

Zur Leistungsbeeinträchtigung durch Alkohol und Diazepam

Jürgen Lutze, Heinz-Peter Gelbke und Georg Schmidt

Institut f. Rechtsmedizin der Universität Heidelberg, Voßstraße 2, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

Impairment of Performance by Alcohol and Diazepam

Summary. An investigation was carried out on the effect of the intake of diazepam and alcohol on simple performance tests. The combined administration of diazepam and alcohol led to an increase of the plasma diazepam concentration as compared to that obtained after diazepam without alcohol. Furthermore, after combined intake of diazepam and alcohol a decrease of performance was observed, that was significantly higher, than the effects obtained after either alcohol or diazepam alone. This impairment was especially noticeable during the first hour of the experiment, i.e. until the plateau of the diazepam plasma concentration was reached, while afterwards a correlation between diazepam plasma concentration and impairment of performance could not be established. The relevance of these findings for the interpretation of diazepam plasma concentrations in relation to the impairment of performance are discussed.

Key words: Impairment of performance, alcohol-diazepam – Alcohol-drug effects, diazepam

Zusammenfassung. In einer an 65 Versuchspersonen durchgeführten Untersuchung wurde die Auswirkung der kombinierten Einnahme von Alkohol und Diazepam auf die Leistungsfähigkeit untersucht. Es zeigte sich, daß die Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Diazepam höher waren als bei alleiniger Gabe von Diazepam. In gleicher Weise ergaben sich bei der Kombination beider Mittel höhere Leistungsbeeinträchtigungen als bei getrennter Einnahme von Alkohol und Diazepam. Die Wirkung war in der ersten Stunde nach der Medikation besonders deutlich und ging mit zunehmender Zeit zurück. Eine besondere Leistungsbeeinträchtigung besteht demnach in der Anflutungs- und früheren Plateauphase, während später trotz eines noch relativ hohen Plasmaspiegels weniger starke Leistungsminderungen nachweisbar sind. Die Bedeutung der Beziehung zwischen Plasmaspiegel und Leistungsbeeinträchtigung wird diskutiert.

Schlüsselwörter: Leistungsbeeinträchtigung, Alkohol-Diazepam – Alkohol-Medikamentenwirkung, Diazepam

Da Diazepam zu den heute am häufigsten mit und ohne ausreichender Indikationsstellung verwendeten Arzneimitteln gehört, kommt dieser Substanz in der Verkehrsmedizin eine besondere Bedeutung zu. Eine der häufigsten Fragestellungen, die der Sachverständige vor Gericht klären soll, betrifft eine mögliche Leistungsbeeinträchtigung nach Einnahme von Alkohol und/oder Diazepam. Eine vergleichsweise günstige Ausgangsposition für die Erstattung eines Gutachtens ist gegeben, wenn neben den Aussagen von Zeugen und Beteiligten auch die Blutkonzentrationen des Arzneimittels bekannt sind. Um solche Daten optimal ausnutzen zu können, müssen dem Gutachter jedoch Informationen über den Zusammenhang von Wirkstoffspiegeln im Blut und Wirkung des Arzneimittels verfügbar sein.

Der Bedeutung dieses Problems entsprechend sind Leistungsveränderungen nach Diazepam-Gabe von zahlreichen Autoren untersucht worden, zumeist jedoch ohne Erarbeitung von Korrelationen zwischen den Blutspiegeln und dem Ausmaß der Leistungsbeeinträchtigung, so daß beispielhaft für diese Abhandlungen nur einige Übersichtsarbeiten genannt seien (Linnoila, 1974, 1976; Kleinknecht und Donaldson, 1975). Deutliche Abhängigkeiten vom Wirkstoffspiegel ließen sich für die pharmakologische Wirkung von Diazepam (Hillestadt et al., 1974a, 1974b; Kanto, 1975; Bliding, 1974; Booker und Celesta, 1973) und speziell für die Anxiolyse (Dasberg et al., 1974; Dasberg, 1975) nachweisen, ebenso wie für die unerwünschten Nebenwirkungen, z. B. für die durch Diazepam induzierte Müdigkeit (Garattini, 1969; Korttila et al., 1976; Garattini et al., 1973). Eine nicht sehr enge Korrelation zum Blutspiegel wurde für Veränderungen im EEG beschrieben (Fink, 1976). Bezüglich der psychomotorischen Veränderungen liegen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse vor: Während einige Autoren für die psychomotorische Leistungsbeeinträchtigung unter Diazepam keine Abhängigkeit zum Blutspiegel darstellen konnten (Linnoila, 1976; Hart et al., 1976; Bond et al., 1977), wurden solche in anderen Experimenten sehr wohl objektiviert (Hillestadt et al., 1974a; Orr et al., 1975, 1976; Hendel et al., 1976).

