Einnahme unter ärztlicher Begleitung erfolgen, da ein abruptes Absetzen erhebliche Risiken nach sich zieht.

So können Schlafstörungen, starke Erregungszustände mit innerer Unruhe, sowie schwere Angst- und Spannungszustände bis hin zu einer erhöhten Suizidneigung folgen.

Während bei regelmäßigem, therapiegemäßen Konsum gesundheitliche Schäden im Vordergrund stehen, unterscheiden sich die Folgen bei Missbrauch und Abhängigkeit von hohen Dosen nicht wesentlich von denen anderer Suchtformen. Zu ihnen gehören als Auswirkung der Einschränkung des Freundes- und Bekanntenkreises die soziale Isolation, Abnahme der sexuellen Bedürfnisse, Auftreten von Beziehungsproblemen und das Auftreten von Entzugssymptomen. Die Beschaffungskriminalität in Form von Diebstahl, Raub oder der Fälschung von Rezepten kann trauriger Ausgangspunkt einer kriminellen Karriere sein. Zudem stellt das vermehrte Auftreten von Verkehrsdelikten eine weitere Gefahr für die Allgemeinheit dar.

2.3 Pharmakokinetik

Unter therapeutischen Gesichtspunkten lassen sich Benzodiazepine laut Lüllmann (1) aufgrund ihrer verschiedenen Metabolismen in drei Gruppen aufteilen: Erstens „Prodrugs“, die erst im Organismus in pharmakologisch aktive Metaboliten überführt werden, z.B. Chlordiazepoxid, zweitens Substanzen, die selbst pharmakologisch aktiv sind und zusätzlich langsam über weitere wirksame Metaboliten abgebaut werden, z.B. Diazepam und drittens Substanzen, die selbst wirksam sind, aber rasch durch einen Schritt oder mehrere schnelle Schritte biologisch inaktiviert werden, z.B. Midazolam. Während Klasse 1 – Benzodiazepine für die Einleitung einer akuten Wirkung, z.B. Schlafinduktion ungeeignet sind, sind Klasse 3 – Benzodiazepine gerade hierfür (Schlafinduktion, Narkoseeinleitung) indiziert. Dementsprechend ist auch die Kumulationsneigung der Klasse 3 – Benzodiazepine gering.

Da Diazepam ein Vertreter der Klasse 2 ist, wird im folgenden besonders auf diese Klasse eingegangen. Vertreter der Klasse 2 verbinden einige Eigenschaften der beiden anderen Klassen miteinander. So zeichnen sie sich durch einen schnellen Wirkungseintritt, aber auch einer langen Wirkung aus. Die Ausgangssubstanz wird nämlich rasch in wirksame Metaboliten umgewandelt, die langsamer eliminiert werden als die Arzneimittel selbst und damit schnell für das Wirkbild verantwortlich werden. Gerade bei länger dauernder Therapie kumulieren bei diversen Anxiolytika dieselben Metabolite durch ihre hohe Eliminationshalbwertszeit, so dass sich identische Wirkprofile ergeben.

2.4 Diazepam und Leistungsfähigkeit

Aus pharmakologischem Wissen ist zu erwarten, dass unter der Wirkung von Diazepam mit Leistungsminderungen zu rechnen ist. Dies müssen die Patienten bei der Durchführung täglicher Aufgaben und speziell auch bei der Teilnahme im Straßenverkehr beachten.

Diese Erwartungen werden sowohl durch epidemiologische als auch durch experimentelle Studien bestätigt.

Während in Folge des – im Vergleich zu Alkohol – relativ geringen Auftretens von Straßenverkehrsunfällen unter Benzodiazepinwirkung aus epidemiologischer Sicht nur wenige Informationen vorliegen, sind experimentelle Untersuchungen bereits sehr häufig durchgeführt worden. Diazepam ist sicherlich der Wirkstoff, der bisher am häufigsten im Hinblick auf Leistungsfähigkeit untersucht wurde.

Die erste, auf eine Vielzahl von experimentellen Studien basierende Metaanalyse, die systematisch viele Einflussfaktoren berücksichtigt, wurde von Berghaus (235) durchgeführt. Obwohl in dieser umfangreichen Arbeit über 800 Publikationen mit mehr als 7.500 Experimenten exzerpiert wurden von denen 900 mit Diazepam erhoben wurden, beinhalteten lediglich fünf dieser Studien (auch) Experimente mit Patienten, während alle anderen auf die Applikation von Diazepam an gesunde Probanden beschränkt sind.

Die Untersuchung an Gesunden ist zweifelsohne von wesentlichem Wert, da hier sozusagen der „worst case“ untersucht wird. Sie ist vergleichbar mit der ersten Applikation des Medikamentes bei der initialen Behandlung, da keine Adaptation vorliegt und lediglich die Betrachtung der Nebenwirkungen erfolgt. Da keine Krankheitssymptome vorhanden sind, entfallen die „erwünschten Wirkungen“.

Hiermit wird aber die Realität nicht adäquat erfasst, nämlich das Vorliegen einer Krankheit, deren Symptome bereits selbst Leistungsminderungen einschließen.

Die Vorstellung könnte sein, dass durch das Medikament Diazepam jene Symptome, die zu einer negativen Beeinflussung der Leistung führen, therapiert werden. Auch wenn es gleichzeitig durch unerwünschte Wirkungen des Medikamentes zu einer Leistungsminderung kommen kann, könnten die positiven Effekte der erfolgreichen Therapie überwiegen und so der Patient von der Einnahme des Diazepams in Bezug auf seine psychomotorische Leistungsfähigkeit profitieren.

2.5 Zielsetzung der Arbeit

Wie bereits im vorherigen Kapitel erwähnt, wurden bereits einige Studien an Kranken durchgeführt und in der Metaanalyse von Berghaus (235) exzerpiert.

Da eine zu geringe Zahl an Studien an Kranken ausgewertet wurde, waren spezielle Fragestellungen hinsichtlich der Beeinträchtigung Kranker im Vergleich zu gesunden Probanden nicht möglich. Auf verschiedene Krankheiten, Dosierungen und eine eventuellen Adaptation konnte nicht eingegangen werden.

In der vorliegenden Arbeit wird daher zunächst nach weiteren Publikationen recherchiert, die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien genügen, um so die Datenbasis zu erweitern. Durch die systematische Extraktion von Inhalten soll erstmals eine, auf einer großen Zahl an Studien bestehende, Übersicht geschaffen werden, die anschließend statistisch bewertet wird.

Dabei geht es um die Beantwortung der Frage, ob Leistungsminderungen zu erwarten sind, von welchen Einflussfaktoren diese abhängig sind (Dosis, Krankheitsschwere, Dauer der Therapie) und welche Konsequenzen sich daraus für das Verschreibungsverhalten des Arztes und Verhalten des Patienten ergeben.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die Bearbeitung der Frage, von welchen Parametern die Leistungsbeeinträchtigung, auch im Hinblick auf die Fahrsicherheit, durch Diazepam-Einnahme abhängig ist. Dabei soll in erster Linie beantwortet werden, ob Patienten, die mit Diazepam therapiert werden, anders auf die Einnahme reagieren als Gesunde. Es soll also untersucht werden, ob die Minderung der Krankheitssymptome zu einer größeren Leistungssteigerung führen, als die unerwünschten Effekte des Wirkstoffs die Leistungsfähigkeit reduzieren. Darüber hinaus interessiert in diesem Zusammenhang auch die Frage der Gewöhnung. Gibt es nach Mehrfachapplikation von Diazepam eine Änderung der initialen Leistungsbeeinflussung? Unterscheiden sich hier Kranke von Gesunden? Zur Beantwortung dieser Fragen erscheint eine Metaanalyse der bisher publizierten Daten sinnvoll. Durch Zusammenlegung der Experimente werden größere Subgruppen geschaffen, deren Aussagekraft sich dadurch verbessert.

3. Material und Methoden

3.1 Literaturrecherche

Ziel war es zunächst, einen Überblick über die derzeitige Studienlage und Erkenntnisse bezüglich der Pharmakokinetik und der Beeinflussung psychomotorischer Fähigkeiten durch Diazepam zu bekommen.

Für diese Recherche wurden elektronische Datenbanken wie NLM Pubmed und Medline, sowie die Internetsuchmaschine Google und den Lokalkatalog der Zentralbibliothek für Medizin in Köln verwendet. Dabei kamen Suchparameter zustanden, die sich aus "Diazepam" und einem der interessierenden Leistungsbefunde oder Wirkbefunde zusammensetzten, wie zum Beispiel „psychomotor performance“, „encoding“, „reaction time“ oder „driving“. Zusätzlich wurde, um Tierversuche im Vorfeld auszuschließen, immer der Suchparameter „NOT animals NOT rats NOT mice NOT monkeys NOT horses“ angeschlossen. So lautete die wichtigste Suchaufforderung „diazepam AND ‚psychomotor performance‘ NOT animals NOT ...“.

Die in den gefundenen, relevanten Studien angegebenen Referenzen wurden dann wiederum auf Relevanz geprüft.

Zusätzlich wurden die Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen (BASt) auf relevante Informationen durchgesehen und teilweise kopiert.

Für die Verwaltung und Organisation der Quellen wurde ein eigenes Datenbankprogramm in Microsoft Access entwickelt, in dem folgende Datenfelder gepflegt wurden: Identifikationsnummer (Zahl), Buch (boolesch), Website (boolesch), Studie (boolesch), experimentell (boolesch), kopiert (boolesch), Studie bearbeitet (boolesch), exzerpiert (boolesch), in BAST enthalten (boolesch), Studie an Kranken (boolesch), Mehrfachgabe (boolesch), Einmalgabe (boolesch), sonstige Exzerpte, ausgeschlossen (boolesch) und jeweils als Text: Titel, Autoren, Kurzbeschreibung, Jahr, Verlag, Bemerkung, Standort, Zeitschrift, Band, Seiten und der vollständigen Abstrakt. Mit Hilfe dieser Datenbank wurde nicht nur die Verwaltung unsere Quellen erleichtert, sondern auch die Vermeidung der doppelten Bearbeitung von Quellen, insbesondere auch dann, wenn Studien in mehreren Zeitschriften erschienen sind. Darüber hinaus konnte durch Abfragen jederzeit ein Überblick darüber erstellt werden, welche und wie viele Studien zu welcher Thematik in der Datenbank vorlagen.

Insgesamt wurden mehr als 200 Studien aus den Jahren 1973 bis 2006 in den Datenbestand aufgenommen.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Während die Recherche nach Quellen zum Hintergrund unserer Arbeit keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben sollte, wurde bei der Suche nach experimentellen Studien, die Leistungsfähigkeit nach Einnahme von Diazepam untersuchten, versucht, alle Studien zu ermitteln und in die Datenbank aufzunehmen.

Dabei wurde auf vorher definierte Ein- und Ausschlusskriterien geachtet:

Einschlusskriterien:

- experimentelle, veröffentlichte Studie
- englische oder deutsche Sprache
- mindestens eine getestete Eigenschaft, die die Leistungsfähigkeit des Probanden beschreibt

Ausschlusskriterien

- Tierversuch
- fehlende Angaben von: Wirkstoff, Probandenzahl, Applikationsart, Dosis, Signifikanzniveau
- doppelte Veröffentlichungen
- unterschiedliche Medikation ohne medikamentendifferenzierte Darstellung der Ergebnisse

Da Berghaus bereits im Rahmen der BAST-Studie (235) „Arzneimittel und Fahrtüchtigkeit. Metaanalyse experimenteller Studien“, eine fast vollständige Recherche aller Studien, unter anderem mit der gleichen Fragestellung durchgeführt hat, konnte die Recherche im Wesentlichen auf die Jahre 1995-2006 beschränkt werden. Lediglich bezüglich der Applikation von Diazepam an Kranke wurde der Zeitraum nicht eingeschränkt, so dass hier Studien von 1973 bis 2006 gefunden werden konnten. Die bereits in der BAST-Studie enthaltenen Studien wurden durchgesehen und in unserer

Datenbank mit „in BAST enthalten“ und „bereits exzerpiert“ markiert, um sie nicht doppelt zu erfassen.

3.3 Informationsextraktion

Alle anderen von mir gefundenen Studien, insgesamt 37, wurden mit Hilfe eines von Berghaus entwickelten und von mir für das aktuelle Projekt geringfügig modifizierten Bogens (siehe Anlage) exzerpiert. Zwei dieser Studien wurden randomisiert ausgewählt und zur Kontrolle und zur Verifizierung der Objektivität von zwei Personen unabhängig voneinander bearbeitet und eine exakte Übereinstimmung des Ergebnisses festgestellt. Der Exzerptbogen „Arzneimittel und psychophysische Leistung“ (siehe Kapitel 3.5) besteht aus drei Teilen, die bei der elektronischen Erfassung später drei Dateien bilden. Der erste Teil, bestehend aus der ersten Seite, beschäftigt sich mit Informationen zur **Studie**, wie Autoren, Titel, Fundort, Fragestellungen und dem Studiendesign mit Form, Blindbedingungen, Randomisierung und Zahl der Experimente. Zur Fragestellung 1 wurden von mir drei Schlüssel hinzugefügt:

- (7) Kranke Probanden vs. Gesunde
- (8) Behandelte Kranke vs. unbehandelte Kranke
(unbehandelt heißt, auch kein Placebo)
- (9) unbehandelte Kranke vs. unbehandelte Gesunde

Die zweite bis fünfte Seite beschäftigt sich mit den durchgeführten **Experimenten**. Für jede Studie gibt es daher pro Experiment je ein Exemplar dieser 2.-5. Seite. Hier werden Informationen zur Experimentalstichprobe, Geschlechterverteilung, Altersverteilung, Anamnese und Intensität der vorliegenden Erkrankung, Bildung/Beruf der Probanden, Selektionskriterien ungeeigneter Probanden, Repräsentanzen, sowie Informationen zur Gabe der Medikamente und Wirkungsbefundermittlung gegeben. Wurde eine Gruppe, zu der verschiedene Daten angegeben wurden, wie zum Beispiel Durchschnittsalter, minimales und maximales Gewicht, etc. anschließend gleichmäßig in Untergruppen geteilt, so wurden diese Angaben, sofern im Text nicht andere Angaben dazu zu finden waren, auch für die Untergruppen übernommen.

Bei der Einstufung der Intensität der Erkrankung konnte lediglich bei der Angststörung, bzw. generalisierten Angsterkrankung, aufgrund des meist angegebenen Wertes für die Hamilton Anxiety Scale (HAM-A), eine Zuordnung vorgenommen werden. Dabei wurde

HAM-A ≥ 18 als mittlere, HAM-A ≥ 30 als schwere Intensität definiert. Bei anderen vorliegen Erkrankungen, wie Alkoholismus, Neurosen, Phobien, präoperative Angst und prämenstruellem Syndrom, konnte in der Regel keine Einstufung vorgenommen werden.

Oftmals wurde, insbesondere bei den Studien an Kranken, weder eine feste Dosierung, noch ein festes Schema verwendet, sondern die Applikation an klinischen Parametern orientiert. In dem Fall habe ich für die Applikationshäufigkeit den Wert 9 („verschieden“) und als Dosis die mittlere Tagesdosis angegeben.

In einigen Studien wurden nicht nur Vergleiche mit Placebo durchgeführt, sondern auch mit Nullwert oder mit den mituntersuchten Substanzen als Referenzwert. Sofern Placebovergleiche vorlagen, wurden diese Ergebnisse verschlüsselt, andernfalls Vergleiche mit dem Nullwert.

Dem Schlüssel (59) Wirkungsbefundermittlung wurden zwei neue Werte hinzugefügt, um auch experimentbezogen diese Daten zuordnen zu können:

(5) Kranke vs. Gesunde

(6) behandelte Kranke vs. unbehandelte Kranke
(unbehandelt heißt, auch kein Placebo)

Die letzte Seite beinhaltet die Verschlüsselung der Wirkungsbefunde. Die in den Experimenten durchgeführten Tests wurden in einem von Berghaus aufgebautem Schlüsselkatalog gesucht, bei Nichtvorhandensein hinzugefügt, und deren Kurzbezeichnung, die Zuordnung zu einem Leistungsbereich und das Ergebnis mit +1, -1 oder 0 hier eingetragen. Testergebnisse, die einen offensichtlich negativen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit haben, wie zum Beispiel Reaktionszeit oder Merkschwäche wurde mit -1 verschlüsselt, Testergebnisse, deren Einfluss unklar war, wie zum Beispiel Herzfrequenz oder Blutdruck, mit -1 für Erniedrigung und +1 für Erhöhung des Wertes. Wirkungsbefunde, die nicht explizit als signifikant mit $p \leq 0,05$ bezeichnet wurden, sondern vielmehr als „Tendenz“ oder „Beeinflussung“, wurden als nicht signifikant angenommen und entsprechend mit einer Null im Wirkungsbefund verschlüsselt. Um Studien, die viele Experimente, bzw. viele Wirkungsbefunde enthielten, nicht übermäßig zu gewichten, wurde versucht, ähnliche Tests, die gleiche Resultate ergaben, möglichst zusammenzufassen. Lediglich bei unterschiedlichen Testergebnissen konnte eine Zusammenfassung nicht vorgenommen werden. Zu jedem Experiment wurde auf diese

Weise mindestens ein Wirkungsbefund verschlüsselt. Die im Katalog (Auszug siehe Anlage) aufgeführten Leistungsbereiche gliedern sich auf in:

- 01: Tracking
- 02: Psychomotorische Leistungen
- 03: Reaktionszeit
- 04: visuelle Funktionen
- 05: Fahr-Simulator / Fahrt
- 06: Aufmerksamkeit
- 07: geteilte Aufmerksamkeit
- 08: En-, Decoding
- 09: Befindlichkeit
- 10: physiologische Maße

Ließ das Studiendesign aufgrund unvollständiger Erfüllung der Einschlusskriterien nur das partielle Exzerpieren der Ergebnisse zu, so wurden nur Teilauszüge angefertigt. Studien, die sich mit der Gabe von Alkohol und Diazepam beschäftigten, wurden teilweise exzerpiert, sofern auch Ergebnisse zur Alleinapplikation von Diazepam vorlagen.

3.4 Datenverarbeitung

Für die Datenerfassung von Studienergebnissen zur Leistungsbeeinträchtigung nach Einnahme von Diazepam wurde zunächst eine von mir in Excel entwickelte Datenbank verwendet, die im Wesentlichen die im Exzerptbogen (siehe Kapitel 3.5) enthaltenen Felder beinhaltete und später in die von Berghaus erstellte SPSS-Datenbank, in der bereits die Befunde experimenteller Studien der Jahre 1965-1994 eingetragen waren, übertragen. Diese Datenbank wurde so um die Studien der Jahre 1995-2006, sowie einiger Studien zur Applikation von Diazepam an Kranke aus den Jahren 1965-94 erweitert.

3.5 Exzerptbogen

Der Exzerptbogen besteht aus folgenden sechs Seiten:

Exzerpt "Arzneimittel und psychophysische Leistung"

Allgemeine Angaben zur Studie

Identifikation:

- (1) Id.Nr.....
- (2) Autoren
- (3) Titel
- (4) Fundort (Zeitschr., Band, Seite)
- (5) Veröffentlich. Jahr

Behandelte Probleme:

(6) Fragestellung 1:

(1) Studie über einzelnes Medikament, (2) Vergleich verschiedener Medikamente, (3) Vergleich verschiedener Dosierungen eines einzelnen Medikamentes, (4) Medikament und Alkohol, (5) Medikament und sonst. Einflüsse, (6) Vergleich verschiedener Zeitpunkte nach Einnahme, (7) Vergleich verschiedener Probandengruppen, (9) sonst. Fragestellung.....

(7) Fragestellung 2:

Klassifikation siehe Fragestellung 1.

Zusätzlich: (0) keine zweite Fragestellung.....

(8) Spezifische Themen, soweit nicht aus Titel bzw. Fragestellung 1 oder 2 ersichtlich

Studiendesign

(9) Studienform:

(1) cross-over, (2) matched pairs, (3) Vergleichsgruppe ohne "Matchen", (4) sonstiger Vergleich

(10) Blindbedingungen:

(1) single blind, (2) double blind, (3) bekannte Medikation, (8) k.A., (9) Sonstiges

(11) Randomisierung:

(0) ohne Relevanz, (1) ja, (2) nein, (8) k.A.,

(12) Anzahl der Experimente in der Studie:

Experimentalstichprobe:

(13) Laufende Nr. eines Experiments innerhalb der Studie:

(14) Umfang der Experimentalstichprobe:

direkte Verschlüsselung, (888) k.A.

(15) Festlegung des Stichprobenumfangs:

(1) über Alpha, β , Effektgröße, (2) Gesamtheit gemäß Definition (8) ohne Angabe, (9) Sonstige Festlegung

Geschlecht der Probanden:

(888) k.A.

(16) Anzahl männl. ...

(17) Anzahl weibl. ...

Alter der Probanden:

(000)

(18) Minimum

(19) Maximum

(20) Mittelwert

(21) Bildung/Beruf der Probanden:

(0) ohne Relevanz, (1) überwiegend Studenten, (2) überwiegend Berufskraftfahrer (3) überwiegend Piloten, (4) überwiegend eine Berufsgruppe, (5) verschiedene Berufe, (8) k. A., (9) Sonstiges

(22) Anamnese der Probanden:

(1) gesund, (2) akut krank zur gegebenen Medikation, (3) chronisch krank zur gegebenen Medikation, (4) akut und chronisch krank, (5) gesunde und kranke Patienten, (6) krank nicht zur geg. Medikation (9) Sonstiges

(23) Intensität der Erkrankung:

(1) nicht krank, (2) leicht, (3) mittel, (4) schwer, (8) keine genaueren Angaben

Selektion ungeeigneter Probanden:

(0) ohne Relevanz, (1) ja, durch Nachfrage, (2) ja, durch ärztl. Untersuchung ohne genaue Angabe, (3) ja, durch ärztl. Untersuchung mit genauer Angabe, (4) ja durch Laborparameter (Blut, Urin, Tests), (5) durch Testdesign, (8) k.A., (9) sonst. Selektion

(24) bzgl. anderer Krankheiten ...

