

R. M. Kaufmann¹
R. Frey¹
H. J. Battista²
S. Kasper¹

Flunitrazepam und Fahrtüchtigkeit

Eine kritische Analyse relevanter Studien

Flunitrazepam and Driving Ability. A Critical Analysis of Relevant Studies

Zusammenfassung

Neben epidemiologischen Studien tragen vor allem experimentelle Studien dazu bei, den Einfluss von Medikamenten auf die Fahrtüchtigkeit zu erforschen. Da die Ergebnisse einer einzelnen Studie wesentlich durch das experimentelle Design determiniert sind, kann eine fundierte Einschätzung des Risikos einer Medikamenteneinnahme in Bezug auf die Fahrtüchtigkeit weder anhand einer einzelnen Studie noch anhand von Stellungnahmen, die nur wenige Studien ohne detaillierte Informationen erfassen, erfolgen. Diese Arbeit stellt eine Übersicht über veröffentlichte Studien dar, die sich direkt oder indirekt mit dem Einfluss von Flunitrazepam auf die Fahrtüchtigkeit beschäftigen, da besonders Benzodiazepine und unter ihnen speziell Flunitrazepam mit einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit in Zusammenhang gebracht werden. Es wird versucht, besonders auf die Unterschiede hinsichtlich der verwendeten Dosierungen, experimentellen Designs und Testmethoden einzugehen. Übersichtshalber ist die Arbeit über Flunitrazepam deshalb in Akutwirkung, Residualwirkung und Wirkung nach subchronischer Applikation untergliedert. Es wurden unterschiedliche Ergebnisse berichtet, wobei aufgrund mangelnder Einheitlichkeit der Studien keine statistische Analyse im Sinne einer Metaanalyse durchgeführt wurde.

Abstract

Major contributions to the investigation of the influence of drugs on driving ability come from experimental studies as apart from epidemiological studies. Regarding experimental studies, the results of a single study are essentially determined by the experimental design. An established assessment of the risk of a drug in regard to driving ability should not be based on either a single study or on synopses, which record only a few studies without detailed information. This article presents an overview of published studies that directly or indirectly deal with the influence of flunitrazepam on driving ability. Benzodiazepines in particular, and amongst these especially flunitrazepam are brought into connection with the impairment of driving ability. This approach emphasises differences regarding the dosages used, the experimental designs and the methods of testing. For reasons of clarity the article on flunitrazepam is subdivided into the topics of acute effects, residual effects, and effects after subchronic application. Different results are reported. A statistical analysis in terms of a metaanalysis was not carried out due to a lack of standardization of the studies.

Institutsangaben

¹Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien
(Leiter: O. Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. S. Kasper)

²Gerichtlich beeideter Sachverständiger für allgemeine Chemie, Pharmakologie und Toxikologie und Gerichtliche Medizin, Innsbruck

Korrespondenzadresse

Dr. Rainer Marco Kaufmann · Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie · Univ.-Klinik für Psychiatrie · Medizinische Universität Wien · Währinger Gürtel 18–20 · 1090 Wien · Österreich
E-mail: rainer.kaufmann@akhwien.at

Bibliografie

Fortschr Neurol Psychiatr 2004; 72: 503–515 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
DOI 10.1055/s-2003-812459
ISSN 0720-4299

Einleitung

Flunitrazepam, ein Benzodiazepinderivat, wurde 1975 eingeführt und zählt seitdem zu den weltweit am häufigsten verordneten Hypnotika [1]. Flunitrazepam wird nach oraler Einnahme rasch [2] und fast vollständig resorbiert und zeigt eine hohe Rezeptoraffinität zum Benzodiazepinrezeptor [1]. Es wird zu teilweise noch aktiven Metaboliten (7-Aminoflunitrazepam, N-Desmethylflunitrazepam) verstoffwechselt [3]. Die Angaben über die Eliminationshalbwertszeit von Flunitrazepam inklusive der aktiven Metaboliten schwanken zwischen 15 und 66 Stunden, wodurch Flunitrazepam von verschiedenen Autoren zu den mittellang- bzw. langwirksamen Benzodiazepinderivaten gerechnet wird [1,4]. Flunitrazepam wird im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen ein höheres Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential [5–7], vor allem bei Opiatabhängigen [8–10] zugeschrieben, wobei die Ursache für die Präferenz nicht geklärt ist [1]. Auch der Missbrauch von Flunitrazepam als „Partydroge“ in den USA, wo diese Substanz nicht legal erhältlich ist, wurde beschrieben [11].

Aus epidemiologischen Studien, welche das Vorkommen von psychotropen Substanzen bei verkehrsunauffälligen [12] bzw. verkehrsauffälligen [13–15] Kraftfahrern sowie bei Unfallkern [16–18] und getöteten Verkehrsteilnehmern [19–21] untersuchten, geht hervor, dass hierbei Wirkstoffe aus der Gruppe der Benzodiazepine – und unter ihnen Flunitrazepam – eine große Rolle spielen. Flunitrazepam allein oder in Kombination mit anderen psychoaktiven Substanzen wurde bei 13% der Fälle von verkehrsauffälligen Kraftfahrern in den Jahren 1992–1998 in Schweden nachgewiesen [22]. Es wird geschätzt, dass sich das Risiko eines Verkehrsunfalls unter Benzodiazepineinfluss zumindest verdoppelt [23,24]. Zusammengefasst sind „Benzodiazepin-User“ in einer Population von verkehrsauffälligen Fahrern, Unfallkern bzw. getöteten Fahrern überrepräsentiert.

Neben epidemiologischen Studien tragen vor allem experimentelle Studien dazu bei, mithilfe geeigneter Testverfahren, wie Fahrsimulationstests [25,26], realen Fahrtests [27,28], psychomotorischen [29], kognitiven [29], das Gedächtnis betreffenden [30] und physiologischen Tests (EEG [31,32], Maddox-Wing-Test [5,6], Messung der sakkadischen Augenbewegungen [33]) sowie subjektiven Testverfahren [31] verkehrsmedizinisch relevante Leistungseinschränkungen bei Medikamenteneinnahme zu erfassen. Da die für die Fahrtüchtigkeit relevanten Begriffe weit überwiegend aus englischsprachigen Publikationen stammen, wird unter dem Begriff Psychomotorik, in der vorliegenden Arbeit, in Anlehnung an den englischen Terminus „Psychomotor Performance“ die Gesamtheit der durch psychische Vorgänge beeinflussten Bewegungen verstanden.

Unter dem Begriff Fahrtüchtigkeit wird die ereignisbezogene und zeitlich begrenzte Fähigkeit verstanden, ein Fahrzeug sicher zu führen, basierend auf der momentanen physischen und psychischen Leistungsfähigkeit. Demgegenüber wird unter dem Begriff Fahrtauglichkeit die zeitlich stabile, von aktuellen Situationsparametern unabhängige Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeuges im Sinne eines Persönlichkeitsmerkmals verstanden. Die Fahrtüchtigkeit ist also als aktuelle Fahrtauglichkeit zu verstehen. Damit ist auch subsumiert, dass die Fahrtüchtigkeit

durch den Einfluss psychotroper Substanzen oder aber auch durch Krankheiten zeitlich begrenzt negativ beeinflusst werden kann [34].

Ein Vergleich zwischen den experimentellen Studien zu Benzodiazepinen erweist sich als schwierig, da in den publizierten Studien eine große Anzahl (>20) an verschiedenen Benzodiazepinderivaten in unterschiedlichen Dosierungen, verschiedene Studiendesigns und Testmethoden sowie unterschiedliche statistische Analysen angewandt wurden. In der vorliegenden Arbeit wird versucht, anhand von publizierten Arbeiten die Wirkung von Flunitrazepam speziell im Hinblick auf die Akut-, Residualwirkung und Wirkung nach Mehrfachapplikation – auch in Bezug auf die Dosis – auf fahrtüchtigkeitsrelevante Aspekte hin zu untersuchen.

Methodik

Die Grundlage der Literatursammlung bilden eine 2001 und 2003 durchgeführte MEDLINE- und PUBMED-Abfrage zu den Jahren 1970 bis 2003, welche die Kombination „Flunitrazepam“ mit „Psychomotor Function“ bzw. „Driving“ zum Inhalt hatte, die Bibliografien der über die Datenbankabfragen gefundenen Studien und die Bibliografie zu einer persönlichen Mitteilung von Prof. Dr. G. Berghaus [35].

Die Aufnahme der Studien in diese Arbeit erfolgte nach folgenden Einschlusskriterien: Veröffentlichte Studien, in denen Flunitrazepam bei Erwachsenen zumindest als eine der Testsubstanzen untersucht und mindestens eine fahrtüchtigkeitsrelevante Leistung experimentell getestet wurde, sowie die Abfassung in deutscher oder englischer Sprache.

Ausschlusskriterien waren: Fallberichte, fehlende Angaben über Substanz, Dosis, Applikationsart, Dauer der Einnahme, Zeitdifferenz zwischen Einnahme und Messzeitpunkt, Testmethodik und statistische Auswertung der Ergebnisse, die parenterale Verabreichung der Testsubstanz sowie Studien, die ausschließlich die Gedächtnisfunktion untersuchten oder nur mittels Fragebogen durchgeführt wurden.

Ergebnisse

In den aufgenommenen Arbeiten wurde eine Vielzahl an Testverfahren eingesetzt (Details und Erklärung der Abkürzungen s. Tab. 1–4). Neben Fahrsimulationstests [25,26] und realen Fahrtests auf offener Straße [28] bzw. auf einem Testgelände [27] wurde eine große Anzahl an unterschiedlichen Labortests eingesetzt. In einigen Studien wurde Flunitrazepam in mehreren Dosierungen untersucht.

Akutwirkung von Flunitrazepam

Zur Beschreibung der Akutwirkung liegen Arbeiten vor, in denen die Effekte von Flunitrazepam in einem Zeitraum von bis zu zehn Stunden nach morgendlicher bzw. nach abendlicher Einnahme (ohne nachfolgende Nachtruhe) untersucht wurden. Insgesamt wurden neun Publikationen (s. Tab. 2) gefunden, welche die Akutwirkung von Flunitrazepam in einem Dosisbereich von 0,5

Tab. 1 Eingesetzte Testverfahren in den Studien über die Wirkung von Flunitrazepam in alphabetischer Reihenfolge

