

Entzugssyndrom bei Benzodiazepin-Abhängigkeit nach suizidaler Diazepam-Intoxikation

Detlef Haase, Harald König

HELIOS Kliniken Schwerin, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Wismarsche Straße 393-397, 19049 Schwerin

Zusammenfassung

Benzodiazepine gehören zu den am häufigsten benutzten Arzneistoffen zur symptomatischen Behandlung vorübergehend medikamentös behandlungsbedürftiger schwerer Angstzustände und Schlafstörungen. Seit längerem geben ihr Missbrauch und eine weit verbreitete Abhängigkeit von diesen Wirkstoffen Anlass zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach bisherigen Erkenntnissen zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet. Neben ihrem Abhängigkeitspotenzial beinhalten Benzodiazepine weitere Risiken bis hin zur Änderung der Halbwertszeiten bestimmter Arzneistoffe, insbesondere bei älteren Menschen. Wir berichten von einem - aus mehreren psychiatrischen Epikrisen bekannten - suizidal gefährdeten Patienten, der traumatisiert und mit einer massiven Benzodiazepin- und Alkoholintoxikation in die Rettungsstelle eingeliefert wurde. Nach dortiger symptomatischer Behandlung wurde er binnen 24 Stunden in die geschützte, allgemeinspsychiatrische Station verlegt, wo es zu einer ausgeprägten psychovegetativen Entzugssymptomatik kam. Nach insgesamt 7-wöchiger Behandlung konnte der Patient mit fehlenden Eigen- und Fremdgefährdungsmomenten aus der stationären Behandlung in die Betreuung durch die Suchtambulanz entlassen werden.

1. Einleitung

1.1. Benzodiazepine

Benzodiazepine sind allgemein sedativ und anxiolytisch wirkende Arzneistoffe, die ihre Wirkung dadurch entfalten, dass sie im Zentralen Nervensystem (ZNS), aber auch im peripheren Nervensystem, die Wirkung des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) verstärken. Dadurch kommt es zu einer Dämpfung der Aktivität bestimmter ZNS-Areale und zu einer verminderten Antwort auf emotionelle und psychische Reize. Diese Effekte machen sich durch folgende spezifische Wirkungen der Benzodiazepine bemerkbar:

- Anxiolyse
- Antikonvulsive Wirkung
- Sedierung
- Zentrale Minderung des Muskeltonus
- Wirkungsverstärkung von zentral dämpfenden Pharmaka
- Anterograde Amnesie.

Daraus ergibt sich der Einsatz der Benzodiazepine als Arzneistoff, der überwiegend zur (vorübergehenden) Behandlung folgender Zustände eingesetzt wird [1]:

- schweren Angstzuständen
- Schlafstörungen
- Muskelverspannungen und
- Epilepsien

Nach langjährigen Beobachtungen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann. Dieses Risiko steigt mit

der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an. Neben ihrem Abhängigkeitspotential haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen, z. B.

- Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens (Einschränkung der Tauglichkeit zur Führung von Kraftfahrzeugen und zur Bedienung schnell laufender Maschinen)
- Verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen psychischen Störungen nach Absetzen der Medikation (Rebound-Schlaflosigkeit und -Angst, delirante Syndrome, Krämpfe)
- Gedächtnisstörungen
- Neuropsychiatrische Nebenwirkungen [2,3].

Eine Überdosierung von Benzodiazepinen äußert sich darüber hinaus gewöhnlich durch zentralnervöse Dämpfung unterschiedlicher Schweregrade, angefangen von Benommenheit bis zu komatösen Zuständen. Benzodiazepine weisen wirkstoffabhängig jedoch in der Regel nur eine geringe akute Toxizität auf, so dass in solchen Fällen therapeutisch neben der Kontrolle von Atmung, Pulsfrequenz und Blutdruck weiterhin indiziert sein können: Magenspülungen, i.v. Flüssigkeitsersatz, allgemeine vital unterstützende Maßnahmen und die Bereitstellung von Notfallmaßnahmen für evtl. eintretende Atemwegsobstruktionen. Auftretende Hypotensionen können mit Plasmaersatzflüssigkeit und ggf. mit Sympathomimetika behandelt werden. Hämodialysen und Hämoperfusionen sind unwirksam. Es besteht die Möglichkeit der Antidotbehandlung mit Flumazenil [4,5]. Liegt ein Beikonsum bzw. sogar eine Überdosierung oder Intoxikation mit anderen ZNS-supprimierenden Substanzen vor, kann ein Benzodiazepin-Entzug aber auch ad exitum führen [6]. Benzodiazepine können außerdem die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneistoffe beeinflussen [7-11].

Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt der Missbrauch von Benzodiazepinen seit längerem Anlass zur Besorgnis. Deshalb sind von den verordnenden Ärzten Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

- Sorgfältige Indikationsstellung! Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese möglichst keine Verschreibung von Benzodiazepinen.
- In der Regel nur die kleinste Packungseinheit verordnen.
- In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen. Dosis möglichst frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der Wirkungsdauer vergrößern, um gravierende Entzugssymptome zu vermeiden, die beim plötzlichen Absetzen dieser Medikation zu einer erneuten Steigerung des Benzodiazepinbedarfes führen könnten.
- Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Eine Therapiedauer von länger als zwei Monaten ist wegen des Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in Ausnahmefällen statthaft. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die so genannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“.

