

## Häufigkeit positiver Diazepam-Befunde in Blutproben alkoholisierter Verkehrsteilnehmer

H. P. Gelbke, H. J. Schlicht und Gg. Schmidt

Institut für Rechtsmedizin der Universität, Postfach 103 069, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

### **Occurrence of Diazepam in Blood Samples of Drivers under the Influence of Alcohol**

**Summary.** Diazepam was determined by radioimmunoassay and gas chromatography in 2050 unselected blood or serum specimens of subjects, who were suspected of driving under the influence of alcohol in the years 1974 and 1975. A „cut-off“ limit of 20 ng/ml was selected. Diazepam was found in 46 samples corresponding to 2.24 %, 27 samples (1.3 %) exhibited concentrations of 20–100 ng/ml, 14 samples (0.7 %) of 100–500 ng/ml, 1 sample (0.05 %) of 500–1000 ng/ml and 4 samples (0.2 %, as related to the total of 2050 samples) of more than 1000 ng/ml.

Furthermore, 44 blood specimens of subjects were analyzed, who had claimed diazepam intake before the blood sample was withdrawn. Diazepam was found in 27 cases corresponding to 61 %.

Finally, blood specimens of 219 unselected inpatients of a surgical ward were investigated; 59 of these (27 %) were found to be diazepam-positive.

**Zusammenfassung.** 2050 nicht ausgewählte Blut- und Serumproben aus den Jahren 1974 und 1975, die von Verkehrsteilnehmern wegen des Verdachts einer Alkoholbeeinflussung entnommen waren, wurden radioimmunologisch und gaschromatographisch auf Diazepam untersucht. Bei einem „cut-off“ Wert von 20 ng/ml konnte in 46 Fällen, entsprechend 2,24 %, Diazepam nachgewiesen werden. Die Einteilung in Konzentrationsklassen ergab folgendes Bild: 27 Proben (1,3 %) mit 20–100 ng/ml, 14 Proben (0,7 %) mit 100–500 ng/ml, 1 Probe (0,05 %) mit 500–1000 ng/ml und 4 Proben (0,2 %, bezogen jeweils auf das Gesamtkollektiv) mit mehr als 1000 ng/ml.

In 44 Blutproben von Verkehrsteilnehmern, die auf ärztliches Befragen bei der Blutentnahme eine vorausgegangene Diazepam-Einnahme geltend machten, konnte ein positiver Diazepam-Nachweis in 27 Fällen, entsprechend 61 %, erbracht werden.

Schließlich wurden Blutproben von 219 nicht selektierten Patienten eines chirurgischen Krankenhauses untersucht. Diazepam wurde in 59 Fällen (27 %) gefunden.

**Key words:** Diazepam, im Blut bei alkoholisierten Verkehrsteilnehmern – Verkehrsmedizin, Diazepam im Blut

Obleich seit Ende der 50er Jahre die Problematik einer medikamentösen Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit zunehmend das Interesse von Fachwelt und auch Öffentlichkeit erregt hat, sind in diesem Zusammenhang noch zahlreiche Fragen ungeklärt, die schon 1967 von Kielholz und Mitarbeitern [1] formuliert wurden. Dies gilt ganz besonders für exakte Zahlen zum Anteil der unter Medikamenteneinwirkung stehenden Verkehrsteilnehmer. Entsprechende Untersuchungen scheiterten bisher an der Verfügbarkeit geeigneter Analysemethoden, doch hat die Entwicklung radioimmunologischer Verfahren, die wegen ihrer hohen Empfindlichkeit und Praktikabilität die serienmäßige Untersuchung einer großen Probenzahl gestatten, einen Zugang zu diesem Problem eröffnet.

Um Daten über die Anzahl der unter Arzneimitteleinwirkung stehenden Verkehrsteilnehmer zu erhalten, folgten zahlreiche Autoren einem erstmals von Wagner 1961 [2] eingeschlagenen Weg; sie bestimmten den Anteil der Verkehrsteilnehmer, der bei Befragung im Rahmen polizeilicher Überprüfungen eine vorausgegangene Medikamenteneinnahme zugab. Untersuchungen deutscher Autoren ergaben für die Jahre 1957 bis 1974, daß 1,3 bis 23,9 % der erfaßten Personen eine Arzneimitteleinwirkung geltend machte [2–9]. Pribilla [6] und später auch Mallach [7–9] konnten ferner nachweisen, daß diese Prozentsätze in den Jahren von 1957 bis 1974 stetig anstiegen. Ähnliche Zahlen konnten auch in Dänemark [10], den Vereinigten Staaten [11] und Schweden [12] erarbeitet werden.

Diese aus Befragung und Blutentnahmeprotokollen gewonnenen Ergebnisse müssen allerdings mit einer gewissen Skepsis betrachtet werden. Zum einen wird häufig von alkoholisierten Verkehrsteilnehmern eine vorausgegangene Medikamenteneinnahme als Schutzbehauptung angegeben, wie Mallach und Seitz 1973 [9] sowie Alha und Mitarbeiter 1977 [13] durch Urinanalysen belegen konnten, zum anderen dürfte auch ein Großteil der betreffenden Personen die Einnahme von Medikamenten wissentlich oder unwissentlich verschweigen (vgl. auch 9), was nur durch breit angelegte Untersuchungen nachgewiesen werden kann.