Name des Tests	Abkürzung	Messparameter	Referenz
Addiction Research Centre Inventory	ARCI	subjektive Selbsteinschätzung anhand verschiedener „Drogenkategorien“	[5, 6]
Aiming Test	-	Feinmotorik	[41]
Amnesietest	-	Gedächtnis (Amnesie)	[41, 54]
Auditory Reaction Time	aRT	Einfachreaktionszeit auf auditive Reize	[31, 41]
Aufmerksamkeitsbelastungstest d2	d2	selektive Aufmerksamkeit (Durchstreichtest)	[26]
Aufmerksamkeits-Prüfgerät	APG	Vigilanz und geteilte Aufmerksamkeit	[26]
Card Sorting Test	CS	psychomotorische Leistung	[31, 41, 46]
Choice Reaction Time	CRT	Wahlreaktionszeit	[27, 39, 40, 46, 49, 52, 55, 58]
Clinical Stabilometric Platform	CSP	Gleichgewicht und Vigilanz	[37]
Complex Memory Test	CMT	Kurz- und Langzeitgedächtnis	[40]
Continuous Subcritical Tracking Task	CTT	psychomotorische Koordination	[42]
Continuous Performance Task	CPT	Aufmerksamkeit	[42]
Coordination Test	-	Koordination	[52]
Critical Flicker Fusion Frequency	CFF	Aufmerksamkeit und Vigilanz	[27, 37, 49, 52, 53, 55, 56, 58]
Delayed Recall	DR	Langzeitgedächtnis	[28, 38, 41, 49]
Delayed Recognition	DRG	Langzeitgedächtnis	[49]
Dichotic Listening Test	DLT	Aufmerksamkeit	[47]
Digit Span	DS	Kurzzeitgedächtnis	[38, 40, 41, 46, 54, 58]
Digit Symbol Substitution Test	DSST	psychomotorische Leistung	[5, 6, 31, 46, 49, 53]
Fahrsimulator	-	Tracking Leistung und gleichzeitige Signalerfassung, Auge-Hand-Fuß-Koordination	[25, 26]
Finger Tapping, Tapping Rate	FT	Sensomotorik	[31, 41, 53, 58]
Flugsimulator	-	psychomotorische Leistung	[45]
Free Recall	FR	Kurzzeitgedächtnis	[47]
geteilte Aufmerksamkeit	GA	Aufmerksamkeit (mehrere Aufgaben gleichzeitig)	[42]
Gleichgewicht	-	Gleichgewicht	[5, 6]
Grünberger Feinmotorik Test	GFM	Feinmotorik	[54]
Hemispheric Specialisation Task	HST	Gedächtnis	[37]
Iconic and Lexical Processing Test	ILT	Gedächtnis	[37]
Immediate Recall	IR	Kurzzeitgedächtnis (visuell)	[28, 41, 49]
Information Processing Task	IPT	Reaktionszeit kombiniert mit Kurzzeitgedächtnis	[27]
(Leeds) Sleep Evaluation Questionnaire	(L)SEQ	subjektive Selbsteinschätzung, nur Kategorie BFM (Behaviour Following Waking) berücksichtigt	[27, 37, 55, 56, 58]
Letter Cancellation Test	LCT	Aufmerksamkeit	[48]
Maddox Wing Device	-	Messung der Exophorie, Konzentration bei anhaltender Aufmerksamkeit	[5, 6, 48]
Mood Rating Scale	MRS	subjektive Stimmung	[58]
Number (Digit) Cancellation Test	NCT	Aufmerksamkeit	[31, 41, 50, 58]
Number Inversion	NI	Aufmerksamkeit	[38, 40]
Observer Rate Scale	ORS	subjektive Beurteilung durch einen Beobachter	[41, 50]
Osgood Test	-	subjektive Selbsteinschätzung	[39]
Pegboard Test (Nagelbretttest)	-	motorische Koordination	[51]
Pharmako-Elektroenzephalographie	EEG	Vigilanz, Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung	[31, 45, 51, 58]
Profile Of Mood State	POMS	subjektive Einschätzung der Stimmung	[5, 6]
Prose Recall	PR	Gedächtnis (explizit, episodisch)	[38]
realer Fahrtst auf Teststrecke	-	Bremsreaktionszeit	[27]
realer Fahrtst im normalen Verkehr	-	SDLP ¹ ; Reaktion, Fahrfehler ²	[28] ¹ [44] ²
Saccadic Eye Movements	SEM	Messung sakkadische Augenbewegungen, Sedierung	[25, 57]
Serial Subtraction of Sevens	SS	Kognition	[55]
Sign-Crossing Test	-	Aufmerksamkeit	[47]
Simple Reaction Time	SRT	Einfachreaktionszeit	[5, 6, 38 – 40, 42, 53]
Stanford Sleepiness Scale	SSS	subjektive Müdigkeit	[28]
Symbol Copying Test	SCT	psychomotorische Leistung	[31, 58]

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 1 Fortsetzung

Name des Tests	Abkürzung	Messparameter	Referenz
Trackingtest	–	Führungstest kombiniert mit Reaktionszeit	[27, 43–45, 52]
Trigrams	–	Gedächtnis: Lernen, Wiedergeben	[40]
Visual Analogue Scale	VAS	subjektive Selbsteinschätzung	[5, 6, 26, 27, 31, 37, 41, 45, 49, 50, 52–54, 58]
Visualization Test	–	Koordination	[41]
Visual Reaction Time	vRT	Reaktionszeit auf visuelle Reize	[58]
Visual Vigilance Task	–	Vigilanz	[42]
Wiener Determinationsgerät	WDG	Aufmerksamkeit und Reaktionszeit	[43]
Word Association Test	–	Lernen und Langzeitgedächtnis	[40]
Word Learning Test	WLT	Lernen und Langzeitgedächtnis	[28]
Working Memorisation Test	WMT	Gedächtnis und Aufmerksamkeit	[37]
Zeiteinschätzung	–	subjektive Zeiteinschätzung	[46]

bis 4 mg, der dem empfohlenen therapeutischen Bereich entspricht [36], untersuchten. Dabei wurde in einer Studie 0,5 mg, in sieben Studien 1 mg, in sechs Studien 2 mg und in drei Studien 4 mg Flunitrazepam eingesetzt, wobei einige Studien in mehreren Dosierungen untersuchten. In keiner der Studien wurde ein Fahr Simulator oder ein realer Fahrttest eingesetzt.

Akutwirkung von 0,5 mg Flunitrazepam

In der Studie von Farré u. Mitarb. 1996 [5] konnte bereits unter 0,5 mg bei gesunden Probanden eine signifikante Beeinträchtigung in einem physiologischen und einem subjektiven Testverfahren im Sinne einer Sedierung festgestellt werden. In den übrigen Tests (Digit-Symbol-Substitution-Test (DSST), Gleichgewicht, Reaktionszeit) wurden jedoch keine Abweichungen gegenüber Placebo beschrieben.

Akutwirkung von 1 mg Flunitrazepam

Über die Akutwirkung von 1 mg Flunitrazepam, die in sieben Studien untersucht wurde, liegen unterschiedliche Ergebnisse vor [6, 27, 37–41]. In den Studien von Bareggi u. Mitarb. [38] und Smirne u. Mitarb. [40] konnte in keinem Test eine signifikante Veränderung im Vergleich zu Placebo gefunden werden. Auch Farré u. Mitarb. 1998 [6] fanden in einer Population von benzodiazepinerfahrenen Methadonsubstituierten in keinem einzigen Test eine signifikante Abweichung zu Placebo. Demgegenüber konnte in den beiden Studien, die unter anderem mittels kritischer Flimmerfusionsfrequenz (CFF) untersuchten, eine signifikante Abnahme der CFF bis zu sieben Stunden p.a. nachgewiesen werden [27, 37], was für eine Vigilanzminderung spricht. Ingum u. Mitarb. [39] fanden im Gegensatz zu Bareggi u. Mitarb. [38], Farré u. Mitarb. 1998 [6] und Smirne u. Mitarb. [40] eine signifikante Verlängerung der Einfachreaktionszeit (SRT). Harrison u. Mitarb. [27] fanden eine signifikante Verlängerung der Reaktionszeit im Informationsverarbeitungstest (IPT). Uneinheitlich waren die Wirkungen von 1 mg Flunitrazepam auf das Gleichgewicht in zwei Studien [6, 37]. Allain u. Mitarb. [37] fanden bei Gesunden während der Nacht eine Beeinträchtigung des Gleichgewichts in der Clinical Stabilometric Platform (CSP), bei Farré u. Mitarb. 1998 [6] war bei Methadonsubstituierten das Gleichgewicht unauffällig. Bezüglich der Gedächtnisfunktion wurden bei unterschiedlichen Testverfahren in zwei Studien keine signifi-

kanten Befunde erhoben [38, 40]. Auch in dem in drei Studien [38, 40, 41] durchgeführten Digit Span Test (DS) wurde keine Beeinträchtigung beschrieben. Wickstrom und Godtliebsen [41] beschreiben einen signifikanten Effekt in einem Amnesietest. Allain u. Mitarb. [37] fanden in zwei von drei Gedächtnistests (HST, WMT) eine signifikante Leistungseinbuße im Vergleich zu Placebo. Verschiedene subjektive Testverfahren (ARCI, LSEQ, ORS, POMS, VAS) wurden in fünf Studien [6, 27, 37, 39, 41] angewandt, wobei vier Studien [27, 37, 39, 41] über unterschiedliche Veränderungen nach 1 mg Flunitrazepam im Vergleich zu Placebo berichteten. Nur in einer Studie [6] konnte keine Beeinflussung der subjektiven Selbsteinschätzung beschrieben werden; die Testpersonen waren aber methadonsubstituiert und hatten bereits Kontakt mit Benzodiazepinen.

Zusammenfassend konnten zwischen einer halben und zehn Stunden nach Einnahme von 1 mg Flunitrazepam in drei der insgesamt sieben Studien keine Leistungseinschränkungen gefunden werden. Die übrigen vier Studien berichten über Leistungseinschränkungen bei gewissen Tests, deren Dauer variiert, wobei jedoch einige der Ergebnisse (SRT, VAS) uneinheitlich sind.

Akutwirkung von 2 mg Flunitrazepam

Insgesamt sechs Studien [5, 6, 38–40, 42] untersuchten die Akutwirkung von 2 mg Flunitrazepam. In allen Studien wurde die Einfachreaktionszeit (SRT) untersucht, wobei die Ergebnisse – viermal eine signifikante Verlängerung der SRT [5, 6, 39, 42], zweimal keine signifikante Abweichung gegenüber Placebo [38, 40] – widersprüchlich waren. Ebenso uneinheitlich waren die Ergebnisse in der Wahlreaktionszeit (CRT), die in zwei Studien gemessen wurde [39, 40]. Linnoila u. Mitarb. [42] konnten eine Stunde nach Einnahme in allen durchgeführten Tests eine signifikante Beeinträchtigung im Vergleich zu Placebo nachweisen. Bei gesunden Probanden [5], nicht jedoch bei Methadonsubstituierten [6], konnte eine Beeinträchtigung im DSST, im Maddox Wing und in einem einfachen Gleichgewichtstest nachgewiesen werden. Bezüglich der Gedächtnisleistung, die in zwei Studien [38, 40] untersucht wurde, wurde nur in einem Test [40] eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zu Placebo gefunden. In den in drei Studien angewandten subjektiven Tests konnte bei gesunden Probanden [5, 39] eine Beeinträchtigung nachgewiesen wer-

Tab. 2 Zusammenfassende Darstellung der Studien über die Akutwirkung von Flunitrazepam (nach dem Publikationsdatum absteigend)