1.2. Benzodiazepin-Entzugssyndrom

Neben der Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit, die sich im Falle einer Therapieunterbrechung durch ein Benzodiazepin-Entzugssyndrom äußert, scheint die schnell einsetzende anxiolytische und beruhigende Wirkung der Benzodiazepine auch die psychische Abhängigkeitsentwicklung zu begünstigen [12].

Bei den Symptomen kann man schwere Symptome, wie sie auch beim Barbituratentzug auftreten, von leichten, meistens ziemlich unspezifischen Symptomen unterscheiden (siehe Tabelle 1) [2].

Tab. 1. Benzodiazepin-Entzugssyndrome.

Leichte Symptome, subjektiv	Neuropsychopathologische Symptome	Angst, innere Unruhe, Irritabilität, depressive Verstimmung, emotionale Labilität, Agitiertheit, bizarre, oft angstbesetzte Träume
	Neurovegetative Symptome	Inappetenz, Übelkeit, Muskelkrämpfe (nicht objektivierbar), Palpationen, Kopfschmerzen, retroorbitale Schmerzen
	Störungen der sensorischen Perzeption (am ehesten typisch für Benzodiazepin-Entzugssyndrom)	Augenflimmern, Verschwommensehen, Mikro-Makropsie, Verminderung des Geruchs- oder Geschmackssinnes, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen, Berührung, Tinnitus (am häufigsten), Körperschemastörungen
Leichte Symptome, objektiv		Schlafstörungen, Inappetenz, Schwitzen, Tachykardie/Hypertonie (selten so ausgeprägt wie beim Alkoholentzug, selten behandlungsbedürftig), Muskelzuckungen, Tremor, Hyperkinesien, unkoordinierte Bewegung
Schwere Symptome – selten (<2 % bei Hochdosis), Entzug vom Sedativa-/ Hypnotikatyp		Illusionäre Verkennung, Halluzinationen, Verfolgungsideen, Delir, Krampfanfall, Hyperpyrexie (extrem selten)

Vor allem die beim Entzug von Niedrig-Dosis-Abhängigen auftretenden Symptome können vier verschiedene Ursachen haben, die ersten drei davon sind "Pseudo-Entzugssymptome" [13]:

1. Symptomwiederkehr: Nach Absetzen der Benzodiazepine treten die gleichen Beschwerden wieder auf, die vor Gabe der Benzodiazepine bestanden. Die Intensität der Beschwerden ist die gleiche. Ursache für die Beschwerden ist nicht der Entzug, sondern die Grundkrankheit.
2. Symptomverstärkung: Nach Absetzen treten die gleichen Symptome wieder auf, die vor der Benzodiazepinegabe bestanden, allerdings mit stärkerer Intensität als vor Behandlungsbeginn. Ursache hierfür kann sein, daß die Entzugssymptome und die Symptome der Grundkrankheit dieselben sind und sich in ihrer Intensität addieren - oder, daß die Grundkrankheit während der Benzodiazepinbehandlung an Schwere zugenommen hat. Die Unterscheidung ist nur im Verlauf möglich: Entzugssymptome verschwinden mit zunehmender Abstinenzdauer.
3. Symptom-Überinterpretation: Nach dem Absetzen der Benzodiazepine auftretende Beschwerden und Symptome (Schlafstörungen, Ängstlichkeit, Verstimmung, Palpitationen etc., aber auch Tachykardie und Hypertonie) werden als Entzugssymptome interpretiert, obgleich es sich um Symptome und Befindlichkeitsstörungen handelt, die zuvor auch bestanden, jetzt aber in Erwartung eines Entzugssyndroms erst bewußt registriert werden.

4. Symptom-Generierung - echte Entzugssymptome: Die Symptome sind echte Entzugerscheinungen, die mit zunehmender Zeitdauer der Abstinenz sistieren. Ein weiterer Hinweis auf ein echtes Entzugssymptom ist, wenn es sich um ein nach dem Absetzen des Benzodiazepins neu aufgetretenes, vorher unbekanntes Symptom handelt. Relativ typisch für das Benzodiazepinentzugssyndrom sind die Veränderungen der sensorischen Perzeption, meistens Tinnitus. Die Veränderungen der sensorischen Perzeption kommen insgesamt aber nur recht selten (< 10 %) vor [2].

Klinik: Nach dem abrupten Absetzen des Benzodiazepins beginnen die Entzugerscheinungen im Falle von kurzwirksamen Benzodiazepinen nach etwa einem Tag, steigern sich auf ihr Maximum nach zwei bis vier Tagen und sistieren in der Regel innerhalb etwa einer Woche. Bei den längerwirksamen Benzodiazepinen und im Hochdosisbereich beginnen die Entzugerscheinungen etwa ab dem vierten Tag, erreichen ihre maximale Stärke zwischen dem sechsten und neunten Tag und verschwinden innerhalb von etwa zwei Wochen. Krampfanfälle, die meistens nur singulär auftreten, und Delirien werden vor allem zwischen dem sechsten und neunten Tag beobachtet. Meistens bestehen keine wesentlichen Entzugerscheinungen mehr, wenn im Urin Benzodiazepine nicht mehr nachgewiesen werden, oft sogar schon früher. Der Urin wird in der Regel innerhalb von neun bis einundzwanzig Tagen frei von Benzodiazepinen. Das Postentzugssyndrom mit Schlafstörungen und einzelnen, kurzdauernden Entzugsfragmenten kann noch ein halbes Jahr lang bestehen bleiben [2].