Schließlich wird die Zuverlässigkeit der Angaben in den Blutentnahmeprotokollen von der Sorgfalt des untersuchenden Arztes und der Art der Befragung abhängen, wie schon eine Untersuchung von Klein [4] aus dem Jahre 1964 zeigte. Angaben zu einer Medikamenteneinnahme werden auch dann nicht zuverlässiger, wenn neben den Aussagen des Betroffenen selbst auch Hinweise aus seinem Bekanntenkreis und die klinische Symptomatik berücksichtigt werden [14].

Verlässliche Daten zur Bedeutung der Arzneimittel im Straßenverkehr lassen sich daher kaum durch Auswertung von Fragebögen erhalten, sondern nur durch den chemischen Nachweis in Blut- oder Urinproben. Wegen des experimentellen Aufwandes der klassischen Analyseverfahren haben allerdings die bisher veröffentlichten Angaben nur eine geringe Allgemeingültigkeit. So wurden die analytischen Untersuchungen entweder an einer zu kleinen Probenzahl durchgeführt [15] oder an einer nach

der Schwere der Ausfallserscheinungen [12, 16] oder nach dem Unfallgeschehen [17–21] selektierten Gruppe. Um eine Vorstellung von der „Arzneimittel-Durchseuchung“ der Straßenverkehrsteilnehmer zu erhalten, ist jedoch eine ausreichende Anzahl nicht ausgewählter Personen zu untersuchen, die wegen der Bedeutung der Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln und Alkohol bestenfalls auf alkoholisierte Verkehrsteilnehmer eingeschränkt werden darf.

Da zur Erarbeitung statistisch relevanter Daten eine große Probenzahl untersucht werden muß, kommen für diese Problematik nur die für Serienuntersuchungen besonders geeigneten immunologischen Methoden in Betracht. Wegen ihrer hohen Spezifität lassen sich hiermit jedoch lediglich einzelne Arzneimittel, bestenfalls noch Arzneimittelgruppen, erfassen, so daß ein solches Vorhaben gezielt auf die am häufigsten verwendeten Medikamente abheben sollte. In diesem Zusammenhang sind für die letzten Jahre sicherlich die Benzodiazepine, und unter diesen insbesondere das Diazepam, an erster Stelle zu nennen. Dies zeichnet sich zunächst schon bei genauerer Betrachtung mehrerer der oben zitierten Arbeiten ab, in denen Urin oder Blut von auffälligen oder verunfallten Verkehrsteilnehmern auf Arzneimittel untersucht wurden [12, 13, 15–17, 20, 22]. So kommen z.B. Bo und Mitarbeiter aufgrund von Untersuchungsergebnissen aus dem Jahre 1973 zu der Schlußfolgerung, daß der Gebrauch von Diazepam signifikant zum Unfallgeschehen in Norwegen beiträgt [17].

Umfangreiche statistische Untersuchungen aus verschiedenen Ländern über die Häufigkeit von Intoxikationen mit Medikamenten, die zur stationären Krankenhauseinlieferung führten, zeigen eindeutig, daß der Mißbrauch von Tranquilizern seit Beginn der 60er Jahre steil zugenommen hat und daß sie heute in diesem Zusammenhang an erster Stelle zu nennen sind [23–29]. Eine ausführliche Übersichtsarbeit zu diesem Thema wurde kürzlich von Greenblatt und Mitarbeitern [30] verfaßt. Diese Zahlen dürften mit einer gewissen Vorsicht auch auf verkehrsmedizinische Gegebenheiten extrapoliert werden, da der Großteil von Vergiftungen und Selbstmordversuchen mit ärztlich verschriebenen Medikamenten erfolgt [24, 25], was sicherlich auch für die Wahl der Arzneimittel durch Verkehrsteilnehmer angenommen werden darf. Berücksichtigt man ferner, daß von den Tranquilizern am häufigsten die Benzodiazepine Anwendung finden und daß von diesen etwa 2/3 auf Diazepam entfallen [31, 32, zitiert nach 29], so ist die überragende verkehrsmedizinische Bedeutung dieser Substanz kaum in Abrede zu stellen.

In zahlreichen Veröffentlichungen zur Pharmakologie von Benzodiazepinen wird ohne Angabe von Zahlen auf die große quantitative Bedeutung dieser Verbindungen hingewiesen (vgl. z.B. 32–34), jedoch sind mittlerweile exakte Daten über den Verbrauch dieser Arzneimittel und auch von Diazepam für verschiedene Länder verfügbar – so z.B. für die Vereinigten Staaten [35–37], Ungarn [38], die Tschechoslowakei [39] oder Schweden [40] –, die aus der Anzahl der ausgestellten Rezepte oder aus der Zahl der verkauften Tabletten, zum Teil unter Berücksichtigung der „agreed daily dose“ (ADD), abgeleitet wurden.