(25) bzgl. Alkoholkonsum

(26) bzgl. anderer Drogen

(27) bzgl. Hörvermögen

(28) bzgl. Sehvermögen

(29) bzgl. fehlender Verkehrsteilnahme (≤ 100.000 km bisher)

(30) bzgl. Übermüdung

(31) bzgl. sonstiger testbeeinflussender Faktoren

(32) Repräsentanz bzgl. Pkw-Fahrer (mind. 1 Kriterium):

(1) ja, (2) nein, (8) k.A., (0) ohne Relevanz

(33) Repräsentanz bzgl. Bevölkerung (mind. 1 Kriterium):

(1) ja, (2) nein, (8) k.A., (0) o.R.

(34) Repräsentanz bzgl. Krankheit (mind. 1 Kriterium):

(1) ja, (2) nein, (8) k.A., (0) o.R.

(35) Repräsentanz bzgl. Medikamentenkonsum (mind. 1 Kriterium):

(1) ja, (2) nein, (8) k.A., (0) o.R.

(36) sonstige Repräsentanz:

(1) ja, (2) nein, (8) k.A., (0) o.R.

(37) Einübung in die Testverfahren:

(1) ja, (2) nein, (8) k.A., (0) o.R.

Medikamente und Applikation:

(8) Verabreichtes Medikament:

Verabreichte Wirkstoffe:

(39) Wirkstoff 1:

(40) Wirkstoff 2:

(41) Wirkstoff 3:

(Leertasten für fehlende Wirkstoffe)

Dosierung der Wirkstoffe falls in mg/kg Körpergewicht angegeben:

in mg/kg/ (letzte Gabe des Wirkstoffes vor dem Test) (42) Wirkstoff 1..

(Leerzeichen, wenn k.A. in mg/kg Körpergew.) (43) Wirkstoff 2..

(44) Wirkstoff 3..

falls nicht in mg/kg Körpergewicht angegeben:

in mg (letzte Gabe des Wirkstoffes vor dem Test) (45) Wirkstoff 1

(46) Wirkstoff 2

(47) Wirkstoff 3

(48) Mittleres Körpergewicht (in kg) Männer:

(888) k.A.; (000) keine Männer in der Stichprobe

(49) Mittleres Körpergewicht (in kg) Frauen:

(888) k.A.; (000) keine Frauen in der Stichprobe

(50) Mittleres Körpergewicht (in kg) Männer und Frauen:.....

(51) Applikationsart:

(1) oral, (2) i.v., (3) i.m., (4) Supp., (5): (1)+(2), (6) Rauchen,
(8) k. A., (9) Sonstiges

(52) Verabreichungsdauer vor dem Experiment:

(1) Einzelgabe, (2) Kurzzeit (_ 1 Woche), (3) Mittelzeit (_ 1 Monat),
(4) Langzeitgabe (_ 1 Jahr), (5) Dauergabe, (8) k.A., (9) Sonstiges

(53) Applikationshäufigkeit pro Tag (in Vielfachen der letzten Dosierung vor Experiment (38)):

(0) Einzelgabe, (1) - (7): 1 x Dosis ... 7 x Dosis, (8) k. A.,
(9) 8 x und mehr

(54) Letzte Applikation vor Tests:

(0) - (24): 0 Uhr - 24 Uhr, (25) morgens, (26) mittags, (27) nachmittags
(28) abends, (29) nachts, (88) k.A., (99) Sonstiges

(55) Zeitdifferenz zwischen letzter Medikation und Testbeginn:

in Minuten

(56) Gesamttestdauer:

in min.: , (888) k.A.

(57) Compliance:

(1) durch Nachfrage, (2) über Einnahmemedium, (3) mit Blut-/Urinprobe,
(4) Einnahme unter Aufsicht, (5) Wirkungskontrolle im Zusammenhang mit
den Tests, (8) k.A., (9) Sonstiges

(58) Wirkstoffkonzentration in Blut/Min:

(1) angegeben
(2) nicht angegeben

(59) Wirkungsbefundermittlung:

(1) gegenüber Placebo, (2) gegenüber Leerwert, (3) gegenüber Vergleichs-
gruppe bei nicht cross-over Design, (4) Referenzmedikation, (8) k.A.,
(9) Sonstige

Referenzwirkstoff (nicht 2. Wirkstoff, der evtl. getestet wurde):

(60) Name:

(61) Dosis:

Match-Kriterien bei matched-pairs:

(0) ohne Relevanz, (1) ja, (2) nein, (8) k.A.

(62) Alter

(63) Geschlecht

(64) Bildung

(65) Fahrerfahrung ...

(66) Sonst.

WIRKUNGSBEFUNDE

Wirkungsbefund:

Leistungsbereich:

Subbereich:.....

Aufgabe (gemäß Testsammlung):

Ergebnis:

(-1) 5 % signif. verschlechtert, (0) kein Unterschied, (1)

5 % signif. verbessert

Wirkungsbefund:

Leistungsbereich:.....

Subbereich:.....

Aufgabe (gemäß Testsammlung):

Ergebnis:

(-1) 5 % signif. verschlechtert, (0) kein Unterschied,

(1) 5 % signif. verbessert

Wirkungsbefund:

Leistungsbereich:

Subbereich:.....

Aufgabe (gemäß Testsammlung):

Ergebnis:

(-1) 5 % signif. verschlechtert, (0) kein Unterschied,

(1) 5 % signif. verbessert

Wirkungsbefund:

Leistungsbereich:.....

Subbereich:.....

Aufgabe (gemäß Testsammlung):.....

Ergebnis:

(-1) 5 % signif. verschlechtert, (0) kein Unterschied,

(1) 5 % signif. verbessert

(bis maximal 20 Wirkungsbefunde verschlüsseln)

4. Ergebnis

Als Grundlage für die Erstellung der Metaanalyse wurden 37 Studien mit insgesamt 430 Experimenten exzerpiert und in einer SPSS-Datenbank verschlüsselt. Zunächst wurden die auf diese Weise gewonnenen Datensätze auf verschiedene, insbesondere qualitative Merkmale metaanalytisch betrachtet und anschließend mit der bereits existierenden Datenbank von Berghaus vereinigt, um die Daten auf spezielle Fragestellungen hin zu analysieren. Wichtig ist dabei die Trennung der Begriffe **Studien**, **Experimente** und **Wirkungsbefunde**, wie sie bereits im Methodenteil eingeführt wurden.

4.1 Exzerpierte Studien

4.1.1 Alle Medikamente

Die folgende Tabelle zeigt die Zuordnung der exzerpierten Studien zu den Jahresintervallen 2006-2000, 1999-95, 1994-90 und vor 1990.

Tabelle I: Veröffentlichungsjahre

	Häufigkeit	
	absolut [n]	relativ [%]
bis 1989	7	18,9
1990 bis 1994	4	10,8
1995 bis 1999	13	35,1
2000 bis 2006	13	35,1
Gesamt	37	100,0

Publikationszeitraum der Exzerpte

Mehr als 70% aller exzerpierten Studien sind also aus den Jahren nach 1994. Das lässt sich dadurch erklären, dass die überwiegende Zahl an Studien bereits von Berghaus in die BAST-Studie aufgenommen wurde. Die innerhalb der Studie entwickelte Datenbank

bezeichne ich im Folgenden kurz als „ESMeFa“ (= „Datenbank der **E**xperimentellen Studien zur **M**edikamentenwirkung auf die **F**ahrsicherheit“).

Die meisten Studien verglichen in ihrer Fragestellung verschiedene Medikamente miteinander (44,2%), gefolgt vom Vergleich verschiedener Testzeitpunkte (19,2%), von Studien eines einzelnen Medikamentes (11,5%) und dem Vergleich verschiedener Dosierungen (9,6%).

Die hier interessierende Frage bezüglich des Vergleichs kranker und gesunder Probanden im Hinblick auf eine unterschiedliche Wirkung von Diazepam wird bei den erfassten Fragestellungsschlüsseln nicht direkt aufgeführt. Vielmehr ist es hier notwendig, die durchgeführten Experimente innerhalb der Studien auf ihre Inhalte und ihre Fragestellungen hin zu betrachten.

Tabelle II: „Anamnese“ der Probanden in den Experimenten

	Häufigkeit	
	absolut [n]	relativ [%]
Gesund	330	76,7
Akut Kranke zur Medikation	4	0,9
Chron. Kranke zur Medikation	28	6,5
Gesunde und Kranke	68	15,8
Gesamt	430	100,0

Fast ein Viertel (23,3%) aller von mir neu exzerpierten Experimente betrachten nicht ausschließlich gesunde Probanden, sondern akut Kranke (0,9%), chronisch Kranke (6,5%), sowie Gesunde und Kranke (15,8%). Diese Experimente sind also hinsichtlich der Fragestellung unserer Arbeit von besonderer Relevanz. Die bereits in der ESMeFa enthaltenen Studien untersuchten in 93,0% der Fälle Gesunde, in 0,5% der Fälle akut Kranke, in 4,5% der Fälle chronisch Kranke und in den übrigen Fällen Gesunde und Kranke oder akut und chronisch Kranke.

Vor der Auswertung der Studien bzw. Experimente oder Wirkungsbefunde sollte man auch kritisch ihre Qualität analysieren. Qualitätsmerkmale sind unter anderem Studienform, Blindbedingungen, Randomisierung und Probandenzahl.

Tabelle III: Studienformen

	Häufigkeit	
	absolut [n]	relativ [%]
cross-over	21	56,8
Vergleichsgruppe ohne „Matchen“	15	40,5
Sonstiger Vergleich	1	2,7
Gesamt	37	100,0

Mehr als die Hälfte der Studien (56,8%) wurde im „cross-over“-Design durchgeführt, 40,5% von ihnen durch Vergleichsgruppen ohne „Matchen“.

Bezüglich der Blindbedingungen zeigten sich lediglich eine diskrete Tendenz zur qualitativen Verschlechterungen der Studien; 97,0% der Studien, die im Rahmen des BAST-Projektes exzerpiert wurden, erfolgten double blind (1,2% single blind), während dieses hohe Qualitätsmerkmal bei den von mir neu exzerpierten Studien leicht rückläufig auf 90,6% (5,4% single blind) war. Allerdings wurden bei insgesamt 13,5% aller ausgewerteten Arbeiten keine Angaben zu den Blindbedingungen gefunden. Lässt man die Studien außer Betracht, die keine Angaben bezüglich der Randomisierung gemacht haben (24,3%), so lag der Anteil randomisierter Studien nach wie vor bei 93%.

Drei Viertel aller Studien konnten in 1-10 Experimente unterteilt werden (75,7%), das deckt sich auch mit den vorher schon in der ESMaFa enthaltenen Studien (70,9%), 13,5% aller Studien bestanden jedoch aus mehr als 20 Experimenten (vorher 7,2%).

Es ist folglich wichtig bei der Auswertung verschiedener Kriterien und Merkmale darauf zu achten, zwischen dem Begriff des Experimentes und dem Begriff der Studie zu

unterscheiden. Im Folgenden wird auf verschiedene Kriterien eingegangen, die Experiment-bezogen ausgewertet wurden.

Die Probandenzahl als weiteres wichtiges Qualitätsmerkmal einer Studie, die ich zunächst betrachte, ist nicht Studien-bezogen, sondern Experiment-bezogen hinterlegt, da sie in verschiedenen Experimenten einer Studie durchaus unterschiedlich sein kann. Leider werden viele Experimente aus organisatorischen und finanziellen Gründen mit einer geringen Anzahl an Probanden durchgeführt. Dies führt dazu, dass interkollektive Inkongruenzen und andere externe Fehlerquellen einen großen Einfluss auf das Ergebnis haben können. Aussagen zur Signifikanz sind oftmals schwierig, allenfalls Tendenzen beschreibbar.

Etwa zwei Drittel aller Experimente wurde mit 10 bis 15 Probanden durchgeführt (64,2%), nur 12,8% mit weniger als 10 Probanden und 23,0% mit mehr als 15 Probanden, wobei auch Studien mit mehr als 100 Probanden (0,5%) durchgeführt wurden, wie aus folgender Tabelle hervorgeht:

Tabelle III: Probandenanzahl

	Häufigkeit	
	absolut [n]	relativ [%]
bis 10	55	12,8
11 bis 15	276	64,2
16 bis 50	41	9,5
51 bis 100	56	13,0
Mehr als 100	2	0,5
Gesamt	430	100,0

Anzahl der untersuchten Probanden in den exzerpierten Studien

Sofern in einer exzerpierten Studie auch verwertbare Ergebnisse zu anderen Wirkstoffen als Diazepam vorlagen, wurden auch diejenigen Experimente entsprechend bearbeitet. Dadurch konnten insgesamt 191 Experimente zu Diazepam (=44,4%) und weitere 239 zu anderen Wirkstoffen, vor allem Zopiclon (8,8%), Ethanol (7,0%) und

Oxazepam (6,7%) aufgenommen werden. Dabei wurde lediglich in 9,5% der Fälle die Dosis gewichtsadaptiert gewählt. Auch in der ESMeFa wurde lediglich in 9,8% aller Experimente eine gewichtsadaptierte Applikation der untersuchten Wirkstoffe gewählt. Gerade in Studien, die sowohl männliche als auch weibliche Probanden gleichzeitig untersuchen, führt dies zu einer recht unterschiedlichen Wirkstoffkonzentration im Blut, bzw. im Körper, da Frauen im Mittel ein geringeres Körpergewicht aufweisen als Männer. Eine gewichtsunabhängige, fixe Dosierung entspricht auf der anderen Seite allerdings eher dem häufig üblichen Verschreibungsverhalten der Ärzte. Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings wiederum die Tatsache, dass in der Realität ausschließlich kranke Probanden (= Patienten) therapiert werden und nicht gesunde, wie in der Vielzahl der exzerpierten Studien üblich (siehe unten).

In 2,6% der Experimente wurde die Dosierung durch klinische Parameter gesteuert, d.h. die Dosierung wurde sukzessiv gesteigert, bis eine Besserung der klinischen Symptomatik erreicht wurde. Der Zielparameter war in vielen Fällen das subjektive Wohlbefinden des Patienten, beispielsweise die Besserung seiner Angstsymptomatik oder auch die Auswirkungen auf Kreislaufparameter.

In fast allen Experimenten wurden die Wirkstoffe oral verabreicht (99,1%), nur vereinzelt auch intravenös (0,7%) oder als Suppositorium (0,2%). Im Falle der nicht-oralen Applikation handelte es sich ausschließlich um Experimente an akut und chronisch Kranken.

Größtenteils handelte es sich bei den Experimenten um Einzelgaben (83,3%), 8,6% der Experimente testeten mittellange Gaben zwischen einer Woche und einem Monat, 5,3% Kurzzeitgaben von unter einer Woche und in nur 2,3% der Experimente wurde der Wirkstoff länger als ein Monat verabreicht. Alle Studien, die sich mit Mittellang- und Langzeitgaben von länger als einer Woche beschäftigten, wurden an Kranken durchgeführt, 91,3% aller Einzelgaben erfolgten an Gesunden.

Tabelle IV: Verabreichungsdauer

	Häufigkeit	
	absolut [n]	relativ [%]
Einzelgabe	358	83,3
≤ 1 Woche	23	5,3
≤ 1 Monat	37	8,6
≤ 1 Jahr	10	2,3
k.A.	2	,5
Gesamt	430	100,0

Untersuchte Verabreichungsdauer in den neu exzerpierten Experimenten unter Einbeziehung aller applizierten Wirkstoffe

Mehr als die Hälfte aller Experimente wurden nach bis zu vier Stunden nach Wirkstoffapplikation durchgeführt (57,7%), 29,3% der Experimente nach mehr als vier Stunden. Bei 13,0% der Experimente fehlt die Angabe zum Testzeitpunkt.

In fast allen Experimenten (95,8%) wurde der Einfluss des verabreichten Wirkstoffs mit Placebo verglichen, in nur wenigen Fällen mit dem Leerwert (3,0%) oder einer Vergleichsgruppe (0,5%).

In einem Viertel aller Experimente, zu denen Angaben zum mittleren Alter der Probanden vorlagen, wurden Probanden untersucht, die 22 bis 27 Jahre alt waren (25,0%), in ungefähr einem weiteren Viertel (27,7%) wurden 28- bis 50-Jährige und in einem dritten Viertel (26,4%) über 70 Jahre alte Probanden untersucht. In den meisten Fällen lagen allerdings keine Informationen zum Altersmittelwert vor (65,6%). Die genaue Gliederung kann folgender Tabelle entnommen werden.

Tabelle V: Altersmittelwert

		Häufigkeit			
		absolut	relativ	Gültige Werte	kumuliert
Gültig	Jugendliche 16-21j	13	3,0	8,8	8,8
	22 bis 27 Jahre	37	8,6	25,0	33,8
	28 bis 50 Jahre	41	9,5	27,7	61,5
	51 bis 70 Jahre	18	4,2	12,2	73,6
	über 70 Jahre	39	9,1	26,4	100,0
	Gesamt	148	34,4	100,0	
Fehlend	k.A.	282	65,6		
Gesamt		430	100,0		

Alterverteilung der Probanden, die in den exzerpierten Studien untersucht wurden

Zu bemängeln bei der Betrachtung der Altersverteilung ist, dass überwiegend unter 50jährige (61,5%) untersucht wurden, während die Patienten, die in der Realität überwiegend als Patienten von einer Therapie betroffen sind, nämlich die älteren Menschen, gar nicht repräsentativ erfasst werden.

4.1.2 Diazepam als Wirkstoff

Im folgenden werden nun die Experimente betrachtet, die mit dem Wirkstoff Diazepam durchgeführt wurden, das betrifft 36 der 37 neu exzerpierten Studien, bzw. 191 der 430 Experimente. Auch wenn der Unterschied zwischen der Anzahl der gefilterten Experimente und der Anzahl der Studien sehr groß erscheint ist die Erklärung einfach. Zahlreiche Studien beschäftigten sich, wie weiter oben bereits beschrieben, mit dem Vergleich verschiedener Medikamente und nicht mit Diazepam allein. Bei der Filterung nach Wirkstoffgabe fallen all diese Datensätze dann weg, so dass lediglich 44% der Experimente übrig bleiben, während bis auf eine alle Studien weiter Berücksichtigung finden.

Betrachtet man Qualitätsmerkmale der neu exzerpierten Studien über Diazepam, so erkennt man einen recht hohen Standard. 55,6% aller Studien wurden in einer „cross over“ - Studienform durchgeführt, davon 90,0% doppelt und 5,0% einfach blind. Die mittels Vergleichsgruppe durchgeführten Studien erfolgten in zwei Drittel der Fälle (66,7%) doppelt und in 6,7% der Fälle einfach blind. Die Vorteile der cross over - Studienform liegt darin, dass beide Therapiegruppen optimal strukturgleich sind und dass man wesentlich weniger Probanden benötigt als bei einer Studie, in der zwei unabhängige Gruppen verglichen werden. Allerdings ist gerade die Unabhängigkeit der Gruppen in der auf Vergleichsgruppen basierenden Studienform einer ihrer Vorteile. Zur Vermeidung von Überhangseffekten ist allerdings bei der Durchführung einer cross over - Studie eine ausreichend lange therapiefreie Phase (wash out) notwendig. Die Realisierung dieser Studienform ist also nicht bei allen Krankheitsbildern möglich und oftmals auch nur sehr schwierig umzusetzen, so dass sie häufiger zur Untersuchung gesunder Probanden eingesetzt wird. Auch die Durchführung von doppelt blinden Studien ist insbesondere bei kranken Probanden häufig nicht möglich. Gerade bei akut Kranken und bei klinisch adaptierten Dosierungen ist es für die erfolgreiche Therapie oft notwendig, dass der behandelnde Arzt das Medikament kennt und ordnungsgemäß anwenden kann.

Auch wenn eine Placebo-kontrollierte Fallstudie die wohl beste Untersuchungsform ist, so ist dies nicht immer möglich, beispielsweise um Patienten nicht zu gefährden, die einer Therapie mit einem geeigneten Wirkstoff bedürfen. Dennoch wurde in fast allen Experimenten die Wirkung des untersuchten Medikamentes gegenüber Placebo ermittelt (94%), in wenigen gegenüber Leerwert (3,7%) oder einer Vergleichsgruppe (1,0%).

Wie schon in der BAST- Studie diskutiert, handelt es sich bei den meisten der veröffentlichten Experimente um Einzelgaben. Bei 70,7% der von mir exzerpierten Experimente handelte es sich um Einzelgaben von Diazepam, davon 81% an gesunde Probanden, Mehrfachgabe in 29,3% der Experimente, davon 3,6% an Gesunden. Man erkennt also hier deutlich, dass viele Experimente die Wirklichkeit nur unzureichend erfassen. Sie betrachten eigentlich nur den „worst case“, da Probanden, die keinerlei Krankheitssymptome aufweisen (zumindest nicht zur gegebenen Medikation) und damit keine Leistungseinschränkung aufweisen, mit einem Medikament behandelt werden,

dessen sie nicht bedürfen. Sie profitieren also von keinerlei erwünschter Wirkung des Arzneimittels, sondern werden nur durch unerwünschte Nebenwirkungen in ihrer Leistungsfähigkeit herabgesetzt. Da es sich zudem in den meisten Fällen auch noch um Einzelgaben handelt, haben die Probanden auch nicht die Gelegenheit, sich an die Wirkung evtl. zu gewöhnen. Möglicherweise im weiteren Verlauf der Therapie Kranker oder vielleicht auch Gesunder einsetzende Adaptationsvorgänge können auf diese Weise auch nicht Berücksichtigung finden. Jene Experimente jedoch, die Mehrfachgaben untersuchten, wurden in den meisten Fällen an Patienten gemacht, so dass sie der Realität recht nahe kommen.

Bei der Mehrfachgabe war der Verabreichungsdauerbereich zwischen einer Woche und einem Monat mit insgesamt 16,2% der Studien am stärksten vertreten, so dass für diesen Zeitraum eine recht gute Basis entstanden ist, um statistische Aussagen treffen zu können.

Aus praktischen Gesichtspunkten gut nachvollziehbar ist die Tatsache, dass die Verabreichung bei 97,9% der Experimente oral erfolgte und nur bei 1,6% intravenös und bei 0,5% als Suppositorium. Da aber auch Patienten in der Regel mit oral appliziertem Diazepam durch den behandelnden Arzt eingestellt werden, ist diese Überrepräsentierung wirklichkeitsnah.