Therapie: Üblicherweise besteht die medikamentöse Behandlung des Benzodiazepinentzugs darin, die Patienten zuerst auf ein länger wirkendes Benzodiazepin, zum Beispiel Diazepam oder Oxazepam umzustellen, und dieses dann langsam auszuschleichen. Für den stationären Entzug werden Abdosierungsdauern zwischen acht und vierzehn Tagen genannt [13-14]. Für den ambulanten Entzug werden längere Abdosierungsdauern empfohlen [14]. Eine begleitende Medikation mit Propranolol, Clonidin, Valproinsäure, sedierenden Antihistaminika oder dem Anxiolytikum Buspiron zur Erleichterung der Entzugssymptome wird zwar verschiedentlich empfohlen, in kontrollierten Studien konnte deren Effizienz jedoch nicht nachgewiesen werden [15-18]. Lediglich für die Behandlung mit Imipramin und Carbamazepin ist eine gewisse Wirksamkeit bewiesen [15]. Die unterstützende Gabe von Carbamazepin erscheint ohnehin für die Prophylaxe von Krampfanfällen - vor allem bei bestehender Krampfanamnese - sinnvoll [2,12].

2. Material und Methoden

HPLC-DAD: Die toxikologische Analyse erfolgte mit einer Prominence-HPLC (Shimadzu, Kyoto, Japan): Säulen-Ofen CTO-20AC, Photo-Diodenarray-Detektor SPD-M20A, Autoinjector SIL-20AC HT, Interface CBM-20A, Pumpe LC-20AD und online Entgaser DGU-20A3, Software Labsolution 32-bit mit der UV-Spektren Bibliothek für Diodenarray-Detektoren (2682 UV-Spektren [19]). Nach der flüssig-flüssig-Extraktion [20] der Serumprobe bei nativem pH-Wert mit Ethylacetat/Chloroform 1+4 (v/v) wurde der Extrakt zur Trockne eingedampft, der Rückstand resuspendiert in der mobilen Phase (Acetonitril/Phosphatpuffer pH=2,3 37/63) und an einer RP8-Trennsäule (LiChroCART 250-4 LiChrospher 100 RP-8 [5 µm]; Merck KGaA, Darmstadt, Germany) im isokratischen Kreislauf mit einem flow von 1 mL/min bei Raumtemperatur chromatographisch getrennt. Zur Identifizierung verglichen wir die mittels Diodenarray-Detektor aufgezeichneten UV-Spektren der Wirkstoff- und Metabolitenpeaks mit der Pragst-Spektrenbibliothek [19] und den zugehörigen relativen Retentionszeiten - bezogen auf MPPH. Die Berechnung der Wirkstoffkonzentrationen erfolgte aus den jeweiligen Peakflächen. Diese wurden bestimmt anhand von Kalibrationslösungen, hergestellt aus mit mobiler Phase verdünnten kommerziellen Standardlösungen nach 1-Punkt-Kalibration.

GCMS: Die GCMS-Untersuchungen erfolgten mit einem GCMS-QP-2010 Plus EI-System: Gaschromatograph GC-2010, Kapillarsäule Rxi-1ms (15 m x 0,32 mm ID x 0,25 µm Film; Restek, Bad Homburg, Deutschland), massenselektiver Detektor QP-2010 Plus, automatischer Injektor AOC-20i (Shimadzu, Kyoto, Japan). Temperaturprogramm: 1 min bei 45 °C, dann auf 200 °C mit 20 °C / min, im Folgenden auf 300 °C mit 7 °C / min, dann 7 min bei 300 °C. Die Steuerung der Instrumente erfolgte durch die GCMS-Solution Software Vers. 2.53. Trägergas war Helium (1 mL / min). Die Urinprobe (3 mL) - mit dem internen Standard Nalorphin (10 µL) versetzt - wurde nach Abpufferung mit Acetatpuffer auf pH 4,5 – 5,0 eingestellt und anschließend enzymatisch mit Glucuronidase hydrolysiert (2 h 56 °C) sowie der neutral-basischen flüssig-flüssig-Extraktion mit TOXI-Tubes A-100 (DRG Instruments, Marburg, Deutschland) zugeführt. Nach der Derivatisierung mit Acetanhydrid und Eindampfen bis zur Trockne wurde der in Ethylacetat resuspendierte Rückstand zur chromatographischen Trennung auf die Kapillarsäule gegeben. Die Auswertung wurde mit den digitalen Bibliotheken MPW library 2007 [21] und NIST08 library JE anhand der charakteristischen m/z-Spektren durchgeführt.