Die große Bereitschaft der Ärzteschaft, Benzodiazepine zu verschreiben, zeigt sich besonders deutlich an der Zahl der stationären Patienten, denen im Krankenhaus diese Medikamente verabreicht werden, nämlich nach einigen Untersuchungen über 30 % [35, 41, 42, 51]. Es fällt ferner auf, daß die meisten Rezepte für Benzodiazepine in den Vereinigten Staaten von Ärzten für Allgemeinmedizin ausgestellt werden [36], was sicherlich ein bedeutender Faktor für ihre weite Verbreitung sein dürfte. So läßt sich

erklären, daß in den Vereinigten Staaten zwischen 25 % [43] und 33 % [37] der Bevölkerung im Jahr wenigstens einmal ein psychotropes Medikament einnimmt, wobei der größte Anteil auf die Benzodiazepine entfällt [31–37]; speziell auf die Gruppe der Tranquilizer bezogen, lagen im Jahr 1971 die entsprechenden Zahlen für die Vereinigten Staaten bei etwa 15 % und in Westeuropa zwischen 10 % und 17 % [44]. Milner und Landauer schlossen daraus 1973, daß etwa 35 bis 50 % der Kraftfahrzeugfahrer mindestens einmal im Jahr der Gefahr einer medikamentös bedingten Fahruntüchtigkeit unterliegen [46]. Ferner schätzte Milner (1969) ab, daß etwa 57 % der Männer und 35 % der Frauen, die ein psychotropes Medikament erhielten, gefährdet waren, ein Kraftfahrzeug bei gleichzeitiger Beeinflussung durch das Medikament und Alkohol zu führen [45].

Die oben zitierten Untersuchungen lassen vermuten, daß der Gebrauch von Arzneimitteln, speziell von Benzodiazepinen, ein bedeutendes verkehrsmedizinisches Problem darstellt, so daß schon die Forderung erhoben wurde, jede zur Alkoholbestimmung eingesandte Blutprobe zugleich auch auf Benzodiazepine zu untersuchen [47]. Andererseits muß jedoch Havard [48] zugestimmt werden, daß bis heute eindeutige Zahlen zur verkehrsmedizinischen Relevanz von Arzneimitteln fehlen. Diese Lücke soll die vorliegende Untersuchung schließen, in deren Verlauf über 2000 Blutproben, die auf polizeiliche Anordnung zur Blutalkoholbestimmung entnommen wurden, auf Diazepam untersucht wurden.

## Material und Methoden

Für die vorliegende Untersuchung wurden 2050 Blutproben ausgewählt, deren Entnahme von Verkehrsteilnehmern zur Blutalkoholbestimmung polizeilich angeordnet war. Die Auswahl erfolgte mit Hilfe von Zufallszahlen aus folgenden Gesamtkollektiven:

Blutproben der chemischen Landesuntersuchungsanstalt Stuttgart aus der Zeit vom Juli bis Oktober 1975, Lagerung bei +4°C bis zur Untersuchung, 830 Proben von 1500 wurden untersucht;

Serumproben vom klinisch-chemischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Mannheim aus dem Jahr 1974, Lagerung bei –10°C bis zur Untersuchung, 730 Proben von 1800 wurden untersucht.

Blutproben vom Institut für Rechtsmedizin der Universität Heidelberg aus der ersten Hälfte des Jahres 1974, Lagerung bei +4°C bis zur Untersuchung, 490 Proben von 1300 wurden untersucht.

Zur Überprüfung der Zuverlässigkeit von Angaben im Blutentnahmeprotokoll bezüglich einer vorausgegangenen Medikamenteneinnahme wurden 44 Blutproben des Heidelberger Instituts für Rechtsmedizin aus den Jahren 1975 bis 1977 (1. Halbjahr) ausgewählt. Es handelte sich hierbei um Proben von Personen, die bei der Blutentnahme auf ärztliches Befragen den Gebrauch von Diazepam geltend machten.

Ferner wurden 219 Serumproben eines nicht-ausgewählten Patientenmaterials einer chirurgischen Klinik auf Diazepam geprüft, um eine Vorstellung über die Verabreichungsfrequenz im Krankenhaus an stationäre Patienten zu erhalten.

Die Bestimmung von Diazepam erfolgte durch ein radioimmunologisches „Screening“ mit anschließender gaschromatographischer Verifizierung nach einer zuvor beschriebenen Methode [49]. Als „cut-off“ Wert wurde eine Grenze von 20 ng/ml gewählt.

## Ergebnisse

In den 2050 untersuchten Blut- bzw. Serumproben konnte in 46 Fällen Diazepam in Konzentrationen von mehr als 20 ng/ml nachgewiesen werden, entsprechend 2,24 % des Gesamtkollektivs. Die in diesen Proben nachgewiesenen Diazepam- und Alkohol-