Auffällig war, dass gerade in neuerer Literatur die Gabe von Diazepam an kranke Probanden immer häufiger an klinischen Parametern orientiert wurde im Gegensatz zum alternativen fixen Dosierungsschema. In 7 von 21 (33%) Experimenten, die sich mit der täglichen Mehrfachapplikation von Diazepam beschäftigten, erfolgte die Gabe auf diese Weise. Die übliche Dosierung von Diazepam lag zwischen 10 und 15 mg (62,3% der Experimente), unter 10 mg (29,8% der Experimente) und 15 bis 20 mg (4,7% der Experimente). Über 20 mg (3,1% der Experimente) waren stark unterrepräsentiert. Nur selten wurde eine gewichtsorientierte Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht (1,0% der Fälle) und 0,3 mg/kg KG (2,6% der Fälle) gewählt. Ungefähr zwei Drittel aller analysierten Experimente untersuchen also die Wirkung von Diazepam in der für die meisten Anwendungsgebiete empfohlenen Dosierung von 10-20 mg.

Aus Ergebnissen der BAST-Studie ist bekannt, dass die mittlere Leistungsbeeinträchtigung nach Diazepam ungefähr vier Stunden beträgt. Bei den Experimenten, bei denen Angaben zur Zeitdifferenz zwischen Applikation des Medikamentes und der Durchführung der Tests ersichtlich waren, betrug die Zeitdifferenz in 72,5% der Fälle bis vier Stunden und in den übrigen Fällen mehr als vier Stunden. Wirkungsbefunde, die nach mehr als vier Stunden erhoben wurden, sind also kritisch zu betrachten.

4.2 Ergänzung zum Gesamtdatenpool

Nachdem die von mir neu erfassten Studien der ESMaFa hinzugefügt wurden, enthielt der Gesamtdatenpool 242 Studien über Diazepam mit insgesamt 1.376 Experimenten und 4.299 Wirkungsbefunden. Dies ist, soweit ich die Literatur überblicke, die bisher weitaus breiteste Datenbasis zur Ermittlung fahrrelevanter Leistungsdefizite unter Diazepamwirkung.

In diesem Kapitel soll zunächst ein Überblick über die wesentlichen Informationen der der Dissertation zugrunde liegenden Daten gegeben werden. Zudem wird die Repräsentanz der Studien hinsichtlich der zugrunde liegenden Population diskutiert und ihre Qualitäten angesprochen.

4.2.1 Überblick über wesentliche Informationen

Zunächst werden die untersuchten Studien formell charakterisiert, indem sie ihren Publikationszeiträumen zuordnet werden. Dann wird auf Aspekte der Qualität und Repräsentanz bezüglich der zu untersuchenden Population eingegangen.

Betrachtet man die Veröffentlichungsjahre (siehe Tabelle VI) aller eingeschlossenen Studien von ESMaFa, so sieht man, dass der Großteil der Arbeiten in den 80er Jahren publiziert wurde (42,6%). Jeweils ungefähr ein Viertel aller Studien stammt aber auch aus den 70er Jahren (24,4%) und den 90er Jahren (21,9%). Auch wenn der Anteil der bisher zwischen 2000 und heute publizierten Arbeiten mit 9,1% vergleichsweise gering ist, so erkennt man deutlich, dass Diazepam bis heute Gegenstand vieler Studien ist, wenngleich das Forschungsinteresse zurückgegangen ist.

Tabelle VI: Veröffentlichungsjahre

	Häufigkeit	
	absolut [n]	relativ [%]
bis 1969	5	2,1
1970 bis 1979	59	24,4
1980 bis 1989	103	42,6
1990 bis 1994	28	11,6
1995 bis 1999	25	10,3
2000 bis 2005	22	9,1

In aktuellen Studien wird Diazepam meist als Referenzmedikation eingesetzt, um neue Wirkstoffe auf ihre Vorteile und Effizienz zu untersuchen. Diazepam gilt jedoch nach wie vor bei einigen Indikationen als der Goldstandard.

Tabelle VII: Untersuchte Fragestellungen

	Häufigkeit absolut [n]	relativ [%]
Vergleich versch. Medikamente	161	51,1
Vergleich versch. Dosierungen	69	21,9
Einzelnes Medikament	45	14,3
Medikament und Alkohol	22	7,0
Vergleich versch. Testzeitpunkte	10	3,2
Medikament und sonst. Einflüsse	5	1,6
Verschiedene Probandengruppen	3	1,0
Gesamt	315	100,0

Da innerhalb einer Studie teils mehrere Fragestellungen behandelt werden, ist die Gesamtzahl ausgewerteter Studien nicht 242, sondern 315.

Die meisten Studien thematisieren den Vergleich verschiedener Medikamente miteinander, wie die dargestellte Tabelle zeigt. Grundlage der Abbildung sind die

zusammengefassten Fragestellungen 1 und 2 des Exzerptbogens – insgesamt 315 Studien. Die meisten (70,2%) der exzerpierten Studien widmeten sich lediglich einer Fragestellung.

Im Folgenden werden die Gegenstände der exzerpierten Experimente analysiert. In den meisten Fällen, 76% (=1052), werden Einzelgaben an gesunde Probanden untersucht. Auch wenn dieser Fall nicht die Wirklichkeit widerspiegelt, also keine hohe Repräsentativität aufweist, wird dabei der schlimmste anzunehmende Fall untersucht. Es erfolgt die einmalige Gabe eines Medikamentes an gesunde Menschen, so dass weder etwaige Gewöhnungen an den Wirkstoff erfolgen können, noch positive Arzneimittelwirkungen Krankheitssymptome mindern und auf diese Weise relative Leistungssteigerungen bewirken könnten. Der scheinbar plausibelste Fall, nämlich die Verabreichung von Diazepam über längere Zeiträume an Kranke, wird in 10% aller Experimente untersucht.

Tabelle VIII: Exzerpierte Experimente

	Einzel- gabe	Mehrfach- gabe	Sonstiges	Gesamt
Gesunde	1052 76%	76 6%	0 0%	1128 82%
Kranke	52 4%	131 10%	1 0%	184 13%
Gesunde und Kranke	16 1%	42 3%	0 0%	58 4%
Sonstiges	4 0%	2 0%	0 0%	6 0%
Gesamt	1124 82%	251 18%	1 0%	1376 100%

Dass es sich bei den meisten der untersuchten gesunden Probanden um Studenten handelt, sieht man an der Altersverteilung der Probanden. 50% aller getesteten Personen sind 22-27 Jahre alt, 25% sind 28-40 Jahre alt und 11% sind 19-21 Jahre alt.

Eine weitere Variable, in der sich die analysierten Experimente unterscheiden ist die gewählte Dosierung des Diazepam. Häufig wurden Dosierungen zwischen 10 und 15mg (43,4%) und zwischen 5 und 10mg (26,4%) gewählt.

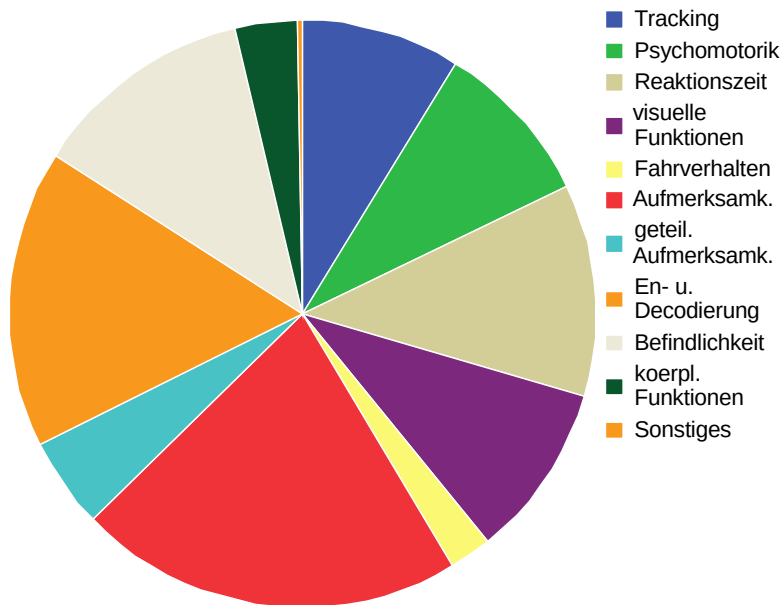
Tabelle IX: Exzerpierte Experimente

Dosierung	absolut [n]	Relativ [n]
<5mg	121	10%
5 bis unter 10 mg	306	26%
10 bis unter 15 mg	501	43%
15 bis unter 20 mg	122	11%
20 bis unter 25 mg	67	6%
mindestens 25 mg	41	4%
Gesamt	1158	100%

Einen großen Einfluss auf die Testergebnisse haben sicher auch die Zeitabstände zwischen Applikation des Wirkstoffs und Durchführung des Experimentes. Die in den exzerpierten Experimenten gewählten Zeitabstände betragen in 40,3% der Fälle zwischen einer und vier Stunden, in 35,4% der Fälle bis zu einer Stunde und in 34,2% der Fälle mehr als vier Stunden.

Die insgesamt 4.299 Leistungsbefunde, die in der Datenbank enthalten sind, verteilen sich wie folgt auf unterschiedliche Hauptbereiche:

Diagramm I: Untersuchte Leistungsbereiche



Am häufigsten wurden die Leistungsfelder „Aufmerksamkeit“ und „En- und Decodierung“, „Reaktionszeit“ und „Befindlichkeit“ untersucht.

Der Leistungsbereich „Aufmerksamkeit“ enthält Tests wie einfache Rechenoperationen, Durchstreichtests, sowie visuelle und auditive Feedbacks, während „En- und Decodierung“ im Vergleich dazu logisches Denken, visuelle Erkennung und Wiedererkennung untersucht. „Reaktionszeit“ beinhaltet auditive und visuelle Reaktionstests. Die Tests, die Aussagen über „Befindlichkeit“ machen, sind oftmals sehr subjektiv. Die meisten beruhen auf visuellen Analogskalen, mit denen Aussagen zur Befindlichkeit, wie zum Beispiel Angst, Körperempfindungen oder Müdigkeit quantifiziert werden sollen.

Durch die Zuordnung der Tests zu den vorgestellten Leistungsbereichen ist es möglich, unterschiedliche Wirkungen von Diazepam zu differenzieren. Hierbei ist jedoch darauf zu achten, dass lediglich Auswertungen zu Leistungsbereichen sinnvoll sind, zu denen ausreichend viele Daten vorliegen.

4.2.2 Qualitätskriterien

Um den Wert einer Studie zu ermitteln, bedarf es als erstes der Definition von bestimmten zu erfüllenden Maßstäben, bzw. Merkmalen. Einige Merkmale der Operationalisierung der ESMaFa-Daten werden hier zunächst vorgestellt.

Studienform und Blindbedingungen

Ein wesentliches Qualitätsmerkmal ist die Studienform. In mehr als zwei Dritteln (68,6%) der ESMaFa-Studien wurde das „cross over“ Design gewählt. Diese Studienform erlaubt eine gute Vergleichbarkeit der untersuchten Probanden, da eine absolute Strukturgleichheit besteht. Sofern eine ausreichend lange „wash-out“-Phase zwischen den Experimenten eingehalten wird, ist diese Studienform also optimal. Das große Problem bei anderen Studienformen ist die Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen. Um diesem Problem entgegenzuwirken, versucht man, sich die Gruppen bezüglich verschiedener als relevant postulierter Merkmale gleichen zu lassen, sie zu „matchen“. Häufig verwendete Match-Kriterien sind Alter, Geschlecht, Bildung und Fahrerfahrung. Je besser die Vergleichsgruppen gematcht werden sollen, desto aufwendiger ist die Suche nach geeigneten Probanden.

Tabelle X: Studienform

	Häufigkeit	
	absolut [n]	relativ [n]
cross over	166	68,6
Matched pairs	4	1,7
Vergleichsgruppe ohne Matchen	69	28,5
Sonstiger Vergleich	3	1,2
Gesamt	242	100,0

ESMeFa enthält nach Ergänzung der 37 von mir neu exzerpierten Studien jetzt 242 Studien, deren Studienformen in dieser Tabelle, analog zu Tab. II, ausgewertet werden.

„Double blind“ und randomisiert angelegte Studien gehören zum wissenschaftlichen Standard, so dass nur in begründeten Ausnahmefällen von diesen Methoden abgesehen werden sollte. Während 97,8% aller Studien double blind angelegt wurden, fand ich bei lediglich 87,2% der Studien die Angabe über eine erfolgte Randomisierung.

Probandenzahl

Die Probandenzahl stellt ein sehr wichtiges Qualitätskriterium dar: Je mehr Zielvariablen (Leistungstests) in ein Experiment integriert werden, desto größer ist die benötigte Probandenzahl. Studien mit einer geringen Anzahl an Experimenten und einer vergleichsweise hohen Probandenzahl sind daher qualitativ besser.

Tabelle XI: Probandenanzahl

	Häufigkeit	
	absolut [n]	relativ [n]
bis 9	295	21,4
10 bis 19	696	50,6
20 bis 29	158	11,5
30 bis 49	136	9,9
50 bis 99	89	6,5
100 bis 199	2	,1
Gesamt	1376	100,0

Im Unterschied zur Tabelle III wird hier der gesamte Datenbestand nach Vereinigung mit ESMeFa untersucht

Eine Analyse der ESMeFa zeigt, dass die Probandenzahlen, vermutlich aus organisatorischen und finanziellen Gründen, oftmals nur gering sind. 72% der Experimente wurden mit maximal 20 Probanden durchgeführt. Das Experiment mit der größten Probandenzahl (n=195) wurde in einer Studie von Jäätelä et al. 1971 publiziert.

Interessant im Zusammenhang mit dem Stichprobenumfang ist die Frage nach ihrer Festlegung. Leider konnten in nur sehr wenigen Studien (1,3%) Angaben hierzu gefunden werden.

Selektionskriterien

Die Selektion von Probanden bzgl. verschiedener, die Resultate der Tests

beeinflussender, Faktoren ist wichtig. Immerhin erhöht eine derartige Selektion die Homogenität der Gruppe und reduziert möglicherweise störende Einflussfaktoren. Hier kann man zwischen überdauernden Merkmalen (Krankheit, Alkoholismus, Drogenkonsum) und individuellen Tagesschwankungen (Müdigkeit, psychischer Einfluss, zu viel getrunken, etc.) unterscheiden.

In mehr als der Hälfte der Fälle (58,3%) wurde bzgl. Begleiterkrankungen auf unterschiedliche Weise ausgewählt; durch Nachfrage in 24,1% der Experimente, durch ärztliche Untersuchungen ohne (18,9%) bzw. mit genaueren Angaben (4,1%) und durch Laborerhebungen in 11,1%.

Leider wurde bei den meisten Studien keine Angabe zur Selektion bzgl. Drogen und Alkohol vorgenommen (59,7% bei Selektion bzgl. Alkoholkonsum, 59,4% bei Selektion bzgl. Drogenkonsums). In den Fällen, in denen speziell gewählt wurde, erfolgte meist nur eine Nachfrage ohne weitere Untersuchungen, wie aus folgender Tabelle ersichtlich wird:

Tabelle XII: Selektionierung bzgl. Alkoholkonsum

	Häufigkeit	
	absolut [n]	relativ [n]
Ohne Relevanz	13	2,3
Durch Nachfrage	387	69,9
Ärztl. Untersuchung o. Angaben	79	14,3
Ärztl. Untersuchung m. Angaben	8	1,4
Laborparameter	67	12,1
Gesamt	554	100,0

Obwohl in vielen Experimenten auch auditive und visuelle Funktionseinschränkungen das Testergebnis beeinflussen könnten, wurden Probanden nur in wenigen Studien

entsprechend befragt bzw. untersucht (1,9% bzw. 2,5%) – zumindest wurde in jeweils mehr als 96% keine Angabe dazu gemacht, was allerdings nicht bedeutet, dass derartige Untersuchungen nicht erfolgt sind.

Weitere Angaben zu den Untersuchungsbedingungen

Obwohl Übermüdung zweifelsfrei die Leistung verschiedener, nicht nur psychomotorischer Tests, zu beeinflussen vermag, wurde in 98,3% aller Experimente hierzu keine Angabe gemacht.

Eine Einübung in die Testverfahren erfolgte in 94,6% aller exzerpierten Experimente in denen entsprechende Angaben gemacht wurden.

Für die Berechnung der effektiven Wirkdosis ist die Angabe des mittleren Körpergewichtes der Probanden erforderlich. Leider wurde in fast 75% aller Fälle keine Angabe zum mittleren Gewicht gefunden. Die Experimente, in denen Angaben dazu erfolgten, haben zumindest in dosierungsabhängigen Analysen einen höheren Aussagewert.

Auch die Kontrolle der Compliance der Probanden stellt ein Qualitätsmerkmal dar. Während eine Einnahme unter Aufsicht oder durch Blut- oder Urinkontrolle als optimal zu bezeichnen wäre, wurde in 52,6% aller Experimente keine Angabe zur Kontrolle gemacht. Entsprechend häufig erfolgte auch keine Bestimmung der Wirkstoffkonzentration im Blut (60,5%).

Den Wirkungsbefund eines Verums vergleicht man in der Regel mit der Wirkung eines Placebos. Auf diese Weise wurde auch in 88,1% aller Experimente der Befund erhoben. Andere Befundermittlungen (Leerwert, Vergleichsgruppe, Referenzmedikation) lagen in 11,9% vor.

Zusammenfassung aller Qualitätsfaktoren

Durch eine Selektionierung bzw. Filterung von besonders hochwertigen Studien könnte man eine qualitative Auslese bzw. Gewichtung schaffen. Um die Zahl verwertbarer Studien aber nicht von vorneherein zu reduzieren, wurde für jede untersuchte Fragestellung individuell entschieden, ob und welche Experimente ausgeschlossen werden.

4.2.3 Zur Qualität der Studien

Die Qualität einer Studie lässt sich über verschiedene Eigenschaften operationalisieren. Wesentlich sind das Studiendesign (Studienform) als auch die Anzahl der Probanden, Selektion ungeeigneter Studien, sowie die Repräsentanz für die zu untersuchende Population. Durch Selektion von bestimmten Studien (vgl. Methodik) wurde eine gewisse qualitative Auslese getroffen.

4.2.4 Zur Repräsentativität der Studien

Weder die zumeist in den Experimenten erfassten Eigenschaften der Probanden, noch die meist verwendeten Versuchsbedingungen entsprechen den typischen in der Realität vorherrschenden Bedingungen. In den Experimenten werden oft gesunde Studenten im Alter von unter 30 Jahren untersucht und meist erfolgen lediglich Einfachgaben.

In der Realität wird Diazepam als Medikament verabreicht, d.h. krankhafte Symptome, die die Leistungsfähigkeit, die Befindlichkeit und die Gesundheit von Patienten einschränken, sollen gemindert werden. Es handelt sich dabei in den meisten Fällen um ältere, multimorbide Patienten, die über längere Zeiträume oft nicht nur mit Diazepam, sondern auch mit diverser Komedikationen behandelt werden. Eine Übertragung der aus den Experimenten stammenden Analyse auf die Realität ist also nur sehr schwierig und in differenzierten Fällen möglich und sollte daher im Einzelfall kritisch diskutiert werden. Einzelgaben an gesunde Patienten stellen jedoch den „worst case“ dar – es werden lediglich die negativen Einflüsse des untersuchten Medikamentes beobachtet. Weder eine potentiell vorhandene Gewöhnung an Diazepam, noch relative Leistungsverbesserungen durch die Minderung von Krankheitssymptomen durch den Wirkstoff werden hier berücksichtigt.

4.3 Diazepam und Leistungsfähigkeit

Analysiert man alle 242 exzerpierten Studien, in denen Experimente mit Diazepam durchgeführt wurden, so erhält man zunächst 2.746 Experimente. Eine große Zahl der Studien stellt aber auch verschiedene Medikamente gegenüber, so dass ungefähr die Hälfte aller Experimente (1.370) die Applikation anderer Wirkstoffen als Diazepam

thematisiert. Selektioniert man nun alle Experimente mit Diazepam, so erhält man 1.376, die ich hinsichtlich der Variable „Anamnese“ analysiert habe.

64 Experimente sind hinsichtlich einiger Fragestellungen nicht auswertbar, da die Probanden-Anamnese als „gesund und krank“, „sonstiges“ oder „keine Angabe“ verschlüsselt wurde. Sie werden daher in den meisten folgenden Auswertungen ausgeschlossen.

In 86,0% der Experimente mit Diazepam wurden gesunde Probanden untersucht (n=1.128), in 14,0% Kranke (n=184). Durch die Experimente an gesunden Probanden wurden 3.700 Wirkungsbefunde erhoben (89,3% aller ausgewerteten Wirkungsbefunde (der 1.312 Experimente)), durch die Experimente an Kranken waren es 444 (10,7%). Diese Verteilung repräsentiert die Realität nicht adäquat, da in der Regel kranke und nicht gesunde Probanden mit Diazepam therapiert werden und daher sein Einfluss auf gerade diese Gruppe interessant ist.

Anders als bei den Studien an Gesunden, die im cross over Vergleich gegen Placebo oder Leerwert getestet werden, ist bei den Studien an Kranken eine adäquate Interpretation der Resultate nur in Abhängigkeit von der Art der Kontrollgruppe möglich.

Die Durchsicht der publizierten experimentellen Studien weist aus, dass sie nach folgenden experimentellen Designs zu unterscheiden sind:

unbehandelte Kranke vs. untherapierte Gesunde

behandelte Kranke vs. unbehandelte Kranke

behandelte Kranke vs. untherapierte Gesunde

behandelte Kranke vs. therapierte Gesunde

Die Subgruppe der Kranken unterscheidet sich, wie auch anhand der nachfolgenden Tabellen ersichtlich wird, in den Parametern Verabreichungsdauer, Alter und Dosierung von der Subgruppe der Gesunden.

Während es sich bei den Experimenten an Gesunden überwiegend um Einmalapplikationen handelt (93%), dominieren bei den Kranken Experimente mit Mehrfachapplikationen (72%).

Auch die Altersverteilung unterscheidet sich zwischen den Kranken und Gesunden – sie ist bei den Kranken in Richtung im Mittel älterer Probanden verschoben.