3. Kasuistik

Anamnese: Ein 40-jähriger Patient wurde durch den Rettungsdienst zunächst auf der geschützten, allgemeinspsychiatrischen Station vorgestellt. Aufgrund multipler Verletzungen und einer massiven Benzodiazepin- und Alkoholintoxikation wurde der Patient zur somatischen Abklärung und Überwachung an die Rettungsstelle überwiesen. Der Patient gab an, seit mehreren Tagen wieder zunehmend Benzodiazepine und Alkohol zu konsumieren. Darüber hinaus leide er wiederholt unter steigenden Lebensüberdrussgedanken. Im Rahmen der Intoxikation sei er vermutlich gestürzt und habe sich dabei multiple Verletzungen, insbesondere im Gesichtsbereich, zugezogen.

Aufnahmebefunde: Zur Aufnahme erschien ein kooperativer Patient in sichtlich ungepflegtem Zustand mit multiplen Verletzungen im Gesichtsbereich. Deutlich reduzierter AZ, reduzierter EZ. Kardiologisch o.B.. Er war wach und zeigte keine schwerwiegenden Bewusstseins- oder Orientierungsstörungen. Die Auffassung war ungestört, Aufmerksamkeit und Konzentration aber reduziert. Die formalen Gedankengänge waren verlangsamt, geordnet und kohärent. Es lag keine wahnhafte Symptomatik, Sinnestäuschung oder Ich-Störung vor. Die Affektivität äusserte sich affektverflacht in einer deutlich gedrückten Grundstimmung mit Versagensängsten, Suizid-/Lebensüberdrussgedanken, deprimierter Stimmungslage, gehemmter Psychomotorik, Überforderungs- und Insuffizienzgefühlen. Der Patient zeigte einen Mangel an Krankheits- und Behandlungseinsicht, mangelnde Absprachefähigkeit, aber keine Fremdgefährdungsmomente. Das augenärztliche Konsil bei Z.n. stumpfem Trauma ergab eine Contusio bulbi et orbitae rechts. Das CT des Hirnschädels erbrachte keinen Frakturhinweis. Ein sehr schmales in Resorption befindliches subdurales Hämatom ist nicht auszuschließen. Neurologisch beidseits seitengleich weite Pupillen, Lichtreaktion verlangsamt. Hinsichtlich Motorik, Koordination, Sensibilität sowie Hirnnerven- und Refluxstatus regelrechter Untersuchungsbefund. Die sofort veranlasste *Systematisch-Toxikologische Analyse (STA)* erbrachte potentiell toxische Serumkonzentrationen von Diazepam und Desmethyldiazepam. Die Diazepamkonzentration erreichte bei Wiederholung der STA nach 21 Stunden mit 7,8 mg/L ihr Maximum und lag damit im potentiell komatös-letalen Bereich [26]. Der Blutalkoholspiegel zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Rettungsstelle betrug 3,34 g/L(‰). Therapeutisch wurde eine symptomatische Schmerzbehandlung und Tetanusauffrischung empfohlen.

Historie: Der Patient ist aus mehreren Voraufenthalten unter den Diagnosen eines Benzodiazepin- und Alkoholmißbrauches sowie einer kombinierten Persönlichkeitsstörung bereits hinlänglich in der Klinik bekannt.

Therapie und Verlauf: Der Patient wurde nach 24-stündiger Überwachung auf der Rettungsstelle in die geschützte, allgemeinspsychiatrische Station verlegt. In den regelmäßig durchgeführten toxikologischen Untersuchungen fielen weiterhin bis in den potentiell letalen Bereich deutlich erhöhte Benzodiazepinwerte auf, die sich nur sehr zögerlich senkten. Trotz dieser hohen Werte kam es relativ zügig zu einer stark ausgeprägten psychovegetativen Entzugssymptomatik mit Panikattacken, Angstzuständen, innerer Unruhe, depressiver Verstimmung, Übelkeit, Kopfschmerzen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen, Berührungen, Schlafstörungen, Tremor, Krampfanfällen, leichten Halluzinationen, die mit Clonidin und Quetiapin bei Bedarf, im weiteren Verlauf vorübergehend mit Diazepam und schließlich bei mangelnder Wirksamkeit von Quetiapin mit Chlorprothixen und Tiaprid behandelt wurde. Begleitend wurden Vitamin-B-Komplex und Oxcarbazepin zur Krampfpfrophylaxe verabreicht. Unter der stationären Behandlung war die Entzugssymptomatik des Patienten allmählich rückläufig, er zeigte sich zunehmend therapiemotiviert und wünschte eine erneute Langzeittherapie. Darüber hinaus wurde der Patient konsiliarisch in der Klinik für Abhängigkeits-erkrankungen in der Suchtambulanz vorgestellt. In ausreichend stabilem Zustand konnte der Patient sieben Wochen nach Einweisung in die Rettungsstelle mit fehlenden Eigen- und Fremdgefährdungsmomenten aus der stationären Behandlung entlassen werden. *Weiterer Verlauf:* Von der Betreuerin des Patienten wurde ein Antrag auf Unterbringung zur Heilbehandlung bei nicht ausreichender Krankheits- und Behandlungseinsicht gestellt.

4. Ergebnisse

Chromatographie: Von der primär veranlassten STA zum Zeitpunkt t0 (s. Tab. 2) konnte aus der Probe 1 folgendes Chromatogramm aufgezeichnet werden (Abb. 1). In der Probe 1 wurde in der STA Diazepam mit einem Wirkstoffspiegel von ca. 4,72 mg/L gefunden (Abb. 1). Desmethyldiazepam war mit einer Wirkstoffkonzentration von ca. 1,53 mg/L nachweisbar (Abb. 1). Die STA aus Serum an der HPLC wurde komplettiert durch eine STA aus Urin an der HPLC sowie an der GCMS (Abb. 2). Dabei konnten an der GCMS die Massenspektren für Diazepam (Abb. 5) und Desmethyldiazepam (Abb. 6) aufgezeichnet werden.