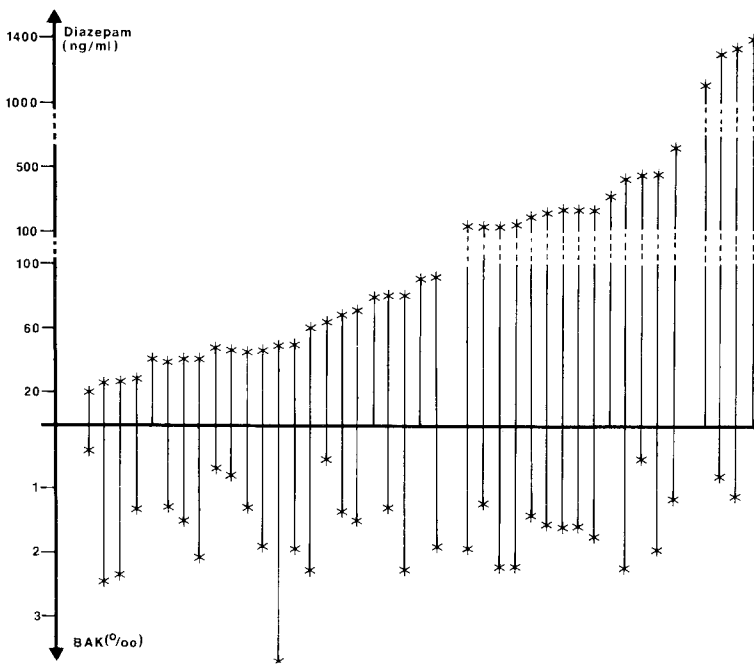


Abb. 1. Vergleich der Diazepam- und Alkoholkonzentrationen in Diazepam-positiven Blutproben. Das dazugehörige Gesamtkollektiv umfaßte 2050 Blutproben von Verkehrsteilnehmern, die unter dem Verdacht der Alkoholbeeinflussung standen

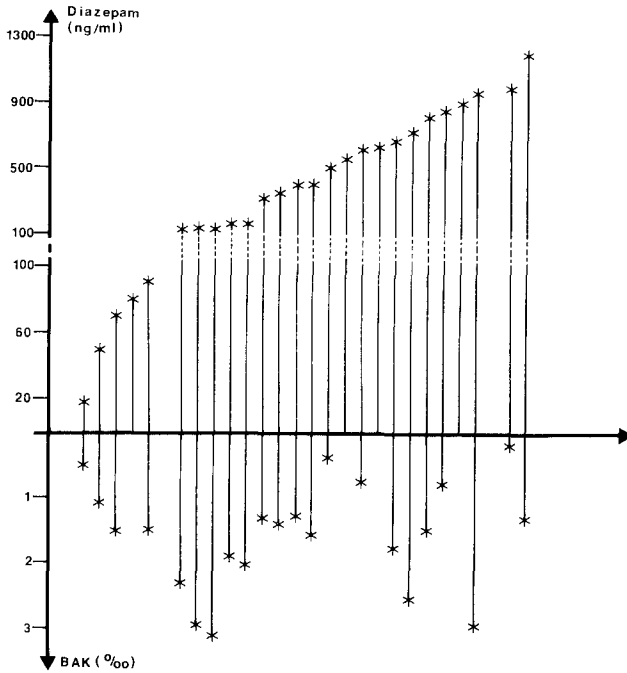
konzentrationen sind in Abbildung 1 einander gegenüber gestellt. In 2 Fällen konnte die gemessene Blutalkoholkonzentration nicht mehr in Erfahrung gebracht werden. Bezüglich der Zuverlässigkeit der quantitativen Daten ist die lange Lagerungszeit des Materials zu berücksichtigen; bisher liegen noch keine Untersuchungen über die Langzeitstabilität von Diazepam in Blut oder Serum bei erniedrigter Temperatur vor, jedoch sprechen erste Ergebnisse mit radioaktivem Material dafür, daß eine Zersetzung dieser Verbindung – wenn überhaupt – nur in untergeordnetem Maße eintreten dürfte. Die Zuverlässigkeit der analytischen Methode ist an anderer Stelle [49] eingehend beschrieben.

Teilt man die Diazepam enthaltenden Proben entsprechend der Konzentration in verschiedene Klassen ein, so ergibt sich folgendes Bild:

Diazepam-Konzentration zwischen 20 und 100 ng/ml: 27 Proben, entsprechend 59 % der Diazepam enthaltenden Proben bzw. 1,3 % des Gesamtkollektivs. In diesen Fällen dürfte Diazepam entweder in subtherapeutischer Dosierung oder längere Zeit vor der Blutentnahme eingenommen worden sein. Eine signifikante Verstärkung der Alkoholwirkung ist wenig wahrscheinlich.

Diazepam-Konzentration zwischen 20 und 100 ng/ml: 27 Proben, entsprechend 59 % der Diazepam enthaltenden Proben bzw. 1,3 % des Gesamtkollektivs. In diesen Fällen dürfte Diazepam nur finden sich in den ersten Stunden nach Einnahme einer therapeutischen Dosis. Bei gleichzeitiger bestehender Alkoholisierung ist eine Verstärkung der Alkoholwirkung möglich.

Diazepam-Konzentration zwischen 500 und 1000 ng/ml: 1 Probe, entsprechend 2,2 % der Diazepam enthaltenden Proben bzw. 0,05 % des Gesamtkollektivs. Konzentrationen dieses Bereichs finden sich nach einmaliger überhöhter Dosierung oder bei Dauertherapie mit höheren therapeutischen Dosen. Bei gleichzeitiger Alkoholisierung ist eine deutliche Verstärkung der Alkoholwirkung wahrscheinlich, sofern keine Diazepam-Gewöhnung nach langdauernder Verabreichung anzunehmen ist.