Studie/Design	Testpersonen	Dosierung	Testzeitpunkte	Tests	Ergebnisse
Bareggi u. Mitarb. 1998 [38] DB/PK/PG	(n = 36) in drei Gruppen gesund, männlich Alter: 24 – 29 Jahre	Flun 1 mg Flun 2 mg Flun 4 mg	3,5 h p. a. abends, dazwischen wurden die Vpn. angehalten zu schlafen	Gedächtnis: DS, PR Psychomotorik: NI, WRG: SRT	1 mg = Pla, 2 mg = Pla, 4 mg: ↓ DS (p < 0,01), PR: IR (p < 0,05) 1 mg = Pla, 2 mg = Pla, 4 mg: ↓ NI, SRT (p < 0,01)
Farré u. Mitarb. 1998 [6] DB/PK/CO	(n = 10) männlich, benzodiazepinerfahrene Methadonsubstituierte Alter: 22 – 40 Jahre	Flun 1 mg Flun 2 mg Flun 4 mg Tria 0,5/0,75 mg	0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6 h p. a. ARCI: 1, 2, 3, 4, 6 h p. a. POMS: 1, 2, 3, 6 h p. a.	objektiver Test: Maddox Wing Psychomotorik: DSST, Gleichgewicht, WRG: SRT subjektive Tests: ARCI, POMS, VAS	1, 2 mg = Pla, 4 mg: ↓ (p < 0,01) 1 mg = Pla, 2 mg: ↓ SRT (p < 0,05), 4 mg: ↓ DSST, Gleichgewicht, SRT (p < 0,01) max. 2–3 h p. a. 1 mg = Pla, 2 mg = Pla, 4 mg: ↑ ARCI (MBC) (p < 0,05), 4 mg: ↓ POMS (depression, anger), 4 mg: ↑ VAS: „high“ (p < 0,01)
Farré u. Mitarb. 1996 [5] DB/PK/CO	(n = 10) männlich, gesund Alter: 20 – 29 Jahre	Flun 0,5 mg Flun 2 mg Tria 0,25 mg Tria 0,5 mg	0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6 h p. a. ARCI: 1, 2, 3, 4, 6 h p. a. POMS: 1, 2, 3, 6 h p. a.	objektiver Test: Maddox Wing Psychomotorik: DSST, Gleichgewicht, WRG: SRT subjektive Tests: ARCI, POMS, VAS	0,5 mg: ↓ Maddox Wing (p < 0,05), 2 mg: ↓ Maddox Wing (p < 0,05) 0,5 mg = Pla, 2 mg: ↓ DSST, Gleich- gewicht, SRT (p < 0,05) 0,5 mg: ↓ ARCI (PCAG, BG) (p < 0,05), 2 mg: ↓ ARCI (PCAG, BG, LSD), POMS (depression, anger, confusion, mood, arousal), VAS (performance, drunken) (p < 0,05) 2 mg: ↑ VAS: „high“ (p < 0,05)
Allain u. Mitarb. 1995 [37] DB/PK/CO	(n = 16) männlich, gesund Alter: 23 ± 2 Jahre	Flun 1 mg Zol 10 mg Zop 7,5 mg	Gedächtnis: 0,45; 1,25; 4,05; 7,05; 10,05 h p. a. andere Tests auch: 0,25; 2,05 h p. a. nachts	Gedächtnis: HST, ILT, WMT Psychomotorik: CFF, CSP subjektive Tests: VAS, LSEQ: BFM	1 mg: ↓ HST 0h45–4h05 (p < 0,001), ILT = Pla, WMT 4h05 (p < 0,01) 1 mg: ↓ CFF 0h45, 1h25 (p < 0,01), 2h05 (p < 0,001), 7h05 (p < 0,05); CSP 1h25, 4h05 (p < 0,01), 2h05, 7h05 (p < 0,05), 1 mg: ↓ VAS 1h25–2h05 (p < 0,01), 4h05 (p < 0,05) LSEQ = Pla
Ingum u. Mitarb. 1992 [39] DB/PK/CO	(n = 12) männlich, gesund Alter: 19 – 27 Jahre	Flun 1 mg Flun 2 mg Dia 10/20 mg Alk 0,9 g/kg	0,5; 1; 1,5; 3; 4,5; 6 h p. a. subjektive Tests: 1,5; 3; 4,5; 6 h p. a.	Psychomotorik: CRT, SRT subjektiver Test: Osgood Test	1 mg: ↓ CRT (Zeit) (p < 0,05), CRT (Fehler) = Pla; SRT (p < 0,05) max. 1,5 h 2 mg: ↓ CRT (Zeit) (p = 0,005), CRT (Fehler) (p < 0,05) max. 1–1,5 h, SRT (p < 0,05) max. 1 h 1 mg: ↓ 1,5 h (p < 0,05), 2 mg: ↓ 1,5 h (p < 0,01), 3–6 h (p < 0,05)
Smirne u. Mitarb. 1989 [40] DB/PK/CO	(n = 12) männlich, gesund Alter: 24 – 29 Jahre	Flun 1 mg Flun 2 mg Flun 4 mg	3,5 h p. a.	Gedächtnis: CMT, DS, Trigrams Psychomotorik: NI, WRG: CRT/SRT	CMT: 1, 2 mg = Pla, 4 mg: ↓ verbal (p < 0,01), DS: 1, 2 mg = Pla, 4 mg ↓ (p < 0,01), Trigrams: 1 mg = Pla, 2 mg ↓ (p < 0,05) 4 mg (p < 0,01) 1 mg, 2 mg = Pla, 4 mg: NI ↓ (p < 0,05), CRT = Pla, SRT, ↓ (p < 0,01)
Wickstrom u. Godtliebsen 1988 [41] DB/PK/CO	(n = 8) 4 männlich, 4 weiblich, gesund Alter: 19 – 24 Jahre	Flun 1 mg Tria 0,25 mg Qua 15 mg Komb mit Alk	4, 6, 8, 10 h p. a. Amnesietest: 50, 90, 120, 140, 160 min p. a.	Gedächtnis: DR, DS, IR, Amnesie Psychomotorik: Aiming Test, aRT, CS, FT, NCT, Visualization Test subjektive Tests: ORS, VAS	1 mg: Amnesietest ↓; 50 und 140 min (p < 0,05) 1 mg = Pla, außer Visualization ↓ 4 h (p < 0,05) 1 mg: ORS: ↓ k. g. A., VAS: ↓ 4 h (p < 0,05)
Harrison u. Mitarb. 1985 [32] DB/PK/CO	(n = 9) weiblich, gesund Alter: 24 – 40 Jahre	Flun 1 mg Lorm 1 mg Tria 0,25 mg Zop 7,5 mg	1 h p. a. abends	Psychomotorik: CFF, CRT, IPT: RT subjektive Tests: VAS, LSEQ: BFM	1 mg: CFF: ↓ (p < 0,05), CRT = Pla, IPT: RT: ↓ (p < 0,05), 1 mg: VAS: ↓ (p < 0,05), LSEQ = Pla
Linnoila u. Mitarb. 1981 [42] DB/PK/CO	(n = 12) männlich, gesund Alter: 21 – 25 Jahre	Flun 2 mg Komb mit Alk	1 h p. a.	Psychomotorik: CPT, CTT, GA, SRT, Vigilanztest	2 mg: alle Tests: ↓ (p < 0,001)

Alk: Alkohol, ARCI: Addiction Research Centre Inventory, aRT: auditory Reaction Time, BFM: Behaviour Following Waking, BG: Benzadrine-Group („Energie“), CFF: Critical Flicker Fusion Frequency, CMT: Complex Memory Test, CO: Cross-Over, CPT: Continuous Performance Test, CRT: Choice Reaction Time, CS: Card Sorting, CSP: Clinical Stabilometric Platform, CTT: Critical Tracking Test, DB: Double Blind, Dia: Diazepam, DR: Delayed Recall, DS: Digit Span, DSST: Digit-Symbol-Substitution-Test, Flun: Flunitrazepam, FT: Finger Tapping, GA: Geteilte Aufmerksamkeit, HST: Hemispheric Specialisation Task, ILT: Iconic and Lexical Processing Test, IPT: Information Processing Task, IR: Immediate Recall, k. g. A.: keine genauere Angabe, Komb: Kombination, Lorm: Lormetazepam, LSD: Lysergic Acid Diethylamide Scale (Dysphorie), LSEQ: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, MBC: Morphine-Benzadrine-Group (Euphorie), n: Größe der Stichprobe, NCT: Number Cancellation Test, NI: Number Inversion, ORS: Observer Rated Scale, p. a.: post applicationem, PCAG: Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group (Sedierung), PG: Parallelgruppe, PK: plazebokontrolliert, Pla: Placebo, POMS: Profile of Mood State, PR: Prose Recall, Qua: Quazepam, RT: Reaction Time, SRT: Single Reaction Time, Tria: Triazolam, VAS: Visuelle Analog Skalen, Vpn: Versuchspersonen, WMT: Working Memorisation Test, WRG: Wiener Reaktionsgerät, Zol: Zolpidem, Zop: Zopiclon, ↓ Verschlechterung im Vergleich zu Plazebo, ↑ Verbesserung im Vergleich zu Plazebo

Tab. 3 Zusammenfassende Darstellung der Studien über die Residualwirkung von Flunitrazepam (nach Publikationsdatum absteigend)

Studie/Design	Testpersonen	Dosierung	Testzeitpunkte	Tests	Ergebnisse
Bocca u. Mitarb. 1999 [25] DB/PK/CO	(n = 16) in 2 Gruppen, gesund, 9 männlich, 7 weiblich Alter: 20–30 Jahre	Flun 1 mg Zol 10 mg Zop 7,5 mg	Am Morgen p. a. 10 h p. a.: 8 Vpn. 12 h p. a.: 8 Vpn. SEM direkt nach Simulator	Fahrsimulator (SDLP, v über 1,5 h) objektiver Test: SEM: Dauer, Latenz, PSV	1 mg: ↓ 10 h (p < 0,001), 12 h = Pla 1 mg: ↓ 10 h Latenz (p = 0,052), Dauer, PSV = Pla 1 mg: ↓ 12 h Latenz (p = 0,065), Dauer, PSV = Pla
Kuhlmann u. Mitarb. 1999 [43] Studie A DB/PK/PG	(n = 99) gesund in drei Gruppen Alter: k. A.	Flun 1 mg (n = 32) Baldrianextrakt (n = 33) Pla (n = 34)	am Morgen p. a. (k. g. A.)	Trackingtest WDG: Aufmerksamkeit, RT	1 mg = Pla 1 mg: ↓ RT (p = 0,0115)
Bareggi u. Mitarb. 1998 [38] DB/PK/PG	(n = 36) in drei Gruppen gesund, männlich Alter: 24–29 Jahre	Flun 1 mg Flun 2 mg Flun 4 mg	am Morgen 10 h p. a.	Gedächtnis: DR (Prose, Trigrams), DS, PR Psychomotorik: NI, WRG: SRT	1 mg = Pla, 2 mg: ↓ DR (Prose, Trigrams) (p < 0,01), 4 mg: ↓ DR (Prose, Trigrams) (p < 0,01), DS, PR: 2 mg/4 mg = Pla 1 mg = Pla, 2 mg = Pla, 4 mg = Pla
Dujardin u. Mitarb. 1998 [47] DB/PK/CO	(n = 12), an Insomnie leidend (nicht behandelt), männlich Alter: 40–62 Jahre	Flun 1 mg Zol 10 mg	am Tag p. a. um 9.00, 12.00, 15.00 und 18.00 Uhr	Aufmerksamkeit: DLT Gedächtnis: FR Psychomotorik: Sign-Crossing Test	1 mg = Pla 1 mg: ↓ Free Recall nach 30 Sekunden bzw. Minuten (p < 0,05) 1 mg: ↓ (p < 0,05)
Gerhard u. Mitarb. 1996 [26] Phase A DB/PK/PG	(n = 80) in 4 Gruppen gesund, 40 männlich, 40 weiblich Alter 20–35 Jahre	Flun 1 mg (n = 20) Baldrian/Hopfen: Dragee (n = 20) Sirup (n = 20) Pla (n = 20)	am Morgen ca. 8 h p. a.	APG: geteilte Aufmerksamkeit, Vigilanz, CRT Aufmerksamkeitsbelastung d2 Fahrsimulator subjektiver Test: VAS	1 mg = Pla 1 mg: ↓ (p < 0,05) 1 mg: ↓ (p < 0,05) 1 mg: ↓ (je nach Kategorie p < 0,05 bzw. p < 0,01)
Vermeeren u. Mitarb. 1995 [28] DB/PK/CO	(n = 17) weiblich, an Insomnie leidend Alter: 25–51	Flun 2 mg Zol 10 mg	am Morgen p. a. Gedächtnis: 9 h p. a. Fahrttest: 11 h p. a.	Gedächtnis (WLT): DR, IR Realer Fahrttest: SDLP subjektiver Test: SSS	2 mg: ↓ DR, IR (p < 0,01) 2 mg = Pla 2 mg: ↓ (p < 0,05)
Sicard u. Mitarb. 1993 [45] Gruppe 1 DB/PK/CO	(n = 12) gesund, männlich Alter: 26–53 Jahre	Flun 1 mg Zol 10 mg	am Tag p. a. EEG: 10, 12, 14 und 16 h p. a. Trackingtest: 10,5 h p. a. VAS: 9,5 h p. a.	objektiver Test: EEG Psychomotorik: Trackingtest subjektiver Test: VAS	1 mg: 10 h: ↑ β, δ-Frequenz (p < 0,001), ↓ α-Frequenz (p < 0,001) 12 h: ↑ β, δ-Frequenz (p < 0,001), ↓ α-Frequenz (p < 0,01), 14 h: ↑ β-Frequenz (p < 0,001), ↓ α-Frequenz (p < 0,01), 16 h: ↑ β, δ-Frequenz (p < 0,001), ↓ α-Frequenz (p < 0,001), 1 mg = Pla 1 mg = Pla
Sicard u. Mitarb. 1993 [45] Gruppe 2 DB/PK/CO	(n = 12) erfahrene Kampfpiloten gesund, männlich Alter: 27–40 Jahre	Flun 1 mg Zol 10 mg	am Morgen 7 h p. a.	Flugsimulator über 40 min subjektiver Test: VAS	1 mg = Pla 1 mg = Pla
Short u. Galletly 1991 [53] DB/PK/CO	(n = 6) gesund, 3 männlich, 3 weiblich Alter: 22–35 Jahre	Flun 2 mg Mida 15 mg	am Morgen ca. 9,5–10,5 h p. a.	Psychomotorik: CFF, DSST, FT, SRT subjektiver Test: VAS	2 mg = Pla 2 mg: ↓ (p < 0,05)
Bensimon u. Mitarb. 1990 [49] DB/PK/CO	(n = 12) gesund, männlich Alter: 18–28 Jahre	Flun 2 mg Zol 20 mg	am Morgen 9 h p. a.	Gedächtnis: DR, DRG, IR Psychomotorik: CFF, CRT, DSST subjektiver Test: VAS	2 mg: ↓ DR ↓ (p < 0,001), IR (p < 0,01), DRG = Pla 2 mg: ↓ CFF (p < 0,01), CRT (p < 0,005), DSST (p < 0,001) 2 mg: ↓ (je nach Kategorie zwischen p < 0,1 und p < 0,001)
Smirne u. Mitarb. 1989 [40] DB/PK/CO	(n = 12) gesund, männlich Alter: 24–29 Jahre	Flun 1 mg Flun 2 mg Flun 4 mg	am Morgen 10 h p. a. Wörterassoziation: 11 h p. a.	Gedächtnis: CMT, DS, Trigrams, Wörterassoziation Psychomotorik: NI, WRG: CRT/SRT	1 mg = Pla, 2 mg: ↓ CMT (long-term, verbal), Trigrams (p < 0,01), 4 mg: ↓ CMT (long-term, alle Subtests), Trigrams (p < 0,01), übrigen Tests: 2, 4 mg = Pla 1, 2, 4 mg = Pla
Rettig u. Mitarb. 1988 [48] DB/PG	(n = 40) chirurgische Patienten Alter: 18–65 Jahre	Flun 2 mg (n = 20) Lorm 2 mg (n = 20)	am Morgen 9 h p. a.	objektiver Test: Maddox Wing Psychomotorik: LCT	2 mg: Maddox Wing ↓ (p < 0,01), 2 mg: LCT: ↓ (p < 0,01), Flun > Lorm ↓ (p < 0,05) KEIN PLAZEBO-Vergleich (Vergleich mit Baselinewerten u. Lorm):