Etwas differenzierter erscheinen die Unterschiede bei der Dosierung. Betrachtet man die fixen Dosen, so findet man bei Kranken in fast 50% aller Experimente Dosen bis 10mg (bei Gesunden sind es nur 34%). Bei der gewichtsadaptierten Dosierung wurde sogar 98% aller Kranken lediglich 0,07mg/kg KG verabreicht (der Anteil Gesunder mit einer Dosierung von 0,07mg/kg KG beträgt 58%)

Tabelle XIII: Verabreichungsdauer in Abhängigkeit der Anamnese

	Einzelgabe	Mehrfachgabe	Dauergabe	Gesamt
gesund	1052	76	0	1128
	93%	7%	0	100%
krank	52	131	1	184
	28%	71%	1%	100%
Gesamt	1104	207	1	1312
	84%	16%	0%	100%

Tabelle XIV: Alter der Probanden in Abhängigkeit der Anamnese

	Alter							Gesamt
	≤16	19-21	22-27	28-40	41-65	66-75	>75	
gesund	2	79	341	64	5	63	11	565
	0,4%	14,0%	60,0%	11,0%	0,9%	11,0%	2,0%	100%
krank	0	2	23	130	4	2	0	161
	0%	1%	14%	81%	2%	1%	0	100%
Gesamt	2	81	364	194	9	65	11	726
	0,3%	11,2%	50,0%	26,7%	1,2%	9,0%	1,5%	100%

In lediglich 726 der 1.312 Experimente ließen sich Angaben zum Alter der Probanden finden

Tabelle XV: Dosierung (fix) in Abhängigkeit der Anamnese

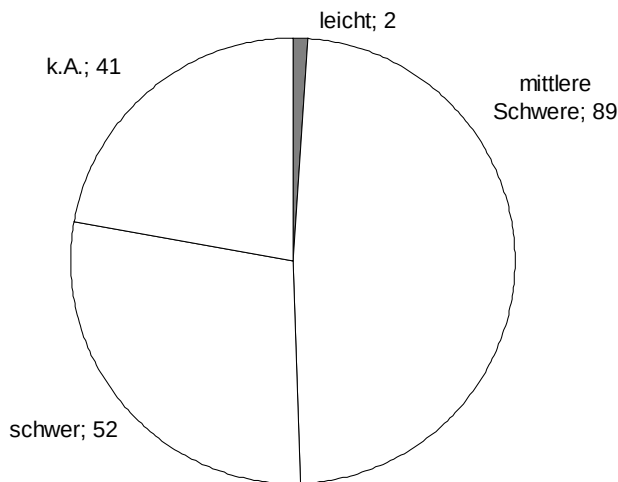
	Fixe Dosierung in mg						Gesamt
	<5	5 bis <10	10 bis <15	15 bis <20	20 bis <25	≤25	
gesund	93	217	410	114	55	21	910
	10,2%	23,8%	45,1%	12,5%	6,0%	2,3%	100%
krank	4	86	60	2	12	20	184
	2,2%	46,7%	32,6%	1,1%	6,5%	10,9%	100
Gesamt	97	303	470	116	67	41	1094
	8,9%	27,7%	43,0%	10,6%	6,1%	3,7%	100%

Tabelle XVI: Dosierung (gewichtsadapt..) in Abhängigkeit der Anamnese

	Dosierung in mg/kg KG						Gesamt
	<0,07	0,07- 0,14	0,14- 0,21	0,21- 0,28	0,28- 0,35	≥0,35	
gesund	338	58	76	7	105	4	588
	57,5%	9,9%	12,9%	1,2%	17,9%	0,7%	100%
krank	123	0	2	0	0	0	125
	98,4%	0,0%	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	100%
Gesamt	461	58	78	7	105	4	713
	64,7%	8,1%	10,9%	1,0%	14,7%	0,6%	100%

Das bereits im Methodenteil beschriebene Problem der schwierigen Quantifizierung der Krankheitsschwere wird in der Verteilung der Kranken auf unterschiedliche Erkrankungsintensitäten deutlich. Hier dominiert erwartungsgemäß mit einem Anteil von 48% die Klasse der „mittelschwer Erkrankten“.

Diagramm II: Erkrankungsintensitäten (nur bei Anamnese „krank“)



Bezogen auf die 184 Experimente mit kranken Probanden

4.3.1 Untherapierte Kranke vs. untherapierte Gesunde

Der Vergleich unbehandelter Kranker zu Gesunden („Leerwert“) lässt Aussagen über die Leistungseinschränkung bei Vorliegen der Krankheit zu. Das Ergebnis dieser Studien ist Grundlage für die weitere Analysen: Sollten die Symptome einer Krankheit selbst keine Wirkung auf fahrrelevante Leistungen haben, wäre lediglich zu testen, ob die eingesetzten Medikamente bei Gesunden Nebenwirkungen für die Fahrsicherheit zeigen.

Auch wenn viele Studien den Vergleich psychomotorischer Leistungen Gesunder mit denen Kranker anstellen, kann in dieser Arbeit nur auf die Betrachtung von Krankheiten eingegangen werden, die mit Diazepam therapiert werden. Auch dazu lassen sich einige Studien finden. Es erscheint plausibel, dass Menschen aufgrund einer psychischen oder neurologischen Erkrankung in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt sein können. So wird in einigen Arbeiten der Einfluss von Müdigkeit, die in Folge von Schlaflosigkeit das Symptom einer Erkrankung darstellt, mit dem von Alkohol verglichen. Sowohl die psychomotorische Leistungsfähigkeit verschlechtert sich nach Schlafentzug auf ein Niveau, das zumindest dem bei 0,05% Blutalkoholkonzentration entspricht (227, 229), als auch kognitive Fähigkeiten und die Aufmerksamkeit (228). Die Fahrsicherheit, die sowohl psychomotorische als auch kognitive Fähigkeiten

voraussetzt, wird ebenfalls ähnlich wie durch Alkoholeinfluss beeinträchtigt (226). Zunächst nicht ganz kongruent mit diesen Testergebnissen erscheinen Studien, die gezeigt haben, dass Patienten, die unter Angst leiden, leistungsfähiger sein können als gesunde Probanden (230, 231), wobei sich diese Tendenz teilweise bei jungen und alten Probanden unterschied (232). Es handele sich dabei jedoch stets um eine geringe bis moderate Angstkomponente, die zu einer Steigerung der Aufmerksamkeit und Wachheit führe und somit die beobachteten positiven Effekte bewirken könne. Große Angst hingegen führt zu einer negativen Beeinträchtigung zumindest kognitiver Leistungen (233). Ziel einer Therapie ist es stets, negative Beeinträchtigungen durch die Krankheitssymptome zu vermindern oder zu beseitigen. Eine derart geringe Angstkomponente, die zu einer steigerten Aufmerksamkeit und Alarmbereitschaft führt, kann daher generell nicht als störendes Krankheitssymptom gewertet werden.

4.3.2 Therapierte Kranke vs. untherapierte Kranke

Stellt man die behandelten Kranken den unbehandelten Kranken gegenüber, ist eine Entscheidung darüber möglich, ob eine Behandlung positive Auswirkungen auf die Fahrsicherheit hat. Entscheidend schließlich für die sichere Teilnahme von Kranken am Straßenverkehr ist der Vergleich der behandelten Kranken mit unbehandelten Gesunden. Erst wenn sich hierbei keine signifikanten Leistungsunterschiede zeigen, ist es aus Sicht des Arztes möglich, dem therapierten Patienten die Frage nach seiner Fahrsicherheit uneingeschränkt zu bejahen.

Studien zu dieser Fragestellung sind schwierig durchführbar – aus nachvollziehbaren ethischen Gründen kann man keine Studie so konzipieren, dass man einem Patienten, der einer medikamentösen Behandlung bedarf, Placebo statt Verum verabreicht. Eine Möglichkeit wäre ein Leistungstest an akut diagnostizierten Kranken, die noch unbehandelt sind.

Bei einer Studie, die den Einfluss von Angst auf den „Startle-Reflex“ untersucht, wird gesunden Probanden durch die Applikation eines schmerzhaften Reizes Angst vor einem erneuten Reiz ausgelöst. Unter dem Einfluss der Angst nimmt der Startle-Reflex zu, d.h. das „Zucken“ des Augenlids infolge eines akustischen Reizes wird intensiver (159). Behandelt man die Angst der Probanden jedoch mit Diazepam, so wird dieser Effekt vermieden.

4.3.3 Therapierte Kranke vs. untherapierte Gesunde

Lediglich in einer Studie von Gier et al. (27) wurde die Leistungsfähigkeit von behandelten Patienten mit der Gesunder verglichen. Dabei handelte es sich um den Vergleich von neun depressiven, ambulanten Patienten mit dreizehn Gesunden. Nach einer einmaligen Dosis von 10 bis 20mg Diazepam zeigten die Patienten im Vergleich zu den Gesunden eine höhere Fehlerzahl bei der Beurteilung der Fahrleistung.

Da es sich um eine Einmalgabe von Diazepam handelt, spiegelt das Experiment aber auch nicht das eigentlich zu fordernde Design zur vergleichenden Beurteilung der Leistungsfähigkeit Gesunder im Vergleich zu therapierten Kranken wieder.

Wie auch schon in der BAST-Studie festgestellt wurde, fehlen hier weitere Experimente, um Aussagen zu dieser Fragestellung treffen zu können.

4.3.4 Therapierte Kranke vs. therapierte Gesunde

Lediglich eine Studie von Pomara et al. (223) verglich den Effekt von Diazepam auf Senkung des Cortisol-Spiegels im Sinne des reduzierten Stresses bei Kranken (generalisierte Angststörung) vs. Gesunden, unterschiedlichen Altersgruppen und unterschiedlichen Dosierungen jeweils nach Einfach- und Mehrfachapplikation (über 3 Wochen).

Es kam sowohl bei Einfach- als auch Mehrfachapplikation zu einer Reduktion des Cortisolspiegels insbesondere bei den älteren Probanden, die aber unabhängig vom Vorliegen der Erkrankung und unterschiedlichen Dosierung war.

4.3.5 Metaanalytische Ergebnisse

Die geringe Zahl der Experimente, insbesondere mit kranken Probanden, lässt metaanalytische Auswertungen sehr sinnvoll erscheinen. Durch Zusammenfassung vorliegender Studien mit möglichst großer struktureller Übereinstimmung werden größere Metagruppen geschaffen, die mit anderen Metagruppen verglichen werden können. Aufgrund zu großer Strukturinkongruenzen und unterschiedlicher Abhängigkeiten (z.B. bei Durchführung mehrerer Experimente innerhalb einer Studie

mit den gleichen Probanden, der Durchführung vieler Experimente durch die gleichen Studienleiter oder Erhebung zahlreicher Wirkungsbefunde innerhalb eines Experimentes mit den gleichen Probanden) sind allerdings keine Signifikanztests durchführbar. Im Folgenden werden 4.144 Wirkungsbefunde ausgewertet, teilweise auch multipliziert mit der Zahl der ihnen zugrunde liegenden Probanden werden, um eine Gewichtung der umfangreicheren Experimente (im Sinne der Probandenzahl) zu bewirken.

4.3.5.1 Gesunde Probanden - Einmalapplikation

Entsprechend den üblichen Dosierungen von Diazepam wurden folgende vier Dosierungsbereiche: <10mg, 10 bis <15mg und 15 bis <20mg und mindestens 20mg differenziert. Für jede Dosierung betrachte ich in Abhängigkeit der „Wartezeit“, also der Zeit zwischen Applikation des Wirkstoffes und Beginn des Experimentes die Auswirkungen auf die Wirkungsbefunde in den untersuchten Leistungsbefunden.

Tabelle XVII: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde
(Gesunde Probanden, Einmalapplikation, Dosierung <10mg)

	bis 30'		31'-60'		61'-120'		121-240'		241'-360'		>360'	
	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#
Tracking	0,0	6	16,7	6	0,0	8	9,1	11				
Psychomotorik			11,1	18	21,4	14	50,0	10	0,0	6	0,0	8
Reaktionszeit	0,0	2	47,6	21	47,6	21	48,0	25	7,1	14	5,0	20
Visuel. Fkt.	60,0	10	44,4	18	17,6	17	29,4	17	42,9	7	0,0	7
Fahrverhalten	100,0	2	0,0	2	100,0	2						
Aufmerksamkeit	75,0	8	37,5	48	42,4	33	24,1	29	5,0	20	5,0	20
Geteil.Aufmerk.	66,7	3	50,0	8	66,7	12	64,3	14	100,0	3	25,0	12
En- u.Decod.	0,0	7	38,6	44	51,2	43	46,3	41	41,7	12	70,6	34
Befindlichkeit	7,1	42	63,0	27	52,6	19	44,4	9	100,0	1	50,0	2
Koerpl.Funktion.	25,0	8	28,6	7	9,1	11	0,0	3			0,0	1
	88		199		180		159		63		104	

In den Experimenten zu Einmalgaben an gesunde Probanden mit Dosierungen bis 10mg wurden insgesamt 793 Wirkungsbefunde verschlüsselt. In der jeweils ersten Spalte zum definierten Zeitraum findet man den relativen Anteil signifikant schlechterer Leistungsbefunde, in der zweiten Spalte die Anzahl der zugrunde liegenden Wirkungsbefunde. Fallzahlen ab 20 und Anteile ab 40% sind hervorgehoben

Tabelle XVII-g: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde
(Gesunde Probanden, Einmalapplikation, Dosierung <10mg, gewichtet)

	bis 30'	31'-60'	61'-120'	121-240'	241'-360'	>360'
Tracking	0,0%	8,6%	0,0%	4,2%		
Psychomotorik		14,0%	18,2%	56,3%	0,0%	0,0%
Reaktionszeit	0,0%	43,0%	38,5%	42,7%	4,3%	3,3%
Visuel. Fkt.	61,0%	50,0%	32,2%	42,0%	45,6%	0,0%
Fahrverhalten	100,0%	0,0%	100,0%			
Aufmerksamkeit	73,3%	33,4%	36,1%	21,5%	5,5%	5,1%
geteil.Aufmerk.	67,7%	40,4%	58,5%	52,2%	100,0%	25,0%
En- u.Decod.	0,0%	31,7%	35,5%	37,8%	33,9%	64,9%
Befindlichkeit	7,0%	55,3%	51,2%	39,6%	100,0%	50,0%
koerpl.Funktion.	8,6%	9,4%	4,6%	0,0%		0,0%

Wie Tabelle XVII, nur gewichtet mit den Probandenzahlen, die den Wirkungsbefunden zugrunde liegen;
die Spalte „#“ entfällt

Betrachtet werden zunächst die Tendenzen, denen viele ausgewertete Wirkungsbefunde ($n \geq 20$) zugrunde liegen. Der am besten untersuchte Leistungsbereich ist hier die Aufmerksamkeit, die sich bis 120 min nach Einnahme in 38% ($n=48$, 31-60 min post appl.), bzw. 42% ($n=33$, 61-120 min post appl.) der Fälle signifikant verschlechtert hat. Sie bessert sich nach ca. 2 Stunden wieder auf 24% ($n=29$, 121-240 min) und dann auf 5% ($n=20$, 241-360 min und $n=20$ für ≥ 360 min) signifikant verschlechterte Fälle.

Anders verhält sich hingegen die Wirkung auf den Leistungsbereich „En- und Decoding“. Hier kommt es rasch (bereits nach 30min) zu einer Verschlechterung der Leistungsfähigkeit, die permanent, auch noch 6 Stunden nach Einnahme, mehr als 30% der Wirkungsbefunde betrifft. Es ist sogar eine, insbesondere in den gewichteten Ergebnissen sichtbare, zunehmende Tendenz zu sehen. Auswirkungen auf die Reaktionszeit ähneln den bereits im Leistungsbereich „Aufmerksamkeit“ festgestellten. Der Anteil signifikant verschlechterter Leistungen beträgt 48% ($n=21$, 31-60 min; $n=21$, 61-120 min; $n=25$, 121-240 min) bis ca. 4 Stunden nach Einnahme und fällt dann wieder auf 7% ($n=14$, 241-360 min) bzw. 5% ($n=20$, ≥ 360 min) ab. Auch wenn sich in

den Leistungsbereichen Tracking, Psychomotorik, visuelle Funktionen und geteilte Aufmerksamkeit ebenfalls Tendenzen zu Leistungsbeeinträchtigungen zeigen, sind die Fallzahlen im untersuchten Dosierungsbereich zu gering.

Im subjektiven Leistungsbereich Befindlichkeit hingegen zeigt sich ein rascher Anstieg der geäußerten Beeinträchtigungen schon 30 min nach Einnahme von Diazepam auf bis zu 63% verschlechterte Wirkungsbefunde (n=27, 31-60 min).

***Tabelle XVIII: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde
(Gesunde Probanden, Einmalapplikation, Dosierung 10 bis <15mg)***

	bis 30'		31'-60'		61'-120'		121-240'		241'-360'		>360'	
	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#
Tracking	30,0	20	56,3	16	45,0	20	20,8	24	14,3	7	20,0	15
Psychomotorik	35,7	14	14,3	14	27,3	22	4,2	24	0,0	14	0,0	18
Reaktionszeit	47,4	19	46,7	30	25,0	32	28,9	45	8,0	25	3,4	29
Visuel. Fkt.	43,5	23	50,0	26	53,8	39	33,3	33	25,0	16	28,6	21
Fahrverhalten	38,5	13	72,7	11	100,0	1	50,0	2	0,0	2		
Aufmerksamkeit	35,7	14	46,2	52	20,0	35	24,5	49	11,5	26	10,7	28
Geteil.Aufmerk.	0,0	7	100	2	0,0	7	16,7	6			0,0	5
En- u.Decod.	36,8	19	37,0	46	34,8	46	16,7	42	10,0	20	11,1	27
Befindlichkeit	50,0	14	33,3	33	42,9	28	17,4	23	14,3	14	20,0	20
Koerpl.Funktion.	11,1	9	9,1	11	30,8	13	100	2	100	1	18,2	11
Sonstiges	0,0	1			66,7	3	66,7	3	0,0	2	0,0	2
Gesamt	153		241		246		253		127		176	

In den Experimenten zu Einmalgaben an gesunde Probanden mit Dosierungen von 10mg bis <15mg wurden insgesamt 1196 Wirkungsbefunde verschlüsselt.

Tabelle XVIII-g: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde**(Gesunde Probanden, Einmalapplikation, Dosierung 10 bis <15mg, gewichtet)**

	bis 30'	31'-60'	61'-120'	121-240'	241'-360'	>360'
Tracking	27,3	47,7	45,9	27,2	18,6	21,1
Psychomotorik	32,2	12,1	37,4	2,2	0,0	0,0
Reaktionszeit	49,6	44,9	18,4	23,9	10,5	1,4
Visuel. Fkt.	43,3	44,1	52,9	34,2	21,4	25,3
Fahrverhalten	39,6	67,8	100,0	50,0	0,0	0,0
Aufmerksamkeit	41,0	63,8	20,7	25,5	12,0	10,5
Geteil.Aufmerk.	0,0	100,0	0,0	27,0	0,0	0,0
En- u.Decod.	41,1	46,4	32,5	20,0	13,9	8,5
Befindlichkeit	56,8	37,2	49,0	14,8	14,0	20,3
Koerpl.Funktion.	6,1	1,9	15,8	100,0	100,0	7,7
Sonstiges	0,0	0,0	71,4	71,4	0,0	0,0

Wie Tabelle XVIII, nur gewichtet.

Die Auswirkungen auf die Aufmerksamkeit zeigen bei Einnahme von 10-15mg ähnliche Tendenzen wie die bereits beschriebenen. Im Leistungsbereich „Aufmerksamkeit“ kommt es zunächst zu einer Verschlechterung von 46% der Wirkungsbefunde (n=52, 31-60 min) bzw. bei 64% der Patienten (gewichtete Werte, 31-60min) und dann zu einer raschen Abnahme der Leistungsbeeinträchtigung, die bereits 60 min nach Einnahme beginnt. Mit dem Leistungsbereich „En- und Decoding“ verhält es sich tendenziell genauso, nur dass die Abnahme des Anteils verschlechterter Befunde langsamer erfolgt und erst nach 120 min beginnt. Die negative Beeinflussung der Reaktionszeit, die sich in bis zu 47% der Wirkungsbefunde gezeigt hat (n=19 für 0-30 min und n=30 für 31-60 min), nimmt zwar bereits nach 60 min wieder ab, fällt aber erst nach vier Stunden abrupt von 29% auf 8% (n=25). Die Beeinträchtigung visueller Funktionen, die in bis zu 54% der Wirkungsbefunde (n=39, 61-120 min) auftritt, bleibt auch nach über sechs Stunden relativ hoch (29%, n=21), obgleich jeweils nach 2 bzw. 4 Stunden, insbesondere bei den gewichteten Daten, ein Abwärtstrend zu sehen ist. In vielen Experimenten konnte auch hoher Anteil signifikant verschlechterter Wirkungsbefunde im Leistungsbereich „Tracking“ gefunden werden. Auch zeigt sich

eine erste Abnahme nach 2 Stunden, eine weitere, deutlichere Abnahme auch nach 4 Stunden. Zu einer deutlichen Verbesserung der Leistungen nach bereits 2 Stunden kommt es hingegen im Bereich „Psychomotorik“ (von 27% bei n=22 auf 4% bei n=24). Auch wenn im Leistungsbereich „Fahrverhalten“ die Fallzahl mit 13 bzw. 11 Wirkungsbefunden noch vergleichsweise gering ist, möchten ich hier auf den Anteil verschlechterter Befunde von 39% (n=13, bis 30 min) bzw. 73% (n=11, 31-60 min) verweisen. Die subjektive Befindlichkeit, die zunächst in 30-50% der Fälle verschlechtert ist, bessert sich bereits nach 2 Stunden.