**Abb. 2.** Vergleich der Diazepam- und Alkoholkonzentrationen in Diazepam-positiven Blutproben. Das Gesamtkollektiv umfaßt 44 Blutproben von Verkehrsteilnehmern, die bei der Blutentnahme auf ärztliche Befragung eine vorausgegangene Einnahme von Diazepam geltend machten

Diazepam-Konzentration größer als 1000 ng/ml: 4 Proben, entsprechend 8,7 % der Diazepam enthaltenden Proben bzw. 0,2 % des Gesamtkollektivs. Solche Konzentrationen finden sich entweder nur nach Dauertherapie mit höchsten Diazepam-Dosierungen oder nach einmaliger Einnahme einer exzessiven Menge. Bei solchen Blutspiegeln ist eine Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit auch ohne gleichzeitige Alkoholisierung möglich.

Um Daten über die Zuverlässigkeit der Angaben zur Medikamenteneinnahme im Blutentnahmeprotokoll zu erhalten, wurden 44 Blutproben von Personen untersucht, die auf ärztliches Befragen bei der Blutentnahme eine vorausgegangene Einnahme von Diazepam geltend machten. In 27 Fällen, entsprechend 61 % des Gesamtmaterials, verlief der Diazepam-Nachweis positiv. Die gefundenen Diazepam- und Alkoholkonzentrationen sind in Abbildung 2 einander gegenüber gestellt. Auf einen eingehenden Vergleich zwischen analytisch bestimmter Diazepam-Konzentration und den Angaben im Blutentnahmeprotokoll zur Menge und zum Zeitpunkt der Diazepam-Aufnahme wurde verzichtet, da diese Daten meist nur sehr unvollständig festgehalten waren.

Von den 219 nicht-selektierten Serumproben einer chirurgischen Allgemeinstation konnte in 59 Fällen, entsprechend 27 %, Diazepam nachgewiesen werden. Diese Zahl gibt somit einen ersten Anhalt bezüglich der Häufigkeit der Verabreichung von Diazepam an stationäre Patienten im Krankenhaus.

## Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnten erstmals Daten über die Häufigkeit der gleichzeitigen Beeinflussung von Verkehrsteilnehmern durch Alkohol und Diazepam vorgelegt

werden. Diazepam wurde deshalb aus der großen Zahl der Arzneimittel, für die eine Verstärkung der Alkoholwirkung diskutiert wird, ausgewählt, da diese Substanz sicherlich – wie in der Einleitung ausführlich dargelegt – zu den heute am häufigsten eingenommenen Medikamenten zählt. Dabei zeigte sich, daß in über 2 % der untersuchten Fälle Diazepam nachgewiesen werden konnte. Diese Zahl dürfte mit Sicherheit nur einen Teil des Problems der medikamentös bedingten Fahruntüchtigkeit widerspiegeln. Es wurde nämlich zum einen nur auf eines, wenn auch auf das in diesem Zusammenhang wahrscheinlich wichtigste, der zahlreichen zur Diskussion stehenden Arzneimittel geprüft, und zum anderen gelangten nur Proben von Verkehrsteilnehmern zur Untersuchung, die sich im Verkehrsgeschehen so auffällig verhalten hatten, daß sie Anlaß zur Überprüfung des Blutalkoholgehaltes boten. Es muß daher angenommen werden, daß leichte bis mäßiggradige medikamentös bedingte Beeinträchtigungen der Fahrtüchtigkeit sehr wohl auffallen und auch eine Gefahr für die Verkehrssicherheit darstellen können, wobei jedoch wegen fehlender Zeichen einer zusätzlichen Alkoholisierung von einer Blutentnahme abgesehen wird. Ohne Trunkenheitssymptomatik dürfte also erst ein sehr grobes Fehlverhalten zur Anordnung einer Blutentnahme führen.

Letzteres läßt sich auch indirekt aus den vorgelegten Zahlen ablesen. So fanden sich 4 Proben mit Diazepam-Konzentrationen oberhalb von 1000 ng/ml, die im allgemeinen nur bei stark überhöhter Dosierung erreicht werden, während sich im Bereich von 500 bis 1000 ng/ml, entsprechend einer leicht bis deutlich überhöhten therapeutischen Dosierung, nur eine Probe fand. Des weiteren war bei allen Diazepam-positiven Proben nur in 6 Fällen der Alkoholnachweis negativ, 2 von diesen Proben wiesen Diazepam-Konzentrationen von mehr als 1000 ng/ml auf. In diesen Fällen dürfte wohl allein der Grad des Fehlverhaltens zur Blutentnahme trotz fehlender Alkoholsymptomatik geführt haben.

Die hier vorgelegten Daten zu den Diazepam-Konzentrationen in den einzelnen Blutproben geben zwar einen Hinweis auf die zu erwartenden Größenordnungen, müssen jedoch mit gewissen Einschränkungen betrachtet werden, selbst wenn eine Zersetzung vom Diazepam während der Lagerung vernachlässigbar ist. Im allgemeinen standen nur Proben mit mehr oder weniger stark ausgeprägter Hämolyse zur Verfügung, denen zuvor schon eine unbekannte Menge an Serum zur Alkoholbestimmung entnommen war. Die untersuchten Materialien setzten sich daher aus Serum und hämolysierten Erythrozyten in nicht definierten Verhältnissen zusammen. Aus einer Untersuchung von Zingalis [50] ist aber bekannt, daß Diazepam im allgemeinen nur im Blutserum, nicht aber in den Erythrozyten nachweisbar ist, so daß die quantitativen Ergebnisse bei undefinierten Hämolysegraden verfälscht werden<sup>1</sup>. Die in den „*Ergebnissen*“ vorgenommene Klasseneinteilung der Diazepam-Konzentrationen, die Zuordnung unterschiedlicher Dosierungen sowie die Abschätzung einer möglichen Wechselwirkung mit dem Alkohol ist daher nur als grobe Näherung aufzufassen. Unabhängig davon dürfte aber die Feststellung erlaubt sein, daß in etwa der Hälfte bis 2/3 der Diazepam-positi-