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 3 Fortsetzung

Studie/Design	Testpersonen	Dosierung	Testzeitpunkte	Tests	Ergebnisse
Stanley u. Mitarb. 1987 [46] DB/PK/CO	(n = 12) gesund, 6 männlich, 6 weiblich Alter: 18–36 Jahre	Flun 1 mg Tema 10 mg Nitra 2,5 mg	am Morgen p. a.	Gedächtnis: DS Psychomotorik: CRT, CS, DSST Zeiteinschätzung	1 mg = Pla 1 mg = Pla 1 mg = Pla
Schmidt u. Mitarb. 1986 [44] DB/PG	insgesamt (n = 32), an Insomnie leidend 20 männlich 12 weiblich Alter: Flun-Gruppe 39,9 Jahre	Flun 2 mg (n = 16) Tema 20 mg (n = 16)	am Morgen 10 h p. a.	realer Fahrttest über 25 km/l h Trackingtest	2 mg Flun = 20 mg Tema KEIN PLAZEBO-Vergleich 2 mg Flun > 20 mg Tema KEIN PLAZEBO-Vergleich (Vgl. nur mit Tema, auch kein Baseline-Vgl.)
Ott 1984 [51] Studie 2 DB/PK/CO	(n = 8) gesund, männlich Alter: 20–40 Jahre	Flun 2 mg Dia 10 mg Lorm 2 mg	12, 36 und 156 h p. a.	objektiver Test: EEG: β -Aktivität (12,5–30 Hz) Psychomotorik: Pegboard Test	2 mg: \uparrow 12 h ($p < 0,05$), 36 h ($p < 0,1$) 2 mg: \downarrow 12 h ($p < 0,05$)
Harrison u. Mitarb. 1985 [27] DB/PK/CO	(n = 9) weiblich, gesund Alter: 24–40 Jahre	Flun 1 mg Lorm 1 mg Tria 0,25 mg Zop 7,5 mg	am Morgen 10 h p. a.	Psychomotorik: CFF, CRT, IPT: RT, Trackingtest realer Fahrttest: BRT subjektive Tests: VAS, LSEQ: BFM	1 mg: \downarrow IPT: RT: ($p < 0,05$), übrige Tests 1 mg = Pla 1 mg = Pla 1 mg = Pla 1 mg = Pla
Mattmann u. Mitarb. 1982 [50] Gruppe 2 DB/PK/CO	(n = 12) gesund, 6 männlich, 6 weiblich Alter: 20–30 Jahre	Flun 2 mg Tria 0,25 mg Tria 0,5 mg	am Morgen p. a.	Psychomotorik: NCT subjektiver Tests: ORS, VAS	2 mg: \downarrow ($p = 0,047$) 2 mg: \downarrow ; ORS (Müdigkeit) ($p < 0,001$), VAS (Müdigkeit) ($p = 0,063$)
Seppälä u. Mitarb. 1983 [52] DB/PK	insgesamt (n = 20) männlich, gesund, jede Vpn. erhielt 3 der 6 versch. Behandlungen Alter: 20–25 Jahre	Flun 2 mg Zop 7,5 mg Alk 0,5 g/kg + Kombination	am Morgen 9, 10, 11, 12 h p. a.	Psychomotorik: CFF, CRT, Gleichgewicht (Koordination), Trackingtest subjektiver Test: VAS	2 mg: \downarrow CFF 9 h ($p = 0,005$), 10 h ($p = 0,01$), 12 h ($p = 0,025$) in anderen Tests 2 mg keine Abweichung zu Plazebo 2 mg: \downarrow je nach Kategorie (zwischen n. s. und $p < 0,0005$)
Linnoila u. Mitarb. 1981 [42] DB/PK/CO	(n = 12) gesund, männlich Alter: 21–25 Jahre	Flun 2 mg Kombination mit Alk 0,8 g/kg	am Morgen 9.5 h p. a.	Psychomotorik: CPT, GA, SRT, Trackingtest, Vigilanztest	2 mg = Pla
Bond u. Lader 1975 [31] DB/PK/CO	(n = 12) gesund 6 männlich, 6 weiblich Alter: 23–37 Jahre	Flun 1 mg Flun 2 mg	am Morgen 12 h p. a. EEG auch 15 und 18 h p. a.	objektiver Test: EEG: Psychomotorik: aRT, CS, DSST, FT, NCT, SCT subjektiver Test: VAS	1 mg = Pla, 2 mg: \uparrow 12–18 h: δ -, θ - ($p < 0,01$), β -Frequenz ($p < 0,05$) 1 mg: \downarrow FT ($p < 0,001$), SCT ($p < 0,05$), 2 mg: \downarrow FT ($p < 0,001$), CS ($p < 0,05$), SCT ($p < 0,05$), 1 mg = Pla, 2 mg: \downarrow ($p < 0,05$)

Alk: Alkohol, APG: Aufmerksamkeitsprüfgerät, BFM: Behaviour Following Waking, BRT: Brake Reaction Time, CFF: Critical Flicker Fusion Frequency, CMT: Complex Memory Test, CO: Cross-Over, CRT: Choice Reaction Time, DB: Double Blind, Dia: Diazepam, DLT: Dichotic Listening Test, DR: Delayed Recall, DRG: Delayed Recognition, DS: Digit Span, DSST: Digit-Symbol-Substitution-Test, EEG: Elektroenzephalographie, Flun: Flunitrazepam, FR: Free Recall, FT: Finger Tapping, Hz: Hertz, IPT: Information Processing Task, IR: Immediate Recall, k. A.: keine Angabe, k. g. A.: keine genauere Angabe, LCT: Letter Cancellation Test, Lorm: Lormetazepam, LSEQ: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, Mida: Midazolam, MSLT: Multiple Sleep Latency Test, n: Größe der Stichprobe, NI: Number Inversion, n. s.: nicht signifikant, p. a.: post applicationem, PG: Parallel-Gruppe, PK: plazebokontrolliert, Pla: Plazebo, PR: Prose Recall, PSV: Peak Saccadic Velocity, Nitra: Nitrazepam, RT: Reaction Time, SDLP: Standard Deviation from the Lateral Position, SEM: Saccadic Eye Movements, SRT: Single Reaction Time, SSS: Stanford Sleepiness Score, Tema: Temazepam, Tria: Triazolam, v: Geschwindigkeitskonstanz, VAS: Visuelle Analog Skalen, Vgl.: Vergleich, Vpn.: Versuchspersonen, WDG: Wiener Determinations-Gerät, WLT: Word Learning Test, WRG: Wiener Reaktions-Gerät, Zol: Zolpidem, Zop: Zopiclon, \downarrow : signifikante Verschlechterung (Im EEG Erniedrigung des jeweiligen Frequenzbandes, wobei dies nur in der α -Frequenz eine Vigilanzminderung bedeuten kann), \uparrow im EEG Erhöhung des jeweiligen Frequenzbandes, wobei eine Erhöhung der δ -, θ - (β)-Frequenz eine Vigilanzminderung bedeuten kann

den, die jedoch bei Farré u. Mitarb. 1996 [5] im Sinne eines „High-Gefühls“ positiv von den gesunden Probanden beurteilt wurde. Demgegenüber wurden bei Methadonsubstituierten keine Veränderungen in den subjektiven Tests im Vergleich zu Plazebo gefunden [6].

Zusammenfassend waren auch für eine Dosis von 2 mg Flunitrazepam die Ergebnisse zum Teil widersprüchlich, wobei jedoch nach 2 mg Flunitrazepam häufiger über eine Leistungseinschränkung berichtet wurde als nach 1 mg.