In den oben aufgeführten Untersuchungen wurde Diazepam sowohl mit einmaliger (Hillestadt et al., 1974a; Garattini, 1969; Korttila et al., 1976; Garattini et al., 1973, Fink et al., 1976, Hart et al., 1976; Orr et al., 1975, 1976; Hendel et al., 1976) als auch mit subchronischer (Dasberg et al., 1974; Dasberg, 1975; Bond et al., 1977) Dosierung eingesetzt. Bei der Interpretation von Ergebnissen beider Versuchsarten müssen allerdings gewisse Probleme beachtet werden. So zeigten sich bei einmaliger Verabreichung deutliche Wirkungsunterschiede in der Anstiegs- und Abklingphase der Blutspiegel (Kanto, 1975; Bliding, 1974), und bei Langzeitversuchen wurden nach ein- bis zweiwöchiger Therapiedauer Toleranzerscheinungen festgestellt (Hillestadt et al., 1974b).

Als wichtigste Untersuchung zu dieser Problematik ist die von Orr et al. (1976) zu nennen, in der ein enger Zusammenhang zwischen Leistungseinbuße und dazugehöriger Diazepam-Plasmakonzentration nachgewiesen wurde. Allerdings benutzten diese Autoren zur Abschätzung der psychomotorischen Leistungen eine apparativ sehr aufwendige Versuchsanordnung, so daß ähnliche Experimente nur von wenigen Laboratorien nachvollzogen werden können. Auch wurden keine systematischen Daten

über mögliche Veränderungen der Korrelationen in Abhängigkeit von der Zeit nach der Medikation vorgelegt. Schließlich fehlten Untersuchungen zur Wechselwirkung zwischen Diazepam und Alkohol. Die hier zu besprechenden Ergebnisse sollen zur Schließung dieser Lücken beitragen.

Methode

In der Untersuchung sollten die Auswirkungen von Alkohol und Diazepam und vor allem die Kombination beider Mittel auf die Leistungsfähigkeit geprüft werden. Versuchsteilnehmer waren 65 Probanden (26 Frauen und 39 Männer) im Alter von 18 bis 33 Jahren, vorwiegend Studenten. Sie hatten sich nach eingehender Aufklärung (gegen Entgelt) freiwillig zur Versuchsteilnahme bereit erklärt. Es handelte sich jeweils um gesunde Personen ohne Drogen-, Alkohol- oder Arzneimittelabusus-Anamnese. Am Vormittag des Versuchstages durften die Probanden keine Medikamente sowie keinen Alkohol oder Kaffee zu sich nehmen. Hinsichtlich der Nahrung wurden keine Einschränkungen gemacht.

Der Alkoholtrunk enthielt 0.45 g Alkohol/kg Körpergewicht in jeweils 0.4 l Orangenlimonade unter Zusatz von Rumgewürz, um den Alkoholgeschmack nach Möglichkeit zu überdecken. Der Placebotrunk bestand dementsprechend lediglich aus Limonade und Rumgewürz.

Die Probanden wurden mit Hilfe einer Zufallstabelle folgenden Versuchsgruppen zugeordnet:

- Placebogruppe (15 Pbn, Placebotrunk und Placebotablette)
- Alkoholgruppe (13 Pbn, Alkoholtrunk und Placebotablette)
- Diazepam-10 mg-Gruppe (15 Pbn, Diaz.tablette u. Placebotrunk)
- Alkohol- u. Diazepam-5 mg-Gruppe (8 Pbn, Alkohol u. Tablette)
- Alkohol- u. Diazepam-10 mg-Gruppe (14 Pbn, Alkohol u. Tabl.)

Zur Erfassung der Leistungsfähigkeit wurden zwei Testverfahren verwendet, und zwar ein Durchstreichtest (Konzentrations-Belastungstest d_2 nach Brickenkamp) und ein Additionstest (12 min sog. Pauli-Rechnen). Hiermit sollte die kurzfristige Aufmerksamkeitsanspannung (Konzentration) und die Leistung in einer etwas längeren Belastungsphase erfaßt werden. Um Aufschluß über den Leistungsverlauf zu bekommen, wurden die Verfahren mit entsprechenden zeitlichen Abständen insgesamt viermal durchgeführt. In der Pause zwischen dem Durchstreichtest und dem Rechentest erfolgte jeweils die Blutentnahme.