Verlauf der Wirkkonzentrationen: Innerhalb von 6 Tagen nach Noteinweisung wurden insgesamt sechs STA's angefordert und durchgeführt (Probe 1 zum Zeitpunkt t0, veranlasst von der Rettungsstelle, bis zur Probe 6 zum Zeitpunkt t107, veranlasst von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Tab. 2).

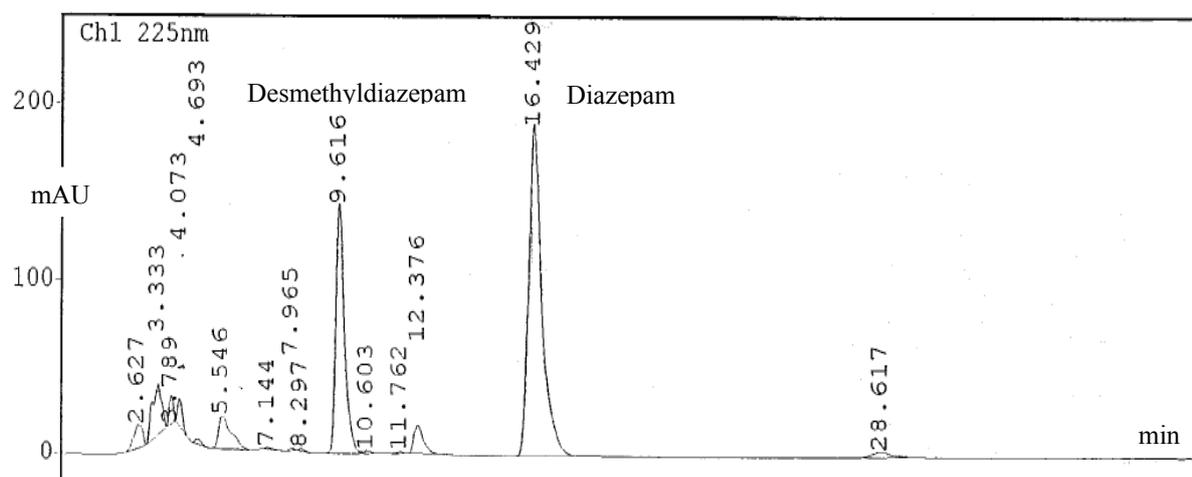


Abb. 1. HPLC-Chromatogramm der Probe 1 (Serum) vom Zeitpunkt t0.

Tab. 2. Wirkkonzentrationen von Diazepam, Desmethyldiazepam, Temazepam und Oxazepam im Serum zu den Zeitpunkten t0 bis t107.

Probe	t [h]	Diazepam c [mg/L]	Desmethyldiazepam c [mg/L]	Temazepam c [mg/L]	Oxazepam c [mg/L]
1	0	4,72	1,53	0,00	0,00
2	15	7,64	2,27	0,19	0,00
3	21	7,81	2,73	0,29	0,00
4	35	7,10	3,72	0,38	0,22
5	59	3,18	3,68	0,38	0,22
6	107	1,72	5,50	0,22	0,39

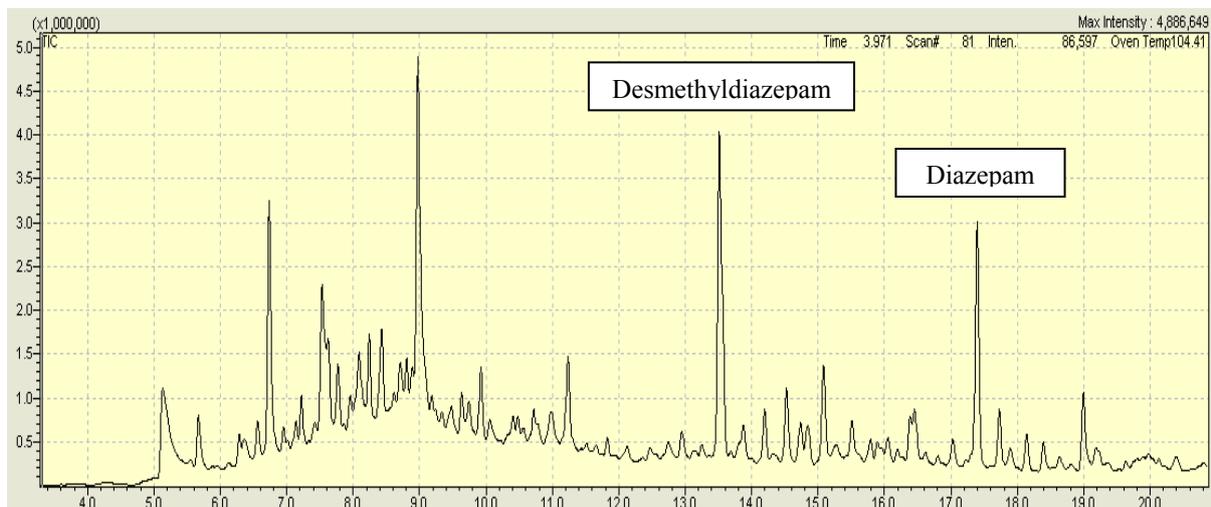


Abb. 2. GCMS-Chromatogramm der Probe 1 (Urin) vom Zeitpunkt t0.