Akutwirkung von 4 mg Flunitrazepam

In insgesamt drei Studien [6, 38, 40] wurde die Akutwirkung von 4 mg Flunitrazepam untersucht. Alle drei Studien zeigten eine signifikante Verlängerung der SRT am Wiener Reaktionsgerät (WRG). Die CRT unterschied sich jedoch nicht signifikant von Plazebo [40]. Die Aufmerksamkeitsleistung war im Number Inversion Test [38, 40] signifikant eingeschränkt. Bei Farré u. Mitarb. 1998 [6] waren auch das Gleichgewicht sowie die Leistungen im DSST und im Maddox Wing Test beeinträchtigt. Die Gedächtnisfunktion war in allen durchgeführten Tests [40] beeinträchtigt. Bei Methadonsubstituierten durchgeführte subjektive Tests (VAS) zeigten signifikante Befunde im Vergleich zu Plazebo unter

Tab. 4 Zusammenfassende Darstellung der Studien über die Wirkung von Flunitrazepam nach Mehrfachapplikation (nach dem Publikationsdatum absteigend)

Studie/Design	Testpersonen	Dosierung/ Einnahmedauer	Testzeitpunkte	Tests	Ergebnisse
Frattola u. Mitarb. 1990 [54] DB/PG	insgesamt (n = 39) weiblich, stationäre Insomniepatientinnen Alter: 30–65 Jahre	Flun 2 mg (n = 19) Zol 20 mg (n = 20) Tag 1–2: Pla, Tag 3–7: Verum Tag 8–9: Pla	am Morgen nach der 1. und letzten (5.) Verumeinnahme	Gedächtnis: Amnesietest, DS Psychomotorik: GFM subjektive Tests: VAS	Flun 2 mg = Zol 20 mg, Vgl. nur mit Zol, KEIN PLAZEBO-Vergleich Flun 2 mg = Zol 20 mg, Vgl. nur mit Zol, KEIN PLAZEBO-Vergleich Flun 2 mg = Zol 20 mg, Vgl. nur mit Zol, KEIN PLAZEBO-Vergleich
Stanley u. Mitarb. 1987 [46] DB/PK/CO	(n = 12) gesund, 6 männlich, 6 weiblich Alter: 18–36 Jahre	Flun 1 mg Tema 10 mg Nitra 2,5 mg abendliche Einnahme über 7 Tage	am Morgen des 8. Testtages	Gedächtnis: DS Psychomotorik: CRT, CS, DSST Zeiteinschätzung	1 mg = Pla 1 mg = Pla 1 mg = Pla
Hofferberth 1986 [57] Studie 2 DB/PG	insgesamt (n = 14), gesund k. g. A.	Flun 2 mg (n = 7) Tema 20 mg (n = 7) abendliche Einnahme über 7 Tage	am Morgen des 4. und 10. Testtages	objektiver Test: SEM: Dauer, Latenz, PSV	2 mg > Tema 20 mg ↓ Dauer: Tag 4 (p = 0,024), Tag 10 (p = 0,001), Latenz Tag 4 (p = 0,004), Tag 10 (p = 0,002), PSV Tag (p = 0,004), Tag 10 (p = 0,001) im Vgl. zu Tema KEIN PLAZEBO-Vergleich
Schmidt u. Mitarb. 1986 [44] DB/PG	insgesamt (n = 32) an Insomnie leidend 20 männlich, 12 weiblich k. g. A.	Flun 2 mg (n = 21) Tema 20 mg (n = 16) abendliche Einnahme über 7 Tage	am Morgen des 8. Testtages	realer Fahrtst über 25 km Trackingtest	Flun 2 mg > Tema 20 mg, KEIN PLAZEBO-Vergleich Flun 2 mg = Tema 20 mg, KEIN PLAZEBO-Vergleich
Lader u. Mitarb. 1982 [58] DB/PK/CO	(n = 9) gesund Alter: 22–33 Jahre	Flun 0,5 mg Flun 1 mg abendliche Einnahme über 8 Tage	am Morgen des 1., 4. und 8. Testtages 10 und 13 h p. a. VAS: am Morgen jedes Testtages	Gedächtnis: DS objektiver Test: EEG Psychomotorik: CFF, DSST, FT, NCT, SCT, vRT subjektive Tests: VAS, MRS (Faktor 1)	0,5 mg = Pla, 1 mg = Pla 0,5 mg: ↓ Θ-Frequenz Tag 8, α-Frequenz Tag 8 (13 h), ↑ β-Frequenz Tag 8 (p < 0,05) 1 mg: ↓ Θ-Frequenz alle TzP, α-Frequenz alle TzP, ↑ β-Frequenz Tag 4 (13 h) Tag 8 k. g. A. 0,5 mg: ↑ SCT Tag 4 (10 h) (p < 0,05), ↓ DSST Tag 8 (13 h) (p < 0,05) 1 mg: ↑ DSST Tag 1 (13 h) (p < 0,05), ↓ CFF Tag 8 (10 h), DSST Tag 8 (13 h), FT Tag 4 (10 h), SCT Tag 1 (10 h) (p < 0,05) VAS: 0,5 mg: ↓ 2. + 5. Tag, 1 mg: ↓ 6. + 7. Tag, MRS: 0,5 mg: ↑ Tag 1–4 (13 h) (p < 0,05) 1 mg: ↓ Tag 4 (13 h) (p < 0,05)
Hindmarch 1977 [55] DB/PK/PG	insgesamt (n = 30) in 4 Gruppen, gesund 15 männlich 15 weiblich Alter: 20–48 Jahre	Flun 1 mg (n = 7) Flur 15 mg (n = 8) Nitra 5 mg (n = 8) Pla (n = 7) Tag 1–2: Pla, Tag 3–6: Verum Tag 7–10: Pla	am Morgen des 1., 3., 5., 7. und 11. Testtages	Psychomotorik: CFF, CRT Rechentest: SS subjektiver Test: LSEQ (BFM)	1 mg = Pla 1 mg: ↓ (p < 0,05) 1 mg = Pla
Hindmarch u. Mitarb. 1977 [56] DB/CO	(n = 7) gesund, 3 männlich, 4 weiblich Alter: 18–27 Jahre	Flun 1 mg Amylobarbiton 100 mg Dichloralphenazon 1300 mg abendliche Einnahme über 4 Tage	am 2. und 5. Morgen p. a.	Psychomotorik: CFF, CRT subjektiver Test: LSEQ (BFM)	1 mg = Baseline, Vgl. nur mit Baselinewerten, KEIN PLAZEBO-Vergleich 1 mg = Baseline, Vgl. nur mit Baselinewerten, KEIN PLAZEBO-Vergleich

BFM: Behavior Following Wakefulness, CFF: Critical Flicker Fusion Frequency, CO: Cross-Over, CRT: Choice Reaction Time, CS: Card Sorting, DB: Double Blind, DS: Digit Span, DSST: Digit-Symbol-Substitution-Test, EEG: Elektroenzephalographie, Flun: Flunitrazepam, Flur: Flurazepam, FT: Finger Tapping, GFM: Grünberger-Feinmotorik-Test, Hz: Hertz, k. g. A.: keine genauere Angabe, LSEQ: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire, MRS: Mood Rating Scale, n: Größe der Stichprobe, NCT: Number Cancellation Test, Nitra: Nitrazepam, p. a.: post applicationem, PG: Parallel-Gruppe, PK: plazebokontrolliert, Pla: Plazebo, PSV: Peak Saccadic Velocity, SCT: Symbol Copying Test, SEM: Saccadic Eye Movements, SS: Serial Subtraction of Sevens, Tema: Temazepam, TzP: Testzeitpunkte, VAS: Visuelle Analog Skalen, Vgl.: Vergleich, vRT: Visual Reaction Time, Zol: Zolpidem, ↓ signifikante Verschlechterung (Beurteilung im EEG s. Tab. 3, ↑ signifikante Verbesserung (Beurteilung im EEG s. Tab. 3), > größere Beeinträchtigung als Vergleichssubstanz

anderem im Sinne eines „High-Gefühls“ [6]. In einer Studie wurde auf signifikante interindividuelle Unterschiede in Bezug auf die Leistung hingewiesen [40].

Zusammenfassend zeigte sich nach 4 mg Flunitrazepam eine deutliche Leistungseinschränkung, die mit Ausnahme eines nicht signifikanten Befundes [40] in allen Tests nachweisbar war und ein Maximum nach 2 und 3 Stunden p. a. aufwies.

Residualwirkung von Flunitrazepam

Insgesamt 21 Studien (s. Tab. 3) untersuchten die Residualwirkung von Flunitrazepam am Morgen nach einmaliger, abendlicher Einnahme mit zwischenzeitlicher Nachtruhe in einem Dosisbereich von 1 bis 4 mg, wobei in elf Studien 1 mg, in zwölf Studien 2 mg und in zwei Studien 4 mg Flunitrazepam eingesetzt wurde. In einigen Studien war Flunitrazepam nicht primäres Forschungsobjekt, sondern wurde als aktives Verum eingesetzt [25,26,43,44].

Residualwirkung von 1 mg Flunitrazepam

10 der insgesamt 11 plazebokontrollierten Studien über 1 mg Flunitrazepam untersuchten an gesunden Probanden [25–27, 31,38,40,43,45,46], eine an Insomniepatienten [47]. In einer Studie wurde ein realer Fahrtstest [27], in zwei ein Fahrsimulator [25,26] und in einer ein Flugsimulator [45] eingesetzt. In vier Studien konnte bei gesunden Probanden in keinem Test eine Leistungseinschränkung [38,40,45 (Gruppe 2),46] für 1 mg Flunitrazepam am Morgen nach abendlicher Einnahme nachgewiesen werden. Am Fahrsimulator konnten nach 8 [26] und 10 Stunden p. a. [25], nicht jedoch nach 12 Stunden [25] signifikante Leistungseinbußen nach 1 mg Flunitrazepam gefunden werden. In einem Flugsimulationstest [45] wurden 7 Stunden p. a. bei erfahrenen Kampfpiloten keine Veränderungen im Vergleich zu Plazebo nachgewiesen. In einem realen Fahrtstest mit dem Messparameter Bremsreaktionszeit konnte keine signifikante Beeinträchtigung durch 1 mg Flunitrazepam nachgewiesen werden [27]. In objektiven Testverfahren war die Latenz der sakkadischen Augenbewegungen [25] 10 und 12 Stunden p. a. verlängert. Die Ergebnisse im Pharmako-EEG waren widersprüchlich; Sicard u. Mitarb. [45] fanden im Gegensatz zu Bond u. Lader [31] zu keiner Testzeit eine signifikante Abweichung von Plazebo. Im Trackingtest konnten in drei Studien keine Leistungseinbußen festgestellt werden [27,43,45], ebenso wenig im DSST [31,46]. In Bezug auf die Aufmerksamkeitsleistung [26,38,40,43], die mit verschiedenen Verfahren untersucht wurde, liegen unterschiedliche Ergebnisse vor, wobei jedoch nur am Wiener Determinationsgerät (WDG) [43] und im Aufmerksamkeitsbelastungstest d2 [26] eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zu Plazebo nachweisbar war. Auch die Reaktionszeit wurde mit verschiedenen Verfahren (CRT, SRT, WDG, WRG, Reaktionszeit im Informationsverarbeitungstest (IPT), Reaktionszeit auf auditive Reize) getestet [26,27,31,38,40,43,46], aber nur die Reaktionszeit im IPT [27], am WDG [43] und auf auditive Reize [31] war unter Flunitrazepam verlängert. Bei Insomniepatienten wurde unter 1 mg Flunitrazepam eine signifikante Beeinträchtigung im Sign-Crossing Test beschrieben [47]. Weitere signifikante Befunde sind die Abnahme der Tapping Rate im Finger Tapping [31] und eine Beeinträchtigung beim Symbolkopieren [31]. Bezüglich der Gedächtnisleistung ist der einzige signifikante Befund die Beeinträchtigung des „Free Recall“ nach einer halben bzw. drei Minuten [47], wobei dies jedoch nur an Insomniepatienten untersucht wurde. In der subjektiven Selbsteinschätzung nach Einnahme von 1 mg Flunitrazepam, die in insgesamt fünf Studien [26,27,31,45 (Gruppe 1),47] mittels VAS beurteilt wurde, konnte nur in einer Studie [26] eine Beeinträchtigung beschrieben werden. Die subjektive Aufwachqualität in der LSEQ unterschied sich nicht signifikant von Plazebo [27].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass am Morgen nach Einnahme von 1 mg Flunitrazepam den vorliegenden, uneinheitlichen Ergebnissen zufolge Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit vorliegen [25,26].