Zeitplan und Ablauf der Untersuchung:

Versuchsbeginn 12.30 Uhr
(erster Durchgang des Durchstreich- und des Rechentests)

Tabletteneinnahme 13 Uhr
(Einschließlich Placebo- bzw. Alkoholtrunk innerhalb von etwa 15 min.)

Blutentnahme 13.30, 14.15, 15.00 und 17.00 Uhr
(vor der Blutentnahme wurde jeweils der Durchstreichtest durchgeführt, nachfolgend der Rechentest)

Am Ende des Versuchs wurden die Teilnehmer nach ihrer Meinung hinsichtlich der Medikation befragt. Anschließend wurde ihnen eine Rückmeldung darüber gegeben, welches Mittel sie tatsächlich bekommen hatten.

Die statistische Auswertung bezog sich im wesentlichen auf die Feststellung der durchschnittlichen Leistungsergebnisse und auf die Errechnung von Korrelationen. Zur Prüfung der Medikamentenwirkung wurden die in den Verfahren erzielten absoluten Leistungen miteinander verglichen. Um zusätzlich den Aspekt des Leistungsverlaufs genauer erfassen zu können, wurden darüber hinaus die Leistungsänderungen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten errechnet. Als Leistungsänderung wird dabei die Differenz zwischen den vor und nach der Medikamenteneinnahme bearbeiteten Aufgaben bezeichnet. – Die Prüfung der Mittelwertsunterschiede erfolgte mit Hilfe des t-Tests. Es wurde eine einseitige Fragestellung zugrunde gelegt. Die Bestimmung der

Table 1. Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentrationen (für die Interpretation der Mittelwertsunterschiede wurde das 5%-Niveau (sign.) bzw. das 1%-Niveau (hochsign.) zugrunde gelegt)

Dosis	N	0.5 h	1 h 15 min	2 h	4 h
5 mg Diazepam	13	139 (± 75)	165 (± 54)	144 (± 50)	114 (± 33)
			n.s.	n.s.	n.s.
5 mg Diazepam + Alkohol	8	155 (± 48)	206 (± 69)	188 (± 58)	169 (± 78)
10 mg Diaz.	30	224 (± 124)	261 (± 88)	264 (± 85)	210 (± 76)
			n.s.	sign.	hoch sign.
10 mg Diaz. + Alkohol	14	234 (± 114)	338 (± 124)	368 (± 118)	281 (± 85)
					sign.

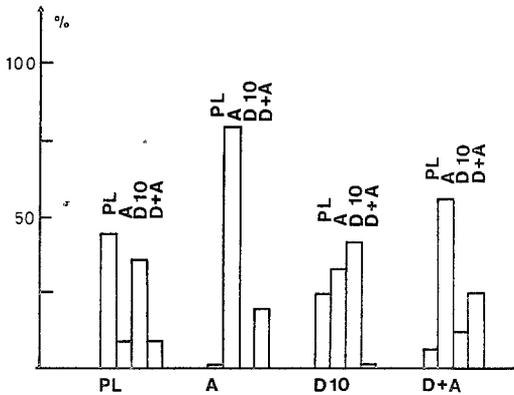


Abb. 1. Subjektive Beurteilung der Medikation (die tatsächliche Medikation wird auf der Abszisse angegeben; die Ordinate enthält den Prozentsatz der subjektiven Zuordnung: PL = Placebo; A = Alkohol; D 10 = 10 mg Diazepam; D + A = Diazepam und Alkohol)

Diazepamkonzentrationen im Plasma erfolgte radioimmunologisch nach einer früher beschriebenen Methode (Gebke, Schlicht und Schmidt, 1977).