Tabelle XIX: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde
(Gesunde Probanden, Einmalapplikation, Dosierung 15 bis <20mg)

	Bis 30'		31'-60'		61'-120'		121-240'		241'-360'		>360'	
	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#
Tracking	50,0	2	100	1	25,0	8	12,5	8	0,0	11	100	4
Psychomotorik	0,0	2	20,0	5	8,3	12	0,0	13	5,0	20		
Reaktionszeit			45,5	11	75,0	4	14,3	7	0,0	2		
Visuel. Fkt.	50,0	4	20,0	5	31,3	16	31,6	19	35,0	20		
Fahrverhalten			50,0	2	0,0	1	0,0	3	0,0	3	60,0	10
Aufmerksamkeit	50,0	4	18,2	11	56,3	16	46,7	15	10,5	19	0,0	1
Geteil.Aufmerk.			25,0	4	75,0	4	25,0	4	25,0	4		
En- u.Decod.	0,0	1	42,9	21	41,7	12	0,0	5	0,0	8	0,0	1
Befindlichkeit	20,0	5	46,4	28	61,5	13	40,0	10	41,7	12		
Koerpl.Funktion.			0,0	1								
Gesamt	18		89		86		84		99		16	

In den Experimenten zu Einmalgaben an gesunde Probanden mit Dosierungen von 15mg bis <20mg wurden insgesamt 392 Wirkungsbefunde verschlüsselt.

Aufgrund nur geringer Fallzahlen lassen sich zu diesem Dosierungsbereich nur wenige Aussagen treffen. Auf eine Diskussion der gewichteten Ergebnisse verzichte ich daher. Die negative Beeinflussung der Aufmerksamkeit sowie der subjektiven Befindlichkeit scheint länger anzuhalten als bei niedrigerer Dosis – sie verbessert sich hier erst nach 4

Stunden wieder deutlich. Die Auswirkungen auf En- und Decoding, Reaktionszeit, visuelle Funktionen und Psychomotorik scheinen einen ähnlichen Verlauf zu haben wie bereits festgestellt.

**Tabelle XX: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde
(Gesunde Probanden, Einmalapplikation, Dosierung >20mg)**

	Bis 30'		31'-60'		61'-120'		121-240'		241'-360'		>360'	
	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#
Tracking	0,0	2			0,0	2	0,0	2				
Psychomotorik			100	2	100	5	100	4	60,0	5	0,0	1
Reaktionszeit	66,7	6	100	7	82,4	17	84,6	13	15,4	13	50,0	6
Visuel. Fkt.	0,0	1	100	2	71,4	7	80,0	5	75,0	4		
Fahrverhalten												
Aufmerksamkeit	100	3	50,0	4	83,3	6	60,0	5	0,0	4	0,0	1
Geteil.Aufmerk.												
En- u.Decod.	80,0	5	52,9	17	84,0	25	46,7	15	37,5	8	25,0	8
Befindlichkeit	100	3	37,5	8	100	2	50,0	2	50,0	4	0,0	2
Koerpl.Funktion.												
Gesamt	20		40		64		46		38		18	

In den Experimenten zu Einmalgaben an gesunde Probanden mit Dosierungen von mehr als 20mg wurden insgesamt 226 Wirkungsbefunde verschlüsselt.

Eine Dosierung von mehr als 20mg lag lediglich 226 Wirkungsbefunden zugrunde, so dass auch hier auf eine Diskussion der gewichteten Ergebnisse, die keine zusätzlichen Erkenntnisse liefern, verzichtet wird. Lediglich im Leistungsbereich „En- und Decoding“ liegen relativ viele Ergebnisse vor. Hier zeigt sich eine Leistungsbeeinträchtigung in bis zu 84% der Fälle (n=25, 61-120 min) mit einer Abnahme auf 47% nach 120 min (n=15, 121-240 min). Eine deutliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit in diesem Bereich nach 2 bzw. 4 Stunden, die in niedrigeren Dosierungen zu finden war, zeigt sich hier, soweit beurteilbar, nicht. Die Reaktionszeit hingegen scheint sich in ähnlicher Weise wie vorbeschrieben nach 4 Stunden deutlich zu verbessern.

4.3.5.2 Gesunde Probanden – Mehrfachapplikation

Aufgrund einer wesentlich geringeren Zahl an Experimenten können hier nur zwei Dosierungsbereiche unterschieden werden: bis 10mg und mehr als 10mg. Dafür wird in Abhängigkeit der „Wartezeit“ wie zuvor, die Auswirkungen auf die Wirkungsbefunde in den untersuchten Leistungsbefunden betrachtet.

**Tabelle XXI: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde
(Gesunde Probanden, Mehrfachapplikation, Dosierung bis 10mg)**

	Bis 30'		31'-60'		61'-120'		121-240'		241'-360'		>360'	
	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#
Tracking	0,0	3	0,0	2	0,0	3	0,0	1				
Psychomotorik			37,5	8	50,0	2	33,3	3			0,0	1
Reaktionszeit			28,6	7	0,0	1	0,0	2			0,0	3
Visuel. Fkt.			75,0	4	75,0	4	100	2			0,0	3
Fahrverhalten			66,7	3							33,3	3
Aufmerksamkeit	0,0	6	47,6	21	17,6	17	55,6	9			0,0	1
Geteil.Aufmerk.	0,0	3	0,0	1	25,0	4					0,0	2
En- u.Decod.			0,0	1							0,0	2
Befindlichkeit			33,3	6			0,0	1				
Koerpl.Funktion.			60,0	5								
Gesamt	12		58		31		18		0		15	

In den Experimenten zu Mehrfachgaben an gesunde Probanden mit Dosierungen von bis zu 10mg wurden insgesamt 134 Wirkungsbefunde verschlüsselt.

Da die Tabelle mit den gewichteten Daten hier keine zusätzlichen Informationen enthält und Aussagen aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen nur sehr vage sind, wird auf ihre Darstellung verzichtet. Lediglich im Leistungsbereich „Aufmerksamkeit“ liegen insgesamt mehr als 20 Wirkungsbefunde vor. Eine signifikante Verschlechterung der Tests zeigt sich in 48% (n=21, 31-60 min) bzw. 18% (n=18%, 61-120 min) mit einem

anschließenden Wiederanstieg, der allerdings aufgrund der geringen Fallzahl (n=9) sehr fraglich ist.

**Tabelle XXII: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde
(Gesunde Probanden, Mehrfachapplikation, Dosierung mehr als 10mg)**

	Bis 30'		31'-60'		61'-120'		121-240'		241'-360'		>360'	
	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#	% neg	#
Tracking	57,1	7	0,0	1	75,0	8	0,0	5				
Psychomotorik	0,0	2	100	2	0,0	3	0,0	4				
Reaktionszeit	100	1	0,0	2	100	3	50,0	2			25,0	4
Visuel. Fkt.	16,7	6	20,0	5	25,0	8	11,1	9				
Fahrverhalten												
Aufmerksamkeit	0,0	6	100	1	14,3	7	0,0	4			100	2
Geteil.Aufmerk.	0,0	4			0,0	5	0,0	2			0,0	1
En- u.Decod.			0,0	3	100	4	0,0	1			60,0	5
Befindlichkeit	0,0	1	0,0	3	50,0	2	33,3	3				
Gesamt	27		17		40		30		0		12	

In den Experimenten zu Mehrfachgaben an gesunde Probanden mit Dosierungen von mehr als 10mg wurden insgesamt 126 Wirkungsbefunde verschlüsselt.

Da hier nur sehr wenige Wirkungsbefunde vorliegen, werden die in der Tabelle sichtbaren Ergebnisse nicht interpretiert.

Aufgrund der Ergebnisse aus 4.3.5.1 ist bekannt, dass die negativen Beeinträchtigungen der Wirkungsbefunde zumeist nach (spätestens) 4 Stunden rückläufig sind. Da sich diese Ergebnisse auch mit den Erkenntnissen aus der BAST-Studie (235) decken, werden im Folgenden lediglich Experimente mit „Wartezeiten“ bis 4 Stunden betrachtet.

Bis auf wenige Besonderheiten verhält sich die Tendenz verschlechterter Leistungsbefunde, unabhängig von der Dosis, ähnlich. Daher werden in der folgenden

Übersicht auch alle Dosierungen zusammengefasst, um Untersuchungen bzgl. einer Adaptation bzw. Gewöhnung anzustellen.

**Tabelle XXIII: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde
(Gesunde Probanden, unterschiedliche Applikationsdauern)**

	Einzelgabe		bis 7d		bis 30d		bis 1a	
	[%]	#	[%]	#	[%]	#	[%]	#
Tracking	26,8	194	27,3	22	50,0	8		
Psychomotorik	31,1	238	25,0	20	60,0	5		
Reaktionszeit	47,2	301	42,9	14	42,9	7	100,0	1
Visuell. Fkt.	43,0	263	36,1	36	0,0	2		
Fahrverhalten	37,7	53	66,7	3				
Aufmerksamkeit	42,2	543	29,4	51	19,0	21	100,0	1
geteil. Aufmerks	43,4	83	18,2	11	0,0	8	0,0	1
En- u. Decod.	46,0	511	50,0	4	28,6	7		
Befindlichkeit	43,7	318	25,0	16				
Körp. Fkt.	20,5	73	60,0	5				
Sonstiges	57,1	7						
Gesamt	41,0	2584	31,9	182	27,6	58	66,7	3

Im Unterschied zu den bisherigen Tabellen wurden hier nur die Zellen hervorgehoben, in denen ein Anteil verschlechterter Wirkungsbefunde von mehr als 30% vorliegt bei einer Fallzahl von mindestens 20.

In den Leistungsbereichen Psychomotorik, visuelle Funktionen, Aufmerksamkeit, geteilte Aufmerksamkeit und Befindlichkeit zeichnet sich eine Abnahme signifikant verschlechterter Leistungsbefunde ab. Insbesondere im Leistungsbereich „Aufmerksamkeit“ lässt sich der Abwärtstrend aufgrund relativ hoher Studienzahlen gut verfolgen, der sich auch in der Gesamtzahl abbildet.

4.3.5.3 Kranke Probanden - Einmalapplikation

Differenziert wurde, aufgrund der bisherigen Ergebnisse, bei der Auswertung kranker Probanden wegen der nur geringen Fallzahl von 113 Wirkungsbefunden lediglich zwischen „Wartezeiten“ von bis 4 Stunden und mehr als 4 Stunden.

**Tabelle XXIV: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde
(Kranke Probanden, Einmalapplikation, Wartezeit <4h)**

	<5mg [%]	#	5 bis <10mg [%]	#	10 bis <20mg [%]	#
Tracking			0,0	8	87,5	8
Reaktionszeit			50,0	2		
visuelle Funktionen			50,0	2	0,0	1
Aufmerksamkeit			0,0	12	0,0	16
geteilte Aufmerksamkeit			0,0	7	0,0	6
En- u. Decodierung			42,9	7	50,0	6
Befindlichkeit			0,0	2	0,0	2
koerpl. Funktionen	50,0	2	0,0	3	20,0	5
Summe relev. LB	0,0	0	13,2	38	27,0	37

Da alle objektiven Leistungsbereiche, die Einfluss auf die Fahrsicherheit haben in ähnlicher Weise von der Dosierung abhängen wie die bisherigen Untersuchungen gezeigt haben, wird die Summe der negativ beeinträchtigten Wirkungsbefunde in den Leistungsbereichen Tracking, Reaktionszeit, visuelle Funktionen, Aufmerksamkeit, geteilte Aufmerksamkeit und En- & Decoding betrachtet. Man sieht eine Verdopplung in Abhängigkeit von der Dosierung von 13% (n=38, 5-10mg) auf 27% (n=37, 10-20mg).

**Tabelle XXV: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde
(Kranke Probanden, Einmalapplikation, Wartezeit $\geq 4h$)**

	<10mg [%]	#	10 bis <20mg [%]	#	mind. 20mg [%]	#
Psychomotorik					33,3	3
visuelle Funktionen	0	1				
Aufmerksamkeit					0	6
En- u.Decodierung			0	1	33,3	6
Befindlichkeit	0	1	0	1	40,0	5
Summe relev. LB	0	1	0	1	20,0	15

Insgesamt konnten hier nur 24 Wirkungsbefunde verschlüsselt werden, von denen 17 relevant bezüglich der Fahrsicherheit sind und daher zusammengefasst wurden.

Leider lassen sich die Befunde zwischen den unterschiedlichen Wartezeiten nicht vergleichen, da für äquivalente Dosierungen nicht genügend Vergleichswerte vorliegen. Denkbar ist jedoch, dass die Leistungsbeeinträchtigung behandelter Kranker weitgehend unabhängig von der Wartezeit ist. Durch die Mehrfachgabe von Diazepam verfügen sie über einen Serumspiegel des Wirkstoffs bzw. seiner Metabolite, der sich durch Einfachgabe einer weiteren Dosis nicht wesentlich ändert.

Auffällig ist der vergleichsweise nur geringe Anteil signifikant verschlechterter Wirkbefunde in den für die Fahrsicherheit relevanten Leistungsbereichen. Er beträgt bei kranken Probanden in der Summe 13% (n=38, 5-10mg), bzw. 27% (n=37, 10-20mg). Bei Gesunden hingegen beläuft sich der Gesamtanteil der relevanten beeinträchtigten Befunde innerhalb der ersten 4 Stunden auf 39% (n=500, <10mg) bzw. 33% (n=1015, mindestens 10mg). Auch wenn die Leistungsver schlechterung Gesunder keine Abhängigkeit von der Dosis zeigt, scheinen Kranke weniger stark durch die Einmaleinnahme von Diazepam in ihrer Fahrsicherheit beeinträchtigt zu werden als Gesunde.

Nach 4 Stunden Wartezeit gibt es zwischen Gesunden und Kranken keinen Unterschied mehr in der Fahrsicherheit. Während Gesunde noch in 26% (n=163, <10mg) bzw. 16% (n=405, mind. 10mg) der relevanten Wirkbefunde Leistungsver schlechterungen zeigten, waren es bei Kranken 18% (n=17, Dosis beliebig).

4.3.5.4 Kranke Probanden - Mehrfachapplikation

An kranken Probanden wurden 331 Wirkungsbefunde im Rahmen von Mehrfachapplikationen von Diazepam erhoben. In den meisten Fällen (54%) wurde dabei eine Dosis von unter 10mg verabreicht, die am besten untersuchten Leistungsbereiche waren Aufmerksamkeit (25%), Befindlichkeit (22%), Tracking (16%) und geteilte Aufmerksamkeit (13%). Zwei Drittel (67%) aller Wirkungsbefunde wurden binnen 4 Stunden nach Wirkstoffgabe erhoben.

***Tabelle XXVI: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde
(Kranke Probanden, Mehrfachapplikation)***

	Wartezeit bis 4h						Wartezeit über 4h					
	5 bis <10mg	#	10 bis <20mg	#	Mind. 20mg	#	5 bis <10mg	#	10 bis <20mg	#	mind. 20mg	#
Tracking	6,7	30	100,0	18					50,0	4	100,0	2
Psychomotorik											85,7	7
Reaktionszeit	33,3	12							50,0	8	0,0	2
visuelle Funktionen	66,7	6										
Fahrverhalten	42,9	7	0,0	3	0,0	3						
Aufmerksamkeit	0,0	36	5,3	38							42,9	7
geteil.Aufmerksamk.	4,2	24	0,0	18								
En- u.Decodierung											0,0	4
Befindlichkeit	11,1	9	50,0	2	0,0	1	0	43	0,0	5	0,0	12
koerpl.Funktionen	12,5	8	0,0	3	0,0	3	0	3			33,3	12
Summe relev. LB	12,2	115	26,0	77	0,0	3	0,0	0	50,0	12	50,0	22

Insgesamt konnten hier 330 Wirkungsbefunde verschlüsselt werden, von denen 229 relevant für die Fahrsicherheit sind und daher in der letzten Zeile zusammengefasst wurden.

Interessanterweise zeigen sich bei den Wirkungsbefunden hier ähnliche Ergebnisse wie bei der Einfachapplikation an Kranken. Innerhalb von 4 Stunden durchgeführte Tests zeigen in 12% (n=115, <10mg) bzw. 26% (n=77, mind. 10mg) signifikant schlechtere Leistungsbefunde in den für die Fahrsicherheit relevanten

Leistungsbefunden. Insbesondere erwähnenswert sind hier die geringeren Einflüsse auf das Tracking von 7% (n=30), die Aufmerksamkeit von 0% (n=36) sowie die geteilte Aufmerksamkeit von 4% (n=24) bei einer Diazepam-Dosis von unter 10mg. Hier wird ein deutlicher Unterschied zur Subgruppe der Gesunden deutlich, die unter sonst gleichen Parametern eine Leistungsverschlechterung von 34% im Bereich Aufmerksamkeit aufwiesen. Während die nur geringen Einflüsse auf die Aufmerksamkeit auch unter höheren Dosierungen bestehen bleiben, erhöht sich der Anteil verschlechterter Wirkbefunde im Bereich Tracking, wobei die Studienlage hier leider wieder unzureichend klein wird.

***Tabelle XXVII: Signifikant verschlechterte Leistungsbefunde
(Kranke Probanden, verschiedene Applikationsdauern)***

	Einzelgabe	#	≤7d	#	≤30d	#	≤1a	#
Tracking	43,8	16	45,5	22	43,8	32		
Psychomotorik	33,3	3	100,0	4	66,7	3		
Reaktionszeit	50,0	2	28,6	7	40,0	15		
visuelle Funktionen	25,0	4	66,7	3	66,7	3		
Fahrverhalten			18,2	11	50,0	2		
Aufmerksamkeit	0,0	34	7,1	28	2,0	51	100,0	2
geteil.Aufmerksamk.	0,0	13	6,7	15	0,0	27		
En- u.Decodierung	40,0	20			0,0	4		
Befindlichkeit	18,2	11	10,5	19	0,0	29	0,0	22
koerpl.Funktionen	20,0	10	0,0	9	29,4	17		
Summe relev. LB	18,0	92	23,0	90	26,0	137	2,0	2

Zu dieser Fragestellung wurden insgesamt 438 Wirkungsbefunde verschlüsselt und ausgewertet, 321 davon fallen in die Leistungsbereiche, die sicher für die Fahrsicherheit relevant sind.

Der Vergleich der Wirkbefunde nach unterschiedlich langen Therapiezeiten ergibt keine einheitliche Tendenz. Obgleich Aussagen aufgrund der nur geringen Fallzahlen vage sind, möchten ich einige Ergebnisse formulieren. Die Leistungsbereiche Aufmerksamkeit und geteilte Aufmerksamkeit fallen durch sehr geringe Beeinträchtigungen, unabhängig von der Applikationsdauer, auf. Die negative Beeinflussung im Leistungsbereich Tracking bleibt auch nach langen Therapiezeiten

konstant hoch. Betrachtet man die Summe aller für die Fahrsicherheit relevanten Leistungsbereiche, so sieht man einen Anstieg verschlechterter Testergebnisse bis auf 26% (8-30d, n=137). Das Ausmaß der negativen Beeinträchtigung behandelter Kranker nach mehr als 7 Tagen Behandlung ist also dem der gesunder Probanden vergleichbar (28%, n=58). Kürzere Behandlungsdauern hingegen führen bei Gesunden zu wesentlich negativeren Beeinflussungen der Wirkungsbefunde in vielen relevanten Leistungsbereichen als bei behandelten Kranken.

5. Diskussion

Ein Arzt, der Medikamente, in diesem Fall Diazepam, verordnet, ist nicht nur moralisch, sondern auch rechtlich dazu verpflichtet, den Patienten über mögliche Leistungseinsschränkungen und insbesondere auch über mangelnde Fahrsicherheit aufzuklären. Die Kausalität einer Diazepamtherapie muss unter Umständen vor Gericht von einem medizinischen Sachverständigen beurteilt werden. Allgemein verbindliche und verlässliche Aussagen zu Art, Intensität und Dauer von Leistungsminderungen in Abhängigkeit von Dosis, zugrunde liegender Erkrankung und Behandlungsdauer sind daher bedeutend. Da eine Vielzahl an Studien in den letzten Jahren und Jahrzehnten direkt und indirekt (da nicht primärer Zielwert) Leistungsfähigkeit unter Diazepamtherapie untersucht haben, die Studien aber jeweils zum Teil ganz unterschiedliche Fragestellungen verfolgten und Probandengruppen untersuchten, scheint eine Metaanalyse zur standardisierten und strukturierten Zusammenfassung der bekannten Informationen sinnvoll zu sein.

5.1 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit liefert die Auswertung aller Studien bis 2006, die in den im Kapitel 3 angegebenen Datenbanken gefunden werden konnten. Sie ermöglicht damit einen relativ vollständigen Überblick zu der Fragestellung der Leistungsbeeinträchtigung durch Diazepam, insbesondere in Bezug auf die Fahrsicherheit.

Viele Studien konnten nicht exzerpiert werden, weil sie den Ein- und Ausschlusskriterien nicht genügten. Oft fehlten wesentliche Informationen, die zur

Aufnahme in den Pool benötigt wurden, um eine möglichst hohe Strukturgleichheit der Studien bzw. Experimente zu erhalten. Die Vielzahl eingesetzter Testverfahren und der Veröffentlichungs-Bias erschwert zudem eine adäquate Interpretation. Auch wenn der Testkatalog sehr umfangreich war, war die Neuordnung von nicht im Katalog erhaltenen Tests zum Teil schwierig, weil einige Tests zugleich mehrere Leistungsbereiche tangierten. Insbesondere bei der Aufnahme von Experimenten an Patienten trat mit dem mir vorliegenden Bogen, trotz der neu eingeführten Modifikationen, das Problem auf, dass unterschiedliche Krankheiten nicht verschieden verschlüsselt werden konnten. Lediglich eine, aufgrund oftmals fehlender Messverfahren schwierig einzuschätzende, Intensität der Erkrankung, sowie ihre Dauer (akut, chronisch) konnte kodiert werden.

Die meisten Studien wurden mit gesunden, 20 bis 30 Jahre alten Probanden durchgeführt und eine einmalige Applikation des Medikamentes vorgenommen. Dieses Testdesign erfasst die Realität jedoch nicht adäquat. Im überwiegenden Maße werden ältere und vor allem kranke Menschen kurz- oder längerfristig therapiert. Sie unterscheiden sich sowohl durch ihr Alter, als auch durch ihren Gesundheitszustand von den gesunden Testpersonen. Ihre Ausgangsleistung in den verschiedenen, den Leistungsbereichen zugeordneten, Tests differiert somit auch von der der gesunden, jungen Probanden. Speziell die positive Beeinflussung zwischen Krankheit und adäquater Therapie ist bei der Wahl gesunder Probanden unberücksichtigt. In den meisten Experimenten kann also lediglich das „worst-case-Szenario“ untersucht werden, also das Vorliegen ausschließlicher unerwünschter Wirkungen. Das eigentlich erwünschte Testdesign, bestehend aus kranken Probanden mit klar definierten Erkrankungen, verschiedenen Behandlungsdauern und Dosierungen, wird nur in wenigen Studien gewählt. Direkte Gegenüberstellungen von Leistungsbefunden Kranker im Vergleich zu Gesunden, sowohl mit, als auch ohne Therapie unter sonst gleichen Bedingungen, findet man in der Literatur kaum.