Den Konzentrationsverlauf der Wirkkonzentrationen von Diazepam, Desmethyldiazepam, Temazepam und Oxazepam aus diesen 6 Patientenproben stellt Abb. 3 dar.

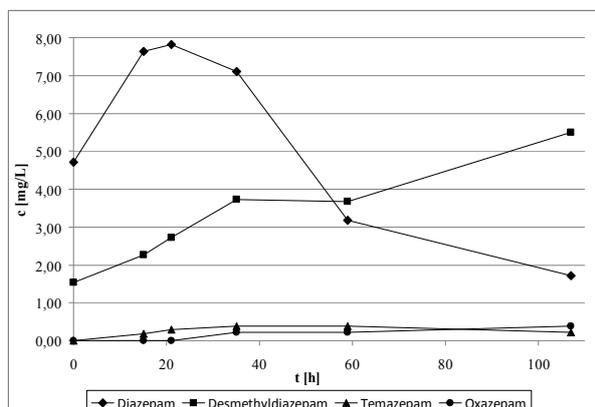


Abb. 3. Diazepam-, Desmethyldiazepam-, Temazepam- und Oxazepamkonzentrationen der Proben 1 bis 6.

Drogenscreening: Das immunologische Drogenscreening im Urin ergab zu vier Messpunkten (6,5-, 13,5-, 15,5- und 18,5 Tage nach Noteinweisung) semiquantitative Ergebnisse mit erwartungsgemäß abfallenden Benzodiazepin-Metabolitenkonzentrationen und schlussfolgernd sinkenden Benzodiazepin/Creatinin-Quotienten (Abb. 4). Die im Drogenscreening-Panels weiterhin getesteten Drogen/-metabolite (Amphetamine/Methamphetamine, Cocain/Benzoyllecgonin, Opiate/Morphin, THC-Metabolit) waren zu allen Abnahmezeitpunkten negativ.

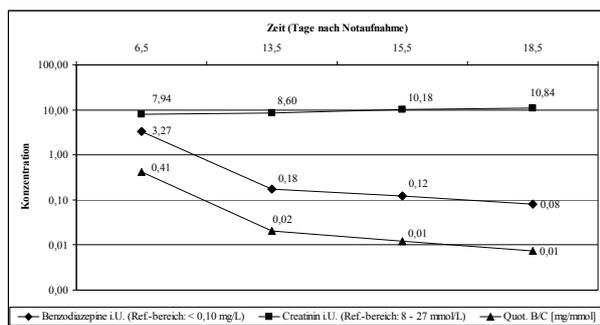


Abb. 4. Verlauf der Benzodiazepin- und Creatinin-Konzentrationen und des Benzodiazepin/Creatinin-Quotienten 6,5-, 13,5-, 15,5- und 18,5 Tage nach Noteinweisung.

Klinisch-chemische Parameter: Innerhalb von 5 Tagen nach Noteinweisung wurden 4 klinisch-chemische Laboranforderungen bearbeitet, die insgesamt keine schwerwiegenden Aberrationen zeigten: Probe 1 nach 0h, Probe 2 nach 35h, Probe 3 nach 59h, Probe 4 nach 107h.

5. Diskussion

Benzodiazepine sind die wichtigste Gruppe innerhalb der Tranquillantien, die beruhigend und entspannend, aber das Denkvermögen und die Leistungsfähigkeit möglichst wenig beeinflussend, wirken. Weiterhin sind sie schlafanstoßend, antikonvulsiv und muskelrelaxierend. Infolge der vielfältigen, im Alltag auftretenden Stresssituationen, des Leistungsdrucks und der häufigen, meist psychisch bedingten, neurovegetativen Störungen haben die Benzodiazepine eine weite Verbreitung in allen Bevölkerungsschichten gefunden. Der Trend eines Anstieges suizidaler Vergiftungen von 13 auf 16% in den 90er Jahren beruht auf der Einführung von Benzodiazepin-Analoga („Z-Stoffe“) [22]. Ihre anhaltend hohen Umsatzzahlen zeigen deutlich die ihnen innewohnende Gefahr: Da sie, oft ohne zwingende Indikation, zur Bewältigung der Alltagsprobleme verwendet werden, können viele Patienten nicht mehr ohne sie auskommen und nehmen sie gewohnheitsgemäß ein. Die mit Benzodiazepinen erzielte „Unerschütterlichkeit“ (Ataraxia) ist oft nichts anderes als Gleichgültigkeit, affektive Verflachung und verringertes Verantwortungsbewusstsein. So wertvoll Tranquillantien bei echter Indikationsstellung sind, so sehr muss vor ihrer unkritischen Anwendung gewarnt werden [23].