Ergebnisse

a) Blutspiegel

In der Tabelle 1 sind die Plasmakonzentrationen von Diazepam nach alleiniger Gabe dieses Arzneimittels – die Vergleichszahlen beziehen sich z. T. auf einen weiteren, hier nicht näher dargestellten Versuch – sowie nach kombinierter Verabreichung von Diazepam und Alkohol aufgeführt:

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, fanden sich 1 1/4, 2 und 4 Stunden nach der Medikation bei gleichzeitiger Aufnahme von Alkohol und 10 mg Diazepam signifikant höhere Plasmaspiegel als nach alleiniger Gabe von 10 mg Diazepam. Bei der kombinierten Einnahme von Alkohol und 5 mg Diazepam ließ sich dieser Effekt (mit einer geringeren Zahl von Versuchspersonen) nicht sicher nachzuweisen. Eine entsprechende Tendenz ist jedoch unverkennbar. – Die maximalen Blutalkoholkonzentrationen lagen bei 0.35 Promille (Standardabweichung 0.07 Promille). Eine Beeinflussung des zeitlichen Verlaufs der Blutalkoholkurve durch Diazepam ließ sich dagegen nicht nachweisen.

Table 2. Leistungsbeeinträchtigung durch Alkohol und Diazepam im Vergleich zur Placebogruppe (bzw. zur Gruppe mit Diazepam ohne Alkohol)

Versuchsgruppe	N	Vergl. gruppe	Durchstreichtest				Rechentest			
			20 min	1 h	1 h 45	3 h 45	45 min	1 h 30	2 h 15	4 h 15
Alkohol	13	Placebo	sign.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Diazepam (10 mg)	15	Placebo	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Diazepam (10 mg) + Alkohol	14	Placebo	sign.	hoch sign.	n.s.	n.s.	hoch sign.	sign.	sign.	n.s.
		Diazep.	n.s.	hoch sign.	n.s.	n.s.	sign.	sign.	sign.	sign.

b) Beurteilung der Medikation

Die subjektive Einschätzung der verabreichten Mittel geht aus Abbildung 1 hervor: Wie aus Abbildung 1 zu ersehen ist, wurde die Alkoholwirkung im allgemeinen recht sicher erkannt. Es zeigten sich jedoch gewisse Unsicherheiten in der Selbsteinschätzung nach der Placebogabe und nach Diazepam. Dabei scheint sich eine gewisse Tendenz zur Unterschätzung der Medikation abzuzeichnen.

c) Leistungsbeeinträchtigung durch Alkohol und Diazepam

Einen Überblick über die Ergebnisse der Mittelwertsprüfungen zwischen den absoluten Leistungen der Versuchsgruppen und den entsprechenden Leistungen der Vergleichsgruppen gibt Tabelle 2.

Eine leistungsbeeinträchtigende Wirkung des Alkohols ließ sich nur in der ersten Messung des Durchstreichtests, jedoch nicht im Rechentest nachweisen. Keine Unterschiede waren unter den gegebenen Versuchsbedingungen nach einer Gabe von 10 mg Diazepam festzustellen. Ebenfalls keine Unterschiede ergaben sich (in der Tabelle nicht im einzelnen aufgeführt) nach der kombinierten Einnahme von Alkohol und 5 mg Diazepam, wobei neben der niedrigen Dosierung auch die geringe Zahl der Versuchspersonen (8 Vpn) eine Rolle gespielt haben könnte.

Demgegenüber waren bei der kombinierten Einnahme von Alkohol und 10 mg Diazepam signifikante bzw. hochsignifikante Leistungsbeeinträchtigungen feststellbar, und zwar sowohl gegenüber der Placebogruppe als auch im Vergleich zur Diazepamgruppe ohne Alkohol. Entsprechende Unterschiede ließen sich im Durchstreichtest und auch im Rechentest nachweisen. Die größte Wirkung scheint dabei in den ersten 1 1/2 Stunden nach der Medikamenteneinnahme zu bestehen. Die zu späterer Zeit durchgeführten Messungen erbrachten weniger deutliche Unterschiede.

d) Leistungsänderungen im Durchstreich- und Rechentest

Wie bereits erwähnt, wird als Leistungsänderung die Differenz zwischen den jeweils vor und nach der Medikamenteneinnahme erzielten Ergebnissen verstanden. Tabelle 3 enthält einen Überblick über die in den entsprechenden Versuchs- und Vergleichsgruppen festgestellten Leistungsänderungen.