Optimal müsste der Stichprobenumfang in Abhängigkeit der erwünschten Sicherheit von α und β festgelegt werden. Dies geschieht aber leider fast nie – stattdessen sind die Stichprobenumfänge in den meisten Studien viel zu gering.

Eine Zusammenfassung der Experimente und Wirkungsbefunde zu Metagruppen ist nur schwer möglich, da zum einen die Studiendesigns sehr unterschiedlich sind und zum anderen Wirkungsbefunde teilweise voneinander abhängig sind (z.B. viele große

Studien mit wenigen Tests, kleine Studien mit kleiner Probandenzahl und vielen Wirkungsbefunden). Durch die Aufnahme vieler verschiedener Wirkungsbefunde eines Experimentes zu den jeweiligen Leistungsbereichen werden somit Experimente und damit die im Experiment möglicherweise enthaltenen Fehler potenziert.

Die Messung der Leistungsbeeinträchtigung, insbesondere auch die Messung der Fahrsicherheit ist insgesamt schwierig, da beide Begriffe eine komplexe Größe sind. Auch wenn im Ergebnisteil, zur Vereinfachung, die Fahrsicherheit als Summe der Leistungsbefunde Tracking, Psychomotorische Leistungen, Reaktionszeit, visuelle Funktionen, Fahr-Simulator / Fahrt, Aufmerksamkeit, geteilte Aufmerksamkeit und En- & Decoding definiert wurde, entspricht das ganz sicher nicht der Realität. Einerseits werden sicher auch die Befindlichkeit und physiologische Parameter die Fahrsicherheit beeinflussen, andererseits werden die eben erwähnten, summierten Größen unterschiedlich große Effekte aufweisen. Während Tests mit dem Fahr-Simulator oder echte Fahrttests sehr genaue Hinweise auf die Fahrsicherheit geben, sind die Einflüsse der Reaktionszeit, Aufmerksamkeit und visueller Funktionen geringer zu gewichten.

5.2 Ergebnis

Im Vergleich zu den Voruntersuchungen der BAST-Studie werden einige Unterschiede in der Struktur und Qualität der analysierten Experimente deutlich. Mehr als die Hälfte (51,5%) aller untersuchten Fragestellungen bezogen sich auf den Vergleich verschiedener Medikamente, ungefähr ein Drittel (33,4%) auf verschiedene Dosierungen und nur 6,1% auf die Untersuchung eines Medikamentes. Insbesondere die Betrachtung verschiedener Testzeitpunkte nahm in den Vorstudien mit 2,5% eine nur sehr untergeordnete Stellung im Vergleich zu den von mir neu exzerpierten Studien ein. Gerade die Experimente die verschiedene Probandengruppen (insb. Kranke vs. Gesunde) und unterschiedliche Behandlungsdauern untersuchen, sind aber zur Beantwortung der Frage nach der Beeinträchtigung therapierter Patienten durch Diazepam essentiell. Hervorzuheben ist, dass bei den neu gefundenen und analysierten Studien vermehrt kranke Probanden nach Mehrfachgabe von Diazepam untersucht wurden.

Da die meisten Studien bis 1994 bereits in der ESMeFa erhalten waren, stammten 26 der 36 (72,2%) Studien und somit 156 der 191 exzerpierten Experimente (81,7%) aus den Jahren 1995-2005.

Mehr als die Hälfte der Studien (56,8%) wurde im „cross-over“-Design durchgeführt, 40,5% von ihnen durch Vergleichsgruppen ohne „Matchen“. Verglichen mit der ESMeFa zeigt sich hier eine deutliche Abnahme des cross-over-Designs. Das Cross-over-Design ist eine sehr effizientes Verfahren zur Bildung großer Vergleichsgruppen mit absoluter Strukturgleichheit. Auf der anderen Seite stehen den Vorteilen aber auch einige Nachteile gegenüber. Neben diverser personeller und sächlicher Abhängigkeiten in den nacheinander folgenden Experimenten werden teilweise zu kurze Wash-out-Zeitintervalle gewählt. Systematische Fehler, die möglicherweise unentdeckt bleiben, finden sich schlimmstenfalls in allen Experimenten und führen zu einer zu starken Gewichtung eventuell falscher Testresultate. Je weniger Parameter im anderen Fall zum Matchen von Vergleichsgruppen gewählt wurden, desto unbefriedigender sind die Ergebnisse, da die Strukturgleichheit der Kollektive nicht gegeben ist.

Erfreulicherweise lässt sich eine Tendenz zu größer werdenden Probandenzahlen erkennen. Bis 1995 wurden 99,2% aller Experimente mit höchstens 50 Probanden durchgeführt, im später liegenden Datenbestand sank diese Zahl auf 86,5%. Fast die Hälfte der Experimente (48,2%) erfolgte mit maximal 10 Probanden, während es in den von mir exzerpierten Experimenten nur 12,8% sind. Experimente, in denen zwar einen Tendenz zu einer (positiven oder negativen) Beeinflussung gefunden wurde, deren Signifikanz aber nicht gezeigt werden konnte, werden in unserer Metaanalyse jedoch mit 0 (=neutral) bewertet. Die Tendenz zu qualitativ höherwertigeren Studien und durch größere Probandenzahlen in den Experimenten lassen damit auch häufiger Aussagen zu Signifikanzen zu.

Bezüglich der Applikationsform konnte keine wesentliche Änderung gefunden werden: 94,1% orale Applikation, 4,4% intravenös, 0,8% intramuskulär, 0,1% oral und i.v., 0,6% keine Angabe.

Aus den ESMeFa-Experimenten wurden vorwiegend Einzelgaben (83,8%) verschlüsselt. 4,1% der Studien untersuchten mittellange Gaben zwischen einer Woche und einem Monat, 11,9% Kurzzeitgaben von unter einer Woche und in nur 4,2% der Experimente wurde der Wirkstoff länger als ein Monat verabreicht. Eine zunehmende Zahl von Experimenten mit Mehrfachgaben ermöglicht Auswertungen hinsichtlich einer Gewöhnung durchzuführen. In den meisten Fällen erfolgte die Mehrfachgabe von Diazepam an kranke Probanden – dies erfasst die Wirklichkeit wiederum sehr gut, da die Therapie kranker Patienten mit Diazepam in der Regel aus einer Mehrfachgabe besteht.

Bei der „Wartezeit“ zwischen Einnahme und Testbeginn zeigen sich ähnliche Zahlen: ca. 60% der Experimente erfolgten vor Ablauf von 4 Stunden, ca. 40% danach.

Mit Diazepam therapierte Probanden sind in Wirklichkeit nicht nur krank, so dass sie von einer Symptomlinderung durch ein Benzodiazepin profitieren, sondern zudem in der Regel auch älter. Die typischen Studien finden jedoch an jungen, gesunden Probanden (oft Studenten) statt. In der ESMeFa wurde dieses Problem schon deutlich. Damals waren es 88,6% der Experimente, die an Probanden durchgeführt wurden, die höchstens 50 Jahre alt waren (57,7% der Probanden waren unter 28 Jahre alt). Da in den neueren Studien zunehmen auch ältere (und kranke) Probanden eingeschlossen wurden, verbessert sich das Verhältnis zu Gunsten der Repräsentation in der Realität: 25% aller Probanden sind jünger als 28 Jahre, 52,7% höchstens 50 Jahre.

Obwohl es nur wenige Studien gibt, die die Hypothese belegen, dass kranke Probanden weniger leistungsfähig sind als gesunde, erscheint sie plausibel. Insbesondere kognitive Fähigkeiten, Aufmerksamkeit und die Fahrsicherheit sind bei kranken Patienten aufgrund störender Krankheitssymptome reduziert. Da das Ziel einer Therapie stets die Beseitigung bzw. Reduktion der störenden Symptome ist, sollte die Leistungsfähigkeit adäquat behandelter Patienten besser sein als vor der medikamentösen Therapie, vorausgesetzt, die negativen Arzneimittelwirkungen überwiegen nicht.

Die ausschließliche Betrachtung der unerwünschten Wirkungen als „worst-case-Szenario“ erfolgte bei der Auswertung der Experimente an Gesunden.

Erwartungsgemäß werden die unterschiedlichen untersuchten Leistungsbefunde verschieden beeinträchtigt, die insbesondere auch von der Dosierung des Wirkstoffes

abhängig ist. Während sich die Testergebnisse aus den überwiegenden Leistungsbereichen bereits nach spätestens vier Stunden wieder deutlich verbessern und beinahe das Ausgangsniveau erreichen, wie im Leistungsbereich Aufmerksamkeit, Reaktionszeit und Tracking, führt die Auswertung der Wirkungsbefunde aus den Leistungsbereichen „En- und Decoding“ und „visuelle Funktionen“ zum Ergebnis, dass hier mit einer langsameren Abnahme der verschlechterten Leistungen zu rechnen ist. Bemerkenswert ist ferner, dass die subjektive Befindlichkeit, die zwar zeitgleich mit der Beeinträchtigung in anderen Leistungsbereichen beginnt, sich am schnellsten wieder verbessert, so dass die Probanden zur Überschätzung ihrer persönlichen Leistung neigen könnten und sich so selbst gefährden. Insgesamt ist aber insbesondere der Grad der Beeinträchtigung, aber zum kleineren Teil auch die Rekonvaleszenzzeit, in erster Linie von der Diazepam-Dosis abhängig.

Zu der Fragestellung, ob gesunde Probanden sich an den Wirkstoff Diazepam gewöhnen können, lassen sich aufgrund einer sehr schlechten Studienlage nur wenige Aussagen machen. In einigen Leistungsbereichen scheint sich die Hypothese zu bestätigen, dass sich Anteil signifikant verschlechterter Wirkungsbefunde nach Mehrfachgabe verringert. So sinkt jener Prozentsatz in den Leistungsbereichen „Aufmerksamkeit“ von 42% (n=543, Einzelgabe) auf 29% (n=51, bis 1 Woche), geteilte Aufmerksamkeit von 43% (n=83) auf 18% (n=11), visuelle Funktionen von 43% (n=263) auf 36% (n=36) und Psychomotorik von 31% (n=238) auf 25% (n=20). In anderen Leistungsbereichen wie Tracking und Reaktionszeit kommt es jedoch zu keiner Verbesserung der Leistungstests.

Obwohl die Zahl der Experimente an Kranken deutlich geringer war als an Gesunden, lassen sich folgende Ergebnisse hervorheben. Das Ausmaß der Leistungsbeeinträchtigung ist stark von der Dosierung des Diazepams abhängig. Der Unterschied zwischen einer Dosis von unter 10mg und mindestens 10mg zeigt sich bei der Gegenüberstellung der Summen aller für die Fahrsicherheit relevanten Leistungsbefunde: 13% (n=38) vs. 27% (n=37). Bemerkenswert ist hier der relativ geringe Anteil signifikant verschlechterter Wirkungsbefunde im Vergleich zum Ergebnis der Tests an Gesunden, die in 39% (n=500, <10mg) bzw. 33% (n=1015, ≥10mg) verschlechterte Leistungen zeigten, die damit weitgehend unabhängig von der Höhe der applizierten Dosis waren. Nach vier Stunden Wartezeit gibt es zwischen Gesunden und

Kranken keinen Unterschied mehr in der, als für die Fahrsicherheit relevant, postulierten Größe.

Interessanterweise zeigten sich bei den Wirkungsbefunden, die durch Mehrfachgabe an Kranken erhoben wurden, ähnliche Ergebnisse wie nach Einfachapplikation. Innerhalb von vier Stunden durchgeführte Tests zeigten in 12% (n=115, <10mg) bzw. 26% (n=77, ≥10mg) signifikant schlechtere Leistungsbefunde. Besonders herausragend sind hier die geringen Einflüsse auf die Leistungsbereiche Tracking (7%, n=30), Aufmerksamkeit (0%, n=36) und geteilte Aufmerksamkeit (4%, n=24) nach Applikation einer Diazepam-Dosis von unter 10mg. Der negative Einfluss auf die Aufmerksamkeit Gesunder unter sonst gleichen Bedingungen war mit 34% deutlich größer.

6. Zusammenfassung

Zur Beantwortung der Frage nach psychomotorischer Beeinträchtigung von Probanden, insbesondere therapierter Patienten, in Abhängigkeit verschiedener Parameter wie Behandlungszeit, Dosis und Krankheit sollte eine vollständige Auswertung aller verfügbaren Studien erfolgen.

Zunächst wurden alle zum Thema Leistungsfähigkeit nach Diazepameinnahme publizierten Studien systematisch recherchiert und in einer Datenbank zusammengefasst. Anschließend erfolgte die Extraktion der wesentlichen Informationen, die aus insgesamt 67 Variablen bestanden, mit Hilfe eines standardisierten Exzerptbogens.

Durch Ergänzung unserer neu gefundenen exzerpierten Studien zur Datenbank ESMaFa (= „Datenbank der **E**xperimentellen **S**tudien zur **M**edikamentenwirkung auf die **F**ahrsicherheit“), die im Rahmen des BAST-Projektes (235) von Berghaus entstanden ist, konnte der Datenbestand, insbesondere der Tests an kranken Probanden und Mehrfachapplikation von Diazepam, deutlich verbessert werden. Zur weiteren Auswertung und metaanalytischen Betrachtung standen nunmehr 242 Studien mit 1.376 Experimenten und 4.299 Testergebnissen (Wirkbefunde) zur Verfügung, wovon 184 Experimente mit 1.376 Wirbefunden an Kranken erhoben wurden. Die so

erhobenen Daten wurden mit der Software SPSS analysiert und Kreuztabellen für die weitere Auswertung erstellt.

Erstmals konnte ein vollständiger Überblick über den derzeitigen Forschungsstand gewonnen werden, der zu folgenden wesentlichen Ergebnissen führte. Mit der Einschränkung mangelnder Signifikanz und mitunter uneinheitlicher Studienlage bei teils geringer Probandenzahl und unbefriedigender Qualität des Testdesigns lassen sich einige der geäußerten Hypothesen bestätigen. Der Anteil signifikant verschlechterter Testresultate wird in einigen Leistungsbereichen durch Diazepam verringert. Der Einfluss von Diazepam auf Kranke ist zumeist geringer als auf Gesunde, vermutlich durch den positiven Effekt des Medikamentes auf die störenden Krankheitssymptome. Die Leistungsbeeinträchtigung ist abhängig von der Dosis des Wirkstoffes, klingt aber in den meisten untersuchten Bereichen nach 2-4 Stunden ab. Die subjektive Befindlichkeit hingegen verbessert sich bereits nach 2 Stunden deutlich, so dass die Gefahr einer Selbstüberschätzung der persönlichen Leistungsfähigkeit besteht. Nach Mehrfachgabe von Diazepam sind der Grad der negativen Beeinträchtigungen auf diverse Leistungsbereiche geringer – es zeichnet sich tendenziell eine Gewöhnung ab.

Die negative Auswirkung auf die Leistungsfähigkeit von Patienten durch Diazepamapplikation ist, insbesondere bei niedrigen, adäquaten Dosierungen, sehr gering, so dass nach spätestens vier Stunden eine Rekonvaleszenz in fast allen Leistungsbereichen auftritt. Auch wenn der negative Einfluss auf Gesunde wesentlich größer ist, so verbessern sich die meisten initial verschlechterten Leistungstest ebenfalls nach spätestens vier Stunden – insbesondere bei Dosierungen von bis 10mg.

7. Literatur

Da die Literatur mit einer eigens für dieses Projekt von mir entwickelten Datenbank erfasst wurde, besitzt jede Quelle eine eigene, interne Identifikationsnummer. Nach Differenzierung in Nicht-experimentelle Veröffentlichungen, exzerpierte Studien und andere experimentelle Studien werden die Studien im Folgenden nach Identifikationsnummer sortiert.

7.1 Nicht-experimentelle Veröffentlichungen

- 1: H. Lüllmann, K. Mohr, M. Wehling (2003, 15. Auflage): Pharmakologie und Toxikologie / Thieme Verlag Stuttgart
- 2: H.-J. Möller, G. Laux, A. Deister, H. Braun-Scharm (2001, 2. Auflage): Psychiatrie und Psychotherapie / Thieme Verlag Stuttgart
- 3: N. Faust (1995): Psychiatrie / Gustav Fischer Verlag
- 4: Müller (): www-klinik.uni-mainz.de/psychiatrie/lehre/weiterbildung/diagnostik_def_07_07_03.pdf
- 5: K. C. Mayer (): www.neuro24.de/a3.htm
- 6: J. C. Verster, D. S. Veldhuijzen, E. R. Volkerts (2004): Residual effects of sleep medication on driving ability
- 7: (2004): Rote Liste
- 8: (2002): Diazepam. Die Sucht und ihre Stoffe
- 9: Ester (1999): Pharmakologie und Toxikologie / Schattauer Verlag
- 10: P. Füllgraff (2000): Pharmakotherapie - klinische Pharmakologie / Urban & Fischer Verlag
- 11: Huber (1998, 6. Auflage): Psychiatrie - Lehrbuch für Studium und Weiterbildung / Schattauer Verlag
- 12: J. Klein (1973): Handbuch der Rechtsmedizin / Schattauer Verlag
- 13: B. Madea (2003): Praxis Rechtsmedizin / Springer Verlag
- 14: Forth, Henschler, Rummel (2001, 8. Auflage): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie / Urban & Fischer Verlag
- 15: Mutschler, Geisslinger, Kroemer, Schäfer-Korting (2001, 8. Auflage): Arzneimittelwirkungen / Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
- 16: Goodman, Gilman, Hardman, Limbird, Molinoff, Raymond (1998, 9. Auflage): Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie / McGraw-Hill Int. (UK) Ltd.
- 17: Wellhörner (1997, 6. Auflage): Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie / Springer Verlag
- 18: Karow, Lang (): Pharmakologie
- 19: (2004): Gelbe Liste Pharmaindex
- 23: Berger (Hrsg) (): Psychiatrie und Psychotherapie

- 24: G. Laux (2002): Psychische Störungen und Fahrtauglichkeit / Springer Verlag
- 26: C. I. Neutel (1995 - Mai): Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine
- 28: M. W. van Laar, E. R. Volkerts (1998 - Nov): Driving and benzodiazepine use
- 31: Foerster (Hrsg) (1986): Praxis der Rechtsmedizin - Allgemeine Verkehrsmedizin / Thieme Verlag Stuttgart
- 32: Fritze (2000): Die ärztliche Begutachtung / Steinkopf-Verlag Darmstadt
- 34: Venzloff, Forster (2000): Psychiatrische Begutachtung / Urban & Fischer Verlag
- 39: H. S. Koelega (1989): Benzodiazepines and vigilance performance: a review
- 41: C. I. Neutel, J. P. Hirdes, C. J. Maxwell, S. B. Patten (1996 - Juli): New evidence on benzodiazepine use and falls: the time factor
- 47: W. A. Ray, R. L. Fought, M. D. Decker (1992 - Okt): Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers
- 49: Hobi (1980): Psychopharmaka und Fahrverhalten
- 50: A. Steentoft, I. B. Muller, K. Worm, J. Toft (2000 - Oct 23): Substances other than alcohol found in the blood among Danish road-users during a week in 1996
- 52: H.-P. Krüger, R. Kohnen, H. Schöch (Hrsg), G. Berghaus (1995): Medikamente im Straßenverkehr / Gustav Fischer Verlag
- 68: Landauer A A (1981): Diazepam and driving ability
- 69: Job (1982 Jan): Does diazepam affect driving ability?
- 70: Smiley A (1987 Dez): Effects of minor tranquilizers and antidepressants on psychomotor performance
- 76: Müller H.-J., Staab H.-J. (Hrsg), G. Laux (1996): Langzeitbehandlung mit Psychopharmaka / Thieme Verlag Stuttgart
- 110: Michelini S, Cassano GB, Frare F, Perugi G (1996 Jul): Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders
- 123: Smith, A. F., Pittaway, A. J. (2003): Premedication for anxiety in adult day surgery
- 126: Kelly, T. H. (2002): Conditioning history and the reinforcing effects of drugs: comment on Alessi, Roll, Reilly, and Johanson (2002)
- 128: Barnung, S. K., Moller, A. M., Pedersen, T. (2001): Premedication in ambulatory surgery
- 129: Smith, A. F., Pittaway, A. J. (2000): Premedication for anxiety in adult day surgery

235: Berghaus G (1998): Arzneimittel und Fahrtüchtigkeit - Metaanalyse experimenteller Studien / bast

7.2 Exzerpierte Studien

- 21: J. F. O'Hanlon, A. Vermeeren, M. M. Uiterwijk, L. M. van Veggel, H. F. Swijgman (1995): Anxiolytics' effects on the actual driving performance of patients and healthy volunteers in a standardized test. An integration of three studies / Neuropsychobiology 31 (2) 81-8
- 22: T. Pourmotabbed, D. R. McLeod, R. Hoehn-Saric, P. Hipsley, D. J. Greenblatt (1996 - Juni): Treatment, discontinuation, and psychomotor effects of diazepam in women with generalized anxiety disorder / J Clin Psychopharmacol 16-3 202-7
- 33: M. W. van Laar, E. R. Volkerts, A. P. van Willigenburg (1992 - Apr): Therapeutic effects and effects on actual driving performance of chronically administered buspirone and diazepam in anxious outpatients / J Clin Psychopharmacol 12 (2) 86-95
- 40: M. Linnoila, C. W. Erwin, A. Brendle, D. Simpson (1983 - Apr): Psychomotor effects of diazepam in anxious patients and healthy volunteers / J Clin Psychopharmacol 3 (2) 88-96
- 51: L. Kozena, E. Frantik, M. Horvath (1995): Vigilance impairment after a single dose of benzodiazepines / Psychopharmacology (Berl) 119-1 39-45
- 58: Saario (1976 Okt): Modification by diazepam or thioridazine of the psychomotor skills related to driving: a subacute trial in neurotic out-patients / Br J Clin Pharmacol 3(5) 843-8
- 66: Stevenson G W, Pathria M N, Lamping D L, Buck L, Rosenbloom D (1986 Sep): Driving ability after intravenous fentanyl or diazepam. A controlled double-blind study / Invest Radiol 21(9) 717-9
- 75: Brosan L, Broadbent D, Nutt D, Broadbent M (1986): Performance effects of diazepam during and after prolonged administration / Psychol Med 16 561-71
- 83: McLeod DR, Hoehn-Saric R, Labib AS, Greenblatt DJ (1988 Oct): Six weeks of diazepam treatment in normal women: effects on psychomotor performance and psychophysiology / J Clin Psychopharmacol 8 (2) 83-99