---

<sup>1</sup> Entsprechende Überlegungen gelten auch für zahlreiche andere Medikamente mit ungleicher Verteilung zwischen Blutplasma und Erythrozyten. Es ist daher zu erwägen, ob nicht grundsätzlich Blutkuchen und Blutplasma von Proben zur Alkoholbestimmung getrennt aufbewahrt werden sollten. Bei einer später erforderlichen quantitativen Bestimmung von Arzneimitteln könnten dann stets die unverfälschten Plasmaspiegel ermittelt werden, für die meist auch in der Literatur Vergleichsdaten verfügbar sind

ven Fälle eine bedeutende Verstärkung der Alkoholwirkung wenig wahrscheinlich war. Auf das Ausmaß der Leistungsbeeinträchtigung nach unterschiedlicher Diazepam- und Alkoholgabe, wie es sich aus den Arbeiten anderer Autoren und aus eigenen Untersuchungen dargestellt, wird an anderer Stelle ausführlich eingegangen.

Die Blutproben von 44 Personen, die bei der Blutentnahme eine vorausgegangene Aufnahme von Diazepam geltend machten, wurden auf dieses Medikament geprüft; dabei konnte in 27 Fällen die Angabe bestätigt werden (entsprechen 61 %). Dieser relativ hohe Anteil der objektiv verifizierbaren Protokollangaben rechtfertigt auf jeden Fall eine eingehende chemisch-toxikologische Untersuchung des Blutes, wenn eine Diazepam-Einnahme geltend gemacht wurde, selbst bei negativem Urinbefund.

Mallach und Mitarbeiter [8, 9] konnten dagegen nur in 33 bis 39 % die im Blutentnahmeprotokoll enthaltenen Angaben zur Medikamenteneinnahme durch chemisch-toxikologische Untersuchung bestätigen. Diese letzteren Untersuchungen beschäftigten sich allerdings mit der gesamten Palette der verkehrsmedizinisch relevanten Arzneimittel, während die vorliegende Arbeit sich allein auf Diazepam konzentrierte. Die Voraussetzungen für eine analytische Erfassung von Diazepam sind ungleich günstiger als für viele andere Arzneistoffe, zum einen wegen der hohen Empfindlichkeit der radioimmunologischen und gaschromatographischen Bestimmung, zum anderen wegen der langen Halbwertszeit von Diazepam im menschlichen Körper. Durch diese Überlegung läßt sich die Diskrepanz zwischen der eigenen Untersuchung und der von Mallach und Mitarbeitern zumindest teilweise erklären.

Beim Vergleich von Abbildung 1 und 2 fällt ferner auf, daß die Diazepam-Konzentrationen generell bei den Personen deutlich höher lagen, die eine vorausgegangene Einnahme dieses Medikamentes angaben (Abb. 2). In diesem Zusammenhang ist die lange biologische Halbwertszeit des Diazepam zu berücksichtigen, die dazu führt, daß Diazepam auch noch mehrere Tage nach einmaliger Verabreichung im Blut nachweisbar ist. Bei sehr niedrigen Serumspiegeln ( $< 50$  ng/ml) kann daher die letzte Einnahme so lange zurückliegen, daß sie bei der ärztlichen Befragung als nicht mehr relevant erachtet wird<sup>2</sup>. Bezüglich einer möglichen Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit dürfte dies sicherlich auch oft zutreffen.

Schließlich konnte gezeigt werden, daß auf einer chirurgischen Station wenigstens 27 % der stationären Patienten mindestens einmal im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes Diazepam erhielten. Prozentsätze ähnlicher Größenordnung wurden schon von anderen Autoren für Krankenhäuser in England und den Vereinigten Staaten beschrieben [35, 41, 42, 51]. Die hier erhaltene Zahl von 27 % besitzt sicherlich keinen repräsentativen Charakter, da in diese Untersuchung lediglich ein Krankenhaus einbezogen war. Sie dürfte allerdings einen ersten Schätzwert für das Ausmaß der Verwendung von Diazepam an deutschen Krankenhäusern darstellen.