Table 3. Leistungsänderungen unter Alkohol und Diazepam, bezogen auf die jeweilige Leistungsänderung der Vergleichsgruppe

Versuchsgruppe	N	Vergl. gruppe	Durchstreichtest				Rechentest			
			20 min	1 h	1 h 45	3 h 45	45 min	1 h 30	2 h 15	4 h 15
Alkohol	13	Placebo	hoch sign.	sign.	n.s.	n.s.	sign.	n.s.	n.s.	n.s.
Diazepam (10 mg)	15	Placebo	hoch sign.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Diazepam (5 mg)	8	Placebo	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	sign.	n.s.	sign.	n.s.
+Alkohol		Alkohol	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	sign.	sign.
Diazepam (10 mg)	14	Placebo	hoch sign.	hoch sign.	sign.	sign.	sign.	n.s.	n.s.	n.s.
+Alkohol		Alkohol	n.s.	sign.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
		Diazep.	n.s.	sign.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Nach der alleinigen Gabe von Alkohol oder Diazepam kommt es offenbar vor allem kurz nach der Medikation zu bedeutsamen Leistungsbeeinträchtigungen, soweit das aus den hochsignifikanten Mittelwertsunterschieden zur Placebogruppe zu ersehen ist. Die Unterschiede sind im Durchstreichtest stärker ausgeprägt als im Rechentest. Die nach zwei oder vier Stunden durchgeführten Leistungsmessungen ergaben dagegen keine signifikanten Unterschiede.

Während sich im Durchstreichtest bei der kombinierten Einnahme von Alkohol und 5 mg Diazepam keine Wirkungen nachweisen ließen, waren bei der Einnahme von Alkohol und 10 mg Diazepam im Vergleich zur Placebogruppe deutliche Leistungsbeeinträchtigungen feststellbar, die sich bei den ersten beiden Messungen nach der Medikation als hochbedeutsam erwiesen und auch bei späteren Messungen noch nachweisbar waren. Beeinträchtigungen ergaben sich auch gegenüber den Gruppen, die nur Alkohol bzw. nur Diazepam erhalten hatten. Die Wirkung ließ sich aber erst eine Stunde nach der Medikamenteneinnahme nachweisen, da diese Gruppen unmittelbar nach der Medikation ihrerseits im Vergleich zur Placebogruppe in der Leistung abgefallen waren.

Der Rechentest erwies sich in fast allen Gruppen als weniger sensibel. Ob den Mittelwertsunterschieden bei der Alkohol-Diazepam 5-Gruppe eine tatsächliche Bedeutung (etwa im Sinne einer Auswirkung bei längerer Belastung) zukommt, läßt sich gegenwärtig nicht eindeutig entscheiden. Die Tatsache, daß sich dieser Effekt in der größeren Gruppe mit stärkerer Dosierung nicht bestätigen ließ, begründet jedoch eine gewisse Vorsicht bei der Interpretation dieser Befunde.

e) Korrelationen zwischen dem Plasmaspiegel von Diazepam und der Leistung bzw. Leistungsänderung

In der nachfolgenden Tabelle 4 sind die Korrelationskoeffizienten aufgeführt zwischen dem Plasmaspiegel von Diazepam und den im Durchstreich- und Rechentest erzielten Leistungen. Neben dem Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und absoluter Leistung wurden auch die Koeffizienten zwischen Plasmaspiegel und Leistungsänderung bestimmt.

Table 4. Korrelationskoeffizienten zwischen dem Plasmaspiegel von Diazepam und den Leistungen im Durchstreich- und Rechentest (N = 22 für Diazepam (5mg und 10 mg) + Alkohol)

Zeit	Plasmaspiegel-absolute Leistung		Plasmaspiegel-Leistungsänderung	
	Durchstreichtest	Rechentest	Durchstreichtest	Rechentest
20 min	r = -0.21 n.s.	r = -0.15 n.s.	r = -0.55 hoch sign.	r = -0.11 n.s.
1 h	r = -0.46 sign.	r = -0.07 n.s.	r = -0.47 sign.	r = 0.03 n.s.
1 h 45	r = -0.45 sign.	r = -0.11 n.s.	r = -0.37 sign.	r = 0.34 n.s.
3 h 45	r = -0.25 n.s.	r = -0.08 n.s.	r = -0.05 n.s.	r = 0.13 n.s.

Wie aus den Korrelationskoeffizienten zu ersehen ist, besteht ein negativer Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel von Diazepam und den Leistungsergebnissen. Ein hoher Plasmaspiegel ist demnach mit einer geringen Leistung bzw. mit einer Leistungsminderung verbunden. Gesicherte Korrelationskoeffizienten ließen sich hinsichtlich der absoluten Leistung jedoch nur ein bis zwei Stunden nach der Medikation nachweisen, wenn der Plasmaspiegel den höchsten Wert erreicht hat (siehe Tabelle 1). Im Hinblick auf die Leistungsänderung nach Medikamenteneinnahme ergab sich zunächst ein hochsignifikanter, mit zunehmender Zeit jedoch geringer werdender Zusammenhang. Signifikante Korrelationen fanden sich jedoch nur im Durchstreichtest, während der Rechentest sich auch hierbei erneut als weniger sensibel erwies.