Die verschiedenen Benzodiazepine unterscheiden sich vor allem in ihrer Wirkstärke und der Pharmakokinetik, jedoch nur wenig im Wirkprofil am GABA-System. Vielfach ist es nur eine Frage der Dosierung, welche Wirkung im Vordergrund steht. Bei oraler Applikation werden die Benzodiazepine schnell und gut resorbiert. Bei Diazepam erfolgt eine schnelle Demethylierung zu Desmethyldiazepam und danach eine langsame Hydroxylierung zu Oxazepam. Außerdem wird – allerdings in geringerem Umfang – Oxazepam durch Hydroxylierung von Diazepam zu Temazepam und anschließende Demethylierung gebildet. Die dabei entstehenden Metaboliten Desmethyldiazepam, Temazepam und Oxazepam sind alle noch pharmakologisch wirksam und werden auch als eigenständige Arzneistoffe eingesetzt [23]. Akute reine Vergiftungen mit Benzodiazepinen sind eher selten und im allgemeinen relativ harmlos, d.h. kaum lebensbedrohlich unterhalb eingenommener hundertfacher therapeutischer Dosis. Bei Mischintoxikationen sind jedoch Todesfälle bei deutlich geringeren eingenommenen Dosen möglich [24].

Das Benzodiazepin-Entzugssyndrom oder auch Sedativa- und Hypnotika-Toxidrom [25] ist charakterisiert durch Sedierung bis zum tiefen Koma; bei alleiniger Einnahme von Benzodiazepinen bleibt die Symptomatik jedoch praktisch immer auf eine tiefe Sedierung beschränkt [25], wie es auch bei dem oben beschriebenen Patienten zu beobachten war. Zusätzlich traten hier jedoch auch noch Panikattacken, Angstzustände, innere Unruhe, depressive Verstimmung, Übelkeit, Kopfschmerzen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen, Berührungen, Schlafstörungen, Tremor, Krampfanfälle und leichte Halluzinationen auf.

Der therapeutische Bereich von Diazepam liegt bei 0,1-2,0 (-2,5) mg/L, der potentiell toxische Bereich liegt zwischen 3 und 5 mg/L und der potentiell letale/potentiell komatöse Bereich wird ab 5 mg/L angegeben [26], so dass der Patient bereits in Probe 1 in der Rettungsstelle zum Zeitpunkt t0 mit 4,72 mg/L eine potentiell toxische Diazepamkonzentration und dann steigend bis zur dritten Probe nach 21 h mit 7,81 mg/L einen potentiell komatös-letalen Diazepamspiegel aufwies. In unserem Falle gehen wir von einer gegenüber den in Baselt [27] publizierten Daten von Beginn an etwas verlangsamten Diazepam-Abreicherungskinetik aus, die beobachtete Halbwertszeit lag anfangs im obersten Abschnitt des von Baselt berichteten Bereiches von 21 - 37 h und stieg noch weiter an (37...38 h → 42...43 h).

Der pharmakologisch aktive Diazepam-Metabolit Desmethyldiazepam lag in Probe 1 zum Zeitpunkt t0 mit 1,53 mg/L bereits im potentiell toxischen Bereich (1,5-2,0 mg/L), akkumulierte weiter und besaß dann in Probe 6 nach 107 Stunden eine Wirkstoffkonzentration von 5,50 mg/L, die deutlich oberhalb des potentiell toxischen Bereiches lag. Temazepam und Oxazepam besaßen während des ganzen Beobachtungszeitraumes mit ihren Wirkkonzentrationen lediglich therapeutische Konzentrationen (Temazepam: therapeutischer Bereich: 0,02-0,15...0,9 mg/L, potentiell toxische Konzentration ab 1 mg/L, potentiell komatös-letal ab 8,2...14 mg/L; Oxazepam: therapeutischer Bereich: 0,2-1,5 mg/L, potentiell toxische Konzentration ab 2 mg/L, potentiell komatös-letal ab 3-5 mg/L).

Die klinisch-chemischen Laborparameter passen sich gut in das Geschehen eines Entzugssyndromes ein: Infolge der oben beschriebenen multiplen Verletzungen kommt es zu einem Anstieg pro-entzündlicher und anti-entzündlicher Enzyme [28]. CRP – das klassische Akute-Phase-Protein – zeigt nach 35 h mit 52,2 mg/L (Referenzbereich < 5 mg/L) sein Maximum und liegt damit deutlich (10-fach über dem oberen Referenzbereich) im pathologischen Bereich. Zu Veränderungen der Blutzellzahlen kam es infolge der systemischen Reaktion des Entzugssyndromes und evtl. einer leichten Anämie bei chronischem Alkoholismus: Erythrozytendepression auf 3,21 Tpt/L (Referenzbereich 4,20 – 5,40 Tpt/L; t59), die sich auch widerspiegelt im sinkenden Hämoglobingehalt: 6,1 mmol/L (Referenzbereich 8,6 - 12,0 mmol/L; t59) und abfallendem Hämatokritwert: 0,29 % (Referenzbereich 0,40 – 0,54 %; t59). Die Thrombozyten zeigen eine leichte Depression und fallen auf 148 Gpt/L ab (Referenzbereich 150 – 430 Gpt/L; t59). Die leicht erhöhten Werte der gGT (1,62 µmol/s/L; Referenzbereich < 1,00 µmol/s/L) und der ALAT (1,53 µmol/s/L; Referenzbereich < 0,85 µmol/s/L) sprechen für einen chronischen Leberzellschaden aufgrund des bekannten Alkoholmissbrauchs.