#### *Danksagung*

Der Dank der Autoren gilt dem klinisch-chemischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Mannheim und der Chemischen Landesuntersuchungsanstalt Stuttgart für die Überlassung von Blutproben

<sup>2</sup> An dieser Stelle sei vermerkt, daß in der vorliegenden Arbeit nur Diazepam bestimmt wurde. Der Hauptmetabolit, Desmethyldiazepam, wurde nicht erfaßt. Es ist zu erwägen, in späteren Untersuchungen auch diese Verbindung zu quantifizieren. Dadurch können Aussagen zum Einnahmemodus (akute Einnahme oder Dauertherapie) und unter günstigen Bedingungen zum Zeitpunkt der Tabletteneinnahme möglich werden



**Literatur**

1. Kielholz, P., Goldberg, L., Im Obersteg, J., Poeldinger, W., Ramseyer, A., Schmid, P.: Straßenverkehr, Tranquilizer und Alkohol. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 1525–1531 (1967)
2. Wagner, H. J.: Die Bedeutung der Untersuchung von Blut- bzw. Harnproben auf Arzneimittel nach Verkehrsunfällen aufgrund der Überprüfung von 2060 Personen. *Arzneim.-Forsch.* **11**, 992–995 (1961)
3. Wagner, H. J.: Vergleichende Untersuchungen über die zahlenmäßige Beziehung zwischen medikament- bzw. alkoholbeeinflussten Verkehrsteilnehmern. *Zbl. Verk.-Med.* **9**, 132–135 (1963)
4. Klein, H.: Alkohol und Medikamente. II. Durch Medikamente veränderte Alkoholwirkung. *Fortschr. Med.* **82**, 335–337 (1964)
5. Gugler, R.: Alkohol und Medikamente, Arzt und Patient. *Med. Welt* **19**, 1764–1768 (1968)
6. Pribilla, O.: Der gegenwärtige Stand der Nachweismöglichkeit eines Arzneimiteleinflusses bei Verkehrsteilnehmern. *Zbl. Verk.-Med.* **11**, 88–100 (1965)
7. Mallach, H. J.: Alkohol und Arzneimittel als verkehrsmedizinisches Problem. *Materia Medica Nordmark* **20**, 430–436 (1968)
8. Mallach, H. J., Ladusch, H. E.: Chemisch-toxikologische Harnuntersuchungen zur Beweissicherung bei Angaben über Arzneimiteleinahmen durch alkoholbeeinflusste Pkw-Fahrer. *Blutalkohol* **10**, 42–49 (1973)
9. Mallach, H. J., Seitz, J.: Angaben von Alkoholtätern über ihre Arzneimiteleinahmen und deren Überprüfung. *Blutalkohol* **12**, 337–347 (1975)
10. Wangel, J.: Alcohol and road traffic. In: *Proc. 3rd Internat. Conf., London (1962)* p. 162. London: Brit. Med. Assoc. 1963
11. Finkle, B. S., Biasotti, A. A., Bradford, L. W.: The occurrence of some drugs and toxic agents encountered in drinking driver investigations. *J. forens. Sci.* **13**, 236–245 (1968)
12. Bonnichsen, R., Meahly, A. C., Aqvist, S.: Arzneimittel und Fahrtüchtigkeit. III. Benzodiazepinderivate. *Blutalkohol* **7**, 1–12 (1970)
13. Alha, A. R., Karlsson, M., Linnoila, M., Lukkari, I.: Prevalence of drugs among drivers arrested for drinking and driving in Finland. *Z. Rechtsmedizin* **79**, 225–234 (1977)
14. Kapur, B. M.: Patterns of drug abuse and their relationship to traffic accidents. pp. 69–72 *Proc. 6th Int. Conf. on Alcohol, Drugs and Traffic Safety, Toronto, Sept. 8–13, 1974*
15. Alha, A., Honkanen, R., Karlsson, M., Laiho, K., Linnoila, M., Lukkari, I.: Practical aspects of the routine measurement of alcohol and drugs in drivers. In: *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, pp. 42–45 Vol. 11, Alcohol, Drugs and Driving, Basel: S. Karger 1976
16. Garriot, J. C., Latman, N.: Drug detection in cases of „driving under the influence“. *J. forens. Sci.* **21**, 398–415 (1976)
17. Bo, O., Haffner, J. F. W., Langard, O., Trumpy, J. H., Bredesen, J. E., Lunde, P. K. M.: Ethanol and diazepam as causative agents in road traffic accidents. pp. 439–448 *Proc. 6th Int. Conf. on Alcohol, Drugs and Driving, Toronto, 1974*
18. Turk, R. F., McBay, A. H., Hudson, P.: Drug involvement in automobile driver and pedestrian fatalities. *J. forens. Sci.* **19**, 90–97 (1974)
19. Williams C. L., Henderson, A. S., Mills, J. M.: An epidemiological study of serious traffic offenders. *Soc. Psychiat.* **9**, 99–109 (1974)
20. Garriot, J. C., Di Maio, V. J. M., Zumwalt, R. E., Petty, C. S.: Incidence of drugs and alcohol in fatally injured motor vehicle drivers. *J. forens. Sci.* **383–389** (1977)
21. Im Obersteg, J., Bäumlner, J.: Unfälle unter der Einwirkung von Arzneimitteln und Alkohol. *Schweiz. med. Wschr.* **97**, 1039–1042 (1967)
22. Bonnichsen, R., Meahly, A. C., Möller, M., Aqvist, S.: Arzneimittel und Fahrtüchtigkeit, IV. Mitteilung, übrige Pharmaca und Zusammenfassung der Resultate der I.–IV. Mitteilung. *Blutalkohol* **9**, 8–24 (1972)
23. Lawson, A. A. H., Mitchell, I.: Patients with acute poisoning seen in a general medical unit (1960–1971). *Brit. Med. J.* **IV**, 153–156 (1972)
24. Smith, A. J.: Self-poisoning with drugs: A worsening situation. *Brit. Med. J.* **IV**, 157–159 (1972)
25. Morgan, H. G., Burns-Cox, C. J., Pocock, H., Pottle, S.: Deliberate self-harm: Clinical and socio-economic characteristics of 368 patients. *Brit. J. Psychiat.* **127**, 564–574 (1975)