Residualwirkung von 2 mg Flunitrazepam

Insgesamt 12 Studien [28,31,38,40,42,44,48–53] untersuchten die Wirkung von 2 mg Flunitrazepam am Morgen nach abendlicher Einnahme, wobei zwei der Studien nicht plazebokontrolliert waren [44,48]. Zwei Studien [28,44] untersuchten an Insomniepatienten, eine nicht plazebokontrollierte Studie an chirurgischen Patienten [48] und die übrigen Studien an gesunden Probanden. In zwei Studien [28,44] wurden reale Fahrtests bei Insomniepatienten eingesetzt, wobei keine Beeinträchtigung der Fahrleistung, gemessen als Standard Deviation of the Lateral Position (SDLP), nach 2 mg Flunitrazepam im Vergleich zu Plazebo bzw. im Vergleich mit 20 mg Temazepam nachgewiesen wurde [28,44]. Bezüglich der Aufmerksamkeitsleistung konnte bei gesunden Probanden in unterschiedlichen Tests in keiner Studie [38,40,49] eine signifikante Beeinträchtigung im Vergleich zu Plazebo gefunden werden. Im Durchstreichtest von Zahlen (NCT) fanden Mattmann u. Mitarb. [50] im Gegensatz zu Bond u. Lader [31] eine signifikante Verschlechterung der Leistung. Bezüglich der Messung der Reaktionszeit (WRG, SRT, CRT, RT auf auditive Reize) [31,38,40,42,49,52,53] zeigte sich als einziges signifikantes Ergebnis eine Verlängerung der CRT in einer Studie [49]. Die Ergebnisse im DSST [31,49,53] waren uneinheitlich, wobei nur bei Bensimon u. Mitarb. [49] eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zu Plazebo beschrieben wurde. Uneinheitlich sind auch die Ergebnisse zur CFF: In zwei Studien [49,52] wurde eine Abnahme der CFF, in einer Studie [53] keine Abweichung gegenüber Plazebo nachgewiesen. Auch die Tapping Rate war in einer Studie [31] unter 2 mg Flunitrazepam beeinträchtigt, in einer anderen jedoch nicht [63]. Im Trackingtest wurde in zwei plazebokontrollierten Studien [42,52] bei gesunden Probanden keine signifikante Leistungseinbuße festgestellt. Im Vergleich zu 20 mg Temazepam fand sich jedoch unter 2 mg Flunitrazepam bei Insomniepatienten eine Verschlechterung der Leistung im Trackingtest [44]. In den folgenden jeweils nur einmal eingesetzten übrigen psychomotorischen Tests konnte eine signifikante Leistungseinschränkung im Vergleich zu Plazebo gefunden werden: Kartensortieren (CS) [31], Nagelbretttest (Pegboard) [51] und Symbolkopieren (SCT) [31]. Bezüglich der objektiven Testverfahren war die Leistung im Maddox Wing Test nach Einnahme von 2 mg Flunitrazepam im Vergleich zu Baselinewerten und 2 mg Lormetazepam in einer nicht-plazebokontrollierten Studie verschlechtert [48]. Im EEG konnte in zwei Studien [31,51] eine Beeinflussung durch 2 mg Flunitrazepam festgestellt werden, wobei Ott [51] nur das β -Frequenzband analysierte. Hinsichtlich der Gedächtnisleistung wurden unterschiedliche Ergebnisse berichtet: Sowohl das Langzeitgedächtnis („Delayed Recall“: DR) [28,38,49], das Kurzzeitgedächtnis („Immediate Recall“: IR) [28,49] als auch die Leistung im CMT [40] und den Trigrammen [40] waren beeinträchtigt. Demgegenüber konnte weder im Digit Span Test [38,40], im Prose Recall (PR) [38], in der Delayed Recognition (DRG) [49] noch in der Wörterassoziation [40] eine signifikante Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung durch 2 mg Flunitrazepam am Morgen nach Einnahme nachgewiesen werden. Übereinstimmung bieten die Ergebnisse der subjektiven Tests: In allen Studien, die subjektive Ver-

fahren einsetzten, konnte eine signifikante Beeinträchtigung in den VAS gefunden werden [31,49,50,52,53]. Bei Insomniepatientinnen zeigte sich eine signifikante Müdigkeit in der subjektiven Stanford Sleepiness Scale (SSS) [28] am Morgen nach Einnahme von 2 mg Flunitrazepam.

Zusammenfassend kann über die Residualwirkung von 2 mg Flunitrazepam gesagt werden, dass bei uneinheitlichen Ergebnissen über Leistungseinbußen häufiger als unter 1 mg berichtet wurde und die subjektive Müdigkeit ein konsistenter Befund war. In realen Fahrttests fand sich jedoch keine signifikante Beeinträchtigung [28,44].

Residualwirkung von 4 mg Flunitrazepam

Zwei plazebokontrollierte Studien [38,40] untersuchten auch die Residualwirkung von 4 mg Flunitrazepam an gesunden Probanden. In beiden Studien konnten keine Abweichungen gegenüber Plazebo in einem Aufmerksamkeitstest und am WRG nachgewiesen werden. Die Gedächtnisleistung war in gewissen Tests signifikant beeinträchtigt. In beiden Studien wurden auch 1 mg und 2 mg Flunitrazepam untersucht, und keine Dosis zeigte in der Psychomotorik signifikante Veränderungen.

Wirkung von Flunitrazepam nach subchronischer Applikation (Mehrfachapplikation)

Insgesamt sieben Studien [44,46,54–58] (s. Tab. 4) untersuchten die Wirkung von Flunitrazepam nach Mehrfachapplikation in einem Dosisbereich von 0,5 bis 2 mg pro Tag, eingenommen über 4 bis 8 Tage. Vier der sieben Studien [44,54,56,57], in denen Flunitrazepam nur mit anderen Wirkstoffen bzw. mit den Baselinewerten verglichen wurde, waren nicht plazebokontrolliert. Zwei Studien [44,54], die nicht plazebokontrolliert waren, wurden an Insomniepatienten, die übrigen fünf an gesunden Probanden durchgeführt. In einer Studie ohne Plazebo-Vergleich wurde ein realer Fahrttest eingesetzt [44].

Wirkung von 0,5 mg Flunitrazepam nach Mehrfachapplikation

Die Wirkung von 0,5 mg Flunitrazepam wurde nur in einer plazebokontrollierten Studie [58] an Gesunden untersucht. An signifikanten Ergebnissen wurden EEG-Veränderungen, eine Verschlechterung im DSST aber auch eine Verbesserung der Leistung im SCT und eine Steigerung der subjektiven Aufmerksamkeit im MRS an verschiedenen Testtagen beschrieben.

Wirkung von 1 mg Flunitrazepam nach Mehrfachapplikation

Insgesamt vier Studien [46,55,56,58] mit unterschiedlichem Studiendesign wurde die Wirkung von 1 mg Flunitrazepam nach Mehrfachapplikation an gesunden Testpersonen untersucht. In zwei Studien [46,56] konnten in keinem Test signifikante Befunde erhoben werden. Die Befunde der beiden übrigen plazebokontrollierten Studien [55,58] sind uneinheitlich. Lader u. Mitarb. [58] konnten im Gegensatz zu Hindmarch [56] eine signifikante Abnahme der CFF am 8. Tag nachweisen. Hindmarch [56] fand als einzigen signifikanten Effekt eine Beeinträchtigung in einem Rechentest. Lader u. Mitarb. [58] fanden EEG-Veränderungen und eine Verschlechterung der Leistung im DSST, FT und SCT. Die Ergebnisse der subjektiven Tests sind widersprüchlich [55,58]. Stanley u. Mitarb. [46] beschrieben signifikante individuelle Unterschiede in Bezug auf die Leistung unter Flunitrazepam.

Wirkung von 2 mg Flunitrazepam nach Mehrfachapplikation

In insgesamt drei Studien [44,54,57] wurde die Wirkung von 2 mg Flunitrazepam nach Einnahme über 3 bis 7 Tage an Insomniepatienten [44,54] bzw. an gesunden Probanden [57] untersucht, wobei keine der Studien plazebokontrolliert war. In einer Patientenstudie [44] war die Leistung im realen Fahrttest signifikant schlechter als nach 20 mg Temazepam. Hofferberth [57] beschrieb im Vergleich zu 20 mg Temazepam nach 2 mg Flunitrazepam eine signifikante Abnahme der Vigilanz anhand der sakkadischen Augenbewegungen. Im Vergleich zu 20 mg Zolpidem [54] konnten weder in den Gedächtnistests noch im Grünberger Feinmotorik Test (GFM) Unterschiede beschrieben werden.

Eine befriedigende Beurteilung der Leistung nach Mehrfachapplikation von Flunitrazepam erscheint mit dieser Datenlage nicht möglich.

Diskussion

Die Unterschiede hinsichtlich der Testverfahren und deren Varianten, der Probandenkohorte (Gesunde oder – vor allem in Studien mit Mehrfachapplikation – Insomniepatienten), der Studiendesigns, der Dosierungen und die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien machen es schwierig ein einheitliches Bild über die Wirkung von Flunitrazepam auf die Psychomotorik bzw. auf die Fahrtüchtigkeit zu erhalten. Es sei festgehalten, dass in einem Großteil der bearbeiteten Studien nicht primär auf die Fahrtüchtigkeit hin untersucht wurde, jedoch die eingesetzten Testverfahren auch für die Beurteilung der Fahrtüchtigkeit herangezogen werden können [29]. Die unterschiedlichen Meinungen in Bezug auf den Stellenwert der einzelnen Tests werfen auch Probleme hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse auf. In vielen hier zitierten Arbeiten kommt jedoch das Schlüsselwort „Driving Ability“ in Titel oder Abstract nicht vor. Ihre Resultate sind aber ebenso uneinheitlich, wie die jener Studien, die sich explizit mit der Fahrtüchtigkeit auseinandersetzen [26–28,38,44].

Prinzipiell erscheint es sinnvoll, auf mehreren Ebenen zu untersuchen. Damit ist gemeint, dass in einer Studie semiobjektive Testverfahren wie psychometrische Labortests, objektive Verfahren wie das Pharmako-EEG und subjektive Testverfahren wie Visuelle Analogskalen (VAS) kombiniert werden sollten, um Ergebnisse in einer Ebene nicht überzuinterpretieren [59,60]. Jedoch wurde nur in wenigen Studien [5,6,31,45,58] in allen drei Ebenen gleichzeitig untersucht, wobei in keiner Studie eine Korrelation zwischen allen Ebenen beschrieben wurde. Zusätzlich wäre ein realer Fahrttest wünschenswert, wobei in keiner Studie ein solcher als vierte Messebene durchgeführt wurde.

Besonders relevant ist eine mögliche Müdigkeit oder Leistungsreduktion am Morgen nach abendlicher Einnahme (Residualwirkung) durch Flunitrazepam als Schlafmittel. Nach 1 mg Flunitrazepam gehen einige Autoren aufgrund der Ergebnisse ihrer Studien [25–27,31,43,47] von einer Beeinträchtigung am Morgen nach Einnahme aus. Im Gegensatz dazu ist für andere Autoren [37,38,40,46] eine Beeinträchtigung durch 1 mg Flunitrazepam am Morgen nach Einnahme wenig wahrscheinlich. Ein „Hang-over-Effekt“ (Überhang der sedierenden Wirkung) wird unter

höheren Dosen wahrscheinlicher. Die sieben Studien über die Wirkung von Flunitrazepam nach Mehrfachapplikation, von denen nur drei [46,55,58] plazebokontrolliert waren, sind hinsichtlich der Methodik inhomogen und die Ergebnisse sind zu uneinheitlich um eine befriedigende, zusammenfassende Beurteilung für die Wirkung von Flunitrazepam nach Mehrfachapplikation formulieren zu können.

Eine mögliche Alternative für Flunitrazepam stellt das Imidazopyridin Zolpidem dar. Vier Übersichtsarbeiten zufolge ist eine mögliche Residualwirkung von Zolpidem in der empfohlenen therapeutischen Dosis am Morgen nach der Einnahme unwahrscheinlich [61–64]. Betreffend die Residualwirkung anderer Benzodiazepinhypnotika wie Triazolam, Lormetazepam oder Nitrazepam ist eine umfassende Beurteilung ähnlich schwierig wie für Flunitrazepam [60].