- 85: Allen D, Lader M (1992): The interactions of ethanol with single and repeated doses of suriclone and diazepam on physiological and psychomotor functions in normal subjects / *Eur J Clin Pharmacol* 42 (5) 499-505
- 86: Aranko K, Mattila MJ, Seppala T (1983 May): Development of tolerance and cross-tolerance to the psychomotor actions of lorazepam and diazepam in man / *Br J Clin Pharmacol* 15 (5) 545-52
- 87: Aranko K, Mattila MJ, Seppala T, Aranko S (1984): The contribution of the active metabolites to the tolerance developing to diazepam in man: relationship to bioassayed serum benzodiazepine levels / *Med Biol* 62 (5) 277-84
- 88: Aranko K, Mattila MJ, Bordignon D (1985 may): Psychomotor effects of alprazolam and diazepam during acute and subacute treatment, and during the follow-up phase / *Acta Pharmacol Toxicol* 56 (5) 364-72
- 92: Smiley A, Moskowitz H (1986 Mar): Effects of long-term administration of buspirone and diazepam on driver steering control / *Am J Med* 80 (3B) 22-9
- 93: Moskowitz H, Smiley A (1982): Effects of chronically administered buspirone and diazepam on driving-related skills performance / *J Clin Psychiatry* 43 (12 Pt) 45-55
- 98: Laux G, Brunbauer A, Gerth R, von Enhuber E (2001): The influence of antipsychotic drugs on psychomotor function in schizophrenic patients: implications for driving performance / *World J Biol Psychiatry* 2 238
- 109: Jalava, K. M. Mattila, M. J., Tarssanen, M., Vanakoski, J. (1995): Lorazepam and diazepam differently impair divided attention / *Pharmacol Biochem Behav* 51 (2-3) 189-97
- 116: Fafrowicz, M. Unrug, A., Marek, T., van Luijtelaa, G., Noworol, C., Coenen, A. (1995): Effects of diazepam and buspirone on reaction time of saccadic eye movements / *Neuropsychobiology* 32-3 156-60
- 137: Michel, C. M., Pascual-Marqui, R. D., Strik, W. K., Koenig, T., Lehmann, D. (1995): Frequency domain source localization shows state-dependent diazepam effects in 47-channel EEG / *J Neural Transm Gen Sect* 99; 1-3 157-71
- 147: Coull, J. T., Sahakian, B. J., Middleton, H. C., Young, A. H., Park, S. B., McShane, R. H., Cowen, P. J., Robbins, T. W. (1995): Differential effects of clonidine, haloperidol, diazepam and tryptophan depletion on focused attention and attentional search / *Psychopharmacology (Berl)* 121-2 222-30

- 156: Coull, J. T., Middleton, H. C., Robbins, T. W., Sahakian, B. J. (1995 Aug): Contrasting effects of clonidine and diazepam on tests of working memory and planning / *Psychopharmacology (Berl)* 120-3 311-21
- 176: Legrand F, Vidailhet P, Danion JM, Grangé D, Giersch A, Van der Linden M, Imbs JL. (1995): Time course of the effects of Diazepam and Lorazepam on perceptual priming and explicit memory / *Psychopharmacology (Berl)* 118 475-9
- 178: Krull KR, Smith LT, Parsons OA. (1994): Simple reaction time event-related potentials: effects of alcohol and diazepam / *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 18 1247-60
- 179: Thürauf N, Ditterich W, Kopal G. (1994): Sensitivity of pain-related chemosensory potentials evoked by stimulation with CO₂, tooth pulp event-related potentials, and acoustic event-related potentials to the tranquiliser diazepam / *Br J Clin Pharmacol* 38 545-55
- 180: Troy SM, Lucki I, Peirgias AA, Parker VD, Klockowski PM, Chiang ST (1995): Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and diazepam / *J Clin Pharmacol* 35 410-9
- 181: de Wit H, Doty P (1994): Preference for ethanol and diazepam in light and moderate social drinkers: Within-subjects study / *Psychopharmacol* 115 529-38
- 183: Yamadera H, Kato M, Ueno T, Tsukahara Y, Okuma T (1994): Topographic pharmac-EEG mapping of increasing doses of buspirone and its comparison with diazepam / *Hum Psychopharmacol* 9 101-9
- 184: Kirvelä O, Katila A, Aantaa R, Kanto J, Himberg JJ (1994): Metabolic and subjective responses to oral diazepam and midazolam / *Eur J Anaesthesiology* 11 365-9
- 185: (1982): The action of clobazam and diazepam on computer-assisted tests of muscle activity / *Drug Development Research Suppl* 1 39-46
- 186: Brown J, Lewis V, Brown M, Horn G, Bowes JB (1982): Comparison between transient amnesias induced by two drugs (diazepam or lorazepam) and amnesia of organic origin / *Neuropsychologia* 20-1 55-70
- 187: Padoan S, Korttila K, Magnusson M, Pyykkö I, Schalén (1992): Effect of intravenous diazepam and thiopental on voluntary saccades and pursuit eye movements / *Acta Otolaryngol (Stockh)* 112 579-88

- 188: Anthenelli RM, Monteiro MG, Blunt B, Schuckit MA (1991): Amnestic effects of intravenous diazepam in healthy young men / *Am J Drug alcohol abuse* 17(2) 129-36
- 189: de Wit H, Metz J, Wagner N, Cooper M (1991): Effects of diazepam on cerebral metabolism and mood in normal volunteers / *Neuropsychopharmacology* 5-1 33-41
- 190: Shaw CA, Sellers EM, Sullivan JT, Kaplan HL (1988): Comparative neurologic effects of diazepam and suriclone are cyclopyrrolone anxiolytic / *J Clin Psychopharmacol* 8(3) 189-92
- 191: Mattila MJ, Mattila M, Konno K (1986): Acute and subacute actions on human performance and interactions with diazepam of telmelastine (SK) & F93944 and diphenhydramine / *Eur J Clin Pharmacol* 31 291-8
- 192: Saarialho-Kere U, Mattila MJ, Seppälä T (1986): Pentazocine and Codeine effects on human performance and mood and interactions with diazepam / *Med Biol* 64 293-9
- 193: Wolkowitz OM, Tinklenberg JR (1985): Nalaxone's effect on cognitive functioning in drug-free and diazepam-treated normal humans / *Psychopharmacol* 85 221-3
- 194: (1982): Diazepam and self or externally paste letter matching tasks / *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 6 185-92
- 195: Jensen HH, Poulsen JC (1982): Amnestic effects of diazepam: "drug dependence" explained by state-dependend learning / *Scandinavian Journal of Psychology* 23 107-11
- 196: Jones DM, Jones ME, Lewis MJ, Spriggs TL (1979): Drugs and human memory: Effects of low doses of nitrazepam and hyoscine on retention / *Br J Clin Pharmacol* 7 479-83
- 197: (1974): Effect of diazepam on oculomotor balance / *Br J Clin Pharmacol* 1 335-9
- 198: Dureman I, Norrman B (1975): Clinical and experimental comparison of diazepam, lorazepam and placebo / *Psychopharmacology (Berl)* 40 279-84
- 199: Hennessy MJ, Kirkby KC, Montgomery IM (1991): comparison of the amnestic effects of midazolam and diazepam / *Psychopharmacol* 103 545-50
- 200: Jansen AA, de Gier JJ, Slangen JL (1986): Diazepam-induced changes in signal detection performance / *Neuropsychobiology* 16 193-7
- 201: Vidailhet P, Danion JM, Kauffmann-Muller F, Grangé D, Giersch A, van der Linden M, Imbs JL (1994): Lorazepam and diazepam effects on memory acquisition in priming tasks / *Psychopharmacol* 115 397-406

- 202: Beneke M, Lüdtke W, Wildt P, Horstmann R (1993): Psychotropic profiles of Ipsapirone and Diazepam alone and in combination with alcohol in normal volunteers: a placebo-controlled double-blind study / Alcohol, Drugs and Traffic Safety T92 571-84
- 203: Suzuki M, Uchiumi M, Murasaki M. (1993): Effects of tandospirone, 5-HT_{1a} rezeptor-related anxiolytic, on daytime sleepiness and psychomotor functions: comparative double-blind study with diazepam / Jpn J Psychopharmacol 13 213-24
- 207: Eves FF, Lader MH (1989): The effects of alcohol and psychological functions in normal volunteers after eight days treatment with pipequaline (pk8165), Diazepam or Placebo / Eur J Clin Pharmacol 36 47-52

7.3 Andere experimentelle Studien

- 4: Müller: www-klinik.uni-mainz.de/psychiatrie/lehre/weiterbildung/diagnostik_def_07_07_03.pdf
- 5: K. C. Mayer: www.neuro24.de/a3.htm
- 6: J. C. Verster, D. S. Veldhuijzen, E. R. Volkerts (2004): Residual effects of sleep medication on driving ability
- 24: G. Laux (2002): Psychische Störungen und Fahrtauglichkeit / Nervenarzt 73 231-8
- 25: C. Gorenstein, M. A. Bernik, S. Pompeia (1994 - Sep): Differential acute psychomotor and cognitive effects of diazepam on long-term benzodiazepine users / Int Clin Psychopharmacol 9 (3) 145-53
- 26: C. I. Neutel (1995 - Mai): Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine / Ann Epidemiol 5 (3) 239-44
- 27: J. J. de Gier (1984): Driving tests with patients / Br J Clin Pharmacol 18 Suppl 1 103-8
- 28: M. W. van Laar, E. R. Volkerts (1998 - Nov): Driving and benzodiazepine use / CNS Drugs 10 (5) 383-96
- 29: J. Vanakoski, M. J. Mattila, T. Seppala (2000 - Sep): Driving under light and dark conditions: effects of alcohol and diazepam in young and older subjects / Eur J Clin Pharmacol 56 / 6-7 453-8
- 30: J. G. Bramness, S. Skurtveit, J. Morland (2002 - Okt): Clinical impairment of benzodiazepines--relation between benzodiazepine concentrations and impairment in apprehended drivers / Drug Alcohol Depend 68 (2) 131-41

- 35: Borys, B. (1988 - Nov-Dec): Effect of diazepam on cognitive and psychomotor functions in patients with neuroses in relation to various anxiety levels / Psychiatr Pol 22 (6) 438-43
- 36: Borys, B. (1988 - Sep-Oct): Age and sex of patients with neuroses as the factors differentiating the effect of diazepam doses on the psychomotor efficiency / Psychiatr Pol 22 (5) 336-41
- 37: J. J. de Gier, B. J. t Hart, F. A. Nelemans, H. Bergman (1981): Psychomotor performance and real driving performance of outpatients receiving diazepam / Psychopharmacology (Berl) 73 (4) 340-4
- 38: R. Fogari, A. Zoppi, L. Corradi, C. Pasotti, G. D. Malamani, R. Gradnik, D. Bokor, C. Gala (1992 - Juni): Comparison of bisoprolol and diazepam in the treatment of cardiac neurosis / Cardiovasc Drugs Ther 6 (3) 249-53
- 39: H. S. Koelega (1989): Benzodiazepines and vigilance performance: a review / Psychopharmacology (Berl) 98 (2) 145-56
- 41: C. I. Neutel, J. P. Hirdes, C. J. Maxwell, S. B. Patten (1996 - Juli): New evidence on benzodiazepine use and falls: the time factor / Age Ageing 25-4 273-8
- 42: M. Echizenya, K. Mishima, K. Satoh, H. Kusanagi, A. Sekine, T. Ohkubo, T. Shimizu, Y. Hishikawa (2003 - Juni): Heat loss, sleepiness, and impaired performance after diazepam administration in humans / Neuropsychopharmacology 28-6 1198-206
- 43: M. Gorissen, M. Tielemans, A. Coenen (1997): Alertness and memory after sleep deprivation and diazepam intake / J Psychopharmacol 11-3 233-9
- 44: I. Lucki, K. Rickels, A. M. Geller (1986): Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance / Psychopharmacology (Berl) 88-4 426-33
- 45: T. Kuitunen (1994 - Aug): Drug and ethanol effects on the clinical test for drunkenness: single doses of ethanol, hypnotic drugs and antidepressant drugs / Pharmacol Toxicol 75-2 91-8
- 46: C. Huron, C. Servais, J. M. Danion (2001 - Mai): Lorazepam and diazepam impair true, but not false, recognition in healthy volunteers / Psychopharmacology (Berl) 155-2 204-9
- 47: W. A. Ray, R. L. Fought, M. D. Decker (1992 - Okt): Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers / Am J Epidemiol 136-7 873-83

- 48: A. K. Agarwal, R. Kalra, M. V. Natu, A. P. Dadhich, R. S. Deswal (2002 - März): Psychomotor performance of psychiatric inpatients under therapy: assessment by paper and pencil tests / Hum Psychopharmacol 17-2 91-3
- 49: Hobi (1980): Psychopharmaka und Fahrverhalten / Unfall- und Sicherheitsforsch. Straßenverkehr H. 26 11-15
- 50: A. Steentoft, I. B. Muller, K. Worm, J. Toft (2000 - Oct 23): Substances other than alcohol found in the blood among Danish road-users during a week in 1996 / Ugeskr Laeger 162-43 5778-81
- 53: Schwarz E, Kielholz, Hobi V, Goldberg L, Hofstetter M, Ladewig D (1982): Changes in EEG, blood levels, mood scales and performance scores during long term treatment with diazepam, phenobarbital or placebo in patients. / Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 6(3) 249-63
- 54: Tansella M, Zimmermann-Tansella C, Ferrario L, Preziati L, Tognoni G, Lader M (1978 März): Plasma concentrations of Diazepam, Nordiazepam and Amylobarbitone after short-term treatment of anxious patients / Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol 11(2) 68-75
- 55: Zimmermann-Tansella (1979): Psychological performance in anxious patients treated with Diazepam / Prog Neuropsychopharmacol 3(4) 361-8
- 56: Tansella-Zimmermann C, Tansella M, Lader M (1979 Jun): A comparison of the clinical and psychological effects of diazepam and amylobarbitone in anxious patients / Br J Clin Pharmacol 7(6) 605-11
- 59: Borys (1989 May-Jun): Intro- and extraversion in patients with neuroses as factors differentiating the effect of diazepam on psychomotor function / Psychiatr Pol 23(2) 184-9
- 60: Olajide (1987 Jun): A comparison of buspirone, diazepam, and placebo in patients with chronic anxiety states / J Clin Psychopharmacol 7(3) 148-52
- 61: Muller-Limmroth (1985): The effect of a new analgesic, flupirtine, on psychomotor performance in humans / Arzneimittelforschung 35(7) 1089-92
- 62: Ghoneim MM, Hinrichs JV, Noyes R Jr, Anderson DJ. (1984): Behavioral effects of diazepam and propranolol in patients with panic disorder and agoraphobia / Neuropsychobiology 11(4) 229-35

- 63: lapierre Y D (1975): Clinical and physiological assessment of chlorazepate, diazepam and placebo in anxious neurotics / *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 11(4) 315-22
- 64: Magnus R V, Dean B C, Curry S H (1977): Clorazepate: Double blind crossover comparison of a single night dose with Diazepam thrice daily in anxiety / *Dis Nerv Syst* 38(10) 819-21
- 68: Landauer A A (1981): Diazepam and driving ability / *Med J Aust* 1(12) 624-6
- 69: Job (1982 Jan): Does diazepam affect driving ability? / *Med J Aust* 1(2) 89-91
- 70: Smiley A (1987 Dez): Effects of minor tranquilizers and antidepressants on psychomotor performance / *J Clin Psychiatry* 48 Suppl 22-8
- 71: Menendez (1994): Psych. Illness and driving / *J Traffic Med* 22 145-52
- 72: Rickels K, Lucki J, Schweizer E, Garcia-Espana F, Case WG (1999): Psychomotor performance of long-term benzodiazepine users before, during, and after benzodiazepine discontinuation / *J Clin Psychopharmacol* 19 (2) 107-13
- 73: Rickels K, Schweizer E, de Martinis N, Mandos L, Mercer C (1997): Gepirone and diazepam in generalized anxiety disorder / *J Clin Psychopharmacol* 17(4) 272-7
- 74: van Balkom AJ, de Beurs E, Koele P, Lange A, van Dyck R (1996): Long-term benzodiazepine use is associated with smaller treatment gain in panic disorder with agoraphobia / *J Nerv Men Dis* 184(2) 133-5
- 77: Murphy S M, Owen R T, Tyrer P J (1984 Dez): Withdrawal symptoms after six weeks treatment with diazepam / *Lancet* 15(2) 1389
- 78: Bond A, Lader M, Shrotriya R (1983): Comparative effects of repeated dose regime of Diazepam and Buspirone on subjective ratings, psychological tests and the EEG / *Eur J Clin Pharmacol* 24 463-7
- 79: Goldberg H J, Finnerty R J (1979 Sep): The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety / *Am J Psychiatry* 136(9) 1184-7
- 80: Hackett D, Haudiquet V, Salinas E (2003): A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalized anxiety disorder / *Eur Psychiatry* 18 (4) 182-7
- 81: File SE, Pellow S, Skelly AM, Nelson IA (1986 Jan): Amnestic and anxiolytic effects of intravenous diazepam in dental anxiety / *Int Clin Psychopharmacol* 1 (1) 66-73

- 82: Kaufman E, Hargreaves KM, Dionne RA (1993): Comparison of oral triazolam and nitrous oxide with placebo and intravenous diazepam for outpatient premedication / Oral Surg Oral Med Oral Pathol 75 (2) 156-64
- 89: Bixler EO, Kales A, Tan TL, Kales JD (1973 Jan): The effects of hypnotic drugs on performance / Curr Ther Res Clin Exp 15 (1) 13-24
- 90: Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H (1993 Nov): Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder / Arch Gen Psychiatry 50 (11) 884-95
- 91: Petursson H, Gudjonsson GH, Lader MH (1983): Psychometric performance during withdrawal from long-term benzodiazepine treatment / Psychopharmacology (Berl) 81 (4) 345-9
- 94: Mattila MJ, Mattila-Evenden ME (1997): Effects of alcohol and hypnotic drugs on digit-symbol substitution: comparison of two different computerized tests / J Psychopharmacol 11 313-7
- 95: Herman RJ, Wilkinson GR (1996): Disposition of diazepam in young and elderly subjects after acute and chronic dosing / Clin Pharmacol 42 147-55
- 96: Gorenstein C, Bernik MA, Pompeia S, et al (1995): Impairment of performance associated with long-term use of benzodiazepines / J Clin Psychopharmacol 9 (4) 313-8
- 100: Deakin, J. B., Aitken, M. R., Dowson, J. H., Robbins, T. W., Sahakian, B. J. (2004 Apr): Diazepam produces disinhibitory cognitive effects in male volunteers / Psychopharmacology (Berl) 173 (1-2) 88-97
- 101: Jensen, H. H., Hansen, H. C., Drenck, N. E. (1997): Comparison of psychomotor performance after intravenous and rectal diazepam / Anesth Prog 44 (1) 5-10"
- 102: Mattila, M. J., Vanakoski, J., Kalska, H., Seppala, T. (1998): Effects of alcohol, zolpidem, and some other sedatives and hypnotics on human performance and memory / Pharmacol Biochem Behav 59-4 917-23
- 103: Pat McAndrews, M., Weiss, R. T., Sandor, P., Taylor, A., Carlen, P. L., Shapiro, C. M. (2003 Jan): Cognitive effects of long-term benzodiazepine use in older adults / Hum Psychopharmacol 18-1 51-7
- 104: (1996): Diazepam decreases performance in a long-term memory task using visual shapes / Neuroreport 7-12 1899-904
- 105: Dixon, R., Hughes, A. M., Nairn, K., Sellers, M., Kemp, J. V., Yates, R. A. (1998): Effects of the antimigraine compound zolmitriptan ('Zomig') on psychomotor

- performance alone and in combination with diazepam in healthy volunteers /
Cephalalgia 18-7 468-75
- 106: Gorissen, M. E., Eling, P. A. (1998): Dual task performance after diazepam intake: can resource depletion explain the benzodiazepine-induced amnesia? /
Psychopharmacology (Berl) 138 (3-4) 354-61
- 107: Herzog, C. D., Stackman, R. W., Walsh, T. J. (1996): Intraseptal flumazenil enhances, while diazepam binding inhibitor impairs, performance in a working memory task / Neurobiol Learn Mem 66-3 341-52
- 108: Khajuria, V., Kapoor, B., Raina, R. K. (1995): Studies on psychomotor performance in healthy volunteers after diazepam, propranolol and alcohol given alone or in combination / Indian J Physiol Pharmacol 39-3 242-6
- 110: Michelini S, Cassano GB, Frare F, Perugi G (1996 Jul): Long-term use of benzodiazepines: tolerance, dependence and clinical problems in anxiety and mood disorders / Pharmacopsychiatry 29(4) 127-34
- 111: Wagemans, J., Notebaert, W., Boucart, M. (1998): Lorazepam but not diazepam impairs identification of pictures on the basis of specific contour fragments /
Psychopharmacology (Berl) 138; 3-4 326-33
- 112: Kelland, D. Z., Lewis, R. F. (1996): The Digit Vigilance Test: reliability, validity, and sensitivity to diazepam / Arch Clin Neuropsychol 11-4 339-44
- 113: van Luijtelaar, G. (2003): The effects of diazepam on sensory gating in healthy volunteers / Neurosci Lett 341 65-8
- 114: Unrug, A., Coenen, A., van Luijtelaar, G. (1997): Effects of the tranquillizer diazepam and the stimulant methylphenidate on alertness and memory /
Neuropsychobiology 36-1 42-8
- 115: Coull, J. T., Middleton, H. C., Robbins, T. W., Sahakian, B. J. (1995): Clonidine and diazepam have differential effects on tests of attention and learning /
Psychopharmacology (Berl) 120-3 322-32
- 117: Coupland, N. J., Singh, A. J., Sustrik, R. A., Ting, P., Blair, R. (2003): Effects of diazepam on facial emotion recognition / J Psychiatry Neurosci 28-6 452-63
- 118: Gerrard, L., Wheeldon, N. M., McDevitt, D. G. (1995): Effect of combined atenolol and nifedipine administration on psychomotor performance in normal subjects / Eur J Clin Pharmacol 48;3-4 229-33