6. Schlussfolgerung

Die Entzugssymptomatik bei Benzodiazepinabhängigen ist schwierig zu interpretieren, da die meisten Symptome unspezifisch sind und sich nicht von einer evtl. zugrunde liegenden Angst- oder Schlafstörung unterscheiden lassen. Zeitpunkt des Auftretens, Dauer, Art und Schwere der Symptome werden außer von der vorherigen Dosis, der Einnahmedauer und der Art des Benzodiazepinpräparates sehr stark von der Persönlichkeit des Patienten und der ursprünglich zugrunde liegenden Störung beeinflusst. Patienten mit histrionischer Persönlichkeit und Angststörung entziehen anders als langjährig illegal Drogenabhängige.

7. Literatur

- [1] Bönisch H. Pharmakologie der Benzodiazepine. Pharmazie in unserer Zeit 2007;36:186-94.
- [2] <http://www.toxinfo.org/publikationen/Benzodiazepine.html> (eingesehen 08.12.2012).
- [3] O'Brien. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. The Journal of clinical psychiatry 2005; 66 / 2: 28-33.

- [4] Albiero A, Brigo F, Faccini M, Casari R, Quaglio G, Storti M, Fiaschi A, Bongiovanni LG, Lugoboni F. Focal nonconvulsive seizures during detoxification for benzodiazepine abuse. *Epilepsy & behaviour E&B* 2012;23 (2): 168-70.
- [5] Hood S, O'Neil G, Hulse G. The role of flumazenil in the treatment of benzodiazepine dependence: physiological and psychological profiles. *Journal of psychopharmacology* 2009; 23 (4): 401-9.
- [6] Lann MA, Molina DK. A fatal case of benzodiazepine withdrawal. *The American journal of forensic medicine and pathology* 2009; 30 (2): 177-9.
- [7] Hu X. Benzodiazepine withdrawal seizures and management. *The Journal of the Oklahoma State Medical Association* 2011; 104 (2): 62-5.
- [8] Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Metabolism of benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: an analytical point of view. *Current drug metabolism* 2010; 11 (9): 815-29.
- [9] Misaka S, Kurosawa S, Uchida S, Yoshida A, Kato Y, Kagawa Y, Yamada S. Evaluation of the pharmacokinetic interaction of midazolam with ursodeoxycholic acid, ketoconazole and dexamethasone by brain benzodiazepine receptor occupancy. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 2011; 63 (1): 58-64.
- [10] Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. *Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer Verlag, München 2009 (Germany).
- [11] Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main 2012 (Germany).
- [12] Heberlein A, Bleich S, Kornhuber J, Hillemacher T. Benzodiazepin-Abhängigkeit: Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 77 (01): 7-15.
- [13] Ashton H. Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines. *Comprehensive handbook of drug and alcohol addiction*; Marcel Dekker NY 1991: 915-929 (USA).
- [14] Ladewig D. Das Benzodiazepin-Entzugssyndrom - Skalierung und medikamentöse Strategien. In: Tretter F, Busello-Spied S, Bender W (Hrsg). *Therapie von Entzugssyndromen*, Springer-Verlag, Berlin: 158-168.
- [15] Pelissolo A, Bisserbe JC. Dependence on benzodiazepines, clinical and biological aspects. *Encephale* 1994; 20: 147-157.
- [16] Roy-Byrne PP, Sullivan MD, Cowley DS, Ries RK. Adjunctive treatment of benzodiazepine discontinuation syndromes: a review. *J Psychiatr Res* 1993; 27/1: 143-153.
- [17] Gilhooly TC, Webster MG, Poole NW, Ross S. What happens when doctors stop prescribing temazepam? *Br J Gen Prac* 1998; 48: 1601-1602.
- [18] Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998; 393: 95-101.
- [19] Pragst F, Herzler M, Herre S, Erxleben BT, Rothe M. *UV Spectra of Toxic Compounds: Database of Photodiode Array UV Spectra of Illegal and Therapeutic Drugs, Pesticides, Ecotoxic Substances and Other Poisons*. Verlag Toxicological Chemistry, Berlin 2007 (Germany).
- [20] Külpmann WR. *Clinical toxicological analysis*. WILEY-VCH Verlag, Weinheim 2008.
- [21] Maurer HH, Pflieger K, Weber AA. *Mass Spectral and GC Data*. WILEY-VCH Verlag, Weinheim 2007 (Germany).
- [22] Reichl FX. *Taschenatlas Toxikologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2009 (Germany).
- [23] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. *Arzneimittelwirkungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2001 (Germany).
- [24] Ludwig R, Regenthal R. *Akute Vergiftungen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2007 (Germany).
- [25] Hofmann W, Hoffmann G, Aufenanger J. *Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade*. Walter de Gruyter Verlag, Berlin/Boston 2012 (Germany).
- [26] Uges DRA: TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances. [<http://www.gtfc.orgH>] (last accessed March 27, 2012).
- [27] Baselt RC. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. Biomedical Publications Foster City CA 94404, 319-322 (2008) (USA).
- [28] Thomas L (2005) *Labor und Diagnose*. TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main (Germany).