Generell muss kritisiert werden, dass die Mehrzahl der Studien an gesunden jungen Probanden durchgeführt wurde, obwohl man weiß, dass ältere Menschen auf die sedierenden Effekte von Benzodiazepinhypnotika empfindlicher reagieren, wie es unter Flurazepam [65] bzw. Triazolam [66] nachgewiesen wurde, und Benzodiazepine wegen Schlafstörungen bei Älteren häufig verordnet werden. Insbesondere langwirksame Benzodiazepinderivate tragen sowohl experimentellen als auch epidemiologischen Studien zufolge bei älteren Kraftfahrern zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit bei [67]. Der Großteil der Studien ($n = 25$) wurde an gesunden Probanden und nicht an Insomniepatienten ($n = 4$) durchgeführt. Dies ist insofern interessant, da Menschen, die unter Schlafstörungen leiden, durch die Grundkrankheit selbst in für die Fahrtüchtigkeit relevanten Aspekten beeinträchtigt sein können [68]. Es ist bekannt, dass nicht nur Müdigkeit, sondern auch überhöhte Erregung und Anspannung das Leistungsvermögen reduzieren können. Durch eine wirksame Therapie mit Benzodiazepinen ist es denkbar, dass sich indirekt auch das Leistungsvermögen verbessern kann. Dujardin u. Mitarb. [47] fanden allerdings bei nicht vorbehandelten Insomniekranken nach Einnahme von 1 mg Flunitrazepam trotz einer signifikanten Besserung in den Schlafparametern eine Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses und der Konzentration am Morgen nach Einnahme. Ebenso ist bei Abhängigen das Zustandbild unter therapeutischen Dosen von Benzodiazepinen wegen einer Toleranzentwicklung anders zu bewerten [1,6].

Im Hinblick auf die Etablierung von Grenzwerten von Medikamentenkonzentrationen für Verkehrsteilnehmer ist anzumerken, dass experimentellen Studien zufolge der Plasmaspiegel von Benzodiazepinen nicht in allen Tests mit dem Grad der Beeinträchtigung korreliert [69,70]. Demgegenüber fanden die Autoren einer rezenten epidemiologischen Studie [71] an beeinträchtigten Fahrzeuglenkern eine positive Konzentrations-Wirkungs-Korrelation, speziell für Diazepam und Flunitrazepam. Bekanntermaßen gibt es bezüglich der Wirkung von Benzodiazepinen große interindividuelle Unterschiede [40,46]. Darüber hinaus werden die Effekte von Benzodiazepinen durch das Vigilanzniveau zum Einnahmezeitpunkt oder durch ein etwaiges Toleranzphänomen (Gewöhnung) [1] modifiziert, so dass Grenzwerte für Benzodiazepinderivate im Straßenverkehr bei behandelten Patienten aus psychiatrischer Sicht problematisch erscheinen.

Die Frage, inwieweit Erkenntnisse psychometrischer Labortests mit dem Vorteil exakter Mess- und Reproduzierbarkeit überhaupt auf die komplexe Realsituation im Straßenverkehr übertragbar sind, wird seit langem kontrovers diskutiert. Unbestreitbar fehlt den Labortests der Aspekt des Risikoverhaltens in der realen Situation. Fahrtests auf der Straße [28,72], die wegen rechtlicher Probleme selten durchgeführt werden, kommen den realen Umständen näher und messen eher die relevante Kombination von Leistungskomponenten. Obendrein läuft das Lenken eines Fahrzeuges nach Automatismen ab, und selbst wenn man der Testperson die Möglichkeit gibt, sich mit dem Test vertraut zu machen, erreicht man niemals eine „Beziehung“ zum Testverfahren, die jener zum routinemäßigen Fahren entspricht. Eine Autobahnfahrt drängt sich zur Prüfung des Einflusses von sedierenden Substanzen auf, weil Schläfrigkeit und Sedierung leichter in einem längeren und monotoneren Test überprüfbar sind, nimmt jedoch viel Zeit in Anspruch [73].

Zur Akutwirkung von Flunitrazepam liegen keine Studien mit realen Fahrtests vor. Bei der Untersuchung der Residualwirkung wurden in den realen Fahrtests unter unterschiedlichen Dosierungen von Flunitrazepam keine signifikanten Leistungseinbußen beschrieben [27,28,44]. Demgegenüber berichteten Vermeeren u. Mitarb. [28], dass zwei für uns nicht verfügbaren Studien [74,75] zufolge die Fahrleistung (SDLP) von Insomniepatientinnen in einem realen Fahrtest am Morgen nach Einnahme von 2 mg Flunitrazepam signifikant verschlechtert war. Nach Mehrfachapplikation beschrieben Schmidt u. Mitarb. [44] im Vergleich zu 20 mg Temazepam eine Leistungseinbuße unter 2 mg Flunitrazepam im realen Fahrtest bei Insomniepatienten.

Fahrsimulationstests (eine Variante der Labortests) wurden in den vorliegenden Studien nur zweimal eingesetzt [25,26], wobei in beiden Studien eine signifikante Verschlechterung der Leistung am Morgen nach Einnahme von 1 mg Flunitrazepam bei gesunden Probanden beschrieben wurde. Labortests haben den Vorteil, schnell durchführbar, wenig aufwändig und wiederholbar zu sein. Sie erlauben es auch, bestimmte Effekte isoliert zu messen [29,76]. Betreffend die verkehrsmedizinisch relevanten Wirkungen von Benzodiazepinderivaten wurden verschiedene Tests als valide diskutiert. Nach Stone [77] sind der Digit-Symbol-Substitution-Test (DSST), Durchstreichtests (LCT, NCT) und Rechentests die geeignetsten Tests, um eine durch Benzodiazepine bedingte, mögliche Verschlechterung der kognitiven Leistungen zu erkennen. Hindmarch [29,78] entwickelte ein Informationsverarbeitungs-Modell und empfahl Tests, welche verschiedene Komponenten der Informationsverarbeitung bei Einnahme von sedierenden Substanzen untersuchen: CFF, CRT, DS, DSST, LCT, Rechentests und einige andere Tests wie Trackingtests. Auch Kartensortiertests (CS) [29] und die Messung der subjektiven Zeiteinschätzung [79] gelten als Benzodiazepin-sensitiv. In den hier bearbeiteten Studien über Flunitrazepam wurden einige der empfohlenen Tests häufig [CFF ($n = 8$), CRT ($n = 8$), DS ($n = 6$), DSST ($n = 6$), SRT ($n = 7$), Trackingtests ($n = 5$)] andere selten [beispielsweise CS ($n = 2$), Durchstreichtests: LCT, NCT ($n = 3$), Rechentests ($n = 1$), Zeiteinschätzung ($n = 1$)] eingesetzt. Folgende Tests entsprechen den Empfehlungen nach Staak u. Mitarb. [34] für psychologische Testverfahren bei der Prüfung von Arzneimitteln im Straßenverkehr, die jedoch in den in der vorliegenden Arbeit aufscheinenden Studien nur selten eingesetzt wurden: Auf-

merksamkeitsbelastungstest d2, Wahlreaktionszeit am Determinationsgerät, Vigilanz und geteilte Aufmerksamkeit am Aufmerksamkeitsprüfergerät, Trackingleistung und gleichzeitige Signalerfassung (Fahrsimulator). Versuche, die Testverfahren zu standardisieren [80,81], haben sich in der Realität – wie die große Divergenz zwischen den einzelnen Studien beweist – nicht durchgesetzt.

Aber auch objektive Verfahren wie die Messung der sakkadischen Augenbewegungen sind manchen Autoren [33] zufolge sensitive Tests zur Überprüfung der Leistungsbeeinträchtigung nach Benzodiazepineinnahme und wurden in zwei der hier bearbeiteten Studien [25,57] eingesetzt, wobei ein sedierender Effekt nachgewiesen werden konnte. Besonders die computerisierten EEG-Analysen (Pharmako-EEG) gelten als hochsensitiv für den Nachweis einer Minderung der Vigilanz [32]. Sie können subtile Veränderungen der Hirnfunktion anzeigen, die noch keine Effekte auf das Verhalten haben müssen. In den vorliegenden Studien wurde das EEG in vier Studien [31,45,51,58] eingesetzt und dabei unterschiedliche Ergebnisse berichtet. Auch der in zwei Studien [5,6] eingesetzte Maddox-Wing-Test kann zu den objektiven Methoden gerechnet werden.

Über die Wirkung von Flunitrazepam auf die Fahrtüchtigkeit konnte trotz der Fülle an gesammelten Daten kein Konsens gefunden werden. Die vermutete beeinträchtigende Wirkung von Flunitrazepam konnte nicht in aller Deutlichkeit bestätigt, aber auch keineswegs widerlegt werden. Weitere Versuche, eine in die Praxis umsetzbare Standardisierung der Testverfahren sowie der Studiendesigns zu unternehmen, wären im Hinblick auf die bessere Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien und damit einer effizienteren Gesamtbeurteilung bis hin zu einer Metaanalyse wünschenswert.

Literatur

- Woods JH, Winger G. Abuse liability of Flunitrazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17 (Suppl. 2): 1S–57S
- Busto U, Bendayan R, Sellers EM. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 1–26
- Jochimsen R, Breimer DD. Pharmacokinetics of benzodiazepines: metabolic pathways and plasma level profiles. *Curr Med Res Opin* 1984; 8: 60–79
- Owen RT, Tyrer P. Benzodiazepine dependence: a review of the evidence. *Drugs* 1983; 25: 385–398
- Farré M, Terán MT, Camí J. A comparison of the acute behavioural effects of flunitrazepam and triazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1996; 125: 1–12
- Farré M, Terán MT, Roset PN, Mas M, Torrens M, Camí J. Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. *Psychopharmacology* 1998; 140: 486–495
- Keup W. Flunitrazepam (Rohypnol) – führend beim Missbrauch unter den Benzodiazepin-Derivaten. *Sucht* 1992; 38: 3–6
- Barnas C, Rossmann M, Rössler H, Reimer Y, Fleischhacker WW. Benzodiazepines and other psychotropic drugs abused by patients in a methadone maintenance program: familiarity and preference. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 397–402
- Navaratnam V, Foong K. Adjunctive drug use among Opiate addicts. *Curr Med Res Opin* 1990; 11: 611–619
- San L, Tato J, Torrens M, Castillo C, Farré M, Camí J. Flunitrazepam consumption among Heroin addicts admitted for inpatient detoxification. *Drug Alcohol Depend* 1993; 32: 281–286
- Calhoun SR, Wesson DR, Galloway GP, Smith DE. Abuse of Flunitrazepam (Rohypnol) and other benzodiazepines in Austin and South Texas. *J Psychoact Drugs* 1996; 28: 183–189
- Krüger HP, Schulz E, Magerl H. Medikamenten- und Drogennachweis bei verkehrsunfalligen Fahrern. *Roadside Survey. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen, Mensch und Sicherheit*. 1996; Heft M 60
- Augsburger M, Rivier L. Drugs and alcohol among suspected impaired drivers in Canton de Vaud (Switzerland). *Forensic Sci Int* 1997; 85: 95–104
- Lillesunde P, Korte T, Michelson L, Portman M, Pikkarainen J. Drugs usage of drivers suspected of driving under the influence of alcohol and/or drugs. A study of one week's samples in 1979 and 1993 in Finland. *Forensic Sci Int* 1996; 77: 119–129
- Skurtveit S, Christophersen AS, Morland J. Female drivers suspected for drunken or drugged driving. *Forensic Sci Int* 1995; 75: 139–148
- Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacDonald TM. Association of road-traffic accidents with Benzodiazepine use. *Lancet* 1998; 353: 1331–1336
- Currie D, Hashemi K, Fothergill J, Findlay A, Harris A, Hindmarch I. The use of antidepressants and benzodiazepines in the perpetrators and victims of accidents. *Occup Med (Lond)* 1995; 45: 323–325
- Neutel CI. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 239–244
- Fortenberry JC, Brown DB, Shevlin LT. Analysis of drug involvement in traffic fatalities in Alabama. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1986; 12: 257–267
- Gjerde H, Beylich KM, Morland J. Incidence of alcohol and drugs in fatally injured car drivers in Norway. *Accid Anal Prev* 1993; 25: 479–483
- Mercer GW, Jeffery WK. Alcohol, drugs, and impairment in fatal traffic accidents in British Columbia. *Accid Anal Prev* 1995; 27: 335–343
- Druid H, Holmgren P, Ahlner J. Flunitrazepam: an evaluation of use, abuse and toxicity. *Forensic Sci Int* 2001; 122: 136–141
- Honkanen R, Ertama L, Linnoila M, Alha A, Lukkaria I, Karlsson M, Kiviluoto O, Puro M. Role of drugs in traffic accidents. *Br Med J* 1980; 281: 1309–1312
- Thomas RE. Benzodiazepine use and motor vehicle accidents: Systematic review of reported association. *Can Fam Physician* 1998; 44: 799–808
- Bocca ML, Le Doze F, Etard O, Pottier M, L'Hoste J, Denise P. Residual effects of zolpidem 10 mg and zopiclone 7.5 mg versus flunitrazepam 1 mg and placebo on driving performance and ocular saccades. *Psychopharmacology* 1999; 143: 373–379
- Gerhard U, Linnenbrink N, Georghiadou C, Hobi V. Vigilanzmindernde Effekte zweier pflanzlicher Schlafmittel. *Schweizer Rundschau für Medizin (Praxis)* 1996; 85: 473–481
- Harrison C, Subhan Z, Hindmarch I. Residual effects of zopiclone and benzodiazepine hypnotics on psychomotor performance related to car driving. *Drugs Exp Clin Res* 1985; XI: 823–829
- Vermeeren A, O'Hanlon JF, DeClerk AC, Kho L. Acute effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep, memory and driving performance, compared to those of partial sleep deprivation and placebo. *Acta Ther* 1995; 21: 47–64
- Hindmarch I. Psychomotor function and psychoactive drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 189–209
- Curran HV. Benzodiazepines, memory and mood: a review. *Psychopharmacology* 1991; 105: 1–8
- Bond AJ, Lader MH. Residual effects of flunitrazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2: 143–150
- Saletu B, Grünberger J, Taeuber K, Nitsche V. Relation between pharmacodynamic and -kinetics: EEG and psychometric studies with cinolazepam and nomifensine. In: Hermann. *EEG in Drug Research*. Stuttgart, New York: Gustav Fischer, 1982: 89–111
- Griffiths AN, Marshall RW, Richens A. Saccadic eye movement analysis as a measure of drug effects on human performance. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 73S–82S
- Staa M, Hobi V, Berghaus G. Testverfahren zur Überprüfung des Einflusses von Arzneimitteln auf die Verkehrssicherheit – Medizinischer Schwerpunkt. In: Dilling J, Friedel B. 8305/2., Bergisch Gladbach, Bundesanstalt für Straßenwesen. *Forschungsberichte der BASt – Unfallforschung*. 1988: 1–195
- Berghaus G. *Persönliche Mitteilung*. 1998
- Kasper S, Volz HP. *Psychiatrie compact*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003