Interpretation der Ergebnisse

Die in der vorliegenden Untersuchung radioimmunologisch ermittelten Diazepamkonzentrationen stimmen weitgehend mit den Ergebnissen anderer Autoren überein, die nahezu ausschließlich mit gaschromatographischen Verfahren gearbeitet haben (Orr, 1975, 1976; Kanto, 1974; Bianchi, 1974; Gamble et al., 1975; Gamble und Gaston, 1976; Sellman, 1975; Nair, 1976). Bei gleichzeitiger Einnahme von 10 mg Diazepam und Alkohol ergaben sich höhere Plasmaspiegel als bei alleiniger Diazepam-Applikation, wodurch erneut die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bestätigt wurden (Sellers; Linnoila und Mattila, 1973; Hayes et al., 1977). Ein ähnlicher Trend zeichnete sich bereits nach der Gabe von 5 mg Diazepam und Alkohol ab, konnte jedoch – vermutlich wegen der niedrigeren Dosis und vor allem wegen der geringen Zahl von Versuchspersonen – statistisch nicht abgesichert werden. Umgekehrt beeinflusste Diazepam den zeitlichen Verlauf der Blutalkoholkonzentration nicht.

Als Ursachen für die Erhöhung der Diazepam-Plasmaspiegel durch Alkohol werden vermutet:

- a) Stärkere Resorption; b) leicht herabgesetzte Eiweißbindung;
- c) verkleinerter Verteilungsraum; d) kompetitive Fermenthemmung.

Bei der Einschätzung der eigenen Medikation nach Abschluß der Untersuchung zeigte sich, daß eine vorausgegangene Alkoholeinnahme im allgemeinen sicherer erkannt wurde als die Einnahme von Diazepam. Es ergab sich dabei ein Trend zur Unterschätzung der Diazepammedikation. Zur Interpretation dieser Befunde kann darauf verwiesen werden, daß Alkohol trotz der Gewürzzugabe vermutlich leichter zu erkennen war und die entsprechende Wirkung allen Versuchsteilnehmern aus eigener Erfahrung gut bekannt sein dürfte. Demgegenüber ist die Wirkung von Diazepam den Ver-

suchspersonen wahrscheinlich weniger vertraut. Hinzu kommen mitunter ähnlich ausgerichtete tageszeitliche Schwankungen in der Befindlichkeit und ein unterschiedlich wirkender Suggestionseffekt durch die Placebotabletten, die zu einer weiteren Urteilsunsicherheit beitragen.

Wie aus den Tabellen 2 und 3 hervorgeht, führt die gleichzeitige Einnahme von Alkohol (0.45 g/kg) und Diazepam (10 mg) nicht nur zu höheren Plasmaspiegeln, sondern auch zu deutlicher ausgeprägten und länger andauernden Leistungseinbußen, als sie nach alleiniger Einnahme von Alkohol oder Diazepam zu beobachten sind. Dies gilt sowohl für die absoluten Leistungen als auch für die Leistungsänderungen.

Die größten Leistungseinbußen ergaben sich in den ersten beiden Versuchsdurchgängen nach Einnahme der Medikamente. Demgegenüber traten etwa vier Stunden nach der Medikation kaum noch signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Alkohol-Diazepam- und den Vergleichsgruppen auf. Das ist um so auffälliger, als die Diazepam-Plasmaspiegel vier Stunden nach der Applikation nicht wesentlich unter dem Maximalwert lagen und etwa den Plasmaspiegeln entsprachen, die sich eine halbe Stunde nach der Medikation ergaben. Nach den vorliegenden Ergebnissen kommt es somit in der Anflutungs- und Plateauphase des Arzneimittels zu deutlichen Leistungsbeeinträchtigungen, während in der Abklingphase ein solcher Effekt nicht nachweisbar war.