26. Ghodse, A. H.: Deliberate self-poisoning: A study in London casualty departments. *Brit. Med. J. I*, 805–808 (1977)
27. Petersen, H., Brosstad, F.: Pattern of Acute Drug Poisoning in Oslo. *Acta med. scand.* **201**, 233–237 (1977)
28. Vialatte, J., Paupe, J., Housset, M. F.: 530 Intoxications d'Enfants a l'Hôpital des Enfants Malades. *Ann. Pédiat.* **24**, 263–271 (1977)
29. Rejent, T.A., Wahl, K. C.: Diazepam abuse: Incidence, rapid screening, and confirming methods. *Clin. Chem.* **22**, 889–991 (1976)
30. Greenblatt, D. J., Allen, M. D., Noel, B. J., Shader, R. J.: Acute overdosage with benzodiazepine derivatives. *Clin. Pharm. Ther.* **21**, 497–514 (1977)
31. Greenblatt, D. J., Shader, R. I.: In: *Benzodiazepines in clinical practice*, pp. 263–268, New York: Raven Press 1974
32. Linnoila, M., Häkkinen, S.: Effects of diazepam and codeine, alone and in combination with alcohol, on simulated driving. *Clin. Pharmacol. Ther.* **15**, 368–373 (1974)
33. Hayes, S. L., Pablo, G., Radomski, T., Palmer, R. F.: Ethanol and oral diazepam absorption. *New Engl. J. Med.* **296**, 186–189 (1977)
34. Wretling, M., Pilbrant, A., Sundwall, A., Vessman, J.: Disposition of three benzodiazepines after single oral administration in man. *Acta Pharm. Toxic.* **40**, Suppl. 1, 28–39 (1977)
35. Greenblatt, D. J., Shader, R. I.: Benzodiazepines (First of two parts). *New Engl. J. Med.* **291**, 1011–1015 (1974)
36. Lasagna, L.: The role of benzodiazepines in nonpsychiatric medical practice. *Amer. J. Psychiat.* **134**, 656–658 (1977)
37. Preskorn, S. H., Denner, L. J.: Benzodiazepines and withdrawal psychosis, report of three cases. *JAMA* **237**, 36–38 (1977)
38. Kaldor, A.: Pattern and problems of drug consumption in a developing country. *Clin. Pharm. Ther.* **19**, 657–662 (1976)
39. Stika, L.: Arzneimittelverbrauch und pharmakotherapeutische Gruppen. *Pharmazie (Pharmazeutische Praxis)* **38**–42 (1977)
40. Westerholm, B.: Sources of information on drug usage in Sweden. *Clin. Pharm. Ther.* **19**, 644–650 (1976)
41. Kesson, C. M., Gray, J. M. B., Lawson, D. H.: Benzodiazepine drugs in general medical patients. *Brit. Med. J. I*, 680–682 (1976)
42. Raft, D., Davidson, J., Toomey, T. C., Spencer, R. F., Lewis, B. F.: Inpatient and outpatient patterns of psychotropic drug prescribing by nonpsychiatrist physicians. *Amer. J. Psychiat.* **132**, 1309–1312 (1975)
43. Milner, G.: In: *Drugs and driving*, In: *Monographs of drugs* p. 4 (Avery, G. S., Ed.), Basel: S. Karger 1972
44. Balter, M. B., Levine, J., Manheimer, D. J.: Crossnational study of the extent of anti-anxiety/sedative drug use. *New Engl. J. Med.* **290**, 769–774 (1974)
45. Milner, G.: Drinking and driving in 753 general practice and psychiatric patients on psychotropic drugs. *Brit. J. Psychiat.* **115**, 99–100 (1969)
46. Milner, G., Landauer, A. A.: Haloperidol and diazepam, alone and together with alcohol, in relation to driving safety. *Blutalkohol* **10**, 247–254 (1973)
47. Van Der Kleijn, E., Beelen, G. C., Frederick, M. A.: Determination of tranquillizers by GLC in biological fluids. *Clin. Chim. Acta* **34**, 345–356 (1971)
48. Havid, J. D. J.: Survey on driver behaviour, alcohol and drug. *Pharmakopsychiat.* **6**, 67–70 (1973)
49. Gelbke, H. P., Schlicht, H. J., Schmidt, Gg.: Radioimmunological screening and gas chromatographic identification of diazepam in blood and serum. *Arch. Toxicol.* **38**, 295–305 (1977)
50. Zingalis, I. A.: Diazepam metabolism during chronic medication. Unbound fraction in plasma, erythrocytes and urine. *J. Chromatogr.* **75**, 55–78 (1973)
51. Greenblatt, D. H., Koch-Weser, J.: Clinical toxicology of chlordiazepoxide and diazepam in relation to serum albumin concentration: a report from the Boston collaborative drug surveillance program. *Europ. J. Clin. Pharm.* **7**, 259–262 (1974)