- 37 Allain H, Patat A, Lieury A, Le Coz F, Janus C, Ménard G, Gandon JM. Comparative study of the effects of zopiclone (7.5 mg), zolpidem, flunitrazepam and a placebo on nocturnal cognitive performance in healthy subjects, in relation to pharmacokinetics. *Eur Psychiatry* 1995; 10 (Suppl 3): 129s–135s
- 38 Bareggi SR, Ferini-Strambi L, Pirola R, Smirne S. Impairment of memory and plasma flunitrazepam levels. *Psychopharmacology* 1998; 140: 157–163
- 39 Ingum J, Bjørklund R, Bjørnboe A, Christophersen AS, Dahlin E, Mørland J. Relationship between drug plasma concentrations and psychomotor performance after single doses of ethanol and benzodiazepines. *Psychopharmacology* 1992; 107: 11–17
- 40 Smirne S, Ferini-Strambi L, Pirola R, Tancredi O, Franceschi M, Pinto P, Bareggi SR. Effects of flunitrazepam on cognitive functions. *Psychopharmacology* 1989; 98: 251–256
- 41 Wickstrom E, Godtliebsen OB. The effects of quazepam, triazolam, flunitrazepam and placebo, alone and in combination with ethanol, on day-time sleep, memory, mood and performance. *Hum Psychopharmacol* 1988; 3: 101–110
- 42 Linnoila M, Erwin CW, Brendle A, Logue P. Effects of alcohol and flunitrazepam on mood and performance in healthy young men. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 430–435
- 43 Kuhlmann J, Berger W, Podzuweit H, Schmidt U. The influence of valerian treatment on “reaction time, alertness and concentration” in volunteers. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 235–241
- 44 Schmidt U, Brendemühl D, Ruther E. Aspects of driving after hypnotic therapy with particular reference to temazepam. *Acta Psychiatr Scand* 1986; (Suppl 332): 112–118
- 45 Sicard BA, Trocherie S, Moreau J, Vieillefond H, Court LA. Evaluation of zolpidem on alertness and psychomotor abilities among aviation ground personnel and pilots. *Aviat Space Environ Med* 1993; 64: 371–375
- 46 Stanley RO, Tiller JWG, Adrian J. The psychomotor effects of single and repeated doses of hypnotic benzodiazepines. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 317–323
- 47 Dujardin K, Guieu JD, Leconte-Lambert C, Leconte P, Borderies P, de La Giclais B. Comparison of the effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep structure and daytime cognitive functions: A study of untreated insomniacs. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 14–18
- 48 Rettig HC, Zuurmond WWA, Leeuwen L van. Quality of sleep and psychomotor performance after lorazepam or flunitrazepam: a randomized and double-blind study. *J Drugtherapy Res* 1988; 13: 141–144
- 49 Bensimon G, Foret J, Warot D, Lacomblez L, Thiercelin JF, Simon P. Day-time wakefulness following a bedtime oral dose of zolpidem 20 mg, flunitrazepam 2 mg and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 463–469
- 50 Mattmann P, Loepfe M, Scheitlin T, Schmidlin D, Gerne M, Strauch I, Lehmann D, Borbély AA. Day-time residual effects and motor activity after three benzodiazepine hypnotics. *Arzneimittelforschung* 1982; 32: 461–465
- 51 Ott H. Are electroencephalographic and psychomotor measures sensitive in detecting residual sequelae of benzodiazepine hypnotics? *Psychopharmacology* 1984; (Suppl 1): 133–151
- 52 Seppälä T, Nuotto E, Dreyfus JF. Drug-alcohol interactions on psychomotor skills: Zopiclone and Flunitrazepam. *Pharmacology* 1983; 27 (Suppl 2): 127–135
- 53 Short TG, Galletly DC. Acute tolerance from benzodiazepine night sedation. *Anaesthesia* 1991; 46: 929–931
- 54 Frattola L, Maggioni M, Cesana B, Priore P. Double blind comparison of zolpidem 20 mg versus flunitrazepam 2 mg in insomniac in-patients. *Drugs Exp Clin Res* 1990; XVI: 371–376
- 55 Hindmarch I. A repeated dose comparison of three benzodiazepine derivatives (nitrazepam, flurazepam and flunitrazepam) on subjective appraisals of sleep and measures of psychomotor performance the morning following night-time medication. *Acta Psychiatr Scand* 1977; 56: 373–381
- 56 Hindmarch I, Parrott AC, Arenillas L. A repeated dose comparison of dichloralphenazone, flunitrazepam and amylobarbitone sodium on some aspects of sleep and early morning behaviour in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 229–233
- 57 Hofferberth B. Saccadic eye movements as a measure of residual effects: temazepam compared with other hypnotics. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74 (Suppl. 332): 105–111
- 58 Lader M, Melhuish A, Harris P. Residual effects of repeated doses of 0.5 and 1 mg flunitrazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 135–140
- 59 Charlier CJ, Maes VA, Smet HC, Verrstraete A, Wennig R. Influence des médicaments sur les capacités de conduite – Etude de la littérature. In: van Den Meersschaut C. 1. Brussel, Institut Belge pour la Sécurité Routière asbl. 1999 (IBSR)
- 60 Kaufmann RM. Medikamente und Fahrtüchtigkeit – Klassifizierung von Benzodiazepinderivaten nach pharmakologischen und verkehrsmedizinischen Gesichtspunkten. Dissertation, Institut für Gerichtliche Medizin der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck. 2002: 1–220
- 61 Darcourt G, Pringuey D, Salliere D, Lavoisy J. The safety and tolerability of zolpidem – an update. *J Psychopharmacol* 1999; 13: 81–93
- 62 DeClerk AC, Bisslerbe JC. Short-term safety profile of zolpidem: objective measures of cognitive effects. *Eur Psychiatry* 1997; 12 (Suppl 1): 15s–20s
- 63 Lader M, Hindmarch I. Memory, psychomotor and cognitive functions after treatment with zolpidem. In: Freeman H, Puech AJ, Roth T. eds.: Zolpidem an update of its pharmacological properties and therapeutic place in the management of insomnia. Paris: Elsevier, 1996: 59–71
- 64 Uden M, Roth Schechter B. Next day effects after nighttime treatment with zolpidem: A review. *Eur Psychiatry* 1996; 11 (Suppl. 1): 21S–30S
- 65 Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Mac Laughlin DS, Shader RI. Kinetics and clinical effects of flurazepam in young and elderly noninsomniacs. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 475–486
- 66 Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, Engelhardt N, Gouthro TA, Shader MD. Sensitivity to triazolam in the elderly. *N Engl J Med* 1991; 324: 1691–1698
- 67 Ray WA, Thapa PB, Shorr RI. Medications and the older driver. *Clin Geriatr Med* 1993; 9: 413–438
- 68 Roth T, Ancoli-Israel S. Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. II. *Sleep* 1999; Suppl 2: S354–S358
- 69 Ellinwood EH, Heatherly DG. Benzodiazepines, the popular tranquilizers: Dynamic of effect on driving skills. *Accid Anal Prev* 1985; 17: 283–290
- 70 Kunsman GW, Manno JE, Manno BR, Kunsman CM, Przekop MA. The use of microcomputer-based psychomotor tests for the evaluation of benzodiazepine effects on human performance: a review with emphasis on temazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 289–301
- 71 Bramness JG, Skurtveit S, Mørland J. Clinical impairment of benzodiazepines-relation between benzodiazepine concentrations and impairment in apprehended drivers. *Drug Alcohol Depend* 2002; 68: 131–141
- 72 de Gier JJ. Driving tests with patients. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 103S–108S
- 73 Ramaekers JG, Veggel LM van, O’Hanlon JF. A cross-study of the effects of moclobemide and brofaromine on actual driving performance. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17 (Suppl 1): S9–S18
- 74 Volkerts ER, Vries G de, Wiethof M, Meyer T, O’Hanlon JF. Loprazolam and flunitrazepam’s residual effects upon actual driving performance. Technical Report VK 83–04. University of Groningen, Netherlands: Traffic Research Centre, 1983
- 75 Volkerts ER, Louwers JW, Gloerich ABM, Brookhuis KJ, O’Hanlon JF. Zopiclone’s residual effects upon actual driving performance versus those of nitrazepam and flunitrazepam. Technical Report VK 84–10. University of Groningen, Netherlands: Traffic Research Centre, 1984
- 76 Irving A, Jones W. Methods for testing impairment of driving due to drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 61–66
- 77 Stone BI. Pencil and paper tests—sensitivity to psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 15S–20S
- 78 Hindmarch I, Ott H, Roth T. Sleep, benzodiazepines and performance. “Experimental Methodologies and Research Prospects”. Heidelberg: Springer Verlag, 1984
- 79 Wittenborn JR, Flaherty CF, Hamilton LW, Schiffman RT, McGough WE. The effect of minor tranquilizers on psychomotor performance. *Psychopharmacology* 1976; 47: 281–286
- 80 Berghaus G, Staak M. Testverfahren zur Überprüfung des Einflusses von Arzneimittelaufnahme auf die Fahrsicherheit. *Beitr Gerichtl Med* 1988; 46: 67–70
- 81 Ferrara SD. Quality assurance and standardization of empirical trials on drugs and driving. Proceedings of the 12th international conference on alcohol, drugs and traffic safety. Köln, 1992