- 119: Berman, M. E., Jones, G. D., McCloskey, M. S. (2004 Aug 17): The effects of diazepam on human self-aggressive behavior / *Psychopharmacology (Berl)*
- 120: Gutierrez, S., Ang-Lee, M. K., Walker, D. J., Zacny, J. P. (2004 May): Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers / *Pharmacol Biochem Behav* 78-1 57-64
- 123: Smith, A. F., Pittaway, A. J. (2003): Premedication for anxiety in adult day surgery / *Cochrane Database Syst Rev* 1 CD002192
- 124: Boucart, M., Biederman, I., Cuervo, C., Danion, J. M., Wagemans, J. (2002): Effect of benzodiazepines on structural and conceptual/lexical priming / *Psychopharmacology (Berl)* 165-1 43-50
- 125: Zangara, A., Blair, R. J., Curran, H. V. (2002): A comparison of the effects of a beta-adrenergic blocker and a benzodiazepine upon the recognition of human facial expressions / *Psychopharmacology (Berl)* 163-1 36-41
- 126: Kelly, T. H. (2002): Conditioning history and the reinforcing effects of drugs: comment on Alessi, Roll, Reilly, and Johanson (2002) / *Exp Clin Psychopharmacol* 10-2 92-5
- 127: Alessi, S. M., Roll, J. M., Reilly, M. P., Johanson, C. E. (2002): Establishment of a diazepam preference in human volunteers following a differential-conditioning history of placebo versus diazepam choice / *Exp Clin Psychopharmacol* 10-2 77-83
- 128: Barnung, S. K., Moller, A. M., Pedersen, T. (2001): Premedication in ambulatory surgery / *Ugeskr Laeger* 163-7 929-30
- 129: Smith, A. F., Pittaway, A. J. (2000): Premedication for anxiety in adult day surgery / *Cochrane Database Syst Rev* 3 CD002192
- 131: Gorissen, M. E., Curran, H. V., Eling, P. A. (1998): Proactive interference and temporal context encoding after diazepam intake / *Psychopharmacology (Berl)* 138; 3-4 334-43
- 132: Jatti, K., Batra, Y. K., Bhardwaj, N., Malhotra, S. (1998): Comparison of psychomotor functions and sedation following premedication with oral diazepam and clonidine in children / *Int J Clin Pharmacol Ther* 36-6 336-9
- 133: Swift, R., Davidson, D., Rosen, S., Fitz, E., Camara, P. (1998): Naltrexone effects on diazepam intoxication and pharmacokinetics in humans / *Psychopharmacology (Berl)* 135-3 256-62

- 134: Ahonen, J., Olkkola, K. T., Neuvonen, P. J. (1995): The effect of the antimycotic itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of diazepam / *Fundam Clin Pharmacol* 10-3 314-8
- 135: Mould, D. R., DeFeo, T. M., Reece, S., Milla, G., Limjuco, R., Crews, T., Choma, N., Patel, I. H. (1995): Simultaneous modeling of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam and diazepam / *Clin Pharmacol Ther* 58; 1 35-43
- 136: Rush, C. R., Critchfield, T. S., Troisi, J. R., Griffiths, R. R. (1995 May): Discriminative stimulus effects of diazepam and buspirone in normal volunteers / *J Exp Anal Behav* 63-3 277-94
- 138: Giersch, A., Herzog, M. H. (2004): Lorazepam strongly prolongs visual information processing / *Neuropsychopharmacology* 29-7 1386-94
- 139: Ben-Porath, D. D., Taylor, S. P. (2002): The effects of diazepam (valium) and aggressive disposition on human aggression: an experimental investigation / *Addict Behav* 27-2 167-77
- 140: Beckers, T., Wagemans, J., Boucart, M., Giersch, A. (2001): Different effects of lorazepam and diazepam on perceptual integration / *Vision Res* 41-17 2297-303
- 141: Weisman, A. M., Berman, M. E., Taylor, S. P. (1998 Jul): Effects of clorazepate, diazepam, and oxazepam on a laboratory measurement of aggression in men / *Int Clin Psychopharmacol* 13-4 183-8
- 142: Sierra, J. C., Luna-Villegas, G., Buela-Casal, G., Fernandez-Guardiola, A. (1997): The assessment of residual effects of a single dose of diazepam on visually-defined EEG patterns / *J Psychopharmacol* 11-4 367-72
- 143: Unrug, A., van Luijckelaar, E. L., Coles, M. G., Coenen, A. M. (1997): Event-related potentials in a passive and active auditory condition: effects of diazepam and buspirone on slow wave positivity / *Biol Psychol* 46-2 101-11
- 144: Knudsen, F. U., Paerregaard, A., Andersen, R., Andresen, J. (1997): Long-term prognosis in febrile convulsions with and without prophylaxis / *Ugeskr Laeger* 159-23 3598-602
- 145: Sundstrom, I., Ashbrook, D., Backstrom, T. (1997): Reduced benzodiazepine sensitivity in patients with premenstrual syndrome: a pilot study / *Psychoneuroendocrinology* 22-1 25-38

- 146: Abduljawad, K. A., Langley, R. W., Bradshaw, C. M., Szabadi, E. (1997): Effects of clonidine and diazepam on the acoustic startle response and on its inhibition by 'prepulses' in man / *J Psychopharmacol* 11-1 29-34
- 148: Rickels, K., DeMartinis, N., Aufdembrinke, B. (2000 Feb): A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder / *J Clin Psychopharmacol* 20;1 12-8
- 149: van Steveninck, A. L., Gieschke, R., Schoemaker, R. C., Roncari, G., Tuk, B., Pieters, M. S., Breimer, D. D., Cohen, A. F. (1996 Jun): Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of bretazenil and diazepam with alcohol / *Br J Clin Pharmacol* 41-6 565-73
- 150: Meador, K. J., Ray, P. G., Day, L. J., Loring, D. W. (2000 Jul): Train duration effects on perception: sensory deficit, neglect, and cerebral lateralization / *J Clin Neurophysiol* 17-4 406-13
- 151: Boucart, M., de Visme, P., Wagemans, J. (2000 Oct): Effect of benzodiazepine on temporal integration in object perception / *Psychopharmacology (Berl)* 152-3 249-55
- 152: Yamadera, H., Kato, M., Tsukahara, Y., Brandeis, D., Okuma, T. (1997): Zopiclone versus diazepam effects on EEG power maps in healthy volunteers / *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 57-2 151-5
- 153: Unrug, A., Coenen, A., van Luijtelaar, G. (1997): Effects of the tranquillizer diazepam and the stimulant methylphenidate on alertness and memory / *Neuropsychobiology* 36-1 42-8
- 154: Romano-Torres, M., Borja-Lascurain, E., Chao-Rebolledo, C., del-Rio-Portilla, Y., Corsi-Cabrera, M. (2002 Oct): Effect of diazepam on EEG power and coherent activity: sex differences / *Psychoneuroendocrinology* 27-7 821-33
- 155: Cutson, T. M., Gray, S. L., Hughes, M. A., Carson, S. W., Hanlon, J. T. (1997 Apr): Effect of a single dose of diazepam on balance measures in older people / *J Am Geriatr Soc* 45-4 435-40
- 157: Kankaria, A., Lewis, J. H., Ginsberg, G., Gallagher, J., al-Kawas, F. H., Nguyen, C. C., Fleischer, D. E., Benjamin, S. B. (1996 Oct): Flumazenil reversal of psychomotor impairment due to midazolam or diazepam for conscious sedation for upper endoscopy / *Gastrointest Endosc* 44-4 416-21
- 158: van Luijtelaar, G. (2003 Apr): The effects of diazepam on sensory gating in healthy volunteers / *Neurosci Lett* 341-1 65-8

- 159: Bitsios, P., Philpott, A., Langley, R. W., Bradshaw, C. M., Szabadi, E. (1999): Comparison of the effects of diazepam on the fear-potentiated startle reflex and the fear-inhibited light reflex in man / J Psychopharmacol 13-3 226-34
- 160: Reynolds, B., Richards, J. B., Dassinger, M., De Wit, H. (2004 Sep): Therapeutic doses of diazepam do not alter impulsive behavior in humans / Pharmacol Biochem Behav 79-1 17-24
- 162: Kuitunen T (1994): Drug and ethanol effects and clinical tests for drunkenness: Single doses of ethanol, hypnotic drugs and antidepressants / Pharma Toxi 75 91-8
- 163: Tata PR, Rollings J, Collins M, Pickering A, Jacobson RR (1994): Lack of cognitive recovery following withdrawal from long-term benzodiazepine use / Psychological Medicine 24 203-13
- 164: (1993): Zur Problematik der Festlegung von Grenzwerten für "folgelose Fahrten" im Straßenverkehr unter Einfluß von zentralwirksamen Mitteln aus pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Sicht / Blutalkohol 30 137-57"
- 165: van Steveninck AL, Gieschke R, Schoemaker HC, Pieters MS, Kroon JM, Breimer DD, Cohen AF (1993): Pharmacodynamic interactions of diazepam and intravenous alcohol at pseudo steady state / Psychopharmacol 110 471-8
- 166: Bickel WK, Higgins ST, Hughes JR (1991): The effects of diazepam and triazolam on repeated acquisition and performance of response sequences with an observing response / Journal of the experimental analysis of behavior 56 217-37
- 167: Chris-Ellyn Johanson (1991): Discriminative stimulus effects of psychomotor stimulants and benzodiazepines in humans
- 168: Vallerand WP, Vallerand AH, Hall MB (1991): Evaluation of the sedative combination of nitrous oxide and orally administrated diazepam / Oral Surg Oral Med Oral Pathol 71 660-4
- 169: Chaves ML, Pezzin S, Jardim CP, Izquierdo I (1990): Diazepam inhibits retroactive interference of memory in humans pretreatment with naltrexone does not alter this effect / Brazilian J Med Biol Res 23 417-21
- 170: Roy-Byrne PP, Cowley DS, Greenblatt DJ, Shader RI, Hommer D (1990): Reduced Benzodiazepine Sensitivity in Panic disorder / Arch Gen Psychiatry 47 534-8
- 171: deWit H, Pierri J, Johanson CE (1989): Reinforcing and subjective effects of diazepam in nondrug-abusing volunteers / Psychopharmacology Biochemistry and Behavior 33 205-13

- 172: (1987): Zur Beeinflussung der psychophysischen Leistungsfähigkeit des Menschen durch Antiepileptika / Psychiatrie, Neurologie und med. Psychologie 1 1-16
- 174: Müller-Limmroth W (1985): Einfluß des neuen Analgetikums Flupirtin auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit des Menschen / Drug Research 35 II (7) 1089-92
- 205: (1990): The Effects of Diazepam on Cognitive Processing / Hum Psychopharmacol 5 143-7
- 206: Cherek DR, Steinberg JL, Kelly TH, Robinson DE, Spiga R (1990): Effects of acute administration of diazepam and d-amphetamine on aggressive and escape responding of normal subjects / Psychopharmacol 100 173-81
- 208: Bickel WK, Higgins ST, Griffiths RR (1989): Repeated diazepam administration: Effects on the acquisition and performance of response, chains in humans / Journal of the experimental analysis of behavior 52 47-56
- 209: Meh, D., Denislic, M. (1995): Influence of age, temperature, sex, height and diazepam on vibration perception / J Neurol Sci 134; 1-2 136-42
- 210: Kuituinen T, Aranako K, Nuotto E, Lindbohm R, Mattila MJ, Korte T (1994): The relationship between blood benzodiazepine concentrations and the clinical tests for drunkenness in drivers suspected of driving under the influence of drugs / Alcohol, Drugs and Driving 10 135-46
- 211: Kuitunen T, Mererinne E, Seppala T (1994): Correlation between blood diazepam concentrations and performance on clinical tests for drunkenness in acute and chronic diazepam users / J Traffic Med 22 105-11
- 212: Mattila ME, Kuitonen T, Veilahti J (1993): related coordinative, reactive and cognitive performances as impaired by drugs and alcohol: comparison with clinical tests for driving fitness / J Traffic Med 21 101-14
- 213: Anderson EW, Burns M (1997): Standardized field sobriety test: a field study / Drugs and Traffic Safety 635-9
- 214: Berghaus G, Friedel B (1997): Aspects of time for the assessment of driver fitness under therapy with benzodiazepines / Alcohol, Drugs and Traffic Safety 711
- 215: Vera F, Navarro JF, Blanca MJ, Luna G, Fernandez-Guardiola A (2001): Residual effects of benzodiazepine and non-benzodiazepine hypnotics on diurnal attention in a reaction time task / Psicothema 13(2) 290-3

- 216: Caldwell, E. E., Wallace, P., Taylor, S. P. (2004): Use of an analog task to study effects of diazepam on taste perception, consummatory behaviors, and risk taking in a social context / J Gen Psychol 131-2 101-17
- 217: Staretz, L. R., Otomo-Corgel, J., Lin, J. I. (2004 Oct): Effects of intravenous midazolam and diazepam on patient response, percentage of oxygen saturation, and hemodynamic factors during periodontal surgery / J Periodontol 75-10 1319-26
- 218: Aranko, K., Seppala, T., Pellinen, J., Mattila, M. J. (1985): Interaction of diazepam or lorazepam with alcohol. Psychomotor effects and bioassayed serum levels after single and repeated doses / Eur J Clin Pharmacol 28-5 559-65
- 219: Dureman, I., Norrman, B. (1975): Clinical and experimental comparison of diazepam, chlorazepate and placebo / Psychopharmacologia 40-4 279-84
- 220: Liljequist, R., Linnoila, M., Mattila, M. J. (1978): Effect of diazepam and chlorpromazine on memory functions in man / Eur J Clin Pharmacol 13-5 339-43
- 221: Lucki, I., Rickels, K., Giesecke, M. A., Geller, A. (1987): Differential effects of the anxiolytic drugs, diazepam and buspirone, on memory function / Br J Clin Pharmacol 23-2 207-11
- 222: Pomara, N., Deptula, D., Medel, M., Block, R. I., Greenblatt, D. J. (1989): Effects of diazepam on recall memory: relationship to aging, dose, and duration of treatment / Psychopharmacol Bull 25-1 144-8
- 223: Pomara N, Willoughby LM, Sidtis JJ, Cooper TB, Greenblatt DJ. (2005): Cortisol response to diazepam: its relationship to age, dose, duration of treatment, and presence of generalized anxiety disorder / Psychopharmacology (Berl). 178(1) 1-8
- 224: Hainaut JP, Bolmont B. (2005): Effects of mood states and anxiety as induced by the video-recorded stroop color-word interference test in simple response time tasks on reaction time and movement time. / Percept Mot Skills. 2005 101(3) Dec 721-9
- 225: Hainaut JP, Bolmont B. (2006 Mar 6): Moderate state-anxiety differently modulates visual and auditory response times in normal- and very low trait-anxiety subjects. / Neurosci Lett. 395(2) 129-32
- 226: Roach GD, Dorrian J, Fletcher A, Dawson D. (2001): Comparing the effects of fatigue and alcohol consumption on locomotive engineers' performance in a rail simulator. / J Hum Ergol (Tokyo) 30(1-2) 125-30
- 227: Lamond N, Dawson D. (1999): Quantifying the performance impairment associated with fatigue. / J Sleep Res. Dec;8(4) 255-62

- 228: Falleti MG, Maruff P, Collie A, Darby DG, McStephen M. (2003): Qualitative similarities in cognitive impairment associated with 24 h of sustained wakefulness and a blood alcohol concentration of 0.05%. / J Sleep Res. 12(4) Dec 265-74
- 229: Maruff P, Falleti MG, Collie A, Darby D, McStephen M. (2005): Fatigue-related impairment in the speed, accuracy and variability of psychomotor performance: comparison with blood alcohol levels. / J Sleep Res 14(1) 21-7
- 230: Hainaut JP, Bolmont B. (2005): Effects of mood states and anxiety as induced by the video-recorded stroop color-word interference test in simple response time tasks on reaction time and movement time. / Percept Mot Skills. 2005 101(3) Dec 721-9
- 231: Fox LS, Knight BG. (2005): The effects of anxiety on attentional processes in older adults. / Aging Ment Health 9(6) Nov 585-93
- 232: Hogan MJ.: Divided attention in older but not younger adults is impaired by anxiety. / Exp Aging Res 29(2); Apr 111-36
- 233: Richards A, French CC, Johnson W, Naparstek J, Williams J: Effects of mood manipulation and anxiety on performance of an emotional Stroop task. / Br J Psychol 83(Pt4)Nov 479-91

8. Danksagung

Die Bearbeitung des Themas begann im Institut für Rechtsmedizin der Universität zu Köln. Für den Themenvorschlag und die freundliche Unterstützung möchte ich an dieser Stelle ganz besonders Herrn Prof. Dr. G. Berghaus aus Köln danken.

Nach Beendigung meines Studiums in Köln und Aufnahme eines Arbeitsverhältnisses an der Uniklinik Aachen erklärte sich Herr Prof. Dr. R. Rossaint freundlicherweise prompt mit der Übernahme der Betreuung einverstanden. Für seine Unterstützung, die letztendlich zum Abschluss der Dissertationsschrift geführt hat, gebührt ihm mein herzlicher Dank.

Vielen Dank auch meinen Eltern, die mich stets unterstützt haben und damit nicht nur zum erfolgreichen Abschluss meines Studiums und meiner Promotion beträchtlich beigetragen haben.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE INFORMATIONEN

- § Familienstand: ledig
- § Staatsangehörigkeit: deutsch
- § geboren am 01.02.1979 in Köln (29 Jahre)

AUSBILDUNG

- 1985-1989 Ernst-Moritz-Arndt Grundschule, Burscheid
- 1989-1997 Landrat-Lucas-Gymnasium, Leverkusen
Vorversetzung von Stufe 9 in die Stufe 11
Abitur mit der Note 1,0
- 1997-1999 Studium der Physik an der Universität zu Köln
- 1998-2005 Studium der Medizin an der Universität zu Köln
- 2004-2005 Praktisches Jahr im Lehrkrankenhaus Köln-Holweide
mit dem Wahlfach Anästhesie
- 01.06.2005 3. Staatsexamen Medizin mit der Note sehr gut
Gesamtnote ärztliche Prüfung 2,66
- 23.06.2005 Approbation als Arzt
- seit 10/2003 Promotion am Institut für Rechtsmedizin / Klinik für
Anästhesiologie, RWTH Aachen

ERSATZDIENST

- 1996-2003 Deutsches Rotes Kreuz, Leverkusen

TÄTIGKEITEN NEBEN DEM STUDIUM

- 06/1997-09/1997 Werkstudent bei der Bayer AG, Leverkusen
- 02/1998-03/1998 Werkstudent bei der Bayer AG, Leverkusen
- 02/1999-03/1999 Werkstudent bei der Bayer AG, Leverkusen
- 07/2001-10/2001 Werkstudent bei der Bayer AG, Leverkusen
- 02/2003-03/2003 Werkstudent bei der Bayer AG, Leverkusen
- seit 1998 Selbständig mit „Softwareentwicklung und EDV-Beratung“
- seit 2000 Dozententätigkeit beim Arbeiter Samariter Bund, Burscheid
für diverse Computerkurse

WEITERE QUALIFIKATIONEN

1999	Abschlussprüfung zum Rettungssanitäter (Note sehr gut)
2003-2004	Führungskräfteausbildung beim Deutschen Roten Kreuz
6/2007	Fachkundenachweis Rettungsdienst

BERUFSERFAHRUNG

9/2005-4/2007	„Blutprobenarzt“ der Polizei Leverkusen
seit 12/2005	Wissenschaftlicher Angestellter / Assistenzarzt in der Anästhesiologie der Uniklinik Aachen

EDV-KENNTNISSE

- § MS-DOS, Microsoft Windows (sehr gut)
- § Microsoft Office: Word, Excel, Access, Powerpoint, Outlook (sehr gut)
- § Grafikbearbeitung (gut)
- § HTML, XML, JavaScript, Perl, CSS, PHP, SQL, Visual Basic, Pascal, C++, Datenbank Anwendungen (gut bis sehr gut)
- § Netzwerktechnik, Hardware (gut)

SPRACHKENNTNISSE

- § Englisch (8 Jahre), Französisch (3 Jahre), Lateinisch (gr. Latinum) (jeweils Schulkenntnisse)

EHRENAMTLICHE TÄTIGKEITEN

1989-1999	Ministrant in der Kirchengemeinde St. Laurentius, Buscheid
seit 1995	Sanitäter / Rettungssanitäter / Arzt beim Deutschen Roten Kreuz, Leverkusen
1997	Erstellung des Internetauftritts der Stadt Burscheid
1996-1999	Öffentlichkeitsausschuss und Jugendausschuss Kirchengemeinde St. Laurentius
2000-2006	Bereitschaftsleiter beim DRK, Vorstandsmitglied
seit 2006	Bereitschaftsarzt, Vorstand

MITGLIEDSCHAFTEN

seit 1995	DRK Ortsverein Berg. Neukirchen e.V.
-----------	--------------------------------------

seit 1999	Verein zur Förderung des Rettungsdienstes e.V., Leverkusen
seit 2006	Bund deutscher Anästhesisten

WETTBEWERBE

- § Schüler experimentieren (1990, 1991, 1992, 1993)
- § Jugend forscht (1994, 1995)
- § Alpha-Mathematikwettbewerb (1993, 1994)
- § Stadtmeisterschaft Mathematik (1993, 1994, 1995, 1996)
- § Planspiel Börse (1993, 1994)
- § Börsenspiel der Volksbank (1995)

HOBBYS

- § Klavier- und Keyboardspielen
- § Badminton, Squash, Schach
- § Programmieren, Internet, Elektronik
- § Reisen