Die Korrelationen zwischen dem Diazepam-Plasmaspiegel und den Leistungen bzw. Leistungsänderungen lagen zwischen $r = -0.37$ und $r = -0.55$. Hervorzuheben ist die konsistente Abnahme der Koeffizienten zwischen Plasmaspiegel und Leistungsänderung mit fortschreitender Zeit. Hierdurch wird noch einmal die zunächst hohe, dann jedoch geringer werdende Wirkung des Medikamentes bestätigt.

Demgegenüber spiegeln die Korrelationskoeffizienten zwischen Plasmaspiegeln und absoluter Leistung den zeitlichen Verlauf der Medikamentenwirkung weniger deutlich wider. Der Zusammenhang ist am größten ein bis zwei Stunden nach der Medikamenteneinnahme. Möglicherweise führen ein unterschiedliches Ausgangsniveau bei den Testleistungen und Unterschiede im Lernverlauf dazu, daß sich der Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und Leistungsniveau unmittelbar nach der Medikation weniger deutlich darstellt als zu einem späteren Zeitpunkt.

Die Daten machen jedoch insgesamt deutlich, daß oftmals schon einfachste Untersuchungsverfahren ausreichen, um Zusammenhänge zwischen Blutspiegel und Medikamentenwirkung herauszuarbeiten. Mit einer wesentlich verfeinerten Methodik kamen Orr et al. (1976) zu entsprechend höheren Korrelationskoeffizienten.

Der Vergleich der Mittelwerte und die Bestimmung der Korrelationskoeffizienten zeigen übereinstimmend, daß die leistungsbeeinträchtigende Wirkung von Diazepam (in Verbindung mit geringen Alkoholmengen) in der Anflutungs- und frühen Plateauphase am ausgeprägtesten ist und später trotz eines nahezu unveränderten Plasmaspiegels deutlich abnimmt. Diese Tatsache dürfte von eminenter Bedeutung für den medizinischen Sachverständigen bei der Beurteilung der Diazepamwirkung sein. Obgleich zu den verschiedenen Zeiten nach der Medikation deutliche Korrelationen zwischen Wirkung und Blutspiegel erstellt werden konnten, ist es nicht möglich, einem vorgegebenen Blutspiegel eine bestimmte Wirkung zuzuordnen, sofern vor Gericht keine zuverlässigen Angaben über den Zeitpunkt der Diazepameinnahme vorliegen. Eine endgültige Beurteilung darf sich also nicht allein auf den Diazepam-Plasma-Spiegel

stützen, sondern muß die zeitlichen Zusammenhänge gleichgewichtig mit berücksichtigen, mit anderen Worten, ob sich der Vorfall in der Anflutungs-, Plateau- oder Abklingphase des Blutspiegels ereignete.

Literatur

- Arnold, W.: Der Paulitest. München, 1961
- Bianchi, G.N., Fennessy, M.R., Phillips, J., Everitt, B.S.: Plasma level of diazepam as a therapeutic predictor in anxiety states. *Psychopharmacologia* 35, 113–122 (1974)
- Booker, H.E., Celesia, G.G.: Serum concentrations of diazepam in subjects with epilepsy. *Arch. Neurol.* 29, 191–194 (1973)
- Bliding, A.: Effects of different rates of absorption of two benzodiazepines on subjective and objective parameters. Significance for clinical use and risk of abuse. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 7, 201–211 (1974)
- Bond, A.J., Hailey, D.M., Lader, M.H.: Plasma concentrations of benzodiazepines. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 4, 51–56 (1977)
- Brickenkamp, R.: Test d₂. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Göttingen, 1961
- Dasberg, H.: Oral diazepam in hospitalized anxiety patients (with observations on concentration-effect-relationships). *Pharmakopsychiat.* 8, 162–169 (1975)
- Dasberg, H.H., Kleijn, van der E., Guelen, P.J.R., Van Praag, H.M.: Plasma concentrations of diazepam and its metabolite N-desmethyldiazepam in relation to anxiolytic effect. *Clin. Pharmacol. Ther.* 15, 473–483 (1974)
- Fink, M., Irwin, P., Weinfeld, R.E., Schwartz, M.A., Conney, A.H.: Blood levels and electroencephalographic effects of diazepam and bromazepam. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20, 184–191 (1976)
- Gamble, J.A.S., Dundee, J.W., Assaf, R.A.E.: Plasma diazepam levels after single dose oral and intramuscular administration. *Anaesthesia* 30, 164–169 (1975)
- Gamble, J.A.S., Gaston, J.H., Nair, S.G., Dundee, J.W.: Some pharmacological factors influencing the absorption of diazepam following oral administration. *Brit. J. Anaesth.* 48, 1181–1185 (1976)
- Garattini, S.: The open field of pharmacology. *Pure Appl. Chem.* 19, 21–34 (1969)
- Garattini, S., Marcucci, F., Morselli, P.L., Mussini, E.: The significance of measuring blood levels of benzodiazepines. In: Davies, D.S., Prichard, B.N.C. (eds.): biological effects of drugs in relation to their plasma concentrations. London: Maxmillan Press Ltd. 1973
- Gelbke, H.P., Schlicht, H.J., Schmidt, G.: Radioimmunological screening and gas chromatographic identification of diazepam in blood and serum. *Arch. Toxicol.* 38, 1977
- Hart, J., Hill, H.M., Bye, C.E., Wilkinson, R.T., Peck, A.W.: The effects of low doses of amylobarbitone sodium and diazepam on human performance. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 3, 289–298 (1976)
- Hayes, S.L., Pablo, G., Radomski, T., Palmer, R.R.: Ethanol and oral diazepam absorption. *New English J. Med.* 296, (1977)
- Hendel, J., Elsass, P., Buch-Andreasen, P., Gymoese, E., Hvidberg, E.F.: Neuropsychological effects of diazepam related to single dose kinetics and liver function. *Psychopharmacol.* 48, 11–17 (1976)
- Hillestad, L., Hansen, T., Melsom, H., Drivenes, A.: Diazepam metabolism in normal man. I. Serum concentrations and clinical effects after intravenous, intramuscular, and oral administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16, 479–484 (1974)
- Hillestad, L., Hansen, T., Melsom, H.: Diazepam metabolism in normal man. II. Serum concentration and clinical effect after oral administration and cumulation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16, 485–489 (1974)
- Kanto, J.: Plasma concentrations of diazepam and its metabolites after peroral, intramuscular and rectal administration. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 12, (1975)

- Kanto, J.: Plasma levels of diazepam after oral and intramuscular administration. *Brit. J. Anaesth.* 46, 817 (1974)
- Kleinknecht, R.A., Donaldson, D.: A review on the effects of diazepam on cognitive and psychomotor performance. *J. Nerv. Ment. Dis.* 161, 399–411 (1975)
- Korttila, K., Sothman, A., Andersson, P.: Polyethylene glycol as a solvent for diazepam: bioavailability and clinical effects after intramuscular administration, comparison of oral, intramuscular and rectal administration, and precipitation from intravenous solutions. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 39, 104–117 (1976)
- Linnoila, M.: Effects of drugs and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Ann. Clin. Res.* 6, 7–18 (1974)
- Linnoila, M., Mattila, M.J.: Drug interaction on driving skills as evaluated by laboratory tests and by a driving simulator. *Pharmakopsychiat.* 6, (1973)
- Linnoila, M.: Tranquilizers and driving. *Accid. Anal. Prev.* 8, 15–19 (1976)
- Nair, S.G., Gamble, J.A.S., Dundee, J.W., Howard, P.J.: The influence of three antacids on the absorption and clinical action of oral diazepam. *Brit. J. Anaesth.* 48, 1175–1180 (1976)
- Orr, J.M., Dussault, P., Chappel, C.J., Goldberg, L., Reggiani, G.: Relation between central nervous system effects and blood levels of diazepam in man. *Vortrag auf dem Int. Congr. Pharmacol.*, Helsinki, Juli 1975, and Meeting of the Am. Pharmaceutical Assoc., Los Angeles, Okt. 1975
- Orr, J., Dussault, P., Chappel, C., Goldberg, L., Reggiani, G.: Relation between drug-induced central nervous system effects and plasma levels of diazepam. In: *Modern Problems of Pharmacopsychiatry, Alcohol, Drugs and Driving*, S. 57–67. Basel: S. Karger 1976
- Sellers, E.M.: The pharmacokinetic component of drug effects on driving skills. *Proc. 6th Int. Conf. on alcohol, drugs, and traffic safety*, S. 271–293. Toronto, Sept. 8–13 (1978)
- Sellman, R., Pekkarinen, A., Kangas, L., Rajjola, E.: Reduced concentrations of plasma diazepam in chronic alcoholic patients following an oral administration of diazepam *Acta Pharmacol. Toxicol.* 36, 25–32 (1975)

Eingegangen am 23. September 1978